

## Die Atransferrinämien

L. HEILMEYER

VIA332341

Unter Atransferrinämie verstehen wir eine extreme Verminderung von Transferrin im zirkulierenden Plasma. Es handelt sich also nicht – wie der Name sagt – um ein vollständiges Fehlen. Das ist bisher noch nie beobachtet worden. Eine sehr kleine Menge von Transferrin ist auch in extremen Fällen immer noch nachweisbar. Aber durch die enorme Verminderung des Transferrins werden Störungen im Eisenstoffwechsel sichtbar. In diesen Fällen können wir von *Atransferrinämie* sprechen. Wenn es sich nur um eine Verminderung von Transferrin handelt, ohne daß sichtbare Folgen im Eisenstoffwechsel auftreten, so bezeichnen wir diese Zustände mit *Hypotransferrinämie*.

In diesem Referat sollen jedoch nur diejenigen Fälle mit extremer Verminderung des Transferrins, also die Atransferrinämien, besprochen werden.

Grundsätzlich kann eine Verminderung des Transferrins entweder durch eine verminderte Bildung oder durch einen gesteigerten Abbau bzw. durch einen Verlust nach außen entstehen. Darüber hinaus hat MATSYUA noch auf eine Transferrinverminderung durch Abwanderung ins entzündete Gewebe aufmerksam gemacht. Alle diese Möglichkeiten sind bekannt. Sie sind in der folgenden Tabelle I dargestellt:

Weiterhin können wir die Atransferrinämien in kongenitale durch einen Error of metabolism bedingte und in erworbene Formen einteilen. Von besonderer Bedeutung ist die Kenntnis der durch den Wegfall des Transferrins hervorgerufenen Störungen im Eisenstoffwechsel, auf die wir jetzt näher eingehen wollen.

Ihr Studium ist am reinsten dann möglich, wenn die einzige Störung im Organismus nur in dem Wegfall des Transferrins besteht. Dieses Experimentum naturae liefert uns die kongenitale

Tabelle I

Verminderte Synthese des Transferrins in der Leber	Krankheit 1. Kongenitale Atransferrinämie (HEILMEYER und Mitarb.) 2. Hypotransferrinämie bei Infekt oder bei Lebererkrankung 3. bei allgemeiner Hypoproteinämie.
Gesteigerter Abbau des Transferrins	beim Infekt, bei malignen Tumoren und Kollagenkrankheiten;
Abwanderung ins entzündete Gewebe	bei Entzündungsherden (so bei Tuberkulose)
Verlust nach außen	
a) durch die Nieren	nephrotisches Syndrom
b) durch den Darm	exsudative Enteropathie

Atransferrinämie, von der wir bisher nur einen einzigen Fall kennen, den HEILMEYER – gemeinsam mit KELLER, VIVELL, KEIDERLING, BETKE, WÖHLER und SCHULZE – veröffentlicht haben.

Es handelt sich um ein 7jähriges Mädchen, das mit normalem Gewicht und normaler Größe geboren wurde. Bereits im Alter von 3½ Monaten wurde eine starke *hypochrome Anämie* festgestellt und mit verschiedenen Eisenpräparaten sowie mit Bluttransfusionen behandelt. Die Anämie blieb jedoch völlig therapierefraktär gegenüber allen antianämischen Mitteln. Im weiteren Verlaufe zeigte sich eine Verzögerung des Wachstums und der gesamten Entwicklung. Es kam 17 mal in ein Krankenhaus, ohne daß sich die Ursache der Anämie aufklären ließ. Auch in der Universitäts-Kinderklinik, wohin das Kind schließlich eingewiesen wurde, gelang beim ersten Aufenthalt keine Klärung der Anämie. Erst als Blut zur *Immun-elektrophorese* nach der Entlassung des Kindes eingesandt wurde, fiel das Fehlen des Transferrins auf.

Das Kind zeigte bei der Klinikaufnahme eine Größe von 106 cm statt normal 121,2 cm. Das Körpergewicht betrug 15,6 kg statt 22,6 kg. Auch die Zahnentwicklung war zurückgeblieben. *Leber* und *Milz* waren deutlich vergrößert und tastbar. Das *Leberpunktat* zeigte eine exzessive Siderose mit vermehrter Fibrose. Die Leberteste waren schwer pathologisch (Thymol + + + +), Weltmann-Band: 10. Röhrchen, Takata 60 mg, SGOT 106, SGPT 60, SLAP 578.

Das *Blutbild* war wie folgt: Hb: 9,1 g%, Ery: 4,1 Mill. Hb<sub>E</sub>: 22. Im Blutausschlag stark hypochrome Erythrozyten mit vielen Target-

zellen. Normale Leukozyten- und Thrombozytenwerte. Im Sternalpunktat starke Vermehrung der Erythropoese mit zahlreichen basophilen polychromatischen Erythroblasten, wie bei Eisenmangelanämie. Im selben Sinne spricht die starke Verminderung der *Sideroblasten* (13% sehr feinkörnige) gegenüber 30-50% normal. Die *Retikulumzellen* waren völlig eisenfrei. Kein pathologisches Hämoglobin.

*Serum-Eisen*: zwischen 9 bis 14  $\mu\text{g}/100\text{ ccm}$  Serum. *Serum-Kupfer*: 155  $\mu\text{g}$ . Totale Eisenbindungskapazität: 33  $\mu\text{g}$ .

*Ferrokinetik*.  $T_{1/2} = 5\text{ min}$  (normal 70-140 min). Plasmaeisen-Turn over 1,63 mg/kg/24 h (normal 0,36-0,52 mg/kg/24 h), also sehr stark erhöht. Nichthämoglobin-Eisen-Turn over 21,6 mg/24 h (normal 6,2 mg/24 h). Erythrozyten-Einbauraten: 10% in 8 Tagen. Oberflächenmessung nach intravenöser Gabe von Fe 59: Sehr hoher Eiseneinbau in die Leber, mäßiger Einbau in die Milz, sehr geringer Einbau in das Knochenmark (nach Bebrütung mit dem körpereigenen Plasma der Patientin durchgeführt). Die Messung der Eisenresorption ergab eine Resorptionsgröße von 30%. Erythrozyten-Lebensdauer mit Chrom 51,  $T_{1/2} = 24\text{ Tage}$  (normal 30) fast normal. Die Eiweißwerte: Das Elektrophoresediagramm zeigt eine Verminderung der Beta-Zacke; nach Versetzen des Serums mit Fe 59 sieht man eine Radioaktivität über einer spitzen Zacke vor der Gamma-Zacke (x-Zacke), welche wahrscheinlich einen Antigen-Antikörper-Komplex mit Transferrin darstellt infolge der zahlreichen Transfusionen mit Plasma- und Vollblut.

Die Immunelektrophorese wurde bereits eingangs gezeigt. Eine Immunelektrophorese mit reinem Antitransferrinserum zeigte keine Spur von Transferrinpräzipitation im kindlichen Serum. Eine quantitative immunologische Bestimmung des Transferrins, welche von Dr. SCHULZE in den Behring-Werken, Marburg, durchgeführt wurde, ergab 0,054% Transferrin, was etwa 1/100 der Norm entspricht.

Sowohl *beim Vater*, wie *bei der Mutter* fand sich ein Transferrin-gehalt, der etwa auf die Hälfte der Norm herabgesetzt war. Daraus ist zu schließen, daß es sich bei der kongenitalen Atransferrinämie um eine autosomale rezessive Vererbung handelt. Das Krankheitsbild tritt nur bei Homozygotie in voller Gestalt in Erscheinung, was auch die außerordentliche Seltenheit dieser Krankheit erklärt. Im weiteren Verlauf wurde durch Plasmainfusionen eine leichte Besserung des Gesamtzustandes und des Blutbildes erzielt. Nach der

Entlassung aus der Klinik starb das Kind jedoch auf der Heimreise unter den Zeichen eines plötzlichen Herzversagens.

Die Autopsie zeigte in allen untersuchten Organen eine außerordentliche Eisenspeicherung. Am stärksten war die Eisenanhäufung in der Leber und im Pankreas. Die enorme Eisenspeicherung der Leber hat zu einer kleinknotigen Leberzirrhose geführt, die auch klinisch nachweisbar war. In der Niere fand sich eine starke Eisenablagerung in den Epithelien der Harnkanälchen. Besonders die Schaltstücke und die Zwischenstücke zeigten reichlich Eiseneinlagerungen. Auch in der Lunge war vermehrt Eisen abgelagert, besonders in den Bronchialepithelien und den Schleimdrüsen. Im Herzmuskel fand sich eine schwerste herdförmige Hämosiderose mit Eisen in den Herzmuskelfasern. Dabei ausgedehnte, teilweise fleckförmige, teilweise diffuse fein- bis grobstreifige Verschwielung des Herzmuskels. Offenbar hat die Eiseneinlagerung diese schwere Schädigung der Herzmuskelfasern bewirkt, welche auch klinisch in Form einer starken Dilatation des Herzens (Rö.-Bild) und im Elektrokardiogramm nachweisbar war. Letzten Endes ist das Kind an der Eisenüberladung der Herzmuskelfasern und den dadurch bedingten Nekrosen gestorben.

Im Gegensatz zu dieser schweren Eisenüberladung aller untersuchten Organe zeigt eine Eisenfärbung des Knochenmarks ein nahezu vollkommenes Fehlen des Eisens. Dies rührt offenbar daher, daß das eisenhungrige erythropoetische Gewebe einen starken Eisensog ausübt und auch die Retikulumzellen des Knochenmarks zur Entleerung ihres Eisens zwingt.

Dieser reine Fall einer kongenitalen Atransferrinämie vermittelt uns ganz im Sinne eines Experimentum naturae ein klares Bild einer Eisentransportstörung. Wenn das eisenbindende Protein fehlt, wird das Eisen nicht genügend im Plasma fixiert. Es verläßt allzu rasch die Blutbahn. Das Eisen gelangt in alle Organe und häuft sich dort an. Während normalerweise etwa 80 % des zirkulierenden Eisens ins Knochenmark gelangen, wo es mit Hilfe spezifischer Rezeptoren von den Erythroblasten und Retikulumzellen aufgenommen wird, gelangen hier nur 8–10 % des zirkulierenden Eisens an das Knochenmark. Das Knochenmark ist an Eisen verarmt, und es entwickelt sich das paradoxe Bild einer Eisenmangelanämie, während alle übrigen Organe voll mit Eisen beladen sind. In der Leber kommt es durch die Eisenüberladung zum Untergang von Parenchymzellen und zur Entwicklung von Bindegewebe. Es ent-

steht das Bild einer siderotischen Leberzirrhose. Besonders gefährlich ist die Eiseneinlagerung in dem Herzmuskel, welcher dadurch schwer geschädigt wird und plötzlich zum Versagen kommt. So sterben die an einer Eisenmangelanämie leidenden Patienten letzten Endes an der Eisenüberladung der übrigen Organe, besonders des Herzens. Zweifellos wurden diese Vorgänge durch die verschiedenen Bluttransfusionen und Eisengaben, die in Verkennung der Situation dem Kinde zahlreich gegeben worden sind, beschleunigt. Aber letzten Endes wäre auch ohne diese äußere Eisenzufuhr allein infolge der Transportstörung das Bild zustande gekommen.

Diagnostisch ist die Erkrankung leicht festzustellen, wenn man nur an die Möglichkeit denkt. Man sollte deshalb bei jeder eisenrefraktären Anämie, wie hypochromen Anämie mit niederem Serumeisen durch Leberpunktion nach der Hämosiderose in der Leber sehen. Noch einfacher und sicherer ist die Bestimmung der totalen Eisenbindungskapazität, welche bei der Atransferrinämie außerordentlich klein ist und sich etwa mit dem stark verminderten Serum-Eisen deckt, während beim echten Eisenmangel die totale Eisenbindungskapazität sogar über die Norm erhöht ist.

Therapeutisch sollten wir mit Plasmatransfusionen oder Transfusionen von reinem Transferrin die Transportstörung zu beseitigen suchen. Eisengaben sollten jeweils nur zusammen mit Plasmatransfusionen gegeben werden. Ist es bereits zu einer starken Eisenaufhäufung gekommen, so sollte mit Desferrioxamin eine Enteisung der Organe vorgenommen werden.

#### *Erworbene Atransferrinämien*

Während die Hypotransferrinämien bei den verschiedensten Erkrankungen häufig vorkommen (siehe die eingangs gezeigte Tabelle), sind die schwersten Formen, die man als Atransferrinämie bezeichnet, sehr selten. Der erste Fall dieser Art wurde von RIEGEL und THOMAS in USA beschrieben. Es handelte sich um eine 85jährige Patientin mit hochgradiger hypochromer Anämie von 3,1 g Hb. und 1,04 Mill. Ery., die an einer Pyelozystitis und Pyonephrose mit Abszessen und einem Ureterstein litt. Der Tod trat 3 Jahre nach Entwicklung des schweren Krankheitsbildes ein. Die Autopsie ergab eine hochgradige Siderose der Milz, der abdominalen Lymphknoten und der Leber. In der Leber war eine lobuläre Fibrose nachweisbar. Das Knochenmark war zellreich. Die Papier-

elektrophorese der Plasmaeiweißkörper ergab eine extrem verminderte Beta-Globulinfraktion. Der Eisengehalt des Serums betrug 75  $\mu\text{g}$ , wahrscheinlich nach Transfusion bestimmt. Die latente Eisenbindungskapazität war Null. Auf Eisentherapie war die Patientin refraktär. Insgesamt hat sie 640 Bluttransfusionen erhalten. Die Autoren glauben, daß das Fehlen des Transferrins durch eine darniederliegende Proteinsynthese infolge der schweren infektiösen Erkrankung bei dem hohen Alter bedingt war. Die schwere Anämie wurde von den Autoren durch Wegfall der Eisentransportfunktion des Beta-Globulins (also des Transferrins) erklärt.

Ein zweiter Fall mit stärkster Verminderung des Transferrins wurde von HITZIG, SCHMIDT, BETKE und ROTHSCHILD mitgeteilt. Es handelte sich um ein zwei Jahre und 9 Monate altes Kind, bei dem eine akute Erythrämie Di Guglielmo mit Wucherung der Parerythroblasten im Knochenmark, in Milz und Leber vorlag. Eine Organsiderose bestand hier nicht. Die stark hypochrome Anämie war mäßig (9,6 g % Hb.). Das Serum-Eisen lag bei 27  $\mu\text{g}\%$ . Die latente Eisenbindungskapazität war Null. Immunchemisch wurde eine sehr geringe Menge Transferrin von etwa 1/30 der Norm nachgewiesen. Der Transferrinmangel wird mit der Erythrämie (Bildungsstörung) in Zusammenhang gebracht.

Eingehend untersucht ist in meiner Freiburger Klinik ein neuerdings beobachteter Fall von extremem *Transferrinmangel bei einer Nephrose*. Es handelt sich um eine 14 Jahre alte Patientin, welche im Gefolge einer Glomerulonephritis ein nephrotisches Syndrom mit einer Proteinurie von 20 % bekam, was etwa 20–30 g Eiweißverlust täglich entsprach. Gleichzeitig entwickelte sich eine Anämie von 9,5 g % Hb. und 2,6 Mill. Ery. Die Erythrozyten waren teilweise stark hypochrom. Das Elektrophoresediagramm zeigte eine extreme Verminderung des Albumins, sowie der Beta- und Gamma-globuline. Nur Alpha-2 war relativ stark vermehrt. Das Elektrophoresediagramm des Harns zeigt das umgekehrte Verhalten, starke Albumin- und Gammaglobulinausscheidung, dagegen eine sehr geringe Ausscheidung von Alpha-2.

Immunelektrophoretisch waren im Serum Albumin stark vermindert ebenso das Transferrin. Im Harn konnte dagegen Transferrin deutlich nachgewiesen werden. Die Bestimmung des Transferrinumsatzes mit  $^{131}\text{I}$ -markiertem Transferrin ergab eine stark beschleunigte Plasmaabwanderung mit einer Halbwertszeit  $T/2 = 2,8$  Tage statt normal 8,4 Tage. Diese beschleunigte Abwanderung

des Transferrins aus dem Plasma war in erster Linie durch den Verlust durch die Nieren bedingt. Der tägliche Verlust durch den Harn wurde zu 310 mg Transferrin täglich berechnet. Der Transferrin-Katabolismus war gleichzeitig gegenüber der Norm gesteigert (291 mg/Tag), was einer Halbwertszeit von 6 Tagen, statt 8–10 Tagen entspricht. Der Verlust durch den Harn steht aber an erster Stelle. Wir haben in diesem Falle die verschiedenen Eiweißkörper im Harn und im Serum bestimmt. Wie die Tabelle II zeigt, werden alle Eiweißkörper mit dem Molekulargewicht bis 100 000 im Harn ausgeschieden, während die makromolekularen Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht von 800 000 bis 3 000 000 die Glomerulusmembranen nicht passieren können. Das Transferrin mit einem Molekulargewicht von 88 000, das nur wenig größer ist als das Molekulargewicht des Albumins, passiert die Glomerulusmembran sehr leicht.

*Tabelle II*  
Ausscheidung einzelner Proteinfractionen im Urin

Ausscheidung		Fehlende Ausscheidung	
Proteinfraction	Mol.-gew.	Proteinfraction	Mol.-gew.
Albumin	69 000	Haptoglobin	polymorph
$\alpha_1$ -saures Glycoproteid	44 000	$\alpha_2$ -Makroglobulin	800 000
		$\alpha_2$ - und $\beta$ -Lipoproteide	ca. 1 000 000
		$\gamma_M$ -Globulin	- 3 000 000
Coeruloplasmin	150 000		ca. 1 000 000
Transferrin	88 000		
Hämopexin	80 000		
$\gamma_G$ -Globulin	160 000		

Dieser dauernde Verlust durch die Nieren und der gesteigerte Katabolismus des Transferrins können durch eine gesteigerte Synthese nicht mehr ausgeglichen werden. So kam es zur extremen Verminderung des Transferrins im Serum.

Die Eisenstoffwechselfdaten waren folgende:

Serum-Eisen 21  $\mu\text{g}$

Latente Eisenbindungskapazität 3  $\mu\text{g}$

Totale Eisenbindungskapazität 24  $\mu\text{g}$ !

Fe 59 – Abwanderung aus dem Plasma  $T/2 = 21$  min (normal 80–140 min)

Eiseneinbau in die Erythrozyten am 7. Tag 52 % (normal 70–90 %)