

Hämochromatose

eine wichtige Differenzialdiagnose bei chronischen Gelenkbeschwerden

Von Ines Dornacher und Verena Schmitt

Keywords: Hämochromatose, hereditäre Hämochromatose, sekundäre Hämochromatose, Arthropathie, Eisenablagerung

Innerhalb von acht Monaten wurde im Zentrum für Rheumatologie der ATOS Klinik bereits 4x die Erstdiagnose einer Hämochromatose gestellt.



Kasuistiken

1. 55-jähriger Patient, der sich zur Abklärung langjähriger Arthralgien und begleitender Allgemeinzustandsverschlechterung vorstellte. Klinisch zeigten sich derbe Schwellungen im Bereich der MCP II- und III-Gelenke beidseits (wie Abb. 1), radiologisch eine Gelenkspaltverschmälerung (s. Abb. 2a,b). Das Serum-Eisen war mit 200 µg/dl nur gering erhöht, Ferritin mit 847 ng/ml mäßig erhöht, die Transferrinsättigung jedoch mit 90% deutlich erhöht. Der Hämochromatose-Genetest war positiv und ergab eine homozygote C282Y-Mutation.

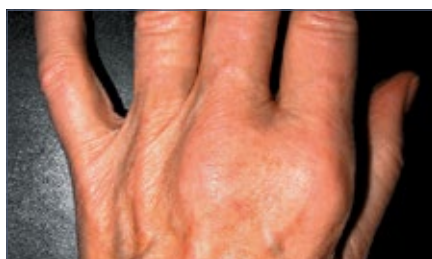


Abb. 1: Derbe Schwellung der MCP II und III-Gelenke links bei Hämochromatose

2. 46-jähriger Patient mit mehreren Sportinduzierten Knie- und Knöcheltraumata, die vier operative Korrekturen erforderten, zuletzt 2011 eine Knie-TEP links. Im Weiteren hatte der Patient rezidivierende Kniegelenkergüsse links und wiederholte Radiosynoviorthesen. 2014 erfolgte erstmals eine Analyse der Synovialflüssigkeit und so der Nachweis eines entzündlichen Ergusses (3300 Leukozyten/µl) sowie von Calciumpyrophosphatdihydrat-Kristallen (wie Abb.3) – entsprechend einer Pseudogicht. Das Serum-Eisen war mit 201 µg/dl nur gering erhöht, Ferritin deutlich erhöht (2723 ng/ml), die Transferrinsättigung lag bei 81%, der Genetest ergab eine homozygote Mutation C282Y. Die Transaminasen waren leicht erhöht, im MRT wurde eine Leberbeteiligung bei Hämochromatose bestätigt.

Das Krankheitsbild

Die Hämochromatose ist eine der häufigsten Erbkrankheiten in Europa. Die jährliche Inzidenz liegt bei 2 bis 4 Fällen/100.000 Einwohnern. Männer und Frauen erkranken gleich häufig. Unterschieden wird zwischen hereditärer Hämochromatose (HH) und sekundärer

Hämochromatose (SH), die z. B. bei hämatologischen Erkrankungen und Eisenüberdosierung auftritt.

Die HH wird in 5 genetische Typen unterteilt. Die Typ 1-HH ist am häufigsten. Sie wird durch eine Punktmutation C282Y im HFE-Gen hervorgerufen und autosomal-rezessiv vererbt. Die Mutation bewirkt eine erhöhte intestinale Eisenresorption und nachfolgend die Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen und lokale Inflammation. Die Penetranz der Erkrankung ist variabel und hängt auch von Faktoren wie Alkoholkonsum ab.

Arthropathie als Frühsymptom

Die klinischen Symptome der HH sind vielfältig (Tab. 1). Die Arthropathie bei Hämochromatose ist ein Frühsymptom und im Gegensatz zu den anderen Symptomen nicht abhängig vom Ausmaß der Eisenüberladung. Vor allem bei Beschwerden im Bereich der Zeigefinger- und Mittelfingergrundgelenke muss an eine Hämochromatose gedacht werden, aber auch bei Beschwerden in Knie-, Schulter- und Hüftgelenken. →

Die Diagnostik umfasst Röntgen, Sonographie und MRT der betroffenen Gelenke sowie MRT der inneren Organe.

**Wegweisend:
Analyse der Synovialflüssigkeit**

Ein wichtiger Baustein bei der Diagnose ist Gelenkpunktion mit Analyse der Synovialflüssigkeit. Mikroskopisch zeigt sich ein leukozytenreiches Punktat, sowie typischerweise in der Polarisationsmikroskopie der Nachweis von Calciumpyrophosphatdihydrat-(CPPD)-Kristallen (wie in Abb. 3), sodass die Diagnose einer Pseudogicht gestellt wird. In diesem Fall müssen neben einer Hämochromatose folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden: Gicht, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Hypophosphatasämie, Hypomagnesiämie.

Auch bei einem Trauma oder bei einer Arthrose können CPPD-Kristalle nachweisbar sein, dann jedoch mit leukozytenarmem Punktat einhergehen.

In der Histologie der Synovia finden sich Hämosiderophagen. Diese sind jedoch ein unspezifisches morphologisches Korrelat mit unterschiedlichen Ursachen.

Biochemisch erfolgt die Bestimmung des Serum-Ferritin und der Transferrinsättigung; letztere ist sensitiver und spezifischer (Grenzwerte s. Tab. 2). Das Serumeisen ist meist nicht richtungweisend. Die Entzündungsparameter sind häufig normal, der RF kann positiv sein. Die genetische Untersuchung beweist

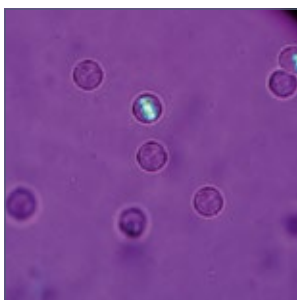


Abb. 3: Polarisationsmikroskopischer Nachweis von Calciumpyrophosphatdihydrat-Kristallen in der Synovialflüssigkeit.

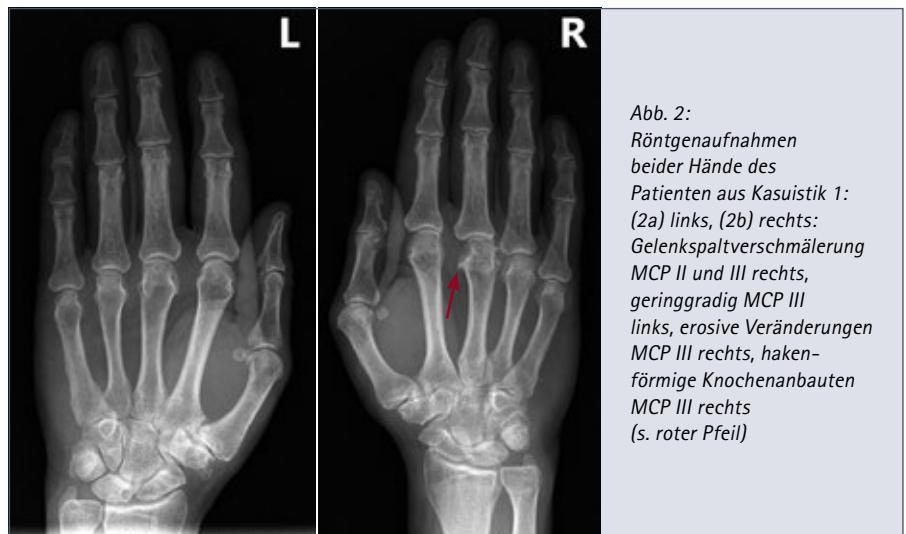


Abb. 2: Röntgenaufnahmen beider Hände des Patienten aus Kasuistik 1: (2a) links, (2b) rechts: Gelenkspaltverschmälerung MCP II und III rechts, geringgradig MCP III links, erosive Veränderungen MCP III rechts, hakenförmige Knochenanbauten MCP III rechts (s. roter Pfeil)

Symptom	Ursache
Arthropathie = Frühsymptom	Inflammation mit radiologischer Gelenkspaltverschmälerung, Subluxationen, hakenförmigen Knochenanbauten, Osteoporose, Chondrokalzinose (Knorpelverkalkungen), Kristallablagerungen!
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Oberbauchschmerzen	
Hyperpigmentierung (Handlinien, Hautfalten, generalisiert)	Melanin- und Eisenablagerungen
Transaminasenanstieg, Leberinsuffizienz	Hämosiderose, Zirrhose, Karzinom
Diabetes mellitus, „Bronzediabetes“	(Hautpigmentierung, s.o.)
Herzrhythmusstörungen	Reizleitungsstörung, Kardiomegalie
Impotenz	Hypophysärer Hypogonadismus
Herzrhythmusstörungen	Reizleitungsstörung, Kardiomegalie
Impotenz	Hypophysärer Hypogonadismus

Tab. 1: Klinisches Spektrum der Hämochromatose und ihrer durch Eisenablagerung induzierten Schäden

Serumeisen	normal bis erhöht CAVE: Aussagekraft sehr begrenzt!
Serumferritin	>500 ng/ml
Transferrinsättigung	>45 % (Frauen) >50% (Männer)
DNA-Diagnostik HFE-Gen bei auff. Transferrinsättigung	homozygot/heterozygot

Tab. 2: Spezifische Labordiagnostik bei Hämochromatose

die Diagnose, eine genetische Testung der Familienangehörigen I. Grades ist indiziert.

Differenzialdiagnosen der Hämochromatose-Arthropathie sind andere Chondrokalzinosen und Kristallarthropathien wie z.B. die Gicht, die ebenfalls in der Synovialflüssigkeit diagnostiziert werden kann. Weitere DD sind u.a. Polyarthrosen, rheumatoide Arthritis oder Psoriasisarthritis. Auch für diese lassen sich wichtige diagnostische Bausteine in der Synovialanalyse erheben.

Therapie der Hämochromatose

Die Therapie der Hämochromatose besteht aus Aderlässen bis zur Normalisierung des Serumferritins unter Berücksichtigung des Hämoglobins. Bei Kontraindikationen für Aderlässe, bei juveniler Hämochromatose und bei transfusionsbedingten sekundären Siderosen kommen Eisenchelatoren zum Einsatz.

Die Arthropathie spricht nur bedingt auf diese Therapie an und wird langfristig und abhängig von der eingetretenen Schädigung anti-inflammatorisch, physio- und ergothe-

rapeutisch behandelt, bei schweren Schäden auch chirurgisch.

Prognose

Die Prognose der Hämochromatose ist abhängig von dem Ausmaß der intestinalen Eisensorption, vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und den bereits eingetretenen Organschäden.

Die Hämochromatose-Arthropathie verläuft langsam progredient und kann bei entsprechender Disposition und Krankheitsdauer bis zur vollständigen Gelenkdestruktion führen. Patienten mit Hämochromatose benötigen nach wie vor häufig und in jungen Jahren Gelenkersatzoperationen. Die frühzeitige Diagnosestellung ist essenziell.

Zentrum für Rheumatologie

Dr. Ines Dornacher

Dr. Verena Schmitt

ATOS Klinik Heidelberg

rheumatologie@atos.de

Literatur

1. Stoffwechselerkrankungen der Leber Teil 1: Hämochromatose, Morbus Wilson, α 1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Gaucher Erhardt A, Donner MG, Häussinger D; DMW. 2010 Dec;135(49):2481-8.
2. Hereditäre Lebererkrankungen; Büttner N, Spangenberg HC; Ther Umsch. 2011 Apr;68(4):201-6
3. Die hereditäre Hämochromatose; Niederau C; Med Klin (Munich). 2009 Dec 15;104(12):931-46
4. Diagnostic evaluation of hereditary hemochromatosis; Bardou-Jacquet E, Brissot P; Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):625-625.

NOTES & NEWS

Masterclass Oration von Prof. Thermann in Pune, Indien



Prof. Hajo Thermann und Dr. Shreeram Karmat Dhakankar aus Goa (Indien), ehemaliger Fellow des HKF

Im Rahmen der 27. Indian Foot & Ankle Society Conference (IFASCON) in Pune, Indien, hielt Prof. Hajo Thermann auf Einladung einen "Masterclass"-Vortrag zum Thema "From Cartilage Reconstruction to Revision: Ankle Replacement".

Die nationale und internationale Faculty umfasste 24 Referenten, die 14 Masterclass- und 54 weitere Vorträge präsentierten. Entsprechend dem Konferenzmotto "Learn through cases" führte Prof. Thermann zwei Live-Operationen am Sprunggelenk durch. In vier weiteren Vorträgen konnte Prof. Thermann seine Erfahrungen als hoch spezialisierter Operateur an Kollegen des asiatischen Raums weitergeben.