

## **Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose (h. H.)**

### **1 Grundlagen**

Bei Ihnen wurde ein Serummarker für eine *Eisenüberladung* (*erhöhtes Serumferritin, erhöhte Transferrinsättigung bzw. erhöhte Serumeisenkonzentration*) bzw. *zusätzlich eine ungeklärte Lebererkrankung, ein Diabetes mellitus, eine unerklärbare Herz- oder Gelenkerkrankung* festgestellt. Eisenüberladungen können das Gewebe schädigen und zu einer Reihe von Erkrankungen führen. *Für die Kombination von Eisenüberladung und Organschädigung wurde auch die Bezeichnung Hämochromatose gewählt.* Eine Hämochromatose kann hereditär (vererbt) oder sekundär als nicht-hereditäre Form u. a. nach Alkoholmissbrauch, Hepatitis B oder Hepatitis C auftreten.

Im Falle der h. H. entwickeln sich die Erkrankungssymptome meist zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt. Eine h. H. kann durch Aderlässe behandelt werden. Diese Behandlung ist auch bei symptomlosen Trägern genetischer Merkmale für eine h. H. zu erwägen, wenn laborchemisch eine Eisenüberladung nachweisbar ist. Aus diesem Grunde besitzt der Nachweis oder auch Ausschluss des genetischen Merkmals einer h. H. unmittelbare Bedeutung.

*Für die h. H. sind Punktmutationen (Austausch einer Base in den Strängen der Desoxyribonukleinsäure) im sogenannten HFE-Gen auf dem Chromosom 6 verantwortlich.* Das HFE-Gen enthält den Schlüssel für ein Protein (Eiweiß), das in einem komplexen Mechanismus die Eisenresorption im Dünndarm reguliert. Mutationen im HFE-Gen können zu einer erhöhten Eisenresorption und damit zur Eisenanreicherung in den Organen führen.

*Gesicherte Daten liegen für die Mutationen C282Y und H63D vor; für weitere Mutationen im HFE-Gen ist die klinische Bedeutung nicht sicher.*

### **2 Nachweis des genetischen Merkmals für eine h. H.**

Der Nachweis der Mutationen C282Y und H63D erfolgt mit molekulargenetischen Verfahren aus EDTA-Blut.

### **3 Was bedeutet der Nachweis einer Mutation C282Y bzw. H63D?**

Die *Vererbung der h. H. erfolgt autosomal-rezessiv.* Eine Erkrankung tritt nur bei Homozygotie auf. Handelt es sich um eine heterozygote, d. h. eine nur einen Nukleinsäurestrang betreffende Mutation, entwickelt sich keine h. H..

*Für die Ausbildung einer h. H. besitzen die Mutationen C282Y und H63D eine unterschiedliche Bedeutung.* Man weiß heute, dass *85-90% der Patienten mit h. H. homozygot für C282Y* sind. Dieser Genotyp hat jedoch keine vollständige klinische Penetranz. Obwohl die meisten dieser homozygoten Merkmalsträger auffällige Eisenserumparameter entwickeln, erkrankt nur ein Teil dieser Genträger klinisch manifest. Prozentuale Angaben der Penetranz sind derzeit aber nicht möglich. *Bei klinischem und/oder laborchemischem Verdacht auf eine Eisenüberladung gilt jedoch die homozygote Mutation C282Y als diagnostische Bestätigung für eine h. H..* Bei der homozygoten Mutation H63D ist die klinische Penetranz gering. *Liegen entsprechende Symptome vor, kann dieser Genotyp nach Ausschluss einer sekundären Hämochromatose als Bestätigung einer h. H. angesehen werden.*

Eine Ausnahme von den oben beschriebenen Situationen stellt die sogenannte *Compound-Heterozygotie mit einer heterozygoten Mutation von C282Y und H63D* dar. 3-5% aller Patienten mit einer h. H. zeigen diese Compound-Heterozygotie. Deshalb gilt *bei Patienten mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik diese Compound-Heterozygotie auch als Beweis für eine h. H..*

Wenn bei Ihnen eine h. H. diagnostiziert wurde, sollten Sie erwägen, Ihre Verwandten 1. Grades (z. B. Kinder) zu informieren. Mit einer genetischen Untersuchung ließe sich klären, ob diese durch das Vorliegen entsprechender Mutationen gefährdet sind.

Stand: Februar 2010

Autoren: D. Sandow, S. Hofäcker