

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die hereditäre Hämochromatose aus  
der Sicht des Rheumatologen**

Kriessmayr-Lungkofler M

Neumann HJ, Weiss H, Gaugg M

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2013; 20 (1), 11-13*

**Homepage:**

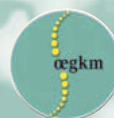
**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**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**



# Die hereditäre Hämochromatose aus der Sicht des Rheumatologen

M. Kriessmayr-Lungkofler<sup>1</sup>, H. J. Neumann<sup>1</sup>, H. Weiss<sup>2</sup>, M. Gaugg<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist eine Erkrankung, bei der eine erhöhte Resorption von Eisen im oberen Dünndarm ursächlich ist. Aufgrund der erhöhten Eisenresorption kommt es über Jahre zu einer Eisenüberladung in verschiedenen Organen. Es handelt sich bei der hereditären Hämochromatose um eine relativ häufig vererbte Erkrankung mit einer Carrier-Frequenz von etwa 10 % in Nordeuropa, bis zu 1:200 sind tatsächlich durch die Erkrankung betroffen. Auch wenn die Diagnose häufig durch den Gastroenterologen erfolgt, ist dennoch der Rheumatologe häufig der erste Ansprechpartner, da die initialen Symptome sehr oft Ge-

lenksbeschwerden darstellen. Die Gelenksmanifestation kann bereits vor einer nachweisbaren Eisenüberladung auftreten.

**Schlüsselwörter:** Arthropathie, Hepatosplenomegalie, Transaminasenerhöhung, Hämochromatose

**Abstract: Hereditary Hemochromatosis – The Rheumatologist's Perspective.** Hereditary hemochromatosis is a systemic disease mediated by increased iron uptake in the upper gastrointestinal tract. Many patients are asymptomatic,

with hepatomegaly of the liver being the only sign. In most cases the gastroenterologist sees these patients first. On the other hand, arthropathy with untypical distribution of affected joints may be the first symptom. Increased serum transaminase levels or abnormal iron metabolism parameters may be detected at this point; however, rheumatologists should be aware of the possibility to be the first to see these patients. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (1): 11–3.**

**Key words:** arthropathy, hepatosplenomegaly, increased serum transaminase levels, hereditary hemochromatosis

## ■ Fallbeispiel

Ein 41-jähriger männlicher Patient besucht seit 7 Jahren regelmäßig den Hausarzt und klagt über Schmerzen in den Metakarpophalangealgelenken der Hände sowie über Schmerzen im rechten Sprunggelenk. Zusätzlich empfindet der Patient seine seit 5 Jahren zunehmende Müdigkeit als sehr belastend. Es erfolgt die Überweisung des Patienten an den Rheumatologen. Die klinische Untersuchung der Fingergelenke ergibt tastbare Schwellungen im Bereich der MCP-II- und -III-Gelenke beidseits und einen unauffälligen klinischen Befund des Sprunggelenks rechts. Die radiologische Abklärung der Hände zeigt degenerative Veränderungen. Im Blutbild sind die Erythrozytenzahl sowie der Hämoglobinwert im Normbereich, MCH 36 pg, die Aspartat-Aminotransferase (AST) 29 U/l (normal bis 22), Alanin-Aminotransferase (ALT) 22 U/l (normal bis 15), Fe 207 µg/dl (normal bis 137) und die Transferrinsättigung mit 73 % erhöht.

## ■ Kommentar zur Klinik

Müdigkeit und Konzentrationsschwäche, Arthralgien und symmetrische Schwellungen im Bereich der Metakarpophalangealgelenke, erektile Dysfunktion, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus und der typische „Bronzediabetes“ bei bereits bestehender Leberzirrhose sind charakteristisch. Das klinische Bild wird durch Alter, Geschlecht (m > f), enterale Zufuhr, physiologischen Blutverlust (Menstruation bei den Frauen) sowie durch den Alkoholkonsum moduliert. Erhöhter Alko-

holkonsum sowie virale Hepatitiden beschleunigen die Manifestation der Hämochromatose.

## ■ Gelenksmanifestation

20–40 % der Hämochromatose-Patienten leiden unter einer Arthropathie. Die Gelenksbeteiligung kann bereits vor einer nachweisbaren Eisenüberladung auftreten und ihre Ausprägung korreliert nicht mit dem Grad der Eisenüberladung. Im Vergleich zu den meisten anderen Manifestationen lässt sich die Arthropathie durch therapeutische Phlebotomien nur gering bessern. Eine orale oder intraartikuläre symptomatische Therapie lindert die Schmerzsymptomatik. Als charakteristisch werden arthritische Gelenksveränderungen vor allem im Bereich der Metakarpophalangealgelenke II und III sowie das Auftreten einer Chondrokalzinose gesehen (Abb. 1). Die Ätiologie der Gelenkschädigung ist nur unvollständig geklärt. In der MRT ist jedoch der entzündliche Charakter der Hämochromatose-bedingten Arthropathie zu sehen. Gehäuft werden eine Synovialitis und ein Knochenmarksödem sowie ausgedehnte erosive Defekte dargestellt. Ein spezifisches morphologisches MRT-Korrelat für die Arthropathie im Rahmen der Hämochromatose gibt es jedoch nicht. Klinische Konstellationen, die eine Abklärung nahelegen, zeigt Tabelle 1.

## ■ Pathophysiologie

Der Abbau von Eisen im menschlichen Organismus erfolgt durch „Blutverlust“. Die Aufnahme von Eisen kann durch Hepcidin im Darm reguliert werden, indem der Ferroportin-Transport vom Blut verhindert wird. Eisen sammelt sich in den Darmmukoszellen und wird mit den abgeschilferten Zellen ins Lumen zurückgeben und ausgeschieden. Durch ein defektes HFE-Genprodukt kommt es zur Überexpression des Eisenexporters Ferroportin auf den Enterozyten und somit zu erhöhter Eisenresorption im Duodenum. Durch diese überschießende Eisenaufnahme wird Eisen in den verschiedenen Organen, vor

Eingelangt am 2. November 2010; angenommen nach Revision am 24. Jänner 2013  
Aus der <sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin und der <sup>2</sup>Abteilung für Radiologie, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH

**Korrespondenzadresse:** OA Dr. Michaela Kriessmayr-Lungkofler, Abteilung für Innere Medizin, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH; A-9020 Klagenfurt am Wörthersee, Völkermarkter Straße 15–19; E-Mail: michaela.kriessmayr-lungkofler@ekh.at



**Abbildung 1:** Röntgenbefund: Beidseits im Wesentlichen unauffälliger Befund am Handgelenk. Diskrete Verkalkung im Discus articularis ulnae. Beidseits bestehen arthrotische Veränderungen mit Gelenkspaltverschmälerung und Sklerose sowie knöchernen Anbauten zwischen dem Os naviculare und dem Os trapezium wie auch deutliche Rhizarthrose bds. Rechts bestehen ausgeprägte arthrotische Veränderungen an den MCP-Gelenken I–IV mit Gelenkspaltverschmälerungen, subchondralen Sklerosen, knöchernen Anbauten wie auch zystischen Aufhellungen in den Köpfchen der Metakarpalknochen. Links bestehen eher leichte Arthrosezeichen an den MCP-Gelenken III–IV. An den DIP- und PIP-Gelenken sind die Grenzlamellen scharf konturiert intakt. Rechts Arthrose am PIP-Gelenk II. Links ausgeprägte Arthrose am PIP-Gelenk III. Zarte knöcherner Ausziehungen an den DIP-Gelenken.

allein in der Leber, im Übermaß gespeichert. Die Folge ist zunehmender Funktionsverlust und in weiterer Folge eine irreversible Schädigung des betroffenen Organs. Da es keinen adäquat zu regulierenden Ausscheidungsmechanismus für Eisen gibt, akkumuliert dieses in den verschiedenen Organen.

**Genetik**

1996 konnten Beutler et al. erstmals einen Zusammenhang zwischen Mutationen in einem Gen und der hereditären Hämochromatose herstellen [1]. Das HFE-Gen kodiert für ein Protein, das in seiner Struktur den MHC-Klasse-I-Molekülen ähnelt. Das vom HFE-Gen kodierte Protein interagiert mit dem Transferrin-Rezeptor und ist an der Regulation der Eisenresorption beteiligt. Es fanden sich 2 Punktmutationen, welche bei betroffenen Patienten gehäuft auftraten. An der Position 845 im HFE-Gen resultiert ein Austausch von Guanin nach Adenin im Protein im Wechsel von Zystein nach Tyrosin an der Aminosäureposition 282 (Mutation C282Y). Durch eine Mutation im Protein an der Position 187 kommt es zu einem Austausch von Zytosin nach Guanin und dadurch im Protein an der Position 63 zu einem Wechsel von Histidin nach Asparaginsäure (Mutation H63D). Es kommen jedoch auch andere, seltenere Defekte vor (Tab. 2).

**Tabelle 1:** Patienten, bei denen eine hereditäre Hämochromatose ausgeschlossen werden sollte

- Unklare Arthropathie vor allem bei jüngeren Patienten (MCP I, II und III, Sprunggelenke)
- Abnormale Leberwerte
- Diabetes mellitus mit Hepatomegalie und/oder pathologischen Leberwerten
- Ätiologisch unklare Kardiomyopathie
- Erektile Dysfunktion

**Tabelle 2:** Ausgewählte Gendefekte. Mod. nach [2].

HH-Typ	Phänotyp MIM	Gen MIM	Lokation	Vererbungsmodus
1	235200	HFE, 613609	6p21.3	AR
2A	602390	HJV, 608374	1p21	AR
2B	613313	HAMP, 606464	19q13	AR
3	604250	TFR2, 604720	7q22	AR
4	606069	SLC40A1, 604653	2q32	AD

MIM: Mendelian Inheritance in Man; TFR1: Transferrin-Rezeptor 1, HFE: HFE-Protein; HJV: Hemojuvelin; HAMP: Hepcidin; TFR2: Transferrin-Rezeptor 2; SLC40A1: Ferroportin; AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant.

**Diagnose**

Abseits typischer Klinik kann der Verdacht auf eine Hämochromatose bei erhöhter Ferritin- oder Transferrinsättigung im Blut gestellt werden. Patienten, die sich beim Rheumatologen wegen untypischer Arthralgien und Schwellungen im Bereich der Metakarpophalangealgelenke oder auch der Sprunggelenke vorstellen, sollten differenzialdiagnostisch auch in Richtung Hämochromatose abgeklärt werden, insbesondere dann, wenn es sich bei diesen Patienten um Männer um das 40. Lebensjahr handelt, diese zusätzlich über ausgeprägte Müdigkeit klagen und Störungen der Sexualfunktion erwähnen.

Den sensitivsten Nachweis einer Hämochromatose im asymptomatischen Stadium stellt die Bestimmung der Transferrinsättigung dar. Die endgültige Diagnose wird durch einen Gentest mit Bestimmung der HFE-Mutation gestellt. Eisenüberladungen, die nicht auf eine Mutation des HFE-Gens zurückgehen, werden aber durch diesen Test nicht erfasst.

Typisch für die hereditäre Hämochromatose sind die drei „A“: (1) Arthralgie, (2) Asthenie und (3) Aminotransferase erhöht.

**Therapie**

Ziel der Therapie ist eine Entleerung der Eisenspeicher mittels wöchentlich wiederholter Phlebotomie [3]. 500 ml Blut enthalten ca. 200–250 mg Eisen. Protonenpumpenhemmer haben einen hemmenden Effekt auf die Resorption von nicht Hämgebundenem Eisen. Lediglich bei nicht möglicher Phlebotomie kann Deferoxamin zum Einsatz kommen. Sofern toleriert, wöchentliche Phlebotomie von 500 ml, gegebenenfalls i. v. Flüssigkeitsersatz, wobei der Ferritinspiegel unter 50 µg/l gesenkt werden sollte. Phase 2: Lebenslange Phlebotomien, wobei der Ferritinspiegel zwischen 50 und 100 µg gehalten werden sollte.

## ■ Prognose

Durch Schädigung der Leber kann sich, abseits aller Komplikationen der Leberzirrhose, auch ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln. Nur wenn die Erkrankung vor Auftreten der Organmanifestationen diagnostiziert und behandelt wird, gilt sie als heilbar. Ohne adäquate Therapie und durch zu späte Diagnosestellung ist die Prognose der Hämochromatose-Arthropathie ungünstig, denn bereits bestehende strukturelle Schäden an den Gelenken sind irreversibel und adäquate Therapie kann das Voranschreiten nur noch verlangsamen.

## ■ Zusammenfassung

Rheumatologen sollten bei Vorliegen erwähnter klinischer Konstellationen an die Möglichkeit einer HH denken. Bei erhöhter Transferrinsättigung (2× nüchtern bestimmen, >45 % verdächtig; bei unklarer [!] persistierender Ferritinerhöhung Genanalyse auch <45 % sinnvoll) empfiehlt sich eine genetische Diagnostik. Die klassische Hämochromatose ist häufig (aber nicht immer!) C282Y-homozygot und durch Mutationen im HFE-Gen verursacht. Eine möglichst frühe und konsequente Aderlasstherapie ist bei Nachweis einer Hämochromatose sinnvoll und führt zu einem „survival benefit“ [4, 5].

## ■ Relevanz für die Praxis

- Schmerzen und Schwellungen der kleinen Fingergelenke können ihre Ursache auch in einer Lebererkrankung haben.
- Bei erhöhten Leberwerten und Arthralgien an eine primäre Lebererkrankung/Hämochromatose denken.
- Der typische radiologische Befund bei Hämochromatose-Arthropathie sind MCP-Gelenksarthrosen.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

1. Beutler E, Gelbart T, West C, et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1996; 22: 187–94.
2. Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 1497–511.
3. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010; 116: 317–25.
4. Milman N, Pedersen P, á Steig T, et al. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948–1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001; 80: 737–44.
5. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 368–72.

# 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](#)