

Seltene Ursache eines Diabetes mellitus

Bronzediabetes

Dr. med. (I) Marco Seneghini^a; Katarzyna Keller^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Lars C. Huber^a;
Dr. med. Benjamin Pedrazzini^b; Dr. med. Anna E. Minder^c

Departement Innere Medizin, Stadtspital Triemli, Zürich:

^a Klinik für Innere Medizin; ^b Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie; ^c Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Porphyrrie

Hintergrund

Die Hämochromatose ist eine angeborene oder erworbene Erkrankung, die durch eine übermässige Eisenspeicherung verursacht wird. Die primäre Hämochromatose wird autosomal-rezessiv durch Mutationen im Hämochromatose-Gen *HFE* vererbt, die zu einer erhöhten Eisenabsorption führen. Die sekundäre Hämochromatose wird durch eine iatrogene Eisenüberladung verursacht, durch wiederholte Bluttransfusionen, wie zum Beispiel in der Therapie von Thalassaemia major, Sichelzellanämien oder myelodysplastischen Erkrankungen.

Häufig wird die Hämochromatose aufgrund ihres schleichenden und primär asymptomatischen Verlaufes erst bei fortgeschrittener Organmanifestation entdeckt. Klinisch kann sich neben Leistungsminderung, verminderter Libido und Arthralgien (typischerweise im zweiten und dritten Metakarpophalangeal-Gelenk) auch ein typisches bronzefarbiges Hautkolorit manifestieren.

Laboranalytisch findet sich häufig eine Hepatopathie (75%). Endokrine Manifestationen, wie ein Hypopituitarismus, ein primärer Hypogonadismus, eine Hypothyreose und ein Diabetes mellitus sind möglich. Letzterer tritt mit einer Prävalenz von 6–14% auf.

Wir stellen hier den Fall eines 21-jährigen Patienten mit der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus verursacht durch regelmässige Bluttransfusionen vor.

Fallbericht

Anamnese

Ein 21-jähriger Patient aus dem Nahen Osten stellt sich notfallmässig mit seit zwei Tagen bestehender Polyurie und Polydipsie sowie einem ungewollten Gewichtsverlust von 4 kg innerhalb von zwei Wochen vor. Die weitere Anamnese war aufgrund der Sprachbarriere erheblich eingeschränkt.

Status

In der klinischen Untersuchung sahen wir einen schlanken Patienten (Body-Mass-Index 19,5 kg/m²) mit

einer gräulichen Hautfarbe und lokalisierten Hyperpigmentierungen unterschenkelbetont (Abb. 1), einer Hepatomegalie sowie einem unterentwickelten Genitale mit kleinen Hoden (Tanner Stadium II) und einem deutlich reduzierten Bartwuchs.

Befunde

Die Laboranalysen ergaben einen Hämoglobinwert von 8,4 g/dl (Referenzbereich: 13,5–17,2), eine Transferrinsättigung von 95% (Referenzbereich: 16–45), einen Ferritinspiegel von 4231 ng/ml (Referenzbereich: 30–400), eine Hyponatriämie von 130 mmol/l (Referenzbereich: 135–145), eine Aspartat-Aminotransferase (ASAT) von 73 U/l (Referenzbereich: 10–50), eine Alanin-Aminotransferase (ALAT) von 71 U/l (Referenzbereich: 10–50), eine Glukose von 34 mmol/l. Eine Azidose lag nicht vor (pH 7,387, Bicarbonat 30 mmol/l). Das HbA_{1c} war mit 10,9% erhöht.

Inselzell- und Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörper waren negativ.

Im peripheren Blutaussstrich fanden sich «target cells» (Abb. 2).

Therapie und Verlauf

Der Patient wurde mit Erstdiagnose eines Diabetes mellitus hospitalisiert und rehydriert. Unter einer in-



Marco Seneghini



Abbildung 1: Hyperpigmentation im Bereich der Unterschenkel (Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.).

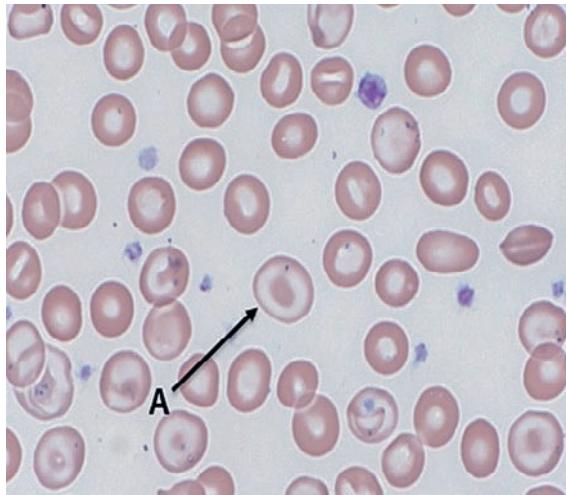


Abbildung 2: Blutauszstrich mit «target cells» (Schiessscheibenzellen, Pfeil), mit lichtmikroskopisch dunkler, hämoglobinreicher Mitte und hellem Ring. Dies ist Ausdruck eines Ungleichgewichtes zwischen erhöhter Membranoberfläche und vermindertem intrazellulärem Hämoglobingehalt, was zu einem kleinen mittleren zellulären Volumen (MCV; «Mikrozyten») führt. May-Grünwald-Giemsa-Färbung, Vergrösserung 1000 \times .

tensiven Insulintherapie kam es zu einer raschen Normalisierung der Glykämie.

Beim Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung mit rezidivierenden Transfusionen konnten wir nachträglich die Anamnese einer Beta-Thalassaemia major rekonstruieren. Der Patient war im Alter von sechs Jahren splenektomiert worden und hatte seit seiner frühen Kindheit regelmässig Bluttransfusionen erhalten. Bis zum Mai 2018 war zudem eine regelmässige Eisenchelation mit Deferasirox (Exjade®) erfolgt, die im Rahmen der Flucht in die Schweiz sistiert wurde.

Die ergänzende magnetresonanztomographische Untersuchung ergab eine schwere Eisenüberladung der Bauchspeicheldrüse, des Herzens und der Leber.

Bei Verdacht auf eine Eisenakkumulation in der Hypophyse wurde nach therapierter akuter Erkrankung im Intervall die Hypophysenfunktion beurteilt, wobei sich ein hypogonadotroper Hypogonadismus ergab (Testosteron total 2,83 nmol/l [Referenzbereich: 6–27]; follikelstimulierendes Hormon [FSH] 0,3 U/l [Referenzbereich: 1,5–12,4]; luteinisierende Hormon [LH] <0,1 U/l [Referenzbereich: 1,2–8,6]). Es fanden sich weder eine Störung der Kortisolachse noch eine Hypothyreose.

Der Patient konnte mit einem Basis-Bolus-Insulin-Regime aus dem Spital entlassen werden.

Zur Behandlung der Thalassaemia major erfolgen weiterhin regelmässige Erythrozytentransfusionen in unserem hämatologischen Ambulatorium. Die Eisenchelation mit Deferasirox (Jadenu®) wurde erneut aufgenommen.

Eine Testosteronsubstitution, die zu einer Reaktivierung der Pubertätsentwicklung führte, wurde ebenfalls begonnen. Nach einer progressiv gesteigerten Substitutionsbehandlung entwickelte der Patient eine zunehmende Virilisierung, ein beschleunigtes Körperwachstum sowie eine Zunahme der Muskelmasse.

Diskussion

Eine Hämochromatose entsteht durch eine übermässige Eisenaufnahme oder durch ein gestörtes Eisenrecycling [1]. Überschüssiges Eisen wird in retikuloendothelialen Zellen gespeichert. Wenn die Fähigkeit der Makrophagen zur Eisenaufnahme an ihre Grenzen stösst, wird das Eisen in anderen parenchymatösen Organen wie Leber und Herz, aber auch im endokrinen System abgelagert, was zu einer entsprechenden Funktionsbeeinträchtigung führen kann [2]. Dies zeigt sich eindrücklich bei unserem Patienten.

Die hereditäre Hämochromatose entsteht durch Mutationen des *HFE*-Gens und ist mit einer Prävalenz von 2–5/1000 die häufigste genetisch bedingte Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung [3]. Auf sie soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Bei unserem Patienten verursachten multiple Bluttransfusionen seit der Kindheit eine sekundäre Hämochromatose mit kutaner Hyperpigmentierung, Diabetes mellitus und Beteiligung der Hypophyse mit einem sekundären Hypogonadismus und konsekutiv unterbrochener Pubertätsentwicklung.

Bei der sekundären Hämochromatose spielt die chronische Transfusionstherapie die wichtigste Rolle in der Entstehung einer Eisenüberladung. Beim Abbau der Erythrozyten durch die Makrophagen wird das Eisen aus dem Häm herausgelöst und gespeichert. Physiologischerweise besteht der Eisenspeicher aus 3–4 g Eisen [4], wobei die tägliche Eisenresorption dem täglichen Eisenverlust von zirka 1 mg entspricht. In einer Blutkonserve sind mit einem Eisengehalt von etwa 200–250 mg Eisen also ungefähr 200 Tagesrationen einer physiologischen Eisenzufuhr enthalten. Da überflüssiges Eisen nicht ausgeschieden werden kann, kommt es daher zu einer Eisenüberladung, wobei man davon ausgeht, dass diese nach der Transfusion von mehr als 20 Blutkonserven klinisch relevant wird. Bei der Thalassaemia major beruht die sekundäre Hämochromatose jedoch nicht allein auf der Transfusionsbehandlung. Wegen der ineffektiven Erythropoese besteht eine gesteigerte intestinale Eisenresorption. Somit sind Patientinnen und Patienten mit Thalassämien besonders gefährdet bezüglich der Entwicklung einer Hämochromatose. Unbehandelt versterben daher Betroffene mit einer homozygoten Thalassämie (Thalas-

saemia major) in der Regel im dritten Lebensjahrzehnt an einer durch die myokardiale Eisenablagerung bedingten Herzinsuffizienz [5] oder an einer Leberzirrhose.

Mit dem historischen Begriff des «Bronzediabetes» wird die sekundäre Form des Diabetes mellitus infolge der Eisenablagerungen benannt, wenn die Patientinnen und Patienten durch die Ablagerung von überschüssigem Eisen nebst einer Hyperpigmentierung einen Diabetes mellitus entwickeln. Hier sind zwei pathophysiologische Mechanismen für das Auftreten des Diabetes mellitus verantwortlich. Einerseits kommt es zu einer Eisenablagerung im Pankreas, speziell in den insulinproduzierenden β -Zellen, deren Destruktion zu einer beeinträchtigten Insulinsekretion und im Verlauf zu einem Insulinmangel-Diabetes führt [6]. Zusätzlich kommt es jedoch durch die Eisenüberlagerung in der Leber auch zur Entwicklung einer Leberzirrhose, die ihrerseits mit einer Insulinresistenz assoziiert ist [7].

Die Entwicklung und der Verlauf des Diabetes mellitus bei Hämochromatose hängt somit sowohl vom Grad der pankreatischen Eisenüberladung als auch vom Grad der Insulinresistenz ab, die teils durch die Hämochromatose, aber auch durch andere Faktoren bedingt ist (Ausmass der Hepatopathie, Gewicht, familiäre Belastung, Ethnie).

Unser Fall zeigt, wie wichtig es ist, bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus die Ätiologie kritisch zu hinterfragen, beginnend mit einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung. In Anbetracht der Irreversibilität einer derartigen Diagnose und der mögli-

chen Begleiterkrankungen und Komplikationen müssen auch seltene Ursachen eines Diabetes mellitus in der Differentialdiagnose berücksichtigt werden. Bei unserem Patienten waren die Hautpigmentierung, das Blutbild und der Ferritinwert wegweisend für die Diagnose.

In diesem Zusammenhang sollte bei einem neu diagnostizierten Diabetes, der nicht die klassischen Merkmale eines Diabetes Typ 2 oder 1 aufweist, an folgende weitere seltene Diabetestypen gedacht werden: MODY («maturity onset diabetes of the young»), mitochondrialer Diabetes mellitus (Diabetes mellitus, sensorineuronale Schwerhörigkeit, evtl. Kardiomyopathie) oder auch das Wolfram-Syndrom (Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Optikusatrophy, Taubheit).

Wichtig ist bei der Diagnose der Zeitpunkt der Therapieeinleitung, da der optimale Zeitpunkt der Eisenchelation die Lebenserwartung bei Hämochromatose positiv zu beeinflussen scheint. Eine Eisenchelation sollte spätestens bei einer Ferritinkonzentration von 1000 $\mu\text{g/l}$ im Serum begonnen werden.

Verdankung

Vielen Dank an Herrn Dr. Adrian Schmidt, FAMH Hämatologie, und Frau Antoinette Monn, Fachbereichsleitende BMA Hämatologie, Institut für Labormedizin, Stadtspital Triemli, Zürich, für die freundliche Bereitstellung des Bildmaterials.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Burt MJ, George DK, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update. *Med J Aust.* 1996;164:348–51
- 2 Hartmann J, Bräulke F, Sinzig U, Wulf G, Maas JH, Konietzschke F, et al. Iron overload impairs proliferation of erythroid progenitor cells (BFU-E) from patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2013;37:327–32.
- 3 Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):187–98.
- 4 Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:1721–41.
- 5 Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med.* 1971;51:209–21.
- 6 Creighton Mitchell T, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep.* 2014;14:488.
- 7 McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia.* 2006;49:1661–9.

Korrespondenz:
Dr. med. (I) Marco Seneghini
Klinik für Innere Medizin
Departement Innere
Medizin
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
marcoseneghini[at]
gmail.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus sollten neben den gängigen Diabetesformen auch alternative Typen in Betracht gezogen werden.
- Ein Diabetes mellitus im Rahmen der Hämochromatose ist häufig die erste klinische Manifestation der Krankheit.
- Eine Hämochromatose kann durch lokale oder systemische Eisenablagerungen zu weiteren endokrinen Manifestationen führen.
- Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung sind unerlässlich, da die Lebenserwartung positiv beeinflusst wird, wenn die Eisenchelation frühzeitig begonnen wird.