

Wissenspunkt

Hereditäre Hämochromatose

Labordiagnostische Abklärungen

Ätiologie

Unter dem Begriff hereditäre Hämochromatose (HH) werden Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang zusammengefasst, bei denen es infolge eines Hepsidinmangels und der daraus resultierenden Erhöhung der Transferrinsättigung zu einer Eisenakkumulation mit potenzieller Schädigung der betroffenen Organe kommt (Tabelle 1).

Das in der Leber synthetisierte Peptidhormon Hepsidin ist der wichtigste Regulator des Eisenstoffwechsels (siehe Abb.). Es hemmt den in der basolateralen Membran der Zellen lokalisierten Eisentransporter Ferroportin und dadurch sowohl die Eisenresorption im Darm als auch die Eisenspeicherung in den Eisenspeichern (Makrophagen, Hepatozyten). Eine Induktion der Hepsidinsynthese erfolgt durch hohe extrazelluläre Eisenkonzentrationen sowie Entzündungen. Eine gesteigerte Erythropoese hingegen bewirkt eine Supprimierung. Defekte in den Proteinen des eisensensorischen Apparats der Hepatozyten (Transferrinrezeptor 1 und 2, HFE-Protein, Hämajuvelin) führen zu einer verminderten Hepsidinproduktion mit resultierendem Hepsidinmangel. Infolgedessen entfällt die Hemmung des Ferroportins, was zu einer verstärkten Freisetzung des intrazellulären Eisens in das Blutplasma führt. Resultat ist eine Erhöhung der Transferrinsättigung bis zur Überschreitung der Eisenbindungskapazität des Transferrins mit Anstieg des nicht transferringebundenen Eisens (NTBI). Das überschüssige Eisen lagert sich vornehmlich in parenchymatösen Organen ab und schädigt diese.

Epidemiologie und Genetik

Die häufigste erbliche Ursache für eine gestörte Hepsidinfreisetzung sind Varianten im *HFE*-Gen (HFE-assoziierte Hämochromatose, HH Typ 1) und wesentlich seltener in anderen Genen für Hepsidin-regulierende Proteine (Non-HFE-Hämochromatose, HH Typ 2a, 2b, 3). Eine Sonderstellung nehmen Varianten im Ferroportin-Gen (*SLC40A1*) ein, die autosomal-dominant vererbt werden (Ferroportin-krankheit). Bei Loss-of-Function-Varianten (HH Typ 4a) kommt es aufgrund der eingeschränkten Eisen-Exportkapazität zu einer Akkumulation von Eisen in den Makrophagen von Leber und Milz mit erhöhtem Ferritin, aber normaler Transferrinsättigung. Gain-of-Function-Varianten (HH Typ 4b) entwickeln dagegen aufgrund des erhöhten

Das Wichtigste auf einen Blick

Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, bei der es zu einer Akkumulation von Eisen in den parenchymatösen Organen kommt. Eine frühe Diagnose mit entsprechender Therapie verspricht eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung, da so irreversible Organschäden verhindert werden können.

Eisenexports ähnlich wie beim Hepsidinmangel einen klassischen Hämochromatose-Phänotyp mit erhöhter Transferrinsättigung, erhöhtem Ferritin und Eiseneinlagerung in den parenchymatösen Organen.

Die seltenen Varianten im *BMP6*-Gen mit autosomal-dominanter Vererbung führen zu einer gestörten Sekretion mit intrazellulärer Retention, was eine reduzierte Hepsidinexpression zur Folge hat. Als weitere differentialdiagnostische Abklärungen sollten die Aceruloplasminämie und die kongenitale Atransferrinämie in Betracht gezogen werden. Die Aceruloplasminämie ist eine im Erwachsenenalter beginnende neurodegenerative Erkrankung mit Eisenspeicherung im Gehirn und in der Leber. Die Krankheit ist mit einer Prävalenz von <1:1'000'000 gering und gekennzeichnet durch Anämie, Retinopathie, Diabetes und verschiedene neurologische Symptome. Ursache sind homozygote Varianten im Ceruloplasmin-Gen (*CP*;3q23-q24). Die Vererbung ist autosomal-rezessiv.

Die kongenitale Atransferrinämie ist eine seltene hämatologische Erkrankung mit Transferrinmangel. Symptome sind: mikrozytäre, hypochrome Anämie (mit Blässe, Mattigkeit und retardiertem Wachstum) und Eisenüberladung, die unbehandelt zum Tode führen kann. Ursache der kongenitalen Atransferrinämie sind Varianten im *TF*-Gen (3q21).

HFE-assoziierte Hämochromatose (HH Typ 1, klassische HH)

Die überwiegende Mehrzahl der HFE-assoziierten Hämochromatosen ist mit einer Homozygotie für p.C282Y assoziiert. Deshalb wird die klassische HH von der EASL als «Auftreten von erhöhtem Speichereisen bei Homozygotie für die p.C282Y-HFE-Variante mit oder ohne klinische Symptome» definiert. Die Prävalenz der homozygoten Variante p.C282Y bei Hämochromatose-Patienten beträgt



Bei Fragen steht der Medics Kundendienst unter kundensupport@medics.ch und **031 372 20 02** gerne zur Verfügung.

Medics Labor AG
Südbahnhofstrasse 14c
3001 Bern

031 372 20 02
info@medics.ch
www.medics.ch



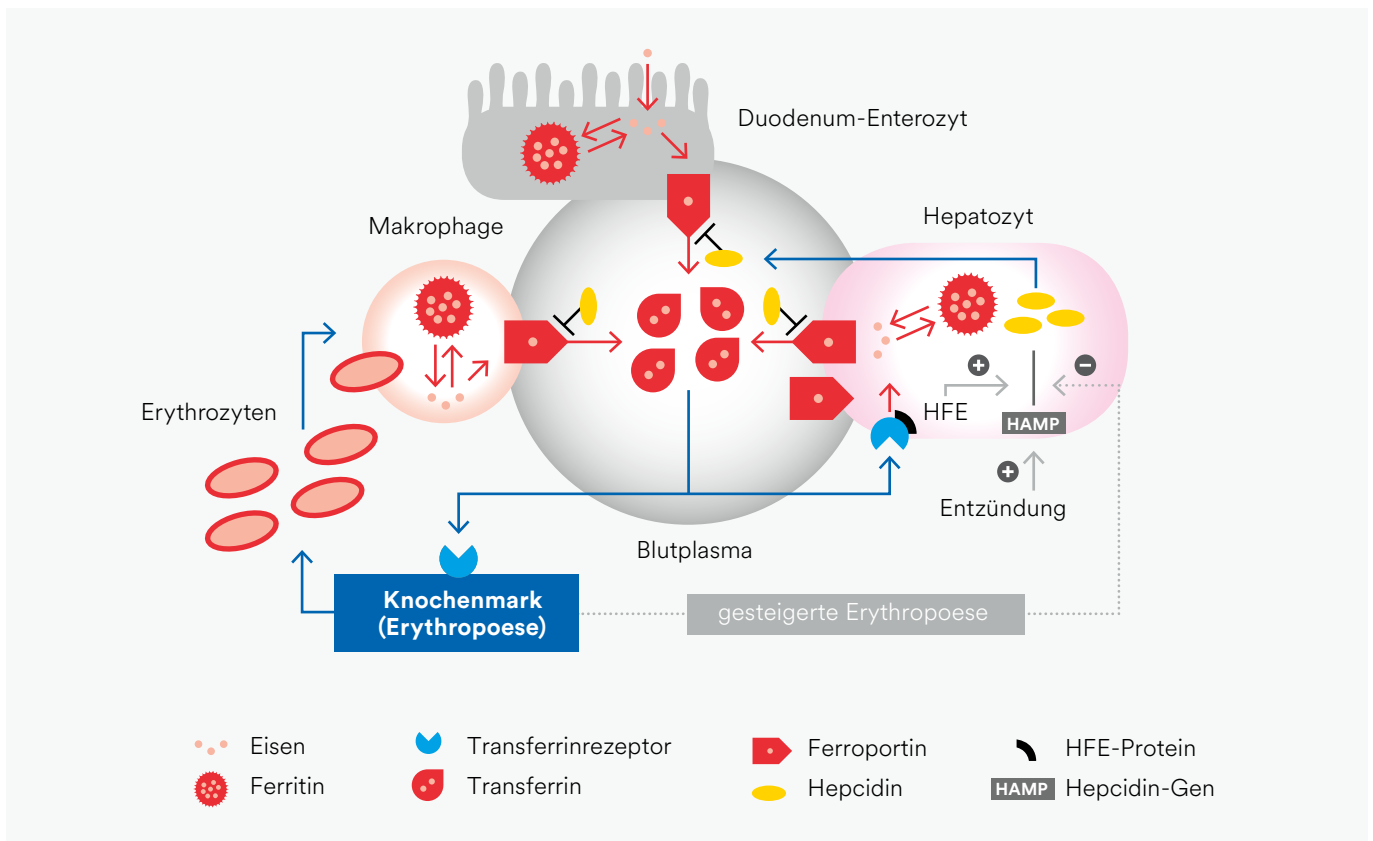


Abb.: Vereinfachtes Schema des Eisenstoffwechsels (adaptiert nach PD Dr. med. Dietmar Plonné)

ca. 80 %. Die Penetranz der p.C282Y-Homozygotie ist allerdings mit 1–28 % relativ gering. Daher erkrankt eine Mehrheit der p.C282Y-Homozygoten nicht an einer Hämochromatose. Eine einfache p.C282Y-Heterozygotie (Prävalenz in der europäischen Bevölkerung ca. 6 %) wird als unzureichend angesehen, um eine klinisch manifeste Erkrankung zu verursachen. Die Variante p.H63D ist als ein Suszeptibilitätsfaktor für eine erhöhte Eisenüberladung zu betrachten. p.H63D-Homozygote haben ein leicht erhöhtes Risiko für eine Eisenüberladung. Die Prävalenz der p.C282Y/p.H63D-Compound-Heterozygotie bei klinisch gesicherter Hämochromatose beträgt ca. 5 %. Eine p.C282Y/p.H63D-Compound-Heterozygotie kann in Verbindung mit Komorbiditätsfaktoren (z. B. Alkohol, metabolisches Syndrom) zu einer leichteren oder mässigen Eisenüberladung führen. Nach den neuesten EASL-Leitlinien werden p.C282Y/p.H63D-Compound-Heterozygote und p.H63D-Homozygote nicht mehr als HFE-assoziierte HH eingestuft. Beim Auftreten einer Eisenüberladung im Zusammenhang mit diesen HFE-Genotypen sollte nach weiteren Risikofaktoren gesucht werden.

Klinik und Therapie

Die klinischen Symptome einer chronischen Eisenüberladung sind in der frühen Phase unspezifisch (Schwäche, Lethargie, Gewichtsverlust, Arthralgie). Sie manifestieren sich

im fortgeschrittenen Stadium meist nach dem 40. Lebensjahr infolge der Organschädigung (parenchymatöse Organe, Herzmuskel, endokrine Drüsen) als Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Diabetes mellitus (Bronzediabetes), dunkle Hautpigmentierung, sekundäre Kardiomyopathie, endokrine Störungen, Hypogonadismus oder Arthropathien. Männer sind häufiger betroffen und zeigen früher Symptome als Frauen. Einige seltene, nicht HFE-assoziierte HH haben charakteristische klinische Erscheinungsbilder, die differenzialdiagnostisch hilfreich sein können (Tabelle 1). Therapie der Wahl sind Aderlässe (400–500 mL Blut alle 1–2 Wochen), die eine gute Prognose mit normaler Lebenserwartung versprechen, sofern rechtzeitig vor Auftreten der Organschäden damit begonnen wird (Ferritin-Zielwert: <math>< 50 \mu\text{g/L}</math>). Bereits vorhandene Organschädigungen sind oft nicht mehr reversibel. Alternativ können auch Eisenchelatoren eingesetzt werden. Eine Impfung gegen Hepatitis A und B wird empfohlen. Bei der Ernährung sollte auf eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel verzichtet werden, die Vitamin C-Aufnahme sollte weniger als 500 mg/Tag betragen und exzessiver Alkoholgenuß ist zu vermeiden. Eine bewusste Einschränkung des Nahrungseisens bringt keinen Nutzen.

Labordiagnostik

Eine frühzeitige Diagnostik ist ausserordentlich wichtig, da rechtzeitige Aderlass-Therapien oder Behandlungen mit



Bei Fragen steht der Medics Kundendienst unter kundensupport@medics.ch und **031 372 20 02** gerne zur Verfügung.

Medics Labor AG
Südbahnhofstrasse 14c
3001 Bern

031 372 20 02
info@medics.ch
www.medics.ch



Eisenchelatoren irreversible Organschädigungen verhindern können. Vorklinischer und erster Indikator für eine HH ist eine erhöhte Transferrinsättigung (♀ > 45%, ♂ > 50%) und ein erhöhtes Ferritin (♀ > 200 µg/L, ♂ > 300 µg/L) bei Abwesenheit einer Entzündung (CRP < 5 mg/L). Eine erstmalig erhöhte Transferrinsättigung sollte durch eine zweite Bestimmung im Nüchternzustand verifiziert werden. Erhöhte Ferritinspiegel ohne gleichzeitig erhöhte Transferrinsättigung sind kein Hinweis auf eine hereditäre Hämochromatose. Erhöhte Ferritinwerte haben meistens andere Gründe, die differenzialdiagnostisch abgeklärt werden müssen (hämatologische Erkrankungen, Lebererkrankungen, metabolisches Syndrom, chronischer Alkoholkonsum, Entzündungen (CRP), Zelluntergang (ASAT, ALAT, CK, LDH), Tumoren. Bei der molekulargenetischen Diagnostik wird zunächst nach den zwei häufigsten Varianten im *HFE*-Gen, p.C282Y und p.H63D gesucht. Die Variante p.S65C sollte wegen des fehlenden kausalen Zusammenhangs mit Hämochromatose nicht untersucht werden. Eine nachgewiesene p.C282Y-Homozygotie bei vorhandener Eisenüberladung führt unabhängig von der klinischen Symptomatik zur Diagnosestellung «Hereditäre Hämochromatose». Bei nicht vorhandener p.C282Y-Homozygotie und klinisch eindeutig bestätigter Hämochromatose (MRT, Leberbiopsie) oder dokumentierter, unerklärlicher Eisenüberladung sowie bei klinisch manifester Hämochromatose mit nicht nord-europäischem ethnischen Hintergrund kann die molekulargenetische Untersuchung auf seltene Varianten im *HFE*-Gen oder in anderen Genen für nicht *HFE*-assoziierte HH (*HJV*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1*, *CP*, *TF*, *BMP6*) erweitert werden. Im Rahmen einer diagnostischen Fragestellung ist eine molekulargenetische Untersuchung indiziert bei:

- Dauerhaft erhöhtem Ferritin (> 500 µg/L) und erhöhter Transferrinsättigung (> 45%) ohne Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung
- Dauerhaft erhöhter Transferrinsättigung (> 45%) und unauffälligem Ferritin
- Diabetes mellitus mit Bronzehaut
- Leberzirrhose unklarer Genese
- Typischer Hautpigmentierung
- Kardiomyopathie unklarer Genese
- Hypogonadotropem Hypogonadismus (Impotenz)
- Schmerzhaften Arthropathien unklarer Genese

In Erwägung ziehen bei Patienten mit:

- Porphyria cutanea tarda, wohldefinierter Chondrocalcinosis, hepatozellulärem Karzinom, Diabetes mellitus Typ 1

Eine molekulargenetische Untersuchung auf *HFE*-assoziierte HH sollte bei klinisch asymptomatischen Verwandten ersten Grades (Geschwister, Kinder, Eltern) von p.C282Y-Homozygoten mit HH ab dem 18. Lebensjahr nach erfolgter humangenetischer Beratung durchgeführt werden, um in erster Linie verdeckte p.C282Y-Homozy-

gote in der Familie zu identifizieren. Bei positivem Befund (p.C282Y-Homozygotie, p.C282Y/p.H63D-Compound-Heterozygotie) sollte eine jährliche Kontrolle des Ferritins und der Transferrinsättigung erfolgen. Aufgrund des relativ geringen Morbiditätsrisikos wird die genetische Untersuchung von klinisch asymptomatischen, erwachsenen Verwandten ersten Grades von p.C282Y/p.H63D-Compound-Heterozygoten, p.C282Y-Heterozygoten und p.H63D-Homozygoten nicht empfohlen. Eine molekulargenetische Untersuchung von Kindern sowie eine pränatale Diagnostik sind nicht sinnvoll, da es sich bei der HH um eine behandelbare Erkrankung im Erwachsenenalter handelt.

Einverständniserklärung bei zyto- oder molekulargenetischen Untersuchungen

Zyto- oder molekulargenetische Untersuchungen dürfen nur durchgeführt werden, wenn die betroffene Person ausreichend über die medizinische Konsequenz informiert wurde und der Untersuchung zugestimmt hat. Eine entsprechende Einverständniserklärung für genetische Untersuchungen kann auf unserer Webseite heruntergeladen werden: www.medics.ch

Autoren

PD Dr. med. Dietmar Plonné,
Dr. phil. nat. Cyril A. Fuhrer

Redaktion

Dr. Cyril A. Fuhrer, Laborleiter FAMH

Literatur

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J. Hepatol.* 2022; 77:479 – 502.
2. Pantopoulos K (2018) Inherited Disorders of Iron Overload. *Front. Nutr.* 5:103. doi: 10.3389/fnut.2018.00103
3. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022; 139: 3018-3028.
4. Porto G et al.: EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 479 – 495.
5. Paul C Adams, Gary Jeffrey, John Ryan: Haemochromatosis. *Lancet* 2023; 401: 1811 – 21.



Bei Fragen steht der Medics Kundendienst unter **kundensupport@medics.ch** und **031 372 20 02** gerne zur Verfügung.

Medics Labor AG
Südbahnhofstrasse 14c
3001 Bern

031 372 20 02
info@medics.ch
www.medics.ch



Genetische und klinische Angaben zu angeborenen Erkrankungen von Eisenüberladung

Erkrankung / Bezeichnung	OMIM	Gen	Locus	Pathogenese	Klinik
HFE-assoziierte Hereditäre Hämochromatose Klassische HH/HH Typ 1	235200	<i>HFE</i>	6p21.3	Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung; Prävalenz: 1:83 in Irland bis weniger als 1:2'500 im Süden Europas	Späte Manifestation (> 40 J.); erhöhte TS und Ferritin; erhöhtes Lebereisen
HJV-juvenile Hämochromatose HH Typ 2a	602390	<i>HFE2/ HJV</i>	1q21	Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung; Prävalenz: < 1/1'000'000	Frühe Manifestation (< 30 J.); erhöhte TS und Ferritin; schwere Eisenüberladung; Herzinsuffizienz; Hypopituitarismus
HAMP-juvenile Hämochromatose HH Typ 2b	613313	<i>HAMP</i>	19q13	Erbgang: autosomal rezessiv; defekte Hepsidinsynthese; Prävalenz: < 1/1'000'000	Frühe Manifestation (< 30 J.); erhöhte TS und Ferritin; schwere Eisenüberladung; Herzinsuffizienz; Hypopituitarismus
TFR2-assoziierte Hämochromatose HH Typ 3	604250	<i>TFR2</i>	7q22	Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung; Prävalenz: < 1/1'000'000	Erhöhte TS und Ferritin; klinisch ähnlich wie HFE- assoziierte HH; kann vermutet werden bei nachgewiesener Eisenüberladung auch bei erwachsenen und jüngeren Patienten und fehlender p.C282Y-Homozygotie
Ferroportinerkrankung / HH Typ 4a klassische Ferroportinerkrankung mit Loss-of-Function-Variante	606069	<i>SLC40A1</i>	2q32	Erbgang: autosomal dominant; Ferroportin-Loss-of-Function; defekter ferroportinvermittelter zellulärer Eisenexport	Späte Manifestation (> 40 J.); TS normal und Ferritin erhöht; Eisen in Kupferzellen und Makrophagen von Leber und Milz
SLC40A 1-assoziierte Hämochromatose / HH Typ 4b nicht klassische Ferroportinerkrankung mit Gain-of-Function-Variante	606069	<i>SLC40A1</i>	2q32	Erbgang: autosomal dominant; Ferroportin-Gain-of-Function; erhöhter ferroportinvermittelter zellulärer Eisenexport	Späte Manifestation (> 40 J.); erhöhte TS und Ferritin; Eisen in Hepatozyten
BMP6-assoziierte Eisenüberladung	112266	<i>BMP6</i>	6p24.3	Erbgang: autosomal dominant; gestörte Sekretion mit intrazellulärer Retention; reduzierte Hepsidinexpression	Späte Manifestation (> 40 J.); moderate Eisenüberladung in höherem Alter; erhöhtes Serum-Ferritin; Eisen in Leber
Aceruloplasminämie	604290	<i>CP</i>	3q23-q24	Erbgang: autosomal rezessiv; defekte Ceruloplasminsynthese; neurodegenerative Erkrankung mit Anhäufung von Eisen im Gehirn und in der Leber; Prävalenz: < 1/1'000'000	Späte Manifestation (> 40 J.); Ceruloplasminmangel im Serum, niedrige Serum-Kupfer- und Eisenkonzentrationen, hohes Ferritin und Eisenspeicherung in der Leber und im Gehirn
Kongenitale Atransferrinämie	209300	<i>TF</i>	3q22.1	Erbgang: autosomal rezessiv; defekte Transferrinsynthese; Prävalenz: < 1/1'000'000	Frühe Manifestation (< 30 J.); in der Regel im Säuglings- oder frühen Kindesalter; Anämie; niedriges Transferrin

Abkürzungen

<i>BMP6</i>	Bone Morphogenetic Protein 6-Gen
<i>CP</i>	Ceruloplasmin-Gen
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMQN	European Molecular Quality Network
<i>HAMP</i>	Hepcidin-Gen
HFE	High Fe (Hämochromatose-Protein)
<i>HJV</i>	Hämajuvelin-Gen
p.C282Y	Aminosäure-Austausch Cystein (C) gegen Tyrosin (Y) an Position 282 des HFE-Proteins (p.Cys282Tyr)
p.H63D	Aminosäure-Austausch Histidin (H) gegen Aspartat (D) an Position 63 des HFE-Proteins (p.His63Asp)

S65C	Aminosäure-Austausch Serin (S) gegen Cystein (C) an Position 65 des HFE-Proteins (p.Ser65Cys)
<i>SLC40A1</i>	Ferroportin-Gen
<i>TF</i>	Transferrin-Gen
TFR1 bzw. 2	Transferrinrezeptor 1 bzw. 2
TS	Transferrinsättigung



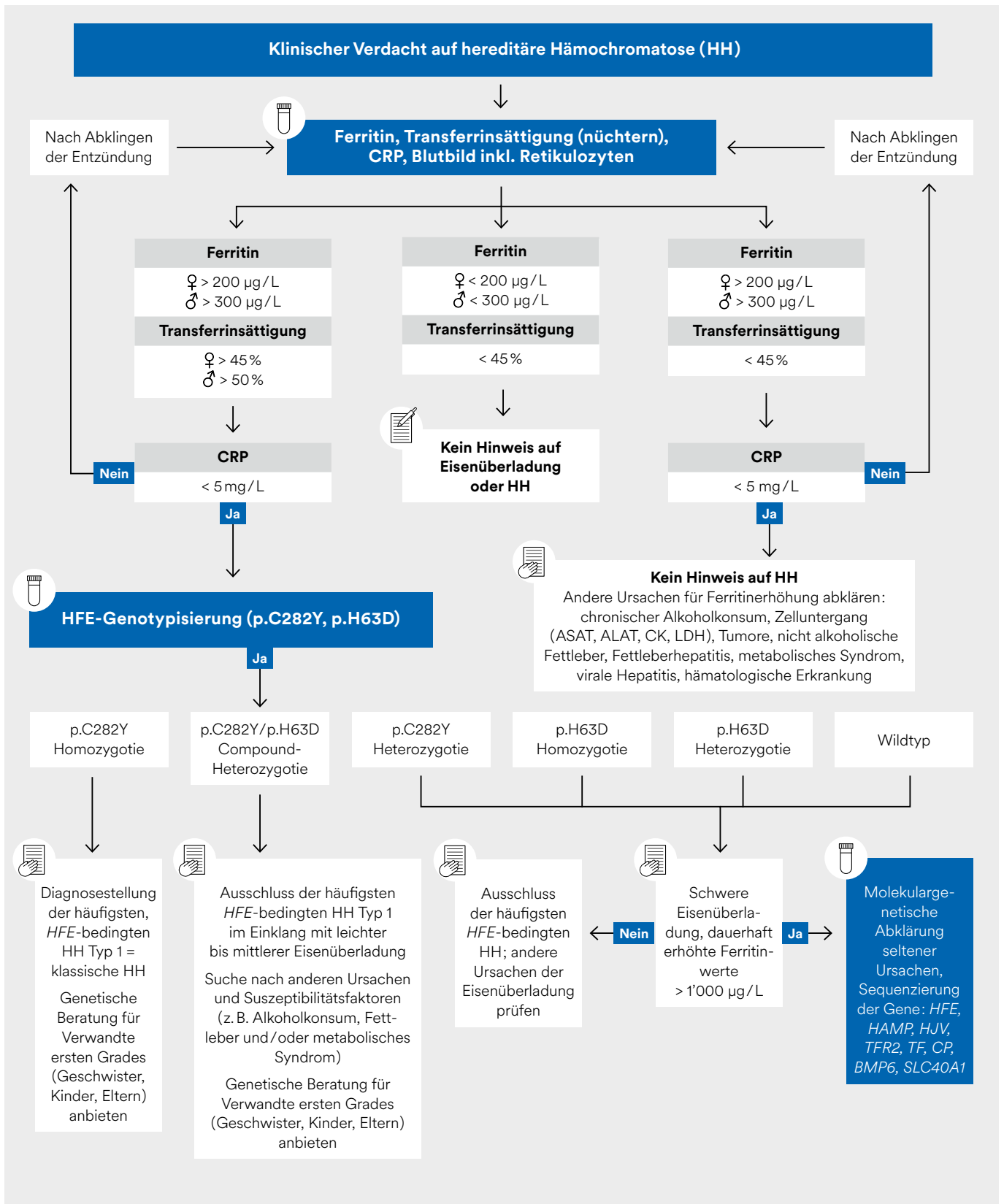
Bei Fragen steht der Medics Kundendienst unter kundensupport@medics.ch und **031 372 20 02** gerne zur Verfügung.

Medics Labor AG
Südbahnhofstrasse 14c
3001 Bern

031 372 20 02
info@medics.ch
www.medics.ch



Diagnostischer Pfad bei klinischem Verdacht auf hereditäre Hämochromatose



Labordiagnostik



Labordiagnostische Aussage



Empfehlung



Bei Fragen steht der Medics Kundendienst unter **kundensupport@medics.ch** und **031 372 20 02** gerne zur Verfügung.

Medics Labor AG
 Südbahnhofstrasse 14c
 3001 Bern

031 372 20 02
 info@medics.ch
 www.medics.ch

