

Biochemische und genetische Analytik

Den Verdacht auf eine hereditäre Hämochromatose früh und nichtinvasiv bestätigen

M. Steiner¹, N. von Ahsen²¹Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Rostock
(Leitung: Prof. Dr. P. Schuff-Werner)²Abteilung für Klinische Chemie, Zentrum Innere Medizin, Universitätsklinikum Göttingen
(Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Oellerich)

klinikarzt 2005; 34 (3): 61–65

Der Straßburger Pathologe von Recklinghausen beschrieb 1889 pathologisch braune Haut- und Organverfärbungen, die nach seiner Auffassung vom Blutfarbstoff herrührten, und führte den Begriff der Hämochromatose ein. Die Vererbbarkeit der Krankheit legte Sheldon 1935 in einer klassischen Monographie dar, er machte Eisenablagerungen für sämtliche klinischen Manifestationen verantwortlich. Etwa im Jahr 1975 wurden dann der autosomal-rezessive Erbgang der Hämochromatose und deren Assoziation mit der HLA-A3-Region beschrieben. Die Identifizierung des HFE-Gens – einem transmembranen Protein, das in seiner Struktur den MHC-Klasse-I-Proteinen ähnelt (MHC = „major histocompatibility complex“, Histokompatibilitätshauptkomplex) – und der am häufigsten für eine Hämochromatose verantwortlichen Mutationen gelang schließlich 1996.

■ Hämochromatose-Formen Klassische hereditäre Hämochromatose

Die klassische hereditäre Hämochromatose (Typ I) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung in Populationen europäischer Herkunft oder Abstammung. In den meisten Fällen ist sie ursächlich auf

Die molekulare Ursache der hereditären Hämochromatose sind Mutationen des HFE-Gens. Der häufigen genetischen Anlage (homozygote Träger 1:200 in der Gesamtbevölkerung) steht eine niedrige Manifestationshäufigkeit (Penetranz) gegenüber. Klinischer Verdacht sollte vor allem bei Lebererkrankungen (Aspartataminotransferase [AST], Alaninaminotransferase [ALT] erhöht), Arthralgien, Diabetes mellitus und Impotenz bestehen. Im medizinischen Labor kann eine phänotypische Bewertung des Eisenhaushaltes erfolgen. Eine erhöhte Transferrinsättigung (über 45%) dient in der Früherkennung als sensitiver Marker, die Ferritinkonzentration korreliert mit dem Ausmaß der Eisenakkumulation im Körper. Genetische Analysen sichern die Diagnose. Bei präzirrhotischen Patienten kann eine frühzeitige Aderlasstherapie die Manifestation der Erkrankung vermeiden, sodass die Betroffenen eine normale Lebenserwartung erreichen.

eine Punktmutation im HFE-Gen zurückzuführen. Daraus resultiert eine dauerhafte Dysbalance zwischen der intestinalen Eisenresorption und dem tatsächlichen Eisenbedarf.

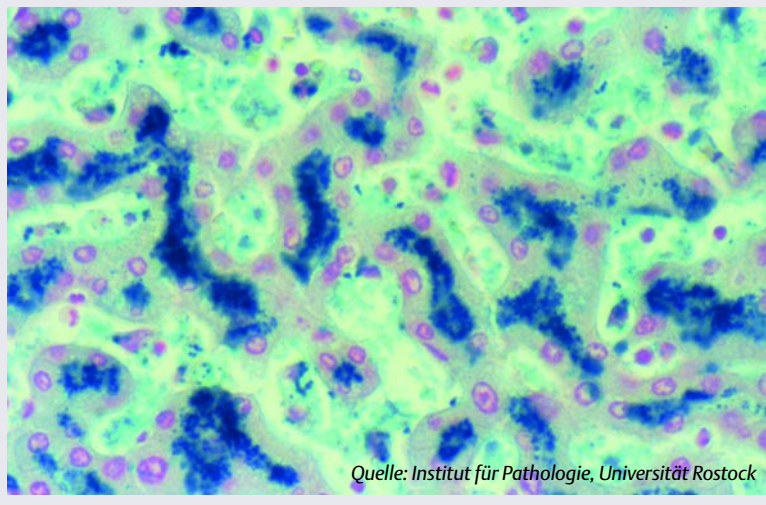
Unter physiologischen Bedingungen steht das beim Abbau von Hämoglobin freigesetzte Eisen erneut für die Synthese funktions-eisenenthaltender Proteine zur Verfügung. Diese hocheffiziente Wiederverwertung des Eisens erklärt, warum trotz des täglichen Bedarfs von etwa 20 mg Eisen eine durchschnittliche Aufnahme von nur 1–2 mg Eisen aus der Nahrung für einen ausgeglichenen Eisenhaushalt sorgt. Durchschnittlich werden täglich etwa 10 mg Eisen mit der Nahrung angeboten, lediglich 10–20% davon werden jedoch intestinal resorbiert. Besteht ein höherer Eisenbedarf, wie

dies zum Beispiel nach Blutverlusten der Fall ist, kommt es zu einer adaptierten Steigerung der Eisenresorption. Sind die Eisenspeicher gefüllt, erfolgt dagegen eine verminderte Aufnahme.

Da der menschliche Körper Eisen nicht aktiv ausscheiden kann, kann er hereditäre und erworbene Formen der Eisenüberladung nicht kompensatorisch ausgleichen. Die gesteigerte Eisenresorption bei der hereditären Hämochromatose führt zu einer Zunahme des Gesamtkörpereisens. Damit kommt es – bevorzugt in Leber, Haut, Pankreas, Herz, Gelenken und endokrinen Organen – zu Eisenablagerungen, die sich histochemisch mit der Berliner-Blau-Reaktion darstellen lassen (Abb. 1).

Die veraltete Bezeichnung der Hämochromatose als „Bronzediabetes“ vernachlässigt zwar die Leber

Abb. 1 Massive Eisenablagerungen in der Leber



Mit der Berliner-Blau-Reaktion lassen sich die für eine hereditäre Hämochromatose typischen Eisenablagerungen im Gewebe anfärben

als das vorrangig von der Eisenüberladung betroffene Organ, illustriert dagegen die typischen Veränderungen im Hautkolorit und endokrinen Pankreas mit der Konsequenz des Diabetes mellitus. Das voll ausgeprägte Bild eines „Bronzediabetes“ gehört jedoch zu den eher seltenen Hämochromatose-Manifestationen.

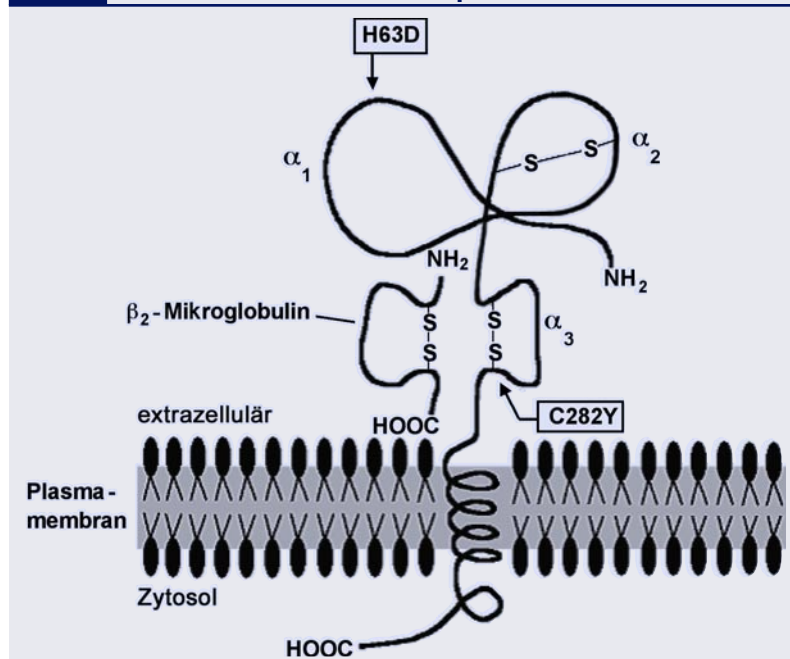
Andere Hämochromatose-Manifestationen resultieren aus Eisenablagerungen im Herz (Kardiomyopathie), in Gelenken (Fingergrundgelenke II + III) und in der Hypophyse (Endokrinopathien). Diese können ebenfalls Anlass für ärztliche Konsultationen sein und müssen die Hämochromatose differenzialdiag-

nostisch berücksichtigen. Als Frühsymptom geben die Betroffenen häufig ein allgemeines Schwäche- bzw. Krankheitsgefühl an, dies ist jedoch nicht spezifisch für die Hämochromatose. Dennoch sollte differenzialdiagnostisch insgesamt häufiger an eine Hämochromatose gedacht und ihr Vorliegen laboriagnostisch ausgeschlossen werden.

Die hereditäre Hämochromatose ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Bis zur Manifestation der Erkrankung dauert es Jahrzehnte, während derer die Körpereisenmenge anwächst. Bei Frauen treten Symptome häufig erst postmenopausal auf und damit etwa ein Jahrzehnt später als bei männlichen Patienten. Wesentlich für den Verlauf der Erkrankung ist, dass bei frühzeitiger Diagnose durch eine regelmäßige Aderlasstherapie und Reduzierung des Gesamtkörpereisens der infauste natürliche Verlauf bei voller Manifestation der hereditären Hämochromatose vermieden werden kann. Die häufigsten Todesursachen von unbehandelten Patienten sind Herzversagen, Lebersversagen und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.

Problematisch für die medizinische Praxis ist die Definition der hereditären Hämochromatose, die sich einerseits am Vorliegen von Manifestationen und/oder Komplikationen orientieren, andererseits aber bereits asymptomatische Merkmalsträger einschließen kann. Die Datenlage zur Penetranz der Erkrankung, die sich als Prozentsatz der Patienten mit klinischer Manifestation in der Population der genetischen Anlageträger definiert, ist hochkontrovers und reicht von etwa 1–25%. Unstrittig ist dagegen, dass in der europäischen Bevölkerung und damit im deutschsprachigen Raum mit einer homozygoten genetischen Hämochromatose-Anlage pro 200–400 Personen der Gesamtbevölkerung gerechnet werden muss. Derzeit werden die Möglichkeiten und Grenzen von Screening-Programmen in Studien geprüft.

Abb. 2 Strukturmodell des HFE-Genproduktes



Das Protein weist drei Alpha-Untereinheiten und eine Assoziation mit Beta-2-Mikroglobulin auf. Die transmembranöse Komponente ist angedeutet. Kennzeichnet sind die für die Hämochromatose entscheidenden Mutationen: Cystein/Tyrosin (Position 282) und Histidin/Asparaginsäure (Position 63)

Nichtklassische Formen der hereditären Hämochromatose

Von den primären, genetisch bedingten Formen lassen sich sekun-

däre, mit anderen Krankheiten einhergehende Hämochromatosen abgrenzen (z.B. bei hämolytischen Anämien und Thalassämie-Syndromen). In den letzten Jahren wurde zunehmend transparent, dass die hereditäre Hämochromatose keine genetisch einheitliche Erkrankung ist, sondern unterschiedliche genetische Veränderungen vorliegen können. Derzeit wird die hereditäre Hämochromatose in vier Typen unterteilt.

Neben dem klassischen Typ I mit Mutationen im HFE-Gen (Abb. 2) wurden seltene juvenile Hämochromatosen (Typ II) mit Veränderungen auf den Chromosomen 1 bzw. 19 beschrieben. Die Typen III und IV mit Veränderungen auf den Chromosomen 7 und 2 scheinen gehäuft in Südeuropa (Italien) aufzutreten. Nichtklassische Hämochromatose-Formen sowie das Vorliegen seltener Mutationen im HFE-Gen sollten in Erwägung gezogen werden, wenn bei einer Hämochromatose-Manifestation, klinisch-chemischen Indikatoren einer phänotypischen Eisenüberladung und positiver Familienanamnese keine der typischen HFE-Mutationen nachgewiesen werden kann.

Klinisch-chemische Diagnostik

Für die phänotypische Beurteilung des Eisenhaushaltes kommen die Analysen von Eisenkonzentration und Ferritinkonzentration im Plasma bzw. im Serum sowie die Ermittlung der Transferrinsättigung in wechselnden Kombinationen zur Anwendung. Eine isolierte Bestimmung der Eisenkonzentration kann zur Diagnose einer Hämochromatose nicht empfohlen werden, da erst späte Stadien erkannt werden und die Eisenkonzentrationen erheblichen intra-individuellen Schwankungen unterliegen. Normale Eisenkonzentrationen schließen eine Hämochromatose nicht aus, während erhöhte Eisenkonzentrationen auch ohne vermehrtes Speichereisen gefunden werden können.

Weit verbreitet ist die Kombination der Analyse der Transferrinsättigung zusammen mit der Bestimmung der Ferritinkonzentration im

Serum – ein Vorgehen, das sich in der Hämochromatose-Diagnostik bewährt hat. Die Analytik sollte am nüchternen Patienten erfolgen, bei grenzwertigen Befunden ist eine Wiederholung der Untersuchung indiziert. Eine erhöhte Transferrinsättigung gilt als relativ früher phänotypischer Befund im Verlauf einer Hämochromatose.

Ferritin ist ein Akut-Phase-Protein. Bei interkurrenten Erkrankungen korreliert die Ferritinkonzentration deshalb nicht mit dem Körper-eisen. Eine zusätzliche Analyse des C-reaktiven Proteins kann in solchen Situationen hilfreich sein. Erhöhte Ferritinkonzentrationen zeigen eine sehr gute Sensitivität für die Hämochromatose bei lediglich mäßiger Spezifität.

Im diagnostischen Alltag gelten Transferrinsättigungen über 45% und/oder Ferritinkonzentrationen über 300 µg/l (Männer) bzw. 200 µg/l (Frauen) als sensitive Hinweise auf eine mögliche Hämochromatose und Kriterien für eine weitere Abklärung. Beide Verfahren haben sich bei Berücksichtigung ihrer Einschränkungen als relativ gleichwertig herausgestellt.

Die weitere nichtinvasive Diagnostik der Hämochromatose erfolgt mit der genetischen Diagnostik, um die ursächlichen Mutationen im HFE-Gen nachzuweisen (Abb. 3). Die Indikation zur Leberbiopsie als invasives Verfahren sollte dagegen streng gestellt werden und ist für die Diagnosestellung einer Hämochromatose vollständig entbehrlich.

Genetische Diagnostik

Seit vielen Jahren ist aus der Analyse familiärer Stammbäume die Hämochromatose als autosomal-rezessive Erkrankung bekannt. Später fand sich eine Assoziation mit dem HLA-A3-Genort, sodass schließlich das krankheitsverursachende Kandidatengen HFE identifiziert werden konnte.

Eine homozygote G>A-Transition – also der Austausch eines Guanin mit einem Adenin-Purinnukleotid – an Position 845 führt zu einem Aminosäureaustausch von Zystein zu Thyrosin (Cys282Tyr) im HFE-Protein. In der Folge kann eine funktio-

Kasuistik

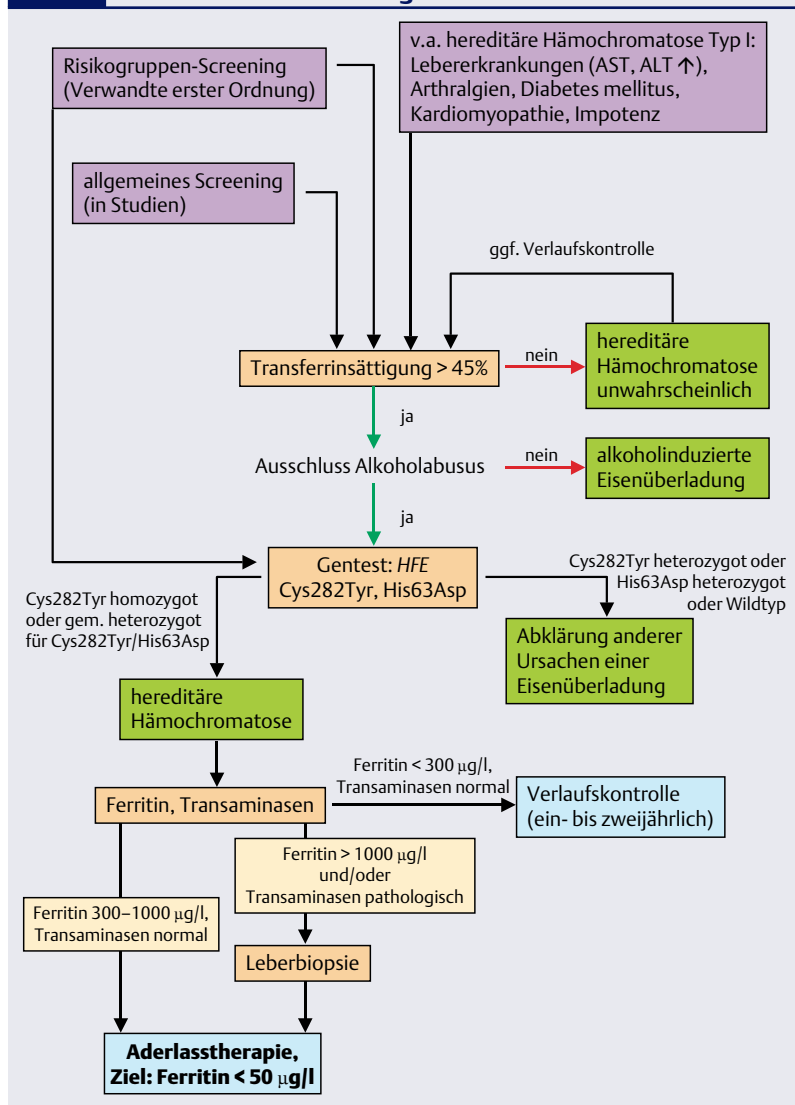
Eine 30-jährige Frau wird stationär aufgenommen. Ihr Vater ist manifest an einer hereditären Hämochromatose erkrankt und wird bei vorliegender Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom für eine Lebertransplantation vorbereitet. Die Tochter unterzieht sich einer Evaluation, ob sie als Lebendspenderin für eine Leberteilspende geeignet ist.

In der Laboruntersuchung der Patientin zeigt sich eine normale Plasma-Eisenkonzentration von 25,9 µmol/l (Referenzbereich: 9–30 µmol/l), eine normale Transferrinkonzentration von 209 mg/dl (168–336 µmol/l) und eine normale Ferritinkonzentration von 49 µg/l (10–120 µmol/l). Die errechnete Transferrinsättigung beträgt 49% (16–45%). Bei den durchgeführten Genanalysen bestätigt sich die Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose: Die Patientin ist heterozygot für beide Mutationen (Cys282Tyr/His63Asp) und damit an einer Hämochromatose erkrankt. Sie kommt nicht als Spenderin für ihren erkrankten Vater infrage. Die Transaminasen der Patientin sind unauffällig (AST 26 U/l [\leq 31 U/l], ALT 21 U/l [\leq 34 U/l]).

Offenbar liegt bei der Patientin ein frühes Stadium der Erkrankung vor, welches der menstruationsbedingte Blutverlust bislang kompensiert. Die Patientin wird über ihr Krankheitsbild aufgeklärt und zu jährlichen Kontrolluntersuchungen gebeten, um Transferrinsättigung, Ferritinkonzentration und Transaminasen im Verlauf zu bestimmen. In Abhängigkeit von der Dynamik der Eisenüberladung wird dann individuell und frühzeitig die Indikation zur Aderlasstherapie gestellt werden (vgl. Abb. 3).

nell wichtige Disulfidbrücke im HFE-Genprodukt nicht ausgebildet werden. Diese Mutation findet sich ursächlich bei etwa 90% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose. Eine kleinere Gruppe von etwa 5% der Hämochromatose-Patienten weist eine Kombination heterozygoter Mutationen Cys282Tyr und His63Asp auf (Abb. 2). Homozygote Träger der His63Asp-Mutation erkranken nicht an der Hämochromatose, ebensowenig heterozygote Cys282Tyr-Anlageträger.

Die Cys282Tyr-Variante trat erstmalig vor etwa 2 000 Jahren in der keltischen Bevölkerung auf. Wahrscheinlich genossen die weiblichen Merkmalsträger einen Selektionsvorteil, da sie trotz eisenarmer Ernährung in Schwangerschaft und Stillperiode keine Anämie entwickelten. Auch männliche homozygote Merkmalsträger dürften we-

Abb. 3 Schema für die HFE-Diagnostik

Ein klinischer Verdacht sollte frühzeitig zur Ausschlussdiagnostik anregen, da bei einer Aderlasstherapie im Stadium vor Organmanifestationen eine normale Lebenserwartung erreicht wird

niger häufig erkrankt sein, da es aufgrund der damals niedrigen Lebenserwartung nicht zur Hämochromatose-Manifestation kam. Heute geht man in der nordeuropäischen Bevölkerung von etwa 10% heterozygoten Merkmalsträgern und einer homozygoten Genanlage pro 200–400 Personen aus.

Der Vorteil der molekulargenetischen Analytik liegt darin, bei Patienten mit einem Phänotyp der Eisenüberladung die Diagnose einer Hämochromatose nichtinvasiv stellen zu können. Allerdings können auch seltene Varianten der Hämochromatose vorliegen (s.o.), die nur

in spezialisierten Laboratorien nachgewiesen werden können. Demzufolge kann eine hereditäre Hämochromatose auch bei einem negativen Gentest nicht völlig ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen andere Ursachen einer Eisenüberladung, die allerdings auch die Manifestation einer Hämochromatose begünstigen können. Hierzu zählen die alkoholinduzierte Eisenüberladung, Erkrankungen mit ineffektiver Erythropoese bzw. verkürzter Erythrozytenlebensdauer und die chronische Transfusionspflichtigkeit.

Zahlreiche Laboratorien bieten an, den Mutationsnachweis durchzuführen. Dabei wird die postale Einsendung von antikoaguliertem Vollblut zur DNA-Isolation empfohlen, beispielsweise eine Probe EDTA-antikoaguliertes Blut (EDTA = „ethylene diamine tetraacetic acid“). Im Labor erfolgt die DNA-Extraktion und PCR-Amplifikation (PCR = „polymerase chain reaction“) zusammen mit entsprechenden Kontrollproben.

Für den Mutationsnachweis selbst stehen eine Vielzahl etablierter Verfahren zur Verfügung. Viele Laboratorien verwenden die Hybridisierung von farbstoffmarkierten Gensonden und werten deren Bindung an den Genort mit und ohne Mutation aus. Der Vorteil dieses Systems ist, dass das Genotypisierungsergebnis der Probe unmittelbar nach der PCR im identischen verschlossenen Testansatz ermittelt werden kann.

Ebenfalls häufig eingesetzt wird der Restriktionsverdau. Hier wird das PCR-Produkt mit einem Restriktionsenzym geschnitten, was je nach vorliegendem Genotyp in der gelelektrophoretischen Auswertung ein typisches Bandenmuster ergibt. Zum Nachweis bzw. Ausschluss der Hämochromatose sollte die Genotypisierung der Varianten HFE Cys282Tyr und His63Asp erfolgen. Eine Qualitätssicherung durch interne Qualitätskontrolle und Teilnahme an externen Ringversuchen ist zu fordern.

Während Nutzen und Risiken genetischer Screening-Programme in Populationen derzeit nicht abschließend beurteilt werden können, besteht Einigkeit darüber, Verwandten erster Ordnung von Patienten mit hereditärer Hämochromatose ein Screening anzubieten, um eine Früherkennung der Erkrankung zu ermöglichen.

Fazit

Die hereditäre Hämochromatose ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die sich im Erwachsenenalter durch die Komplikationen einer andauernd gesteigerten Eisenresorption und Eisenüberladung manifestiert. Typisch ist eine jahrzehntelange symptomfreie Zeit, gefolgt von

einem unspezifischen Krankheitsgefühl und beginnenden Organmanifestationen (Gelenkschmerzen, Hepatomegalie, Diabetes mellitus, Impotenz). Die Erkrankung tritt gehäuft in zentral- bzw. nordeuropäischen Populationen auf. Wichtig ist die frühe Diagnosestellung, da durch eine Aderlasstherapie die Komplikationen der Erkrankung vermieden werden können. Bei einem Verdacht auf eine Hämochromatose bieten sich als klinisch-chemische Parameter die Analysen von Ferritinkonzentration und/oder Transferrinsättigung an. Bestätigt wird die Diagnose durch genetische Testverfahren, welche die pathologischen Varianten im HFE-Gen nachweisen.

Biochemical and Genetical Analysis – Confirmation of Hereditary Hemochromatosis at an Early Stage
Mutations in the HFE gene can cause hereditary hemochromatosis. Due to

low penetrance the manifest disease is much less frequent than the number of homozygous mutation carriers (1:200 in our population). Clinical suspicion should be aroused in cases of liver disease (elevated aspartate aminotransferase [AST] alanine aminotransferase [ALT]), arthropathy, diabetes mellitus and impotence. The clinical laboratory helps to evaluate the body iron stores. The most sensitive screening parameter is an increased saturation of transferrin (> 45%), the ferritin concentration is an index of the body iron stores. The diagnosis is confirmed by genetic tests. Early phlebotomy in the pre-cirrhotic patient prevents the manifestation of the disease and leads to normal life expectancy.

Key Words
hereditary hemochromatosis – diagnosis – screening – review

Literatur

1. Barton JC, Edwards CQ (eds). Hemochromatosis – Genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Cambridge: Cambridge University Press, 2000
2. Bosserhoff AK, Hellerbrand C, Buettner R. Klinische und genetische Aspekte der hereditären Hämochromatose. Pathologie 2001; 22: 191–196
3. Niederau C. Hereditäre Hämochromatose. Internist 2003; 44: 191–207
4. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. N Engl J Med 2004; 350: 2383–2397
5. Steiner M, Meier P, Schuff-Werner P. Hereditäre Hämochromatose: Aktuelle Erkenntnisse und Kontroversen. J Lab Med 2003; 27: 266–276

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Nicolas von Ahsen
Abteilung Klinische Chemie
Zentrum Innere Medizin
Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37099 Göttingen

11.04.–12.04.2005

Kommunikation und Ethik

Ort: Bonn

Topic: Reflexion der eigenen (berufs-) ethischen Kompetenz, Kenntnis der Wertebindung der Malteser, Orientierung in der Landkarte möglicher Wertekonflikte, Einübung tragfähiger Methoden der Konfliktprävention und -verarbeitung
Information: MTG Malteser Trägergesellschaft gGmbH, Claudia Grobbel, Kalker Hauptstr. 22–24, 51103 Köln, Tel.: 02 21/98 22-521, Fax: 02 21/98 22-526, eMail: claudia.grobbel@malteser.de, Internet: www.malteser.de

16.04.2005

Gefäßrekonstruktionen bei PAVK auf dem Prüfstand

Ort: München

Topic: ein- und zweizeitige Kombinationseingriffe bei AVK, Rekonstruktionsverfahren bei kritischer Ischämie, Konservative und minimal invasive Alternativen, Follow-up nach arterieller Rekonstruktion, adjuvante und assistierende Therapie
Information: Carlo Prätorius GmbH, Abt. Kongressorganisation, Menzelstr. 5,

81679 München, Tel.: 0 89/9 82 93 20, Fax: 0 89/98 29 32 14, eMail: info@carlo-praetorius.de, www.carlo-praetorius.de

16.04.2005

XXI. Colloquium Allergologicum – Diagnostische und therapeutische Herausforderungen: Allergische Rhinitis und Sinusitis

Ort: Jena

Topic: Chronische Sinusitis: Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie; Allergische Rhinitis: Diagnose und Differenzialdiagnose; moderne medikamentöse Therapie der allergischen Rhinitis
Information: Yvonne Herzberg, Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie, Universitätsklinikum Jena, Erfurter Straße 35, 07743 Jena, Tel.: 0 36 41/93 75 87, Fax: 0 36 41/93 73 15, eMail: yherzberg@med.uni-jena.de

16.04.–17.04.2005

14. Aktuelle Gastroenterologie

Ort: Dresden

Information: Gaby Kneissler, Kongress-Sekretariat der Med. Klinik C, Klinikum Ludwigshafen gGmbH, Bremserstr. 79, 67063 Ludwigshafen; Tel.: 06 21/

5 03 41 11, Fax: 06 21/5 03 41 12; eMail: kongress-sekretariat-medc@t-online.de

18.04.–19.04.2005

Arbeitsmedizinische Vorsorge nach Biostoffverordnung

Ort: Berlin

Topic: zur Aufrechterhaltung bzw. zum Erwerb der Ermächtigung nach Biostoffverordnung (unter Berücksichtigung des G 42)
Information: Akademie für Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin, Tel.: 0 30/4 08 06-13 01, Fax: 0 30/4 08 06-13 99, eMail: aag@aekb.de

19.04.–20.04.2005

Arbeitsmedizinische Vorsorge nach Gentechnik-Sicherheitsverordnung

Ort: Berlin

Topic: zum Erwerb der Ermächtigung nach Anhang VI der GentsV (unter Berücksichtigung des G 43)
Information: Akademie für Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, Ärztekammer Berlin, Friedrichstraße 16, 10969 Berlin, Tel.: 0 30/4 08 06-13 01, Fax: 0 30/4 08 06-13 99, eMail: aag@aekb.de

