

## Hämochromatose, hereditäre – HFE Genotypisierung

Die hereditäre Hämochromatose ist die häufigste genetisch bedingte Erkrankung des Eisenstoffwechsels. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, d.h. nur im homozygoten Zustand kommt es zur phänotypischen Ausprägung. Unbehandelt führt die Hämochromatose durch die über Jahre währende Eisenablagerung zu Leberzirrhose, Lebertumoren, Diabetes, Hautverfärbung («Bronze-Diabetes») und zu Störungen der Herz und Pankreasfunktion. Meist wird eine Hämochromatose bei Männern erst ab dem 40. Lebensjahr, und bei Frauen (Menstruationsblutungen!) ab dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Rechtzeitig erkannt ist die Erkrankung jedoch durch Aderlass und Eisenresorptionshemmstoffe gut behandelbar.

Von der hereditären (primären) Hämochromatose muss die sekundäre Hämosiderose abgegrenzt werden. Es handelt sich dabei um eine transfusionsbedingte oder durch eine ineffektive Erythropoese begünstigte Eisenüberladung.

### Diagnostik der Hämochromatose

Prinzipiell kann eine hereditäre Hämochromatose durch eine biochemische Blutuntersuchung, durch genetische Untersuchung des *HFE*-Gens und durch eine histologische Untersuchung an Leberbiopsat diagnostiziert werden, wobei die Spezifität und Sensitivität der genannten Methoden unterschiedlich ist. Ein Vorschlag zur Untersuchungsstrategie bei der Diagnostik ist unten im Flussdiagramm dargestellt.

### Suchtest - Transferrin-Sättigung

Als Suchtest ist die Transferrin-Sättigung (berechnet aus Transferrin und Eisen) wegen ihrer hohen Sensitivität am besten geeignet. Der Ferritin-Spiegel ist zwar etwas weniger sensitiv in der Frühdiagnose der Hämochromatose, widerspiegelt aber das Ausmass der Eisenüberladung viel besser. Je höher die Ferritin-Spiegel, desto eher ist mit Organ-Schäden zu rechnen (ab Ferritin-Werten von 750 µg/L kann es zu einer Leberzirrhose kommen). Bei erhöhten Ferritin-Werten ist die Rolle des Ferritins als Akutphase-Protein und als Tumormarker, durch Bestimmung der Transaminasen und von CRP zum Ausschluss von Lebererkrankungen, hämatologische Erkrankungen und Entzündungen, zu berücksichtigen.

| Transferrin-Sättigung | Ferritin            | Hämochromatose      |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| < 45 %                | selten erhöht       | unwahrscheinlich    |
| > 45 %                | < 300 µg/L          | möglich             |
| > 45 %                | 300 µg/L – 750 µg/L | wahrscheinlich      |
| > 45 %                | > 750 µg/L          | sehr wahrscheinlich |

Da die genetische Anlage der Erkrankung in nur wenigen Fällen das Auftreten der klinisch manifesten Krankheit bedeutet, eignen sich die genetischen Untersuchungen nicht als Suchtest, es sei denn im Rahmen von Familienabklärungen

### Bestätigungstest – Hämochromatose HFE-Genotypisierung

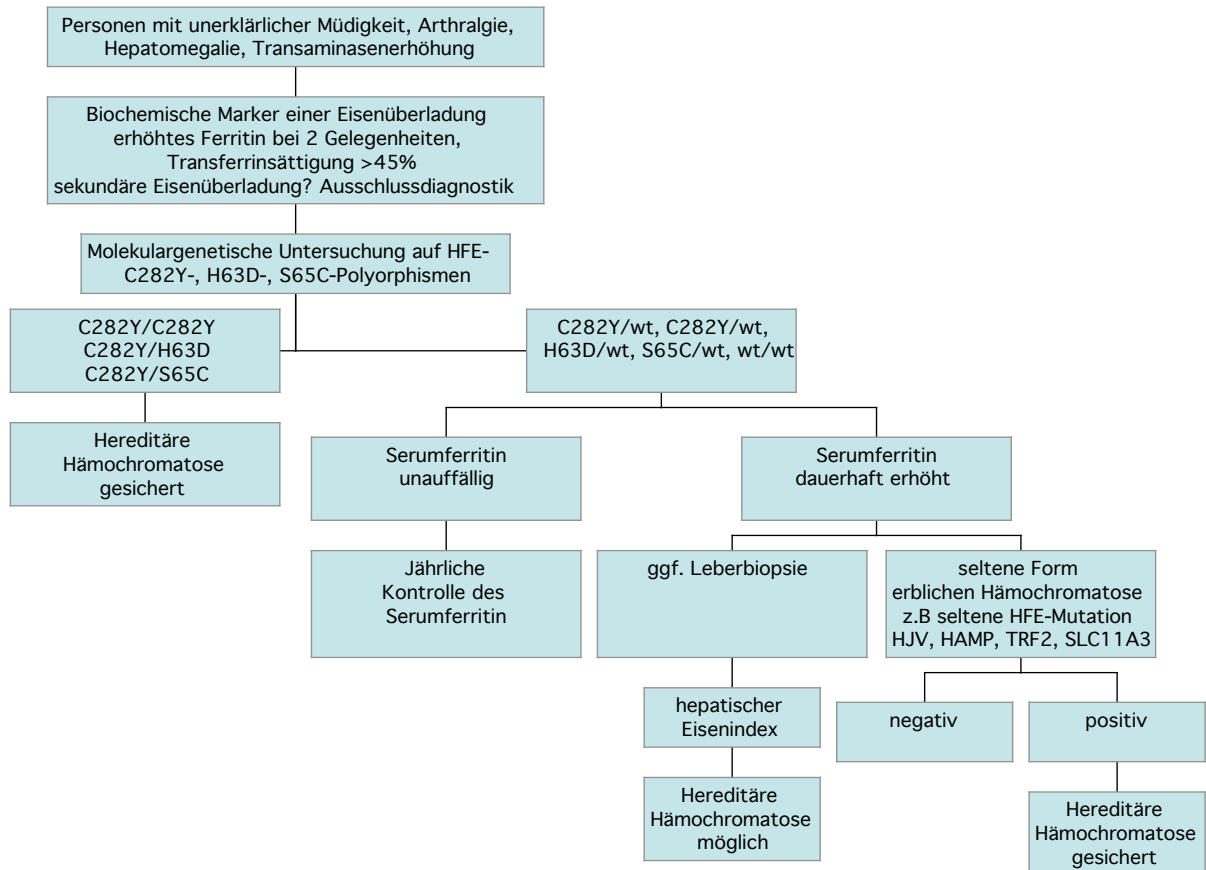
Die HFE-Genotypisierung mittels PCR eignet sich bei entsprechender laborchemischer Konstellation (erhöhte Transferrin-Sättigung und erhöhtes Ferritin) bzw. entsprechendem klinischen Verdacht als Bestätigungsuntersuchung. Dies gilt insbesondere, wenn gleichzeitig eine Hepatopathie besteht (erhöhte Transaminasen). Die Leberbiopsie, inklusive Fe/g (Lebertrockengewicht), dient dann meist nur noch der Standortbestimmung bei genotypisch bewiesener Hämochromatose (Leberzirrhose?)

In unmittelbarer Nachbarschaft des menschlichen MHC-Locus liegt das **HFE-Gen**, welches in 80% der Fälle der hereditären Hämochromatosen eine Variante aufweist, wodurch in Position 282 Cystein durch Tyrosin ausgetauscht wird (**HFE-C282Y**). Die Allelfrequenz für diesen Polymorphismus in der Normalbevölkerung liegt bei etwa 10%. Die genaue Funktion des HFE-Gens ist noch nicht geklärt, die Variante ist jedoch mit einer 2-4-fach **erhöhten Eisenresorption** im Dünndarm assoziiert. Bei einem großen Teil der Hämochromatose-Patienten, die heterozygot für den C282Y-Polymorphismus sind, liegt eine kombinierte Heterozygotie mit einer weiteren Variante im HFE-Gen vor. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um den Austausch H63D oder seltener um S65C, wobei die Buchstaben die Aminosäure und die Zahlen deren Position repräsentieren. Kombinierte Heterozygotie ist in der Regel mit einer milden Form der Hämochromatose assoziiert. Individuen mit **H63D** oder **S65C** in homozygoter oder kombiniert heterozygoter Form zeigen zwar durchschnittlich leicht erhöhte Serum-Ferritinkonzentrationen, haben aber nach bisherigem Kenntnisstand, wenn überhaupt, nur ein geringfügig erhöhtes Risiko, an Hämochromatose zu erkranken. In besonderen Fällen kann zum Nachweis seltener Varianten eine **Mutationssuche im HFE-Gen** durchgeführt werden.

### Therapie

Die Therapie der Hämochromatose ist im Allgemeinen einfach und besteht aus regelmässigen Aderlässen, wobei das Intervall zwischen 2 Aderlässen individuell sehr unterschiedlich sein kann und empirisch für jeden Patienten ermittelt werden muss. Als Verlaufsparemeter dienen das Ferritin und das Hämoglobin (Eisenmangel und Eisenmangelanämie).

### Hämochromatose-Diagnostik im Flussdiagramm



#### Literatur

1. D.W. Swinkels et al., Hereditary Hemochromatosis: Genetic Complexity and New Diagnostic Approaches. Clin. Chem. 52 , 950 (2006)
2. P.C. Adams, Review article: the modern diagnosis and management of haemochromatosis. Aliment Pharmacol Ther. 23 , 1681 (2006)
3. E.P. Whitlock et al., Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 145 , 209 (2006)
4. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. und des Berufsverbands Deutscher Humangenetiker e.V., AWMF-Leitlinien-Register Nr. 078/012 Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose