

Hämochromatose Genotypisierung

Von Prof. Dr. I. Witt

Klinik der Hämochromatose

Die hereditäre Hämochromatose (HH) wurde als seltene Erkrankung bereits 1889 durch von Recklinghausen (1) beschrieben. Den ersten Hinweis, dass es sich um eine vererbte Krankheit handelt, gab Sheldon aber erst 1935 (2), und 1977 wurde der autosomal rezessive Erbgang durch Simon et al. (3) nachgewiesen.

Die hereditäre Hämochromatose gehört heute mit einer Prävalenz von 2,5:1000 zu den häufigsten genetisch bedingten Stoffwechseldefekten (4,5). Bei den Betroffenen liegt eine erhöhte gastrointestinale Absorption von Nahrungseisen vor, die bei längerem Bestehen zu einer erheblichen Eisenüberladung des Organismus führt. Besonders betroffen können Leber, Pankreas und Herz sein. Mit zunehmender Eisenablagerung können eine Leberfibrose und später eine Lebercirrhose entstehen. Nicht selten entwickelt sich ein Diabetes mellitus mit eingeschränkter Insulinsekretion und Insulinresistenz.

Als wesentlicher Mechanismus der Zellschädigung durch überschüssiges Eisen wird eine peroxydative Schädigung von Phospholipiden in Organellenmembranen, insbesondere von Lysosomen und Mitochondrien, angesehen.

Diagnostik der Hämochromatose

Bei der Mehrzahl der Patienten finden sich ein stark erhöhter Ferritinspiegel (>500 µg/l) sowie eine erhöhte Transferrinsättigung (>45%). Mit der Kombination beider Parameter können eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 86% für das Vorliegen einer HH errechnet werden (6).

1996 wurde das für die hereditäre Hämochromatose verantwortliche Gen (HFE-Gen) auf Chromosom 6 identifiziert (7). Bereits vorher war die Identität des HLA-H-Gens mit dem Gen für die Hämochromatose nachge-

wiesen worden. Danach wurde der Genabschnitt als HFE-Gen bezeichnet. Die sieben Exons des 12 kB großen HFE-Gens kodieren für ein Protein, das aus 343 Aminosäuren besteht. Die genaue Funktion des Gens bei der Regulation des Eisenstoffwechsels ist noch nicht endgültig geklärt. Vermutlich bildet das reife HFE-Protein einen Komplex mit dem Transferrinrezeptor, wodurch die Affinität des Rezeptors zu Transferrin herabgesetzt wird.

Mutationen im HFE-Gen

Ursache der hereditären Hämochromatose ist bei vielen Patienten eine Punktmutation von Guanosin zu Adenosin an Nucleotidposition 845 (G 845 -> A) im HFE - Gen. Diese führt im Protein zu einem Austausch von Cystein (C) durch Tyrosin (Y) an der Aminosäureposition 282 (282 Cys -> Tyr). Feder et al. konnten zeigen, dass 83% eines Kollektivs von Hämochromatose-Patienten homozygot für diese Mutation sind.

Die Mutation 282 Cys -> Tyr blockiert die Bindung des HFE-Proteins an β 2-Mikroglobulin, wodurch die Expression des HFE-Proteins an der Zelloberfläche verhindert wird.

Durch die Arbeitsgruppe von Feder (6) wurde eine weitere Mutation im HFE-Gen identifiziert, nämlich der Austausch von Cytosin in Position 187 durch Guanin. Im Protein kommt es dadurch zum Austausch von Histidin (H) durch Asparaginsäure (D) in Position 63 (His -> 63 Asp). Diese Mutation beeinflusst möglicherweise eine Rezeptor-Interaktion.

Diese His -> 63 Asp-Mutation kommt in der Normalbevölkerung sehr häufig vor. Bei 195 gesunden Blutspendern wurde sie auf 15% der Allele nachgewiesen (8).

Sie liegt nicht selten in „compound“-Heterozygotie mit der 282 Cys -> Tyr - Mutation vor. Es wird angenommen, dass diese Mutation eine geringe Penetranz hat und mit einer Eisenüberladung assoziiert ist, besonders wenn sie in Kombination mit einer heterozygoten 282 Cys -> Tyr - Mutation vorliegt.

Es sind in der letzten Zeit zahlreiche weitere Mutationen im HFE-Gen identifiziert worden, über deren klinische Bedeutung noch sehr wenig bekannt ist. Sinnvoll ist

daher derzeit nur der Nachweis der Mutationen 282 Cys -> Tyr und 63 His -> Asp. Das bedeutet, dass ein negativer Gentest auf diese beiden Mutationen eine hereditäre Hämochromatose nicht sicher ausschließt.

Molekulargenetischer Mutationsnachweis

Der Mutationsnachweis erfolgt nach einer mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion durchgeführten Amplifikation der HFE-Genabschnitte, die die Mutationen enthalten können. Über die Nachweismethode des Fluoreszenz-Resonanz-Transfers (FRET) erfolgt dann der Nachweis der vorliegenden Nucleotid-Sequenz (Wildtyp oder Mutation).

Dieses Verfahren ist derzeit der modernste, sehr zuverlässige und äußerst schnelle Mutationsnachweis.

Indikationen zur Bestimmung

1. Ferritin im Serum deutlich erhöht (> 500 µg/l), bei gleichzeitig erhöhtem Serum-Eisen
2. Transferrinsättigung deutlich erhöht (> 45%)
3. Familiäre Belastung

Untersuchungsmaterial

Es werden 2 - 3 ml EDTA-Vollblut (ungekühlt, nicht zentrifugiert) benötigt.

Literatur

1. Recklinghausen von FD. Über Hämochromatose. Berl Klin Wochenschr 1889; 26:9252
2. Sheldon JH. Haemochromatosis. Oxford University Press, Oxford 1935
3. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R. Idiopathic hemochromatosis: demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. N Engl J Med 1977; 297:1017
4. Edwards CQ, Griffin LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JH. Prevalence of haemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. N Engl J Med 1988; 318:1355
5. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, et al. A novel HMC class III gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13:399
6. Feder JN, Penny DM, Irlin A, et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:1472
7. Erhardt A, Niederau C, Osman Y, Hassan M, Häussinger D. Nachweis des HFE-Polymorphismus bei deutschen Patienten mit hereditärer Hämochromatose. DMW 1999; 124:1466
8. Graf N, Stuhmann M. Hämochromatose - eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einfacher Diagnose und Therapie. J Lab Med 2000; 24:229

Übersicht:

Herrmann T, Smolarek C, Gehrke S, Schäfer M, Stremmel W. Hämochromatose und Morbus Wilson. Der Internist 1999; 40:513