

Hereditäre Hämochromatose

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

Infolge einer gesteigerten intestinalen Eisenabsorption kommt es bei dieser Erkrankung zur vermehrten Eisenablagerung in den Parenchymzellen von Leber, Pankreas, Herzmuskel und Hypophyse.

Nach jahrelangem Verlauf kann dies zu Leberzirrhose, Diabetes, Kardiomyopathie und endokrinen Störungen führen (klassische Triade: Hauthyperpigmentierung, Diabetes mellitus, Leberzirrhose).

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, bei Alkoholabusus oder fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen, beschrieben.

Molekulargenetik der Hereditären Hämochromatose (Typ 1):

- Eine Punktmutation auf dem HFE-Gen führt zu einem Aminosäuretausch von Cystein zu Tyrosin (**C282Y**).
- Zirka 85-90 % 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/Aspartat-Austausch (**H63D**).
- Heterozygotie für eine der beiden Mutationen ist nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Auch 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.
- Eine weitere Mutation, bei der Cystein Serin in Position 65 ersetzt (S65C), scheint dagegen klinisch kaum relevant zu sein.

Der molekulargenetische Nachweis einer hereditären Hämochromatose ermöglicht eine frühzeitige, präsymptomatische Diagnose.

Patienten können somit vor dem Auftreten von Krankheitserscheinungen einer Behandlung (z. B. Aderlass) zugeführt werden. Sie haben dann eine normale Lebenserwartung.

Literatur:

1. Cullis JO et al. Investigation and management of a raised serum ferritin, British Journal of Haematology, 2018, 181:331–340
2. Fitzsimons EJ et al. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update), British Journal of Haematology, 2018, 181:293–303
3. Golka K. et al. Hämochromatose, Zbl Arbeitsmed 2016, 66:171–180
4. Port G. et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH), European Journal of Human Genetics 2016, 24: 479–495

Indikationen der molekulargenetischen Diagnostik:

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

Material:

Ferritin und Transferrinsättigung
Serum (nüchtern)

Molekulargenetischer Nachweis C282Y und H63D
EDTA-Blut
Einwilligung nach GenDG erforderlich