

Koincidence celiakální sprue s hereditární hemochromatózou a její klinické dopady – popis případu

Ivana Kajzrlíková¹, Petr Vítek¹, Josef Chalupa¹, Jan Pták², Vladimír Hořava Jr³

¹Beskydské gastrocentrum, Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

²Hematologicko-transfuzní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

³Oddělení patologie, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

Souhrn

Uvádíme kazuistiku 36letého muže bez jakýchkoliv trávicích obtíží s anamnézou svědivého kožního exantému, u kterého byla na základě podezření na dermatitis herpetiformis Duhring stanovena diagnóza celiakální sprue. Po třech měsících bezlepkové diety jsme na podkladě laboratorních parametrů metabolismu železa zjistili hereditární hemochromatózu a započali

erythrocytaferetickou terapii. Koincidence těchto dvou geneticky podmíněných onemocnění nemusí být vzácná a může mít klinický dopad. Úspěšná léčba celiakie může po regresi atrofie sliznice duodena a jejuna zhoršit průběh současně přítomné, doposud klinicky asymptomatické hereditární hemochromatózy. Současné možnosti laboratorní diagnostiky nám

umožňují koincenci obou onemocnění diagnostikovat ještě před jejich klinickou manifestací či vznikem komplikací.

KLÍČOVÁ SLOVA: CELIAKIE, DERMATITIS HERPETIFORMIS DUHRING, HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA, HFE, DIVALENT METAL TRANSPORTER

Summary

Coincidence of coeliac disease and haemochromatosis and its clinical impact. A case report

We are presenting a case of a 36-years-old man without any digestive problems, with history of itching eczema. On the basis of a strong suspicion of dermatitis herpetiformis Duhring, the diagnosis of coeliac disease was established. After three months on gluten-free diet, we determined heredi-

tary a haemochromatosis due to alteration of laboratory parameters of iron metabolism, and erythrocytaferetic therapy was initiated. Coincidence of these two genetically determined diseases does not seem to be rare and it can have a clinical impact. Successful treatment of coeliac disease with duodenal and jejunal mucosa atrophy regression can aggravate the concomitant unapparent hereditary haemochromato-

sis. Current laboratory diagnostic options enable us to establish the diagnosis before the disease manifests or the complications occur.

KEY WORDS: COELIAC DISEASE, DERMATITIS HERPETIFORMIS DUHRING, HEREDITARY HAEMOCHROMATOSIS, HFE, DIVALENT METAL TRANSPORTER

Celiakie je autoimunitní choroba s těsnou genetickou vazbou, projevující se permanentní střevní intolerancí gliadinu, což je proteinová frakce lepku (glutenu) [8,12]. Je charakterizována typickými zánětlivými změnami sliznice duodena a jejuna s atrofií klků, hypertrofií krypt a zvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů (histologická klasifikace dle Marsha) [3,13], ve své klasické formě pak absorpční poruchou postihující štěpné produkty všech živin. Pro onemocnění je příznačná klinická i histologická úprava po zavedení bezlepkové diety a následný relaps po obnovení

přísunu lepku ve stravě [6,7]. Základem genetické predispozice je asociace s HLA DQ2 nebo HLA DQ8 [12]. V posledních letech je pozornost kliniků zaměřena k diagnostice oligosymptomatických a asymptomatických forem [8].

Hereditární hemochromatóza je vrozené, autozomálně recesivně dědičné onemocnění, charakterizované zvýšenou absorpcí železa z potravy v buňkách duodenálních krypt, která vede k hromadění železa především v parenchymových orgánech a k jejich následnému poškození. Neléčené onemocnění je fatální. Nejzávažnějšími

komplikacemi jsou sekundární diabetes mellitus, jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom a srdeční selhání [10,2]. Nejběžnější forma hereditární hemochromatózy je způsobena mutacemi v genu HFE. Většina pacientů s hereditární hemochromatózou jsou homozygoty pro C282Y mutaci genu HFE, u některých heterozygotů C282Y/H63D se vyskytuje také nadměrná resorpce železa, u malé části nemocných nemusí být prokázána žádná z těchto mutací [1]. Spekuluje se, že kritickou podmínkou pro manifestaci choroby je intaktní epitel duodena [10].

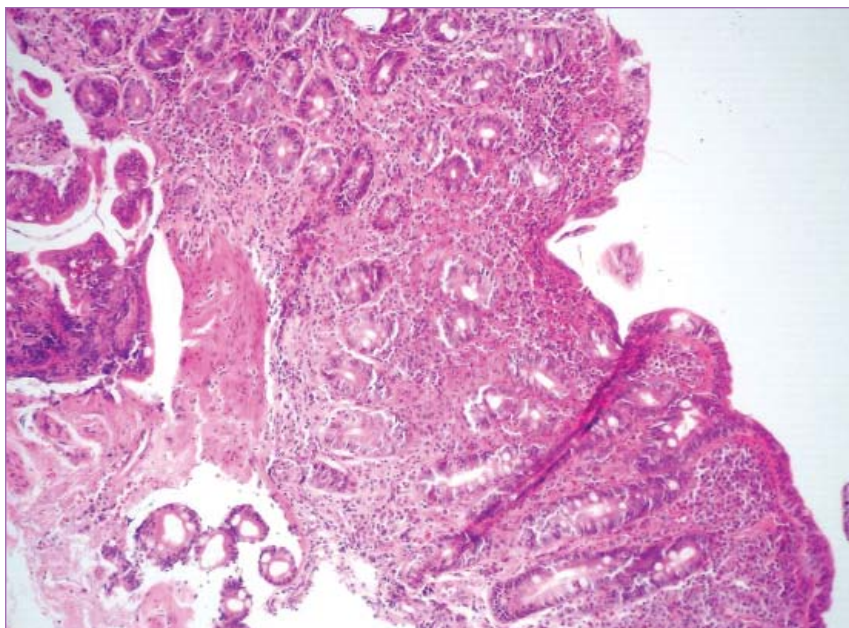
POPIS PŘÍPADU

Muž 36 let, bez anamnézy jakýchkoliv trávicích obtíží, s 3letou anamnézou svědivého exantému na extenzorových stranách předloktí, bez uspokojivého efektu terapie antihistaminiky a kortikoidy, byl odeslán v únoru 2006 ke gastroenterologickému vyšetření pro podezření na dermatitis herpetiformis Duhring. Laboratorně byly zjištěny silně pozitivní protilátky proti tkáňové transglutamináze, slabě pozitivní antiendomysální protilátky a hraniční antigliadinové protilátky, hemoglobin 157 g/l. U nemocného jsme vzhledem k předpokládané diagnóze celiakální sprue provedli ezofagogastroduodenoskopii. Při endoskopickém vyšetření byly popsány známky atrofie sliznice duodena – vroubkování a políčkování sliznice (obr. 1). Byla provedena biopsie z aborálního duodena v úrovni D3, ve vzorku pak následně popsána subtotální atrofie (počet IEL/100 enterocytů 52, ve stromatu intenzivní difuzní chronicko-zánětlivý infiltrát s četnými neutrofily, nález odpovídal typu 3b dle Marshovy klasifikace – obr. 2). Byla stanovena diagnóza celiakální sprue, nemocný byl poučen o bezlepkové dietě, kterou započal dodržovat.

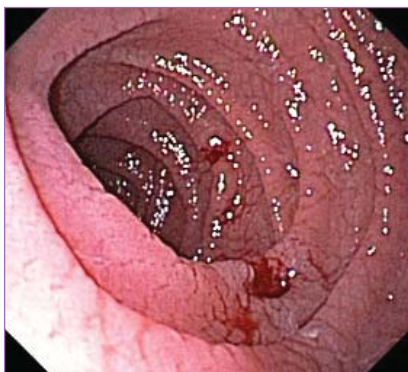
Při kontrole po třech měsících bezlepkové diety došlo k prakticky úplné regresi kožních symptomů, nemocný

se cítil dobře. Při odběrech jsme ovšem zjistili vyšší sideremii, zvýšenou sérovou saturaci transferinu a hladinu s-ferritinu, S-Fe 50,74 $\mu\text{mol/l}$, saturace transferinu 75 %, S-ferritin 423 ng/ml. Hladiny aminotransferáz a bilirubinu se pohybovaly v mezích normy, krevní obraz rovněž v normě, hemoglobin 156 g/l. Byla doplněna sonografie

břicha s nálezem mírně hyperechogenních jater bez sonografických známek portální hypertenze či ložiskových změn, jinak popsán normální sonografický nález na biliárním systému, pankreatu, slezině a ledvinách. Na základě opakovaně zjištěné alterace parametrů metabolismu železa bylo nemocnému navrženo genetické

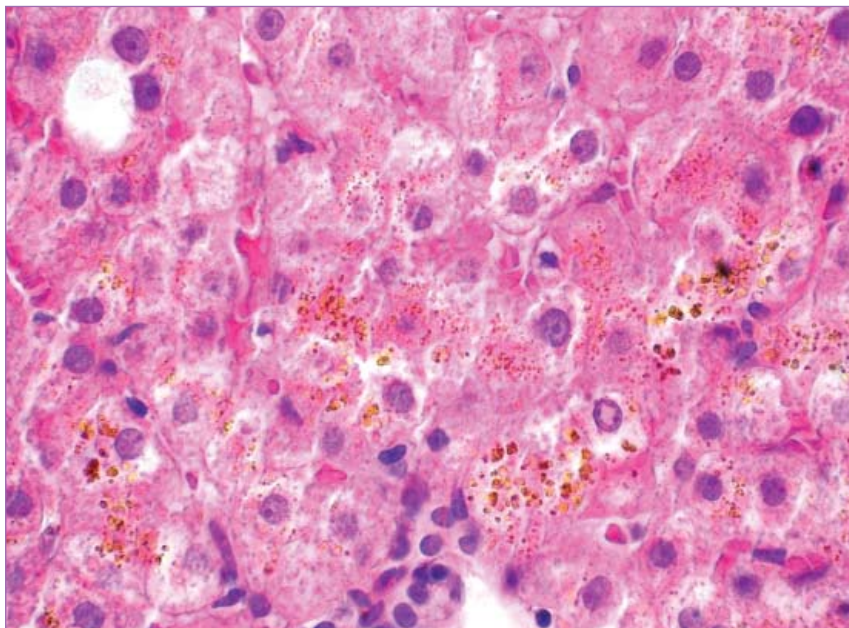


Obr. 2.
Duodenální biopsie – obraz subtotální atrofie sliznice – stupeň 3b dle Marshe (zvětšení 200krát).
Fig. 2.
Duodenal biopsy – subtotal mucosal atrophy – Marsh 3b grade (zoom 200).

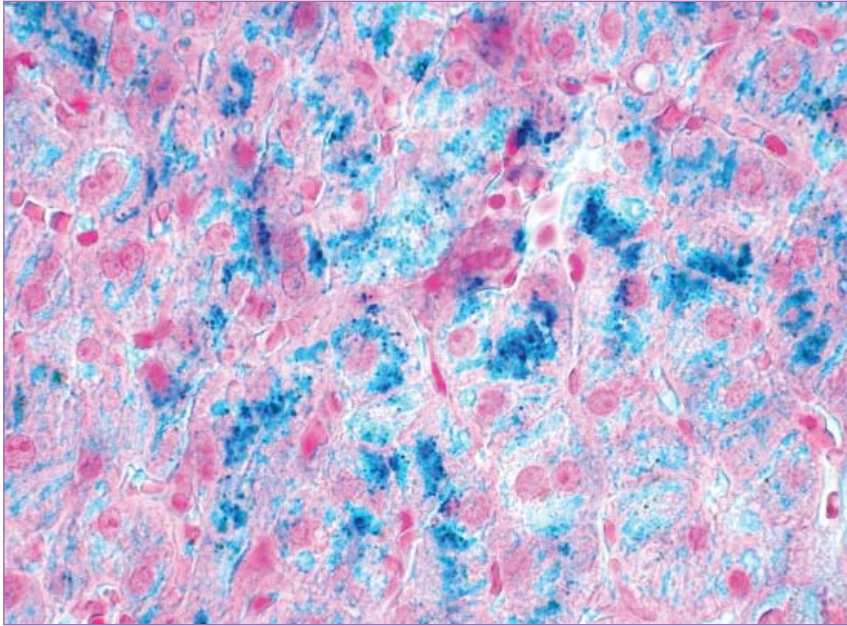


Obr. 1.
Duodenum D3 – endoskopické známky atrofie sliznice, byly odebrány biopsie z vrcholku Kerkringových řas.

Fig. 1.
Duodenum D3 – endoscopic signs of mucosal atrophy, biopsies were taken from the top of Kerkring's folds.



Obr. 3.
Biopsie jater – depozita železitého pigmentu v hepatocytech a fokální steatóza, barvení haematoxylin-eosin (zvětšení 400krát).
Fig. 3.
Liver biopsy – iron pigment deposits in hepatocyte cytoplasm, focal steatosis, HE staining (zoom 400).



Obr. 4.

Biopsie jater – depozita železitého pigmentu v hepatocytech a fokální steatóza, barvení Pearlsovo (zvětšení 400krát).

Fig. 4.

Liver biopsy – iron pigment deposits in hepatocyte cytoplasm, Pearls staining (zoom 400).

vyšetření na hereditární hemochromatózu, se kterým pacient souhlasil. Při vyšetření byla stanovena C282Y homozygocie. Toto vyšetření tedy potvrdilo diagnózu hereditární hemochromatózy. Ke stagingu jaterního onemocnění a určení zásob železa jsme následně provedli necílenou jaterní biopsii z pravého laloku. Při biopsii byla zjištěna hemosideróza hepatocytů na periferii lobulů I. stupně a ložisková steatóza strukturálně nezměněné jaterní tkáně, nebyla prokázána jaterní fibróza (obr. 3, 4). U nemocného jsme ještě doplnili echokardiografické vyšetření srdce s normálním nálezem.

K zabránění progredujícímu poškození jaterní tkáně byla naplánována léčebná cytoredukční erythrocytaferéza na separátoru COBE-Spectra, tato byla provedena zatím celkem pětkrát. Vždy bylo odebráno cca 1 000 ml erythrocytů při současné substituci fyziologickým roztokem a 250 ml 5% albuminu.

Pacient je nyní (prosinec 2007) subjektivně zcela bez obtíží, kontrolní S-Feritin 80 ng/ml, plánovaná cílová feritinemie 50 ng/ml [11]. Nemocný

dodržuje bezlepkovou dietu, dochází na pravidelné kontroly do gastroenterologické ambulance, je plně informován o povaze obou onemocnění, nutnosti celoživotní bezlepkové diety a aferetické terapie. Nemocný je rovněž poučen o možné manifestaci některého z uvedených onemocnění u dětí (tři synové), genetické vyšetření u potomků zatím bylo na jeho přání odloženo.

DISKUSE

Prevalence celiakie v České republice je v současné době odhadována na 1 : 200 až 1 : 300. Předpokládá se, že celiakální sprue se střevní symptomatologií tvoří pouze 10–20 % onemocnění. Kromě této typické či klasické formy diagnostikujeme nyní ve zvýšené míře formy subklinické, latentní, silentní a potenciální [8]. U výše popisovaného pacienta byla prokázána forma subklinická (absence gastrointestinálních příznaků, přítomnost příznaků kožních, pozitivní bioptický nález i sérologie).

U 80–85 % nemocných s klinicky diagnostikovanou hereditární hemo-

chromatózou lze nalézt mutaci C282Y jako u našeho pacienta. Tuto mutaci v heterozygotní podobě má 8–10 % obyvatel západní, severní a střední Evropy a v podobě homozygotní činí její prevalence asi 1 : 300–400, takže se jedná o jednu z nejčastějších geneticky přenášených chorob vůbec [11].

Kombinace celiakie a hereditární hemochromatózy u jednoho pacienta se zdá být výjimkou, v minulosti bylo popsáno pouze několik případů [10,14,16]. Tato asociace by mohla být pouze náhodilá, jelikož obě onemocnění nacházíme v běžné populaci poměrně často, avšak mezi oběma chorobami může existovat genetická souvislost jako důsledek faktu, že na 6. chromozomu je lokalizován jak gen HFE, tak i geny HLA DQ/DR, které jsou spojovány s celiakií [16]. Dle studie J. R. Butterwortha z City Hospital of Birmingham se u pacientů s celiakií mutace genu HFE vyskytují běžně. Autoři studie vyslovují hypotézu, že mutace genu HFE představují u pacientů s celiakální sprue výhodou tím, že zmírňují deficit železa [4].

Divalent metal transporter (DMT1) je protein vyskytující se v mikrokličích enterocytech, zodpovědný za přenos redukovaného železa do buňky. Ztráta jeho funkce v pokusu na myších měla za následek snížené vstřebávání železa z potravy a s tímto spojenou mikrocytární anémii [5]. U pacientů s hereditární hemochromatózou a intaktním epitelem tenkého střeva je DMT1 zvýšeně exprimován, což vede též ke zvýšení absorpce železa, naopak u pacientů, u kterých se vyskytuje zároveň celiakie i hereditární hemochromatóza, nacházíme v biptovaných vzorcích signifikantní redukci tohoto proteinu [9]. Autoři sledování vyslovují hypotézu, že neléčená celiakie maskuje současně se vyskytující hereditární hemochromatózu právě díky reverzibilní redukci DMT1, a tudíž brání manifestaci této choroby [9]. Kombinace těchto dvou onemocnění se může vyskytovat mnohem častěji, než se

doposud předpokládalo, avšak intestinální atrofie při intoleranci glutenu a s tím spojená malabsorpce chrání před nadměrnou resorpcí železa [16].

Cílem léčby hereditární hemochromatózy je redukce zásobního železa organismu, největší objem zásobního železa je v erytrocytech, proto lze k léčbě využít opakované odběry červených krvinek. K dispozici je v současnosti buď klasická terapeutická venepunkce s řadou nevýhod, nebo léčebná cytoredukční erythrocytaferéza. Tato metoda umožňuje odběr 800–1 200 ml erytrocytů v závislosti na hodnotě hematokritu. Ve srovnání s venepunkcí je zde během jednoho výkonu možnost odběru 5- až 6násobku objemu erytrocytů, výkon lze tedy provádět v delších intervalech a současně je šetrný k žilnímu řečišti nemocného. Erythrocytaferéza je prováděna v izovolemickém režimu, který snižuje možnost vazovagální reakce. Léčba venepunkcemi je možná tam, kde aferetické léčebné metody nejsou k dispozici [15].

Při průkazu elevace transamináz u celiakie se obvykle uvažuje především o autoimunitní hepatitidě, na základě uvedených faktů jsme přesvědčeni, že je nezbytné vyloučit i metabolické onemocnění – hereditární hemochromatózu.

ZÁVĚR

Autoři popisují případ pacienta s celiakální sprue, u kterého byla po zahájení bezlepkové diety na základě laboratorních parametrů metabolismu železa zjištěna hereditární hemochromatóza. Při úspěšné terapii celiakie a regresí atrofie sliznice duodena a jejuna bychom měli zvažovat možnost současné přítomnosti a manifestace hereditární hemochromatózy,

neboť koincidence těchto dvou onemocnění může být mnohem častější, než se doposud předpokládalo. Současné možnosti laboratorní diagnostiky (genetické vyšetření, vyšetření saturace transferinu, stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze) nám umožňují koincidence obou onemocnění diagnostikovat ještě před jejich klinickou manifestací či vznikem komplikací.

Literatura

1. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM et al. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130(12): 953–962.
2. Brodanová M. Onemocnění jater. In: Klener P et al. *Vnitř Lék Svazek IV*. 2002: 222–223.
3. Bureš J, Rejchrt S, Kopáčková M et al. Endoscopic features of coeliac disease. *Folia Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(1): 32–41.
4. Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM et al. The role of hemochromatosis susceptibility gene mutations in protecting against iron deficiency in celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 123(2), 444–449.
5. Philpott CC. Molecular Aspects of iron absorption: Insights Into the role of HFE in hemochromatosis. *Hepatology* 2002; 35(5), 993–1001.
6. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002, 346(3): 180–188.
7. Frič P, Dvořák M, Nevorál J. Tenké střevo a malabsorpce. In: Mařatka Z (ed). *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum 1999: 207–210.
8. Frič P, Zavoral M. Celiakální sprue dospělých – opomíjená choroba. *Prakt Lék* 2003; 83(2): 62–65.
9. Geier A, Gartung C, Theurl I et al. Occult celiac disease prevents pen-

trance of hemochromatosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(21): 3323–3326.

10. Heneghan MA, Feeley KM, Stevens FM et al. Precipitation of iron overload and hereditary hemochromatosis after successful treatment of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1): 298–300.

11. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. Doporučený postup České hepatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Vnitř Lék* 2006; 52(2): 173–175.

12. Husová L, Hermanová M. Hepatopatie, celiakie a lymfocytární kolitida. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2007; 61(6), 309–313.

13. Lukáš Z. Histopatologie a diferenciální diagnostika celiakální sprue. *Čes Slov Patol* 2004; 40(1), 3–6.

14. Morris WE Jr. Hemochromatosis and celiac sprue. Case report. *J Fla Med Assoc* 1993; 80(4): 243–245.

15. Poullin P, Lefevre P. Therapeutic erythrocytapheresis: technical aspects and clinical applications. *Rev Med Interne*. 2008; 29(4): 290–296.

16. Turcu A, Léveque L, Bielefeld P et al. Adult celiac disease and hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3661–3662.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

MUDr. Ivana Kajzrlíková

Beskydské gastrocentrum

Interní oddělení

Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

El. Krásnohorské 321

738 01 Frýdek-Místek

e-mail: Ivanakaj@seznam.cz