

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Manifeste Osteoporose und Hypogonadismus bei Hämochromatose – Fallbericht

Zirngast PT, Aberer F, Pieber TR

Amrein K, Schwetz V

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2016; 23 (2), 48-50

Homepage:

[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Manifeste Osteoporose und Hypogonadismus bei Hämochromatose – Fallbericht

P. T. Zirngast, F. Aberer, T. R. Pieber, K. Amrein, V. Schwetz

Kurzfassung: Im Folgenden wird der Fall eines 46-jährigen Patienten mit multiplen Wirbelkörperfrakturen beim Heben einer Tür präsentiert, bei dem eine ausgeprägte Osteoporose sowie ein hypogonadotroper Hypogonadismus diagnostiziert wurden. 13 Jahre zuvor war bereits eine hereditäre Hämochromatose festgestellt worden. Obwohl regelmäßig Aderlässe durchgeführt worden waren, entwickelte der Patient typische Folgen der Hämochromatose. Die hereditäre Hämochromatose kann zu Eisenablagerungen in endokrinen Organen wie beispielsweise dem Pankreas, der Hypophyse und den Nebennieren führen. Der hypogonadotrope Hypogonadismus ist dabei die häufigste nichtdiabetische Endokrinopathie und kann die Entwicklung einer Osteoporose begünstigen. Zusätzlich hat die Eisenüberladung selbst einen negativen Effekt auf die Osteoblasten. Eine adäquate Behandlung der Hämochromatose kann zur Reversibilität des Hypogonadismus und zu einer Verbesserung der Knochenstich-

te führen. Diese Reversibilität könnte aber vom Alter bei der Diagnosestellung abhängen, sodass sowohl der Hypogonadismus als auch die Osteoporose häufig, vor allem bei später Diagnose, persistieren können. Die aktuellen Leitlinien zur Hämochromatose geben keine klaren Empfehlungen zur Abklärung und zum Management des Hypogonadismus und der Osteoporose bei Hämochromatose.

Schlüsselwörter: Hämochromatose, Hypogonadismus, Osteoporose, Testosteron, Frakturen

Abstract: Osteoporosis and Hypogonadism in Hemochromatosis. We present the case of a 46-year-old male patient with multiple low-trauma vertebral fractures who was subsequently diagnosed with osteoporosis and hypogonadotropic hypogonadism. Thirteen years earlier, the patient had been diagnosed with hereditary hemochromatosis. Although phlebotomy was regularly performed every

three weeks, the patient had developed typical complications of iron overload. Hereditary hemochromatosis can lead to iron deposition in endocrine organs such as the pancreas, the pituitary and the adrenal glands. Hypogonadotropic hypogonadism is the most common non-diabetic endocrinopathy and may lead to osteoporosis. Additionally, iron itself has a direct negative effect on osteoblasts. Adequate treatment of hemochromatosis may lead to reversibility of hypogonadism and to an improvement of bone mineral density. Reversibility might, however, depend on age of disease onset, and so hypogonadism and osteoporosis can often persist. Current guidelines on hemochromatosis do not provide clear recommendations on diagnosis and management of hypogonadism and osteoporosis. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (2): 48–50.**

Key words: hemochromatosis, hypogonadism, osteoporosis, testosterone, fractures

● Einleitung

Die Osteoporose stellt eine schwerwiegende und häufige Begleiterscheinung der hereditären Hämochromatose dar. Bei etwa 29–34 % aller Patienten mit Hämochromatose konnte in Beobachtungsstudien eine manifeste Osteoporose diagnostiziert werden, bei 74–79 % der Patienten immerhin eine Osteopenie [1]. Vor allem der kortikale Knochen scheint im Rahmen der Hämochromatose betroffen zu sein [2, 3]. Das Risiko, Wirbelkörperfrakturen zu erleiden, liegt bei diesen Patienten bei bis zu 20 % [2, 4].

Ursächlich ist einerseits die Einlagerung des überschüssigen Eisens in die Hypophyse, wovon vor allem die gonadotropen Zellen betroffen sind. Der hypogonadotrope Hypogonadismus ist somit die häufigste nichtdiabetische Endokrinopathie und tritt bei ca. 6 % aller Männer und 5 % aller Frauen mit hereditärer Hämochromatose auf [5].

Die Tatsache, dass die Prävalenz der Osteoporose in den meisten Studien aber weitaus höher liegt als die des hypogonado-

tropen Hypogonadismus [5], legt einen weiteren Pathomechanismus für die Entstehung der Osteoporose bei Hämochromatose nahe.

Dieser zweite pathogenetische Grund scheint die direkte Supprimierung des Knochenstoffwechsels durch das Eisen zu sein. Um die Toxizität des Eisens zu kompensieren und es zu speichern, wird es an Ferritin gebunden. Ferritin führt über seine Ferroxidase-Aktivität [6, 7] unter anderem zu einer transienten Bildung von Wasserstoffperoxid, einem Inhibitor der osteoblastischen Zelldifferenzierung [7]. Weiters inhibiert Ferritin den für die Osteoblasten-Reifung wichtigen Transkriptionsfaktor CBF- α 1 [7]. In einer Studie an Schweinen, die täglich 300 mg Eisen-Dextran erhielten, konnten Eisenablagerungen an histologischen Strukturen des Knochens nachgewiesen werden. In den Osteoklasten fanden sich irreguläre Ablagerungen im Zytoplasma. Osteoblasten enthielten feine blaue Granula und deren Anzahl war insgesamt verringert [8].

Im Folgenden präsentieren wir den Fallbericht eines Patienten mit Hämochromatose, bei dem erst durch das Auftreten von pathologischen Frakturen eine Osteoporose sowie ein hypogonadotroper Hypogonadismus augenscheinlich wurden.

● Fallbeschreibung

Wir präsentieren den Fall eines 46-jährigen männlichen Patienten mit seit dem 13. Lebensjahr bekannter hereditärer Hä-

Eingelangt am 5. November 2015; angenommen nach Revision am 4. April 2016
Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Karin Amrein, MSc., Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at

mochromatose, die mit 3-wöchentlichen Aderlässen therapiert wird. Seit in etwa 2010 bestanden eine eingeschränkte Libido und Potenz, denen nie nachgegangen worden war.

Im November 2014 traten während des Hebens einer Tür und gleichzeitiger Drehbewegung plötzlich starke Schmerzen im Bereich des Rückens auf. Daraufhin wurden multiple vertebrale Frakturen – Keilwirbelbildungen des 7.–11. Brustwirbels (BWK 7 und 8: Genant Grad 3; BWK 9–11: Genant Grad 2) sowie Deckplattenimpressionen des 2. und 5. Lendenwirbels (Genant Grad 1) – mittels Röntgen diagnostiziert. Im Röntgen der Wirbelsäule wurden die Frakturen von radiologischer Seite als rezent beschrieben, wiewohl kein Vor-Röntgen vorlag.

An Komorbiditäten lag lediglich eine (genetisch gesicherte) Laktoseintoleranz vor, der Patient konsumierte jedoch reichlich laktosefreie Milchprodukte. Die Familienanamnese hinsichtlich einer Osteoporose war negativ. Der Patient war Nichtraucher, Alkoholabusus lag keiner vor.

Laborchemisch zeigte sich entsprechend der klinischen Beschwerden Testosteron gesamt und frei deutlich vermindert (Tab. 1). In Kombination mit LH und FSH, die sich beide im unteren Grenzbereich befanden, lag somit ein ausgeprägter hypogonadotroper Hypogonadismus vor. Außerdem bestand ein Vitamin-D-Mangel, Parathormon lag im oberen Normbereich. Laborchemisch zeigte sich kein Hinweis auf weitere Osteoporose-relevante Komorbiditäten (primärer Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Hyperkortisolismus).

In der Osteodensitometrie mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) (Abb. 1) zeigte sich im Bereich der Lendenwirbelsäule (L1–L4) ein T-Score von –3,6 SD (Standardabweichung), im Bereich des linken Oberschenkelhalses ein T-Score von –1,6 SD, im Bereich der Hüfte gesamt von –2,2 SD.

Aufgrund des hypogonadotropen Hypogonadismus wurde ein MR der Sella durchgeführt, in welchem ein Hypophysenadenom ausgeschlossen werden konnte.

Eine Testosteron-Substitution mit Testogel 50 mg täglich sowie eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung wurden eingeleitet, in der Kontrolle nach einigen Monaten zeigte sich darunter eine Normalisierung des Vitamin-D-Status. Weiters wurde eine Therapie mit Alendronsäure eingeleitet.

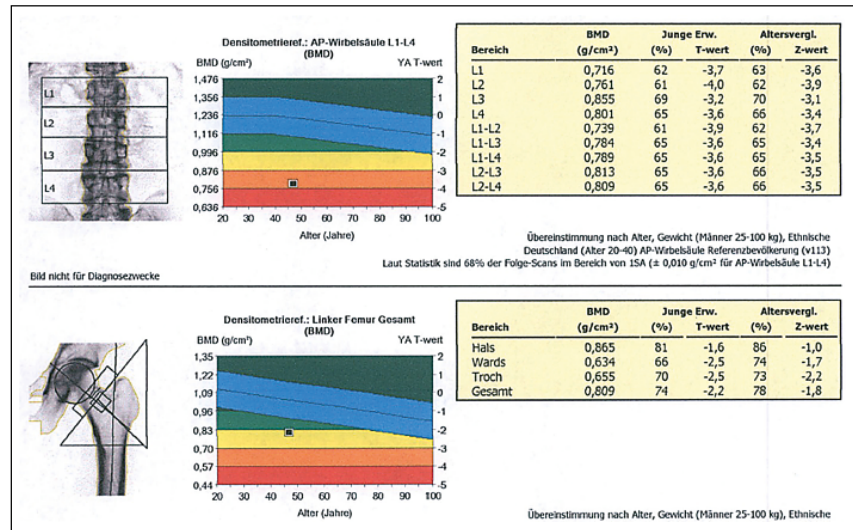


Abbildung 1: Befund der Osteodensitometrie bei Erstvorstellung.

Tabelle 1: Laborbefunde bei Erstvorstellung und Kontrolle nach 3 Monaten.

Laborbefunde	Erstvorstellung	Kontrolle nach 3 Monaten	Referenzbereich	Einheit
Luteinisierendes Hormon (LH)	1,10	0,61	1,00–14,00	mIE/ml
Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	1,74	1,67	0,70–7,40	mIE/ml
Testosteron gesamt	0,00	0,41	2,41–8,30	ng/ml
Testosteron frei	2,27	2,33	6,69–54,69	pg/ml
Vitamin D ₃	12,0	30,5	30,0–60,0	ng/ml
Parathormon	56,4	–	15–65	pg/ml
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	44,9	–	5,7–32,9	µg/l
Osteocalcin	20,1	–	1,0–35,0	ng/ml
N-terminales Prokollagen I	58,7	–	16,0–67,0	ng/ml
β-Crosslaps	0,32	–	0,08–0,46	ng/ml
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)	1,29	0,86	0,10–4,00	µU/ml
Freies Thyroxin	15,9	–	9,5–24,0	pmol/l
Freies Trijodthyroxin	5,7	–	3,0–6,3	pmol/l
Hämoglobin	15,9	–	13,0–17,5	g/dl
Phosphat	0,91	–	0,84–1,45	mmol/l
Kalzium gesamt	2,33	–	2,2–2,65	mmol/l

Diskussion

Die hereditäre Hämochromatose kann über Supprimierung des Knochenstoffwechsels – Hemmung der Osteoblasten-Differenzierung, irreguläre Ablagerungen im Osteoklasten-Zytoplasma – und durch das Eisen sowie durch Hervorrufung eines hypogonadotropen Hypogonadismus zur Entwicklung einer manifesten Osteoporose auch bei jungen Patienten führen, wie der vorliegende Fall demonstriert. Unser Patient hatte vor allem im Bereich der LWS eine ausgeprägte Osteoporose, an der Hüfte und im Bereich des Schenkelhalses war die Knochenmineraldichte deutlich höher.

Bei manchen Patienten führt eine adäquate Behandlung der Hämochromatose durch Normalisierung des Eisengehalts zur Reversibilität des Hypogonadismus und zu einer Verbesserung der Knochendichte [9, 10]. Folglich zeigte sich beispielsweise in der Studie von Valenti et al. eine negative Assoziati-

on zwischen dem T-Wert in der Osteodensitometrie und dem Grad der Eisenüberladung, d. h. mit den Ferritin-Spiegeln, und dem therapeutisch entfernten Eisen [1]. Jedoch könnte die Reversibilität lediglich einem frühen Therapiebeginn geschuldet sein. Kelly et al. zeigten, dass der hypogonadotrope Hypogonadismus bei 2 von 5 Patienten nach einer adäquaten Behandlung reversibel war, bei 3 Patienten durch die Einlagerung des überschüssigen Eisens in die Hypophyse jedoch persistierte [11].

Die Datenlage ist aber widersprüchlich. In einer kleinen Studie an 6 Patienten mit Hämochromatose hatten 5 einen irreversiblen Hypogonadismus trotz suffizienter Therapie [12]. Lediglich beim jüngsten Patienten (Alter 33 Jahre) konnte eine partielle Remission erreicht werden, was die Schlussfolgerung nahelegt, dass das Alter bei Diagnosestellung einen wesentlichen Einfluss auf das therapeutische Outcome haben könnte [12]. Es existieren keine dokumentierten Fälle von > 40-jährigen Patienten, bei denen durch den Beginn der Aderlass-Therapie noch eine Remission des Hypogonadismus erreicht werden konnte [12].

Bei unserem 46-jährigen Patienten war die Hämochromatose bereits 13 Jahre vor Erstvorstellung an unserer Abteilung festgestellt worden. Anamnestisch waren regelmäßige Aderlässe im niedergelassenen Bereich durchgeführt worden, wiewohl uns keine Aufzeichnungen und Verläufe von Laborparametern vorlagen, um diese Angaben zu überprüfen.

Auf Nachfrage bestanden Libido- und Potenzprobleme bereits seit mehreren Jahren. Dieses Beispiel legt nahe, dass endokrine Komorbiditäten nicht routinemäßig bei Hämochromatose-Patienten untersucht werden, möge es auf die niedrige Prävalenz oder auch die mangelnde Awareness der behandelnden Ärzte zurückzuführen sein. Auch die Leitlinien der EASL zur Hämochromatose geben keine klare Empfehlung, wie mit dem Risiko einer endokrinen Komplikation umgegangen werden soll. Vor allem klare Angaben, wie sich die Diagnosestellung und das Management des Hypogonadismus und der Osteoporose gestalten sollen, liegen nicht vor [13]. Die Leitlinien empfehlen folgendes Vorgehen:

„Endocrine disease: Hypothyroidism has been reported in 10 % of males with HC [Hämochromatose]. Hypogonadism with loss of potency is a recognized complication. Thus the clinical history of patients with these symptoms should be obtained, and thyroid function tests and serum testosterone levels monitored. Osteoporosis: Patients with HC are at risk of osteoporosis, and should undergo a DEXA scan and receive appropriate routine advice or treatment for osteoporosis if diagnosed.“

Aufgrund der fehlenden bzw. kontroversen Daten bleibt es also vorerst ein strittiger Punkt, ob Hypogonadismus und Osteoporose häufiger bei neu diagnostizierten Patienten oder

auch bei adäquat therapierten Patienten auftreten bzw. ob das Alter diesbezüglich eine Rolle spielt.

Der vorliegende Fall legt nahe, dass auch im jungen Erwachsenenalter diagnostizierte Patienten, die regelmäßige therapeutische Aderlässe erhalten, endokrine Komplikationen aufweisen können und diese aktiv gesucht werden sollen, um Fragilitätsfrakturen zu verhindern. Die Awareness hinsichtlich endokriner Begleiterkrankungen sollte gesteigert und weitere Studien veranlasst werden, um die tatsächliche Prävalenz erheben und Implikationen für den klinischen Alltag ableiten zu können, vor allem da die existierenden Daten aus mehreren Gründen widersprüchlich sind. Zum einen waren die untersuchten Kohorten klein, oftmals heterogen und beinhalteten Patienten mit unterschiedlichsten zur Hämochromatose führenden genetischen Veränderungen. Zum anderen wurden kaum alle hypothalamisch-hypophysären Hormonachsen zur Gänze beurteilt.

● Relevanz für die Praxis

Die hereditäre Hämochromatose kann durch Beeinflussung der Osteoblasten sowie durch Hervorrufung eines hypogonadotropen Hypogonadismus zur Osteoporose führen. Speziell da die Prävalenz bei adäquat und inadäquat therapierten Patienten ungewiss ist und auch unklar ist, ob das Alter für die Prävalenz der endokrinen Komplikationen eine Rolle spielt, sollten hormonelle und osteologische Probleme bei Patienten mit Hämochromatose stärkere Beachtung finden.

● Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 549–55.
- Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JE, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1809–14.
- Conte D, Caraceni MP, Duriez J, et al. Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1231–4.
- Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med* 1989; 110: 430–6.
- McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2451–5.
- Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275: 161–203.
- Zarjou A, Jeney V, Arosio P, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 164–72.
- de Vernejoul MC, Pointillart A, Golenzer CC, et al. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Pathol* 1984; 116: 377–84.
- Gama R, Smith MJ, Wright J, et al. Hypopituitarism in primary haemochromatosis; recovery after iron depletion. *Postgrad Med J* 1995; 71: 297–8.
- Angelopoulos NG, Goula AK, Papanikolaou G, et al. Osteoporosis in HFE2 juvenile hemochromatosis. A case report and review of the literature. *Osteoporos Int* 2006; 17: 150–5.
- Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, et al. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984; 101: 629–32.
- Cundy T, Butler J, Bomford A, et al. Reversibility of hypogonadotrophic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 617–20.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3–22.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)