

Eisenüberladung und Hämochromatose

Die Hämochromatose stellt eine Gruppe von erblich bedingten Störungen der Eisenhomöostase dar. Sie ist durch eine unangemessen hohe Eisenabsorption im Darm und eine unkontrollierte Eisensfreisetzung aus Makrophagen gekennzeichnet. Da im menschlichen Körper kein aktiver Mechanismus zur Ausscheidung von Eisen existiert, führt dieser Prozess zu einem erweiterten zirkulierenden Eisenpool. Dies äußert sich primär in einer erhöhten Transferrinsättigung (TfS) und mündet unbehandelt in einer fortschreitenden Eisenüberladung lebenswichtiger Organe, insbesondere der Leber. Eine Eisenüberladung kann auch als Folge einer übermäßigen parenteralen Zufuhr von Eisen, typischerweise transfusionsbedingt, auftreten.

Pathogenetisch liegt der Hämochromatose zumeist ein Mangel des Leberhormons Hemojevidin oder eine Resistenz gegenüber dessen regulatorischer Wirkung auf das Exportprotein Ferroportin zugrunde. Die klassische HFE-Hämochromatose (Typ 1) wird meist durch eine p.C282Y-Homozygotie im HFE-Gen verursacht. Daneben existieren seltene Nicht-HFE-Formen, die oft schwerere Verläufe zeigen und bereits im jungen Erwachsenenalter manifest werden können.

Unbehandelt führt die chronische Eisenüberladung zu Organschäden, primär in der Leber und den Gelenken. Die Hämochromatose ist klinisch heterogen und verläuft in frühen Stadien oft asymptomatisch, was die rechtzeitige Diagnose erschwert. Ein Screening der Allgemeinbevölkerung wird derzeit nicht generell empfohlen. Stattdessen sollte eine gezielte Diagnostik bei Vorliegen spezifischer „Trigger“ eingeleitet werden – diese sind in Box 1 zusammengefasst.

Die Diagnostik sollte als Stufendiagnostik durchgeführt werden. Obwohl die Hämochromatose eine genetisch bedingte Erkrankung ist, ist die Penetranz der genetischen Veränderungen sehr variabel – nicht jede Person mit einer entsprechenden Mutation entwickelt eine klinisch relevante Eisenüberladung. Daher sollte zuerst eine phänotypische Diagnostik durchgeführt werden, gefolgt von einer Bestätigung durch die Genetik und einer Abklärung von Organschäden (siehe auch Abbildung 1).

Initiale Labordiagnostik

Der erste diagnostische Schritt besteht in der Bestimmung der **Transferrinsättigung**, die der sensitivste Frühmarker ist. Werte von **> 45 % bei Frauen und > 50 % bei Männern** (oder postmenopausalen Frauen) gelten als pathologisch erhöht. Ergänzend sollte das **Ferritin** bestimmt werden, das bei Werten über 200 µg/L (Frauen) bzw. 300 µg/L (Männer/postmenopausale Frauen) auf erhöhte Eisenspeicher hinweisen kann. Eine normale Transferrinsättigung (< 45 %) kombiniert mit normalem Ferritin schließt eine relevante Eisenüberladung bei p.C282Y-Homozygotie mit einer Sicherheit von >95 % aus. Wichtig ist die Differenzialdiagnose: Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein und kann auch bei Adipositas, Entzündungen, chronischem Alkoholkonsum oder dem

metabolischen Syndrom erhöht sein, ohne dass eine echte Eisenüberladung vorliegt. Zudem sollte ein Blutbild inklusive Retikulozyten angefordert werden, um eisenbeladende Anämien (z. B. Thalassämie) auszuschließen, da bei einer Hämochromatose typischerweise keine Anämie vorliegt.

Genetische Bestätigung und seltene Varianten

Bei biochemischem Verdacht und nordeuropäischer Herkunft ist die **HFE-Genotypisierung** zur Identifizierung der p.C282Y-Mutation der nächste entscheidende Schritt. Die p.C282Y-Homozygotie bestätigt in über 80-95 % der Fälle die Diagnose einer HFE-Hämochromatose. Die klinische Penetranz ist jedoch variabel; nur etwa 40 % der betroffenen Männer und 13 % der Frauen entwickeln im Laufe ihres Lebens klinische Komplikationen. Die Compound-Heterozygotie (p.C282Y/p.H63D) oder die H63D-Homozygotie führen selten allein zu einer klinisch relevanten Eisenlast und bedürfen meist zusätzlicher Kofaktoren. Besteht eine manifeste Eisenüberladung ohne HFE-Mutation, insbesondere bei Patienten unter 30 Jahren oder Nicht-Europäern, sollte eine spezialisierte Gensequenzierung (u. a. HJV, HAMP, TFR2, SLC40A1) erfolgen. Erstgradige Verwandte von Indexpatienten sollten ebenfalls genetisch beraten und getestet werden, wobei bei Kindern unter 18 Jahren zunächst die Genotypisierung beider Eltern empfohlen wird.

Nicht-invasive Beurteilung des Organschadens

Nach Diagnosestellung muss das Risiko für Organschäden, insbesondere das Stadium der Leberfibrose, evaluiert werden. Der stärkste biochemische Prädiktor ist ein Ferritin von > 1000 µg/L; bei Werten unterhalb dieser Schwelle und normalen Transaminasen ist das Risiko für eine schwere Fibrose oder Zirrhose minimal. Zur Fibrosebeurteilung sollten primär nicht-invasive Methoden eingesetzt werden, beispielsweise der FIB-4-Score, oder die transiente Elastographie (Fibroscan). Mittels MRT kann die Lebereisenkonzentration bestimmt werden und eine Unterscheidung zwischen primärer Eisenüberladung (Leber betroffen, Milz frei) und sekundärer Siderose (Eisen auch in Milz und Knochenmark) vorgenommen werden.

Material

- 1 ml Serum für Ferritin und Transferrin-Sättigung
- 1 ml EDTA-Vollblut für kleines Blutbild/Retikulozyten
- 2 ml EDTA-Vollblut für HFE-Genetik.

Für die genetische Untersuchung benötigen wir die Einverständniserklärung des Patienten.

Ein Probeneingang im Labor innerhalb von 24 Stunden (24h) muss gewährleistet sein. Das Blut sollte bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Die Probenabholung aus Praxen und Krankenhäusern erfolgt bundesweit kostenfrei. Innerhalb der Berliner Stadtgrenzen kontaktieren Sie bitte unseren Fahrdienst unter Tel.: +49 30 77001-250, für

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 30 77001-322.

Situationen, bei denen eine Diagnostik hinsichtlich Hämochromatose sinnvoll ist:

- **Symptome:** Chronische Müdigkeit (Fatigue), Gelenks-schmerzen (Arthralgien), unerklärte Oberbauchbeschwerden.
- **Klinische Befunde:** Hepatomegalie, Anzeichen einer chronischen Lebererkrankung, Diabetes mellitus (besonders bei untypischem Phänotyp), Osteoporose oder eine graubraune Hautpigmentierung („Bronzediabetes“).
- **Zufallsbefunde:** Erhöhte Ferritin-Werte, eine erhöhte Transferrinsättigung oder persistierend erhöhte Lebertransaminasen.
- **Spezifische Manifestationen:** Arthropathie der Metakarpo-phalangealgelenke (MCP) II und III („eiserner Händedruck“), Herzrhythmusstörungen oder Kardiomyopathie, sowie Hypogonadismus (Libidoverlust, Impotenz, Amenorrhö).
- **Anamnese:** Erstgradige Verwandte von Patienten mit nachgewiesener HFE-Hämochromatose.

Labordiagnostik zum Eisenstatus:

- Transferrinsättigung (TSAT)
- Serum-Ferritin
- Kleines Blutbild und Retikulozyten (zum Ausschluss einer Anämie und von Erkrankungen der roten Blutkörperchen)

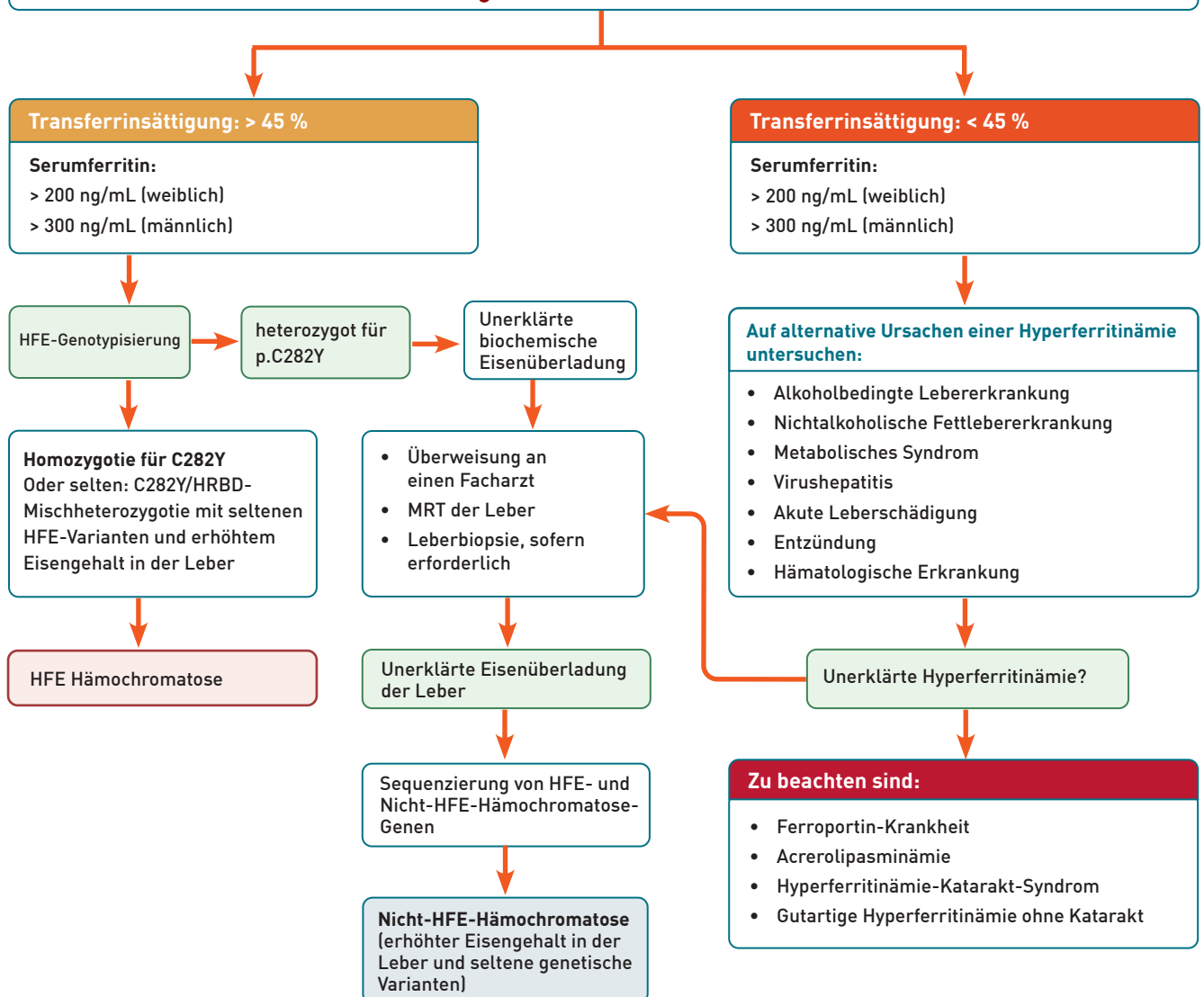


Abb. 1 Algorithmus zur diagnostischen Abklärung einer Hämochromatose

überregionale Abholungen kontaktieren Sie bitte unseren Kurierservice unter Tel.: +49 30 77001-450. Das Blutentnahme- und Versandmaterial wird vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Abrechnung

Eine Abrechnung ist bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben.

Literatur

- Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A et al. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis Journal of Hepatology, 2022; 77: 479-502
- Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. N Engl J Med. 2022; 387: 2159-70