

Hämochromatose: wann genetisches Screening?

Karl Hermann Wiedmann

Durch die Identifikation des Hämochromatose-Gens hat sich ein neuer Blick auf eine alte Krankheit eröffnet, die bereits 1898 als klinische Einheit von Zirrhose, Diabetes mellitus und Bronzepigmentierung der Haut beschrieben wurde. Die autosomal rezessive Vererbung der Hämochromatose wurde 1935 erkannt.

Die molekulargenetischen Befunde revolutionieren die Diagnostik der Hämochromatose und führen zu einem zunehmend tieferen Verständnis der Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels. Die klassische Variante der genetischen Hämochromatose beruht auf einem auf dem Chromosom 6 lokalisierten Gendefekt des HFE-Gens (Typ 1 der hereditären Hämochromatose). Dieser vorwiegend bei Menschen keltischer Abstammung vorkommende Defekt führt zu einer vermehrten Eisenresorption aus dem Dünndarm mit nachfolgender Eisenablagerung in verschiedenen Organen, besonders Leber, Herz, Pankreas, endokrine Organe, Haut und deren langsamen Zerstörung. Bei 90% der Patienten mit Hämochromatose in Deutschland liegt eine homozygote Punktmutation (Cys282Tyr) in diesem HFE-Gen vor. Eine zweite Mutation (His63Asp) wird bei 5 bis 10% der Hämochromatose-Patienten gefunden. Andere seltene Mutationen im HFE-Gen (z.B. S65C) sind in ihrer Wertigkeit kontrovers diskutiert. Weitere noch unentdeckte Mutationen sind vermutlich vorhanden.

Die Hämochromatose Typ 1 ist die häufigste angeborene Stoffwechselstörung in unseren Breiten. Die Prävalenz der homozygoten Merkmalsträger beträgt 1 :200 (ist also 10 mal höher als die Mukoviszidose!), die der heterozygoten Merkmalsträger 1 : 10. Eine manifeste Hämochromatose findet sich aber nur in 1 : 1 000. Das Vorliegen der Konstellation eines homozygoten Trägers der Cys282-Mutation bedeutet also nicht, dass diese in jedem Fall zu einer phänotypischen Ausprägung der Erkrankung führt. Es ist augenblicklich nicht klar, wer durch diese Mutation krank wird. Zahllose Faktoren wie Alkohol, Blutverluste (Menstruation), Diät spielen bei der Ausprägung der Erkrankung eine Rolle.

Heterozygote Merkmalsträger (Cys282Tyr) exprimieren die Erkrankung nicht, ebenso auch nicht die alleinige Mutation His63Asp. Dagegen sind 1 bis 2% von Personen mit zusammengesetzter Heterozygotizität von Cys282Tyr und His63Asp (Compound-Heterozygotizität) zur Krankheitsexpression prädisponiert.

Inzwischen sind weitere genetisch definierte Formen der Hämochromatose beschrieben, an die zu denken ist, wenn die klassische Konstellation Typ 1 negativ ist.

Dazu gehört die juvenile Form (Typ 2a und 2b), die häufig vor dem 30. Lebensjahr manifest wird und oft mit schweren Kardiomyopathien und Hypogonadismus einhergeht. Die Typ 3 genannte Form beruht auf einem Gendefekt des Transferrinrezeptors 2. Klinische Folgen und histologische Veränderungen sind dem Typ 1 sehr vergleichbar. Der Typ 4 wird als einziger autosomal dominant vererbt. Der Gendefekt betrifft das Eisen-transportprotein Ferroportin. Deutliche Hyperferritinämie bei nur geringer Erhöhung der Transferrinsättigung sind charakteristisch. Bei diesem wohl häufigen Defekt kommt es vorwiegend zu einer Übersättigung der RES von Leber und Milz.

Die Hämochromatose ist eine tödlich verlaufende Erkrankung, die bei frühzeitiger Entdeckung so effektiv behandelbar ist, dass die Betroffenen eine normale Lebenserwartung haben. Deshalb ist eine möglichst frühe Entdeckung der Erkrankung entscheidend.

1. Eine Hämochromatose muss als Ursache immer ausgeschlossen werden, wenn erhöhte Leberwerte, eine Hepatomegalie, aber auch unklare Gelenksbeschwerden, Kardiomyopathien und Potenzstörungen vorliegen. Desweiteren ist die Hämochromatose-Diagnostik auf Risikogruppen auszuweiten! Bei 1 bis 2% der Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus und bei 3 bis 15% der Patienten mit einer Leberzirrhose liegt ursächlich eine Hämochromatose vor. Obwohl es sich dabei nicht mehr um eine Frühdiagnose handelt, ist die richtige Diagnose immer noch für die weitere Prognose von

Konsequenz.

Auch wenn die genetischen Tests die Diagnostik der Hämochromatose entscheidend beeinflussen, spielt der biochemische Nachweis eines veränderten Eisenstoffwechsels (Ferritin über 300 ng/ml, Transferrin-Sättigung über 50%) eine entscheidende Rolle. Findet sich bei einer solchen Konstellation eine Homozygotie für Cys282Tyr oder eine zusammengesetzte Heterozygotie Cys282/His63, ist die Diagnose der Hämochromatose gesichert. Fehlt diese genetische Konstellation bei gleichzeitigem Vorliegen einer eindeutigen Eisenüberladung, ist eine weitere Diagnostik mittels Leberbiopsie (Quantifizierung des Lebereisens, histologische Eisenverteilung) notwendig. Zunehmend wird auch bei diesen Personen ohne Nachweis der Mutationen im HFE-Gen nach den inzwischen weiteren bekannten Mutationen zu suchen sein, die die Hämochromatose-Typen 2, 3 und 4 charakterisieren.

2. Bei Familienuntersuchungen sollen neben den Geschwistern alle Verwandten 1. Grades aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung mit einbezogen werden. Bei dabei neu entdeckten homozygoten (Cys282Tyr) Personen ist prophylaktisch eine Aderlasstherapie einzuleiten. Bei heterozygoten Merkmalsträgern besteht nur ein minimales Risiko einer signifikanten und behandelbaren Eisenüberladung.

3. Ein Screening der Allgemeinbevölkerung ist aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung und der vorhandenen billigen Therapie als kostengünstig einzustufen. Unklar ist, ob primär die Transferrin-Sättigung/Ferritinwerte oder der Gentest (Cys282Tyr) anzuwenden sind. In Populationsstudien zeigt sich eine hohe Prävalenz von Cys282 mit normalen Ferritinwerten, so dass die Expression der Erkrankung vermutlich geringer ist als bisher angenommen. Möglicherweise ist die Bestimmung der Transferrin-Sättigung und des Ferritins, gefolgt vom Gentest, die Empfehlung der Zukunft.

Prof. Dr. med. K. H. Wiedmann