

Bezeichnung

Hämochromatose (Genotyp)

Synonym

HFE

Handelsname

Keiner

Klinische Chemie und Pathobiochemie

Die Hämochromatose ist eine Störung der Eisenspeicherung, bei der es zur Ablagerung großer Eisenmengen in den Parenchymzellen und damit zu einer Schädigung des betroffenen Gewebes kommt. Langfristig führt dies zur Leberzirrhose mit Risiko der Entwicklung eines Leberzellkarzinoms, zum Diabetes mellitus, zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus, zur Kardiomyopathie und Arthropathie. Die Erkrankung manifestiert sich (laborchemisch) bei Männern in der Regel erst im 4.–5. Lebensjahrzehnt, betroffene Frauen erkranken meist etwas später. Die hereditäre Hämochromatose ist eine der häufigsten autosomal-rezessiven Störungen. Als wichtigste molekulare Ursache wurden Mutationen im HFE-1-Gen identifiziert, welche zum Aminosäureaustausch an 3 Positionen (C282Y, H63D und S65C) führen oder zum Abbruch der Proteinsynthese an Position 168. Innerhalb der europäischen Bevölkerung tritt die Mutation an Position 282 als Polymorphismus zu ca. 10% heterozygot und zu 0,4% homozygot auf. Das mutierte Allel 63D findet man bei ca. 22% der Europäer. Bei mehr als 80% der Patienten mit hereditärer Hämochromatose findet sich eine homozygote Punktmutation vom Typ 282Y. Etwa 2-5 % der Patienten sind „compound heterozygot“ für eine Kombination der Mutation C282Y mit einer vom Typ H63D oder S65C, es resultiert hierbei eine mildere Verlaufsform. Die 65C-Mutation wurde bisher nur auf Allelen gefunden, die weder die 282Y- noch die 63D-Mutation tragen. Die Penetranz der Mutation im HFE-Gen wird derzeit auf etwa 60% geschätzt. Zwar zeigen 95% der Männer mit einer homozygoten 282Y-Mutation jenseits des 40. Lebensjahres eine erhöhte Transferrinsättigung und erhöhte Ferritinkonzentration, aber nur 50% sind klinisch symptomatisch. Eine homozygote Mutation vom Typ 63D bzw. 65C oder eine kombinierte Heterozygotie ohne begleitenden Aminosäureaustausch an Position 282 bedingt keine hereditäre Hämochromatose vom Typ 1, es kann eine milde Form der Eisenüberladung resultieren. Eine einzelne heterozygote Mutation im HFE-1-Gen (C282Y, H63D oder S65C) bedingt kein signifikant erhöhtes Hämochromatoserisiko. Als weitere Mutation im HFE-1-Gen tritt die Bildung eines Stopcodons durch eine Basensubstitution an Position 502 auf (Mutation G502T, Aminosäureaustausch E168X). Diese Mutation im HFE-1-Gen verursacht zwar eine schwere Form der Hämochromatose, tritt aber sehr selten auf. In seltenen Fällen liegt einer hereditären Hämochromatose keine Mutation im HFE-1-Gen zu Grunde. Folgende anderen Hämochromatose-Typen und ihre ursächlichen Mutationen sind z.Z. bekannt: Die juvenile Hämochromatose (HFE 2a, Hämojuvelin-Gen; HFE 2b, HAMP-Gen), die HFE 3 (Transferrinrezeptor-2-Gen) und die HFE 4 (IREG- bzw. Ferroportin 1-Gen).

Indikation

- Verdacht auf hereditäre Hämochromatose in frühem Stadium und Diagnosesicherung bzw. Differentialdiagnose bei Patienten mit laborchemischen Hinweisen auf eine Eisenüberladung (Transferrinsättigung >45%; Serumferritin >200–300 µg/dl).
- Diagnosesicherung bei symptomatischen Patienten mit Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Kardiomyopathie, Pigmentierung (Bronzehaut), Arthritis.
- Identifizierung homozygoter (282Y) oder doppelt heterozygoter (C282Y und H63D bzw. S65C) Genträger bei positiver Familienanamnese (Verwandte ersten Grades).

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Bitte fügen Sie der Anforderung eine Einverständniserklärung des Patienten bei: ([Formular](#)).

Hohe Heparinkonzentrationen können die Polymerasekettenreaktion inhibieren, im Extremfall resultiert kein Amplifikat.

Bei Patienten mit sehr niedrigen Leukozytenzahlen (Zytostatikatherapie) muss ggf. eine höhere DNA-Menge eingesetzt werden, um ein Amplifikat zu erhalten.

Hinweis

Das neue Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 24.04.2009 schreibt vor, dass genetische Analysen nur nach Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der zu untersuchenden Person bzw. des Erziehungsberechtigten durchgeführt werden dürfen. Ferner muss vom anfordernden Arzt eine ausgiebige Aufklärung über die Bedeutung dieser Diagnostik durchgeführt werden.

Einheit

Qualitativ, siehe Referenzbereich.

Probenmaterial

EDTA- Vollblut (ggf. kann auch Citrat- oder Li-Heparin- Vollblut verwendet werden):



Referenzbereiche

Erwartete Ergebnisse:

- homozygoter Wildtyp (negativ- "normal")
- homozygot mutierter Genotyp (homozygot)
- heterozygoter Genotyp (heterozygot).

Bei Chimärenbildung durch Knochenmarks- oder Lebertransplantation kann das Ergebnis der PCR-Bestimmung aus peripheren Leukozyten irreführend sein.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Ab dem 01.11.2013:

Erasst werden folgende Mutationen:

HFE C282Y, HFE H63D, HFE S65C, HFE E168X

Im Thermocycler (Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler) erfolgt eine Amplifikation eines DNA-Fragments mittels geeigneter Primer durch die Polymerase-Kettenreaktion.

Im Anschluss erfolgt eine Hybridisierung an korrespondierenden Microarrays-Spots und nach mehreren Waschschrritten die Detektion über einen Microarray Scanner der Firma Euroimmun. Primer von der Firma Euroimmun

Bis zum 31.10.2013

Im LightCycler erfolgt eine Amplifikation eines DNA-Fragments mittels geeigneter Primer durch die Polymerase- Kettenreaktion. Zur Detektion und Genotypisierung der amplifizierten Sequenz werden Zielsequenz-spezifische Hybridisierungssonden (Anker- und Mutationssonde) verwendet, welche nach Bindung ein FRET- Signal generieren. Die Alleltypisierung erfolgt letztlich über Schmelzkurvenanalyse des PCR-Produktes.

Gerät: Lightcycler (Fa.Roche).

Primer/Reagenz: Genes4U®

Analysenfrequenz

Messung: 1 x wöchentlich

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- Packungsbeilage Testkit (Fa. Genes4U)
- Packungsbeilage Testkit (Fa. Roche)
- L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005

[↑ Nach oben](#)