

Eine hartnäckige Eisenmangelanämie

Reinhard Lehner^a, Dario Fontanel^b, Reinhard Imoberdorf^c, Gian-Marco Semadeni^c

^a Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich



^b Medizinische Klinik, Spital Wil

^c Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Winterthur

Anamnese und Befunde


Bei einer 77-jährigen Patientin ist seit mindestens 5 Jahren eine substitutionsbedürftige Eisenmangelanämie mit Hämoglobinwerten um 9 g/dl (Referenz 12,3 bis 15,8 g/dl) bekannt. Nebst den üblichen Anämieabklärungen (Eisen- und Vitaminstatus, Hämolyseparameter) haben im Jahr 2004 weitere Abklärungen mit Gastro- und Koloskopie sowie MRI des Dünndarms stattgefunden, ebenso erfolgte eine gynäkologische Untersuchung sowie eine parasitologische Stuhlagnostik (die Patientin lebte während 23 Jahren in Peru). Die Ätiologie der Eisenmangelanämie konnte trotz diesen diagnostischen Massnahmen nicht geklärt werden. In den folgenden Jahren wurde ambulant zweiwöchentlich eine intravenöse Eisensubstitution durchgeführt.

Einweisungsgrund war nun ein trotz parenteraler Eisensubstitution langsam sinkender Hämoglobinwert, zuletzt von 5,5 g/dl. Ambulante Abklärungen auf okkultes fäkales Blut blieben wiederholt negativ.

Im klinischen Status fand sich eine blasse, afebrile Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand. BD 130/85 mm Hg, Puls 64/min, auskultatorisch 2/6-Systolikum mit Punctum maximum im 2. ICR rechts. Das Gesicht zeigte im Bereich der Wangen und Nase mehrere kleine wegdrückbare teleangiektatische Veränderungen (Abb. 1 ) , an der Innenseite der Unterlippe und der Zungenspitze fanden sich mehrere bis stecknadelkopfgrosse rot-livide Knötchen (Abb. 2 ) . Der übrige Status war unauffällig.

Das Blutbild bei Eintritt bestätigte die mikrozytäre hypochrome Anämie mit einem Hämoglobin-Wert von 5,4 g/dl mit einer Erhöhung der Retikulozytenzahl auf 230 000/ μ l (Referenz 30 000–135 000/ μ l) und Thrombozytose von 448 000/ μ l (Referenz 150 000–400 000/ μ l). Das Serumeisen lag bei 3,3 μ mol/l (Referenz 13–22 μ mol/l), der Ferritinwert befand sich im unteren Normbereich (50 μ g/l, Referenz 10–160 μ g/l).

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bei nicht diagnostischen endoskopischen Untersuchungen im Jahr 2004 führten wir eine erneute Gastroskopie durch, wobei im Korpusbereich des Magens mehrere Angiodysplasieareale mit z.T. leichtgradigen Sickerblutungen, in der Pars II und III duodeni vereinzelte nicht blutende Angiodysplasieareale nachgewiesen werden konnten (Abb. 3 ) .

Die blutenden Läsionen wurden initial mit verdünntem Adrenalin unterspritzt, im weiteren Verlauf in mehreren Sitzungen mit Argonplasmakoagulation behandelt. Die Ileokoloskopie erbrachte einen unauffälligen Befund.

Auf Nachfragen berichtete die Patientin über rezidivierende spontane Epistaxis seit einigen Jahren und über eine Episode von spontanem Zahnfleischbluten. Die fachärztliche HNO-Inspektion zeigte antral linksbetont nicht blutende Gefässveränderungen am Nasenseptum. Familienanamnestisch war zu erfahren, dass die Grossmutter mütterlicherseits an Blutarmut litt und im Alter von ca. 45 Jahren während einer Geburt verstarb. Die Tante mütterlicherseits hatte sehr viele «Äderchen» im Gesicht gehabt, die Eltern und Geschwister selbst seien gesund gewesen, und über gehäuftes Nasenbluten wurde in der Familie nichts berichtet.

Diagnose

Anhand der anamnestischen Angaben und klinischen Befunde konnte die Diagnose Morbus Osler gestellt werden.

Diskussion

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch als Morbus Osler oder Osler-Rendu-Weber-Syndrom bezeichnet, ist eine weltweit verbreitete, autosomal dominant vererbte Systemerkrankung der Gefässe, die mit dem Auftreten von Teleangiektasien an Haut und Schleimhäuten sowie arterio-venösen Fehlbildungen in verschiedenen Organen in unterschiedlichem Ausmass einhergeht.

Die Inzidenz beträgt bei kaukasischer Bevölkerung ca. 1:10 000/Jahr, die Vererblichkeit aufgrund des Erbganges 50%, wobei die Ausprägung des Phänotyps auch innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich sein kann. Die Penetranz ist altersabhängig und im Alter von 45 Jahren beinahe vollständig, wobei auch Erstmanifestationen nach dem 65. Lebensjahr beobachtet wurden.

Man unterscheidet zwei Haupttypen, welche auf unterschiedliche genetische Defekte zurückzuführen sind. Ursächliche Mutationen betreffen bei Typ I das Endo-



Abbildung 1

Kleine wegdrückbare teleangiektatische Veränderungen im Bereich der Wangen und Nase.

glin auf Chromosom 9q33–q34 und bei Typ II das «activin receptor-like kinase 1»-(ALK-1-)Gen auf Chromosom 12q13. Beide Gene werden vor allem in Endothelzellen exprimiert und kodieren für membranständige Proteine, welche Bestandteile des Rezeptorkomplexes für den «transforming growth factor E» (TGF-E) darstellen. TGF-E ist in verschiedene Prozesse der Gefässentwicklung und -reparatur involviert und beispielsweise an der Migration, Proliferation, Adhäsion und Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix der Endothelzellen beteiligt.

Ein dritter HHT-Locus liegt auf Chromosom 5; das entsprechende Gen ist nicht identifiziert. Ein viertes Gen, welches bei HHT mutiert sein kann, ist das auf Chromosom 18q21.1 lokalisierte SMAD4-Gen, welches bei mehreren Patienten mit HHT und gleichzeitiger juveniler Polyposis nachgewiesen werden konnte.

Das klinische Bild der HHT ist sehr variabel. Mehr als 90% der Patienten leiden aufgrund der teleangiektatisch veränderten Gefässe an rezidivierendem, spontanem Nasenbluten, welches häufig schon vor dem 20. Lebensjahr beginnt. Bei ca. 75% finden sich klinisch meist unbedeutende Gefässveränderungen im Bereich

der Wangen, Lippen, Zunge, aber auch an Nase, Ohren und den Fingern.

Bei ca. 40% finden sich Teleangiektasien im Bereich des Gastrointestinaltraktes, zumeist im Magen und Duodenum. Dies führt bei etwa einem Drittel der Patienten zu rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen mit Eisenmangelanämie. Eine Mitbeteiligung der Leber findet sich bei bis zu 30%. Ein signifikanter Links-Rechts-Shunt zwischen Leberarterie und -vene kann zu einer Angina abdominalis, portaler Hypertension und hepatischer Enzephalopathie führen.

Pulmonale arterio-venöse Shunts finden sich bei 10–30% der Erkrankten, wodurch es zu einer zentralen Hypoxämie kommen kann. Aufgrund der fehlenden Filterwirkung des Kapillarsystems der Lunge können schwerwiegende Komplikationen wie zerebrale Abszesse oder Thromboembolien auftreten. Durch die Instabilität der arterio-venösen Gefässverbindungen ist das Risiko für Hämoptoe und Hämatothorax erhöht.

Bei bis zu 15% der Patienten wird auch eine zerebrale Beteiligung mit AV-Malformationen, Aneurysmen oder kavernen Angiomen diagnostiziert. Das Risiko für Hirnblutungen ist bei diesen Patienten deutlich erhöht. Die Diagnose wird aufgrund der anamnestischen und klinischen Befunde gemäss Konsensus-Kriterien gestellt (Tab. 1 [↩](#)).

Die Diagnose gilt bei drei oder vier zutreffenden Kriterien als gesichert. Werden zwei Kriterien erfüllt, besteht der Verdacht auf HHT, bei nur einem positiven Kriterium ist die Diagnose HHT unwahrscheinlich.

Behandlung

Da die Symptome bei HHT unterschiedliche Organsysteme betreffen können und von banal bis lebensbedrohlich reichen, ist die empfohlene Behandlung abhängig vom klinischen Befund.

Lokale Schleimhautblutungen werden meist endoskopisch koaguliert. Für pulmonale AV-Malformationen ist – abhängig vom Shuntvolumen und der Grösse der AV-Malformation – in der Regel eine Embolisierung empfohlen.



Abbildung 2
Bis stecknadelkopfgrosse rot-livide Knötchen an der Innenseite der Unterlippe und der Zungenspitze.

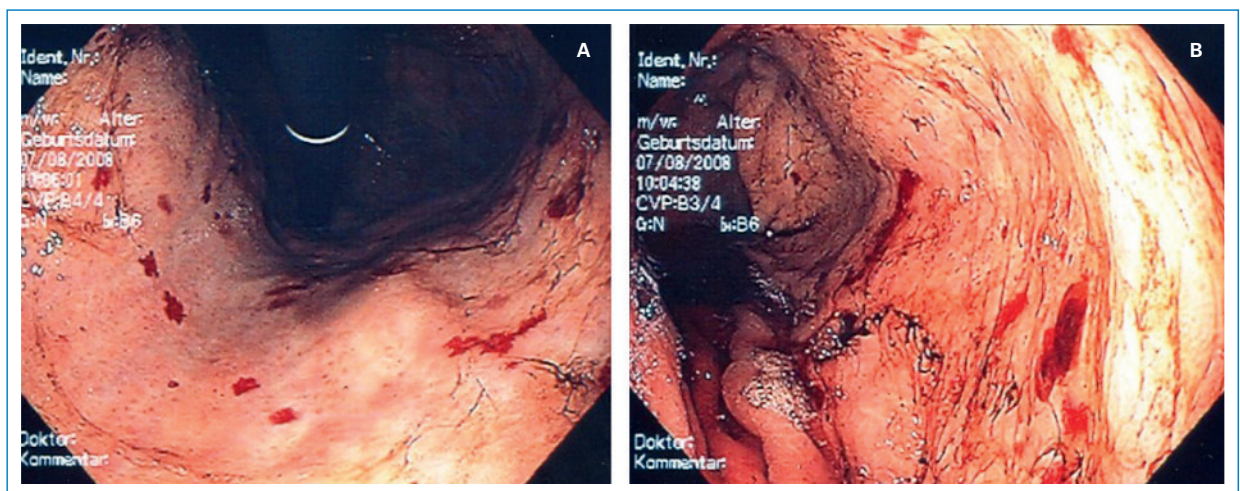


Abbildung 3
Gastroskopie. **A:** im Korpusbereich des Magens mehrere Angiodysplasieareale mit z.T. leichtgradigen Sickerblutungen; **B:** in der Pars II und III duodeni vereinzelte nicht blutende Angiodysplasieareale.

Tabelle 1. Curaçao-Kriterien zur klinischen Diagnose der HHT.

1. Epistaxis, spontan und rezidivierend
2. Teleangiectasien, multiple, an charakteristischen Stellen (Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase)
3. Viszerale Beteiligung, gastrointestinale Teleangiectasien mit oder ohne Blutung, pulmonale arterio-venöse Malformationen (AVM), hepatische AVM, zerebrale AVM
4. Positive Familienanamnese

Der chronische Eisenverlust sollte peroral oder bei Bedarf parenteral substituiert werden, bei schwerer Eisenmangelanämie ist eine Bluttransfusion zu erwägen.

Ob asymptotische Patienten mittels MRT bezüglich zerebraler AV-Malformationen gescreent werden sollen, wird kontrovers diskutiert.

Verlauf

Bei der 77-jährigen Patientin wurde zur Suche nach weiteren Gefässveränderungen eine thorakale Computertomographie durchgeführt, wobei multiple kleine periphere Lungenparenchymknoten bis 7 mm Grösse, vereinbar mit kleinen AV-Malformationen, dargestellt werden konnten. Die zuführenden Gefässe waren maximal 2 mm im Durchmesser.

Die anschliessende Lungenperfusionsszintigraphie mit der Frage nach relevanten AV-Shunts in der Lunge war bis auf eine leicht inhomogene Aktivitätsverteilung beidseits und ein leicht betontes Interlobium rechts unauffällig, hingegen zeigte der Hyperoxygenations-Test eine errechnete Shunfraktion von 8,5% und überraschend eine mittelschwere Hypoxämie (PaO₂ 7,69 kPa, Referenz 10–13,3 kPa). Von einer Embolisation der pulmonalen Gefässveränderungen wurde letztlich aufgrund der Vielzahl der vermuteten AV-Malformationen und der Grösse der zuführenden Gefässe abgesehen.

Aufgrund des systolischen Herzgeräusches wurde eine Herzechokardiographie durchgeführt, welche einen normal grossen linken Ventrikel mit normaler Pumpfunktion (LVEF von 65%) und Zeichen der diastolischen Dysfunktion sowie eine leichtgradige zentrale Aorteninsuffizienz dokumentierte.

In der Computertomographie des Abdomens bestätigten sich multiple kleine Teleangiectasien/AV-Malformationen im Bereich des Magens und als indirektes Shuntzeichen eine diskret erweiterte Vena portae mit 17 mm Durchmesser.

Nach Substitution der Anämie mit Erythrozytenkonzentraten und mehrfachen gastrokopischen Argonplasmakoagulationen der gastral/duodenalen Teleangiectasien wurde die Patientin nach Hause entlassen und zu weiteren Kontrolluntersuchungen an unserer Abteilung für Gastroenterologie angebunden. Die 4 Kinder der Patientin wurden aufgefordert, eine hausärztliche Abklärung bezüglich Teleangiectasien durchführen zu lassen.

Korrespondenz:

Dr. med. Reinhard Lehner
Abteilung für Rheumatologie
Medizinische Klinik
LUKS
CH-6000 Luzern 16
reinhard.lehner@luks.ch

Literatur

- Geisthoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK. Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (Morbus Osler). Eine interdisziplinäre Herausforderung. HNO. 2002;50:114–28.
- Pasche B, Wollstein AC, Zoll B, Folz B. Rendu-Osler-Weber-Syndrom: Klinik, Genetik und Therapie der hereditären hämorrhagischen Teleangiectasie. Dtsch Ärzteblatt. 2003;100(8):A490–3.
- Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet. 1989;32:291–7.
- Stuhrmann M, Argyriou L. Morbus Osler – Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie. medizinische genetik. 2006;18:324–9.
- Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2009;17:860–71.
- Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. J Thrombos Haemostas. 2010;8:1447–56.