

M. Rihl
H. Kellner

Die Arthropathie der Hereditären Hämochromatose

Arthropathy of hereditary hemochromatosis

■ **Zusammenfassung** Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselstörung in Populationen kaukasischer Abstammung mit einer Homozygoten-Frequenz von 1:200–400. Anhand der unterschiedlichen genetischen Defekte lassen sich derzeit

4 Typen der HH unterscheiden. Typ I ist die klassische und häufigste Variante, sie ist durch Mutationen im HFE-Gen auf Chromosom 6 gekennzeichnet. Durch die massiv gesteigerte Eisenaufnahme kommt es zu einer zunehmenden Eisenüberladung, die unbehandelt zu Hepatomegalie, Diabetes mellitus, Hautverfärbung, Kardiomyopathie, Infertilität und Leberfibrose/-zirrhose führen kann. Häufiges Leitsymptom der Erkrankung sind Arthralgien, die im Rahmen der Hämochromatose-Arthropathie (HCA) auftreten. Die Gelenkbeteiligung stellt eine besondere Manifestation dar, da sie bereits vor einer nachweisbaren Eisenüberladung auftreten kann und ihre Ausprägung üblicherweise nicht mit dem Grad der Eisenüberladung korreliert. Im Gegensatz zu den meisten anderen Manifestationen lässt sich die Arthropathie durch therapeutische Aderlässe nur geringgradig bessern, die orale oder ggf. intraartikuläre symptomatische Therapie lindert jedoch die Beschwerden. Diese Übersicht fasst die klinischen Aspekte sowie Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Erkrankung zusammen.

■ **Summary** Hereditary hemochromatosis (HH) is the most common autosomal recessive dis-

order in populations of caucasian origin with a prevalence of 1:200–400 for homozygous patients. Currently, 4 types of HH are distinguished. The classical and most common form is type 1 hemochromatosis which is characterized by HFE gene mutations on chromosome 6. The disease results from an excessive iron absorption leading to multiple manifestations such as hepatomegaly, diabetes mellitus, cardiomyopathy, infertility, and hepatic fibrosis/cirrhosis if untreated. A distinct clinical feature of hemochromatosis is represented by involvement of the joints (arthropathy of hemochromatosis) which occurs frequently and often before iron overload is present. Severity of arthropathy usually does not correlate with the extent of iron overload. In contrast to most other manifestations, it is not improved by iron depletion but can be treated symptomatically. This review outlines clinical aspects as well as pathogenesis, diagnosis and therapy of the disease.

■ **Schlüsselwörter**

Hereditäre Hämochromatose – Arthropathie – HFE

■ **Key words**

Hereditary hemochromatosis – arthropathy – HFE

Eingegangen: 11. August 2003
Akzeptiert: 10. September 2003

Dr. med. Markus Rihl (✉)
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Rheumatologie (OE 6850)
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover, Germany
Tel.: 05 11 / 5 32-21 90
Fax: 05 11 / 5 32-58 41
E-Mail: Rihl.Markus@MH-Hannover.de

Prof. Dr. med. H. Kellner
Rheuma-Einheit der Universität München
Medizinische Poliklinik
Klinikum Innenstadt
Pettenkoferstr. 8 a
80336 München, Germany

Einführung

Jede Zelle hat einen absoluten Bedarf an Eisen, das als lebenswichtiges Spurenelement zum Transport des Sauerstoffs im eisenhaltigen Porphyringerüst des Hämproteins benötigt wird. Der gesunde Mensch besitzt 3–5 g Gesamtkörpereisen (45–60 mg/kg Körpergewicht), das sich in den verschiedenen Fraktionen von Funktions-, Transport- und Speichereisen wiederfindet. Etwa 60% sind im Hämoglobin gebunden, 10% im Myoglobin und 5% in Enzymen und anderen Proteinen, die restlichen 25% sind in den Speicherproteinen Ferritin und Hämosiderin enthalten [1]. Die hereditäre Hämochromatose (HH) lässt sich von der sekundären Eisenüberladung durch verschiedene Mutationen abgrenzen, die in der überwiegenden Zahl der Fälle das HFE-Gen betreffen. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist eine massiv gesteigerte, nicht an den Bedarf angepasste intestinale Eisenresorption, die unbehandelt im Verlauf von Jahrzehnten zu Eisenablagerungen und Schädigungen in den verschiedensten Organen führt. Eine Gelenkbeteiligung im Rahmen der HH ist häufig, sie wird als Hämochromatose-Arthropathie (HCA) bezeichnet.

Klassifikation

Derzeit werden 4 Typen der HH unterschieden. Der Typ 1 stellt die „klassische“ Variante der genetischen Hämochromatose dar. Bei dieser Form finden sich Mutationen im HFE-Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6, die seit 1996 bekannt sind [2]. Die Erkrankung tritt überwiegend in Populationen kaukasischer bzw. keltischer Abstammung auf. Arthralgien und Arthropathie haben den größten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, wobei die Leberzirrhose die mortalitätsbestimmende Manifestation ist [3]. Typ 2 ist eine seltene juvenile Form der HH, die meist vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wird. Derzeit sind 20 Familien identifiziert. Im Vordergrund der Manifestationen beim Typ 2 stehen Kardiomyopathie und Hypogonadismus, erst kürzlich wurden auch hier die typischen Symptome der Arthropathie an einem griechischen Patientengut beschrieben [4]. Der Gendefekt ist nicht näher bekannt, er wird jedoch auf Chromosom 1q21 vermutet. Typ 3 bezeichnet eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Form, die bislang nur in italienischen Familien beschrieben wurde. Durch eine Mutation im Locus 7q22 kommt es zu einer veränderten Struktur des Transferrinrezeptors 2 [5]. Typ 4 der HH wird autosomal-dominant vererbt, die Mutation im Bereich von 2q32 betrifft das Eisenexportprotein Ferroportin 1 und führt vor allem zur Eisen-

ablagerung in der Leber [6]. Die Transferrinsättigung ist bei dieser Form nur leicht erhöht. Typ 2 bis 4 sind im Gegensatz zu Typ 1 deutlich seltener und spielen in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle, zudem sind die pathogenetischen Mechanismen dieser Formen unzureichend bekannt. Die folgenden Ausführungen beschränken sich daher auf den Typ 1 der Hämochromatose.

Prävalenz und Penetranz

Die hereditäre Hämochromatose hat eine Prävalenz von ca. 50:100 000 und eine Homozygotenfrequenz von ca. 1:200 und ist damit die häufigste angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselstörung der Menschen kaukasischer Abstammung [7]. Die Patienten weisen in 85–100% d.F. die homozygote C282Y-Mutation des HFE-Gens auf, eine seltenere Mutation dieses Gens (H63D) führt üblicherweise nicht zu Eisenablagerungen. In etwa 5% d.F. finden sich heterozygote Mutationen für beide Gene (sog. Compound-Heterozygotie), die zu geringgradigeren Eisenablagerungen und weniger ausgeprägten Manifestationen führen [2]. In verschiedenen Untersuchungen betragen die Allelfrequenzen in der gesunden Bevölkerung bis zu 6% für C282Y und bis zu 17% für H63D [2, 8]. Die Penetranz der Mutationen ist variabel. Eine australische Studie an 3011 Nicht-Blutspendern europäischer Abstammung beschrieb einen überraschend hohen Prozentsatz von 30% C282Y-Homozygoten, der keine Zeichen der Eisenüberladung aufwies [9]. Den Grad der Ausprägung der Erkrankung beeinflussen neben den genannten Mutationen auch exogene Faktoren wie der Eisen-gehalt der Nahrung, Alkoholkonsum sowie Blutverluste durch Blutspenden, Menstruation oder Schwangerschaft. Dies führt dazu, dass die Erkrankung bei Männern fünf- bis zehnmals häufiger und auch früherzeitiger auftritt als bei Frauen.

Genetik und Pathogenese

Aus ersten Untersuchungen von Simon et al. [10] wurde bekannt, dass die hereditäre Hämochromatose in kaukasischen Populationen mit Antigenen des HLA-Systems assoziiert ist. Folgestudien zeigten ein signifikant gehäuftes Auftreten von HLA-A3 in betroffenen Patienten und deren Verwandten [11]. Diese Befunde legten einen definierbaren, genetischen Ursprung der Erkrankung nahe. 1996 gelang mittels Linkage Disequilibrium die Identifizierung zweier Mutationen in unmittelbarer Nachbarschaft zum

HLA-A-Locus auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 [2]. Gen und Protein wurden zunächst HLA-H, später HFE benannt [12]. Das Genprodukt ist ein 343 Aminosäuren langes transmembranöses Glykoprotein, das eine MHC-Klasse I Molekül-ähnliche Struktur besitzt. Der Austausch von Cystein nach Tyrosin an Position 282 führt zum Aufbrechen einer Disulfidbrücke in der $\alpha 3$ -Domäne des HFE-Proteins. Der genaue Zusammenhang zwischen Strukturveränderung und gesteigerter Eisenaufnahme ist noch nicht völlig aufgeklärt. Aktuelle Befunde legen nahe, dass durch die fehlende Disulfidbrücke die Assoziation zwischen HFE und $\beta 2$ -Mikroglobulin gestört ist und folglich das HFE-Protein nicht an die Zelloberfläche gelangt und die unter physiologischen Bedingungen stattfindende Regulation der Eisenaufnahme (durch Bindung von HFE an den Transferrinrezeptor an der Zelloberfläche) ausbleibt. Ohne die Bindung an HFE lässt der Rezeptor den ungebremsten Einstrom von eisengebundenem Transferrin in die Mukozelle zu [13]. Die Funktion von HFE scheint demnach die Regulation der Eisenaufnahme in den Enterozyten zu sein, so dass der Komplex aus HFE-Protein und Transferrinrezeptor als Sensor für den Eisenstatus des Organismus fungiert [14]. Die pathogenetische Bedeutung des HFE-Proteins wurde an zahlreichen Knock-out-Modellen bestätigt. HFE-defiziente Mäuse zeigen Eisenablagerungen und Organschäden, die der Hämochromatose des Menschen entsprechen [15]. Ähnliche Studien belegen auch eine wichtige pathogenetische Rolle von $\beta 2$ -Mikroglobulin in der Eisen-Homöostase [16].

Die zweite, seltenere Mutation (H63D) des HFE-Gens bewirkt eine Strukturveränderung in der $\alpha 1$ -Domäne des Proteins, ihre funktionelle Bedeutung ist jedoch völlig unklar. Sie spielt nur zusammen mit der heterozygoten C282Y-Mutation eine klinisch relevante Rolle.

Pathophysiologie und klinisches Bild

Die Resorption des Eisens aus der Nahrung geschieht in Magen, Duodenum und Jejunum. Bei der HH ist die physiologische Resorption von 1–2 mg auf 4–5 mg Eisen pro Tag erhöht. Es kommt zu einer positiven Nettoeisenbilanz von bis zu 1 g pro Jahr. Überschüssiges, freies Eisen lagert sich in den Parenchymzellen von Leber und Pankreas, in Myokard, endokrinen Drüsen, Testes und der Haut ab. Initial werden oft allgemeine Symptome wie Schwäche, Müdigkeit und Gewichtsverlust angegeben. Untersuchungen aus der Zeit vor der Verfügbarkeit der molekularen Diagnostik beschreiben bei Diagnosestellung eine Hepatomegalie in 95% d.F., im weiteren Verlauf eine Leberfibrose

auch bei normalen Transaminasen, sowie eine häufige Verfärbung der Haut durch verstärkte Pigmentation, Diabetes mellitus in ca. 60% d.F. (Bronzediabetes) und Leberzirrhose. Mindestens 50% der Patienten klagen schon früh im Krankheitsverlauf über Arthralgien. Seltener kommen vor: Libido- und Potenzverlust (38%), Amenorrhoe (22%), Kardiomyopathie (15%), Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose und Hypoparathyreoidismus [17]. Die unbehandelte Hämochromatose führt bei Vorliegen einer Leberzirrhose in etwa 30% zum Tode durch ein hepatozelluläres Karzinom, in 25% sind Lebersversagen und in 10% Herzversagen als Todesursache beschrieben. Die Überlebensraten nach 5 Jahren betragen in einer Studie aus dem Jahr 1996 93%, nach 10 Jahren 77% und nach 20 Jahren 55% [18]. Wird die Diagnose frühzeitig im präzirrhotischen Stadium gestellt und die Eisendepletion mittels Aderlass konsequent durchgeführt, ist die Lebenserwartung mit der der Normalbevölkerung vergleichbar.

Die Hämochromatose-Arthropathie (HCA) als besondere klinische Manifestation

Die Hämochromatose-Arthropathie nimmt eine besondere Stellung innerhalb der einzelnen Organmanifestationen ein. Der Gelenkbefall ist in 50–75% der Patienten mit HH beschrieben, wobei Häufigkeit und Schweregrad der HCA mit dem Alter ansteigen, üblicherweise jedoch nicht mit dem Grad der Eisenüberladung korrelieren [19]. Arthralgien als Leitsymptom der HCA treten bereits früh im Verlauf der Erkrankung auf, in der Altersgruppe der 35–65jährigen ist die Gelenkbeteiligung in 30% als initiale Manifestation beschrieben [1]. Die HCA lässt sich im Wesentlichen durch zwei verschiedene Formen charakterisieren:

A) chronisch-degenerative Gelenkveränderungen mit dem für die Arthrose typischen klinischen Bild von belastungsabhängigen Arthralgien, progredienter Steifigkeit, Gelenkschwellungen i.S. von knöchernen Verdickungen und dem radiologischen Nachweis von gelenknaher Osteopenie, subchondralen Zysten und Sklerosen sowie Gelenkspaltverschmälerungen. Prinzipiell können alle Gelenke betroffen sein, die häufigste Lokalisation gerade zu Beginn sind die MCP-Gelenke II und III (bis zu 90% d.F.) an einer oder beiden Händen. Diese, für degenerative Veränderungen ungewöhnliche Lokalisation kann zu Verwechslungen mit der rheumatoiden Arthritis (RA) führen. Im weiteren Verlauf kann sich die Arthropathie auf alle großen und kleinen peripheren Gelenke ausdehnen, dabei sind neben den genannten MCP-Gelenken auch Sprung-, Fuß- und Hüftgelenke

sowie Handgelenke und Ellbogen betroffen [20]. Im Spätstadium kommt es zu Funktionseinschränkungen und Deformitäten, radiologisch zeigt sich ein völlig aufgebrauchter Gelenkspalt neben ausgeprägten knöchernen Proliferationen (Osteophyten).

- B) Eine seltenere, etwa 5–30% aller Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie betreffende Gelenkmanifestation ist die Chondrocalcinose, die manchmal zu akut-entzündlichen „Pseudogicht“-Anfällen (akute CPPD-kristallinduzierte Synovitis) führt. Die CPPD-Kristallablagerungen (calcium pyrophosphate dihydrate) finden sich vorzugsweise im Bereich der Menisci der Kniegelenke und der Radiocarpalgelenke, dort insbesondere im Lig. triangulare (jeweils in etwa 20–50% der Patienten mit Chondrocalcinose), [11, 20]. Radiologisch nachweisbare Veränderungen im Sinne einer Chondrocalcinose sind neben den Knie- und Handgelenken auch für Schulter- und Hüftgelenke sowie für Schambeinsymphyse und Bandscheiben beschrieben. Dabei zeigen sich lineare oder feingranuläre Ablagerungen im hyalinen Knorpel (oberflächennah parallel zum subchondralen Knochen) oder im Faserknorpel („Blätterteig“-Aspekt z. B. im Meniscus oder Discus intervertebralis).
- C) Als weitere und seltenere Manifestation der Hämochromatose-Arthropathie ist das Vorkommen von Hüftkopfnekrosen beschrieben [21].

Den unter A) und B) beschriebenen pathologischen Veränderungen sind folgende Charakteristika gemeinsam:

- 1) Befall von Gelenken, die nur selten von rein degenerativen, arthrotischen Veränderungen betroffen sind, wie die MCP-, Schulter-, Ellbogen- und Handgelenke,
- 2) der Nachweis von relativ großen, subchondralen Zysten,
- 3) überwiegend gleichmässige Gelenkspaltverschmälerung, die bei der Arthrose meist asymmetrisch und ungleichmässig auftritt.

Die Pathomechanismen der Arthropathie sind nicht bekannt. Es liegt nahe, das freie Eisen als direkten Verursacher der Schäden in Zellen und Organen anzunehmen. Das Eisenion besitzt ein hohes Oxidationspotential, das die Funktion der mitochondrialen Enzyme der Atmungskette irreversibel beeinträchtigen könnte. Weitere Hypothesen sehen die Lipidperoxidation von Zellmembranen mit anschließender Permeabilitätsstörung als wichtigen Mechanismus an. Auch ein direkt toxischer Effekt durch Generierung toxischer Sauerstoffradikale und eine Wechselwirkung mit der Knorpelgrundsubstanz Chondroitinsulfat, die Veränderungen der extrazellulären Ma-

trix bedingen, werden diskutiert [22]. In verschiedenen Untersuchungen von Schumacher, der als Erstbeschreiber der HCA gilt, konnte die Ablagerung von Hämosiderin in Synovialzellen und Chondrozyten nachgewiesen werden, elektronenmikroskopisch fanden sich Ferritinpartikel in degenerativ veränderten, aber auch in intakten Chondrozyten betroffener Patienten. Neben CPPD-Kristallen fanden sich Apatit-Kristalle sowohl intrazellulär als auch in der extrazellulären Matrix des hyalinen Knorpels. Experimentelle Untersuchungen an jungen Kaninchen nach intramuskulärer Gabe von Eisendextran zeigten Eisenablagerungen in den Chondrozyten und die Nekrose dieser Zellen [23]. Eine andere Untersuchung an Patienten fand keine Zeichen von inflammatorischen Reaktionen in der resezierten Synovialmembran. Dieser Befund könnte die begrenzte Wirksamkeit anti-entzündlicher Therapien erklären [24].

Konkretere Vorstellungen liegen zur Pathogenese der Chondrocalcinose vor. McCarty et al. [25] konnten zeigen, dass Eisen in vitro die Fähigkeit besitzt, die menschliche Erythrozytenphosphatase (mit dem Co-Faktor Magnesium) zu hemmen und so die Spaltung von Pyrophosphat zum löslichen Orthophosphat nur eingeschränkt möglich ist. Die Pyrophosphatkonzentration in Synovia, Synovialis, Faser- und hyalinem Knorpel nimmt zu und es kommt zum Ausfällen der Calcium-Pyrophosphat-Kristallen.

Gegen eine primäre und spezifische Rolle des Eisens an der Entstehung der Hämochromatose-Arthropathie spricht, dass sich Eisenablagerungen in der Synovialis auch bei RA, Arthrose, pigmentierter villonodulärer Synovitis, Hämophilie, Hämarthrose sowie bei sekundären Formen der Hämochromatose finden und diese Gelenkerkrankungen meist ein völlig anderes Bild als die Arthropathie der Hereditären Hämochromatose bieten [26]. Zudem findet sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Eisenablagerung und den radiologisch-pathologischen Befunden an den Gelenken. Ein Teil der Hämochromatose-Patienten entwickelt gar keine Gelenkbeteiligung. Darüberhinaus lässt sich durch konsequente Aderlasstherapie im Gegensatz zu den meisten anderen Organmanifestationen keine oder nur eine geringgradige Verbesserung von Arthropathie und Arthralgien erzielen.

Diagnose

Anamnestiche Angaben über unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, aber auch Oberbauchbeschwerden sind als Ausdruck einer Lebererkrankung zu werten. Komplikationen durch eine Leberzirrhose finden sich erst im Spätstadium

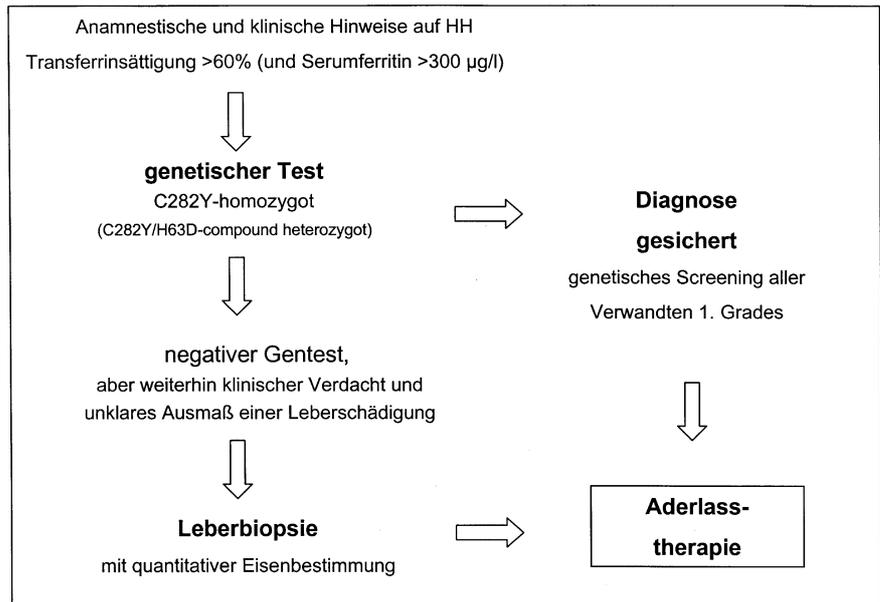
der Hämochromatose. Arthralgien und Steifigkeit im Bereich von MCP II und III sind typisch für die Gelenkbeteiligung, wobei Schmerzen oft auch als diffus bzw. polytop lokalisiert angegeben werden. Die gründliche Erhebung der Familienanamnese ist wichtig. Zusammen mit der Bestimmung von Transferrinsättigung und Serumferritin ergeben sich dann erste Verdachtsmomente für das Vorliegen einer pri-

mären Eisenüberladung. Die Differenzialdiagnose der HH erschließt sich aus den führenden Symptomen. Aus rheumatologischer Sicht rechtfertigen prinzipiell alle Arthralgien, die sich diagnostisch nur schwer zuordnen lassen, die Verdachtsdiagnose einer HH bzw. HCA. Die Bestimmung von Transferrinsättigung, Serumferritin und bei weiteren Verdachtsmomenten die Durchführung des genetischen Tests

Tab. 1 Zusammenfassung der wichtigsten, für die Differenzialdiagnose der HH und HCA relevanten Befunde

Parameter	Normal	Frühstadium der HH	Manifeste HH	Compound-Heterozygote	Äthyltoxische Lebererkrankung
Serumeisen (µm/l)	11–27	normal – leicht erhöht	30–55	normal – leicht erhöht	normal – oft erhöht
Transferrinsättigung (%)	15–45	50–100	50–100	normal – leicht erhöht	27–60
Serumferritin (µg/l)	30–230	200–500	900–6000	häufig < 500	10–500
Eisengehalt der Leber (µg/g/Trockengewicht)	300–1400	2000–4000	6000–18000	300–3000	300–2000
Leber/Eisenindex (µg/g Trockengewicht/56×Alter)	<0,1	häufig >2	>2	<2	<2
Radiologische Befunde		Arthralgien?	Arthropathie?		
Natives Röntgen		<ul style="list-style-type: none"> ■ kleine, gelenknahe zystische Läsionen ■ subchondrale Sklerosierungen ■ beginnende Gelenkspaltverschmälerung ■ Chondrocalcinose 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung ■ typ. hakenförmige Osteophyten ■ Subluxationen ■ röntgentransparente Zone im Femurkopf 		
MRT		<ul style="list-style-type: none"> ■ kleinste subchondrale Zysten ■ Verdickung der Synovialmembran ■ Knochenmarksödem 			

Abb. 1 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Hereditäre Hämochromatose



sollten schnell diagnostische Klarheit bringen. Tabelle 1 fasst die wichtigsten laborchemischen Befunde der HH zusammen. Abbildung 1 stellt einen diagnostischen Algorithmus dar, der bei Verdacht auf das Vorliegen einer HH Anwendung finden sollte.

Die herkömmliche und zuverlässigste Methode zum Nachweis der manifesten Eisenüberladung besteht in der Berechnung der Transferrin-Sättigung (Serum-Eisen/totale Eisenbindungskapazität => pathologisch für Männer bei Werten >60% und bei Frauen >50%). Diese geht der Erhöhung des Serumferritins voraus und ist damit sensitiver. Das Serrumferritin ist als Akut-Phase-Protein oft unspezifisch erhöht. Bei Serrumferritinwerten von über 1000 ng/ml steigt das Risiko einer Fibrosierung an [27]. Der Stellenwert der Leberbiopsie muss durch die Verfügbarkeit des genetischen Tests neu beurteilt werden. Sie dient zur histologischen Beurteilung von Eisenverteilung und Gewebeschädigung sowie zur Quantifizierung des Eisengehaltes in der Leber (Normwert 300–1400 µg Eisen/g Lebertrockengewicht). Mit diesem Wert sollte der hepatische Eisenindex als weiterer diagnostischer Parameter ermittelt werden (Eisengehalt/56×Alter). Die Leberbiopsie ist unverzichtbar, wenn eine manifeste Eisenüberladung besteht und das Ausmaß der Leberschädigung und die Prognose abgeschätzt werden müssen oder wenn bei hohem klinischen Verdacht und möglicher Leberschädigung der genetische Test negativ ist (Abb. 1). Der genetische Test stellt derzeit sicherlich den wichtigsten Bestandteil in der Diagnostik der Typ-1-Hämochromatose dar. Mit dem Nachweis der homozygoten C282Y-Mutation kann die Diagnose als gesichert angesehen werden, in diesem Falle sollten auch alle Angehörigen 1. Grades untersucht werden.

Vor noch etwa 5–10 Jahren wurde die Diagnose häufig in einem späten Erkrankungsstadium oder erst beim Vorliegen irreversibler Manifestationen gestellt. Durch das bessere Verständnis der Entstehungsmechanismen der HH und vor allem durch die breite Verfügbarkeit des genetischen Tests kann heute die Diagnose im Frühstadium gestellt werden. Derzeit ist umstritten, ob ein breites Screening der Bevölkerung (z. B. bei Geburt) durchgeführt werden soll. Die Typ-1-Hämochromatose erfüllt die WHO-Kriterien für ein Bevölkerungsscreening, da aber die Penetranz unklar ist und sich erste Manifestationen frühestens in der zweiten Lebensdekade feststellen lassen, findet derzeit nur ein laborchemisches Screening statt [28]. Die Bedeutung des Familienscreenings muss aber nachdrücklich betont werden! Unabhängig davon zählt der Screeningtest bei der Hämochromatose zu den kostengünstigsten Maßnahmen in der Medizin überhaupt [29].

Die konventionelle Bildgebung bei der Hämochromatose-Arthropathie zeigt dem Befallsmuster ent-

sprechend kleine, gelenknahe zystische Läsionen, subchondrale Sklerosierungsreaktionen und Verlust von hyalinem Knorpel mit sukzessiver Gelenkspaltverschmälerung [11, 20]. Oberflächlich betrachtet ähneln diese Veränderungen denen der Arthrose. Für die HCA charakteristisch sind jedoch:

- a) ein bevorzugter Befall von MCP II–III mit einer ausgeprägteren Gelenkspaltverschmälerung im Vergleich zu den oft mitbetroffenen MCP IV–V;
- b) hakenförmige („hook-shaped“) Osteophyten, die oft von der radialseitigen distalen Epiphyse der Metacarpalia ausgehen. Ähnliche osteophytäre Ausziehungen finden sich auch im Bereich von Schultern, Ellbogen, und Hüften;
- c) eine diffuse Beteiligung der Handgelenke, ohne die für die fortgeschrittene RA typische Dissoziation von Os scaphoideum und Os lunatum und ohne radiocarpale Destruktion;
- d) der gelegentliche Nachweis einer röntgentransparenten Zone („radiolucent zone“) im Bereich des Femurkopfes. Dieser Befund wird als HCA-spezifisch gewertet. Mittels Kernspintomographie gelingt ein früher Nachweis von HCA-typischen Veränderungen, da kleinste subchondrale Zysten, eine Verdickung der Synovialmembran und ein begleitendes Knochenmarksödem konventionell lange Zeit oder gar nicht sichtbar sein können. Die Abbildungen 2a–c zeigen typische radiologische Veränderungen der Hände zweier HCA-Patienten in einem frühen und späten Stadium der Erkrankung. Der Nachweis von CPPD-Kristallen gelingt nur durch ggf. mehrfach wiederholte Gelenkpunktionen und Untersuchung des frischen



Abb. 2a Ausschnitt aus einem konventionellen Röntgenbild eines 59-jährigen Patienten im Frühstadium der Hämochromatose-Arthropathie. Der Patient stellte sich mit schmerzhaften Schwellungen im Bereich von MCP II und III vor, die weitere Abklärung erbrachte die Diagnose einer HH mit HCA-typischen Veränderungen im Bereich der Hände. Abgebildet sind die MCP-Gelenke II und III rechts. MCP III weist eine beginnende Gelenkspaltverschmälerung auf. Bei beiden Gelenken fallen subchondrale Sklerosierungen und eine Osteopenie auf

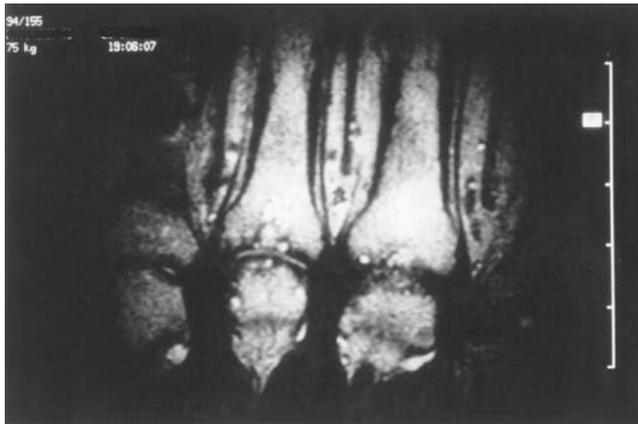


Abb. 2b Die MRT-Untersuchung der MCP-Gelenke desselben Patienten zum gleichen Zeitpunkt zeigt zystische Veränderungen in der Basis des MCP-Köpfchens II, die konventionell nicht zur Abbildung kommen



Abb. 2c AP-Aufnahme der Hand eines 75-jährigen Patienten mit langjähriger HCA. Es finden sich für die HCA typische, spitz zulaufende Osteophyten insbesondere an der radialen Seite der MCP III–V. Auffallend sind auch die Deformierungen (Subluxationen, links ausgeprägter als rechts) im Bereich der MCP II

Ergusses unter dem Polarisationsmikroskop. Wird die Längsachse parallel zur Orientierungsline ausgerichtet, leuchten die Kristalle blau auf (ABC: alignment blue = calcium).

Therapie

Die Therapie der HH besteht in der kostengünstig und einfach durchzuführenden Phlebotomie, die als kausale Therapie der Entleerung der Eisenspeicher dient und niedrig-normale Ferritinwerte als Zielparameter haben sollte. Die Anwendung von Desferoxamin spielt für die primären Eisenüberladungsstörungen eine sehr untergeordnete Rolle, zumal diese Therapieform teuer und technisch schwierig ist

(subkutane Applikationsform, Gabe über 12 Stunden, Nebenwirkungen). Mit einem Aderlass von 500 ml Blut können dem Körper je 250 mg Eisen entzogen werden. Als Ziel gilt die Entspeicherung der Körpereisendepots innerhalb von 12–24 Monaten. Entsprechend sollten mindestens wöchentliche Aderlässe mit etwa je 500 ml mit dem Ziel der Normalisierung des Serumferritins erfolgen. Ein wichtiger Überwachungsparameter ist das Hämoglobin, das nicht unter 12 mg/dl sinken sollte. Die allgemeine Leistungsfähigkeit des Patienten leidet üblicherweise nicht unter den regelmäßigen Aderlässen. Nach der erreichten Entspeicherung ist in den meisten Fällen eine Erhaltungstherapie mit 4–8 Aderlässen pro Jahr erforderlich. Das Serumferritin sollte langfristig in einem Bereich von 20–50 ng/ml liegen.

Die Arthropathie lässt sich aus nicht bekannten Gründen durch die Aderlasstherapie nur schwer beeinflussen. Diese Tatsache lässt Rückschlüsse für eine möglicherweise gesonderte Ätiologie der Gelenkerkrankung zu oder legt zumindest eine sehr frühe Irreversibilität der Schädigung von knöchernen und knorpelhaltigen Strukturen durch die Eisenüberladung nahe, da sich fast alle anderen Manifestationen durch eine konsequente Eisendepletion bessern lassen oder gar nicht erst auftreten. Eine positive Beeinflussung der Gelenksymptomatik durch die Aderlasstherapie ist in einer Studie an 5 Patienten nur für die früh einsetzenden Arthralgien beschrieben, Beschwerdebesserung wurde mit oraler antiphlogistischer Therapie, intraartikulären Steroidinjektionen und operativen Verfahren (Resektions-Osteotomie der Metakarpalköpfchen) erzielt [24]. In einer retrospektiven Studie wurden von Faraawi et al. 25 HCA-Patienten über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren untersucht, ein Viertel der Patienten berichtete über eine Linderung der Beschwerden aufgrund der Aderlasstherapie, die restlichen Patienten klagten über eine Zunahme der Arthralgien [30]. Letztlich muss auch unter konsequenter Aderlasstherapie von einer Progression der HCA ausgegangen werden.

Die medikamentöse Behandlung sieht den Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika oder reinen Schmerzmitteln vor. Diese sollten bedarfsgerecht und grundsätzlich zurückhaltend eingesetzt werden. Coxibe stellen für Patienten mit Risikofaktoren für eine NSAR-Gastropathie insbesondere bei oft jahrelanger Therapienotwendigkeit eine sinnvolle Alternative in der symptomatischen Behandlung dar. Bei Pseudogichtanfällen können Entlastungspunktionen und intraartikuläre Steroidinjektionen eine schnelle und nachhaltige Beschwerdebesserung erzielen. Steroidinjektionen können auch bei symptomatischen (Prä-)arthrosen im Rahmen der Hämochromatose-Arthropathie erfolgreich eingesetzt werden. Bei rezidivierenden Pseudogichtanfällen besteht die Möglichkeit

einer niedrig dosierten oralen Colchicin-Prophylaxe (z. B. 0,6–1,2 mg/d bei normaler Nierenfunktion). Eine weitere therapeutische Option ist die Magnesium-Supplementation (z. B. 30 mval/d).

■ **Danksagung** Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. med. H. Zeidler für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Literatur

1. Lambert RE, McGuire JL (1997) Iron storage disease. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds) *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. WB Saunders Comp, Philadelphia, pp 1423–1429
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis Jr MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK (1996) A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13:399–408
3. Adams PC, Speechley M (1996) The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol* 23:707–710
4. Vaiopoulos G, Papanikolaou G, Politou M, Jibreel I, Sakellaropoulos N, Loukopoulos D (2003) Arthropathy in juvenile hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 48:227–230
5. Girelli D, Bozzini C, Roetto A, Alberti F, Daraio F, Colombari R, Olivieri O, Corrocher R, Camaschella C (2002) Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology* 122:1295–1302
6. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, Snijders PJ, Rutten WP, Sandkuijl LA, Oostra BA, van Duijn CM, Heutink P (2001) A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 28:213–214
7. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ (1997) Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 34:275–278
8. The UK Haemochromatosis Consortium. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis (1997) *Gut* 41:841–844
9. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW (1999) A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 341:718–724
10. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fanchet R, Genetet B (1975) Hémochromatose idiopathique: maladie associée à l'antigène tissulaire HLA-A3? *Nouv Press Méd* 4:1432
11. Schattenkirchner M, Fischbacher L, Giebner-Fischbacher U, Albert ED (1983) Arthropathie bei idiopathischer Hämochromatose. *Klin Wochr* 61:1199–1207
12. Bodmer JG, Parham P, Albert ED, Marsh SGE. Putting a hold on 'HLA-H' (1997) *Nat Genet* 15:234–235
13. Fleming RE, Sly WS (2002) Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Physiol* 64:663–680
14. Trinder D, Olynyk JK, Sly WS, Morgan EH (2002) Iron uptake from plasma transferrin the duodenum is impaired in the Hfe knockout mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:5622–5626
15. Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, Parkkila S, Waheed A, Jiang J, Fei Y, Brunt EM, Ruddy DA, Prass CE, Schatzman RC, O'Neill R, Britton RS, Bacon BR, Sly WS (1998) HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:2492–2497
16. Santos MM, de Sousa M, Rademakers LH, Clevers H, Marx JJ, Schilham MW (2000) Iron overload and heart fibrosis in mice deficient for both beta2-microglobulin and Rag1. *Am J Pathol* 157:1883–1892
17. Powell LW, Isselbacher KJ (1998) Hemochromatosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw-Hill, New York, pp 2149–2152
18. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G (1996) Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110:1107–1119
19. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, Piperno A, Fiorelli G (1997) Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 24:1809–1813
20. Dymock IW, Hamilton EBD, Laws JW, Williams R (1970) Arthropathy of haemochromatosis. *Ann Rheum Dis* 29:469–476
21. Montgomery KD, Williams JR, Sculco TP, DiCarlo E (1998) Clinical and pathologic findings in hemochromatosis hip arthropathy. *Clin Orthop* 347:179–187
22. Schumacher HR (1982) Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 25:1460–1468
23. Brighton CT, Bigley EC Jr, Smolenski BI (1970) Iron-induced arthritis in immature rabbits. *Arthritis Rheum* 13:849–857
24. Askari AD, Muir WA, Rosner IA, Moskowicz RW, McLaren GD, Braun WE (1983) Arthritis of hemochromatosis. Clinical spectrum, relation to histocompatibility antigens, and effectiveness of early phlebotomy. *Am J Med* 75:957–965
25. McCarty DJ, Pepe PF, Solomon SD (1970) Inhibition of human erythrocyte pyrophosphatase activity by calcium, cupric and ferron ions. *Arthritis Rheum* (Abstr) 13:336
26. Fitzcharles MA, Kirwan JR, Colvin BT, Currey HL (1982) Sideroblastic anaemia with iron overload presenting as an arthropathy. *Ann Rheum Dis* 41:97–99
27. Loreal O, Deugnier Y, Moirand R, Lauvin L, Guyader D, Jouanolle H, Turlin B, Lescoat G, Brissot P (1992) Liver fibrosis in genetic hemochromatosis. Respective roles of iron and non-iron-related factors in 127 homozygous patients. *J Hepatol* 16:122–127
28. Adams PC (2002) Population screening for hemochromatosis – are we finding people with a disease or a biochemical curiosity? *Semin Gastrointest Dis* 13:89–94
29. Niederau C, Niederau CM, Lange S, Littauer A, Abdel-Jalil N, Maurer M, Haussinger D, Strohmeyer G (1998) Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 128:337–345
30. Faraawi R, Harth M, Kertesz A, Bell D (1993) Arthritis in hemochromatosis. *J Rheumatol* 20:448–452