

Hämochromatose

Welchen Stellenwert haben genetische Testverfahren ?

Manfred Stuhmann

Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule
Hannover

Zusammenfassung

Die hereditäre Hämochromatose ist eine sehr häufige autosomal-rezessive Erkrankung des Eisenstoffwechsels, deren häufigste Form durch Homozygotie für die Mutation C282Y im HFE-Gen bedingt ist und mittels einer einfachen molekulargenetischen Untersuchung leicht diagnostiziert werden kann. Homozygotie für C282Y findet sich in Deutschland bei ca. 1/400 Individuen. Mit der Aderlassbehandlung steht eine billige und effiziente Methode zur Prophylaxe und zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass eine Eisenüberladung des Körpers nicht nur durch Mutationen im HFE-Gen, sondern auch durch Mutationen in anderen Genen des Eisenstoffwechsels bedingt sein kann. Bei der molekulargenetischen Diagnostik der Hämochromatose sollten die neuen Erkenntnisse zu Pathophysiologie, Klinik und Genotyp-Phänotyp-Korrelation berücksichtigt werden. Während der Stellenwert der molekulargenetischen Untersuchung bei Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose Hämochromatose und bei Familienangehörigen von Patienten mit nachgewiesenen Mutationen sehr gut belegt ist, kann die Frage, ob ein molekulargenetisches Bevölkerungs-Screening der Hämochromatose eingeführt werden sollte, noch nicht abschließend beantwortet werden.

Schlüsselwörter

Hämochromatose; Eisen, Eisenstoffwechsel, Aderlass, molekulargenetische Diagnostik

Summary

Hereditary hemochromatosis is a very frequent autosomal-recessive disorder of iron metabolism, for which a simple genetic test exists. Homozygosity for the mutation C282Y in the HFE gene, the most frequent cause of hemochromatosis, is present in Germany in about 1/400 individuals. A cheap and very effective treatment (phlebotomy) is available for prevention and treatment of the disease. During the last years, it became evident that iron overload is not only caused by mutations in the HFE gene. Other genes of iron metabolism may also been involved. Molecular testing strategies for hemochromatosis should consider the latest findings on pathophysiology, clinical expression and genotype phenotype correlations. The importance of molecular testing of patients with the tentative diagnosis of hemochromatosis and of family members of patients with known mutations is well established. The question, whether a genetic population screening for hemochromatosis should be implemented, however, can not conclusively be answered, yet.

Keywords

Hemochromatosis, iron, iron metabolism, phlebotomy, molecular diagnostics

Abkürzungen

DMT1 divalenter Metalltransporter 1;
HAMP Hepcidin antimicrobial peptide;
HFE-Gen Hämochromatose-Gen;
HH hereditäre Hämochromatose;
HJV Hemojuvelin;
OMIM online mendelian inheritance in men;
SLC11A3 solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporter), member 3;
TFR2 Transferrinrezeptor 2

Einleitung

Die Hämochromatose (haima = Blut, chromatos = Farbe) wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben. Die klassische Trias der Hämochromatose, bestehend aus Diabetes, bronzem Hautkolorit und Leberzirrhose („Bronzediabetes“), wurde bis weit ins 20. Jahrhundert hinein als sehr selten angesehen. In den 30er Jahren des 20. Jahrhundert wurde klar, dass es sich bei der Hämochromatose um eine vererbare Erkrankung (hereditäre Hämochromatose, HH) handelt, die durch eine Eisenüberladung des Organismus bedingt ist. Der autosomal-rezessive Erbgang der HH konnte 1977 belegt werden. Nach Lokalisierung auf dem kurzen Arm des Chromosomen 6 gelang schließlich 1996 die Identifizierung der erst als HLA-H- und später als HFE-Gen bezeichneten Erbanlage, die seitdem als das „Hämochromatose-Gen“ angesehen wird (Feder et al., 1996). Schon in den 70er und 80er Jahren wurde klar, dass es sich bei der HH keinesfalls um eine sehr seltene Erkrankung handelt, sondern dass die HH (OMIM 235200) mit einer Prävalenz von etwa 2–5/1000 in Nord- und Mitteleuropa eine sehr häufige Stoffwechselkrankheit darstellt. In Deutschland findet sich Homozygotie für die Mutation C282Y im HFE-Gen bei ca. 1/400 Individuen. Außerhalb europäischer Populationen ist die HH sehr selten.

Seit der Entdeckung des HFE-Gens hat sich das Wissen über die HH und den zugrundeliegenden Stoffwechseldefekt wesentlich erweitert. Inzwi-

Tab 1 Vergleichende Übersicht der verschiedenen, mit Eisenüberladung einhergehenden Erkrankungen, die in der OMIM-Datenbank als hereditäre Hämochromatose gelistet sind (nach Pietrangelo, 2004) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/enrez/query.fcgi?db=OMIM>)

OMIM Klassifikation	Typ 1 (adulte Form)	Typ 2, Subtyp A (juvenile Form)	Typ 2, Subtyp B (juvenile Form)	Typ 3 (adulte Form)	Typ 4 (adulte Form)
Gen	<i>HFE</i>	<i>HJV</i>	<i>HAMP</i>	<i>TFR2</i>	<i>SLC11A3 (SLC40A1)</i>
Protein	HFE	Hemojuvelin	Hepcidin	Transferrin-Rezeptor 2	Ferroportin
Chromosomale Lokalisation	6p21.3	1q21	19q13.1	7q22	2q32
Erbgang	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv	Autosomal-rezessiv	Autosomal-dominant
Vorkommen in Deutschland	Häufig	Selten	Selten	Selten	Selten ?
Hohe Transferrin-sättigung	Früh	Früh	Früh	Früh	Spät
Am stärksten betroffene Organe	Leber, endokrine Drüsen, Herz	Leber, endokrine Drüsen, Herz	Leber, endokrine Drüsen, Herz	Leber, endokrine Drüsen, Herz	Leber, Milz
Überwiegende Zellverteilung der Eisenüberladung	Parenchymatös	Parenchymatös	Parenchymatös	Parenchymatös	Retikuloendothelial
Potential für Organschädigung	variabel	hoch	hoch	variabel	gering
Mittlerer Zeitpunkt von Organmanifestation	4. – 5. Dekade	2. – 3. Dekade	2. – 3. Dekade	4. – 5. Dekade	4. – 5. Dekade
Wirkung der Aderlasstherapie	Sehr gut; Absinken von Transferrinsättigung und Ferritin; kein Anämierisiko				Gering; Absinken der Transferrinsättigung bei persistierend hohem Ferritin; Risiko für Anämie

schen ist bekannt, dass der Eisenstoffwechsel nicht nur durch Mutationen im *HFE*-Gen gestört werden kann, sondern dass es auch durch Mutationen in anderen Genen zu einer Eisenüberladung des Körpers kommen kann (siehe Übersichtsarbeit von Pietrangelo, 2004) (Tabelle 1). Bei der Diagnostik der HH müssen diese neuen Erkenntnisse berücksichtigt werden. Im Folgenden sollen die wesentlichen Erkenntnisse über Pathophysiologie, Klinik und Genotyp-Phänotyp-Beziehung der HH vorgestellt werden und daraus abgeleitet werden, welche Konsequenzen sich für Diagnostik und Management der HH ergeben.

Pathophysiologie

Die tägliche Eisenzunahme bei einer ausgeglichenen Nahrung beträgt etwa 10–30 mg, von denen im Normalfall etwa 1–2 mg resorbiert werden. Mit dieser Menge an Eisen kann der täglich entstehende Eisenverlust durch Zelltod sehr genau ausgeglichen werden. Im Falle der HH wird die duodenale Resorption durch den gestörten Regelmechanismus auf ca. 3–5 mg täglich gesteigert, obwohl die physiologischen Eisenspeicher (die das für die Erythropoese benötigte Eisen enthalten) bereits voll sind. Die Ursache für den vermehrten duodenalen Eisen-Transfer vom Dünndarm-Lumen ins Blut könnte in einer primären pa-

thogenen Abnormalität in den Enterozyten selber liegen, oder durch eine Unterbrechung regulatorischer Signale bedingt sein, die ihren Ursprung außerhalb der Enterozyten haben. Beide Alternativen lassen sich mit der Beobachtung in Einklang bringen, dass in den Enterozyten von HH-Patienten ein relativer Eisenmangel besteht (Enterozyten von HH-Patienten enthalten deutlich weniger Ferritin als andere epitheliale Zellen, z. B. Hepatozyten). Dieser relative Eisenmangel in den Enterozyten ist nach dem sog. „*crypt-programming model*“ (siehe Abb. 1) durch eine verstärkte Abgabe von Eisen aus den Zellen ins Blut über die basolaterale Membran bedingt (als Folge einer abnormen Interaktion zwischen dem Transferrinrezeptor Tfr1 und mutiertem HFE) und führt in den „fehlprogrammierten“ Tochterzellen der Krypten zu einer ständig verstärkten Eisenabsorption vom intestinalen Lumen (über spezialisierte luminalen Eisen Transporter wie dem divalenten Metalltransporter 1 – DMT1). Daneben wird eine vermehrte Abgabe von Eisen aus Makrophagen ins Blut diskutiert. Nach dem „*hepcidin model*“ (siehe Abb. 1) ist die Ursache einer unkontrollierten Freigabe von Eisen aus Enterozyten und Makrophagen ins Blut Folge einer Unterregulation von Hemojuvelin. Hemojuvelin ist ein wichtiger Modulator des Eisenspiegels. Normalerweise steigt die

Hemojuvelin-Synthese bei hohen Eisenspiegeln, und die Abgabe von Eisen ins Blut wird vermindert, wahrscheinlich über eine Interaktion von Hemojuvelin mit Eisenexport-Proteinen wie Ferroportin. Mutiertes HFE stört auf bisher unbekannte Weise die Synthese oder die Hochregulation von Hemojuvelin. Bei HH-Patienten sind die Hemojuvelin-Expression in der Leber und der Hemojuvelin-Spiegel im Plasma deutlich vermindert. Letztendlich nehmen HH-Patienten täglich ca. 3 mg mehr Eisen auf, als sie ausscheiden, wobei die Nettoaufnahme von Eisen bei Frauen bis zur Menopause geringer ausfällt als bei Männern, was sich dahingehend auswirkt, dass Männer viermal häufiger als Frauen von der manifesten Erkrankung betroffen sind. Biochemisch findet sich im Blut neben erhöhten Eisenspiegeln zuerst eine erhöhte Transferrinsättigung, später zusätzlich erhöhte Ferritinwerte.

Klinik und Therapie

Als Folge der unphysiologischen Eisenüberladung des Organismus (insbesondere Leber, Pankreas, Herz und Haut) können sich im Laufe von Jahren unbehandelt eine Reihe von Organschädigungen entwickeln wie z.B. eine Leberzirrhose und in der Folge ein Leberzellkarzinom, Diabetes mellitus sowie Herzinsuffizienz, die mit erheblicher Morbidität und einer Zunahme der Mortalität verbunden sind.

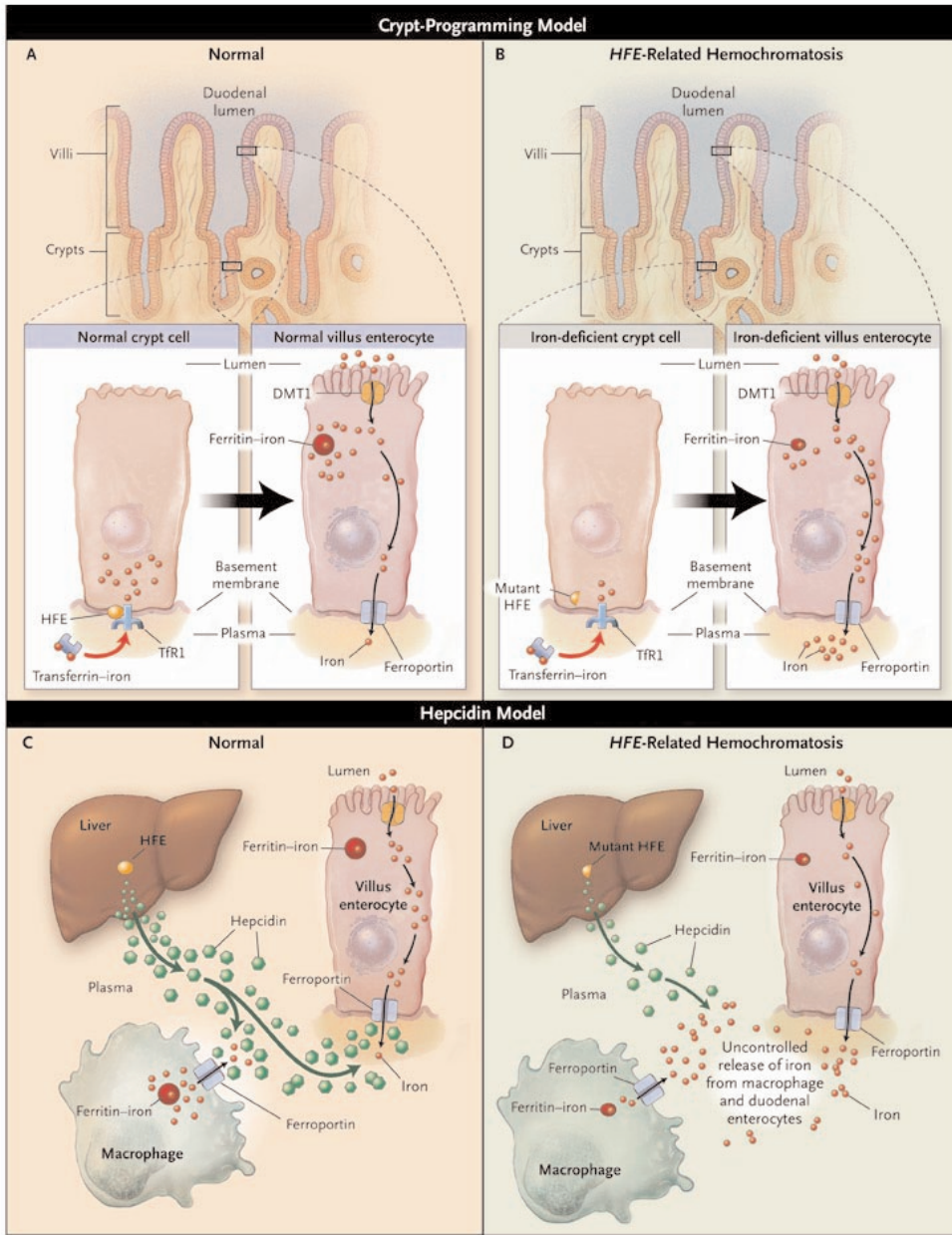


Abb 1 Das „crypt-programming model“ und das „hepcidin model“
 Aus: Pietrangelo A (2004) Hereditary hemochromatosis –
 a new look at an old disease. N Engl J Med 350:2383-2397
 Mit freundlicher Genehmigung des Verlages
 The Publishing Division of the Massachusetts Medical Society

Tab 2 Klinischer Verdacht und Labordiagnostik bei Hämochromatose**Klinischer Verdacht**

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Haarausfall, Impotenz
- Chronische Hepatitis, Leberzirrhose
- Diabetes, Arthropathie, Kardiomyopathie,
- graubraunes Hautpigment
- Symptome nicht vor dem 20. Lebensjahr
- AAA: „Asthenie, Arthralgie, Aminotransferasen

Diagnostik

- Transferrinsättigung > 50-60%
- Ferritin > 200 ng/ml
- Serum Eisen > 180 µg/ml
- HFE-Gentest

Zumeist schon viele Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten der lebensbedrohlichen Symptome können unspezifische Symptome auf die HH hinweisen, darunter Müdigkeit, Magenschmerzen, Gelenkschmerzen, Arthropathien, Impotenz, Dyspnoe und der Verlust von Körperhaar (Tabelle 2). Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Expressivität der HH äußerst variabel ist.

So schwer und lebensbedrohlich die Erkrankung im Einzelfall verlaufen kann, so einfach stellt sich die Therapie dar. Durch eine prophylaktische Aderlassbehandlung kann die klinische Symptomatik inklusive irreversibler Organschädigungen vollständig verhindert werden. Solange bei der Erstdiagnose der Erkrankung noch keine Organschädigungen vorliegen, kann durch diese Form der Therapie eine normale Lebenserwartung erreicht werden (Niederau et al., 1999). Neben der Möglichkeit der Prävention kann die Erkrankung aber auch nach dem Ausbruch in ihrem Verlauf positiv beeinflusst werden, wobei allerdings ein Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, eine destruktive Arthritis, eine schwere Leberzirrhose oder ein Hypogonadismus durch regelmäßige Aderlasstherapie nicht mehr geheilt werden können. Es ist daher wichtig, die Diagnose einer Hämochromatose bereits vor dem Auftreten dieser Komplikationen zu stellen und eine Therapie frühzeitig einzuleiten.

Genotyp-Phänotyp-Korrelation**Das HFE-Gen**

Die 7 Exons des 12 kB großen *HFE*-Gens kodieren für ein Protein, das aus 343 Aminosäuren zusammengesetzt ist. Das reife HFE-Protein bildet mit dem Transferrinrezeptor 1 einen Komplex und setzt hierdurch die Affinität dieses Rezeptors zu Transferrin herab. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das HFE-Protein β_2 -Mikroglobulin nichtkovalent bindet. 1996 konnte die krankheitsverursachende Mutation im *HFE*-Gen identifiziert werden, und seitdem steht ein direkter Gentest zur Verfügung (Feder et al., 1996). Dabei zeigte sich, dass in Deutschland knapp 90 % der von einer HH betroffenen Patienten homozygot für einen Nukleotidaustausch (G→A) an Position 845 im Exon 4 des *HFE*-Gens sind (Graf und Stuhmann, 2000). Diese Punktmutation führt zu einer Substitution von Cystein (C) zu Tyrosin (T) in der Aminosäureposition 282 (C282Y). Daneben wurde eine zweite Punktmutation (C→G) an Nukleotidposition 187 beschrieben, die zur Substitution von Histidin (H) zu Asparaginsäure (D) in der Aminosäureposition 63 führt (H63D). Ca. 3–4% der deutschen HH-Patienten sind compound-heterozygot für die Mutationen C282Y und H63D. Neben den beiden Mutationen C282Y und H63D konnten inzwischen noch eine Reihe weiterer *HFE*-Mutationen identifiziert werden. Nach der Datenbank „Human Gene mutation database“ (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.htm>) sind derzeit 18 Mutationen im *HFE*-Gen bekannt, von denen 15 (14 Nukleotidsubstitutionen, 1 Deletion) bei

Patienten mit Hämochromatose identifiziert wurden. Alle anderen Mutationen außer C282Y, H63D und S65C (siehe unten) sind äußerst selten und zumeist nur in einzelnen Familien nachgewiesen worden.

Die Mutation C282Y spielt eindeutig die weitaus wichtigste Rolle bei der adulten Form der autosomal-rezessiven Hämochromatose. Homozygotie für C282Y geht mit einer reduzierten Penetranz einher. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich die Angaben zur Penetranz der HH auf sehr unterschiedliche Manifestationen der Erkrankung beziehen. Durch umfangreiche Studien konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass das Vollbild der Erkrankung unter homozygoten Genträgern nur sehr selten auftritt (Penetranz: 0,5–2%), obwohl die weit überwiegende Mehrzahl der homozygoten Genträger biochemisch eine Eisenüberladung aufweist (Penetranz: ca. 80%). Weder die Angaben zum Vollbild der Erkrankung, noch die zur bloßen biochemischen Auffälligkeit spiegeln die klinisch relevante Penetranz der Erkrankung wieder. Eine allgemein akzeptierte Definition, wann man von einer Hämochromatose spricht und wann von einer signifikanten Eisenüberladung, gibt es nicht. Es erscheint sinnvoll, von einer manifesten Hämochromatose dann auszugehen, wenn eine biochemisch messbare Eisenüberladung des Körpers mit Hämochromatose-typischen klinischen Symptomen oder Befunden einhergeht, wobei hier auch unspezifische Symptome einzubeziehen wären, da diese für die Betroffenen mit

einem starken Krankheitsempfinden verbunden sein können. So definiert, liegt die Penetranz der Hämochromatose nach den bisherigen Studien bei ca. 30 bis 60% (Bulaj et al., 2000, Olynyk et al., 2000; Stuhmann et al. 2004).

Die Bedeutung der Mutation H63D für den klinischen Phänotyp ist geringer. Es wird davon ausgegangen, dass compound-Heterozygotie für C282Y und H63D mit einer ca. 1–2%igen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer manifesten Hämochromatose einhergeht (Rochette et al., 1999), wobei derzeit noch keine validen Daten darüber vorliegen, wie hoch in diesem Fall der Anteil der Patienten mit dem Vollbild der Erkrankung ist. Noch weniger gesichert sind die Auswirkungen der Mutation S65C, einer A→T Nukleotidsubstitution an Position 193 im Exon 2 des *HFE*-Gens. In einer großen französischen Studie wird von einer Assoziation von S65C mit einer milden Form der Hämochromatose berichtet (Mura et al., 1999), während in einer anderen Studie eine Assoziation von S65C mit erhöhter Transferrinsättigung ausgeschlossen wurde. Die Mutation S65C wird darüber hinaus mit dem Auftreten verschiedener Formen der Porphyrie (Porphyria cutanea tarda, Porphyria variegata) in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda findet sich auch eine signifikante Häufung der Mutationen C282Y und H63D. Schließlich war auch eine im Rahmen unseres Modellversuchs zum Hämochromatose-Screening identifizierte C282Y-homozygote Probandin von einer Porphyria cutanea tarda betroffen und in diesem Zusammenhang bereits mittels Aderlasstherapie behandelt (Stuhmann et al., 2004).

Das *TFR2*-Gen

Das auf dem Chromosomen 7 (7q22) lokalisierte *TFR2*-Gen enthält 18 Exons und kodiert für den Transferrin-Rezeptor 2. Im Exon 6 des *TFR2*-Gens konnte in zwei Familien sizilianischen Ursprungs eine Nonsense Mutation (Y250X) nachgewiesen werden, die bei allen erkrankten Personen im homozygoten Zustand vorhanden war; obligate Überträger wa-

ren heterozygot für diese Mutation (Camaschella et al., 2000). Somit war zum ersten Mal eine Mutation nachgewiesen worden, die innerhalb von zwei Familien unabhängig vom *HFE*-Gen mit der Erkrankung Hämochromatose koregriert. Seitdem konnten in zwei italienischen und einer portugiesischen Familie noch drei weitere *TFR2*-Mutationen nachgewiesen werden, die bei den betroffenen Patienten im Homozygotenstatus vorlagen (Roetto et al., 2001, Mattman et al., 2002). Insgesamt kann allerdings davon ausgegangen werden, dass die Hämochromatose nur in seltenen Fällen durch Mutationen im *TFR2*-Gen bedingt ist, da sich bei den Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen, die eine Vielzahl von Hämochromatose-Patienten ohne nachweisbare *HFE*-Mutation beinhalteten, keine weiteren Mutationen im *TFR2*-Gen nachweisen ließen.

Der Phänotyp der nachgewiesenen homozygoten *TFR2*-Mutationsträger unterscheidet sich nicht vom Phänotyp der Hämochromatose-Patienten, die homozygot für die *HFE*-Mutation C282Y sind., d. h. es liegt in diesen Fällen ebenfalls eine adulte Form der hereditären Hämochromatose vor (Camaschella et al., 2000, Roetto et al., 2001). Vor zwei Jahren wurde bei einem Patienten mit Leberfibrose das gemeinsame Auftreten von Homozygotie für die C282Y-Mutation im *HFE*-Gen mit Heterozygotie für die *TFR2*-Missense-Mutation R455Q beobachtet. Der ebenfalls C282Y homozygote, aber lebergesunde Bruder des Patienten trug diese *TFR2*-Genveränderung nicht (Hofmann et al., 2002). *TFR2* kommt somit als ein genetischer Modifizierer für die Penetranz und/oder die Expressivität des Hämochromatose-Phänotyps bei C282Y-homozygotem Genotyp in Betracht.

Das *HJV*-Gen

Kürzlich konnte das auf dem langen Arm des Chromosom 1 (1q21) lokalisierte *HJV*-Gen identifiziert werden, das für das aus 426 Aminosäuren bestehende Hemojuvelin kodiert. Es wird vermutet, dass Hemojuvelin die Expression von Heparin moduliert. Bei 7 von 10 griechischen Familien mit juveniler Hämochromatose konn-

te Homozygotie für die Missense-Mutation G320V nachgewiesen werden (Papanikolaou et al., 2004). Diese Mutation fand sich im homozygoten, bzw. compound-heterozygoten Zustand auch in einer kanadischen und einer französischen Familie. Offenbar stellen Mutationen im *HJV*-Gen eine häufige Ursache der seltenen juvenilen Form der Hämochromatose dar.

Das *HAMP*-Gen

Das auf dem langen Arm des Chromosom 19 (19q13) lokalisierte *HAMP*-Gen hat drei Exons und kodiert für das aus 84 Aminosäuren zusammengesetzte Heparin. In zwei Familien mit juveniler Hämochromatose konnten die beiden Mutationen 93delG bzw. R56X im homozygoten Zustand nachgewiesen werden, die beide vermutlich mit einem völligen Funktionsverlust von Heparin einhergehen (Roetto et al., 2003). Merryweather-Clarke und Kollegen (2003) konnten schließlich zeigen, dass heterozygote Mutationen im *HAMP*-Gen als „modifizierer“ für die klassische Hämochromatose betrachtet werden können. Zwei Betroffene dieser „digenen Vererbung“ weisen eine juvenile Form der Hämochromatose auf, wobei der Indexpatient einer Familie jeweils heterozygot für C282Y und die *HAMP*-Mutation IVS2+1(-G) war, während bei der Patientin einer zweiten Familie Homozygotie für C282Y und Heterozygotie für die Mutation G71D im *HAMP*-Gen vorlag.

Das *SLC11A3*-Gen

Das für die hypochrome Anämie der Zebrafisch-Mutante „Weißherbst“ verantwortliche Gen ist das beim Menschen auf dem langen Arm des Chromosomen 2 (2q32) befindliche *SLC11A3*-Gen. Dieses Gen kodiert für den aus 571 Aminosäuren zusammengesetzten Eisentransporter Ferroportin-1. In Familien mit autosomal-dominanter Eisenüberladung konnten eine ganze Reihe von Mutationen im *SLC11A3*-Gen nachgewiesen werden. Die autosomal-dominante Hämochromatose ist seitens klinischer Symptome nur schwer von der adulten Form der Hämochromatose zu unterscheiden. Ein wesentliches diagnostisches Merkmal ist die nicht oder nur gering erhöhte Transferrinsättigung bei ho-

hem Ferritin und Neigung zur Anämie. Das Vorkommen der Hämochromatose bei Familienmitgliedern in aufeinanderfolgenden Generationen ist in kleinen Familien noch kein Beweis für autosomal-dominante Vererbung, da aufgrund der Häufigkeit der *HFE*-Mutationen C282Y und H63D in der Bevölkerung dominante Vererbung vorgetauscht werden kann (Pseudodominanz).

Weitere „Hämochromatose-Gene“

In den Genen *FTH1* und *FTL*, die für die schwere, bzw. die leichte Kette von Ferritin kodieren, konnten Mutationen nachgewiesen werden, die zu Hämochromatose-ähnlichen Erkrankungen führen, die mit einer Hyperferritinämie einhergehen. Treten erhöhte Ferritinwerte zusammen mit einer Katarakt (Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom, OMIM 600886) auf, sind Mutationen im *FTL*-Gen nahe liegend. Mutationen im *CP* (Ceruloplasmin)-Gen sind die Ursache der mit Eisenüberladung einhergehenden Aceruloplasminämie (OMIM 604290), bei der es allerdings zumeist auch zu neurologischen Auffälligkeiten kommt. Mutationen im *TF* (Transferrin)-Gen können eine Atransferrinämie (OMIM 209300) bedingen, die neben einer schweren Anämie auch mit einer Eisenüberladung einhergeht. Schließlich sei noch auf die mit massiver Eisenüberladung und Leberversagen einhergehende „neonatale Hämochromatose“ verwiesen, bei der es sich möglicherweise um eine Gruppe verschiedener, in manchen Fällen auch vererbbarer Erkrankungen handelt, für die noch keine genetische Ursache identifiziert werden konnte.

Diagnostik und Management

Bei Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose HH kann durch den Nachweis der Homozygotie für die *HFE*-Mutation C282Y die Diagnose gesichert und in vielen Fällen auf die Durchführung invasiver Methoden zur Diagnosesicherung (Leberpunktion) verzichtet werden. Findet sich compound-Heterozygotie für C282Y und H63D, kann ebenfalls mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die molekulare Ursache für die Erkrankung des Patienten gefunden wurde. Das weitere Vor-

gehen ist in beiden Fällen von den biochemischen Parametern (Transferrinsättigung, Ferritin), sonstigen Laborwerten („Leberwerte“, Blutzucker) und den klinischen Befunden abhängig. Bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind, sowie bei allen Patienten mit erhöhten Leberwerten (GOT, GPT) sollte auf jeden Fall eine sonographische Untersuchung der Leber erfolgen, gegebenenfalls auch eine Leberbiopsie mit Lebereisenbestimmung. Weiterhin ist die Untersuchung von zusätzlichen Leberwerten, Gerinnung, Hepatitisserologie, Alphafetoprotein und ein Glukosetoleranztest indiziert, um das Ausmaß der Eisenüberladung zu quantifizieren, mögliche viszerale oder metabolische Beteiligungen festzustellen und Hinweise auf Risikofaktoren für ein Fortschreiten der Erkrankung zu gewinnen. Eine Indikation zur Einleitung einer Aderlasstherapie ist bei allen C282Y-homozygoten oder C282Y/H63D-compound-heterozygoten *HFE*-Genträgern gegeben, die Symptome der Erkrankung haben und/oder deutlich erhöhte Ferritinwerte (spätestens ab einem Ferritinwert über 1000ng/ml). Liegen keine Symptome und normale oder nur gering erhöhte Ferritinwerte vor, sollte die Durchführung regelmäßiger prophylaktischer Aderlassbehandlungen in Erwägung gezogen werden.

Wegen der Häufigkeit der *HFE*-Mutationen C282Y und H63D bei Patienten mit Hämochromatose und der Einfachheit der Untersuchung ist die Testung dieser Mutationen der routinemäßige „Hämochromatose-Gentest“. Dieser Test sollte immer dann durchgeführt werden, wenn bei Patienten aufgrund eines oder mehrerer der oben geschilderten unspezifischen oder spezifischen Symptome und zumindestens leicht erhöhter Ferritinwerte und pathologischer Transferrinsättigung die Verdachtsdiagnose einer Eisenspeichererkrankung gestellt wurde. Liegen ein erhöhter Ferritinwert und eine normale Transferrinsättigung vor, ist eher an eine Mutation im *SLC11A3*-Gen zu denken. In nicht eindeutigen Fällen sollte vor einer aufwendigen Untersuchung des *SLC11A3*-Gens sinnvoller Weise das Vorhandensein der Mutationen C282Y und H63D ausgeschlossen werden.

Genauso sollte verfahren werden, wenn das Manifestationsalter der Erkrankung an eine juvenile Form der Hämochromatose denken lässt. Insbesondere dann, wenn bei jungen Erwachsenen neben einer Eisenüberladung auch ein hypogonadotropher Hypogonadismus oder eine Herzinsuffizienz besteht, sollte eine weitergehende molekulargenetische Untersuchung der bei juveniler Hämochromatose involvierten Gene (*HAMP*, *HJV*) dringend erwogen werden.

Findet sich bei der routinemäßigen Untersuchung des *HFE*-Gens keine der Mutationen C282Y oder H63D, oder nur eine Mutation im heterozygoten Zustand, kann eine Sequenzierung des *HFE*-Gens angeboten werden, wenn aufgrund der klinischen Symptomatik und deutlich erhöhter Transferrinsättigung und hohem Ferritinwert die dringende Verdachtsdiagnose einer adulten Form der Hämochromatose besteht. Je wahrscheinlicher die Verdachtsdiagnose ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass sich bei der Sequenzierung des *HFE*-Gens eine seltene Mutation nachweisen lässt und die Diagnose einer HH somit bestätigt werden kann.

Im Rahmen einer genetischen Beratung sollte auch allen Verwandten, insbesondere den Geschwistern von nachgewiesenen Mutationsträgern, eine molekulargenetische Untersuchung der entsprechenden Mutation angeboten werden. Bei der HH könnten bis zu 40% der Homozygoten in der Bevölkerung durch ein Kaskaden-Screening identifiziert werden, das die Untersuchung der Mutation C282Y bei allen erst-bis drittgradigen Verwandten von C282Y homozygoten Hämochromatose-Betroffenen umfasst (Krawczak et al., 2001). Anders als bei der oben geschilderten diagnostischen molekulargenetischen Untersuchung von Personen mit einer klinischen Verdachtsdiagnose werden in diesem Fall zumeist gesunde Menschen untersucht. Bei der Untersuchung handelt es sich hier also um eine Maßnahme zur Identifizierung eines zur Erkrankung prädisponierenden Genotyps (und nicht zur Aufklärung eines pathologischen Phäno-

types). Dabei ist zu berücksichtigen, dass homozygote Genträger nicht zwangsläufig erkranken, dass aber durch regelmäßige biochemische Untersuchungen Hinweise auf eine drohende Manifestation der Erkrankung gewonnen werden können, damit gegebenenfalls mit einer prophylaktischen Aderlassbehandlung begonnen werden kann. Bei heterozygoten gesunden Familienmitgliedern sollte sicherheitshalber ebenfalls eine Untersuchung von Transferrinsättigung und Ferritin erfolgen, die je nach Befund und Alter und Geschlecht der Person in kürzeren (6 Monate bis 1 Jahr) oder längeren Abständen (mehrere Jahre) wiederholt werden sollte.

Während die biochemischen Untersuchungen (Transferrinsättigung und Ferritin) bei Patienten mit unspezifischen oder spezifischen Symptomen aus differentialdiagnostischen Erwägungen bereits schon vor der Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung erfolgen sollten, kann bei der Untersuchung von Familienangehörigen der umgekehrte Weg gegangen werden, da ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nur bei den Trägern der entsprechenden Mutation besteht.

Hämochromatose-Screening

Zur Diskussion um das Für und Wider eines Hämochromatose-Screening sei auf unseren früheren Artikel „Hämochromatose – Bevölkerungsscreening: Sinnvoll? Notwendig? Pro und Contra in dieser Zeitschrift verwiesen (Stuhrmann et al., 2001). Einige der damals noch offenen Fragen konnten inzwischen beantwortet werden, andere bedürfen weiterer Untersuchungen. Aus unserem eigenen Modellversuch (Stuhrmann et al., 2004) können wir die Schlussfolgerungen ziehen, dass

- a) die Akzeptanz des genetischen Hämochromatose-Screenings unter den Versicherten der Kaufmännischen Krankenkasse – KKH sehr gut ist,
- b) keine nennenswerten negativen psychosozialen Auswirkungen des Modellversuchs zu beobachten waren,

- c) ein Screening-Angebot gerade von denjenigen genutzt wird, die aufgrund einer positiven Familiengeschichte oder von Hinweisen auf unspezifische oder spezifische Symptome der Hämochromatose bei sich oder bei Familienmitgliedern eine höhere Wahrscheinlichkeit als der Bevölkerungsdurchschnitt haben, C282Y-homozygote Genträger zu sein,
- d) die Validität der verschiedenen Methoden zur Untersuchung der Mutation C282Y sehr gut ist,
- e) die tatsächlichen Laborkosten eines Screeningprogrammes zwar etwas höher lagen als ursprünglich angenommen, aber mit durchschnittlich ca. 15 Euro immer noch in einer Größenordnung liegen, die im Rahmen gesundheitsökonomischer Kosten-Nutzen-Analysen akzeptabel sein könnten.

Auch wenn viele Argumente für die Einführung eines Hämochromatose-Screenings sprechen, insbesondere natürlich die Möglichkeit, bei positiv getesteten Personen durch früh eingeleitete einfache Therapiemaßnahmen (Aderlasstherapie) die klinische Symptomatik inklusive irreversibler Organschädigungen vollständig verhindern zu können, wären vor der Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningprogramms noch einige wichtige offene Fragen zu klären. So ist die Durchführung gesundheitsökonomischer Berechnungen auf der Grundlage der durch die weltweit durchgeführten Modell- und Pilotversuche erlangten neuen Daten notwendig um festzustellen, ob – und unter welchen Bedingungen – ein Bevölkerungsscreening ökonomisch sinnvoll ist. Zwar liegen bereits eine ganze Reihe von Publikationen vor, die einen gesundheitsökonomischen Nutzen eines Hämochromatose-Screenings zu belegen scheinen (Schöffski et al., 2000 und Referenzen darin), jedoch wird bei diesen Berechnungen zumeist von einer hohen Penetranz der Erkrankung ausgegangen und die tatsächlichen Laborkosten waren nicht bekannt. Weiter bleibt zu klären, welchem Personenkreis (ganze Bevölkerung/nur Männer/nur Familienmitglieder von Betroffenen?) ein HH-Screening angeboten werden

sollte, und auf welchem Wege dies geschehen sollte (Angebot über die Hausärzte/die Krankenkassen/über die Medien?). Auch die Frage, ob initial ein molekulargenetisches, ein biochemisches oder ein kombiniertes Screening erfolgen sollte, müsste noch beantwortet werden. Je früher im Leben das Screening erfolgt, desto vorteilhafter ist das molekulargenetische Screening gegenüber dem biochemischen Screening, da sich eine Eisenüberladung erst mit zunehmendem Alter einstellt, der disponierende Genotyp jedoch bereits von Anfang an vorhanden ist. Ein molekulargenetisches Screening braucht somit nur einmal zu erfolgen, während biochemische Untersuchungen gegebenenfalls wiederholt erfolgen müssen. Vieles spricht für ein frühes molekulargenetisches Screening mit folgendem biochemischen Monitoring, wobei hierbei eine abnehmende Compliance bei asymptomatischen C282Y-Homozygoten, deren biochemisches Monitoring mehrfach Normalwerte ergeben hat, wahrscheinlich ist.

Fazit

Die molekulargenetische Untersuchung ist die Diagnostik der Wahl bei Personen mit der klinischen und/oder laborchemischen Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose. In den meisten Fällen lässt sich eine hereditäre Hämochromatose durch die zuverlässige, schnelle und kostengünstige Untersuchung der *HFE*-Mutationen C282Y und H63D sichern. Bei der Hämochromatose handelt es sich allerdings um eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankung. Da neben der häufigen adulten Form der Hämochromatose, die durch Homozygotie oder compound-Heterozygotie für Mutationen im *HFE*-Gen bedingt ist, auch andere vererbare Formen der Hämochromatose vorkommen, kann in Abhängigkeit von den klinischen und laborchemischen Befunden, dem Manifestationsalter und dem vermuteten Erbgang der Erkrankung die Untersuchung anderer Gene indiziert sein. Durch eine über die routinemäßige Testung der o. g. Mutationen hinausgehende erweiterte molekulargenetische Untersuchung lässt sich die Diagnose einer hereditären

Hämochromatose häufig sichern. Allerdings lässt sich bei unauffälligen Befunden der weiterführenden Mutationsanalyse das Vorliegen einer hereditären Hämochromatose nicht ausschließen. In diesen Fällen kann eine Hämochromatose nur aufgrund der klinischen und laborchemischen Befunde, gegebenenfalls in Verbindung mit invasiver Diagnostik wie Leberbiopsie, diagnostiziert werden. Hieraus wird deutlich, dass bei der Diagnostik der Hämochromatose eine enge Zusammenarbeit zwischen Kliniker, Hausarzt und Humangenetiker wichtig ist, um durch eine frühzeitige Diagnose, Prophylaxe und Therapie dazu beizutragen, dass Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko gesund bleiben, und dass bei bereits erkrankten Patienten das Vollbild der Hämochromatose immer seltener zu sehen sein wird.

Literatur

- Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. (2000) Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 343:1529-1535
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. (2000) The gene TFR2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nature Genet* 25:14-15
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. (1996) A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genet* 13:399-408
- Graf N, Stuhmann M (2000) Hämochromatose – eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einfacher Diagnose und Therapie. *Lab Med* 24:229-235
- Hofmann WK, Tong XJ, Ajioka RS, Kushner JP, Koeffler HP (2002) Mutation analysis of transferrin-receptor 2 in patients with atypical hemochromatosis. *Blood* 100:1099-1100
- Krawczak M, Cooper D, Schmidtke J (2001) Estimating the efficacy and efficiency of cascade genetic screening. *Am J Hum Genet* 69:361-370
- Mattman A, Huntsman D, Lockitch G, et al. (2002) Transferrin receptor 2 (Tfr2) and HFE mutational analysis in non-C282Y iron overload: identification of a novel Tfr2 mutation. *Blood* 100:1075-1077
- Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, et al. (2003) Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of hemochromatosis. *Hum Molec Genet* 12:2241-2247
- Mura C, Raguene O, Ferec C (1999) HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: Evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 93:2502-2505
- Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G (1996) Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110:1107-1119
- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW (1999) A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 341: 718-724
- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, and al. (2004) Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nature Genet* 36:77-82
- Pietrangelo A (2004) Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 350:2383-2397
- Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA, et al. (1999) Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. *Am J Hum Genet* 64:1056-1062
- Roetto A, Totaro A, Piperno A et al. (2001) New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 97:2555-2560
- Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. (2003) Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet* 33:21-22
- Schöffski O, Schmidtke J, Stuhmann M (2000) Cost-effectiveness of population-based genetic hemochromatosis screening. *Community Genet* 3:2-11
- Stuhmann M, Strassburg C, Schmidtke J (2001) Hämochromatose – Bevölkerungsscreening: Sinnvoll? Notwendig? Pro und Contra... *medgen* 13:336-341
- Stuhmann M, Strassburg C, Schmidtke J (2004) Genotype-based screening for hereditary hemochromatosis. I. Technical performance, costs and clinical relevance of a German pilot study. *Eur J Hum Genet* (im Druck)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Manfred Stuhmann
 Institut für Humangenetik
 Medizinische Hochschule
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 Tel. +49 511 532 3719
 Fax +49 511 532 5865
 Stuhmann.Manfred@MH-Hannover.de

Information zum Modellvorhaben Hämochromatosescreening

Im Rahmen der **MEDICA**
in Düsseldorf



findet am Freitag, den 26.11.04 von
10.00 – 13.00 Uhr

im CCD Süd, Raum 14 die von der Kaufmännischen Krankenkasse – KKH organisierte und mit CME-Fortbildungspunkten zertifizierte Veranstaltung

Chancen und Risiken von Gentests:

Focus Hämochromatose

statt, auf der unter anderem auch die Ergebnisse des Modellvorhabens vorgestellt und diskutiert werden.

Die Vortragenden Prof. Hrabe de Angelis, Prof. Zerres, Prof. Niederau, Prof. Stuhmann-Spangenberg, Dr. Grüber, Prof. Wildfeuer, Dr. Butzeck, Herr Böttcher, Herr Hauke und Herr Kailuweit werden sich mit den Chancen und Risiken der Gentechnik, dem Sinn und Unsinn von Gentests, den klinischen Aspekten der Hämochromatose, den ethischen Aspekten des Screenings und nicht zuletzt der Hämochromatose aus Sicht einer Betroffenen auseinandersetzen und im Zusammenhang mit dem Modellvorhaben Hämochromatosescreening diskutieren.

Das ausführliche Kongressprogramm findet sich unter
www.medicacongress.de