

Kasuistiken

Internist 2008 · 49:349–352
 DOI 10.1007/s00108-007-2007-6
 Online publiziert: 23. Januar 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Rubrikherausgeber
 K. Werdan, Halle/Saale

E. Burri¹ · M. Decker² · U. Eriksson¹ · P. Buser³ · L. Hunziker¹

¹ Innere Medizin, Universitätsspital Basel

² Hämatologie, Universitätsspital Basel

³ Kardiologie, Universitätsspital Basel

28-jähriger Patient mit erfolgreich behandelter dilatativer Kardiomyopathie

Fallbericht

Patientengeschichte

Ein 27-jähriger Patient wurde wegen schwerer Atemnot zugewiesen. Er beklagte seit einigen Wochen Abgeschlagenheit, Schmerzen an den großen Gelenken und eine zunehmende Kurzatmigkeit bei Anstrengung. Nun hatte sich eine rapide Verschlechterung ergeben.

Liebe Leserinnen, liebe Leser...

in der Rubrik **Kasuistiken** präsentieren wir Ihnen interessante Fallberichte und ihre Lösungswege. Bei den vorgestellten Fällen handelt es sich entweder um ausgefallene Diagnosen oder um ungewöhnliche Verläufe häufiger Erkrankungen.

Lassen Sie Ihre Kolleginnen und Kollegen an Ihren Erfahrungen teilhaben und reichen Sie Ihre „Alltagsfälle“, an die sich das evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Vorgehen anschließen sollte, bei DER INTERNIST zur Publikation ein!

Wir freuen uns auf Ihre Fälle!

Bitte schicken Sie Ihre Kasuistiken 2fach ausgedruckt und auf CD direkt an den Rubrikherausgeber

Prof. Dr. K. Werdan
 Klinikum Kröllwitz
 Innere Medizin III
 Ernst-Grube-Str. 40
 06097 Halle/Saale
karl.werdan@medizin.uni-halle.de

Die Autorenrichtlinien finden Sie unter www.DerInternist.de

Die persönliche Anamnese ergab, dass er seit einem Jahr wegen eines hypogonadotropen Hypogonadismus mit Testosteroninjektionen behandelt wurde. Der Patient war vor vielen Jahren aus dem Kosovo immigriert und Vater zweier gesunder Töchter von 5 und 8 Jahren.

Körperliche Untersuchung

Der Patient war in reduziertem Allgemeinzustand. Der Blutdruck lag bei 105/60 mmHg, die Herzfrequenz bei 115/min, es bestand eine absolute Arrhythmie sowie eine Orthopnoe. Die Halsvenen waren gestaut, es fanden sich feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungensfeldern und Unterschenkelödeme beidseits. Kardial war ein 3/6-Holosystolikum

in Mitralposition auskultierbar. Der restliche Status war unauffällig.

Klinische Chemie und technische Untersuchungen

Das Troponin T war mit 0,03 ng/ml (normal <0,1) bei Eintritt und im Verlauf normal. Das BNP war mit 718 pg/ml (<50) deutlich, die Leberparameter mit ASAT 81 U/l (10–50) und ALAT 139 U/l (10–37) leicht erhöht und das TSH mit 1,43 mIU/l (0,332–4,449) normal. Das Blutbild war unauffällig und das CRP mit 23 mg/l (<5) erhöht.

Im EKG zeigte sich ein tachykardes Vorhofflimmern, im konventionellen Thoraxröntgenbild fand sich eine Kardiomegalie mit bilateralem Lungenödem und

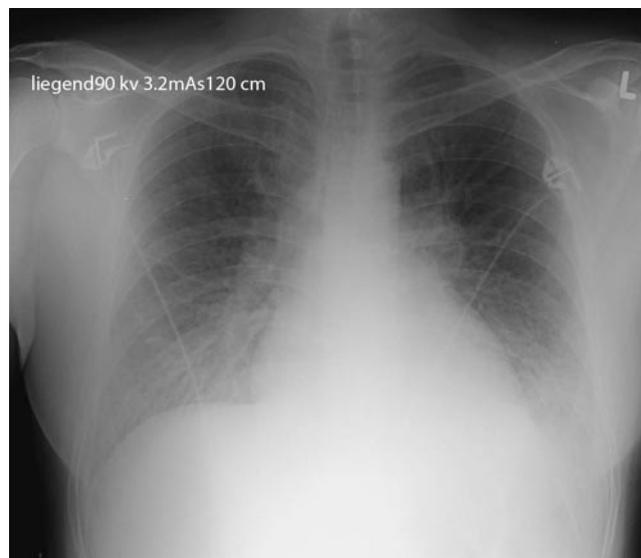


Abb. 1 ▶ Konventionelles Thoraxröntgenbild: Kardiomegalie (Herz-Thorax-Quotient 0,55), bilaterales alveoläres Lungenödem, Pleuraerguss beidseits

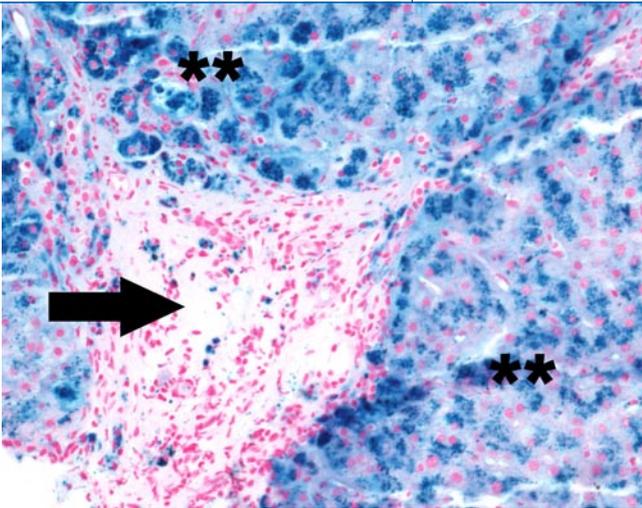


Abb. 2 ◀ Leberbiopsie (Berlinerblau, 1:20): schwere Hämosiderinablagerungen Grad IV (***) in Leberzellen, Sternzellen, portalen Makrophagen und Gallengangsepithel, schwere Portalfibrose mit portoportalen Septen sowie ein herdförmig vollständiger nodulärer Umbau (▣ **Abb. 2**). Das Eisentrockengewicht betrug 13.286 µg/g (500–900) und war somit massiv erhöht.

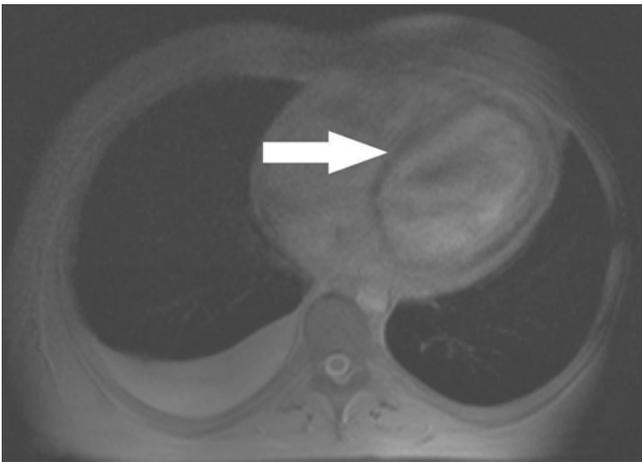


Abb. 3 ◀ Magnetresonanztomographie des Herzens (axiale T1w-Spinochesequenz): Dilatation des linken Ventrikels mit ausgedünntem Myokard, homogene Hypointensität des Myokards als Zeichen der Eiseneinlagerung (Pfeil)

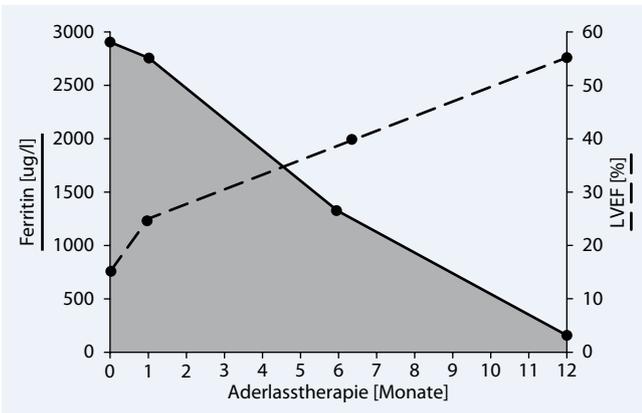


Abb. 4 ◀ Kontinuierliche Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von <20% auf 55% unter Aderlasstherapie innerhalb von 12 Monaten. Reduktion von Ferritin im gleichen Zeitraum von 2900 µg/l auf 149 µg/l

Pleuraergüssen beidseits (▣ **Abb. 1**). Die transthorakale *Echokardiographie* dokumentierte eine Dilatation aller Herzabschnitte mit mittelschwerer Mitralinsuffizienz. Die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) war mit 20% (normal >55%) bei diffuser Hypokinesie schwer eingeschränkt.

Verlauf

Nach erfolgloser Elektrokonversion konnte der Patient im weiteren Verlauf nach Gabe von Amiodaron in einen stabilen Sinusrhythmus konvertiert werden. Hinweise auf eine infektiöse oder ischämische Ursache der Herzinsuffizienz bestanden nicht. Eine familiäre Belastung konnte nicht eruiert werden, da der Patient als Kind adoptiert worden war.

In den *Blutuntersuchungen* fiel ein stark erhöhtes Ferritin von 2900 µg/l (15–320) und eine Transferrinsättigung von 96% (16–45) auf. In der Zusammenschau mit der Vorgeschichte eines sekundären Hypogonadismus wurde eine hereditäre Hämochromatose vermutet und eine *Leberbiopsie* durchgeführt. Dort fand sich eine ausgeprägte Leberzellsiderose (Grad IV), eine schwere Portalfibrose mit portoportalen Septen sowie ein herdförmig vollständiger nodulärer Umbau (▣ **Abb. 2**). Das Eisentrockengewicht betrug 13.286 µg/g (500–900) und war somit massiv erhöht.

Erweiterte Diagnostik

Kardiale Magnetresonanztomographie

In der Magnetresonanztomographie stellten sich das Myokard und die Leber stark hypodens dar (▣ **Abb. 3**). Die Konstellation ist typisch für eine intrazelluläre Eisenüberladung und bestätigte die kardiiale Beteiligung bei der vorliegenden Hämochromatose.

Genetische Abklärung

Die genetischen Abklärungen für Mutationen im klassischen Hämochromatose- (*HFE*-) Gen (C282Y, H63D und S65C) waren allesamt negativ. Erst die erweiterte Suche nach Mutationen der juvenilen Verlaufsform der hereditären Hämochromatose fand eine homozygote Mutation G320V im Hemojuvelin- (*HJV*-) Gen.

Diagnose

Dilatative Kardiomyopathie bei juveniler Hämochromatose.

Therapie und Verlauf

Es wurde mit einer intensiven Aderlasstherapie begonnen. Darunter war nach 6 Monaten das Ferritin bereits auf die Hälfte und nach 12 Monaten auf 149 µg/l abgefallen. Gleichzeitig hatte sich die LVEF von anfänglich <20% nach 6 Monaten auf 39% verbessert und nach 12 Monaten mit 55% normalisiert (▣ **Abb. 4**). Die Dilatation der Herzhöhlen und die Hypokinesie des Myokards waren rückläufig. Der Patient beklagte einzig noch leicht

Tab. 1 Hereditäre Hämochromatose

Gendefekt (Name/Lokalisation)	Vererbung	Häufigkeit	Manifestation	Organ- schäden	Schwere- grad
Hämochromatose- Gen (<i>HFE</i> /6p21.3)	Autosomal rezessiv	Häufig	4.–5. Lebens- dekade	Leber	Mild
Transferrinrezeptor 2 (<i>TfR2</i> /7q22)		Selten			
Hepcidin (<i>HAMP</i> /19q13.1)			2.–3. Lebens- dekade	Endokrine Organe Herz	Schwer
Hemojuvelin (<i>HJV</i> /1p21)					

te Atemnot bei sportlicher Aktivität, war ansonsten aber beschwerdefrei.

Diskussion

Pathogenese

Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die in der überwiegenden Mehrzahl durch eine klassische Mutation im *HFE*-Gen hervorgerufen wird. In den letzten Jahren hat sich nun aber gezeigt, dass auch andere, nicht *HFE*-assoziierte Gendefekte zum Phänotyp der hereditären Hämochromatose führen (■ **Tab. 1**). Mit dieser Erkenntnis hat sich auch das Verständnis des Eisenstoffwechsels grundlegend verändert.

Heute wird davon ausgegangen, dass ein Zusammenspiel von Hepcidin, einem zirkulatorischen Peptid aus der Leber, mit dem membrangebundenen Eisentransportprotein Ferroportin die zentrale Steuerung im Eisenstoffwechsel bildet. Hepcidin führt zur Internalisierung und Degradation des Ferroportins und damit einem geringeren Eiseneinstrom in den Körper. Bei allen Formen der hereditären Hämochromatose kommt es zu einem Abfall des Hepcidins und somit zu einer unregulierten Eisenaufnahme in den Körper.

Die juvenile Hämochromatose ist eine seltene Variante der hereditären Hämochromatose. Genetisch ist sie eine heterogene Erkrankung mit 2 bekannten Gendefekten auf Chromosom 1 (*HJV*-Gen, Genprodukt Hemojuvelin) und Chromosom 19 (*HAMP*-Gen, Genprodukt Hepcidin). Vom *HJV*-Gen sind mehrere Mutationen bekannt, die weitaus häufigste ist G320V, wie bei unserem Patienten. Hemojuvelin scheint ein Regulator der Hepcidintranskription zu sein [5]. Sehr selten tritt auch eine Mutation im *HAMP*-Gen

auf, was zu einem direkten, vollständigen Ausfall von Hepcidin und somit zu einer sehr schweren Verlaufsform der juvenilen Hämochromatose führt.

Klinische Präsentation

Die juvenile Hämochromatose ist charakterisiert durch ein Auftreten von Organschäden bereits in der 2. bis 3. Lebensdekade. Häufig manifestiert sich dabei eine Infertilität aufgrund eines sekundären Hypogonadismus (Eiseneinlagerung in die Hypophyse) als erstes Symptom. Unbehandelt tritt eine dilatative Kardiomyopathie auf, und die Patienten versterben an den Folgen eines Herzversagens oder einer Herzrhythmusstörung.

Das frühe Auftreten endokriner und kardialer Organschäden ist typisch für die juvenile Hämochromatose. Im Gegensatz dazu steht bei der klassischen *HFE*-assoziierten Variante die Leberzirrhose und nicht die Kardiomyopathie als limitierende Erkrankung im Vordergrund. Eine kardiale Beteiligung kann vorkommen, ist aber selten klinisch relevant, weil die Erkrankung aufgrund des Leberschadens meist vor dem Auftreten kardialer Symptome erkannt und behandelt wird.

Abklärungen

In den Laboruntersuchungen kann zuerst eine erhöhte Transferrinsättigung und im weiteren Verlauf ein erhöhtes Serumferritin nachgewiesen werden. Eine Leberbiopsie sollte zumindest in der initialen Abklärung durchgeführt werden, um das Ausmaß der Leberschädigung beurteilen zu können. Für die Bestimmung des Eisengehalts in der Leber ist eine Leberbiopsie allerdings nicht notwendig. Der Eisen-gehalt in der Leber kann heutzutage mit speziellen MRT-Sequenzen zuverlässig er-

Internist 2008 · 49:349–352
DOI 10.1007/s00108-007-2007-6
© Springer Medizin Verlag 2008

E. Burri · M. Decker · U. Eriksson · P. Buser · L. Hunziker

28-jähriger Patient mit erfolgreich behandelter dilatativer Kardiomyopathie

Zusammenfassung

Ein 28-jähriger Patient wurde mit dekompensierter Herzinsuffizienz notfallmäßig zugewiesen. In der Vorgeschichte bestand ein hypogonadotroper Hypogonadismus. Echokardiographisch fand sich eine dilatative Kardiomyopathie. Ein erhöhtes Serumferritin und eine Eisenüberladung in der Leberbiopsie ließen eine hereditäre Hämochromatose vermuten. Die kardiale Beteiligung konnte mittels Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden. Genetische Abklärungen ergaben eine homozygote Mutation für G320V und bewiesen eine juvenile Hämochromatose. Eine Aderlasstherapie führte innerhalb eines Jahres zur Normalisierung des Eisenstatus und der kardialen Pumpfunktion.

Schlüsselwörter

Kardiomyopathie · Eisenüberladung · Hämochromatose · Aderlass

28-year old patient with successfully treated dilatative cardiomyopathy

Abstract

A 28-year was admitted with heart failure. His medical history included treatment for hypogonadotropic hypogonadism. Echocardiography showed dilatation of all chambers. Elevated serum ferritin levels and liver biopsy indicated hereditary hemochromatosis. Cardiac iron overload was seen on magnetic resonance imaging. Genetic testing revealed homozygosity for G320V mutation, confirming the diagnosis of juvenile hemochromatosis. Phlebotomy on a biweekly regimen was started and after twelve months of therapy the patient had normal ferritin values as well as normal ejection fraction on echocardiography.

Keywords

Cardiomyopathy · Iron overload · Hemochromatosis · Phlebotomy

Hier steht eine Anzeige.



mittelt werden [3]. Auch eine Eiseneinlagerung ins Myokard kann mit der MRT nachgewiesen werden und eine Myokardbiopsie ersetzen [6]. Allerdings ist im Gegensatz zur Leber eine genaue Quantifizierung des Eisengehalts noch nicht möglich.

Therapie

Therapie der Wahl bei der hereditären Hämochromatose ist die Aderlasstherapie. Der Nutzen einer medikamentösen Eisenchelation, insbesondere bei der juvenilen Verlaufsform, ist unklar und wird nicht empfohlen [1]. Die Erfahrungen basieren fast ausschließlich auf Untersuchungen an Patienten mit Thalassaemia major. Dort konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu einer Standardeisenchelation mit Deferoxamin, eine Kombinationsbehandlung mit Deferipron den Eisengehalt des Myokards rascher reduzierte und wirkungsvoller die Pumpfunktion des Herzens verbesserte [8]. Auch die Mortalität durch kardiale Ereignisse war unter einer Eisenchelation mit Deferipron geringer als mit Deferoxamin, wohl auch über den Effekt einer besseren Eisendepletion aus dem Myokard [2]. Der Einsatz von Eisenchelatoren ist denjenigen Patienten vorbehalten, bei denen aus hämodynamischen Gründen keine Aderlasstherapie durchgeführt werden kann [4, 7].

Die meisten Patienten mit juveniler Hämochromatose werden erst spät, bei Auftreten einer dilatativen Kardiomyopathie, vorgestellt. Es ist deshalb entscheidend, das Krankheitsbild zu erkennen und eine Aderlasstherapie zu beginnen. Die Eisendepletion ist für das Überleben entscheidend und muss – wann immer möglich – maximiert werden. Wie unser Fall zeigt, ist auch nach Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz eine vollständige Erholung der kardialen Pumpfunktion möglich.

Fazit für die Praxis

Eisenspeicherkrankheiten und somit auch die hereditäre Hämochromatose gehören in die Differenzialdiagnose von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie. Vor allem bei jungen Patienten in der 2. und 3. Lebensdekade

muss an das Vorliegen einer juvenilen Hämochromatose gedacht und mittels genetischer Analysen gesucht werden.

Korrespondenzadresse

Dr. E. Burri

Innere Medizin, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
BurriE@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC et al. (1998) Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 129: 932–939
2. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P et al. (2006) Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassaemia major. *Blood* 107: 3733–3737
3. Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I et al. (2007) Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with beta-thalassaemia major: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol* 78: 52–57
4. Fabio G, Minonzio F, Delbini P et al. (2007) Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood* 109: 362–364
5. Lin L, Goldberg YP, Ganz T (2005) Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood* 106: 2884–2889
6. Mavrogeni SI, Markkussis V, Kaklamanis L et al. (2005) A comparison of magnetic resonance imaging and cardiac biopsy in the evaluation of heart iron overload in patients with beta-thalassaemia major. *Eur J Haematol* 75: 241–247
7. Nielsen P, Fischer R, Buggisch P et al. (2003) Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases. *Br J Haematol* 123: 952–953
8. Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. (2007) A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 115: 1876–1884