

# Molekulargenetische Analyse bei Verdacht auf Hämochromatose

Information 94/1999



## 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 in einer gesteigerten intestinalen Resorption von Eisen, vorwiegend aus dem Duodenum. Mit einer Häufigkeit homozygoter Anlageträger von 1:400 bis 1:200 in der kaukasischen Population gilt die hereditäre Hämochromatose als eine der häufigsten, autosomal-rezessiven Erberkrankungen überhaupt. In der Bundesrepublik 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 deutlich weniger betroffen als Männer.

Eine enge Assoziation der hereditären Hämochromatose mit den HLA-Loci ist seit langem bekannt. Daher auch der alte Name HLA H. Erst mit der Isolierung der Allele C282Y und H63D des Hämochromatose-Gens Hfe, welches sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu den HLA-Loci befindet, konnte im

Jahre 1996 die Ursache für die meisten Fälle von Hämochromatose identifiziert werden. Es besteht eine Möglichkeit für eine frühzeitige Diagnostik dieser Erkrankung. Sie erlaubt, Betroffene und deren Familienangehörige zu einem Zeitpunkt zu identifizieren, an dem ein Fortschreiten der Erkrankung durch einfache therapeutische Maßnahmen verhindert werden kann. Darüber hinaus ist mit Hilfe des genetischen Tests jetzt auch eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hämochromatose möglich.

## Klinik

Die Manifestation der klinischen Symptome findet bei Männern in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, bei Frauen nach der Menopause statt. 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 Kardi-

omyopathie 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. Wird die Erkrankung rechtzeitig erkannt, ist mit einer Einschränkung der Lebenserwartung nicht zu rechnen, während die Prognose der Erkrankung ohne Therapie infaust ist.

## Pathogenese und Genetik

Die hereditäre Hämochromatose folgt dem autosomal-rezessiven Erbgang. Zwei Mutationen im Hfe-Gen zeigen eine enge Assoziation mit dem Auftreten der Hämochromatose:

1. Eine Punktmutation an Aminosäureposition 282 (**C282Y**)
2. Eine Punktmutation an Aminosäureposition 63 (**H63D**)

Beide Mutationen im Hfe-Gen haben vermutlich einen direkten Effekt auf den Eisenstoffwechsel, wobei die Mutation C282Y eine erheblich größere Wirkung auf die Regulation des Eisenstoffwechsels hat als die Mutation H63D.

Mutation	Gesamtbevölkerung	Hämochromatose-Patienten
C282Y heterozygot	4-9 %	1%
H63D heterozygot	17 %	Nicht bekannt
C282Y homocytot	0,2 %	80-90 %
H63D	3 %	Nicht bekannt
C282Y heterozygot + H63D heterocytot	2 %	4-5 %

**Untersuchungsmaterial: 5ml EDTA Blut**

**Ihr Ansprechpartner:**

**Dr. rer. nat. Armin Pahl**

**Telefon: 04152 / 803 - 193**