

# Hereditäre Hämochromatose

## Labordiagnostik und molekulargenetische Diagnostik

### 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 Eisenausschüttung aus den Eisen-

speichern (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.

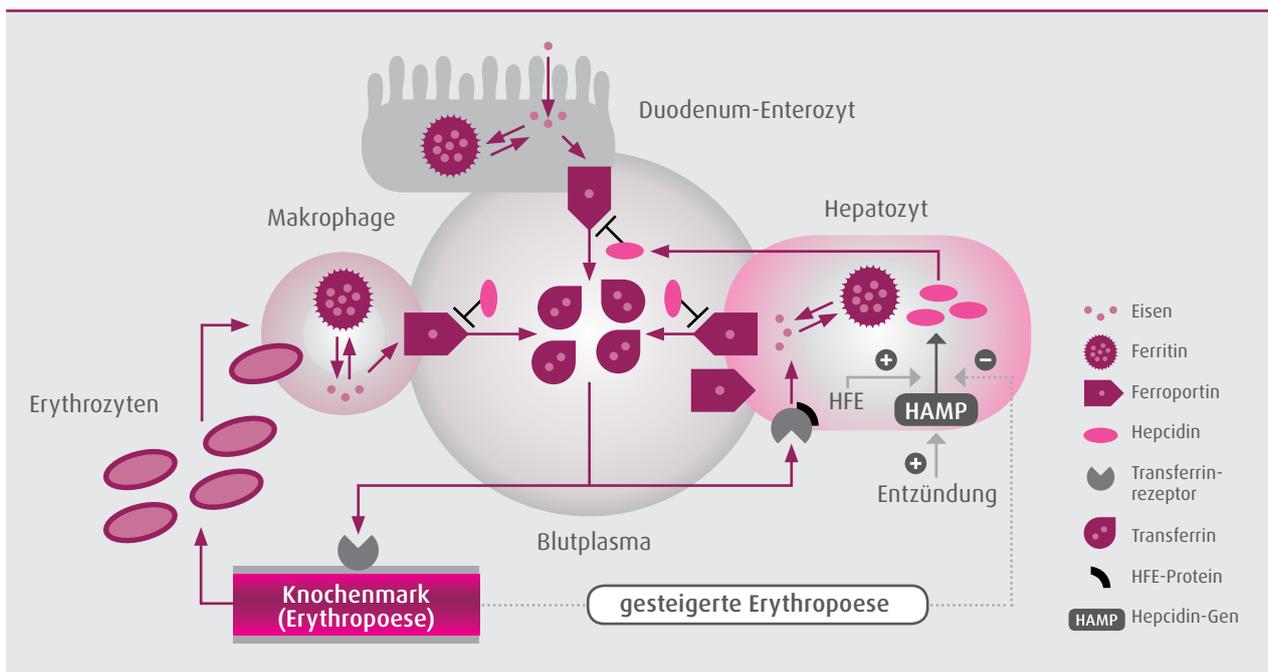
### Das Wichtigste auf einen Blick

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.

### Epidemiologie und Genetik

Die häufigste erbliche Ursache für eine gestörte Hepsidinausschüttung sind Defekte des HFE-Gens (HFE-assoziierte Hämochromatose, HH Typ 1) und wesentlich seltener andere Gene für Hepsidin-regulierende Proteine (nicht HFE-assoziierte Hämochromatose, HH Typ 2A, 2B, 3). Eine Sonderstellung nehmen Mutationen im Ferroportin-Gen (SLC40A1) ein, die autosomal-

Abb.: Vereinfachtes Schema des Eisenstoffwechsels (modifiziert nach 4 und 6)



dominant vererbt werden (Ferroportinkrankheit). Bei Loss-of-Function-Mutationen (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-Mutationen (HH Typ 4B) entwickeln dagegen aufgrund des erhöhten Eisenexports ähnlich wie beim Hpcidinmangel einen klassischen Hämochromatose-Phänotyp mit erhöhter Transferrinsättigung, erhöhtem Ferritin und Eiseninlagerung in den parenchymatösen Organen.

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

Die überwiegende Mehrzahl der HFE-assoziierten Hämochromatosen ist mit einer Homozygotie für C282Y assoziiert. Deshalb wird die klassische HH von der EASL als „Aufreten von erhöhtem Speichereisen bei Homozygotie für die C282Y-HFE-Variante mit oder ohne klinische Symptome“ definiert. Die Prävalenz der C282Y-Homozygotie bei Hämochromatose-Patienten beträgt 85–90%. Die Penetranz der C282Y-Homozygotie ist allerdings mit 15–25% relativ gering, d.h., 75–85% der C282Y-Homozygoten erkranken nicht an einer Hämochromatose. Eine einfache C282Y-Heterozygotie (Prävalenz in der europäischen Bevölkerung ca. 6%) wird als unzureichend angesehen, um eine klinisch manifeste Erkrankung zu verursachen.

Die Mutation H63D ist als ein Suszeptibilitätsfaktor für eine erhöhte Eisenüberladung zu betrachten. H63D-Homozygote haben ein leicht erhöhtes Risiko für eine Eisenüberladung. Die Prävalenz der C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie bei klinisch gesicherter Hämochromatose beträgt ca. 5,3%. Eine C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie kann in Verbindung mit Komorbiditätsfaktoren (z.B. Alkohol, metabolisches Syndrom) zu einer leichten oder mäßigen Eisenüberladung führen. Nach den neuesten EASL-Leitlinien werden C282Y/H63D-Compound-Heterozygote und 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: <50 µg/l). 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 Eisen-Chelatoren irreversible Organschädigungen verhindern können. Vorklinischer und erster Indikator für eine HH ist eine erhöhte Transferrinsättigung (>45%) und ein erhöhtes Ferritin (>500 µg/l, häufig >1.000 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 [GOT, GPT, CK], Tumoren).

### **Molekulargenetische Diagnostik**

Bei der molekulargenetischen Diagnostik wird zunächst nach den zwei häufigsten Mutationen im HFE-Gen, C282Y und H63D, gesucht. Die Variante S65C sollte wegen des fehlenden kausalen Zusammenhangs mit Hämochromatose nicht untersucht bzw. das Ergebnis nicht berichtet werden. Eine nachgewiesene C282Y-Homozygotie bei vorhandener Eisenüberladung führt unabhängig von der klinischen Symptomatik zur Diagnosestellung „hereditäre Hämochromatose“.

Bei nicht vorhandener C282Y-Homozygotie und klinisch eindeutig bestätigter Hämochromatose (MRT, Leberbiopsie) oder dokumentierter, unerklärlicher Eisenüberladung sowie bei klinisch manifester Hämochromatose mit nicht nordeuropäischem 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) 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

**Tabelle 1: Klassifikation der hereditären Hämochromatose (HH) nach den EMQN-Leitlinien 2017**

Erkrankung	Synonyme	OMIM	Gen	Pathogenese	Klinik
<b>HFE-assozierte HH</b>	HH Typ 1 C282Y/C282Y Klassische HH	235200	HFE	Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung	Späte Manifestation (>40 J.); erhöhte TS und Ferritin; erhöhtes Lebereisen
<b>Nicht HFE-assozierte HH</b>	HH Typ 2A Juvenile HH	602390	HJV	Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung	Frühe Manifestation (<30 J.); erhöhte TS und Ferritin; schwere Eisenüberladung; Herzinsuffizienz; Hypopituitarismus
	HH Typ 2B Juvenile HH	613313	HAMP	Erbgang: autosomal rezessiv; defekte Hpcidinsynthese	Frühe Manifestation (<30 J.); erhöhte TS und Ferritin; schwere Eisenüberladung; Herzinsuffizienz; Hypopituitarismus
	HH Typ 3 TFR2-bedingte HH	604250	TFR2	Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung	Erhöhte TS und Ferritin; klinisch ähnlich wie HFE-assozierte HH; kann vermutet werden bei nachgewiesener Eisenüberladung auch bei erwachsenen und jüngeren Patienten und fehlender C282Y-Homozygotie
	HH Typ 4B nicht klassische Ferroportinerkrankung mit Gain-of-Function-Mutation		SLC40A1	Erbgang: autosomal dominant; Ferroportin-Gain-of-Function; erhöhter ferroportinvermittelter zellulärer Eisenexport	Späte Manifestation (>40 J.); erhöhte TS und Ferritin; Eisen in Hepatozyten
<b>Ferroportinerkrankung</b>	HH Typ 4A klassische Ferroportinerkrankung mit Loss-of-Function-Mutation	606069	SLC40A1	Erbgang: autosomal dominant; Ferroportin-Loss-of-Function; defekter ferroportinvermittelter zellulärer Eisenexport	Späte Manifestation (>40 J.); TS normal und Ferritin erhöht; Eisen in Kupfferzellen und Makrophagen von Leber und Milz

- 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-assozierte HH sollte bei klinisch asymptomatischen Verwandten ersten Grades (Geschwister, Kinder, Eltern) von C282Y-Homozygoten mit HH ab dem 18. Lebensjahr nach erfolgter humangenetischer Beratung durchgeführt werden, um in erster Linie verdeckte

C282Y-Homozygote in der Familie zu identifizieren. Bei positivem Befund (C282Y-Homozygotie, C282Y/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 C282Y/H63D-Compound-Heterozygotie, C282Y-Heterozygoten und 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.

#### Präanalytik und Abrechnung

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

## Abkürzungen:

C282Y Aminosäure-Austausch Cystein (C) gegen Tyrosin (Y)  
an Position 282 des HFE-Proteins (p.Cys282Tyr)  
EASL European Association for the Study of the Liver  
EMQN European Molecular Quality Network  
H63D Aminosäure-Austausch Histidin (H) gegen Aspartat (D)  
an Position 63 des HFE-Proteins (p.His63Asp)  
HAMP Hepcidin-Gen

HFE High Fe (Hämochromatose-Protein)  
HJV Hämojuvelin-Gen  
S65C Aminosäure-Austausch Serin (S) gegen Cystein (C)  
an Position 65 des HFE-Proteins (p.Ser65Cys)  
SLC40A1 Ferroprotein-Gen  
TFR1 bzw. 2 Transferrinrezeptor 1 bzw. 2  
TS Transferrinsättigung

## Autoren:

PD Dr. med Dietmar Plonné, Limbach Gruppe

## Literatur:

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010; 53: 3–22.
2. Crownover BK, Covey CJ: Hereditary hemochromatosis. Am Fam Physician 2013; 87: 183–190.
3. Waldvogel-Abramowski S et al.: Physiology of iron metabolism. Transfus Med Hemother 2014; 41: 213–221.
4. Vujic M: Molecular basis of HFE-hemochromatosis. Pharmacol 2014; 5: 42.
5. 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.
6. Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y: Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. Trends Biochem Sci 2016; 41: 274–286.

Stand: September/2018

[stoffwechsel@limbachgruppe.com](mailto:stoffwechsel@limbachgruppe.com)

# Für Sie vor Ort

## Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR  
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen  
Tel.: +49 241 47788-0

## Berlin

MDI Laboratorien GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin  
Tel.: +49 30 443364-200  
www.mdi-labor.de

## Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR  
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin  
Tel.: +49 30 890645-0  
www.mvz-labor-berlin.de

## Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH  
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn  
Tel.: +49 355 58402-0  
www.labor-limbach-bonn.de

## Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR  
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus  
Tel.: +49 355 58402-0  
www.labor-cottbus.de

## Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH  
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau  
Tel.: +49 340 54053-0  
www.laborpraxis-dessau.de

## Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR  
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund  
Tel.: +49 231 86027-0  
www.labor-dortmund.de

## Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR  
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden  
Tel.: +49 351 47049-0  
www.labordresden.de

## Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH  
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt  
Tel.: +49 361 781-2701  
www.labor-erfurt.de

## Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR  
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen  
Tel.: +49 201 8379-0  
www.labor-eveld.de

## Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR  
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg  
Tel.: +49 761 31905-0  
www.labor-clotten.de

## Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH  
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg  
Tel.: +49 40 709755-0  
www.praxis-chilehaus.de

## Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR  
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte  
Tel.: +49 5132 8695-0  
www.labor-limbach-hannover.de

## Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR  
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 3432-0  
www.labor-limbach.de

## Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR  
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim  
Tel.: +49 6192 9924-0  
www.labor-hofheim.de

## Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR  
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe  
Tel.: +49 721 85000-0  
www.laborvolkmann.de

## Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel  
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel  
Tel.: +49 561 491830

## Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen  
Tel.: +49 511 97230-0  
www.kinderwunsch-langenhagen.de

## Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann  
und Kollegen GbR  
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig  
Tel.: +49 341 6565-100  
www.labor-leipzig.de

## Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR  
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg  
Tel.: +49 7141 966-0  
www.mvz-labor-lb.de

## Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH  
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg  
Tel.: +49 391 62541-0  
www.gerinnungszentrum-md.de

## Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR  
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach  
Tel.: +49 2161 8194-0  
www.labor-stein.de

## München

MVZ Labor Limbach München GmbH  
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München  
Tel.: +49 89 9992970-0  
www.labor-limbach-muenchen.de

## Münster

MVZ Labor Münster GbR  
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen  
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster  
Tel.: +49 251 60916-0  
www.labor-muenster.de

## Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH  
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg  
Tel.: +49 911 817364-0  
www.labor-limbach-nuernberg.de

## Passau

MVZ Labor Passau GbR  
Wörth 15 | 94034 Passau  
Tel.: +49 851 9593-0  
www.labor-passau.de

## Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR  
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg  
Tel.: +49 751 502-0  
www.labor-gaertner.de

## Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR  
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim  
Tel.: +49 8031 8005-0  
www.medlabor.de

## Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH  
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt  
Tel.: +49 9721 533320  
www.laboraerzte-schweinfurt.de

## Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR  
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin  
Tel.: +49 385 64424-0  
www.labor-schwerin.de

## Stralsund

MVZ Stralsund GmbH  
Große Parower Straße 47-53  
18435 Stralsund  
Tel.: +49 3831 668770  
www.mdz-vorpommern.de

## Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
Dr. Siegmund & Kollegen GbR  
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl  
Tel.: +49 3681 39860  
www.labor-suhl.de

## Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR  
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm  
Tel.: +49 731 850773-0  
www.humangenetik-ulm.de

## Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal  
Tel.: +49 202 450106  
www.endokrinologie-wuppertal.de

## Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374  
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com