



Arthropathie bei Hämochromatose

2. Auflage

Der Krankheitsbegriff „Hämochromatose“ bezeichnet eine Störung des Eisenstoffwechsels des Menschen, die zu einer Eisenüberladung führt. Abnorme Eisenablagerungen in inneren Organen können schwere Gewebeschäden vor allem in der Leber, der Bauchspeicheldrüse, im Herzen, aber auch in den Gelenken hervorrufen.

Erst spät wurde erkannt, dass eine krankhafte Eisenüberladung auch zu Gelenkschäden führen kann. 1935 äußerte der englische Gerontologe J.H. Sheldon erstmals den Verdacht, dass der Erkrankung eine erbliche Ursache zugrunde liegen könnte. Erst 1996 konnte die Mutation eines Gens (HFE) auf dem Chromosom 6 identifiziert werden. Über 80 Prozent der Fälle von genetischer (hereditärer) Hämochromatose in Nord- und Westeuropa werden durch die homozygote C282Y-Mutation im HFE-Gen verursacht und als Hämochromatose Typ I bezeichnet. Die anderen drei bekannten Hämochromatose-Typen sind sehr selten und spielen im Alltag keine Rolle.

Da die Mutation ihren Ursprung im keltischen Besiedlungsraum hat, kommt die genetische Hämochromatose überwiegend in Nord- und Mitteleuropa vor und selten in der afrikanischen, asiatischen und australischen Bevölkerungsgruppe. Die genetische Hämochromatose muss von einer sekundären Eisenüberladung abgegrenzt werden, z.B. bei Bluterkrankungen wie Thalassämie oder sidero-blastischer Anämie oder durch häufige Bluttransfusionen. Auch ein chronischer Alkoholismus ist mit einer sekundären Eisenüberladung verbunden und imitiert das Bild einer genetischen Hämochromatose. Im Gegensatz zur genetischen Hämochromatose mit einer hohen Transferrinsättigung (Transferrin: Transporteiweiß im Blut), liegt die Transferrinsättigung bei einer alkoholbedingten Hyperferritinämie deutlich niedriger.

der Geburt. Die unkontrollierte Eisenaufnahme führt zu Ablagerungen in verschiedenen inneren Organen und kann bei Überschreitung der natürlichen Speicherkapazität Gewebeschäden hervorrufen. Natives Eisen wirkt als Zellgift. Im Eisenstoffwechsel existiert keine aktive Ausscheidungsmöglichkeit für Eisen. Der Schweregrad der Eisenüberladung kann sehr unterschiedlich sein und erreicht nicht in jedem Fall krankhafte Ausmaße.

Krankheitssymptome

Zu ersten uncharakteristischen Symptomen infolge der Ablagerung gespeicherten Eisens in parenchymatösen Organen kommt es meist im mittleren Lebensalter der Betroffenen. Häufig bestehen Müdigkeit (Fatigue) und Gelenksbeschwerden zunächst ohne Gelenkschwellungen. Die Entwicklung eines Diabetes mellitus und eine chronische Lebererkrankung weisen auf eine Organmanifestation hin. Unbehandelt kommt es zur Entwicklung einer Leberzirrhose und in der Folge oft zu einem hepatozellulären Karzinoms. Weitere typische Endorganschäden sind eine Herzbeteiligung (Kardiomyopathie), eine Insuffizienz der Nebenniere und ein Hypogonadismus mit Impotenz. Eine bronzefarbene Haut (Bronzediabetes) wird heute kaum noch beobachtet.

Spätschäden sind durch eine frühere diagnostische Erkennung mit einer effektiven und früh einsetzenden Behandlung sehr viel seltener geworden.

Gelenkbeteiligung (Arthropathie)

In bis zu zwei Drittel der Fälle von hereditärer Hämochromatose kommt es zu einer Gelenkbeteiligung. Häufig treten uncharakteristische Gelenkschmerzen ohne Gelenkschwellung (Arthralgien) als Erstsymptom auf. Die muskuloskelettale Beteiligung reicht von arthrose-typischen Beschwerden über intermittierende Schmerzattacken mit Gelenkschwellungen, einer so genannten „Pseudogicht“. Manchmal ähnelt das Krankheitsbild mit Befall der Fingergrundgelenke II und III (MCP, Metacarpalgelenke) einer rheumatoiden Arthritis. Meist sind jedoch die großen Gelenke betroffen wie Hand-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke. Charakteristisch ist eine symmetrische Gelenkbeteiligung. Die genannten Symptome sollten deshalb Anlass zu einer spezifischen Untersuchung sein, da sie bereits früh das Vorliegen einer Hämochromatose anzeigen können. Hinweisend

Häufigkeit und Ursache

Die genetische Hämochromatose Typ I ist die häufigste Form der oben genannten Eisenüberladungssyndrome und zugleich eine der häufigsten Erbkrankheiten. Die Prävalenz dieser autosomal-rezessiv vererbten homozygoten Mutation liegt bei etwa 0,5 Prozent.

Für die Steuerung der Eisenresorption aus dem Dünndarm spielt ein hepatischer Eisensensorkomplex die entscheidende Rolle. Bei der C282Y-Homozygotie scheint eine Störung dieses hepatischen Eisensensorkomplexes vorzuliegen. Die Folge ist eine vermehrte Eisenaufnahme aus dem Dünndarm trotz voller Eisenspeicher schon nach

kann bei Patienten mit Arthrose auch das Vorkommen einer Hämochromatose in der Blutsverwandtschaft (z.B. Eltern, Geschwister) sein. Der Rheumafaktor kann bei einzelnen Betroffenen im Rahmen der Leberbeteiligung erhöht sein, während Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) in der Regel nicht nachweisbar sind. Hämochromatose-typisch sind radiale, hakenförmige Osteophyten (Knochenvorsprünge) der MCP-Gelenke II und III (Metacarpalgelenke, Fingergrundgelenke) in den Röntgenaufnahmen der Hände und Meniskusverkalkungen. Ablagerungen von Kalziumpyrophosphatkristallen (Chondrokalzinosen) finden sich in 30 bis 50 Prozent der Fälle von genetischer Hämochromatose.

Diagnose der Hämochromatose

Die wichtigsten indirekten Indikatoren für das Vorliegen einer Eisenüberladung sind die Laborparameter mit erhöhtem Eisenspiegel und stark erhöhtem Ferritinwert (Ferritin: Laborwert im Blut für abgelagertes Eisen, auch erhöht bei Entzündungen, Hyperferritinämie) sowie einer Transferrinsättigung von > 45 Prozent. Zur Diagnosestellung einer hereditären Hämochromatose Typ I erfolgt die genetische Untersuchung auf C282Y-Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für C282Y und H63D. Die früher häufig durchgeführte Leberbiopsie ist bei der klassischen hereditären Hämochromatose nur noch bei speziellen Fragestellungen notwendig.

Allerdings entwickelt nicht jeder Träger bzw. jede Trägerin mit Nachweis einer C282Y-Mutation auch eine manifeste Hämochromatose. Klinisch reicht das Spektrum von gesunden Genträgern zu frühzeitig auftretenden schweren Verläufen. Bei C282Y-homozygoten Männern, die durch ein Familienscreening identifiziert wurden, wiesen weniger als 30 Prozent der Männer erhöhte Leberwerte auf. Neben Ernährungsgewohnheiten und Alkoholkonsum tragen Kofaktoren wie virale Leberentzündungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Geschlecht und Alter zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko bei. Compound heterozygote (C282Y/H63D) Genträger entwickeln sehr selten eine Eisenüberladung.

Mischerbige (heterozygote) Patienten weisen zumeist keine oder nur eine geringgradige Eisenüberladung auf und entwickeln keine Organmanifestation. Sie sind aber Überträger des Gendefektes.

Die Feststellung einer genetischen Hämochromatose sollte immer eine Familienuntersuchung nach sich zie-

hen. Wenn möglich, sollten Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister und Kinder) informiert und einer körperlichen und laborchemischen Untersuchung unterzogen werden. Auf diese Weise kann durch frühzeitige Therapie eine Manifestation der Erkrankung bei betroffenen Angehörigen sicher verhindert werden.

Therapie

Ohne Therapie handelt es sich bei der genetischen Hämochromatose um eine Erkrankung mit schwerwiegenden Organmanifestationen wie Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom oder Kardiomyopathie mit einer erhöhten Sterblichkeit. Die Mobilisierung und Elimination des überschüssigen Eisens aus den Organen erfolgen durch regelmäßige Aderlässe. Um den Serumferritinspiegel auf ein Niveau von 50 µg/l zu reduzieren, sollten anfangs wöchentlich bis alle zwei Wochen Blutmengen von 400–500 ml (entsprechend 200–250 mg Eisen) entzogen werden. Bei Kontraindikation von Aderlässen kann eine Therapie mit Eisenchelatoren erfolgen. Diese Therapie ist jedoch viel weniger effektiv als die Aderlasstherapie und langwierig. Durch eine frühe und konsequente Aderlasstherapie können Organschäden verhindert oder gebessert werden. Auch eine bereits eingetretene Leberzirrhose kann sich bessern.

Die Hämochromatose-Arthropathie spricht allerdings schlecht auf die Therapie an. Infolge der Aderlässe können manchmal muskuloskelettale Symptome auftreten. Der Gelenkknorpel reagiert sensitiv auf die Mobilisierung von Eisen. Im Vordergrund der Therapie steht derzeit nur eine symptomatische Therapie der Gelenkschmerzen. Bei Patienten mit Pseudogicht-Attacken kann neben der Lokalinjektion von Steroiden ein Therapieversuch mit Colchicin-Tabletten versucht werden. Oft wird sich aber im Verlauf ein Gelenkersatz nicht vermeiden lassen.

Fachliche Beratung: Dr. Conny Ullrich Günther, Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie und Rheumatologie, Krankenhaus Waltershausen-Friedrichroda
Prof. Dr. med. Joachim Peter Kaltwasser

Mit freundlicher Unterstützung von



Die Rheuma-Liga ist die größte Gemeinschaft und Interessenvertretung rheumakranker Menschen in Deutschland. Wir informieren und beraten fachkompetent und frei von kommerziellen Interessen. Weitere Informationen:

Info-Hotline 0800 6002525

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V.
www.bechterew.de • Telefon 09721 22033

Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V.
www.lupus.rheumanet.org • Telefon 0202 4968797

Sklerodermie Selbsthilfe e.V.
www.sklerodermie-sh.de • Telefon 07131 3902425

Herausgeber:

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.
Welschnonnenstraße 7 • 53111 Bonn

www.rheuma-liga.de • E-Mail: bv@rheuma-liga.de

2. Auflage 2022

Drucknummer: MB 1.20/BV/08/2022

