

LABORINFORMATION

Dezember 2012

Hämochromatose - Abklärung einer häufigen Stoffwechselerkrankung

Die hereditäre Hämochromatose (HH) Typ 1 ist mit einer Prävalenz von 2-5/1000 die häufigste angeborene, möglicherweise lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung in Populationen keltischer Abstammung (Skandinavien, Nord-Europa, Großbritannien). Bei den Betroffenen kommt es durch eine erhöhte Eisenresorption im Dünndarm sukzessive zur Eisenanreicherung in verschiedenen Organen, insbesondere in der Leber. Klinische Symptome treten zumeist zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt auf, wobei Männer i.d.R. stärker betroffen sind als Frauen. Bei frühzeitiger Diagnose ist die Erkrankung gut therapierbar, unbehandelt führt sie häufig zu Leberzirrhose, Lebertumoren, Diabetes mellitus und/oder Herzrhythmusstörungen.

Genetik:

Die Vererbung der hereditären Hämochromatose Typ 1 erfolgt autosomal-rezessiv. Im entsprechenden HFE-Gen findet sich bei 85-90% der Betroffenen eine **Homozygotie für den C282Y-Polymorphismus**, bis zu 6 % der europäischen Fälle sind mit einer **C282Y/H63D Compound-Heterozygotie** assoziiert. Die überwiegende Mehrheit der **C282Y Homozygoten** entwickelt im Laufe des Lebens auffällige Eisenserumparmetre bis hin zu einer klinisch manifesten Hämochromatose, wobei die Angaben zur genauen Penetranz in der Literatur stark schwanken. Für **C282Y/H63D Compound-Heterozygote** wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit 1-2 % angegeben, für **H63D Homozygote** ist diese gering. Bei Homozygotie für einen weiteren, seltenen **S65C-Polymorphismus** oder kombinierte Heterozygotien für **C282Y/S65C** und **H63D/S65C** wird nur ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko gefunden.

Insgesamt sind mehr als 20 verschiedene HFE Kandidatenmutationen mit hereditärer Hämochromatose Typ 1 assoziiert, deren genaue klinische Bedeutung und Prävalenz ist jedoch nicht in allen Fällen bekannt ist.

Vorgehen:

Um irreversible Spätschäden zu vermeiden ist eine möglichst frühe Diagnosestellung anzustreben. Hauptsymptome der Hämochromatose sind eine Lebervergrößerung, das Auftreten eines Diabetes mellitus sowie eine dunkle Hautpigmentierung. Oft wird bei Betroffenen aber auch als Erstes eine Herzrhythmusstörung auffällig. Allgemeiner Symptome

wie starke Müdigkeit, Reizbarkeit, depressive Verstimmung, Infektanfälligkeit, nachlassende Libido und atypische Gelenksbeschwerden oder eine Hypothyreose können ebenfalls auf eine Hämochromatose hindeuten. Zur weiteren Abklärung empfiehlt sich die Laborbestimmung von Serumferritin, Transferrinsättigung und Serumeisen. Bei auffälligen Befunden (z.B. Transferrinsättigung > 45 %, erhöhtes Ferritin, typischerweise > 1000 µg/l, Serum Fe > 30 µmol/l) ist eine molekulargenetische Untersuchung des HFE-Gens (insbesondere C282Y, H63D) indiziert.

Bei klinisch gesicherter Hämochromatose ist darüber hinaus eine weitergehende Mutationsanalyse gerechtfertigt, wenn aufgrund des ethnischen Hintergrunds der Verdacht auf Vorliegen einer anderen Mutation besteht, oder wenn bei einem Patienten mit Heterozygotie für C282Y weitere Faktoren (wie z.B. Transferrinsättigung > 50% und Ferritinwert > 200 µg/l; positive Leberbiopsie) auf eine **hereditäre Hämochromatose** hindeuten bzw. generell, wenn das Vorliegen einer hereditären Hämochromatose durch eine Leberbiopsie bestätigt wurde.

Ist eine Mutation im HFE-Gen nachgewiesen worden, sollten auch alle Verwandten zumindestens ersten Grades auf den Defekt hin untersucht werden.

Therapeutisch lässt sich eine Hämochromatose durch wiederholte Aderlässe behandeln, wobei der Ferritinspiegel in der Erhaltungsphase in einem Bereich von 20-50 µg/l liegen sollte. Bei asymptomatischen Anlageträgern sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Transferrin-Sättigung und des Ferritins indiziert.

Hinweis:

Die molekulargenetische Diagnostik erfolgt aus 2-5 ml EDTA-Blut.

Nach Gendiagnostikgesetz benötigen wir eine Einverständniserklärung des Patienten.

Ausnahmekennziffer: 32010

Literatur

- Bacon et al. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011; 54(1): 328-343.
- Aguilar-Martinez et al. Iron overload in HFE C282Y heterozygotes at first genetic testing: a strategy for identifying rare HFE variants. Haematologica. 2011;96(4):507-14

www.labor-staber.de



- Gabriel and Stuhmann-Spangenberg, medgen 18 (2006) Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik der Hereditären Hämochromatose,
- Stuhmann et al., Clinical utility gene card for: Haemochromatosis [HFE] Eur J Hum Genet. 2010; 18(9)
- Rochette et al. Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. Am J Hum Genet 1999, 64(4): 1052-1062