

Hereditäre Hämochromatose

Die **primäre hereditäre Hämochromatose** ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit. Sie ist in den meisten Fällen durch zwei Mutationen auf dem Hämochromatose-Gen (**HFE-Gen**) verursacht (Typ 1). Die Prävalenz dieser Form der hereditären Hämochromatose beträgt in Nordeuropa etwa 1 : 200.

Infolge eines Mangels des eisenregulierenden Hormons Hepcidin kommt es bei dieser Erkrankung zu vermehrtem Eisenexport aus den Zellen und gesteigerter intestinaler Eisenabsorption. Dies führt zu einer erhöhten Transferrinsättigung und dementsprechend zu vermehrter Eisenablagerung in den Parenchymzellen von Leber, Gelenken, Pankreas, Herzmuskel und Hypophyse. Nach jahrelangem Verlauf können Leberzirrhose, Diabetes, Kardiomyopathie und endokrinen Störungen auftreten (klassische Triade: Hauthyperpigmentierung, Diabetes mellitus, Leberzirrhose).

Nach der aktuellen Leitlinie (EASL 2022) reicht das alleinige Vorliegen einer krankheitsassoziierten genetischen Variante für die Diagnose nicht aus. Es muss eine erhöhte Transferrinsättigung (> 45 %) und eine Eisenüberladung der Leber aber weder eine Anämie noch eine Retikulozytose als Zeichen einer hämatologischen Erkrankung vorhanden sein.

Molekulargenetik der Hereditären Hämochromatose (Typ 1):

- Eine Punktmutation auf dem HFE-Gen führt zu einem Aminosäuretausch von Cystein zu Tyrosin (**C282Y**).
- Ca. 90 % der Patienten mit hereditärer Hämochromatose sind homozygote Träger dieser genetischen Variante. Jedoch entwickeln nur ca. 25% der Homozygoten eine manifeste Hämochromatose (**inkomplette Penetranz**).
- Darüber hinaus existiert eine weitere Mutation in Position 63 des HFE-Gens mit einem Histidin/Asparaginsäure-Austausch (**H63D**).
- Homozygotie für die H63D-Mutation scheint nur zu einer geringen Eisenakkumulation zu führen. Demgegenüber erkranken 1-2 % der „Compound Heterozygoten“ (kombinierte Heterozygotie C282Y/ H63D) an einer Hämochromatose. Bei begleitenden Risikofaktoren kann es bei diesen Genotypkonstellationen zu Eisenüberladung kommen.
- Heterozygotie für eine der beiden Mutationen ist nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert.

Neben der primären hereditären Hämochromatose werden die viel häufigeren **sekundären, erworbenen Formen der Eisenablagerung**, z. B. bei chronischen Anämien, bedingt durch ineffektive Erythropoese oder Hämolyse, aber auch nach häufigen Erythrozyten-Transfusionen, beim metabolischen Syndrom, bei Alkoholabusus oder fortgeschrittenen Lebererkrankungen, beschrieben.

Indikationen der molekulargenetischen Diagnostik:

- Erhöhung von Ferritin und Transferrinsättigung
- Unklare, isolierte, anhaltend erhöhte Transferrinsättigung
- Familienscreening Verwandte ersten Grades von C282Y/C282Y-Homozygoten
- Hinweis auf Endorganschäden/Eisenablagerung (z. B. Bronzediabetes)

Material:

- **Ferritin und Transferrinsättigung** Serum (nüchtern)
- **Molekulargenetischer Nachweis der C282Y- und H63D-Mutationen im HFE-Gen** EDTA-Blut, Untersuchung nach Gen-diagnostikgesetz - GenDG (Aufklärung und Einwilligungserklärung des Pat. erforderlich)

Die primäre Hämochromatose kann zudem durch seltene genetische Variationen im HFE-Gen oder Mutationen in anderen Genen (HJV, HAMP, TFR2, SLC40A1 und BMP6) verursacht werden.

Bei Patienten mit unauffälliger HFE-Basisdiagnostik sowie nachgewiesener schwerwiegender Eisenüberladung, unter Ausschluss sonstiger Leber- oder hämatologischer Erkrankungen, kann eine erweiterte molekulargenetische Diagnostik indiziert sein.

Nach Diagnose einer hereditären Hämochromatose und Berücksichtigung von hepatischen und extrahepatischen Manifestationen der Erkrankung sollte eine regelmäßige Aderlasstherapie zur Depletierung der Eisenüberladung erfolgen.

Literatur:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022 Aug;77(2):479-502.
2. Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis. Lancet. 2023 May 27;401(10390):1811-1821.
3. Pammer L, Schäfer B. Zu viel Eisen-State of the Art: EASL clinical practice guidelines zur Hämochromatose. J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2024;22:14-19.