

# Kongenitale Atransferrinämie

A. Hromec, J. Payer jr., Z. Killinger, I. Rybár und J. Rovenský

I. Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. I. Ďuriš) der Komenský-Universität Bratislava und Institut für Rheumaforschung (Direktor: Dozent Dr. J. Rovenský), Piešťany

Bei einer jetzt 27jährigen Patientin wurde im 11. Lebensmonat eine kongenitale Atransferrinämie diagnostiziert. Bis zum 14. Lebensjahr war die Behandlung mit Human-Transferrin unregelmäßig und, wie es sich erwies, auch unzureichend. Seitdem aber wurde regelmäßig Human-Transferrin (monatlich 1 g) und Deferoxamin (zweimal pro Woche 500 mg) substituiert. Trotz dieser Behandlung kam es aufgrund einer Hämosiderose zur Multimorbidität: Betroffen waren Herz, Leber, Hypophyse, Schilddrüse und Bewegungsapparat. Die frühzeitige Diagnose und Therapie der kongenitalen Atransferrinämie sind von großer Bedeutung zur Vorbeugung der erwähnten Komplikationen.

## Congenital atransferrinaemia

Congenital atransferrinaemia was first diagnosed at the age of 11 months in a now 27-year-old woman. Until she was aged 14 years treatment with human transferrin was irregular and, as it turned out, inadequate. But since then she has regularly received human transferrin (1 g monthly) and deferoxamine (500 mg twice weekly). Despite this she developed haemosiderosis affecting heart, liver, hypophysis, thyroid and the locomotor apparatus. This case report demonstrates the need of early diagnosis and treatment of congenital atransferrinaemia to prevent the mentioned complications.

Die kongenitale Atransferrinämie ist eine äußerst seltene Erkrankung, bedingt durch das Fehlen des Transferrins das für den Eisentransport verantwortlich ist (8). Transferrin ist ein in der Leber gebildetes Plasmaprotein, darstellbar als  $\beta_1$ -Fraktion in der Elektrophorese, mit einem Molekulargewicht von 76 500. Fehlt Transferrin, kommt es zu schweren Störungen des Eisenhaushaltes. Bereits unmittelbar nach der Geburt tritt die Erkrankung durch eine schwere hypochrome Anämie in Erscheinung. Das nicht genutzte Eisen lagert sich als Hämosiderin vor allem in Leber, Milz, Herzmuskel und Pankreas ab.

Durch die Möglichkeit einer Substitution mit humanem Transferrin haben sich Lebenserwartung und Lebensqualität dieser Patienten erheblich verbessert. Offen bleibt jedoch die Frage, ob bei der Substitutionstherapie der Transport zum Knochenmark und zu den Eisendepots auch physiologisch abläuft. Die Beschreibung eines von uns beobachteten Krankheitsverlaufs soll zur Beantwortung dieser Frage beitragen.

## Kasuistik

### Anamnese

Bei der heute 27jährigen Patientin wurde im Alter von 11 Monaten aufgrund einer hypochromen mikrozytären Anämie eine kongenitale Atransferrinämie festgestellt. Eine freie Eisenbindungskapazität konnte nicht nachgewiesen werden. Nach intravenöser Eisengabe kam es schnell zum Anstieg des Bluteisenspiegels mit wieder ebenso schnellem Abfall auf die niedrigen Ausgangswerte. Die Diagnose der Atransferrinämie wurde elektrophoretisch gestellt. Klinisch entwickelte sich allmählich eine Hepatosplenomegalie, die Alanin-Aminotransferasewerte (GPT) waren pathologisch erhöht. Die vermutete Hämosiderose wurde indirekt mit Hilfe des positiven Deferoxamin-Tests bestätigt (2). Therapeutisch wurden in den ersten 2 Jahren nach der Diagnose Blut- und Plasmatransfusionen verabreicht, mit simultaner parenteraler Gabe eines Eisenpräparats. Seit dem 4. Lebensjahr war die Substitution von Human-Transferrin (Behring-Werke, Marburg) möglich, das in einer Dosis von 1 mg intravenös verabreicht wurde. Die Patientin erhielt Human-Transferrin bis zu ihrem 14. Lebensjahr nur unregelmäßig, später in monatlichen Abständen und seit 1990 zweimal pro Monat. Zugleich bekam sie Deferoxamin, zweimal pro Woche 500 mg intramuskulär. Anti-Transferrin-Antikörper wurden bisher nicht nachgewiesen. Ihr Allgemeinzustand stabilisierte sich. Lediglich nach größeren Anstrengungen verspürte die Patientin Müdigkeit. Seit 3 Jahren klagte sie zudem über Schmerzen in den Hüftge-

lenken, zunächst beim Gehen, nachfolgend auch über Ruheschmerzen. Später waren die Knie- und Metatarsophalangealgelenke mit betroffen, und es kam zu Schwellungen. Ruhigstellung der Gelenke, nicht-steroidale Antirheumatika und Elektrotherapie besserten die Beschwerden vorübergehend. Da weiterhin eine primäre Amenorrhoe bestand, erhielt die Patientin Hormonpräparate als Östrogen-Gestagen-Kombination. Der Krankheitsverlauf umfaßt inzwischen 26 Jahre. Im folgenden werden die klinischen Befunde zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung dargestellt.

### *Klinischer Untersuchungsbefund*

Auffällig waren der infantile Habitus (Körpergewicht 40 kg, Körpergröße 145 cm) und das blaßbraune Hautkolorit mit braunen Pigmentationen. Am Hals war eine kleine diffuse Struma zu tasten. Körperbehaarung war nur spärlich vorhanden, die Mammae waren rudimentär ausgebildet und hatten fast kein Drüsengewebe. Über dem Herzen war ein 3/6-Systolikum über der Mitralklappe zu auskultieren, perkutorisch stellte sich das Herz vergrößert dar. Der physikalische Befund der Lunge war normal. Leber und Milz hatten eine hartelastische Konsistenz und konnten etwa 3 cm unter dem rechten bzw. linken Rippenbogen palpirt werden. Es bestand keine periphere Lymphadenopathie.

Die Gelenke der oberen Extremitäten waren äußerlich unauffällig, funktionell bestand eine Hypermobilität der kleinen Fingergelenke. Im linken Schultergelenk waren Abduktion, Innen- und Außenrotation eingeschränkt. Die Untersuchung des 1. metatarsophalangealen Gelenks verursachte Schmerzen, und die entsprechenden Weichteile waren geschwollen. Die Innenrotation beider Hüftgelenke war eingeschränkt und schmerzhaft, ebenfalls die Beweglichkeit im rechten Sprunggelenk. Die Gelenkkapseln beider Kniegelenke waren fibrotisch verdickt. Es bestand eine Dextroskoliose der Brustwirbelsäule ohne Einschränkung der Beweglichkeit.

### *Klinisch-chemische Befunde*

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 22/62 mm beschleunigt, die Werte für das rote Blutbild (Hämoglobin 13,9 g/dl, Erythrozyten 4,82 Mio/ $\mu$ l, Hämatokrit 38%, MCHC 37 g/dl, MCV 78 fl, MCH 28,9 pg) lagen im unteren Normbereich. Der Retikulozytenanteil war 12%, die Leukozytenzahl betrug 7000/ $\mu$ l. Für Bilirubin, Nierenparameter, Blutglucose, Cholesterin, Harnsäure, Natrium, Kalium und Eiweißelektrophorese wurden Normalbefunde bestimmt. Die Eisenkonzentration im Serum war vermindert (8,95  $\mu$ mol/l), ebenfalls die Eisenbindungskapazität (21,6  $\mu$ mol/l). Die Transferrinsättigung lag bei 41,4%.

Calcium war mit 2,04 mmol/l erniedrigt, die alkalische Phosphatase mit 2,5  $\mu$ kat/l, GOT mit 0,9  $\mu$ kat/l, GPT mit 1,2  $\mu$ kat/l erhöht. Serum-Phosphor lag mit 1,36 mmol/l noch im Normalbereich. Die Calciumausscheidung im Urin war mit 0,8 mmol/24 h vermindert, und Osteocalcin war mit 13,1 ng/ml erhöht. Rheumafaktoren wurden in geringen Konzentrationen nach-

gewiesen (Latex-Fixationstest 1:640; Hämagglutinationstest 2,6 mg/ml).

Die Hormonuntersuchungen sprachen für eine erhebliche Unterfunktion der Hypophyse, die hauptsächlich die Gonadotropine betraf (Estradiol, Progesteron und Testosteron waren nicht nachzuweisen). Die Konzentrationen für luteotropes Hormon (0,1 IU/l) und follikelstimulierendes Hormon (1,3 IU/l) waren vermindert. Niedrige Basalsekretionen wurden für Wachstumshormon (0,5 ng/ml) und für Serum-Cortisol (170 ng/ml) festgestellt, ihre Stimulation ergab jedoch eine gute Reaktion. Thyroxin wurde mit 113 nmol/l (normal 250–480 nmol/l) gemessen; Thyreoidea-stimulierendes Hormon (Basalwert 10,5 IU/l) reagierte auf die Stimulation mit TRH ausreichend.

### *Ergänzende Untersuchungen*

Die Ausstriche des Sternalpunktats ergaben eine qualitativ normale Blutbildung im Knochenmark, lediglich die Aktivität der Erythropoese war geringgradig vermindert.

Auf dem Röntgenbild des Thorax war eine Vergrößerung des linken Herzschattens zu erkennen. Echokardiographisch ergab sich eine generalisierte Hypertrophie des Myokards mit erhöhter Echogenität. Im Elektrokardiogramm waren linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen festzustellen, weiterhin supraventrikuläre und Kammerextrasystolen sowie ein AV-Block I. Grades (**Abb. 1**).

Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens ergab eine Hepatosplenomegalie mit feinkörniger Hyperechogenität dieser Organe. Der Uterus war im Ultraschallbild deutlich hypoplastisch; die Schilddrüse vergrößert, ebenfalls mit feinkörniger Hyperechogenität. Die radiologischen Untersuchungen der Sella turcica erbrachten sowohl im Röntgenbild als auch im Computertomogramm einen normalen Befund.

Auf der Röntgenaufnahme der Hände waren eine verminderte Knochendichte und eine dünne Kortikalis zu erkennen. Auf dem Röntgenbild der Füße fiel ein Defekt im Kopf des 1. metatarsophalangealen Gelenks rechts auf (**Abb. 2**). Die Knie- und Hüftgelenke zeigten eine Verschmälerung des Gelenkspaltes mit subchondraler Sklerosierung und einem Vakuumphänomen. Die duale Photonenabsorbtometrie bestätigte durch Bestimmung der Knochenmasse die ausgeprägte Osteoporose.

Der histologische Befund eines Hautexzidats (entnommen am rechten Unterschenkel im Bereich einer Pigmentation) ergab eine geringgradige Atrophie der Epidermis mit ausgeprägter Vermehrung des Melanins in der Basalschicht. Im Korium befanden sich vereinzelt disperse perivaskuläre entzündliche Infiltrate. Die Eisenfärbung verlief negativ.