

Hämochromatose

Wenn Eisen zum Problem wird

Die hereditäre Hämochromatose (auch primäre oder genetische Hämochromatose genannt) ist eine vererbte Störung des Eisenstoffwechsels, bei der es zu einer toxischen Eisenakkumulation im Parenchym verschiedener Organe wie Leber, Herz und endokrinen Drüsen kommt. Sie steht somit im Gegensatz zur sekundären Siderose, bei welcher es sich um eine erworbene Eisenüberladung durch Blutprodukte oder hämatopoietische Erkrankungen handelt.

Die Hämochromatose kann durch Mutationen in jedem der im Eisenstoffwechsel involvierten Gene (meistens HFE Gen (>90%), selten Transferrin-Rezeptor2, Hemojuvelin, Hpcidin, Ferroportin) verursacht werden. HFE Mutationen werden autosomal rezessiv vererbt. Mit einer Prävalenz von 1:200 bis 1:300 ist die Hämochromatose die häufigste monogenetische Erbkrankheit in Nordamerika und Europa. Während die meisten Formen frühzeitig im Labor erkannt werden und somit asymptomatisch verlaufen, kommt es in Spätstadien zur typischen Manifestation des Bronzediabetes mit Hyperpigmentation der Haut, Diabetes mellitus und Leberzirrhose. Einmal diagnostiziert, ist die Therapie einer Hämochromatose in der Regel simpel, kostengünstig und äusserst effizient.

Pathophysiologie

Die intestinale Absorption ist die einzige physiologische Möglichkeit zur Aufnahme von Eisen. Im steady-state wird diese über Feedback-Mechanismen so kontrolliert, dass sich unkontrollierter Eisenverlust (Abschilferung von Epithelzellen der Haut sowie des Darmes, Menstruationsblutung) und Eisenaufnahme die Waage halten. Es müssen täglich 1–2 mg Eisen ersetzt werden, eine kleine Menge im Vergleich zu den Eisenspeichern von 3–5 g sowie des Bedarfs an 20–25 mg für die tägliche Produktion von Erythrozyten und den Zellmetabolismus. Der Grossteil wird über das Recycling von Blutbestandteilen

(RES) bereitgestellt. Die Grenzen zwischen Eisenbedarf und -absorption sind sehr eng und ein Überangebot an Eisen muss aufgrund dessen Toxizität verhindert werden. Abbildung 1 zeigt vereinfacht die intestinale Eisenabsorption sowie deren Kontrollmechanismen.

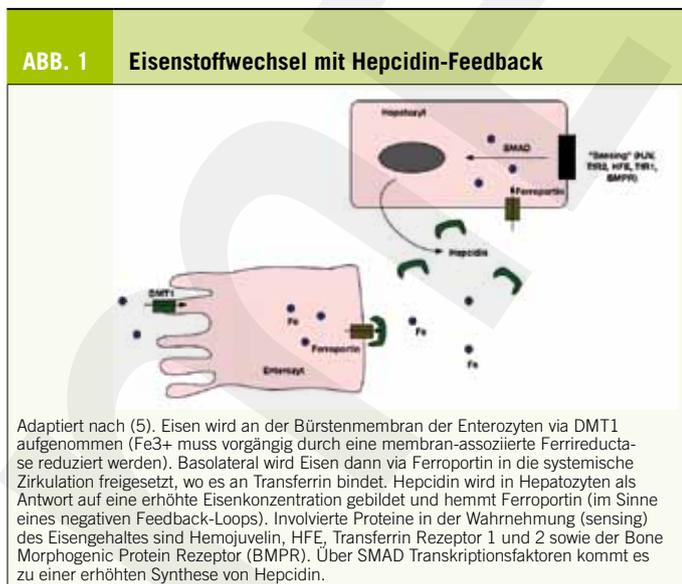
Das in der Leber produzierte Hpcidin ist dabei das wichtigste Regulationsprotein. Über bis anhin nicht im Detail verstandene Eisensensoren in den Hepatozyten führt ein erhöhtes Eisenangebot zu einer vermehrten Synthese von Hpcidin. Hpcidin seinerseits bindet sich an Ferroportin, das an der basolateralen Membran von Enterozyten und Makrophagen exprimiert wird. Dies resultiert in einer Internalisierung von Ferroportin. Das absorbierte Eisen kann somit nicht mehr aus den Zellen ausgeschleust werden und verbleibt z.B. in den Enterozyten und wird bei deren Abschilferung via Faeces ausgeschieden. Im Sensing des Eisengehaltes spielt HFE eine zentrale Rolle; Mutationen im HFE Gen führen zu einer verminderten Wahrnehmung des Eisengehaltes und konsekutiv zu einer verminderten Hpcidin-Synthese. Der negative Feedback-Loop entfällt und die Enterozyten transportieren das Eisen unkontrolliert in die systemische Zirkulation.



Dr. med. Thomas Greuter
Zürich



Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt
Zürich



Klinik

In den meisten Fällen und insbesondere in Frühstadien verläuft die Hämochromatose komplett asymptomatisch. Symptome treten in der Regel erst ab einer Akkumulation von 15–50 g Eisen auf und sind ab der 5. Lebensdekade zu erwarten. Verschiedene Einflussfaktoren wie Alter, Ernährung oder andere Genmutationen führen dazu, dass es bei nur 10% der Patienten zu Organschädigungen kommt. Männer erleiden häufiger eine signifikante Eisenakkumulation, während bei Frauen die Menstruationsblutung zu einem höheren physiologischen Eisenverlust führt. Die Klinik einer symptomatischen Hämochromatose ist sehr unspezifisch. So kann es zu einer allgemeinen Schwäche, Fatigue oder einem Gewichtsverlust kommen. Spezifischere Symptome treten erst spät im Krankheitsverlauf auf und hängen von den betroffenen Organen ab. Eisenakkumulation in Gelenken führt zu Arthralgien, im Herzen zu einer Kardiomyopathie mit/ohne Zeichen der Herzinsuffizienz oder zu Rhythmusstörungen, in der Haut zu einer typischen bronzenen

Pigmentierung, im Pankreas zu einer endokrinen Insuffizienz (Diabetes mellitus), in der Hypophyse zu einem Hypogonadismus (Libidoverlust, Hodenatrophie, Gynäkomastie) und in der Schilddrüse zu einer Unterfunktion. In der Leber als klassisch involviertes Organ kommt es zu Beginn zu einer unspezifischen Erhöhung der Leberenzyme sowie zu einer Hepatomegalie. Die typische periportale Ablagerung von Eisen führt zu einer Fibrose, welche letztendlich in einer Zirrhose mit all ihren Komplikationen (portale Hypertonie, Leberinsuffizienz und hepatozelluläres Karzinom (HCC)) resultieren kann. Durch eine frühzeitige und adäquate Therapie der Hämochromatose können sich Hepatomegalie, erhöhte Leberenzyme, Hautverfärbung, Kardiomyopathie sowie Rhythmusstörungen teilweise zurückbilden. Die übrigen Organschädigungen sind in der Regel irreversibel. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass eine erfolgreiche Aderlasstherapie bei bereits vorhandener Leberzirrhose das HCC Risiko nicht beeinflusst. Diese Patienten müssen in ein HCC Screening-Programm mit 6-monatlichen Sonographie- und AFP-Kontrollen eingeschlossen werden.

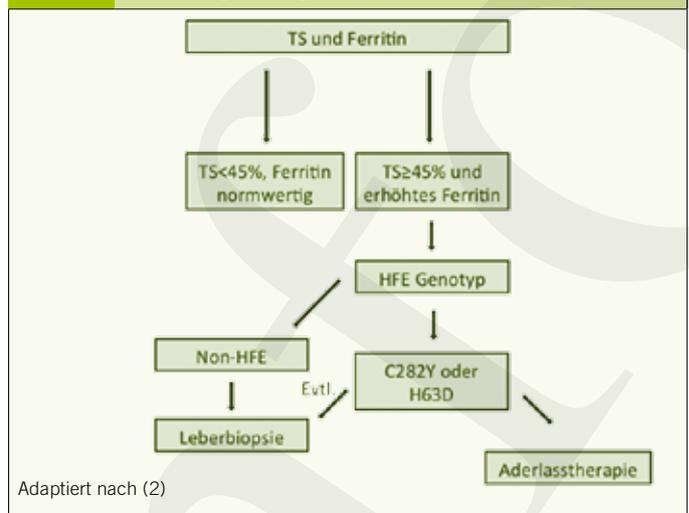
Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnose ist zur Prävention von irreversiblen Organkomplikationen und in Anbetracht der einfachen Therapiemöglichkeiten essentiell. Eine Hämochromatose soll in folgenden Patienten aktiv gesucht werden: 1) Patienten mit erhöhten Leberenzymen, 2) Patienten mit anderen Lebererkrankungen, 3) Patienten mit Symptomen passend zu einer Hämochromatose, 4) Patienten mit einem Verwandten ersten Grades, welcher an einer Hämochromatose leidet. Die Abklärung beinhaltet als ersten Schritt die Bestimmung der Nüchtern-Transferrin-Sättigung (TS) sowie von Ferritin. Bei einer TS von < 45% sowie einem normwertigen Ferritin sind keine weiteren Abklärungen indiziert. Die Normwerte für Ferritin unterscheiden sich nach Geschlecht: bei Männern liegt der cut-off bei 300, bei Frauen bei 200 µg/L. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich bei Ferritin (wie beim CRP) um ein Akut-Phasen-Protein handelt und somit falsch hohe Werte vorliegen können. Bei erhöhter TS, jedoch normwertigem Ferritin kann eine Hämochromatose nicht ausgeschlossen werden; Kontrollen von Ferritin und TS sind jährlich indiziert. Zeigen sich sowohl TS als auch Ferritin erhöht, ist eine HFE Genotypisierung empfohlen. Hierin wird nach den zwei Mutationen C282Y und H63D gesucht. Diese zeigen sich für über 90% der Hämochromatosen verantwortlich. Können diese nicht nachgewiesen werden, muss an seltenere Formen der hereditären Hämochromatose gedacht werden; eine Leberbiopsie ist indiziert. Typisch findet sich hierin eine periportale Eisenablagerung. Hinweisend für das Vorliegen einer Hämochromatose ist ein Eisenindex von > 1.9, welcher sich aus Eisengehalt und Alter berechnet. Sind Ferritin und Leberenzyme bei nachgewiesener HFE Mutation deutlich erhöht, hat auch hier die Leberbiopsie zum Grading der Leberfibrose ihren Stellenwert (siehe Abb. 2). Bei positiver Familienanamnese kann eine direkte HFE Diagnostik mit dem Patienten diskutiert werden. Für Kinder von Hämochromatose Patienten ist eine HFE Genotypisierung des nicht erkrankten Elternteils ausreichend. Bei einem normalen Resultat ist das Kind heterozygot und somit keinem erhöhten Risiko ausgesetzt.

Therapie

Sofern die Diagnose richtig gestellt ist, ist die Therapie der Hämochromatose mittels Aderlass einfach, billig und äusserst effizient. Der Beginn einer Therapie nur aufgrund erhöhter Ferritinwerte

ABB. 2 Abklärungsstrategie bei Verdacht auf Hämochromatose



ohne weiterführende Diagnostik (HFE Genotypisierung oder Leberbiopsie) ist jedoch in keinem Falle indiziert. Zwar liegen keine randomisiert-kontrollierten Studien für die Evidenz der Aderlasstherapie vor, trotzdem konnte in Kohortenstudien eine deutliche Senkung der Mortalität und Morbidität gezeigt werden. Die Therapie beinhaltet eine Induktions- sowie eine Erhaltungsphase. Initial soll wöchentlich 1 Einheit Blut (entsprechend 500 ml) entnommen werden, bei hohen Ferritinwerten ggf. auch 2 Einheiten, bis das Ferritin auf unter 50–100 µg/L sinkt. Ein Hämoglobinwert (Hb) von 12–13 g/L sollte dabei nicht unterschritten werden. Hb Kontrollen sind vor jedem Aderlass indiziert, eine erste Kontrolle von Ferritin sollte nach dem 10. bis 12. Aderlass erfolgen. Ist der Ferritinzielwert erreicht, kann das Intervall in der Regel ausgedehnt werden. Häufig reicht ein Aderlass alle drei bis vier Monate aus.

Dr. med. Thomas Greuter

Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
e-mail: beat.muellhaupt@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren deklarieren keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Hämochromatose ist eine vererbte Störung des Eisenstoffwechsels und mit einer Prävalenz von 1:200 bis 1:300 die häufigste monogenetische Erbkrankheit in Nordamerika und Europa
- ◆ Mutationen im HFE Gen (C282Y und H63D) sind für 85% der Hämochromatose-Fälle verantwortlich
- ◆ Die Hämochromatose verläuft meist asymptomatisch. Spätmanifestationen sind u.a. Hyperpigmentierung der Haut, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Kardiomyopathie sowie Gelenksbeschwerden
- ◆ Die Diagnose gelingt meist mittels Bestimmung von Transferrin-Sättigung, Ferritin sowie Nachweis einer HFE-Genmutation
- ◆ Die Aderlasstherapie ist einfach, kostengünstig und effizient. Ein Ferritinzielwert von < 50–100 µg/L sollte angestrebt werden

Literatur:

1. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):187-98.
2. 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(1):328-43.
3. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2383-97.
4. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology.* 2010;139(2):393-408.
5. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142(1):24-38