

# Klinik, Diagnose und Behandlung der hereditären Hämochromatose

J. Reichen<sup>a</sup>, A. Zimmermann<sup>b</sup>, S. Gallati<sup>c</sup>

## Einführung: Der Leidensweg des Herrn XY

Herr XY wurde uns im Dezember 2001 für eine Zweitmeinung bei bioptisch gesichertem hepatozellulärem Karzinom zugewiesen. Der Patient, Landwirt, 1939 geboren, hat eine relativ lange Anamnese:

1974 wurden erstmals abnormale Leberwerte dokumentiert. Zu diesem Zeitpunkt trank der Patient gelegentlich einen «Kaffee fertig»; der Hausarzt riet dem Patienten, den Alkoholkonsum zu sistieren.

1979 konsultierte er wiederum seinen Hausarzt wegen Arthralgien. Bei leicht erhöhtem Rheumafaktor wurde er an einen Rheumatologen überwiesen. Auch jetzt bestanden leicht erhöhte Leberwerte, die dem Alkohol angelastet wurden. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient abstinent. Verschiedene Therapieversuche mit Basistherapeutika und nichtsteroidalen Entzündungshemmern brachten nie den gewünschten Erfolg.

1986 wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert; dieser wurde initial mit oralen Antidiabetika, ab 1989 mit Insulin behandelt. Abnormale Leberwerte persistierten.

2001 wurde der Patient wegen Bauchschmerzen und einem Gewichtsverlust von 12 kg stationär abgeklärt. Aufgrund einer Transferrinsättigung von 81% und einem Ferritin von 3000 wurde eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst, die Homozygotie für C282Y im HFE-Gen ergab. Eine Computer-Tomographie des Abdomens zeigte einen ausgedehnten Tumor im rechten Leberlappen mit einer partiellen Portalvenenthrombose (Abb. 1). Eine Biopsie der Läsion ergab ein gemischtes hepato- und cholangiozelluläres Karzinom (Abb. 2).

## Klinische Präsentation und Prognose

Die Hämochromatose ist eine systemische Erkrankung, und dementsprechend können die initialen Symptome an eine rheumatische, endokrine, kardiologische oder Lebererkrankung denken lassen. Dies ist durch den Patienten exemplarisch dargestellt: Sein Leidensweg beginnt mit Gelenksbeschwerden und abnormalen Leberwerten, später kommen endokrinologische Probleme dazu. Die häufigsten Symptome bei Präsentation sind in Abbildung 3 dargestellt [1]. Die meisten Symptome sind gleich häufig bei Männern und Frauen, ledig-

<sup>a</sup> Institut für klinische Pharmakologie, Universität Bern

<sup>b</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern

<sup>c</sup> Einheit für molekulare Humangenetik, Kinderklinik, Inselspital Bern

Prof. Dr. med. Jürg Reichen  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Murtenstrasse 35/Postfach 49  
CH-3010 Bern

[reichen@ikp.unibe.ch](mailto:reichen@ikp.unibe.ch)

**Abbildung 1.**  
CT Abdomen bei Herrn XY.  
Grosse Raumforderung im rechten Leberlappen mit Portalvenenthrombose.



a

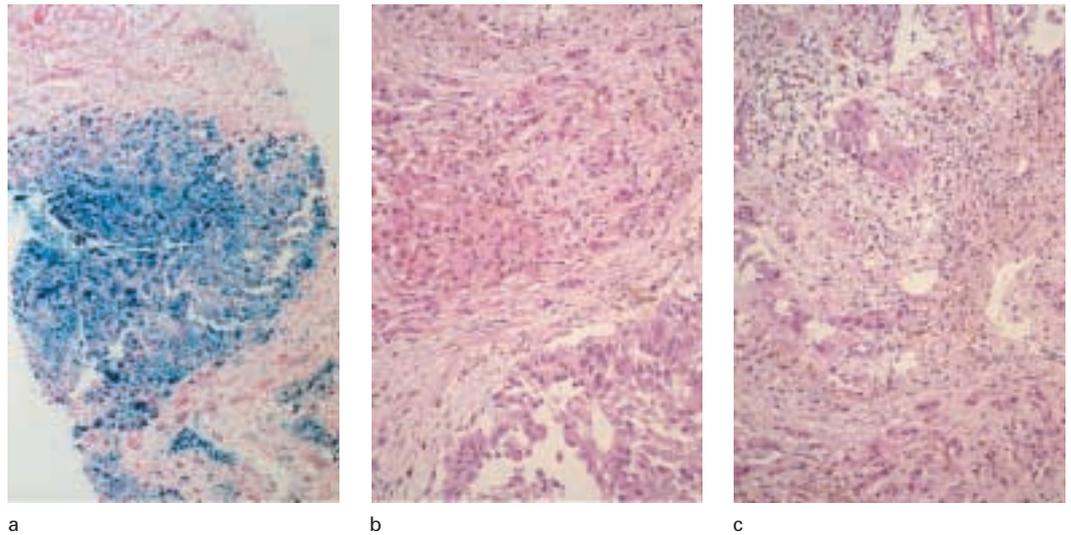


b

**Abbildung 2.**

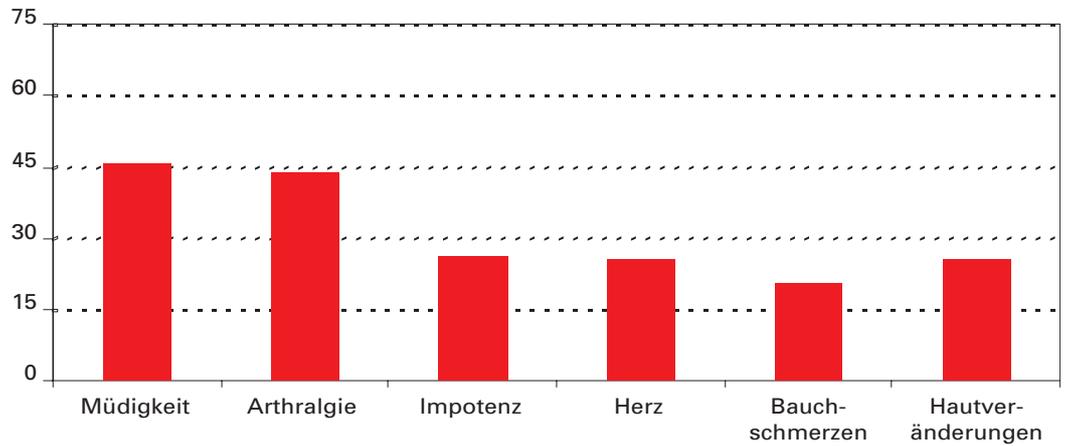
Leberbiopsie aus der Raumforderung.

- a) zeigt – in der Eisenfärbung – eine komplett ausgebildete Zirrhose mit massiver Eisenüberladung (Rowe-Grad 4).
- b) Oben Zirrhoseknoten, unten maligner epithelialer Tumor mit gemischt hepato- und cholangiozellulärer Differenzierung.
- c) Angioinvasion mit Karzinomgewebe in der Lichtung mehrerer kleiner Portalvenenäste.



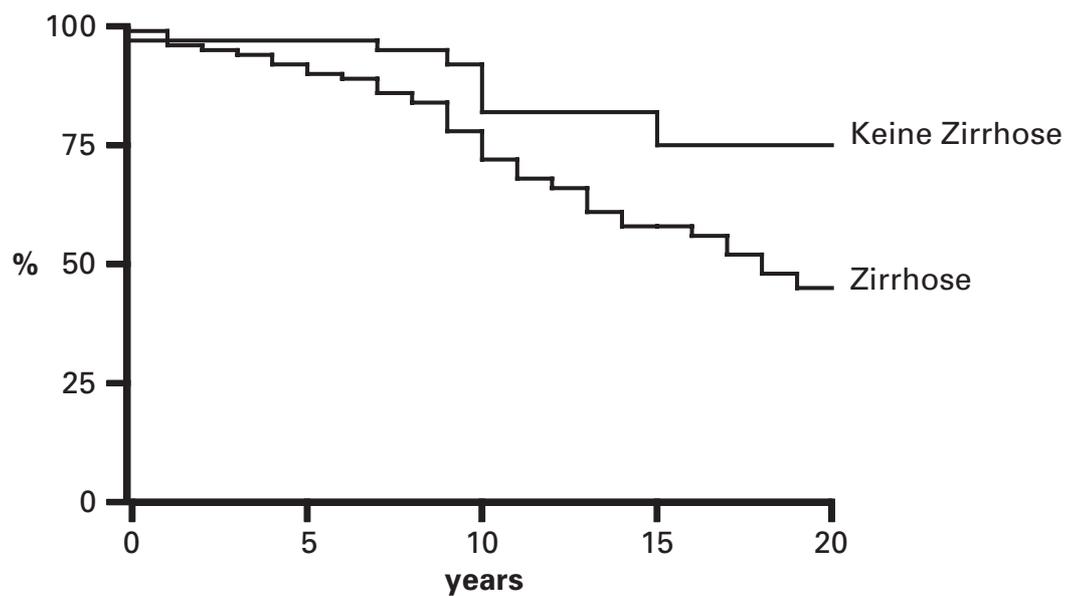
**Abbildung 3.**

Häufigkeit der Symptome bei der Präsentation bei 2851 Patienten mit hereditärer Hämochromatose [1].



**Abbildung 4.**

Überlebenskurven von Hämochromatose-Patienten ohne und mit Zirrhose bei Diagnosestellung [5].



lich Zirrhose und Diabetes sind bei Männern häufiger [2]. Bei den häufigsten Formen der Hämochromatose treten die ersten Symptome in der dritten

bis vierten Dekade auf; eine Eisenüberladung kann allerdings schon um die Pubertät auftreten; dies ist durch die bei der Geburt beginnende Eisenakkumulation erklärt. Bei der

selteneren juvenilen Form (HFE2) treten die Symptome in der zweiten (endokrinologische Probleme) oder dritten (kardiale Probleme) Dekade auf, und die Indexpatienten sind sehr oft schon zirrhotisch.

Die Prognose hängt wesentlich von der Fibrosierung der Leber zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab (Abb. 4): Bei Patienten ohne wesentliche Fibrosierung ist die Lebenserwartung normal, während bei Vorliegen einer Zirrhose oder wesentlichen septalen Fibrose (Stadium 3) mit einer wesentlichen Übersterblichkeit gerechnet werden muss [3–5]. Die Hämochromatose wird früher diagnostiziert als in den 70er Jahren [3, 4]; jedoch vergehen immer noch im Mittel 10 Jahre zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose [1]. Liegen weder Zirrhose noch Diabetes vor, ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von der Grundbevölkerung nicht verschieden [4]. Bei fortgeschrittener Hämochromatose besteht dagegen eine deutliche Übersterblichkeit; diese ist vor allem auf das hepatozelluläre Karzinom (relatives Risiko [RR] 119), Folgen des Diabetes mellitus (RR 14), Kardiomyopathie (RR 14) und Folgen der Zirrhose exklusive Hepatom (RR 10) zurückzuführen [4]. Die Zirrhose kann im Fall der Hämochromatose reversibel sein; eine Normalisierung der Histologie schützt jedoch nicht vor dem Risiko eines hepatozellulären Karzinoms [6]. Neben dem hepatozellulären ist auch das Cholangiokarzinom oder – wie bei Herrn XY – gemischte Formen mit Hämochromatose assoziiert [7]. Umstritten bleibt, ob die Hämochromatose auch anderen Malignomen Vorschub leistet; eine kürzliche Untersuchung bei 210 italienischen Patienten fand ein erhöhtes relatives Risiko von 1,9 [8].

Wird die Hämochromatose erst beim älteren Patienten entdeckt, liegt häufig schon eine Zirrhose mit ihren Manifestationen vor. Eine seltene Präsentation in den fortgeschrittenen Stadien ist die Sepsis mit Eisen-abhängigen Keimen wie *Yersinia enterocolitica* [9].

## Abklärung

Bei Verdacht auf Hämochromatose sollten zuerst Serumeisen und Transferrinsättigung bestimmt werden. Ist diese pathologisch – wobei die meisten Autoren heute eine Limite von 45% annehmen [10] –, soll auch das Ferritin als Mass des Gesamtkörpereisens bestimmt werden. Risikogruppen, bei denen an eine Hämochromatose gedacht werden sollte, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Findet sich eine abnorme Transferrinsättigung, sollte eine molekulargenetische Untersuchung angeschlossen werden (siehe den früheren Beitrag hierzu); wie schon früher ausgeführt, ist eine Leberbiopsie zur **Sicherung der Diagnose** nicht mehr erforderlich; diese ist jedoch immer noch vonnöten zur Bestimmung des Stadiums der Fibrose. Die Richtlinien der «American Association for the Study of the Liver» (AASLD) fordern eine Biopsie bei Patienten >45 Jahren, einem Ferritin >1000 und/oder erhöhten Leberenzymen [10]. Die Wahrscheinlichkeit einer wesentlichen Fibrosierung ist bei einem Ferritin >1000 und abnormaler AST 55,4%; ist die AST normal, findet man bei Ferritin über 1000 immer noch 22% schwere Fibrose bei normaler Lebergrösse und bei ganzen 87%, wenn eine Hepatomegalie besteht [11]. In dieser Serie wurde nur bei einem von 109 Patienten mit einem Ferritin <1000 eine schwere Fibrose gefunden; dieser Patient hatte allerdings eine Hepatomegalie. Radiologische Untersuchungen wie CT oder MR zur Bestimmung des Eisengehaltes sind **nicht** notwendig; dagegen sollten entsprechende Befunde, wenn sie per Zufall erhoben wurden, zu einer Abklärung auf Hämochromatose führen.

## Pathologie

Eine reproduzierbare Färbung für Eisen wird am besten mit der Färbung nach Perl erreicht. Mit dieser Färbung erscheint Hämosiderin als blaue Granula, Ferritin als diffuse, bläuliche Verfärbung des Zytoplasmas. Für die Beurtei-

**Tabelle 1.**

Zielgruppen, bei denen systematisch eine Hämochromatose ausgeschlossen werden sollte:

- Abnormale Leberwerte
- Diabetes mellitus Typ 2, v.a. wenn gleichzeitig eine Hepatomegalie und/oder abnormale Leberwerte bestehen.
- Atypische Arthropathie, v.a. beim jungen Patienten
- Unklare Kardiopathien (Myokardiopathie oder Rhythmusstörungen)
- Sexuelle Dysfunktion beim jüngeren Patienten

lung der Eisenüberlastung wird nur das granuläre Reaktionsprodukt berücksichtigt. Drei Parameter interessieren: die Menge färbbaren Eisens (Grad), seine azinäre Verteilung und das Ausmass der Fibrosierung (Stadium). Für die Gradierung wurden verschiedene Systeme empfohlen. Ein einfaches System kennt vier Grade von Abwesenheit von färbbarem Eisen bis zur Sichtbarkeit von blossen Auge. Ein komplexeres System berücksichtigt neben der Gradierung auch die Verteilung und die involvierten Zelltypen [12].

Bei der hereditären Hämochromatose wird Eisen für eine lange Zeit nur in den Hepatozyten gelagert; typisch ist eine Zonierung mit Eisenablagerungen präferentiell in der periportal Zone 1. In späteren Stadien, wenn die Eisenüberladung massiv und mit Leberzellschaden assoziiert ist, kommt es auch zu einer Eisenablagerung in Kupfferzellen. Eisenspeicherung in den Cholangiozyten ist sehr variabel.

Obschon die Gewebeverteilung von färbbarem Eisen für die Hämochromatose sehr typisch ist, kann sie von anderen Krankheiten mit Eisenüberladung nachgeahmt werden. In solchen Fällen kann die Bestimmung des HII (hepatic iron index) immer noch nützlich sein [13]. Der HII wird als der Quotient der Eisenkonzentration in der Leber ( $\mu\text{mol/g}$  Trockengewicht) und des Alters des Patienten in Jahren berechnet; ein Cut-off von 1,9 oder 2,0 hat recht zuverlässig Homo- von Heterozygoten unterschieden [13]. Für den HII sollte ein 0,5–1,0 cm langes Stück der Biopsie nativ und ohne Flüssigkeitsbeigabe an das verarbeitende Labor geschickt werden. Die Bestimmung des HII ist in der Routine nicht mehr notwendig, kann jedoch nützlich sein für Patienten ohne bekannte Mutation oder in unklaren Situationen.

## Screening und Familienabklärung

Das Screening für Hämochromatose muss auf zwei Ebenen diskutiert werden:

- a Screening mittels Transferrinsättigung und
- b Screening mittels Molekulargenetik.

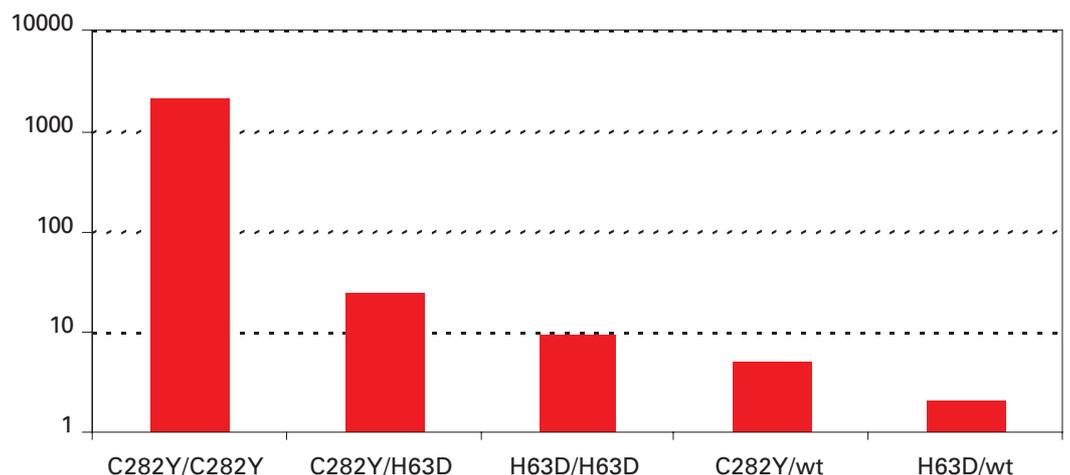
Screening mittels Transferrinsättigung der über 20jährigen ist kosteneffektiv, falls die Prävalenz über 3/1000 und die Penetranz über 40% ist [14]. Dies ist bei unserer Bevölkerung wahrscheinlich gegeben. In Norwegen betragen die Kosten für einen entdeckten Fall 390 US-Dollar [15] – man vergleiche das mit einigen 1000 oder sogar 10000 US-Dollar für das Screening für Ösophaguskarzinom, Kolonkarzinom oder Hepatom [16]. Angesichts der Tatsache, dass die Krankheit häufig ist und – wenn unerkannt – zu signifikanter Morbidität und Mortalität führt, ist deshalb ein Screening der Gesamtbevölkerung durchaus zu vertreten.

Etwas anders ist die Situation für das Screening mit molekulargenetischen Methoden. Dafür sprechen wiederum, dass bei positiv getesteten Personen durch früh eingeleitete einfache Therapiemassnahmen die klinische Symptomatik, insbesondere irreversible Organschädigungen, vollständig verhindert werden kann. Zusätzlich sind folgende von der WHO für Screeninguntersuchungen aufgestellte Kriterien erfüllt: Die Krankheit stellt aufgrund ihrer Häufigkeit ein relevantes Problem für das Gesundheitssystem dar, und sie kann mit einer Sensitivität von 90–95% auch vor Auftreten klinischer Symptome detektiert werden.

Gegen ein Screening mittels molekulargenetischer Methoden sprechen eine ganze Reihe von Argumenten; dieses ist denn auch durch die Konsenskonferenz der EASL ganz klar abgelehnt worden [17]. Ein wichtiges Argument dagegen ist die Unsicherheit über die Penetranz (siehe erster Teil), die auf 1% [18] bis 95% [17] geschätzt wird. Ein Teil der genetisch Betroffenen wird daher möglicherweise durch eine

**Abbildung 5.**

Relatives Risiko bei verschiedenen Genotypen, an einer phänotypischen Hämochromatose zu erkranken; wt steht für «wild type». Gezeichnet nach Lester et al. [26].



Diagnose beunruhigt, die sich gar nie manifestiert. Weiterhin ist unklar, wie mit der Frage der Heterozygotendetektion umgegangen werden soll, da unbekannt ist, wie hoch das Risiko ist, dass eine C282Y-Mutation in Kombination mit einer zweiten nicht nachgewiesenen Mutation oder mit Umweltfaktoren zu einer Erkrankung führen könnte. Auch liegen keine Erkenntnisse darüber vor, welche ethischen oder sozialen Probleme mit dem Wissen um eine Heterozygotie verbunden sind. Die oben als *pro* aufgeführte Sensitivität von 90–95% kann auch als Gegenargument gelten, da 5–10% der Personen mit einem Risiko an einer hereditären Hämochromatose zu erkranken verpasst würden. Im Glauben, eine hereditäre Hämochromatose sei durch den Test ausgeschlossen, könnte die Diagnosestellung beim Auftreten von Symptomen noch weiter verzögert werden als ohne ein vorheriges Screening.

Einer der wichtigsten Schritte ist die Familienabklärung; diese erfolgt am kosteneffektivsten mittels der Molekulargenetik [19]. Abgeklärt werden müssen Geschwister und Ehepartner des Indexpatienten. Eine Abklärung der Kinder muss dann erfolgen, wenn beide Partner eine Mutation haben; da nur *mater semper certa* kann diese auch in erster Intention erfolgen. Bei homozygoten Verwandten wird eine relevante Eisenüberladung bei 85% der Männer und 69% der Frauen, eine phänotypische Hämochromatose bei 38 bzw. 10% gefunden [20]. Auch Heterozygote für C282Y haben ein kleines Risiko, an einer phänotypischen Hämochromatose zu erkranken (Abb. 5).

## Behandlung der Hämochromatose

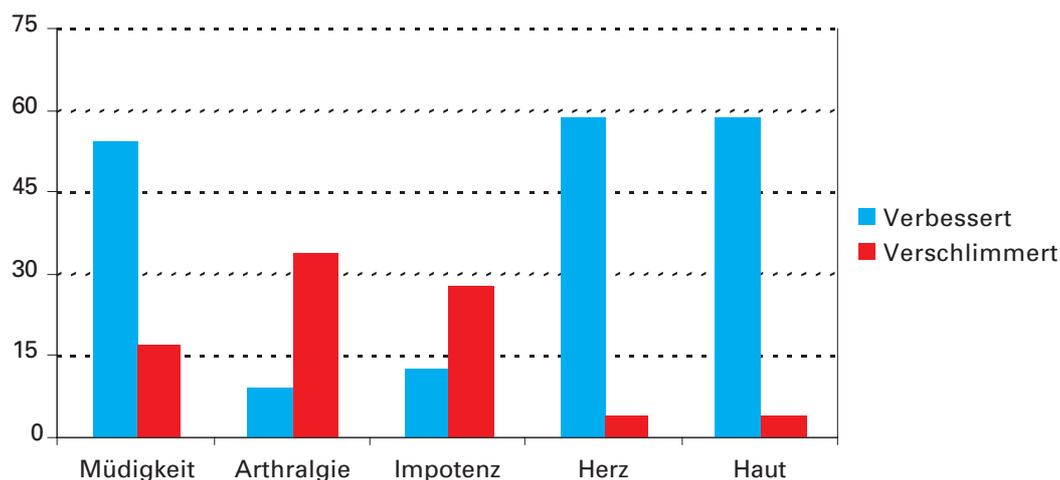
Die initiale Behandlung besteht aus wöchentlichen Phlebotomien von 450 mL; dabei sei daran erinnert, dass eine solche Einheit Blut

etwa 250 mg Eisen enthält. Ziel ist ein Absinken des Ferritins unter 10–50 und der Transferrinsättigung unter 30%. Einige Patienten, insbesondere diejenigen mit Arthralgien, fühlen sich besser, wenn sie am Rand des Eisenmangels gehalten werden. Das Hämoglobin sollte mitbestimmt werden, um eine Anämie zu vermeiden – es ist allerdings **nicht** geeignet, die Eisenspeicher zu beurteilen! In Spezialfällen – v.a. bei hämatologischen Erkrankungen – kann der Einsatz von Eisenchelatoren notwendig werden [21]; diese haben jedoch keinen Platz in der Behandlung des Grossteils der Patienten mit Hämochromatose. Eine eisenarme Diät muss nicht empfohlen werden, da die Eisenaufnahme über die Häufigkeit der Phlebotomien geregelt werden kann. Dagegen empfehlen einige Autoren Vermeidung von Innereien, insbesondere Leber, rotem Fleisch und Vitamin C. Sicher sollten Eisenpräparate vermieden und der Alkoholkonsum im Cholesterin-schützenden Rahmen gehalten werden. In einer Umfrage bei 2851 Patienten mit Hämochromatose wurden Phlebotomien bei 90%, eine Familienabklärung bei 75% und Vermeiden von Eisenpräparaten lediglich bei 65% empfohlen [1]! Ist das Ziel der Entleerung der Eisenspeicher erreicht, müssen Erhaltungsphlebotomien durchgeführt werden; diese sind, je nach Genotyp und Diät, 2–12mal/Jahr erforderlich.

Besteht eine ausgeprägte Fibrosierung (vollständige septale Fibrose oder Zirrhose, Stadium 3 oder 4), muss ein Hepatomscreening mittels halbjährlicher Bestimmung von  $\alpha$ -Fetoprotein und eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.

Bei Patienten, die sich mit einer dekompensierten Leberzirrhose präsentieren, sollte eine Lebertransplantation diskutiert werden. Allerdings sind die Resultate bei dieser Indikation wegen tödlicher kardialer Arrhythmien nicht sehr gut [22]; auch nach der OLT muss – da der

**Abbildung 6.** Evolution der Symptome bei erfolgreich behandelter Hämochromatose. Gezeichnet nach McDonnell et al. [1].



Defekt im Dünndarm sitzt, mit den Phleboto-mien weitergefahren werden [22]. Herztrans-plantationen wurden bei Herzversagen erfolg-reich durchgeführt [23].

Nicht alle Symptome sprechen gleich gut auf die Therapie an (Abb. 6) [1]. Insbesondere die Arthralgien persistieren oft und bilden für den

Rheumatologen immer wieder eine therapeuti-sche Herausforderung. Die Arthropathie beein-trächtigt die Lebensqualität mehr als Zirrhose oder Diabetes [24]. Wenn konservative Mittel nicht weiterhelfen, sind oft orthopädische Ein-griffe gefordert [25].

## Literatur

- McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: Symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106:619-24.
- Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Le Gall JY, David V, Deugnier Y. Phenotypic expression of *HFE* mutations: A French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999;116:372-7.
- Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991;101:368-72.
- Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-62.
- Blumberg RS, Chopra S, Ibrahim R, Crawford J, Farraye FA, Zeldis JB, et al. Primary hepatocellular carcinoma in idiopathic hemochromatosis after reversal of cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:1399-402.
- Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228-34.
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-51.
- Capron JP, Capron Chivrac D, Tos-sou H, Delamarre J, Eb F. Spontaneous *Yersinia enterocolitica* peritonitis in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1984;87:1372-5.
- Tavill AS. Diagnosis and manage-ment of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33:1321-8.
- Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous he-mochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
- Sciot R, van Eyken P, Facchetti F, Callea F, van der Stehen K, van Dijck H, et al. Hepatocellular trans-ferrin receptor expression in second-ary siderosis. *Liver* 1989;9:52-61.
- Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by mea-surement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990;12:20-5.
- Phatak PD, Guzman G, Woll JE, Robeson A, Phelps CE. Cost-effec-tiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1994;154:769-76.
- Åsberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjær E, Kannelonning K, Fjosne U, et al. Screening for hemochro-matosis: High prevalence and low morbidity in an unselected popula-tion of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-15.
- Adams PC. Population screening for hemochromatosis. *Hepatology* 1999;29:1324-7.
- Adams P, Brissot P, Powell L. EASL International Consensus Confer-ence on Haemochromatosis - Part II. Expert document. *J Hepatol* 2000;33:487-96.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G to A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutations in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
- El Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemo-chromatosis in siblings and chil-dren of affected patients - A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:261-9.
- Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemo-chromatosis. *N Engl J Med* 2000;343:1529-35.
- Propper RD, Cooper B, Rufo RR, Nienhuis AW, Anderson WF, Bunn HF, et al. Continuous subcutaneous infusion of deferoxamine in pa-tients with iron overload. *N Engl J Med* 1977;297:418-23.
- Farrell FJ, Nguyen M, Woodley S, Imperial JC, Garcia-Kennedy R, Man K, et al. Outcome of liver trans-plantation in patients with hemo-chromatosis. *Hepatology* 1994;20:404-10.
- Koerner MM, Tenderich G, Minami K, Knyphausen EZ, Mannebach H, Kleesiek K, et al. Heart transplan-tation for end-stage heart failure caused by iron overload. *Br J Haematol* 1997;97:293-6.
- Adams PC, Speechley M. The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol* 1996;23:707-10.
- Montgomery KD, Williams JR, Sculco TP, DiCarlo E. Clinical and pathologic findings in hemochro-matosis hip arthropathy. *Clin Orthop* 1998;347:179-87.
- Lester S, Bardy P, McCluskey J. *HFE* genotypes and haemochromatosis: quantifying the risks of disease. *Tissue Antigens* 1999;54:282-4.