



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## CASO CLINICO

# Una rara causa di osteonecrosi

*A rare cause of osteonecrosis*

Paolo Agostinis<sup>a,\*</sup>, Maurizio Vergendo<sup>b</sup>, Nicola Bizzaro<sup>c</sup>,  
Claudio Avellini<sup>d</sup>, Nadia Durigon<sup>a</sup>, Paola Bardus<sup>a</sup>,  
Alfio Englaro<sup>a</sup>, Cristina Quaglio<sup>a</sup>, Vito Di Piazza<sup>a</sup>

<sup>a</sup> UO Medicina Interna, Ospedale Sant'Antonio Abate, Tolmezzo (UD)

<sup>b</sup> UO Radiologia, Ospedale Sant'Antonio Abate, Tolmezzo (UD)

<sup>c</sup> Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale Sant'Antonio Abate, Tolmezzo (UD)

<sup>d</sup> Istituto di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Ricevuto il 6 marzo 2011; accettato il 4 aprile 2011  
disponibile online il 2 giugno 2011

### KEYWORDS

Hereditary  
hemochromatosis;  
Arthropathy;  
Osteonecrosis.

### Summary

**Introduction:** Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the *HFE* gene, which increase intestinal iron absorption. The prevalence of C282Y homozygosity, which causes the disorder, is 0.5% in Caucasian populations. The clinical manifestations are related to excess iron in the tissues, especially the liver, heart, pancreas, pituitary, and skin. They include fatigue, loss of libido or impotence in males, liver disease, skin pigmentation, diabetes mellitus, cardiac enlargement—with or without heart failure, and conduction defects. The classic triad of cirrhosis, diabetes mellitus, and skin pigmentation ("bronze diabetes") results from a combination of iron deposits and melanin. It occurs late in the disease, when the total body iron content is more than five times the normal value, about 20 grams. Left untreated, approximately half of all patients with HH eventually develop arthralgia or arthropathy. Chondrocalcinosis, chronic pseudo-osteoarthritis, and osteoporosis are the major rheumatic manifestations of HH. The cause of the arthropathy is still unknown. Iron deposits within joints may trigger a number of pathologic events, such as free radical generation and crystal deposition, which stimulate immune complex formation and inflammation.

**Materials and methods:** We describe the case of a 48-year-old male suffering from chronic bilateral ankle pain.

**Results:** The work-up revealed osteonecrosis of ankle. The patient also presented high plasma ferritin levels and homozygosity for the C282Y mutation. Other than HH, which was confirmed by liver biopsy, the patient had no other risk factors for osteonecrosis.

\* Corrispondenza: UO Medicina Interna, Ospedale Sant'Antonio, via Morgagni 18 - 33028 Tolmezzo (UD).  
E-mail: [paolo.agostinis@ass3.sanita.fvg.it](mailto:paolo.agostinis@ass3.sanita.fvg.it) (P. Agostinis).

*Discussion:* HH represents a rare cause of osteonecrosis, and there are no prior reports of aseptic osteonecrosis of the ankle in a patient with this disease. The pathogenetic mechanism remains unknown.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

L'emocromatosi ereditaria è un disordine autosomico recessivo che determina un assorbimento intestinale di ferro superiore al fabbisogno [1]. La forma più comune è dovuta a omozigosi per la mutazione C282Y nel gene HFE, sito sul braccio corto del cromosoma 6 e presente circa in 1 soggetto su 200 nella razza caucasica [2]. Essa conduce ad accumulo di ferro nel fegato, pancreas, cuore e altri organi determinando un danno strutturale e funzionale che si esprime fenotipicamente intorno alla terza-quarta decade di vita. L'astenia, il diabete mellito, l'epatopatia cronica, la pigmentazione bronzina della cute, la cardiopatia con scompenso e aritmie, l'ipogonadismo ipogonadotropo, l'artropatia cronica e la suscettibilità a sviluppo di epatocarcinoma sono le classiche manifestazioni dell'emocromatosi [3]. L'artropatia colpisce circa il 25% dei pazienti con emocromatosi e si manifesta in genere con osteoporosi e pseudoartrite delle piccole articolazioni della mano. L'interessamento di anca, ginocchio, caviglia è raro. La presentazione clinica più comune è quella di un'artrite cronica delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali che si manifesta con dolore, rigidità e allargamento delle articolazioni interessate in presenza di modesti segni ippocratici di flogosi. Il quadro complessivo può ricordare quello dell'artrite reumatoide, anche se in genere mancano le gravi deformità articolari tipiche di quest'ultima [4].

## Caso clinico

Paziente maschio, di 48 anni, sposato e con prole, è stato ricoverato nel 2004 presso l'Unità Operativa di Medicina Interna dell'Ospedale Sant'Antonio Abate di Tolmezzo (UD) per artrite cronica, simmetrica, delle piccole articolazioni delle mani e delle caviglie. Nell'anamnesi familiare non venivano registrate malattie reumatologiche, epatiche o del metabolismo. Il paziente negava l'assunzione di alcolici, riferiva di fumare 10 sigarette al giorno, non utilizzava farmaci al di fuori dei FANS per il controllo del dolore e della rigidità articolare. Nell'anamnesi remota riportava un episodio di febbre malarica, durante un soggiorno lavorativo in Guinea Bissau, 10 anni prima, trattato con chinino. Negli ultimi anni, a causa del dolore articolare, riferiva la perdita di numerose giornate di lavoro e una considerevole spesa economica per visite specialistiche (ortopediche, fisiatriche, neurologiche, chirurgiche), esami diagnostici (radiografie, studio elettroencefalografico) e terapie (FANS, fisioterapia, cure termali, "stripping" venoso).

L'esame clinico all'ingresso evidenziava un'artropatia simmetrica delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali delle prime dita (fig. 1) e una dolorabilità

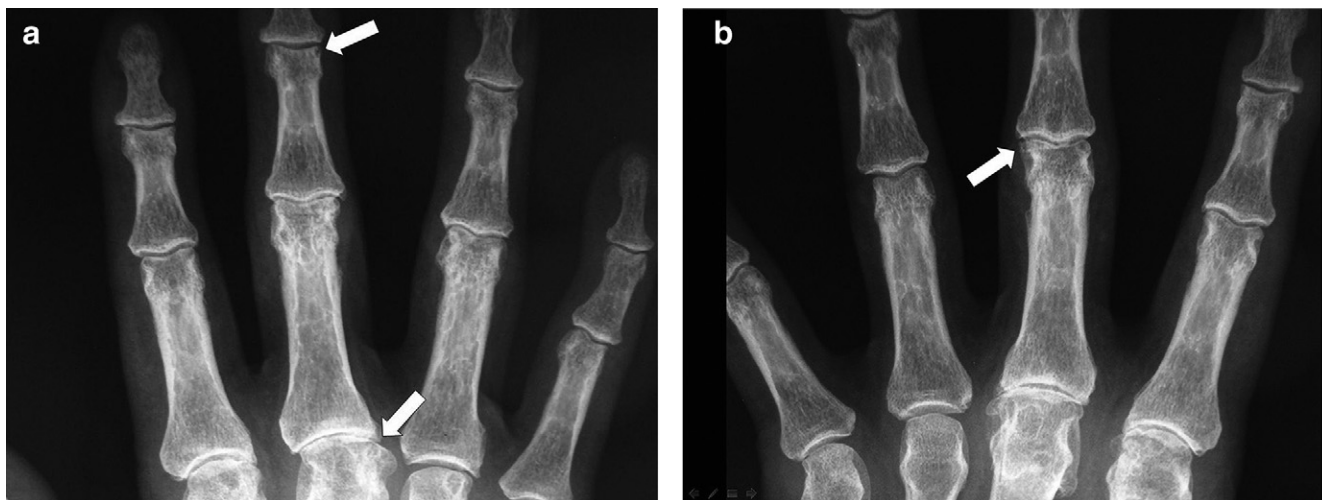
con limitazione funzionale dell'articolazione tibio-tarsica, in particolare a destra.

Gli esami ematochimici di routine attestavano una modesta alterazione delle transaminasi (AST 70 U/L, ALT 150 U/L, GGT 60 U/L), con indici di sintesi epatica normali (albumina 4,2 g/dL, INR 1, colinesterasi 14.000 U/L, colesterolo totale 178 mg/dL), e un'ipersideremia (ferro 222 µg/dL). La sierologia per virus epatotropi HBV e HCV era negativa. L'emocromo e la formula leucocitaria (globuli bianchi 4,500/µL, Hb 15 g/dL, Ht 40%, MCV 87 fL, piastrine 400,000/µL), gli indici di flogosi (VES 12 mm/prima ora, PCR 1,5 mg/L), la glicemia, l'elettroforesi proteica, le prove di funzionalità renale, l'esame del sedimento urinario erano nella norma. Il fattore reumatoide (FR) era positivo (60 mUI/mL), gli esami immunologici (ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, anti-CCP, ANCA, anti-cardiolipina) risultavano negativi; le frazioni C3c e C4 del complemento non erano consumate. Negative erano anche la sierologia per *Borrelia burgdorferi* e HIV, la ricerca di *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma urealyticum* nel tampone uretrale, la coprocoltura per *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter jejuni*.

La radiografia delle mani metteva in luce una riduzione della rima articolare nelle articolazioni interessate e piccole erosioni ossee subcondrali, in un quadro non in contrasto con l'ipotesi di artrite reumatoide (fig. 2). La radiografia del polso rilevava alterazioni artrosiche a livello dell'articolazione radiocarpica, bilateralmente, dismorfismo da ambo i lati dell'osso semilunare con presenza a sinistra di aree osteosclerotiche frammiste a piccole aree di lisi, suggestive per osteonecrosi (fig. 3). La radiografia del torace era



**Figura 1** Mano emocromatosa. Tumefazione delle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali delle prime dita.



**Figura 2** Radiografia delle mani destra e sinistra. Riduzione della rima articolare metacarpo-falangea (freccia) del terzo raggio della mano destra piccole erosioni nelle articolazioni interfalangee distali della mano destra (freccia) e prossimali della mano sinistra (freccia). Conservato il trofismo osseo.

significativa per esiti di fratture costali multiple, a carico dell'emicostato di sinistra (V, VI, VII e VIII costa, sull'ascellare posteriore). L'ecografia epatica era compatibile con un quadro di steatosi e/o fibrosi, senza segni ecocolor-Doppler di ipertensione portale.

Nell'ipotesi di epatopatia di origine tossico-dismetabolica, suffragata dall'anamnesi positiva per utilizzo cronico di FANS, dall'alterazione delle transaminasi e dal riscontro di sovraccarico di ferro (saturazione della transferrina > 90%), venivano eseguiti il dosaggio di ferritina, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina e la biopsia epatica. Dagli accertamenti ematici emergevano una marcata iperferritinemia (3137 ng/mL),

valori di ceruloplasmina inferiori alla norma (15 mg/dL al primo controllo, 13 mg/dL al secondo controllo in altro laboratorio), livelli di alfa-1-antitripsina regolari.

L'esame istologico del fegato dimostrava abbondanti depositi di emosiderina in sede epatocitaria, con gradiente porto-centrale sull'intero campione e, inoltre, depositi kupfferiani e portalari con interessamento anche dei dotti biliari. Il quadro era compatibile con emocromatosi epatica associata a danno da farmaci (fig. 4a,b).

Le radiografie della sinfisi pubica, dei polsi e delle ginocchia, eseguite successivamente, non rilevavano segni di condrocalcinosi. La radiografia delle caviglie risultava normale ma, data la significativa sintomatologia, veniva eseguita una risonanza magnetica con riscontro di esiti di osteonecrosi dell'astragalo e della tibia, bilateralmente (fig. 5a,b).

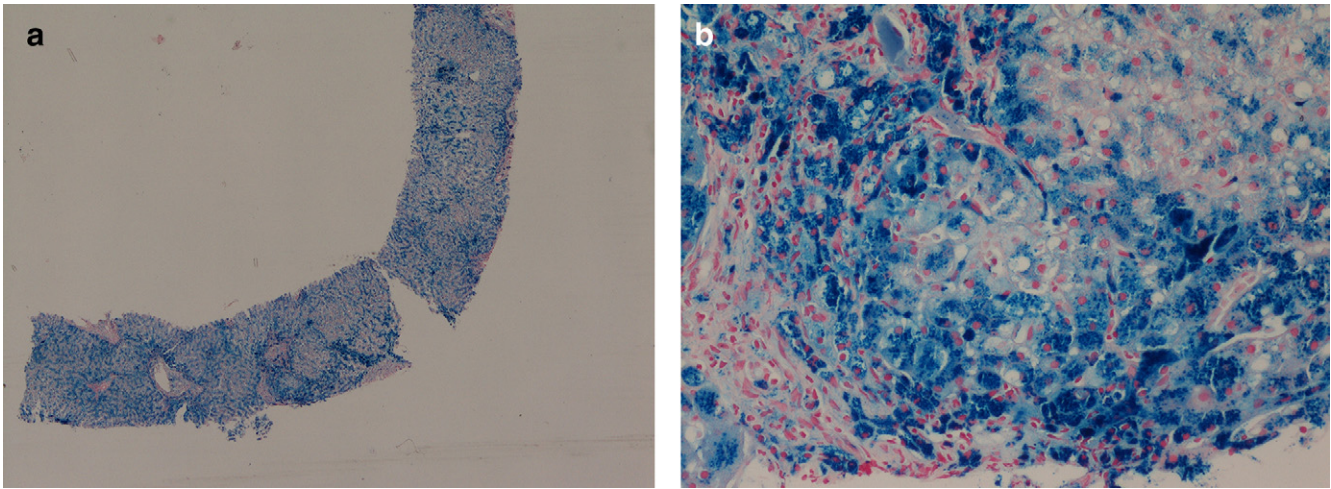
Il dosaggio di testosterone, FSH, LH, TSH, prolattina, GH, la curva del cortisolo e la curva da carico con glucosio non individuavano segni di ipopituitarismo e intolleranza ai glucidi. All'ECG-Holter e all'ecocardiografia non emergevano anomalie. Il paziente veniva infine sottoposto a ricerca di 12 mutazioni nel gene dell'emocromatosi HFE (V53 M, V59 M, H63D, H63H, S65C, Q127H, P160delC, E168Q, E168X, W169X, C282Y, Q282P), 4 mutazioni nel gene del recettore 2 della transferrina TFR2 (E60X, M172K, Y250Y, AVAQ594-597del), 2 mutazioni nel gene della ferroportina FPN1 (N144H, V162del) con riscontro di omozigosi per la mutazione C282Y nel gene HFE. Lo studio genetico nei familiari portava alla scoperta di eterozigosi per la mutazione C282Y nei genitori.



**Figura 3** Radiografia del polso sinistro. Artrosi radiocarpica (freccia al centro), artrosi tra osso scafoide e trapezio-trapezoide (freccia in alto a destra). Addensamento con dismorfismo dell'osso semilunare (freccia a sinistra) che presenta aree osteosclerotiche frammiste a piccole aree di lisi suggestive di osteonecrosi. Non si apprezzano calcificazioni nel contesto dei tessuti molli.

## Discussione

L'artropatia emocromatosica si può confondere con l'artrite reumatoide qualora l'esordio clinico sia caratterizzato da artrite simmetrica delle piccole articolazioni prossimali delle mani [4]. L'imaging ecografico e radiologico può essere fuorviante e trarre in inganno mettendo in luce lesioni simili nell'uno e nell'altro caso. Il paziente descritto non presentava rilievi semeiotici di emocromatosi (come la pigmentazione bronzina della cute), non aveva segni clinici,



**Figura 4a,b** Istologia epatica (colorazione di Perls). A basso ingrandimento (a) si evidenzia accumulo di ferro (blu) a livello del campione epatico. L'architettura è alterata per setti fibrosi incompleti portocentrali. A ingrandimento maggiore (b) sono maggiormente evidenti gli abbondanti depositi di emosiderina a livello epatocitario con gradiente portocentrale. Gli spazi portali sono ingranditi per fibrosi e modesto infiltrato linfoide associato a rari eosinofili in un quadro di emocromatosi associata a danno da farmaci.

biomorali, ecocolor-Doppler di cirrosi epatica, non era diabetico né cardiopatico, non vestiva un habitus di ipogonadismo e aveva concepito due figli. L'alterazione delle transaminasi rilevata all'ingresso si poteva ragionevolmente ritenere iatrogena e dovuta alla terapia antireumatica piuttosto che ad altre cause. D'altra parte, pur manifestando un'artropatia simmetrica con FR positivo, il paziente non aveva alterazione degli indici di flogosi né una positività degli anticorpi anticitrullina per convincere che si potesse trattare di artrite reumatoide.

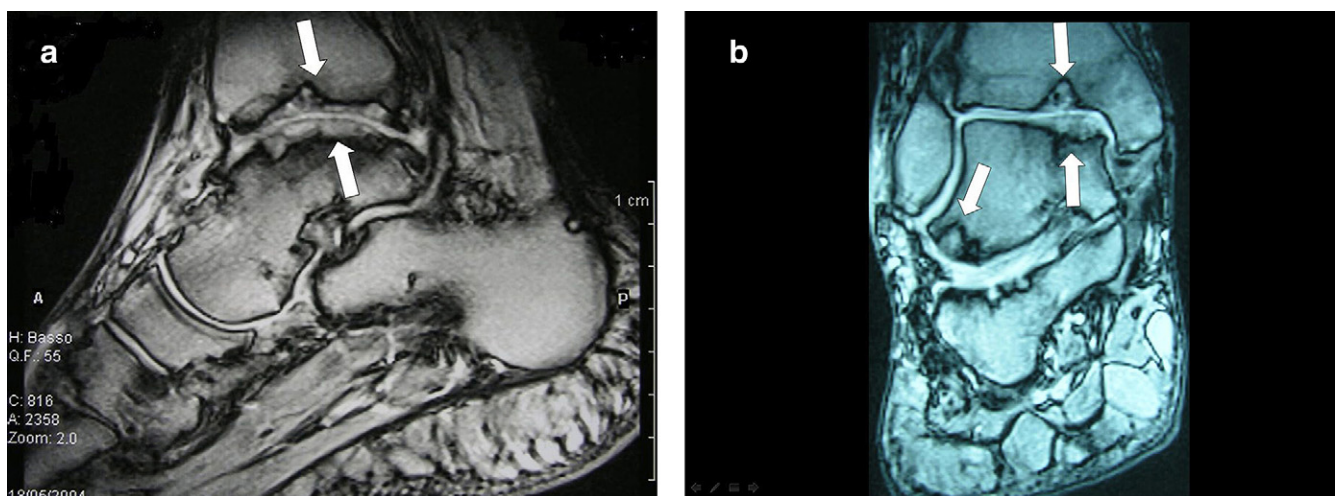
I meccanismi attraverso cui i depositi di ferro determinano danno articolare non sono del tutto noti. Si ipotizza che il ferro danneggi la cartilagine articolare favorendo una serie di eventi patologici tra cui la generazione di radicali liberi e la precipitazione di cristalli di calcio attraverso un'inibizione

della pirofosfatasi. Quest'ultima promuoverebbe il danno della cartilagine, la produzione di immunocomplessi e l'infiammazione [5–8]. Dalla letteratura sembrerebbe che i soggetti con iperferritinemia e mutazione C282Y nel gene HFE siano maggiormente predisposti al danno articolare rispetto ai controlli con assenza della mutazione C282Y e H63D [9].

In merito all'osteonecrosi asettica (*tab. 1*), di cui non è noto il meccanismo patogenetico, ci sono segnalazioni sporadiche in letteratura di osteonecrosi dell'anca, in corso di emocromatosi, ma non di osteonecrosi di astragalo e tibia [10–12].

Questo case report fornisce i seguenti spunti di riflessione:

- l'emocromatosi, prima di condurre alla triade che storicamente la contraddistingue, può cagionare un'artropatia



**Figura 5a,b** Risonanza magnetica della caviglia destra. Sequenze gradient-echo pesate in T1 acquisite sul piano sagittale (a) e coronale (b). a) Artrosi dell'articolazione tibio-astragalica, marcata riduzione dello spessore della cartilagine ialina a livello tibio-astragalico e grossolane alterazioni dell'intensità di segnale nei settori centrali e mediali del domo astragalico e nei settori centrali e anteriori della superficie articolare della tibia da riferire a osteonecrosi (freccie). b) Piccole alterazioni con le medesime caratteristiche a livello tibio-astragalico (freccie) e nei settori esterni dell'articolazione astragalo-calcaneare (freccia in basso a sinistra).

**Tabella 1** Osteonecrosi asettica: cause.

- Terapia steroidea
- Abuso di alcol
- Lupus eritematoso sistemico
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Trauma
- Anemia a cellule falciformi
- Malattia dei cassoni
- Morbo di Gaucher
- Insufficienza renale cronica, emodialisi
- Post-trapianto
- Trombofilia (mutazione del fattore V di Leiden)
- Pancreatite
- Gravidanza
- Iperlipemia
- Coagulazione intravascolare
- Fumo di sigaretta
- Iperuricemia, gotta
- Infezione da HIV
- Uso di bifosfonati in neoplasie maligne
- Radioterapia
- Ereditaria (mutazioni del gene per la catena alfa del collagene II-COL2A1)
- Malattia di Legg-Calvé-Perthes (osteonecrosi del bambino e dell'adolescente)
- Idiopatica

cronica che si può anche confondere con l'artrite reumatoide;

- il dosaggio di ferritina e anticorpi anticitrullina risulta di ausilio nella diagnosi differenziale;
- l'emocromatosi può essere una causa rara di osteonecrosi, per cui la risonanza magnetica rimane l'indagine diagnostica "gold standard";
- l'artropatia e l'osteonecrosi in corso di emocromatosi sono invalidanti e la diagnosi tardiva ne limita la risposta alla salassoterapia.

Il paziente, dopo 261 salassi, ha normalizzato i valori di ferritina e di percentuale di saturazione della transferrina, non ha sviluppato cirrosi epatica (le prove epatiche sono rapidamente rientrate nella norma), diabete mellito, cardiopatia ma l'artropatia alle mani, a distanza di 7 anni, sebbene meno sintomatica, è ancora presente. Il quadro di osteonecrosi tibio-astragolica, anche dopo terapia con difosfonati e ciclo di camera iperbarica, è rimasto immutato ai successivi controlli in risonanza magnetica.

È noto che l'artropatia emocromatosa può non recedere con la salassoterapia, non rispondere alle cure farmacologiche e rappresentare un fattore negativo circa la prognosi *quoad valetudinem* [13–15].

È interessante il rilievo nel paziente di un deficit sierico di ceruloplasmina, una nuova causa ereditaria recentemente scoperta di sovraccarico di ferro correlata alla mutazione G969S nel gene per la ceruloplasmina [16,17]. La ricerca nel

paziente di mutazioni patologiche nel gene ATP7B per malattia di Wilson è risultata negativa.

## Bibliografia

- [1] Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood* 1989;74(6):2187–93.
- [2] Niederau C, Niederau CM, Lange S, Littauer A, Abdel-Jalil N, Maurer M, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998;128(5):337–45.
- [3] McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106(6):619–24.
- [4] Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW, Williams R. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis* 1970;29(5):469–76.
- [5] Schumacher HR. Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1982;25(12):1460–8.
- [6] Muirden KD, Senator GB. Iron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases. *Ann Rheum Dis* 1968;27(1):38–48.
- [7] Lunec J, Blake DR, McCleary SJ, Brailsford S, Bacon PA. Self-perpetuating mechanisms of immunoglobulin G aggregation in rheumatoid inflammation. *J Clin Invest* 1985;76(6):2084–90.
- [8] Axford JS, Hay FC. Oligosaccharides, just the icing on the protein or are they of functional relevance? *Br J Rheumatol* 1991;30(3):196–9.
- [9] McLaren GD, McLaren CE, Adams PC, Barton JC, Reboussin DM, Gordeuk VR, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screen (HEIRS) Study Research Investigators. Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. *Can J Gastroenterol* 2008;22(11):923–30.
- [10] Rollot F, Wechsler B, du Boutin le TH, De Gennes C, Amoura Z, Hachulla E, et al. Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association? *J Rheumatol* 2005;32(2):376–8.
- [11] Montgomery KD, Williams JR, Sculco TP, DiCarlo E. Clinical and pathologic findings in hemochromatosis hip arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1998;1(347):179–87.
- [12] Jaffrès R. Bilateral aseptic osteonecrosis of the hip in a patient with hemochromatosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966;33(5):269–72.
- [13] Adams PC, Speechley M. The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol* 1996;23(4):707–10.
- [14] Faraawi R, Harth M, Kertesz A, Bell D. Arthritis in hemochromatosis. *J Rheumatol* 1993;20(3):448–52.
- [15] Smith Jr LH. Overview of hemochromatosis. *West J Med* 1990;153(3):296–308.
- [16] Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S113–23.
- [17] Kono S, Suzuki H, Takahashi K, Takahashi Y, Shirakawa K, Murakawa Y, et al. Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. *Gastroenterology* 2006;131(1):240–5.