

# Hereditäre Hämochromatose

## Labordiagnostik und molekulargenetische Diagnostik

| Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung                 |   |         |                            |                                     |                                     |
|--|---|---------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Probenmaterial   | 2 ml Serum, nüchtern, 3 ml EDTA-Blut                                  |         |                            |                                     |                                     |
| Probentransport  | Standardtransport   |         |                            |                                     |                                     |
| Methode  | Turbidimetrie, Immunoassay, Photometrie, Realtime-PCR, Sequenzierung  |         |                            |                                     |                                     |
|  | EBM   |         | GOÄ                        | 1-fach                              | 1,15-fach                           |
| Ferritin   | 32325   | € 4,20  | 3742                       | € 14,57                             | € 16,76                             |
| Transferrinsättigung (Eisen und Transferrin)           | 1x32085<br>1x32106  | € 0,85  | 1x3620<br>1x3575           | € 8,16                              | € 9,38                              |
| CRP  | 32460   | € 4,90  | 3741                       | € 11,66                             | € 13,41                             |
| Hämochromatose Typ 1 (C282Y, H63D und E168 im HFE-Gen) | 32864   | € 50,00 | 1x3920<br>2x3922<br>6x3924 | € 1x52,46<br>€ 2x29,14<br>€ 6x17,49 | € 1x60,33<br>€ 2x33,51<br>€ 6x20,11 |
| Seltene Mutationen                                     | Je nach Anforderung und Methode, Anfrage über das durchführende Labor |         |                            |                                     |                                     |

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 Ferroportin-Gen

TFR1 bzw. 2 Transferrinrezeptor 1 bzw. 2

TS Transferrinsättigung

**Ätiologie**

Unter dem Begriff hereditäre Hämochromatose (HH) werden Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang zusammengefasst, bei denen es infolge eines Hepcidinmangels 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 Hepcidin 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 Hepcidinsynthese erfolgt durch hohe extrazelluläre Eisenkonzentrationen sowie Entzündungen. Eine gesteigerte Erythropoese hingegen bewirkt eine Supprimierung. Defekte in den Proteinen des Eisen-sensorischen Apparats der Hepatozyten (Transferrinrezeptor 1 und 2, HFE-Protein, Hämojuvelin) führen zu einer verminderten Hepcidinproduktion mit resultierendem Hepcidinmangel. 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 transferrin gebundenen 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 Hepcidinausschüttung sind Defekte des HFE-Gens (HFE-assoziierte Hämochromatose, HH Typ 1) und wesentlich seltener andere Gene für Hepcidin-regulierende Proteine (nicht HFE-assoziierte Hämochromatose, HH Typ 2A, 2B, 3). Eine Sonderstellung nehmen Mutationen im Ferroportin-Gen (SLC40A1) ein, die autosomal-

Autoren:  
PD Dr. med Dietmar Plonné, Limbach Gruppe

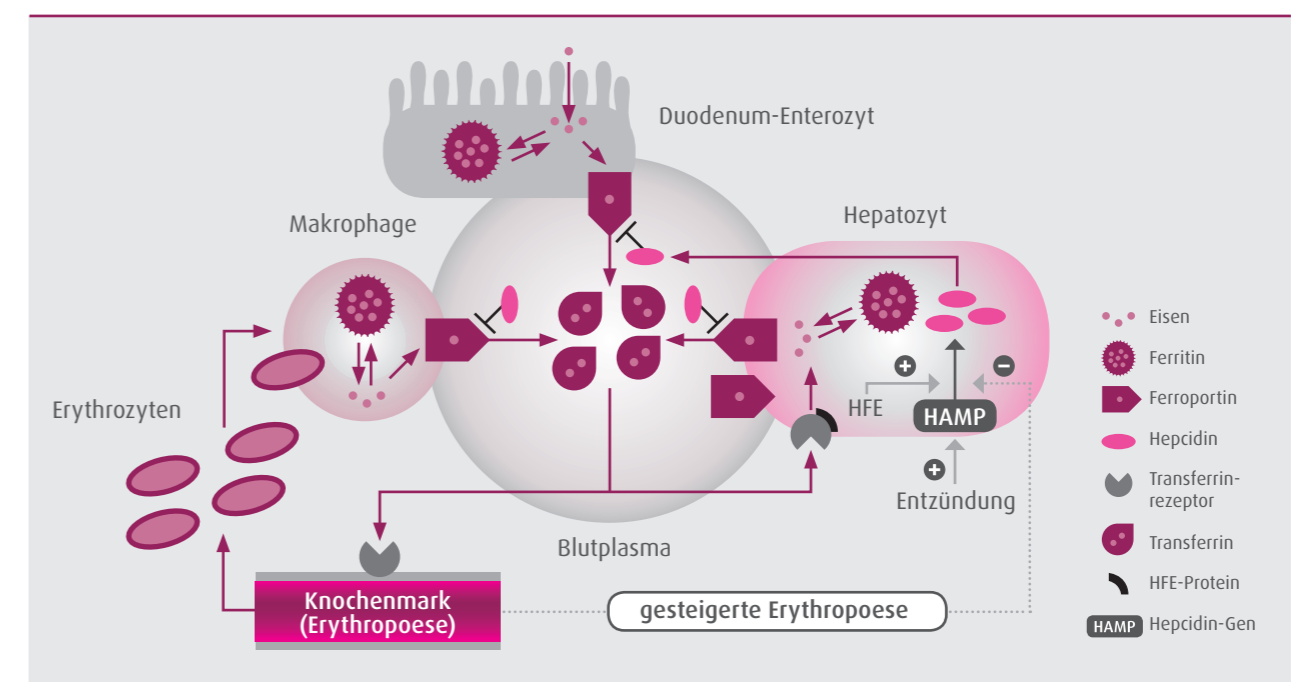
Literatur:

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

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Dr. med. Jana Schuster**  
Ärztliche Leiterin  
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin  
E-Mail: [j.schuster@labor-leipzig.de](mailto:j.schuster@labor-leipzig.de)  
Telefon: +49 341 6565-734

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



dominant vererbt werden (Ferroportkrankheit). 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 Hefcidinmangel einen klassischen Hämochromatose-Phänotyp mit erhöhter Transferrinsättigung, erhöhtem Ferritin und Eisen-einlagerung 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 Alkoholkonsum 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 manifestester 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  |
|--------------------------|---|--------|---------|--|---|
| HFE-assoziierte HH       | HH Typ 1<br>C282Y/C282Y<br>Klassische HH  | 235200 | HFE     | Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung                                       | Späte Manifestation (>40 J.); erhöhte TS und Ferritin; erhöhtes Lebereisen  |
| Nicht HFE-assoziierte HH | HH Typ 2A<br>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<br>Juvenile HH  | 613313 | HAMP    | Erbgang: autosomal rezessiv; defekte Hefcidinsynthese  | Frühe Manifestation (<30 J.); erhöhte TS und Ferritin; schwere Eisenüberladung; Herzinsuffizienz; Hypopituitarismus   |
|                          | HH Typ 3<br>TFR2-bedingte HH  | 604250 | TFR2    | Erbgang: autosomal rezessiv; gestörte hepcidinvermittelte Ferroportinhemmung                                       | Erhöhte TS und Ferritin; klinisch ähnlich wie HFE-assoziierte HH; kann vermutet werden bei nachgewiesener Eisenüberladung auch bei erwachsenen und jüngeren Patienten und fehlender C282Y-Homozygotie |
| Ferroportinerkrankung    | HH Typ 4B<br>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   |
|                          | HH Typ 4A<br>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 Kupferzellen 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-assoziierte 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.