



Neonatale Hämochromatose – eine Single-Center Fallserie

Klaus Bienemann^{1,2}, Simone Kathemann¹, Bianca Hegen¹, Peter Hoyer¹, Denisa Pilic¹, Elke Lainka¹

1 Klinik für Kinderheilkunde II, Universitätsklinikum Essen

2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Elisabeth-Krankenhaus Essen

Hintergrund und Pathophysiologie

Die neonatale Hämochromatose (NH) ist eine schwere Hepatopathie, die sich mit einer Lebersynthesestörung sowie einer intra- und extrahepatischen Siderose manifestiert. Auslöser einer NH ist eine schwangerschaftsassozierte alloimmune Hepatopathie („gestational alloimmune liver disease“, GALD), bei der mütterliche Antikörper gegen Antigene der kindlichen Leber gerichtet sind. Es wird eine Aktivierung der Komplement-Kaskade ausgelöst, die in der Bildung des Membranangriffskomplex (MAC) endet und zu einer zunehmenden intrauterinen Schädigung der Hepatozyten führt (Abb.1).

Die extrahepatische Siderose wird vermutlich durch einen intrauterinen Mangel an Hepcidin ausgelöst. Das Protein Hepcidin wird in den Hepatozyten gebildet und steuert die Eisenaufnahme in verschiedene Organe. Intrauterin steuert es den Eiseneinstrom über die Plazenta. Aufgrund der schweren Schädigung der Hepatozyten durch die GALD fällt seine Funktion schon intrauterin aus und es kommt zur unkontrollierten Eisenüberladung der Organe. Neben der Leber kommt es vor allem in den Azinus-Zellen des Pankreas, des Myokards, der Schilddrüse und in den Speicheldrüsen zu einer Siderose.

Fallserie

In den letzten 12 Monaten wurden in unserer Klinik drei Neugeborene mit einer NH betreut: Ein reifes Drittgeborenes, ein Viertgeborenes aus der 35. Schwangerschaftswoche (SSW), dessen Mutter aufgrund einer NH bei einem Geschwisterkind prophylaktische IVIG-Gaben ab der 18. SSW erhalten hatte, sowie ein Drittgeborenes der 35. SSW mit einem niedrigen Geburtsgewicht von 1900 g. Alle drei Neonaten entwickelten eine ausgeprägte Lebersynthesestörung mit deutlicher Koagulopathie in den ersten Stunden nach Geburt. Bei allen drei Patienten war das Alpha-Fetoprotein massiv und das Ferritin deutlich erhöht. Die Transaminasen waren nahezu normwertig (Tab. 1). Sonographisch zeigten 2 Patienten ein inhomogenes Leberparenchym mit einer periportalen Echogenitätserhöhung, der dritte Patient einen knotig fibrotischen Umbau der Leber mit retrogradem Pfortaderfluss. Bei allen drei Patienten zeigte sich in der initialen Untersuchung ein offener Ductus venosus arantii. Die bei allen Patienten durchgeführten Abdomen-MRTs zeigten bei zwei Patienten eine deutliche hepatische und extrahepatische Eisenüberladung. Bei einem Patienten wurde eine Leber-Biopsie durchgeführt, die eine Riesenzellhepatitis mit Eisenüberladung zeigte. Immunhistochemisch war die Färbung gegen den MAC (C5b-9-Komplex) positiv. Alle drei Patienten erhielten IVIG und eine Austauschtransfusion. Darunter kam es bei zwei Patienten zu einer stetigen Besserung der Lebersyntheseleistung und im weiteren Verlauf zu einer kompletten Normalisierung der Leberfunktion. Die Patientin mit der initialen Leberzirrhose sprach auf die Therapie nicht an. Eine Lebertransplantation war aufgrund des niedrigen Körpergewichtes von 2000 g nicht durchführbar und die Patientin verstarb im weiteren Verlauf. Post mortem war die C5b-9-Immunhistochemie im Lebergewebe positiv.

Diagnostik

Die Sonographie-Befunde sind bei der NH oft unspezifisch. Typisch ist der Nachweis eines offenen Ductus venosus arantii und von Regeneratknoten. Zum Nachweis der extrahepatischen Eisenüberladung eignet sich die Durchführung eines MRTs, in dem in der T2 Wichtung die extrahepatische Siderose erkennbar wird (Abb. 2). Ein weiteres diagnostisches Tool ist die Durchführung einer risikoarmen Lippen Schleimhautbiopsie, in der die extrahepatische Siderose in den kleinen Speicheldrüsen histologisch nachweisbar ist. Bei der Durchführung einer Leberbiopsie zeigen sich schwere Leberschädigungen mit einem deutlichen Verlust von Hepatozyten. Oft liegt schon kurz nach Geburt eine ausgeprägte Fibrose vor, in ca. 50% der Fälle sogar das Bild einer Zirrhose. Typisch ist die granuläre Siderose und die Bildung von Regeneratknoten. Mit einem speziellen Antikörper kann immunhistochemisch der Membranangriffskomplex (C5b-9-Komplex) angefärbt werden. Bei positiver Färbung kann damit die alloimmune Komplementreaktion gezeigt werden.

Therapie

Zur Durchbrechung der alloimmunen Reaktion werden nach der aktuellen Therapieempfehlung hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIG, Dosis 2 x 1g/kg) verabreicht und eine Blutaustausch (80 ml/kg) durchgeführt. Die Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, da ansonsten der Prozess der alloimmunen Leberzellschädigung nach Geburt ununterbrochen fortschreitet. Es darf keine Zeitverzögerung des Therapiestartes durch das Warten auf Befunde von Spezialuntersuchungen entstehen. Kommt es zu einem Nicht-Ansprechen der oben beschriebenen Maßnahmen bleibt nur noch die Möglichkeit einer Lebertransplantation (LTX). Diese muss dann meistens in den ersten 3 Lebensmonaten erfolgen. Erschwerend kommt hinzu, dass die betroffenen Neonaten oft frühgeboren oder zu klein für die Geburtswoche sind (SGA).

Verlauf und Prognose

Unbehandelt verläuft eine NH meistens infaust. Nach Durchführung der ob beschriebenen Therapiemaßnahmen liegt die Überlebensrate bei ca. 80%. Durch die Therapie kommt es nur zu einer Unterbrechung der Alloimmunreaktion. Die Leber ist weiterhin stark geschädigt, zeigt jedoch eine sehr hohe Regenerationspotential. Nach aktueller Datenlage brauchen Patienten mit NH 4 – 8 Wochen bis zur Quick-Normalisierung. Eine komplette Restitutio ad integrum tritt nach ca. 2 bis 4 Jahren ein.

Prophylaxe

Nach einem Indexpatienten ist das Risiko für eine Wiederholung einer GALD in der nächsten Schwangerschaft der Mutter über 90%. Es müssen deswegen ab der 14. SSW wöchentlich IVIG der Mutter verabreicht werden (Dosis: 1g/kg max. 60g). Mit dieser Maßnahme können 90% der Wiederholungsfälle verhindert werden. Es ist deswegen zwingend erforderlich die Mutter eines Indexpatienten über die Möglichkeit der Prophylaxe zu informieren.

Schlussfolgerung

Die NH ist die häufigste Ursache für ein neonatales Leberversagen. Fast immer kommt es neben der Hepatopathie zu einer extrahepatischen Siderose. Pathophysiologische Ursache ist eine schwangerschaftsassozierte Alloimmunreaktion. Die Patienten zeigen eine typische Laborkonstellation mit deutlich erniedrigter Lebersynthese, massiv erhöhtem AFP und erhöhtem Ferritin bei normwertigen Transaminasen. Durch die Durchführung eines MRT Abdomens kann sicher und schnell die extrahepatischen Eisenüberladung erkannt werden. Therapeutisch sollten zeitnah hochdosierte IVIG verabreicht werden und ein Blutaustausch durchgeführt werden. Es darf zu keiner Zeitverzögerung des Therapie-Beginnes durch zu ausführliche Diagnostik kommen. Nach einem Indexpatienten muss bei der nächsten Schwangerschaft eine wöchentliche Immunglobulin-Prophylaxe ab der 14. SSW durchgeführt werden.

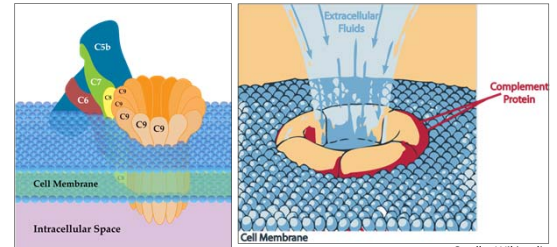


Abb. 1 Der Membran-Angriff-Komplex wird auch C5b-9-Komplex genannt. Im Rahmen einer Komplementaktivierung bildet sich dieser Komplex an der Zellmembran aus. Durch die Bildung eines transmembranären Kanals (Pore) von ungefähr 10 nm Durchmesser wird die selektiven Permeabilität der Zellmembran zerstört und es kann ein ungehinderter Wasser- und Elektrolytaustausch zwischen Zellinnerem und Zellumgebung stattfinden, was letztlich zur Zytolyse führt.

Laborwert	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Bilirubin (mg/dl)	8,6	1,28	11,6
GOT (U/l)	63	31	226
GPT (U/l)	24	7	21
gammaGT (U/l)	24	24	29
AP (U/l)	372	251	360
Quick %	< 8	12	< 8
Ferritin (µg/l)	621	1044	1994
AFP (ng/ml)	98308	> 60500	94055

Tab. 1 Laborwerte unserer 3 Patienten kurz nach Geburt. Auffällig: erniedrigte Quick, hohe AFP und Ferritin, normwertige Transaminasen.

Diagnostische oder Therapeutische Maßnahme	Erfahrung in unserem Zentrum
Schwangerschaftsanamnese	NH nur bei Pluripara, kein Fall bei Primipara, Neonaten oft frühgeboren oder SGA
Klinische Präsentation	schwere Koagulopathie direkt nach Geburt, DD z.B. Sepsis
Basislabor	NH-typische Konstellation
MRT Abdomen	Suche nach extrahepatischer Siderose
Sonographie	unspezifische Parenchymveränderungen, Regeneratknoten, offener Ductus venosus arantii, eine Patientin mit deutlichen Umbau mit retrogradem Pfortaderfluss, hier prognostische Relevanz
Lippenbiopsie	aufgrund fehlender Speicheldrüsen in der Biopsie schwer interpretierbar
Leberbiopsie mit C5b-9 Immunhistochemie	Biopsie initial oft zu risikoreich, C5b-9-Immunhistochemie in Deutschland schlecht etabliert, Gefahr der Zeitverzögerung durch Warten auf Diagnostik
IVIG und Blutaustauschtransfusion	Gute Verträglichkeit, keine Komplikationen
Gabe von Gerinnungsfaktoren	Blutungskomplikationen eher selten, ausreichend scheint ein Quick > 15% im Verlauf
LTX	LTX oft nicht durchführbar aufgrund von niedrigem Gewicht und zusätzlichen Komplikationen
IVIG-Prophylaxe	Ein Fall bekannt, bei dem trotz Prophylaxe eine NH auftrat, hier jedoch IVIG-Gaben erst ab 18.SSW

Tab. 2. Übersicht über unsere Erfahrung mit den unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen

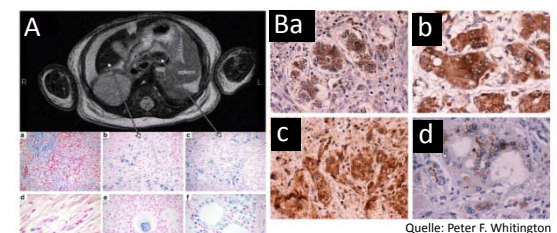


Abb. 2. A. T2-Wichtung eines Abdomen-MRT: In Leber und im Pankreas kommt es zu einer Signalabschwächung als Ausdruck der Eisenüberladung. Mit der Perl's Prussian blue Färbung zeigt sich die Eisenüberladung in verschiedenen Organen. a+b Leber, c Pankreas, d Myokard, e Schilddrüse, f Thymus. B. Immunhistochemische Färbung des C5b-9 Komplexes in der Leberbiopsie. a Hepatozyten in einer Pseudoacinus-Formation, b Bizarr geformte mehrkernige Hepatozyten. c Komplette destruierte Hepatozyten. d Vakuolisierte mehrkernige Riesenzellhepatozyt.