

Hereditäre Hämochromatose Typ 1

Eine häufige angeborene Eisenspeicherkrankheit mit Therapieoptionen

Klinische Symptome

Die erblich bedingte (hereditäre) Hämochromatose resultiert aus einer chronischen Eisenüberladung, die sich insbesondere an den parenchymatösen Organen, dem Herzmuskel sowie den endokrinen Drüsen symptomatisch manifestieren kann. Infolge dessen können sich eine Leberzirrhose bis hin zum hepatozellulären Karzinom, Diabetes mellitus (Bronzediabetes), dunkle Hautpigmentierung, sekundäre Kardiomyopathie sowie weitreichende endokrine Störungen und Arthropathie entwickeln. Klinische Symptome manifestieren sich meist nach dem 40. Lebensjahr, wobei männliche Betroffene früher Symptome zeigen als Frauen.

Frühzeitige Diagnose ist entscheidend

Die auftretenden Organschädigungen sind oft nicht mehr reversibel. Durch eine frühzeitige Reduzierung des Speichereisens mittels Aderlass-Therapie oder Behandlung mit Chelatbildnern sind die Folgeerscheinungen einer Eisenüberladung gut zu verhindern.

Genetik

Die hereditäre Hämochromatose vom Typ 1 wird autosomal-rezessiv vererbt und gehört zu den häufigsten Erbkrankheiten bei Europäern (Prävalenz 1:500 bis 1:200). Die Hämochromatose vom Typ 1 wird durch Mutationen im *HFE*-Gen verursacht. In über 85% der Fälle findet sich ein homozygoter Austausch der Aminosäure Cystein gegen Tyrosin an Position 282 des HFE-Proteins (C282Y). Die Variante H63D, Aminosäureaustausch Histidin gegen Aspartat an Position 63, besitzt ebenfalls Krankheitswert. Insgesamt wurden bereits über 20 verschiedene Mutationen im *HFE*-Gen beschrieben. Generell ist die Penetranz der HFE-Mutationen unvollständig, d. h. nicht alle Personen mit den in Tabelle 1 gelisteten Genotypen erkranken tatsächlich. Männer entwickeln früher und häufiger Symptome als Frauen. Neben der Typ 1-Hämochromatose existieren noch weitere erbliche Formen der Hämochromatose (Typ 2A, 2B, 3, 4, 5), welche allerdings sehr selten sind und durch Mutationen in anderen Genen verursacht werden.

HFE - Mutation	Häufigkeit
C282Y / C282Y	85-90%
C282Y / H63D	1-2%
H63D / H63D	selten
Weitere Mutationen	selten

Tabelle 1: Häufigkeit der HFE-Mutationen bei Hämochromatose-Patienten.

Pathogenese der Hämochromatose

Das HFE-Protein aktiviert in der Leber die Synthese von **Hepcidin**. Hepcidin ist ein Peptidhormon, das die Aufnahme von Eisen aus Dünndarm und Makrophagen inhibiert. Ist die Funktion des HFE-Proteins durch Mutationen beeinträchtigt, produziert die Leber weniger Hepcidin. Dies führt zu einer verstärkten Eisenaufnahme mit der Folge einer chronischen Eisenüberladung des Organismus.

Indikationen für molekulargenetische Diagnostik

- Klinische Symptome der Hämochromatose
- Laborwerte: erhöhte Transferrinsättigung im Serum (> 45%), erhöhtes Ferritin bei normalem CRP
- Als prädiktive Untersuchung bei Verwandten 1. Grades (ab 18 Jahren) von Personen mit bestätigter Hämochromatose

Eine Transferrinsättigung > 45% und erhöhtes Serumferritin (>1000 µg/l) zeigen eine Eisenüberladung an. Der Ferritin-Wert muss durch ein unauffälliges CRP bestätigt werden, da Ferritin zu der Gruppe der Akut-Phase Proteine gehört. Bei Verdacht auf eine hereditäre Hämochromatose, werden zunächst die zwei häufigsten Mutationen im *HFE*-Gen molekulargenetisch untersucht: C282Y und H63D (Stufe 1: allelspezifische PCR).

Die weiterführende Diagnostik (Sequenzierung des *HFE*-Gens) ist in folgenden Situationen gerechtfertigt:

1. Klinisch-bestätigte Hämochromatose bei heterozygotem Vorliegen der Mutation C282Y bzw. bei Leberbiopsie mit eindeutigem Befund
2. Klinisch-manifeste Hämochromatose bei nicht-nordeuropäischem ethnischen Hintergrund

Untersuchungsmaterial

EDTA-Blut (2 ml) + Einwilligungserklärung.

Abrechnung

Die Abrechnung im kassenärztlichen und privatärztlichen Bereich ist gegeben. Humangenetische Untersuchungen belasten nicht das Laborbudget des einsendenden Arztes.

Literatur

- AWMF-Leitlinie Nr. 078/012: Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose