

Seltener Fall einer relativ häufigen Erkrankung

Kardiale Dekompensation, Arthralgien und generalisierter Pruritus

Dr. med. Gerasimos Tsilimidos^a, Dr. med. Francesco Grandoni^b, Dr. med. Sabine Blum^b,
Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^{b,c}, Dr. med. Samuel Rotman^d, Dr. med. Mathilde Gavillet^b

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Service et Laboratoire central d'Hématologie, Département d'Oncologie et Département des Laboratoires, CHUV, Lausanne; ^c Faculté de Biologie et Médecine, Université de Lausanne (UNIL), Lausanne;

^d Service de Pathologie Clinique, CHUV et UNIL

Fallbeschreibung

Ein 58-jähriger Patient, der an insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes und Hypothyreose leidet und früher alkoholabhängig war, sucht ärztlichen Rat aufgrund einer Gewichtszunahme und progressiven Dyspnoe mit Beinödemen, aber ohne Brustschmerz oder andere Atemwegssymptome. Er berichtet über einen seit Monaten progredienten Pruritus sowie generalisierte Arthralgien. Ausser den genannten Begleitkrankheiten gehen aus seiner persönlichen und Familienanamnese keine relevanten Faktoren hervor. Die klinische Untersuchung ergibt eine Anasarka, pulmonale Rasselgeräusche, eine Jugularvenenstauung, eine 3 cm unterhalb des Rippenbogens tastbare Hepatomegalie und eine Melanodermie ohne weitere Hautläsion. Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigt einen Sinusrhythmus ohne Hinweis auf Ischämie. In labormedizinischer Hinsicht sind ein erhöhter NTproBNP-Wert und eine Hepatozytolyse ohne Cholestase erwähnenswert. Die Echokardiographie weist auf eine restriktive Kardiomyopathie mit schwerer systolischer Dysfunktion hin (Ejektionsfraktion [FE] 27%).

Frage 1: Welche weitere Untersuchung kann Sie rasch zur endgültigen Diagnose führen?

- a) Desialotransferrin (bzw. kohlenhydratdefizientes Transferrin [«carbohydrate deficient transferrin», CDT])
- b) Parameter des Eisenstoffwechsels (Ferritin und Transferrinsättigung)
- c) Herz-Magnetresonanztomographie (-MRT)
- d) Myokardbiopsie
- e) α 1-Fetoprotein

Das CDT ist mit hoher Spezifität (>95%) ein Marker für aktiven, chronischen Alkoholabusus. Ein erhöhter CDT-Wert würde auf Alkoholabusus als Ursache der Kardiopathie hinweisen. Bevor diese Diagnose gestellt werden kann, sind allerdings weitere Untersuchungen nötig, um eine andere Ursache auszuschliessen [1]; zudem gibt der Patient an, seit zwei Jahren abstinent zu sein.

Die Tests zur Analyse des Eisenstoffwechsels umfassen jene Parameter, die angesichts des klinischen Bildes (Kardiomyopathie, Diabetes, Melanodermie mit Pruritus, Arthralgien und Hepatomegalie), das den Verdacht auf Hämochromatose nahelegt, angezeigt sind. Ein erhöhter Ferritin-Wert ist nicht ausreichend, um auf Eisenüberladung schliessen zu können, da es sich um ein Protein der Akutphase handelt, dessen Konzentration in vielen Entzündungssituationen und bei Veränderungen des Leberparenchyms erhöht ist. Spezifischer ist die Transferrinsättigung: Eine Sättigung von über 45% weist auf Eisenüberladung hin und erfordert weitere Untersuchungen.

Um die Ursache einer Kardiopathie, insbesondere einer restriktiven, zu ermitteln, ist eine Herz-MRT nützlich, ja bisweilen unverzichtbar [2]. Allerdings handelt es sich um ein kostspieliges Verfahren, dessen Indikation von einer Kardiologin oder einem Kardiologen zu stellen ist.

Mithilfe einer Myokardbiopsie lässt sich in den meisten Fällen die Ursache einer Kardiomyopathie ermitteln, aufgrund ihrer Invasivität sollte auf sie indes nur als letztes Mittel zurückgegriffen werden.

α 1-Fetoprotein ist ein Tumormarker, der im Zusammenhang mit einem – bei chronischem Alkoholabusus und Hämochromatose häufiger vorkommenden – hepatozellulären Karzinom (HCC) oftmals erhöht ist.

Die Eisenwerte unseres Patienten sind stark pathologisch (Ferritin 8600 μ g/l und Transferrinsättigung 94%). Die Herz-MRT und Myokardbiopsie weisen auf Eisenüberladung mit intramyozytärer Hämosiderose hin (Abb. 1A–F und 2). Wir stellen folglich die Diagnose einer Hämochromatose.

Man unterscheidet die primäre Hämochromatose, bei der an Eisenstoffwechsel und -regulation beteiligte Gene von Mutationen betroffen sind, von der sekundären Hämochromatose, die vor allem infolge wiederholter Transfusionen oder einer unwirksamen Erythropoese auftritt.



Gerasimos Tsilimidos

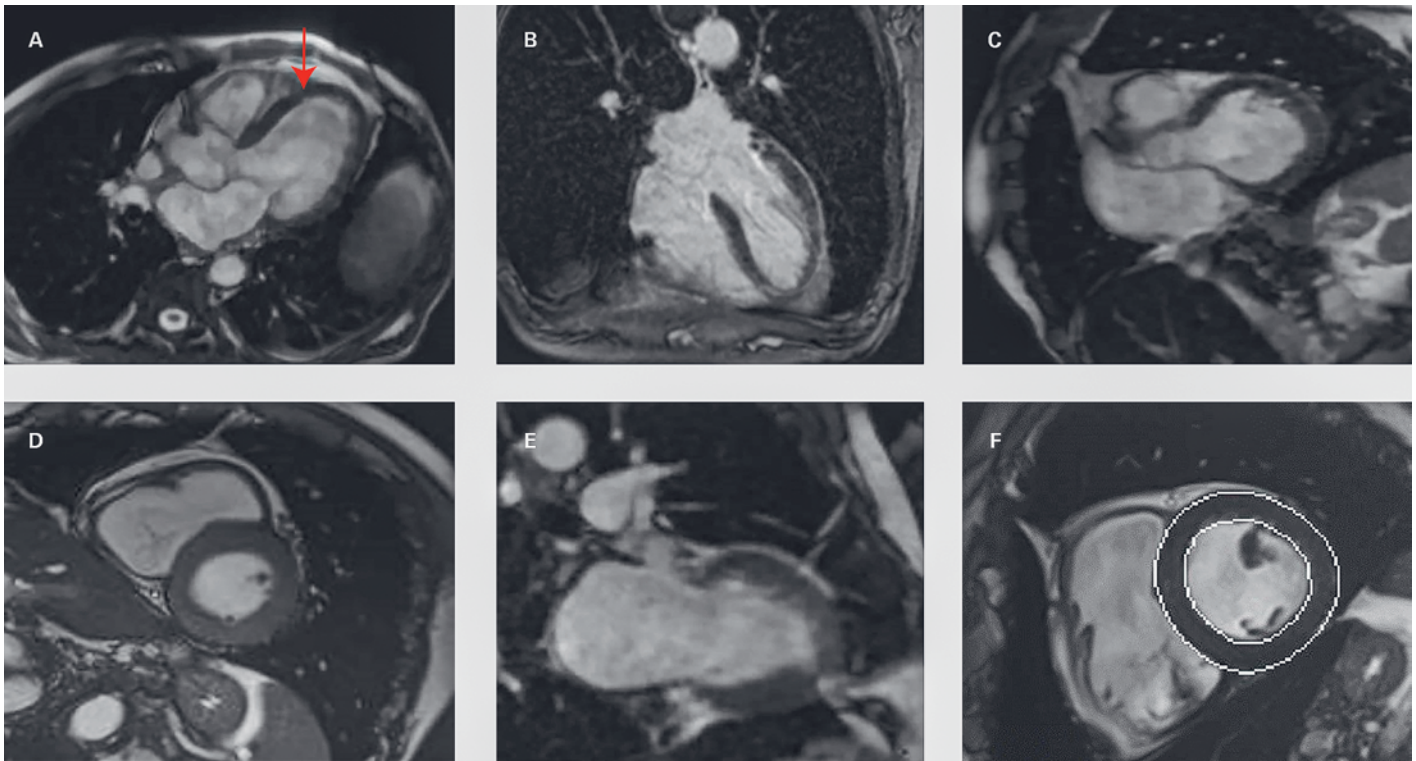


Abbildung 1: A–F) Magnetresonanztomogramm-(MRT-)Bilder zeigen die Hämosiderose in verschiedenen Schnittebenen (axial [A, D], koronal [B, E], sagittal [C, F]) des Herzens (Pfeil). Herz-MRT, T2*-Mapping-Sequenz (für Normalwerte >20 ms: Werte auf 8 ms verringert).

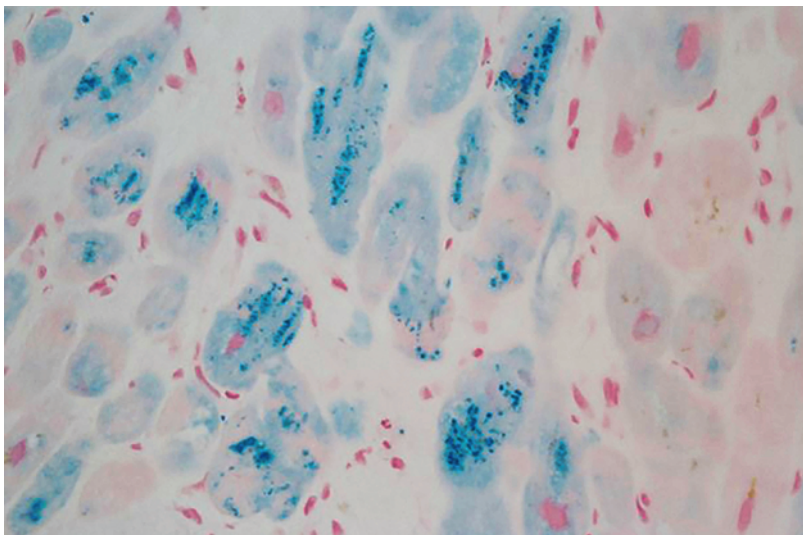


Abbildung 2: Endomyokardbiopsie: Das Zytoplasma der Herzmuskelzellen ist mit Eisen überladen. Die Berliner-Blau-Färbung zeigt Fe^{2+} (400-fache Vergrößerung).

Frage 2: Welches Verfahren ist angezeigt, um die Ursache der Hämochromatose zu bestimmen?

- a) Erweiterung der Anamnese
- b) Suche nach einer Mutation des HFE-Gens
- c) Suche nach einer Mutation des HJV- (Hämojuvelin) und des Ferroportin-Gens
- d) Knochenmarkbiopsie
- e) Leberbiopsie

Der erste Schritt ist eine erweiterte Anamnese, um mit einer unwirksamen Erythropoese assoziierte Erkrankungen (Hämoglobinopathien, myelodysplastisches Syndrom) zu erfassen, sowie eine eingehende Anamnese im Hinblick auf Transfusionen, die der Patient früher erhalten hat, und auf seine Eltern.

Genanomalien, welche die Schlüsselproteine des Eisenstoffwechsels betreffen, können eine primäre Hämochromatose auslösen. Am häufigsten (90% der Fälle) kommen dabei Mutationen des HFE-Gens vor, auf die auch als einzige Mutationen im Rahmen der Früherkennung getestet wird [3–5]. Das HFE-Protein bindet an die Transferrin-Rezeptoren 1 und 2 (TfR1 und TfR2). Liegt kein Eisenmangel vor, ist der TfR1-Rezeptor mit eisenbeladenem Transferrin gesättigt und das HFE-Protein bindet hauptsächlich an TfR2. Der HFE-TfR2-Komplex aktiviert HJV, das die Bildung von Hepcidin, dem wichtigsten Regulator der Eisenaufnahme über den Darm, fördert. Die HFE-Mutation hemmt die Interaktion mit TfR2 und die Bildung von Hepcidin, wodurch die Eisenaufnahme zunimmt (0,5–1 g Eisen/Jahr). Die Hämochromatose manifestiert sich darum ab dem 40. Lebensjahr (Akkumulation von rund 20 g Eisen und Einsetzen von Organversagen), wobei dies bei Frauen später der Fall ist.

Weit seltener sind Mutationen am Ferroportin- und HJV-Gen. Die Ferroportin-Mutation wird zudem auto-

somal-dominant vererbt; deshalb wäre wohl bereits ein Elternteil des Patienten davon betroffen. Bei einer Hämochromatose mit HJV-Mutation spricht man von einer juvenilen Hämochromatose, da sie sich vor dem 30. Lebensjahr manifestiert [3].

Eine Knochenmarkbiopsie ist sinnvoll, wenn die Hyperferritinämie mit einer Anämie oder anderen Zytopenie einhergeht. Dadurch lässt sich eine hämatologische Grunderkrankung diagnostizieren (myelodysplastisches Syndrom [MDS], aplastische Anämie oder sideroachrestische Anämie). In unserem Fall liegt keine Anämie vor, darum ist eine Knochenmarkbiopsie nicht angezeigt.

Die Leberbiopsie wurde weitgehend durch molekulargenetische und bildgebende Verfahren ersetzt [3, 4], ausser zum Nachweis zirrhotischer Veränderungen und des HCC [3–5].

Frage 3: Welches Organ(system) ist bei erblicher Hämochromatose seltener betroffen?

- a) Kardiovaskuläres System
- b) Nervensystem
- c) Haut
- d) Knochen und Gelenke
- e) Endokrines System

Das kardiovaskuläre System ist bei rund 40% der Patientinnen und Patienten betroffen. Am häufigsten sind hier restriktive oder dilatative Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen zu beobachten, die in etwa 30% der Fälle auftreten [4–6].

Neurologische Erkrankungen treten nur selten auf, da die Blut-Hirn-Schranke die pathologische Eisenakkumulation verhindert. Beschrieben wurden lediglich sporadische Fälle, in denen die Basalganglien betroffen waren, was sich durch extrapyramidale Symptome, Ataxie, Myoklonien oder Chorea äussert [7].

Die Eisenablagerungen führen in rund 70% der Fälle zu einer Hyperpigmentierung der Haut. Bisweilen ist eine Porphyria cutanea tarda zu beobachten [4, 6].

Bei etwa 45% der Patientinnen und Patienten treten osteoartikuläre Beschwerden in Form diffuser Arthralgien oder einer Arthropathie des zweiten und dritten Metakarpophalangealgelenks auf [4–6].

Endokrinologische Erkrankungen sind häufig: In 48% der Fälle tritt – oftmals insulinpflichtiger – Diabetes auf, 45% der männlichen Patienten leiden an hypogonadotropem Hypogonadismus. Weitere endokrine Manifestationen können Hypothyreose und Osteoporose sein [4–6].

Unser Patient weist mehrere Faktoren auf, welche die Diagnose nahelegen: Melanodermie, Arthralgien, Diabetes, Hypothyreose, Hypogonadismus, Osteoporose, restriktive Kardiopathie und Zirrhose.

Frage 4: Welche Behandlung wird in diesem Krankheitsstadium empfohlen?

- a) Wöchentlicher Aderlass
- b) Aderlass ein- bis zweimal pro Monat
- c) Erythrozytapherese
- d) Eisenchelatoren
- e) Diätmassnahmen

Bei Hämochromatose mit Multiorgankomplikationen muss unverzüglich eine Behandlung mit wöchentlichen Aderlässen begonnen werden. Zu erwarten ist eine Verbesserung der meisten Veränderungen und des Gesamtüberlebens. Der Ferritin-Zielwert beträgt 50–100 µg/l [5, 8]. Bei einer Eisenüberladung von über 30 g kann diese Initialphase rund zwei Jahre dauern (bei jedem Aderlass von 400 ml werden etwa 250 mg Eisen entfernt) [4, 9]. Um den Zielwert in der Erhaltungsphase zu gewährleisten, werden die Abstände zwischen den Aderlässen verlängert, meist auf einen Rhythmus von drei- bis viermal pro Jahr. Liegen keine anderen Kontraindikationen vor, sind die Betroffenen auch zur Blutspende zugelassen [5, 8, 9].

Durch Erythrozytapherese können die roten Blutkörperchen isovolämisch entnommen werden, wobei die anderen Blutbestandteile wie Plasma, Gerinnungsfaktoren und Blutplättchen erhalten bleiben. In der Schweiz beschränkt sich die Indikation auf bestimmte Hämoglobinopathien (besonders Sichelzellanämie). Im Vergleich zur Transfusion ermöglicht die Apherese die Verringerung des Risikos von sekundärer Hämochromatose [5, 9].

Eisenchelatoren sind nützlich zur Behandlung der sekundären Hämochromatose bei transfusionspflichtigen Patientinnen und Patienten (Thalassämie oder MDS). Bei erblicher Hämochromatose sind sie lediglich angezeigt, falls Aderlässe kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam sind [5, 8, 9].

Die Ernährungsempfehlungen zielen darauf ab, häufigen Verzehr von rotem Fleisch, Alkoholkonsum sowie die Zufuhr hoher Mengen von Vitamin C (>500 mg/Tag), das die Aufnahme von Eisen aus der Nahrung fördert, zu vermeiden. Ausserdem wird vom Verzehr roher Meeresfrüchte abgeraten, um durch Eisenüberladung begünstigte Infektionen zu vermeiden (etwa durch *Vibrio vulnificus*). Diese Diätmassnahmen sind in allen Fällen zu empfehlen, stellen aber keine Therapie dar [8, 9].

Bei unserem Patienten wird eine Behandlung mit wöchentlichem Aderlass begonnen (aufgrund der Kardiopathie mit verringertem Volumen). Das im Laufe eines Jahres entnommene Gesamtvolumen wird auf 19 l geschätzt, was rund 12 g Eisen entspricht. Angesichts der schlechten Verträglichkeit und der Schwie-

rigkeit, das Therapieziel zu erreichen, beginnt man zusätzlich eine Behandlung mit Deferasirox in der Dosierung von 450 mg/Tag (etwa 10 mg/kg wie in der Fachliteratur empfohlen [10]), die Aderlässe werden frühzeitig abgesetzt. Der Patient wird derzeit weiterhin mit Deferasirox behandelt, wodurch der Ferritin-Wert gut eingestellt ist.

Frage 5: Welche Komplikation von Hämochromatose ist ungeachtet der Korrektur der Eisenüberladung irreversibel?

- a) Hyperpigmentierung der Haut
- b) Endokrine Erkrankungen (Diabetes, Hypogonadismus)
- c) Leberzirrhose und HCC-Risiko
- d) Kardiopathie
- e) Arthralgien

Bei sorgfältiger Behandlung bessern sich die meisten Komplikationen der Hämochromatose. Die Hyperpigmentierung der Haut geht in rund 70% der Fälle zurück. Im Hinblick auf die endokrinen Komplikationen bessert sich der Hypogonadismus in etwa 20% der Fälle, häufiger bei Patienten unter 40 Jahren. Bei 40% der Betroffenen verbessert sich das Glykämieprofil des Diabetes, an der Insulinpflicht ändert sich jedoch nichts. Sobald es hingegen zu einer Leberzirrhose gekommen ist, bildet sie sich nicht mehr zurück, allerdings lässt sich die Progression durch strenge Regulierung des Eisenstoffwechsels verlangsamen. Das HCC-Risiko bleibt von der Behandlung unbeeinflusst. Von den weiteren Komplikationen bessern sich die Kardiopathie häufig, die Arthralgien in 30% und die allgemeinen Symptome in 55% der Fälle [4, 11, 12].

Nach Beginn der Behandlung ist ein schrittweises Sinken des Ferritin-Werts zu beobachten: 3108 µg/l nach einem Jahr, 198 µg/l nach zwei Jahren und 75 µg/l nach zweieinhalb Jahren (siehe Abb. S1 im Online-Appendix des Artikels). Bei unserem Patienten bessert sich die Kardiopathie deutlich, wobei die EF nach einem Jahr von 27 auf 49% und nach zwei Jahren auf 57% gestiegen ist. Leider bleibt seine Leberzirrhose (Child-Pugh-Score A5) unverändert, zwei Jahre nach der Hämochromatosed Diagnose hat sich ein multifokales HCC der Klasse BCLC («Barcelona Clinic Liver Cancer») B entwickelt.

Antworten:

Frage 1: b. Frage 2: b. Frage 3: b. Frage 4: a. Frage 5: c.

Diskussion

Die erbliche Hämochromatose ist eine Erkrankung, die durch pathologische Eisenakkumulation infolge einer übermässigen Aufnahme im Darm gekennzeichnet ist. Die häufigste Genanomalie ist die homozygote Mutation C282Y des HFE-Gens. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. In der kaukasischen Bevölkerung sind 10% heterozygote und 0,5% homozygote Träger. Aufgrund der variablen Penetranz manifestieren sich die klinischen Symptome lediglich bei 10% der homozygoten Träger, wobei Männer stärker betroffen sind (28,4 gegenüber 1,2%). Die Mutation H63D des HFE-Gens ist seltener und weist eine geringere Penetranz auf, allerdings kann auch eine kombinierte C282Y-H63D-Heterozygotie zu einer klinischen Hämochromatose führen. Selten rufen auch andere Mutationen, die am Eisenstoffwechsel beteiligte Proteine betreffen, ein klinisches Hämochromatosebild hervor (siehe Tab. S1 im Online-Appendix des Artikels). Um Fälle in der Familie zu erkennen, wird empfohlen, die Verwandten ersten Grades genetisch zu screenen.

Die Manifestation ist multisystemisch. Die klassische Triade besteht aus Zirrhose, Melanodermie und Diabetes, weshalb die Krankheit auch als Bronzediabetes bezeichnet wird. Die Behandlung der Wahl ist der wiederholte Aderlass, um einen Ferritin-Zielwert von 50–100 µg/l zu erreichen. Eisenchelatoren werden nur dann eingesetzt, wenn Aderlässe kontraindiziert oder unzureichend wirksam sind. Die Organveränderungen sind meist durch die Behandlung reversibel, mit Ausnahme zirrhotischer Veränderungen und des HCC-Risikos. Die Komplikationen, die ungeachtet der sorgfältigen Behandlung das Überleben beeinflussen, sind Zirrhose, HCC und Diabetes.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08616>.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08616>.

Korrespondenz
Dr. med.
Gerasimos Tsilimidos
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[gerasimos.tsilimidos\[at\]
chuv.ch](mailto:gerasimos.tsilimidos[at]chuv.ch)