

## Fachinformation – Labordiagnostik Hereditäre Hämochromatose

### Hereditäre Hämochromatose

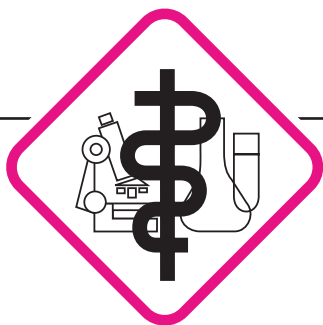
Im Jahre 1996 konnte mit der Isolierung der Allele C282Y und H63D des Hämochromatose-Gens HFE die Ursache für die meisten Fälle von Hämochromatose identifiziert werden. Daher steht nun eine Möglichkeit für eine frühzeitige Diagnostik dieser Erkrankung zur Verfügung, die es erlaubt, Betroffene und deren Familienangehörige zu einem Zeitpunkt zu identifizieren, an dem ein Fortschreiten der Erkrankung durch einfache therapeutische Maßnahmen verhindert werden kann.

### Epidemiologie

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine angeborene Stoffwechselstörung, in deren Folge es zu einer pathologischen Eisenüberladung kommt. Die Ursache der Hämochromatose liegt dabei in einer gesteigerten intestinalen Resorption von Eisen vorwiegend aus dem Duodenum. Mit einer Häufigkeit homozygoter Anlageträger von etwa 1:400 gilt die hereditäre Hämochromatose in Europa als eine der häufigsten, autosomal-rezessiven Erberkrankungen überhaupt. In Deutschland liegt die Prävalenz homozygoter Genträger bei 0,25 %, die Prävalenz der heterozygoten, klinisch meist unauffälligen Träger wird mit 8,5 % angegeben. Bedingt durch Schwangerschaften, Menstruation und Stillen sind Frauen vom Krankheitsbild deutlich weniger betroffen als Männer.

### Klinik

Die Manifestation der klinischen Symptome tritt bei Männern in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, bei Frauen nach der Menopause auf. Die abnorme Resorption von Eisen aus dem Duodenum führt dabei zu Eisenablagerungen in der Haut, zahlreichen Organen, vor allem der Leber, sowie in den Gelenken und endokrinen Drüsen. Die Kombination aus Hyperpigmentierung der Haut und einer Funktionseinschränkung des Pankreas haben zur Bezeichnung des „Bronzediabetes“ geführt. Bei 70 % der Betroffenen tritt ein Diabetes mellitus auf; eine Kardiomyopathie findet man bei ca. 20 % der Patienten. Auch eine Amenorrhoe und Arthropathien gelten als klinische Merkmale der Hämochromatose. Erste uncharakteristische Symptome werden von den Betroffenen oft mit Müdigkeit, Depressionen, Gereiztheit, Bauchschmerzen, Infektanfälligkeit und Impotenz beschrieben. Die Hämochromatose wird häufig nicht oder zu spät diagnostiziert, da nicht alle Patienten das Vollbild der Erkrankung entwickeln und es schwierig ist, aufgrund der uncharakteristischen Frühsymptome eine entsprechende Differentialdiagnose zu erstellen. Durch eine frühzeitige Diagnose und Eisenentzugstherapie können die eiseninduzierten schweren Organschäden sicher verhindert werden, so dass mit einer Einschränkung der Lebenserwartung nicht zu rechnen ist.



## Pathogenese und Genetik

Die hereditäre Hämochromatose folgt dem autosomal rezessiven Erbgang. Das Gen, welches mit der Hämochromatose assoziiert ist, konnte kürzlich identifiziert werden. Es wird HFE-Gen genannt und ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Histokompatibilitätsantigenen (HLA) lokalisiert. Zwei Mutationen im HFE-Gen zeigen eine enge Assoziation mit dem Auftreten der Hämochromatose: Eine Punktmutation an Position 845 des HFE-Gens bewirkt einen Aminosäureaustausch von Cystein nach Tyrosin an Position 282 (C282Y) des korrespondierenden Proteins; eine Punktmutation an Position 187 hingegen verursacht einen Aminosäureaustausch von Histidin nach Asparaginsäure an Position 63 (H63D). Das HFE-Protein selbst hat keine Funktion als Eisentransportprotein, scheint aber einen regulatorischen Effekt auf den Eisenstoffwechsel auszuüben, indem es die Affinität des Transferrinrezeptors zum Transferrin verringert. Daneben gibt es weitere seltene Mutationen.

## Labordiagnostik

Bei erhöhten Ferritin-Werten und einer Transferrinsättigung >45 %, aber auch bei unklaren Leberwerterhöhungen sollte differentialdiagnostisch eine Hämochromatose in Betracht gezogen werden. Zum Nachweis der Genveränderungen im HFE-Gen wird DNA aus dem Blut des Patienten isoliert. Mittels der Polymerasekettenreaktion wird ein spezifisches DNA-Segment aus Chromosom 6 amplifiziert. Eine anschließende DNA-Hybridisierung gibt Aufschluss über die vorhandenen Allele des Hämochromatose-Gens. Bei negativem Ergebnis kann ggf. nach Rücksprache eine Mutationssuche im HFE-Gen angeschlossen werden.

## Indikationen:

- Frühsymptome einer Hämochromatose
- Blutsverwandte von Hämochromatosepatienten
- Chronische Leberwerterhöhung
- Bekannte Virushepatitis
- Alkoholtoxische Leberschädigung

## Material:

EDTA-Blut (Einwilligungserklärung nach GenDG erforderlich)

## Quellenhinweise / Weiterführende Literatur:

1. Rev1: Feder JN, Smith JJ. The hereditary hemochromatosis gene (HFE): A MHC class I-like gene that functions in the regulation of iron homeostasis. *Immunologic Research* 20[2], 175-185. 1999.
2. Rev2: Lebron JA, West AP, Bjorkman PJ. The hemochromatosis protein HFE competes with transferrin for binding to the transferrin receptor. *Journal of Molecular Biology* 294[1], 239-245. 1999.
3. Rev3: Robson KJH, Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ et al. Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene: A European experience. *British Journal of Haematology* 108(1), 31-39. 2000.