

Handlingsprogram for hemokromatose

Norsk Selskap for Hematologi

2016

Utarbeidet av Håvar Knutsen og Jens Hammerstrøm

Dette handlingsprogrammet er basert på internasjonal litteratur og utarbeidet etter beste skjønn. Det er imidlertid kun veiledende, ikke autoritativt, og det vil alltid være behandlende lege som har ansvaret for diagnostikk og behandling

KORTVERSJON

Resyme

Hemokromatose skyldes arvelige faktorer som disponerer for økt jernopptak fra tarm.

HFE C282Y mutasjonen er vanligst, forekommer kun i kaukasisk befolkning, og kun homozygote kan få jernopphopning av betydning. Frekvensen av homozygote er ca 0,75%. Flesteparten av homozygote får kun lett økt ferritinverdi og trenger ikke behandling.

Andre HFE varianter (C282Y/H63D, H63D/H63D, C282Y/S65C) gir ikke sykkelighet uten tilleggsfaktorer.

Det er ikke sikkert påvist økt sykkelighet ved ferritinverdier < 800-1000 µg/l. Cirrhose forekommer nærmest utelukkende hos pasienter med ferritinverdi > 1000 µg/l.

Non- HFE hemokromatose (transferrinreseptor-2 mutasjoner, eller mutasjoner i hepcidin- eller hemojuvelingenet), er ytterst sjeldne tilstander, og det foreligger ikke tilgjengelige rutinetester for disse. Transferrinreseptor-2 mutasjoner gir fenotype som C282Y, mens hepcidin- eller hemojuvelinmutasjoner gir uttalt jernakkumulering før 20 (-30) års alder med tidlig organskade. Ferroportinmutasjoner er hyppigere, har mild fenotype, og kan mistenkes ved høyt ferritin og negative gentester (se klassifikasjon).

Søsken av hemokromatosepasienter bør undersøkes (jernmetning, ferritin og eventuelt gentesting). Vanligvis presenterer pasienter seg med forhøyet ferritin, og de vanligste årsaker til hyperferritinemi bør vurderes først. Hos de fleste vil man finne årsaker som forhøyet alkoholinntak, inflammasjon (forhøyet CRP), non-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) og/eller metabolsk syndrom (us på BMI, lipider, blodsukker, BT), økt peroralt jerninntak, og hos noen malignitet (SR, eventuelt CT undersøkelse). Hvis dette utelukkes og ferritinforhøyelsen holder seg, bør det tas fastende transferrinmetning, og om denne er forhøyet (>45%) også etter kontroll, bør hemokromatose vurderes og HFE genotyping gjennomføres.

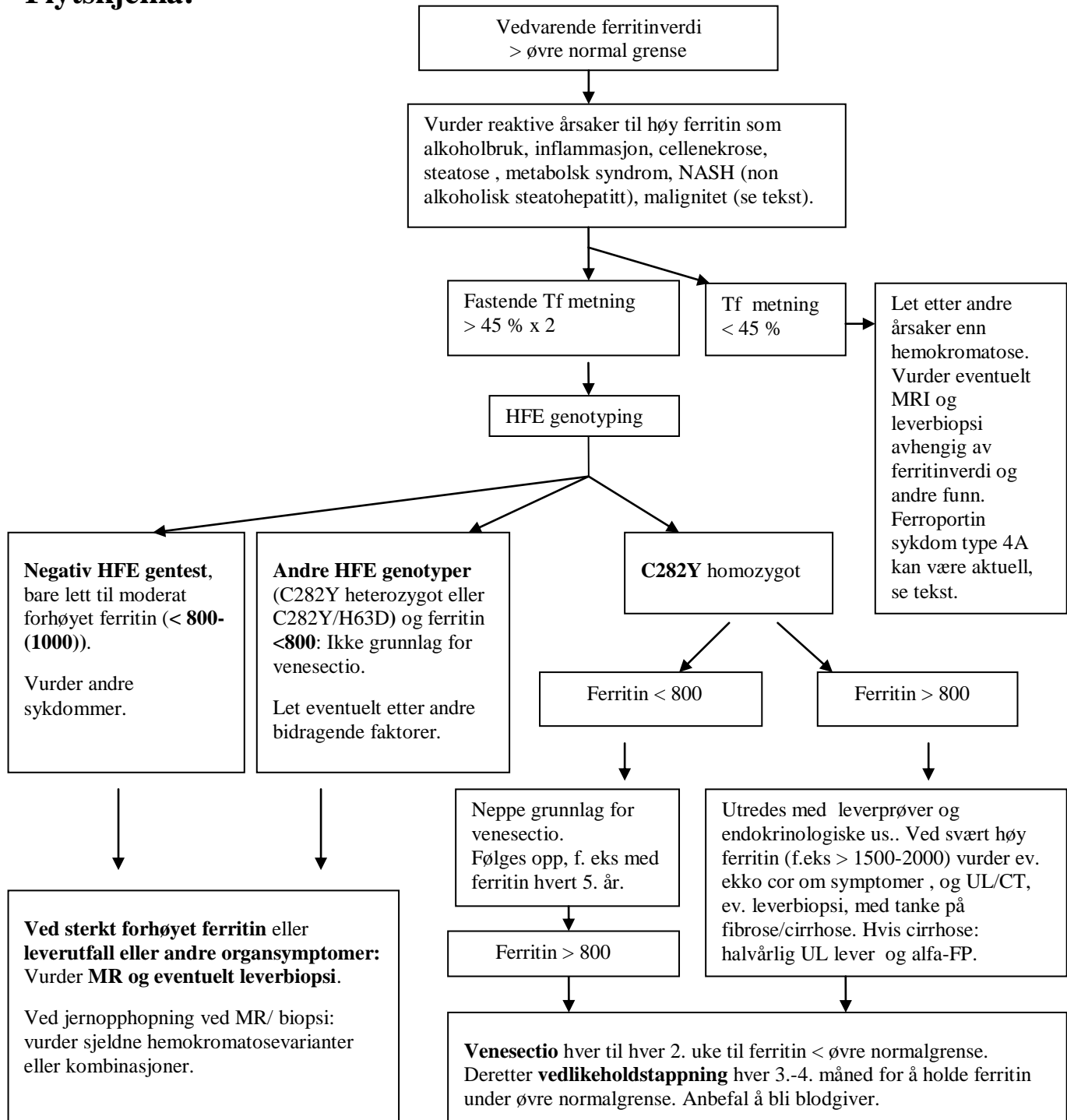
Ved påvist hemokromatose anbefaler vi som hovedregel å ikke starte tapping ved ferritinverdier < 800 (-1000; se tekst), men følge slike pasienter opp med noen års mellomrom. Ved ferritinverdi >1000 bør det alltid startes med veneseccio, og det bør også foretas utredning på organskade (diabetes, endokrinologisk vurdering, eventuelt leverbiopsi mht cirrhose, eventuelt ekko cor om symptomer) (se flytskjema). Ved påvist cirrhose må pasienten monitoreres regelmessig (se teksten).

Livsprognosen er utmerket så lenge veneseccio startes før det er oppstått alvorlig organskade.

Klassifikasjon av primær hemokromatose

Type	Frekvens	Affisert gen	Kromosom	Arvegang	Molekylær mekanisme	Jern-parametre	Debut	Alvorlighet	Respons på venesectio	Hepcidin
HFE- klassisk Hemokromatose		HFE genet	6p22.2	Recessiv	Regulerer hepcidin i samarbeid med bl.a. TfR1, TfR2 og ferritin.	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernoppnopning	>30 år (ofte 40-50)	Mild	God	Lav-subnormal
0,7% homozygote										
Juvenil Hemokromatose	Meget sjelden	HJV	1q21.1	Recessiv	Hemojuvelin er co-reseptor for BMP6 og aktiverer SMAD/hepcidin signalveien	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernoppnopning.	< 20 (30) år.	Meget alvorlig	God	Meget lav
		HAMP	19q13.12	Recessiv	Hepcidingenet. Hepcidin inaktiverer ferroportin.					Meget lav-fraværende
TfR2 Transferrin reseptor 2 sykdom		TfR2 genet	7q22.1	Recessiv	Jernsensor i kompleks med HFE og ferritin. Mutasjonen reduserer negativ tilbakekobling på hepcidin.	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernoppnopning	<30år	Intermediær	God	Lav
Meget sjelden										
Ferroportin Sykdom	Frekvens omtrent som HFE	SLC40A1	2q32.2	Dominant (Klassisk fenotype)	Ferroportingenet. Jerneksportør. Mutasjonen gir nedsatt funksjon.	Lav Tf metning, økt ferritin. Reticulo-endotelial jernoppnopning, lite jern i lever.	40-50 år	Mild	Tendens til anemi pga redusert jerneksport	Lav -normal
		SLC40A1	2q32.2	Dominant (Ikke- klassisk fenotype)	Ferroportingenet. Jerneksportør. Mutasjonen gir økt funksjon og hepcidinresistens.	Økt Tf metning og høy ferritin. Hepatocellulær jernoppnopning.	40-50 år	Mild	God	Høy

Flytskjema:



UTFYLLENDE INFORMASJON

Definisjoner

Jernoppnopning/økte jernlagre: Forøket mengde jern i organer i kroppen, reflekteres i forhøyet ferritin.

Genetisk hemokromatosedisposisjon: Påvist genmutasjon som kan gi opphav til jernoppnopning.

Biokjemisk hemokromatose: Biokjemiske tegn til økte jernlagre uten sykdom (påvist organskade).

Klinisk hemokromatose: Sykdom (påvist organskade) som skyldes patologisk jernoppnopning.

Betegnelse "sykdom" eller "pasient" bør helst ikke anvendes på individer som kun har fått påvist HFE-mutasjoner, fordi svært mange av disse aldri vil bli syke (se under).

Sekundær hemokromatose: Jernoppnopning som ikke skyldes mutasjoner i gener som styrer jernomsetningen (f.eks. anemier med ineffektiv erytropoiese, myelodysplasier, transfusjoner, økt inntak av peroralt jern).

Jernhomeostase og mutasjoner

Kroppens normale jernbehov er ca. 1-2 mg/dag. Det foreligger ikke noen mekanisme for aktiv utskillelse av jern, og jernbalansen er derfor avhengig av en sterk regulering av opptaket gjennom proksimale del av tynntarmen. Absorpsjonen av hemejern er mye mer effektiv enn for non-heme jern. Mesteparten av non-heme jernet i kosten foreligger i treverdige form (Fe^{3+}), som blir redusert til toverdige (Fe^{2+}) av ferrireductase i børstesømmen på tarmepitelet, og transporteres gjennom epitelcellemembranen via DMT1 (divalent metall transportør -1). Jernet blir eksportert ut av cellene av ferroportin, lokalisert i den basolaterale del av epitelcellene. Ferroportin er det eneste cellulære jerneksporterende protein og finnes i alle celler og vev hvor det er stor jernomsetning. Jernet blir oksydert fra toverdige til treverdige av hephaestin i cellemembranen og taes opp av transferrin (Tf), som binder to atomer treverdige jern. Tf avleverer sitt bundne treverdige jern til andre celler via transferrinreseptor 1 (TfR1), ved reseptormediert endocytose. Erytroblastar har høy ekspresjon av TfR1. Hemoglobinjernet har en betydelig omsetning i kroppen, idet eldre erytrocytter fagocytteres av retikuloendoteliale makrofager (milt), og jernet reeksporteres fra makrofagene via ferroportin. Hepatocytene tar opp jern fra sirkulasjonen enten som fritt jern (NTBI, ikke-transferrinbundet jern), eller transferrinbundet gjennom TfR1, og i mindre grad transferrinreseptor 2 (TfR2).

Hepcidin er sentral i regulering av jernomsetningen. Hepcidin produseres av lever (HAMP gen, kromosom 19q13.1), og syntesen øker ved jernoverskudd og synker ved jernmangel. Hepcidin interagerer med sin reseptor ferroportin, som vesentlig er lokalisert på enterocytter og makrofager, og gir internalisering og lysosomal degradering av ferroportin. Derved reduseres den cellulære jerneksporten. Ved jernoverskudd vil økt hepcidinproduksjon hemme eksport av jern fra tynntarmsepitel og fra makrofager, og ved jernunderskudd vil redusert hepcidinproduksjon fasilitere økt jernopptak fra tarm og jerneksport fra makrofager.

Jernsensing i hepatocytene skjer ved interaksjon mellom transferrin-jern og et multiproteinkompleks på hepatocyt- plasmamembranen av «bone morphogenetic proteins» (BMPs), BMP reseptorer, co-reseptorer (hemojuvelin-HJV) og en rekke hjelpeproteiner (inkludert HFE proteinet og transferrin reseptor-2, TfR-2). Økt mengde jern fører til aktivering av signalveier i hepatocytene (ERK/MAKP og BMP/SMAD), som aktiverer HAMP gen og gir økt produksjon av hepcidin, og derved redusert jerneksport fra duodenalceller og makrofager. Inadekvat hepcidinrespons resulterer i jernoppnopning.

Hepcidinproduksjonen blir også stimulert ved inflammasjon, blant annet via interleukin-6, som via sin reseptor stimulerer JAK-STAT3 signalveien og gir økt transkripsjon av hepcidin. Dette kan være en av mekanismene for anemi ved kroniske inflammatoriske sykdommer.

Økt erytropoietisk behov (hypoxi, anemi, blødning) hemmer hepcidinproduksjonen. Økt produksjon av EPO oppregulerer produksjon av hormonet erythroferron (ERFE) i erytroblastar i benmarg og milt, som i sin tur hemmer produksjonen av hepcidin, men uten at reseptor for ERFE eller signalvei er avklart.

Det er fortsatt en rekke uavklarte spørsmål vedrørende jernsensing og de molekylære interaksjonene.

Klassifikasjon av primær hemokromatose

Genetiske endringer som kan endre jernhomeostasen kan deles i 3 forskjellige kategorier:

1) Mutasjon i hepcidingenet, 2) Mutasjoner i gener som koder for HFE, TfR2 og Hemojuvelin, 3) Mutasjoner i genet for ferroportin (1).

HFE hemokromatose, eller **hemokromatose type 1**, er den vanligste arvelige varianten av klinisk hemokromatosesykdom, og er assosiert med polymorfismer i HFE-genet på kromosom 6p22.2. Den dominerende årsaken er en enkeltbasemutasjon (guanin → adenin i nukleotid 845) i dette genet som medfører substitusjon av aminosyren tyrosin i stedet for cystein i posisjon 282 (Cys 282Tyr, C282Y, HFE mutasjonen). Dette fører hos noen individer til økt jernabsorpsjon fra tarm, økt transferrin (Tf) metning og jernoppnopning. Mekanismen er at det muterte HFE proteinet ikke kan danne en funksjonell jernsensor sammen med blant annet Tf reseptor 2, og derfor ikke kan starte en signalkaskade som leder til økt hepcidinproduksjon.

C282Y mutasjonen finnes bare i den kaukasiske befolkning. Heterozygot bærerfrekvens av C282Y mutasjonen i Norge er ca 15%, og prevalensen av homozygot C282Y mutasjon i Norge er ca. 0,75% (2,3,4). Denne mutasjonen finnes hos over 80% av pasienter som har fått diagnosen arvelig hemokromatose.

Heterozygote C282Y individer får ofte noe høyere serum ferritin og jernmetning enn normalt, men får sannsynligvis ikke jernavleiringskader uten at det foreligger tilleggsfaktorer (eks. alkoholmisbruk, hepatitt eller andre leversykdommer).

Enkeltbasemutasjonen cystein → guanin i nukleotid 187 i HFE-genet (H63D mutasjonen) har gjennomsnittlig allelfrekvens ca 14%. Noen få individer (< 2 %) med dobbel heterozygoti H63D/ C282Y kan ha mild til moderat jernoppnopning, men oftest i forbindelse med andre risikofaktorer (alkohol, overvekt, hepatitt og steatose/steatohepatitt) (5). H63D homozygote er vanlige i befolkningen, men får svært sjelden jernoppnopning.

S65C polymorfismen i HFE genet har også blitt assosiert med økt jernoppnopning i sjeldne tilfeller hvor det forekommer sammen med C282Y mutasjonen.

Pga den svake relasjonen til jernoppnopning har enkelte sentre sluttet å undersøke på H63D og S65C.

Hemokromatose type 2 (juvenil hemokromatose) er en ytterst sjelden, men alvorlig, arvelig lidelse.

Ved type 2A skyldes jernoppnopningen mutasjoner i genet for **hemojuvelin** (HJV på kromosom 1q21.1) hvor det muterte HJV proteinet resulterer i nedsatt aktivering av BMP/SMAD signalveien, og derved betydelig redusert hepcidin produksjon. Det er beregnet at frekvensen av den patogene genotypen er 1:5 000 000.

Ved type 2B er det mutasjon i genet for **hepcidin** (HAMP genet på kromosom 19q13.12). Genfrekvensen er enda lavere enn for type 2A.

Ved begge disse typene skjer det tidlig uttalt akkumulering av jern, tidlig symptomdebut (oftest < 20 år) og alvorlig klinisk forløp med cardiomyopati og endokrin sykdom (diabetes, hypogonadisme)

Hemokromatose type 3 skyldes mutasjoner i genet for **transferrin reseptor 2** (TfR2 genet på kromosom 7q22.1). Det kliniske bilde likner HFE hemokromatose og er i alvorlighetsgrad en mellomting mellom juvenil hemokromatose og HFE hemokromatose. Tilstanden er også meget sjelden, med beregnet frekvens av genotypen på 1/6 000 000. (6).

Hemokromatose type 4 skyldes mutasjoner i genet for **ferroportin** (SLC40A1 genet på kromosom 2q32.2). Det er to hovedkategorier av mutasjoner, begge er autosomt dominante.

Type **4A** ("Loss of function") skyldes mutasjon i ferroportingenet som medfører defekt funksjon, og jerneksporten gjennom det gjenværende vill-type ferroportin blir inadekvat for makrofagene. Dette gir lav transferrinmetning, høy ferritin, og jernoppnopning i makrofager, men med ingen eller kun milde jernrelaterte komplikasjoner. Serum-ferritin er vanligvis mye høyere enn ved hepcidin-relatert hemokromatose, og samsvarer ikke så godt med jernoppnopningen. Venesection tolereres dårligere ved type 4A, hvor anemi utvikles lettere pga redusert jerneksport.

Type **4B** skyldes mutasjoner som forhindrer hepcidinmediert internalisering og degradering av ferroportin ("hepcidinresistens"). Dette øker antallet ferroportin proteiner på celleoverflaten og gir økt jerneffluks fra tynntarmceller og makrofager. Resultatet er økt absorpsjon av jern med økt transferrinmetning og jernoppnopning i leverparenkym og i andre organer (7, 8).

Frekvensen av hemokromatose type 4 er omtrent som C282Y, sannsynligvis pga dominant mutasjon (6,9).

Penetrans og klinikk

Penetransen av **HFE C282Y mutasjonen** er liten (2, 10), og det er ikke påvist redusert levetid for homozygote pasienter sammenlignet med normalbefolkningen. De aller fleste er asymptomatiske, og det er sannsynlig at svært få (2-5%) av disse vil få alvorlig jernopphopning selv om de ikke behandles (10). De fleste kliniske hemokromatosepasienter i norsk helsevesen har beskjedne objektive funn. Pasienter med homozygot C282Y mutasjon har høyere hemoglobin enn andre, men forskjellen er marginal og kan ikke brukes til å skille ut pasienter med hemokromatose.

Selv om det er påvist ferritinøkning hos ca 25% av kvinner og ca 30% av menn med homozygot C282Y mutasjon (11) er det oftest beskjeden progresjon, og hos mange øker ikke ferritinverdien over tid, selv uten behandling. (12, 13, 14, 15, 16).

Uspesifikke symptomer (f. eks. tretthet, leddplager, hudpigmentering, impotens, depresjon) er ikke hyppigere hos homozygote C282Y pasienter sammenlignet med kontrollpopulasjonen, og det er heller ingen klar assosiasjon mellom type 2 DM og C282Y homozygositet (10, 17, 11).

Selv om man kan finne forhøyede leverenzymmer hos et mindretall av homozygote, er det sjelden å se utvikling til cirrhose (oppgift fra <1-5% i forskjellige studier)(10,18). I en norsk studie var prevalensen av cirrhose hos C282Y homozygote menn 3,4-5%, hos kvinner 0,3% (19). Flere studier har vist at levercirrhose er ekstremt sjelden hos hemokromatosepasienter med serum ferritin <1000 ug/l. (10, 20, 21, 22, 23, 24, 25). Hepatocellulært carcinom er svært sjelden hos pasienter som ikke har cirrhose (26), men ved påvist cirrhose er risikoen adskillig større, og disse pasientene må følges regelmessig med tanke på slik utvikling. (27, 28,29).

Hos de få C282Y homozygote som får massiv jernopphopning i organer preges klinikken av levercirrhose, insulinkrevende diabetes mellitus, hypogonadisme, cardiomyopati, polyartitt og hudpigmentering. Dødsårsaken hos de som dør av hemokromatose er hepatocellulær cancer eller levercirrhose. Slike sykdomsforløp er meget sjeldne i moderne helsevesen.

Det er færre data om penetransen av de **sjeldne non-HFE hemokromatosene**.

Mutasjoner i **ferroportin** genet er den vanligste årsaken til genetisk hemokromatose etter HFE hemokromatose, og disse er genetisk heterogene.

Juvenil hemokromatose (både hemojuvelin- og hepcidinmutasjoner) fremviser alvorlig jernopphopning allerede i tenårene, med hypogonadotrop hypogonadisme, diabetes, infertilitet, dilatert cardiomyopati, og levercirrhose. Ved ubehandlet juvenil hemokromatose er hjertesvikt dødsårsaken.

Transferrinmetning og ferritin

Homozygot C282Y mutasjon fører til økt transferrinmetning (serumjern/serum TIBC) x 100), og verdier over 45% kan brukes til å identifisere individer som evt. skal undersøkes videre med gentest (11, 30, 31). Økt transferrinmetning kan ikke brukes som indikator på jernopphopning, og kan ikke skille mellom de forskjellige hemokromatose typene, siden hemokromatose type 1 (HFE), 2 (juvenil), type 3 (transferrin reseptor 2) og type 4B (ferroportin mutasjon med økt funksjon) vil gi økt transferrinmetning. I praksis vil en normal transferrinmetning utelukke HFE hemokromatose, men utelukker ikke Ferroportin mutasjon type 4A («loss of function»).

Serum ferritin er et ikke-jernholdig apoprotein som syntetiseres i leverceller og makrofager og skilles ut til blod. Syntesen og serumkonsentrasjonen oppreguleres ved økt intracellulær jernkonsentrasjon, slik at serum ferritin er økt ved økt intracellulært jernlager. Selv om det er god korrelasjon mellom serum ferritin og total jernmengde hos hemokromatosepasienter som gruppe, er det svakere korrelasjon hos den enkelte pasient (2, 32). Skade av leverceller, f.eks ved fettavleiring (steatohepatitt) eller alkoholmisbruk, gir lekkasje av intracellulært ferritin til blod, på samme måte som transaminasestigning. Serumferritin er ofte moderat økt hos pasienter med metabolsk syndrom og ved overvekt.

Makrofagaktivering gir serumferritinøkning. Serumferritin øker noe ved akutt fase reaksjon (inflammasjon, malignitet), selv om jernlageret ikke er økt. Hemolyse og makrofagaktiveringssyndrom/ hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) kan gi ekstrem serumferritinøkning. Økt serum ferritin betyr altså ikke nødvendigvis økt jernlager i disse situasjonene.

Utredning

Ut fra det man nå vet om den lave penetransen av hemokromatosemutasjonen og den beskjedne sykkelighet ved denne genetiske disposisjonen, er det åpenbart at alt for mange friske individer er blitt definert som ”pasienter” og har startet med venesectio som en følge av påvist homozygot C282Y genotype eller moderat ferritinøkning. Eldre (>ca 70 år) vil sjelden være aktuelle for utredning med tanke på profylaktisk intervensjon, fordi livstidsrisiko for helseplager pga jernavleiring er så lav.

Indikasjon for utredning kan være kliniske symptomer (selv om disse er oftest er uspesifikke), familiær forekomst av klinisk hemokromatose, eller tilfeldig funn. Det er angitt en rekke instruktive algoritmer for utredning ved mistanke om jernopphopning. (11, 30, 33, 34, 35, 36).

Bortsett fra ved familieutredning, vil første funn ofte være forhøyet serum ferritin. Vanlige årsaker til hyperferritinemi bør vurderes først. Hos over 90 % vil man finne årsaker som forhøyet alkoholinntak, inflammasjon (forhøyet CRP), leverpåvirkning, muskelskade (ASAT, ALAT, CK), forøket peroralt jerninntak, tumor (SR, eventuelt CT undersøkelse), og non-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) og/eller metabolsk syndrom (us på BMI, lipider, blodsukker, BT). Hvis dette utelukkes og ferritinforhøyelsen holder seg, bør HFE genotyping gjennomføres. Hvis pasienten er C282Y homozygot, foreligger HFE hemokromatose. For alle andre genotyper (C282Y/H63D, H63D/H63D eller C282Y/S65C) må man lete etter andre tilleggsfaktorer, eller vurdere non-HFE mutasjoner.

Hvis HFE C282Y hemokromatose bekreftes, vil videre håndtering være avhengig av ferritinkonsentrasjonen. Hvis ferritin er normal eller kun moderat forhøyet, (< 800 (-1000)), synes vi ikke det er nødvendig med videre utredning om ikke klinikken skulle tilsi noe annet. Disse pasientene bør imidlertid følges opp, f. eks med serumferritinmålinger hvert 5. år, og så avslutte kontrollene om serumferritin ikke stiger.

Hvis serum ferritin er >800, bør det utredes nærmere med fastende blodsukker, HbA1c, leverenzymmer, og avhengig av kliniske funn eventuelt også EKG, Ekko cor, hormonstatus inkludert gonadotrope hormoner. I denne situasjonen er det også risiko for cirrhoseutvikling, og ved svært høy ferritin (f.eks > 1500-2000) kan man vurdere CT, sjeldnere leverbiopsi, for å avklare fibrose eller cirrhose. Hvis cirrhose foreligger, bør pasienten følges opp med halvårlig ultralyd lever og alfa-foetoprotein (12). Ved HFE hemokromatose og ferritin > 1000, bør det alltid gjennomføres venesectio (se senere).

Hos pasienter med uforklart forhøyet ferritin og høy jernmetning (> 45%), og med mistanke om arvelig jernopphopning, men med negativ gentest for HFE mutasjoner, vil videre utredning avhenge noe av pasientens alder.

Hos pasienter over 30 år er det mer nærliggende å vurdere TfR2 hemokromatose og ferroportin- sykdom (type 4B). Begge disse hemokromatosevariantene ligner fenotypisk HFE hemokromatose. Ettersom ferroportin-sykdom er dominant arvelig, kan undersøkelse på førstegradsslektninger være nyttig.

Hos en yngre pasient (f. eks yngre enn 20-30 år) må man vurdere juvenil hemokromatose (hemokromatose type 2 med mutasjoner i genet for hemojuvelin (type 2A) eller hepcidin (type 2B), begge karakterisert av massiv jernopphopning og ofte med endokrine sykdommer (diabetes, hypofyseskade, hypogonadisme) og kardiomyopati. TfR2 hemokromatose (hemokromatose type 3), er mindre aktuell, men kan også debutere i yngre voksen alder.

Ferroportin sykdom type 4A (nedsatt funksjon), vil gi høyt ferritin med lav jernmetning og økt jern i makrofager (RES), lite i leverparenchymet, og ingen eller kun milde jernrelaterte komplikasjoner.

Det foreligger mulighet for gentesting både på hemojuvelin, hepcidin, TfR2 og ferroportinmutasjoner, men kun undersøkelse på ferroportin er pt.tilgjengelig i Norge (Aker sykehus, Oslo og Senter for medisinsk genetikk, Haukeland) . De øvrige gjøres i enkelte utenlandske sentra (37). Prevalensen av hemojuvelin-, hepcidin- og TfR2 mutasjoner er som nevnt langt lavere enn HFE hemokromatose, og det er sjelden det er klinisk behov for slik testing.

Ved uforklart høy ferritin, normal eller lav jernmetning og mistanke om patologisk jernopphopning kan **MR undersøkelse** være nyttig (38, 39). Det er en god invers korrelasjon mellom MR T2* signalet og biokjemisk jernkonsentrasjon i organer, og MR undersøkelse kan gi et semikvantitativt mål på jernmengden i lever. Hvis jernkonsentrasjonen i lever er økt, og vanlige årsaker utelukket, kan man vurdere ferroportinsykdom type 4A. Denne vil gi vesentlig opphopning av jern i reticuloendotheliale celler i milt, mindre i lever, mens de øvrige hemokromatosevariantene gir mest opphopning i leverparenchymceller, noe som kommer tydelig fram på MR undersøkelse.

Aceruloplasminemi (recessiv, svært sjelden mutasjon i ceruloplasmin genen på kromosom 3, ekstremt lavt SeFe og lav Tf metning) vil gi mest jernopphopning i lever, lite i milt.

Hvis jernkonsentrasjonen i lever er normal, og andre årsaker ikke er funnet, kan man vurdere hyperferritinemi-katarakt syndromet (L-ferritin mutasjon, autosomal dominant sykdom med tidlig utvikling av bilateral katarakt pga L-ferritin akkumulering i linsen). Dette er svært sjeldne sykdommer.

Forhøyet serum ferritin kan skyldes **sekundær jernopphopning (sekundær hemokromatose)**, men da vil man oftest se lav jernmetning. Dette kan sees ved langvarig inntak av peroralt jern, kronisk hemolyse (f. eks hereditær sfærocytose), alkoholmisbruk, porfyria cutanea tarda, talassemi, sideroblastanemi eller andre langvarige anemier. Ved sekundær jernopphopning, for eksempel etter langvarig bruk av peroralt jern, vil det kunne være aktuelt med venesectio for å fjerne overskuddsjern, og man pleier da å tappe til serum ferritin er stabilt under 500.

Ved forhøyet serum ferritin og lett patologiske leverprøver med negativ gentest, må man også tenke på muligheten for non-alkoholisk steatohepatitt. Disse pasientene er ofte middelaldrende, overvektige med lett hypertoni, insulinresistens og hepatisk steatose ved ultralydundersøkelse. Ved typisk bilde og moderat serum ferritinøkning (f. eks. <800-1000) kan man avvente eventuell leverbiopsi. MR kan vurderes.

Behandlingsstrategien er som ved metabolsk syndrom med vektreduksjon, mosjon, diett og blodtrykkskontroll som hovedelementer.

Behandling

Jernopphopning ved klinisk eller biokjemisk hemokromatose kan fjernes ved venesectio, og prognosen for tilstanden er utmerket hvis det ikke har oppstått alvorlige organmanifestasjoner. Hemokromatosepasienter med cirrhose eller diabetes mellitus som komplikasjon har redusert levetid sammenlignet med pasienter uten disse komplikasjonene. Til gjengjeld har den siste kategorien en livsprognose som er lik normalbefolkningens ved behandling med venesectio (31).

Studier har vist klinisk og histologisk bedring ved venesectio, med bedring av fatigue, reduksjon av transaminaser og hudpigmentering, og reduksjon av leverfibrose, men ikke cirrhose. Artralgi og etablert endokrinopati ser heller ikke ut til å påvirkes hos de fleste.

Det er ingen systematiske studier som har avklart når venesectio bør startes, hvilket ferritinnivå man skal sikte mot under nedtapping, og målområdet for ferritin under vedlikeholdsbehandling.

Det foreligger heller ingen studier som har påvist klinisk gevinst ved å starte med venesectio ved lave eller moderat forhøyede serum ferritinverdier (ferritin < 1000) (17).

I flere internasjonale handlingsprogram anbefales å starte venesectio ved serum ferritinverdier like over normalområdet, nedtapping til ferritinverdi på ca 50, og vedlikeholdstapping med ferritinmål på ca 50-100 (33, 11, 36), men alle er ikke enige i den strategien. Noen er avventende til tapping ved ferritinverdier < 1000 (17), og noen anbefaler tapping kun ned til øvre normalområde (34).

Det er etter vår mening viktig å vektlegge at senere tids studier har vist at hos det store flertallet voksne med HFE hemokromatose genotype, skjer det ikke noen vesentlig økning av ferritin over tid, at uspesifikke symptomer, som tidligere ble oppfattet som hemokromatosebetinget, ikke er mer frekvente enn i normalbefolkningen, og at det er meget sjelden med cirrhoseutvikling hos voksne pasienter som er homozygote for C282Y med normale leverenzym og serum ferritin < 1000 ug/l.

Det er etter vår oppfatning viktig å veie inn ulempen ved å sykeliggjøre et stort flertall individer med påviste HFE-mutasjoner som aldri kommer til å bli syke.

Av disse grunner synes vi det som regel er unødvendig å iverksette veneseccio ved lave serum ferritinverdier, og foreslår en skjønsmessig grense på 800 (for å legge inn en sikkerhets margin mot grenseverdien på 1000 i ferritin, se tidligere) for å starte tapping, om det ikke foreligger tilleggsgrunner. Pasienter med ferritinverdier under denne grensen bør følges opp. De fleste vil ha enkeltpasienter som angir betydelig subjektiv symptomlindring av uspesifikke plager på lavere ferritinnivåer, og skjønn må utvises.

Likeledes synes vi det er unødvendig å tappe til ferritinnivået når 50. Ingen studier har vist at dette er nødvendig. Det er vist at lave ferritinverdier hemmer hepcidinproduksjonen og gir økt jernabsorpsjon, noe som er uønsket (39). Nedtapping til ferritinverdier nedenfor øvre normalgrense bør være tilstrekkelig, og ved vedlikeholdstapping kan man holde seg til denne grensen (34).

Rent praktisk foretas veneseccio hver eller annenhver uke forutsatt akseptabel Hb (f. eks > 10,5). Ved hver tapping fjernes ca 250 mg jern, og serum ferritin faller vanligvis 30-50 µg/l/gang. Serum ferritin måles hver til hver annen måned. Ved store jernlagre kan det være nødvendig med ukentlig veneseccio i mer enn ett år for å nå dette målet.

Pasienten oppfordres til å drikke rikelig før og etter tapping for å unngå hypovolemisk hypotensjon. Pasienter med synkopetendens eller hjerte/karsykdom kan evt. få volumerstatning med f. eks. 1000 ml Ringer i forbindelse med tapping.

Blodet er fullt brukbart til transfusjonsformål dersom ikke pasienten har annen komorbiditet, og aksepteres av noen norske blodbanker. Pasienter uten komplikasjoner, komorbiditet og medikamenter bør henvises blodbank.

Screening og familieundersøkelser

Genetisk screening for hemokromatoseassosierte mutasjoner, eller biokjemisk screening for jernopphoping blant friske (i normalbefolkningen) er vurdert ved Senter for Medisinsk Metodevurdering i 2002, og er ikke aktuelt i Norge p.t.

Undersøkelse av familiemedlemmer til pasienter som har fått påvist arvelig klinisk hemokromatosesykdom er aktuelt, men legen kan ikke selv innkalle til dette.

Bioteknologiloven setter klare grenser for oppsøkende genetisk virksomhet fra legens side, og som hovedregel kan legen ikke selv kontakte, informere eller ta prøve av friske slektninger. Som regel kommer man til målet ved å informere pasienten om sykdom og arvegang. I tillegg kan man gjøre pasienten oppmerksom på muligheten for at pasienten selv informerer søsken og barn om muligheten for screening av familien. Utdeling av skriftlig pasientinformasjon om sykdommen til pasienten kan være viktig i denne prosessen

Søsken av pasienter som er homozygote for C282Y har 25% sjanse for å være homozygote, og det anbefales at disse undersøkes med serumferritin og eventuelt gentest. Hvis foreldrene er henholdsvis homo- og heterozygote er risikoen for homozygoti 50%.

Barn av C282Y homozygote har langt lavere risiko. Mange vil allikevel velge å screene disse når de blir voksne (rundt 15-20 års alder). Fastende transferrinmetning har tilstrekkelig sensitivitet. Ved metning <45% kan man avstå fra videre undersøkelser. Friske voksne som har kjent C282Y homozygoti med normal serum ferritin trenger antakelig ingen oppfølging, men mange vil foreløpig velge å kontrollere ferritin f. eks hvert 5 år hos fastlege.

Pasientinformasjon

Det store flertall av mutasjonsbærere blir aldri syke. Sykdomsmanifestasjoner av patologisk jernavleiring kan forhindres helt ved adekvat behandling. Informasjonen bør derfor ta sikte på å understreke at individer med mutasjoner kan forvente et helt normalt liv uten sykdomsmanifestasjoner ved adekvat kontroll og behandling. Unødig bekymring, engstelse og sykeliggjøring av friske individer bør søkes unngått.

Referanser

1. **Pietrangelo A.** Iron and the liver. *Liver Int.* 2016; 36 (Suppl. S1):116–123
2. **Åsberg A et al.** Screening for Hemochromatosis : High Prevalence and Low Morbidity in an Unselected Scand *J Gastroenterol* 2001;10:1108-15;
3. **Distante S et al.** High Prevalence of the Hemochromatosis-Associated Cys282Tyr HFE Gene Mutation in a Healthy Norwegian Population in the City of Oslo, and Its Phenotypic Expression. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:5,529-34;
4. **Thorstensen K et al.** Screening for C282Y homozygosity in a Norwegian population (HUNT2): The sensitivity and specificity of transferrin saturation. *Scand H Clin Lab Invest* 2010; 70:92-97.
5. **Gurrin LC.** HFE C282Y/H63D Compound Heterozygotes Are at Low Risk of Hemochromatosis-Related Morbidity. *Hepatology* 2009;50: 94–101).
6. **Wallace D et al.** The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med* 2015; online publ 3 Dec 2015.
7. **Domenico ID et al.** Iron overload due to mutations in ferroportin. *Haematologica* 2006;91:92-95
8. **Drakesmith H et al.** Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin. *Blood.* 2005;106:1092-1097.
9. **Mayr R et al.** Ferroportin disease: A systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol* 2010;53:941–9).
10. **Beutler E et al.** Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211–18;
11. **Pietrangelo A.** EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22
12. **Olynyk JK.** Evolution of Untreated Hereditary Hemochromatosis in the Busselton Population: A 17-Year Study. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:309-313;
13. **Andersen RV et al.** Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood.* 2004;103:2914-2919;
14. **Allen, KJ et al.** Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30;
15. **Waalén J et al.** The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005;18:203-220.
16. **Yamashita C et al.** Natural History of the C282Y Homozygote for the Hemochromatosis Gene (HFE) With a Normal Serum Ferritin Level. *Clin Gastroent Hepatol* 2003;1:388-391
17. **Allen KJ et al.** HFE Cys282Tyr Homozygotes With Serum Ferritin Concentrations Below 1000 Ig/L Are at Low Risk of Hemochromatosis. *Hepatology* 2010;52:925-933;
18. **Gleeson F et al.** Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. *Eur J Gastroent Hepatol* 2004;16:859–863)
19. **Åsberg A et al.** Penetrance of the C28Y/C282Y genotype of the HFE gene. *Scand J Gastroent,* 2007; 42: 1073-1077
20. **Fletcher LM et al.** Excess Alcohol Greatly Increases the Prevalence of Cirrhosis in Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2002;122:281-289
21. **Guyader D et al.** Noninvasive Prediction of Fibrosis in C282Y Homozygous Hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1998;115:929-936.
22. **Beaton M et al.** Noninvasive Prediction of Cirrhosis in C282Y-Linked Hemochromatosis. *Hepatology.* 2002;36:673-678.
23. **Morrison ED et al.** Serum Ferritin Level Predicts Advanced Hepatic Fibrosis among U.S. Patients with Phenotypic Hemochromatosis. *Ann Int Med.* 2003;138:627-633
24. **Waalén J et al.** Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood.* 2008; 111:3373-3376
25. **Powell LW et al.** Screening for Hemochromatosis in Asymptomatic Subjects With or Without a Family History. *Arch Intern Med.* 2006;166:294-301.

26. **Kowdley KV.** Iron, Hemochromatosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroent* 2004;127 (5 Suppl 1):S79-86)
27. **Cauza E et al.** Mutations of the HFE Gene in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroent* 2003;98:442-447.
28. **Willis G et al.** Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroent* 2005;5:17.
29. **Boige V et al.** Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* 2003;52:1178–1181.
30. **Brissot P.** Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev of Gastroent Hepatol* 2015; publ online 16.12.2015.
31. **Yun S et al.** Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 95 (2015) 12–25
32. **Niderau, C. et al.** Long-term Survival in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1996;110:1107-19.14.
33. **Bacon BR.** Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol* 2011;54:328-343;
34. **van Bokhoven MA.** Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *BMJ* 2011;342:c7251
35. **Bardou-Jacquet E et al.** Diagnostic Evaluation of Hereditary Hemochromatosis (HFE and Non-HFE). *Hematol Oncol Clin N Am* 2014;28;625–635
36. **Pietrangelo A.** Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin. *Gastroent* 2015;149: 1240-1251
37. **Brissot P.** Molecular diagnosis of genetic iron-overload disorders. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2010;10:755-763
38. **Sarigianni M et al.** Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Liver Iron Overload: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:55–63;
39. **Wood JC.** Impact of Iron Assessment by MRI. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:443–450
40. **van Dijk.** Serum hepcidin levels are innately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels. *Br J Haem* 2008;142:979-85).