

Hämochromatose

Markus Heim

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- 80–90% der hereditären Hämochromatosen (HH) werden durch Mutationen im Hämochromatose-Gen HFE verursacht.
- Die beiden wichtigsten HFE-Mutationen können mit einem Gentest bestimmt werden. Erwiesenermassen krankheitsrelevant sind einzig die homozygote C282Y/C282Y- und die compound heterozygote C282Y/H63D-Konstellation. Die Wertigkeit aller anderen Konstellationen ist entweder negativ oder zweifelhaft.
- Das Vorliegen eines homozygoten C282Y/C282Y- oder eines compound heterozygoten C282Y/H63D-Genotyps ist nicht gleichbedeutend mit HH. Nur etwa 10% der Individuen mit dieser Genkonstellation entwickeln im Verlauf Organschädigungen.
- Das «Eisenhormon» Hepcidin, welches in der Leber produziert wird und im Duodenum die Eisenaufnahme hemmt, hat eine zentrale Rolle im Eisenstoffwechsel.
- Die Therapie der HH wird mit Aderlässen durchgeführt. Dabei soll eine konsequente Depletierung der überschüssigen Eisenspeicher angestrebt werden. Dokumentiert wird die erfolgreiche Therapie mit der Bestimmung des Serumferritins, welches unter 200 µg/l sein sollte.

Einleitung

Die hereditäre Hämochromatose (HH, Synonym von genetischer Hämochromatose oder primärer Hämochromatose) ist eine vererbte Störung des Eisenstoffwechsels, bei der eine Eisenüberladung der Zellen in Leber, Pankreas, Herz, Gelenken und anderen Organen zu einer Funktionseinbusse und zu einer strukturellen Schädigung dieser Organe führt [1]. 80–85% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose sind homozygot für eine Mutation im HFE-Gen, welche eine Substitution von Tyrosin durch Cysteine an der Position 282 des HFE-Proteins verursacht (C282Y). Die Entdeckung des HFE-Gens im Jahre 1996 [2] hat eine intensive Forschungsaktivität stimuliert. In der Folge wurden verschiedene zusätzliche Mutationen in anderen Genen entdeckt, die auch eine Hämochromatose verursachen können, so dass heute in über 95% aller HH-Fälle der genetische Defekt bekannt ist.

Grosse epidemiologische Studien haben den natürlichen Verlauf der HH untersucht und aufgezeigt, dass nur etwa 10% der Individuen mit homozygoter HFE-C282Y-Konstellation im Verlauf von Jahrzehnten eine Endorganschädigung in Folge der Eisenüberladung erleiden. Die überwiegende Mehrheit hat zwar eine erhöhte

Transferrinsättigung und erhöhte Ferritinwerte, aber diese Eisenüberladung bleibt in einem Bereich, der auch im Langzeitverlauf nicht zur Organschädigung führt. In der klinischen Praxis ist es wichtig, die heutigen Möglichkeiten der genetischen Diagnostik gezielt einzusetzen und Patienten mit einem Risiko der Endorganschädigung mittels Aderlasstherapie präemptiv zu behandeln.

Eisenstoffwechsel

Normalerweise werden im Duodenum täglich 1–2 mg Eisen aufgenommen. Ebenso viel Eisen wird durch die physiologische Erneuerung von Haut und Schleimhäuten durch abgeschilferte und ausgeschiedene Zellen täglich wieder verloren. Die Eisenaufnahme wird durch Hepcidin, dem «Eisenhormon», reguliert. Hepcidin ist ein 25 Aminosäuren grosses Peptid, welches von den Hepatozyten ins Serum sezerniert wird. Hepcidin bindet an Ferroportin, den wichtigsten Eisenexporter in den Enterozyten und Makrophagen, und verursacht dessen Internalisierung und Inaktivierung (Abb. 1 [3]). Dadurch verbleibt das von den Enterozyten aus der Nahrung aufgenommene Eisen in diesen Zellen und wird mit ihnen im Rahmen der physiologischen Erneuerung der Duodenalschleimhaut über die Faeces ausgeschieden.

Bei Patienten mit einer HH liegt in aller Regel ein Mangel an Hepcidin vor, und es wird zu viel Eisen aus den duodenalen Enterozyten ins Blut abgegeben. Da die Eisenausscheidung nicht reguliert werden kann, führt eine vermehrte Eisenaufnahme unweigerlich zu einer Eisenakkumulation im Körper. Wichtigster Ort der Eisenspeicherung ist dabei die Leber, welche konsequenterweise auch das am häufigsten geschädigte Organ bei HH ist. Die Eisenkonzentration im Serum wird durch noch nicht genau bekannte Sensoren gemessen und über einen Signalübermittlungsweg in den Zellkern der Hepatozyten übermittelt (Abb. 1). Dabei spielt das Protein SMAD eine wichtige Rolle. SMAD wird durch einen Zelloberflächenrezeptor aktiviert, der wiederum durch BMP6 (*bone morphogenic protein 6*) stimuliert wird. Das aktivierte SMAD transloziert dann in den Zellkern, wo es das Hepcidin-Gen aktiviert. Alle bisher bekannten Hämochromatose-Gene haben eine (oft noch nicht genau verstandene) Funktion in diesem Signalübermittlungsweg. Das wichtigste, HFE, kann an den Transferrin-Rezeptor 1 (TfR1) und wahrscheinlich auch an TfR2 binden und beeinflusst damit die Aufnahme von Transferrin-gebundenem Eisen in den Hepatozyten



Markus Heim

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

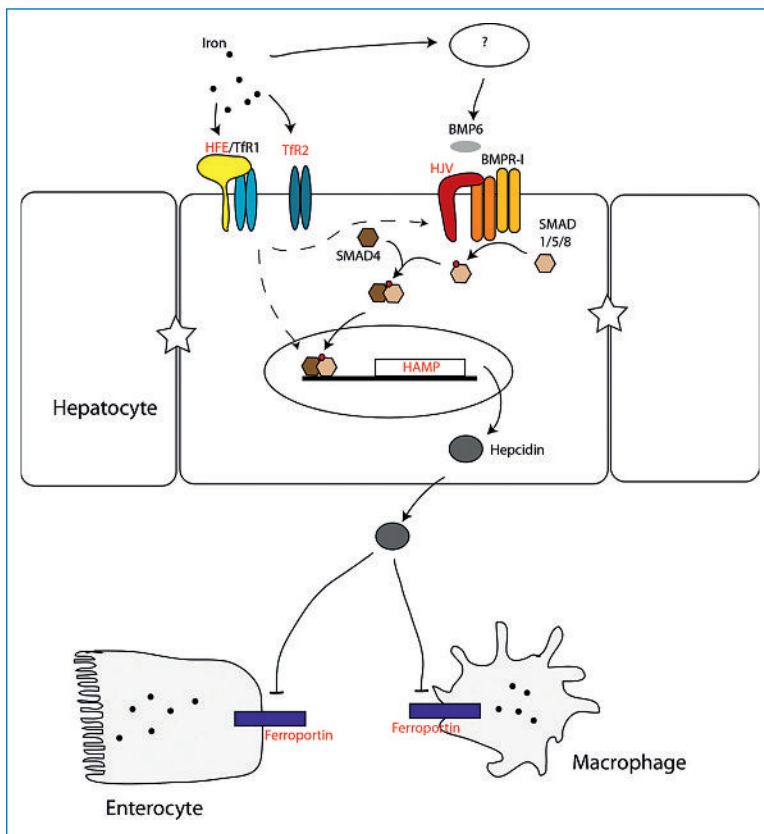


Abbildung 1

Regulation der Eisenaufnahme durch Hepcidin.

Hepcidin ist das Peptidprodukt des HAMP-Gens. Hepcidin wird von Hepatozyten ins Blut abgegeben. Hepcidin bindet und inaktiviert den Eisentransporter Ferropo- tin, der für den Eisenexport aus den Enterozyten ins Blut verantwortlich ist. Die Synthese von Hepcidin in den Hepatozyten wird durch den Transkriptionsfaktor SMAD kontrolliert. Dieser ist wiederum reguliert durch Signalübermittlungswege, welche die Eisenkonzentration im Blut messen und übermitteln. Das HFE-Protein bindet an den Transferrin-Rezeptor 1 (TfR1) und wahrscheinlich auch an TfR2. TfR1 und TfR2 binden Transferrin, das wichtigste Serumprotein für den Eisenexport. *Bone morphogenic protein 6* (BMP6) wird durch noch unbekannte Signalwege durch hohe Eisenkonzentrationen induziert und aktiviert den BMP-Rezeptor (BMPR). Hemojuvelin (HJV) ist ein Bestandteil dieses Rezeptors. SMAD1/5/8 und SMAD4 bilden ein Heterodimer, translozieren in den Zellkern und binden an den Promotor des HAMP-Gens. SMAD induziert die Transkription des HAMP-Gens und damit die Produktion von Hepcidin.

(Abb. 1). Die C282Y-Mutation von HFE beeinflusst diese Interaktion mit TfR1 indirekt, indem sie die Bindung von HFE zu β -Mikroglobulin reduziert. β -Mikroglobulin ist wichtig für den Transport von HFE an die Zelloberfläche.

Ursachen und Klassifikation der Eisenspeicherkrankheiten

Bei der Abklärung von erhöhter Transferrinsättigung oder erhöhtem Ferritin ist es wichtig, sekundäre Eisenüberladungen von vererbten Eisenspeicherkrankheiten zu unterscheiden (Tab. 1 [↩](#)). Sekundäre Eisenüberladungen werden verursacht durch Anämien mit gestörter Blutbildung im Knochenmark, durch regelmässige Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und durch verschiedene chronische Leberkrankheiten. So haben z.B. Patienten mit alkoholischer oder nichtalkoholischer Fettleberkrankheit, mit chronischer Hepatitis B

und mit chronischer Hepatitis C häufig erhöhte Werte für Transferrinsättigung und Ferritin. Die Ursachen sind nicht restlos geklärt, aber sehr wahrscheinlich ist eine Hemmung der Hepcidinsekretion ein wichtiger Faktor. Bei Thalassämia major, sideroblastischer Anämie, chronisch hämolytischen Anämien und aplastischer Anämie wird die Hepcidinsynthese ebenfalls gehemmt, und es kommt zu vermehrter Eisenaufnahme aus dem Duodenum. Zudem erhalten diese Patienten häufig Erythrozytentransfusionen und dadurch eine regelmässige parentale Eisenzufuhr.

Die vererbten Eisenspeicherkrankheiten werden in der Gruppe der hereditären Hämochromatosen (HH) zusammengefasst. Dabei wird weiter zwischen HFE-assoziierten und Nicht-HFE-assoziierten HH unterschieden. 85–90% der Patienten mit HH haben eine HFE-assoziierte Form. Diese Patienten sind in der Regel homozygot für die C282Y-Mutation. Selten kann auch eine compound heterozygote Situation C282Y/H63D oder C282Y/S65C einer HH zugrunde liegen. Ein heterozygotes Vorliegen der C282Y (C282Y/wildtype) ist ebenso wenig ein Risiko für eine HH mit Organschädigung wie die homozygote H63D- oder S65C-Mutation. Diese genetischen Konstellationen können zwar mit erhöhter Transferrinsättigung und/oder erhöhtem Ferritin einhergehen, verursachen aber keine klinisch relevante Organschädigung durch Eisenüberladung.

Ursachen der nicht-HFE-assoziierten HH sind Mutationen in den Genen für Hemojuvelin (HJV), Transferrin Rezeptor 2 (TfR2), Ferropo- tin (SLC40A1) und Hepcidin (HAMP). Alle diese Proteine sind involviert in die Regulation der Eisenaufnahme (Abb. 1), und man geht davon aus, dass die entsprechenden Mutationen in diesen Genen die Funktion dieser Proteine stören, auch wenn die genauen Mechanismen häufig noch unklar sind [4].

Pathophysiologie und Klinik der hereditären Hämochromatose

Die zentrale Rolle des «Eisenhormons» Hepcidin für die Pathophysiologie der Eisenüberladung wurde in den letzten Jahren zunehmend bestätigt [5]. Mit Ausnahme der Ferropo- tin-Mutation findet sich in allen Formen der HH (Tab. 1) eine pathologisch tiefe Expression von Hepcidin. Die dadurch verursachte verminderte Hemmung der Eisenaufnahme im Duodenum führt zur Eisenüberladung. Je ausgeprägter der Hepcidinmangel ist, desto schwerer wird die Eisenüberladung und desto früher manifestiert sich die Krankheit. Bei der juvenilen Hämochromatose mit einem Manifestationsalter von 15 bis 20 Jahren liegt ein schwerer Hepcidinmangel vor, der durch Mutationen im Hepcidin-Gen oder im Hemojuvelin-Gen verursacht wird. HFE-assoziierte Hämochromatosen (C282Y/C282Y und C282Y/H63D) manifestieren sich, wenn überhaupt, erst nach dem 40. Lebensjahr. Die überwiegende Mehrheit der Individuen mit diesen HFE-Mutationen entwickelt in der Tat nie klinische Symptome und hat keinerlei Organschädigungen. Es ist also wichtig, die HFE-Mutationen nicht mit einer klinisch relevanten Krankheit gleichzusetzen.

Man unterscheidet drei Stadien der Progression beim Vorliegen einer typischen HFE-Genkonstellation (C282Y/C282Y und C282Y/H63D): Stadium 1 bezeichnet das Vorliegen der Genmutationen ohne irgendwelche Zeichen der Eisenüberladung (also normale Transferrinsättigung und normales Ferritin); Stadium 2 zeigt einen abnormen Serum-Eisenstatus, aber keine Organschädigung; im Stadium 3 liegen zusätzlich Organschädigungen vor (z.B. Leber, endokrine Organe, Herz, Gelenke). Wie oben ausgeführt, durchlaufen nicht alle Patienten

alle drei Stadien. Etwa 30% bleiben im Stadium 1, 60% im Stadium 2, und nur 10% entwickeln eine Krankheit im eigentlichen Sinn. Bei Letzteren steht die Schädigung der Leber im Vordergrund. Im fortgeschrittenen Stadium haben die Patienten eine Leberzirrhose, Diabetes und ein typisches Hautkolorit («Bronzediabetes»). Andere Organe wie die Gelenke, Hoden und Herz können betroffen sein, und neben Müdigkeit und Schmerzen im rechten Oberbauch sind deshalb Arthralgien (typischerweise im zweiten und dritten Metacarpo-Phalangeal-Gelenk), Chondrokalzinosen, Impotenz, verminderte Libido und eingeschränkte Leistungsfähigkeit die typischen Symptome und Zeichen der fortgeschrittenen Hämochromatose. Viele dieser Symptome können auch andere Ursachen haben. Ein HFE-Genetest sollte aber bei der Abklärung der Differentialdiagnose dieser Symptome in Erwägung gezogen werden.

Diagnose

Die Diagnose der hereditären Hämochromatose (HH) beruht auf dem Nachweis der HFE-Genmutationen in der C282Y/C282Y- oder der C282Y/H63D-Konstellation bei erhöhten Werten für Transferrinsättigung und Ferritin. Dies gilt für 80–85% der Patienten mit HH. Die Diagnosestellung ist komplexer bei den Nicht-HFE-assoziierten Formen der HH und beruht dort auf dem Nachweis von Mutationen in den anderen Genen (siehe oben und Tab. 1) in spezialisierten Labors und häufig auch auf einer Leberbiopsie. Die Leberbiopsie ist zur Diagnose der HFE-assoziierten HH nicht mehr notwendig, aber zur Stadiumbestimmung bei HH trotzdem häufig sinnvoll. Gemäss den Richtlinien der AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) wird eine Leberbiopsie bei C282Y/C282Y- oder C282Y/H63D-Genotyp empfohlen, wenn erhöhte Transaminasen (ALAT, ASAT) und/oder ein Ferritinwert von über 1000 µg/l vorliegt [6]. Es wichtig, eine Zirrhose zu diagnostizieren, weil Patienten mit einer Zirrhose auch nach konsequenter Aderlasstherapie immer noch ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom haben und deshalb in ein Surveillance-Programm aufgenommen werden sollten.

Screening von Familien

Alle Geschwister und die Eltern von Patienten mit bekannter HH sollten gescreent werden. Auch die Kinder können mittels *HFE*-Genetest und Serum-Eisenstatus abgeklärt werden. Alternativ kann auch beim anderen leiblichen Elternteil ein *HFE*-Genetest durchgeführt werden. Zeigt sich dort nämlich ein homozygoter Wildtyp für die C282Y- und H63D-Mutation, ist eine HH bei allen Kindern ausgeschlossen.

Behandlung

Die Behandlung der HH ist und bleibt die Aderlasstherapie. Die Indikation zur Aderlasstherapie ist gegeben,

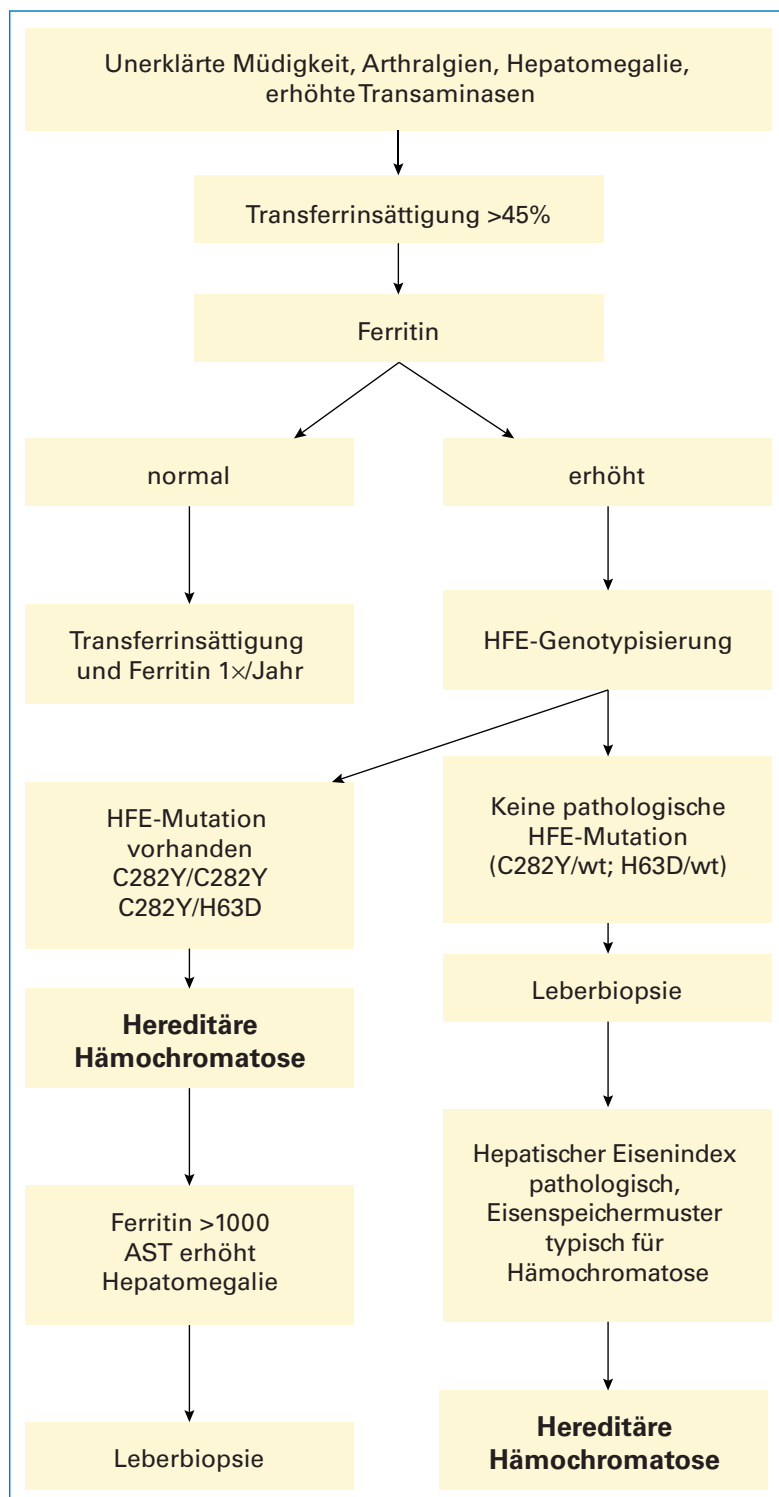


Abbildung 2
Abklärungsstrategie bei Verdacht auf hereditäre Hämochromatose.

wenn erhöhte Ferritinwerte bei typischer genetischer Konstellation vorliegen oder wenn die Diagnose einer nicht-HFE-assoziierten HH gestellt wurde. Bei deutlich

erhöhtem Ferritin (>1000 µg/l) sollten anfänglich 1–2 Einheiten Blut pro Woche entnommen werden (1 Beutel enthält etwa 200–250 mg Eisen), bis das Ferritin unter 200 µg/l sinkt. Der Hämoglobinwert sollte unter dieser Therapie nicht unter 80% des Ausgangswertes abfallen. Ansonsten sollte das Intervall zwischen den Aderlässen verlängert werden. Nach Erreichen des Ferritin-Zielwertes wird eine Erhaltungstherapie mittels Aderlässen durchgeführt, um den Ferritinwert unter 200 µg/l zu halten. Das Intervall zwischen den Aderlässen variiert dabei von einigen Wochen bis zu 1- bis 2-mal pro Jahr. Einige wenige Patienten brauchen aus unbekanntem Gründen keine Erhaltungstherapie.

Tabelle 1. Ursachen erhöhter Werte für Transferrin und Ferritin.

Hereditäre Hämochromatose

- HFE-assoziiert
 - C282Y/C282Y
 - C282Y/H63D
 - Andere HFE-Mutationen
- Nicht-HFE-assoziiert
 - Hemojuvelin
 - Transferrin Rezeptor 2 (TfR2)
 - Ferroportin (SLC40A1)
 - Hepcidin (HAMP)

Sekundäre Eisenüberladung

- Eisen-speichernde Anämien
 - Thalassaemia major
 - Sideroblastische Anämie
 - Chronische hämolytische Anämie
 - Aplastische Anämie
 - Pyruvatkinase-Defizienz
- Parenterale Eisenüberladung
 - Erythrozytentransfusionen
 - Parenterale Eisentherapie
 - Langzeit-Hämodialyse
- Chronische Leberkrankheiten
 - Chronische Hepatitis C
 - Chronische Hepatitis B
 - Alkoholische Leberkrankheit
 - Nicht-alkoholische Fettleberkrankheit
- Porphyria cutanea tarda

Andere

- Neonatale Hämochromatose (kongenitale Alloimmunhepatitis)
- Kongenitale Atransferrinämie
- Acoeruloplasminämie

Korrespondenz:

Prof. Markus Heim
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
markus.heim@unibas.ch

Literatur

- 1 Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2000;33:485–504.
- 2 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*. 1996;13:399–408.
- 3 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090–3.
- 4 Pietrangolo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139:393–408, 408 e391–2.
- 5 Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122:78–86.
- 6 Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:328–43.

CME www.smf-cme.ch

1. Das Ferritin einer 55-jährigen Frau wird wegen chronischer Müdigkeit bei Verdacht auf Eisenmangel bestimmt. Dabei zeigt sich ein Ferritinwert von 700 µg/l. Sie denken in der Differentialdiagnose an eine Hämochromatose und veranlassen als Nächstes folgende Untersuchung:

- A Bestimmung von Transferrinsättigung und Ferritin im Serum.
- B HFE-Genotypisierung.
- C Bestimmung des Serumeisens.
- D Leberbiopsie.
- E MRI des Abdomens mit Frage nach dem Eisengehalt in der Leber.

2. Sie haben bei der Patientin von Frage 1 eine Transferrinsättigung von 85% und homozygote C282Y-Genkonstellation gefunden. Damit ist die Diagnose der HFE-assoziierten Hämochromatose gestellt. Die Patientin möchte von Ihnen wissen, ob auch andere Mitglieder ihrer Familie betroffen sein könnten. Beide Eltern der Frau leben. Sie hat zwei Brüder und eine Schwester im Alter zwischen 48 und 54 sowie drei eigene Kinder im Alter von 25 bis 32. Sie empfehlen folgende Abklärungen, *ausser*:

- A Transferrinsättigung beim Ehemann.
- B HFE-Genotypisierung beim Ehemann.
- C Transferrinsättigung bei beiden Eltern.
- D Transferrinsättigung bei allen Geschwistern.
- E HFE-Genotypisierung und Ferritinbestimmung bei allen Geschwistern mit erhöhter Transferrinsättigung.