

Hemochromatose en gewrichten

Merdan Saritas, Reumatoloog
09 februari 2019



zuyderland

Hemochromatose en gewrichten

- Begrippen
- Casuïstiek
- Introductie
- Pathogenese
- Klinische kenmerken
- Beeldvorming
- Behandeling
- Samenvatting

Quiz

- Hemochromatose komt vaker voor bij
 - Mannen
 - Vrouwen

Quiz

- Hemochromatose komt vaker voor bij
 - **Mannen**
 - Vrouwen

Quiz

- Kans op artritis bij onbehandelde hemochromatose
 - 25%
 - 50%
 - 75%
 - 100%

Quiz

- Kans op artritis bij onbehandelde hemochromatose
 - 25%
 - **50%**
 - 75%
 - 100%

Quiz

- Welke vingers zijn het meeste aangedaan bij hemochromatose
 - Wijsvinger, middelvinger
 - Middelvinger, ringvinger
 - Ringvinger, pink
 - Duim

Quiz

- Welke vingers zijn het meeste aangedaan bij hemochromatose
 - **Wijsvinger, middelvinger**
 - Middelvinger, ringvinger
 - Ringvinger, pink
 - Duim

Quiz

- Welk geneesmiddel wordt niet gebruikt bij de behandeling van secundaire artrose bij HH
 - Topicale NSAIDs
 - Paracetamol
 - Methotrexaat
 - Prednisolon

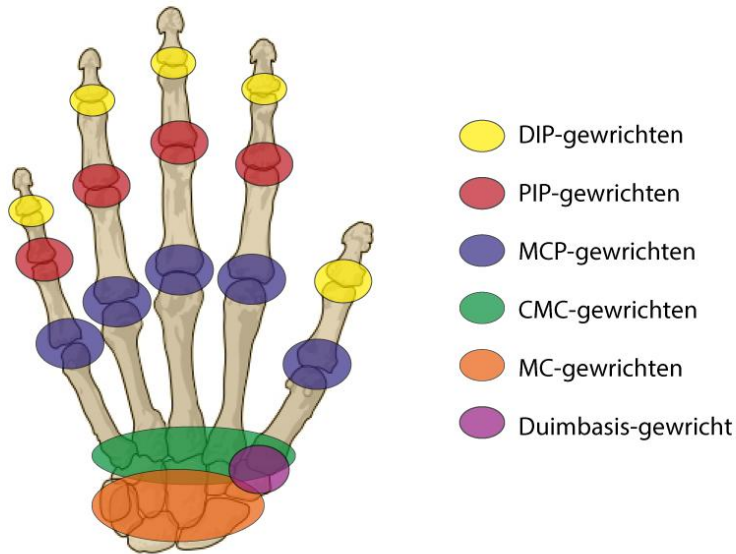
Quiz

- Welk geneesmiddel wordt niet gebruikt bij de behandeling van secundaire artrose bij HH
 - Topicale NSAIDs
 - Paracetamol
 - **Methotrexaat**
 - Prednisolon

Voordat we beginnen ... Enkele begrippen

DIP, PIP, MCP, CMC-1

De gewrichten in de vingers en hand



- DIP: distale interfalangeale
- PIP: proximale interfalangeale
- CMC: carpometacarpofalangeale
- MC: metacarpofalangeale

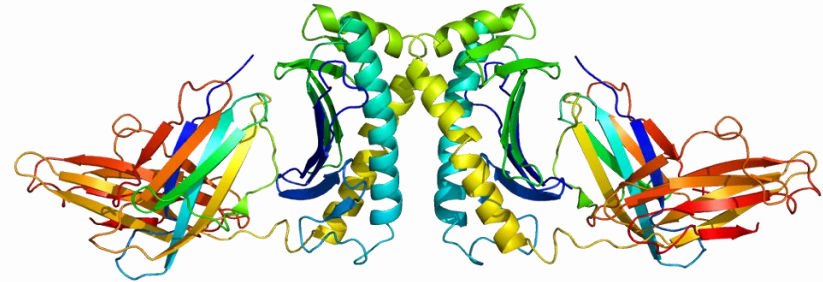
Voordat we beginnen ... enkele begrippen

HFE (human hemochromatosis protein)

- 80% van de hemochromatose patiënten heeft mutatie in HFE gen
- Cys282Tyr: C282Y
- His63Asp: H63D

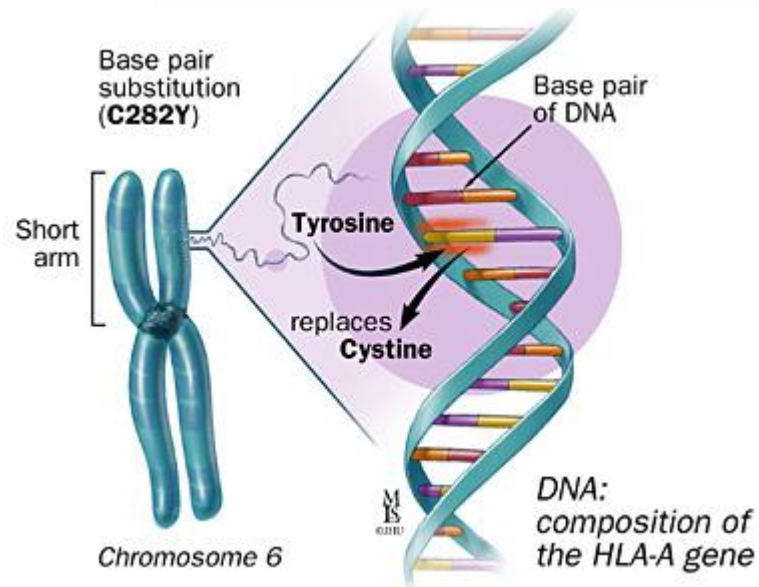
Non HFE

- 20% van de hemochromatose patiënten hebben een mutatie in een ander gen zoals hepcidine.

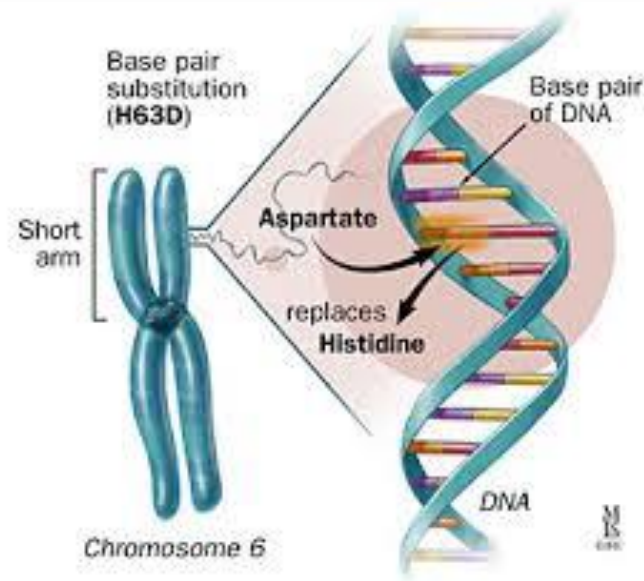


Voordat we beginnen ... enkele begrippen

C282Y



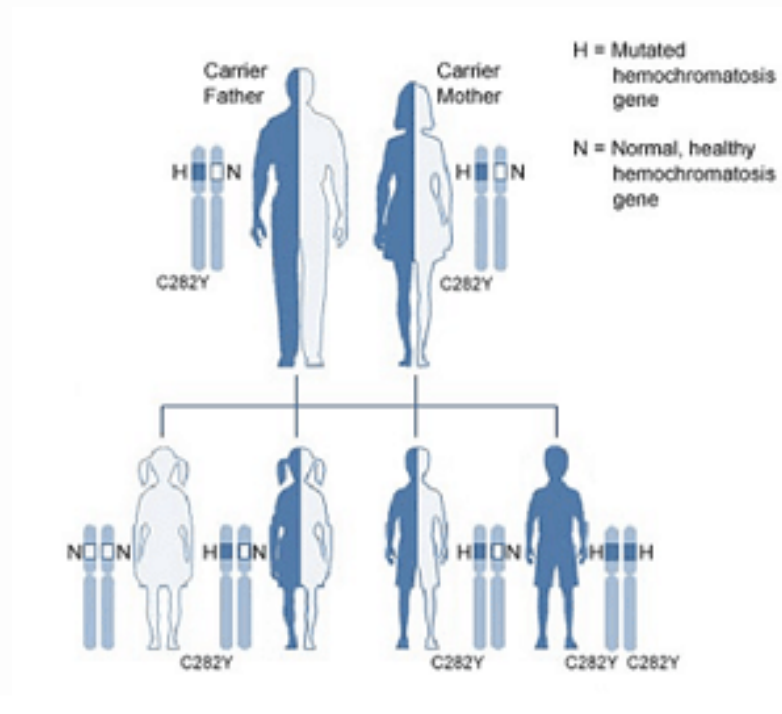
H63D



Voordat we beginnen ... enkele begrippen

Homozygotie

Heterozygotie



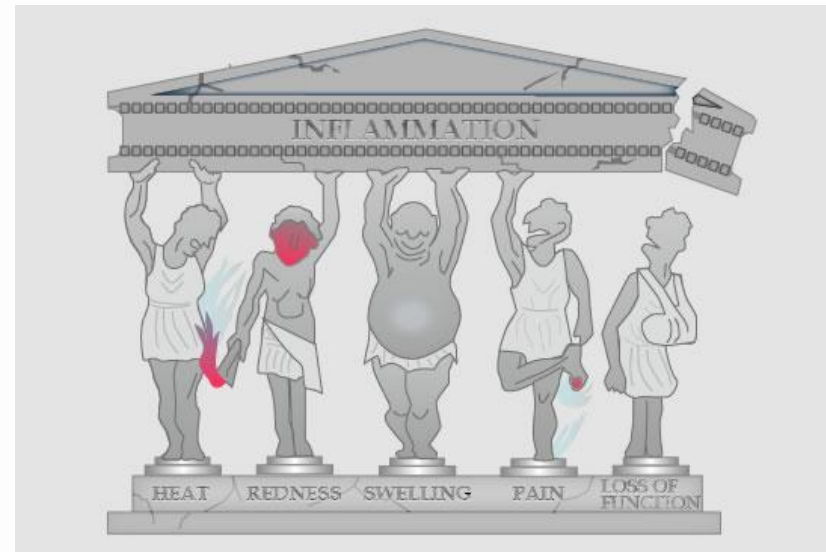
Voordat we beginnen

Artritis

- Symptoom met de volgende kenmerken:
 - Warm (Calor)
 - Rood (Rubor)
 - Gezwollen (Tumor)
 - Pijn (Tumor)
 - Functiebeperking (Functio laesa)

Artropathie

- Gewrichtsaandoeningen
 - Artrose
 - Pseudojicht (chondrocalcinose)



Voordat we beginnen ... enkele begrippen

Reumatoïde artritis

- Prototype auto-immuunziekte
- Altijd symmetrisch aangedane gewrichten
- Met name kleine hand- en voetgewrichten

Pseudojicht

- Één van de kristalartropathieën
- Chondrocalcinose
 - (verkalking kraakbeen)
 - Kalkkristallen
 - Inflammatie bij bepaalde omstandigheden
 - Met name de grote gewrichten
 - Polsen, schouders, heupen, knieën, enkels

Casuïstiek

Patiënt A

- Man 42 jaar
- Dakdekker
- Blanco voorgeschiedenis
- Anamnese
 - Pijnlijke handen en enkels
 - Goed effect NSAIDs
- Lichamelijk onderzoek
 - Geen vuistslot
- Lab: BSE en CRP normaal, TS 50%, Ferritine 1043
- Radiologie afwijkingen passend bij HFE
 - **Artropathie bij hemochromatose**



Casuïstiek

Patiënt B

- Vrouw, 54 jaar
- Pijn aan de vingergewrichten en polsen
- Langer bestaand
- FA: artrose ++
- Lichamelijk onderzoek
 - Enkelzijdige zwelling rechterpols
 - Lichte kapselzwelling MCP-2 linkerhand
- Lab: ferritine 900, TS 48%
- Radiologie: forse artrose, echter ook chondrocalcinose!
 - Artropathie bij hemochromatose en uiting van pseudojicht

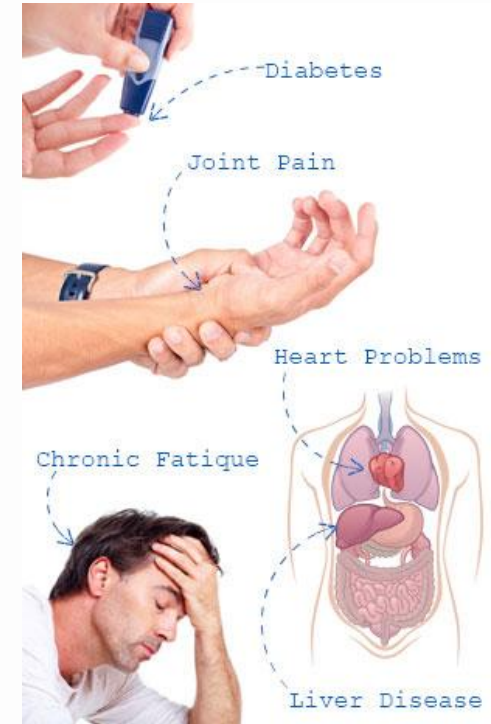
Introductie

- Artritis is een veel voorkomend probleem bij hereditaire hemochromatose (HH).
 - Pas in 1964 voor het eerst beschreven⁽¹⁾
- Klassieke trias komt weinig voor⁽²⁾:
 - Huid hyperpigmentatie (bronzen huid)
 - Levercirrose
 - Diabetes mellitus
- Echter gewrichtsklachten komen relatief vaak voor.



Pathogenese (1)

- Exacte mechanische is onbegrepen.
- Factoren welke bijdragen aan artritis zijn:
 - Afzettingen van ijzer/ijzerstapeling
 - Defecten in kraakbeen
 - Defecten in immunologische functie



Pathogenese (2)

- Gewrichtsbetrokkenheid komt vaker voor bij bepaalde genetische vormen van HH.
 - Verschillende fenotypes zijn bestudeerd, echter weinig is bekend over non-HFE HH.
- Studie uit 2018 liet zien dat non-HFE vormen van HH⁽³⁾:
 - Eerder ontstaan
 - Een erger beloop hebben dan HFE HH
 - cardiomyopathie
 - Minder artritis en artropathie

(3) Sandhu, et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. Blood 2018; 132:101.

Pathogenese (3)

- HFE mutaties onderzocht en opgevolgd⁽⁴⁾
 - Bij 31.192 personen voor 12 jaar met Noord-Europese voorouders
 - C282Y meest geassocieerd met HH.
 - Mannen 28,4% met klachten vs vrouwen 1,2% met klachten.
 - Mannelijke homozygote C282Y patiënten met een serum ferritine >1000 rapporteerden meer moeheid, gebruik van NSAIDs en levercirrose.
- Prevalentie artrose gemeten bij 306 patiënten⁽⁵⁾:
 - Vaker bij C282Y homozygoten dan de heterozygoten (53.4 vs 32.5%)
 - Heterozygotie komt relatief vaak voor (6-20%) en hebben minder kans op ontwikkelen van artritis, echter wel meer kans op artropathie⁽⁶⁾

(4) Allen KJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. NEJM 2008. 358;221

(5) Camacho A, et al. Plos One 2015; 10:e0122817

(6) Sherrington CA, et al. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:595

Afzettingen van ijzer (1)

- Het ontwikkelen van artritis in HH kan niet voorspelt worden op basis van serumijzer niveau's⁽⁷⁾
- Hoge serum transferrinesaturatie (TS) niveau's
 - Duidelijke relatie met ontwikkelen van artritis,
- Ijzerdeposities in gewrichten⁽⁸⁾:
 - Verscheidene reacties
 - Vrije radicalen
 - Veranderingen in immunoglobulines waarbij ook ontstekingen ontstaan.
 - Kristaldepositie (vooral kalkkristallen).

Afzettingen van ijzer (2)

- Gevolgen van ijzerstapeling bij HH⁽⁹⁾:
 - Ijzerstapeling lijkt een belangrijkere rol te spelen in de associatie tussen artropathie, C282Y homozygotie en concentraties van serum ferritine.
 - Arthropathie (artrose, pseudojicht) bij HH komt vaker voor op oudere leeftijd en is geassocieerd met ferritine concentraties > 1000mcg/l.
 - Ijzerstapeling lijkt dus een rol te spelen

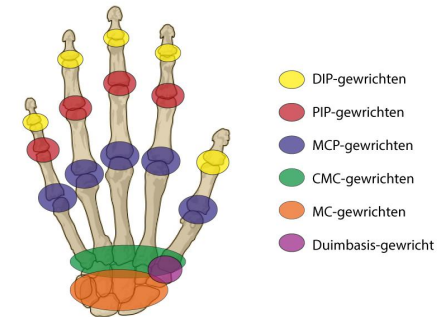
Klinische manifestaties (1)

- Prevalentie
 - Ongeveer de helft van de patiënten met HH zullen, indien onbehandeld, artritis krijgen⁽¹⁰⁾
 - Symptomen zijn het hevigst bij patiënten ouder dan 50 jaar⁽¹¹⁾.

Klinische manifestaties (2)

- Artritis is bij patiënten met HH
 - Frequent, vroeg en ernstig symptoom
 - Het beperkt zich niet alleen tot de metacarpofalangeale (MCP)-gewrichten.
 - De manifestaties zijn erg divers ^(12,13):
- Meest voorkomende symptomen zijn:
 - Pijnscheuten bij buigen van de MCP-2 en 3.
 - Gewrichtsontsteking is hierbij vaak minimaal aanwezig.
 - Een acute presentatie kan ook:
 - Vooral grote gewrichten heupen, knieën en schouders
 - Vaak sprake van **pseudojicht**!

De gewrichten in de vingers en hand

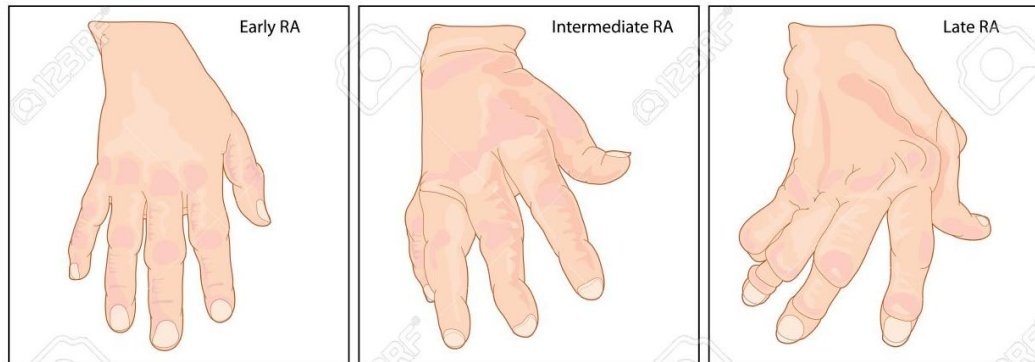


(12) Sahinbegovic E, et al. Arthritis Rheum 2010;62:3792

(13) Hamilton EB, et al, Q J Med 1981; 50:321.

Klinische manifestaties (3)

- Belangrijkste plaatsen van artritis zijn:
 - De polsen en de MCP-gewrichten.
 - Het presenterende symptoom voor HH kan een artritis zijn,
 - Echter gewrichtsklachten kunnen ook na de diagnose ontstaan.
 - Ook kan het lijken op **reumatoïde artritis** qua verdeling van de gewrichten.
 - Symmetrisch MCP 2 en 3 gewrichten, polsen.



Klinische manifestaties (4)

- HH vs artrose (studie 299 patienten)⁽¹⁴⁾
 - 141 HH artropathie, 158 handartrose
 - HH artropathie:
 - » over het algemeen jonger zijn
 - » Eerder begin van de gewrichtsklachten
 - » Mannen meer aangedaan
 - » Minder gevoelige gewrichten dan artrose
 - » Meer en ernstige betrokkenheid van MCP en polsen
 - » Minder betrokkenheid CMC-1, PIP- en DIP-gewrichten.

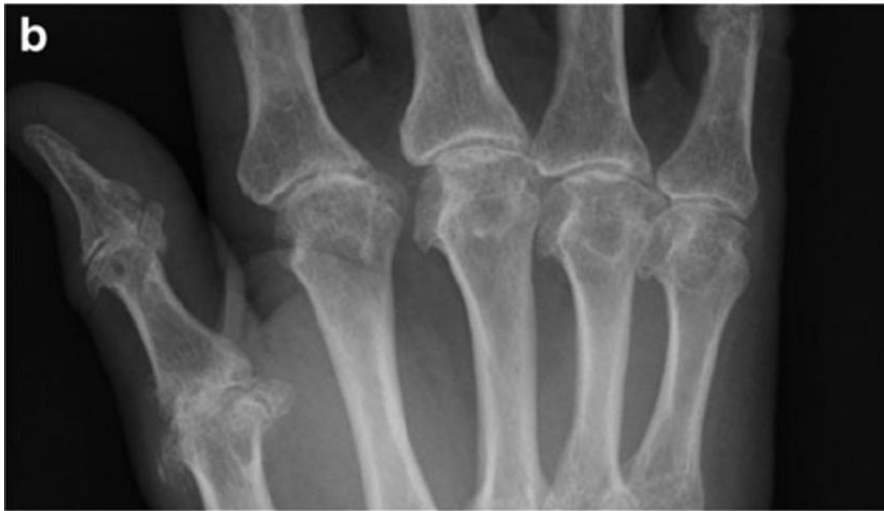
Beeldvorming

- Radiologisch kenmerken
 - Chondrocalcinose
 - Degeneratie
 - Kleine cystes of erosies MCP-gewrichten
- Eventueel met echo (bovenstaande) of met MRI (inflammatie)

Beeldvorming – HH artropathie



Beeldvorming – HH artropathie



MCP-degeneratie



Normale hand

Beeldvorming – HH artropathie



Chondrocalcinose

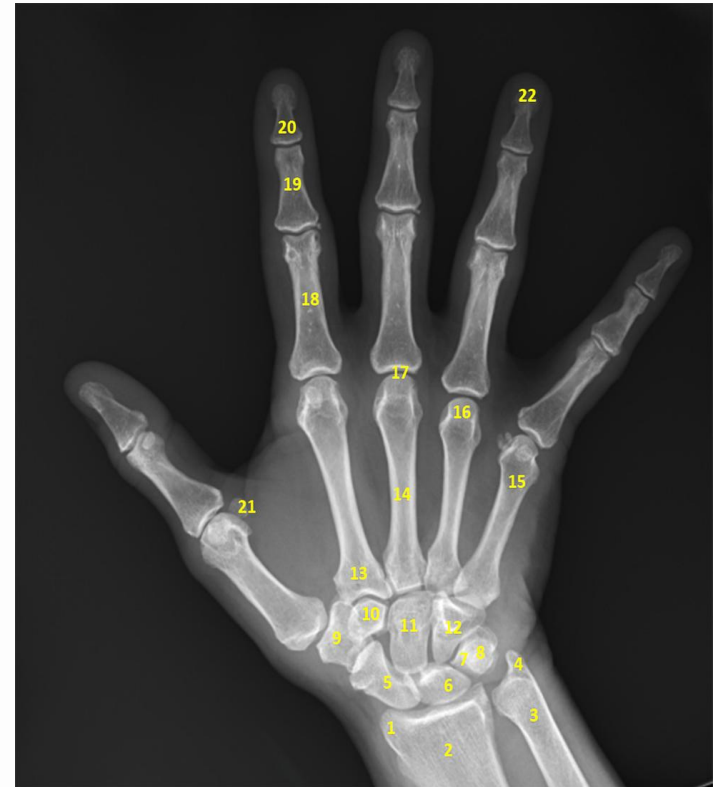


Normale pols

Beeldvorming – RA



RA hand



Normale hand

Beeldvorming - Handartrose



Behandeling

- De behandeling van artritis is gelijk aan het behandelen van pseudojicht en artrose.
 - Dit omdat er geen systematische studies of trials zijn naar de behandeling met HH.
 - Medicamenteus
 - Paracetamol
 - NSAIDS (lokaal of tabletten)
 - Colchicine
 - Prednisolon (injecties of tabletten)
 - Niet-medicamenteus
 - Leefstijladviezen
 - Voeding
 - Chirurgie

Behandeling – niet-medicamenteus (1)

- Educatie en training in ergonomische principes
 - Ergotherapeut, fysiotherapeut
- Leefregels
 - Repeterende handelingen mijden
 - Frequentie pauzes inlassen
 - Gebruik maken van de grote gewrichten
- Hulpmiddelen

Behandeling – niet-medicamenteus (2)

- Hulpmiddelen

- Orthesen

- Symptoombestrijding
 - Minder pijn, iets beter functioneren
 - Effect pas na circa 3 mnd gebruik merkbaar

- Braces

- Rollator

- Wandelstokken



Behandeling – niet-medicamenteus

- Oefentherapie
 - Verbeteren handfunctie
 - Verbeteren spiersterkte
 - Verminderen pijn
- Self-management
 - **Bij het staken van oefentherapie komt het terug**

Behandeling - medicamenteus

- Topicale medicatie (NSAIDS)
 - Eerste keus
 - Studies laten zien dat ze ook vergelijkbare effecten hebben met orale NSAIDS
 - Bv diclofenac creme
 - Andere topicale medicatie kunnen goed werken als ondersteuning

Behandeling - medicamenteus

- Orale analgetica
 - Paracetamol
 - 2007 effect net zo groot als bij NSAIDS, nu 2018 minder effectief.
 - Echter bij contra-indicatie van NSAIDS voorkeur, eventueel in combinatie.
 - NSAIDS/COX-2 remmers
 - Zo laag mogelijke dosering en zo nodig gebruik
 - Liefst naproxen gezien minder cardiovasculaire problemen
 - Op termijn alle NSAIDS (maagdarmklachten, hypertensie, nierschade, oedeem, etc)
 - Tramadol
 - Morfinepreparaten
- Vooral als er meerdere en grotere gewrichten betrokken zijn
- Met name bij artritis (NSAIDS).

- Colchicine
 - Pure ontstekingsremmer
 - Kan gebruikt worden bij:
 - Jicht
 - Pseudojicht
 - Andere gewrichtsaandoeningen
 - Kan lang gebruikt worden
 - Bijwerkingen:
 - Diarree
 - Nierfunctiestoornis
 - Jeuk en uitslag



Colchicinum autumnale

Behandeling - medicamenteus

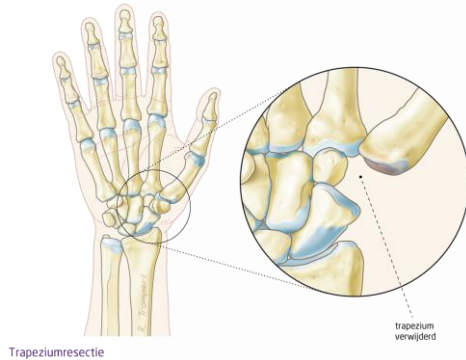
- Intra-articulaire glucocorticoïden
 - Niet te vaak gebruiken
 - Vooral PIP-gewrichten, in mindere mate in DIP-gewrichten
 - CMC-1 is verlaten en heeft geen toegevoegde waarde vanwege complicaties
 - Vooral bij :
 - Artritis
 - Ernstige pijn niet reageren op de gebruikelijke pijnmedicatie
 - Orale prednisolon vooral bij systemische inflammatie en korte duur!

Behandeling - medicamenteus

- Patiënten met handartrose
 - Geen baat bij gebruik van conventionele en biologische DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs)
 - Meerdere studies met o.a. hydroxychloroquine, verscheidene biologicals zoals TNFi, anti-IL1 allen geen effect!

Behandeling - chirurgie

- Chirurgie vooral gericht op pijnvermindering
 - Als alle medicamenteuze behandelingen gefaald hebben.
 - Trapeziectomie duimbasis
 - Artrodese of artroplastiek interfalangeale gewrichten.



Samenvatting

- Artritis is een veel voorkomend probleem bij HH.
- Komt voor bij de verschillende fenotypes van HH.
- Ongeveer de helft van de HH patiënten die onbehandeld zijn.
- HH geeft vooral artrose, pseudojicht en kan lijken op RA.
- Behandeling zowel niet-medicamenteus als medicamenteus

Heeft u nog vragen?

