

Hæmokromatose – en hyppig arvelig disposition i jernstofskiftet

Arvelig hæmokromatose er en sygdom i jernstofskiftet forårsaget af mutationer i HFE-genet. Det er den hyppigste arvelige disposition til sygdom hos danskerne, og mindst 20.000 personer er disponerede. Ved hæmokromatose optages mere jern fra kosten, end kroppen har brug for. Jernet ophobes, og det kan medføre organskader på led, knogler, lever, bugspytkirtel, hjerte og hypofyse. Tidlig diagnose og behandling med blodtapninger forebygger sygdom og giver normal livskvalitet. Læs også artiklen her i bladet om, hvordan kostomlægning kan nedsætte jernoptagelsen.

Af Nils Thorm Milman, speciallæge i intern medicin, medicinske lungesygdomme og allergologi, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus. Bestyrelsesmedlem i Dansk Hæmokromatose Forening. nils.milman@outlook.com

Hæmokromatose er arvelig

I 1996 fandt man HFE-genet, som er vigtigt for regulering af jernoptagelsen i tarmen. Medfødte ændringer, dvs. mutationer, i HFE-genet medfører en øget jernoptagelse og risiko for hæmokromatose (1, 2). Mennesker har to sæt kromosomer, ét fra deres mor og ét fra deres far. Arvegangen ved hæmokromatose kaldes autosomal recessiv, dvs. man skal have to arveanlæg, ét fra mor og ét fra far for at kunne udvikle sygdommen. Personer med to arveanlæg kaldes homozygote. Personer med ét arveanlæg, enten fra mor eller far, kaldes heterozygote.

Der findes flere mutationer

Den vigtigste mutation kaldes C282Y. Har man mutationen på begge kromosomer, har man risiko for at udvikle hæmokromatose-sygdom. I Danmark har 98% af hæmokromatosepatienterne denne mutation. Har man mutationen på ét kromosom, kan man have let øget jernoptagelse, men udvikler sjældent hæmokromatose-sygdom. Heterozygoten kan dog give mutationen videre til deres børn.

Den næstvigtigste mutation er H63D; heterozygote udvikler ikke hæmokromatose-sygdom, men den ses hos 7% af homozygote. Personer, der har C282Y på det ene kromosom og H63D på det andet kromosom, kaldes "kombineret heterozygote", og 1-2% af disse udvikler hæmokromatose-sygdom.

HFE-mutationer er hyppige hos etniske danskere

Mindst 1 ud af 250 personer (0,4%) er homozygote, og 1 ud af 8 (12%) er heterozygote for C282Y mutationen. Omkring 2,2% er homozygote og 21% heterozygote for H63D. I Danmark er således mere end 20.000 personer homozygote og mere end 500.000 heterozygote (3).

En mutations evne til at forårsage sygdom kalder man mutationens penetrans eller gennemslagskraft. Er penetransen høj, vil næsten alle

personer med mutationen udvikle sygdom. Er penetransen lav, vil kun få udvikle sygdom.

Penetransen af C282Y-mutationen er ikke 100%, dvs. ikke alle, der har mutationen i homozygot form, udvikler hæmokromatose-sygdom. Blandt danske mænd, der er homozygote, udvikler 75% jernoverskud i moderat til svær grad (3). Hos kvinder er det mindre end 30%, der udvikler sygdom, oftest efter overgangsalderen.

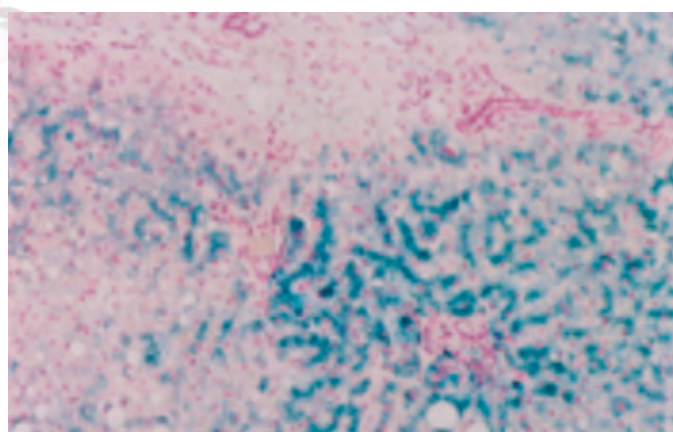
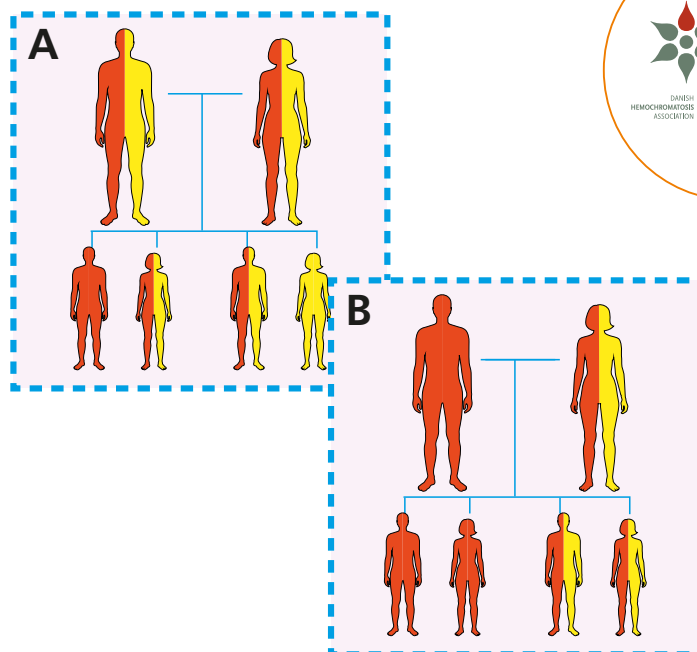
Penetrans afhænger også af ydre faktorer, fx hvor meget jern man indtager med kosten, om man er vegetar eller kødspiser. Desuden om man tager jerntabletter eller vitamin-mineraltabletter med jern. Et stort alkoholforbrug vil øge jernoptagelsen. Endvidere er penetransen afhængig af, hvor meget jern der tabes ved menstruationer og graviditeter. Bloddonorer, der tappes regelmæssigt, udvikler ikke hæmokromatose (4).

Der optages alt for meget jern fra kosten

Jern er et livsnødvendigt mineral. Det er nødvendigt for dannelsen af hæmoglobin i de røde blodlegemer og indgår i mange af kroppens enzymer. Normale jernreserver er hos mænd omkring 800-1.000 mg, hos menstruerende kvinder omkring 200-300 mg. Normalt optages dagligt ca. 1-1,5 mg jern fra kosten, og optagelsen er reguleret efter kroppens jernbehov. Både for lidt og for meget jern er skadeligt. Optager man for lidt jern i forhold til sit behov, udvikles jernmangel og jernmangelanæmi. Kroppen er sparsommelig med det jern, der er optaget, og det bruges igen og igen i stofskifteprocesserne. Til gengæld har kroppen ingen mulighed for at skaffe sig af med overskudsjern; hvis der optages for meget jern, kan det ikke udskilles, men ophobes i kroppen. Serum ferritin er biomarkør for kroppens jernstatus, jernreserver og jernoverskud; 1 µg/L svarer til jernreserver på ca. 7 mg, dvs. et ferritin på 1.000 µg/L indikerer et jernoverskud på 7 g.

Ved hæmokromatose er optagelsen af jern fra kosten kraftig øget, op til 3-6 mg daglig, så kroppen får tilført mere jern, end den har behov for. Med tiden vil jernet aflejres i bl.a. led, lever, bugspytkirtel, hjerte og hypofyse. Frit jern i cellerne udløser kraftig oxidativ stress, som forårsager celledskader og organskader i form af arthritis, potensproblemer hos mænd, diabetes, leversygdom, levercirrose og hjertesvigt (1,2).

Figur 1 - Arvegangen ved hæmokromatose. Den røde farve angiver arveanlægget (mutationen) C282Y for sygdommen. Hvis begge forældre har ét arveanlæg (A), får en fjerdedel af børnene to arveanlæg og risiko for sygdom. Hvis én af forældrene har to arveanlæg og den anden ét arveanlæg (B), får halvdelen af børnene to arveanlæg og risiko for sygdom.



Figur 2. 35-årig mand med hæmokromatose. Vævsprøve fra leveren viser udtalt jernaflejring, den blå farve. Levervævet er ellers normalt. Jernet blev fjernet ved blodtapninger.

Hvordan viser hæmokromatose sig?

Hvis man er C282Y homozygot, vil den øgede jernoptagelse fra kosten med årene medføre en gradvis stigning i kroppens jernindhold. Når jernoverskuddet er steget til omkring 4-5 g svarende til serum ferritin på 600-700 µg/L, begynder organskaderne at vise sig. Det tager nogle år at oparbejde et så stort jernoverskud. Derfor giver sygdom-

men oftest først symptomer efter 30-års-alderen hos mænd og efter 50-års-alderen hos kvinder, dvs. efter at menstruationerne er ophørt. Den højere debutalder skyldes, at kvinder i den fertile alder delvist er beskyttet mod sygdommen pga. lav jernstatus dels som følge af jern-tab ved menstruationer og graviditeter, og dels fordi de har et relativt lavt jernindtag med kosten (5,6,7).

Ved fuldt udviklet hæmokromatose, hvor jernoverskuddet kan variere fra 6-30 g, ses et broget sygdomsbillede. De første symptomer er udtalt, vedvarende træthed og ledsmerter. Mænd kan få nedsat sexlyst og potens pga. jernaflejring i hypofysen, som medfører nedsat hormonproduktion. Senere i forløbet udvikler nogle patienter pigmentering af huden, som kan forveksles med solbrændthed. De fleste patienter har forhøjede leverenzymmer i blodet. I en leverbiopsi ses aflejring af store mængder jern. Mange får leverfibrose som senere kan udvikle sig til levercirrose, der øger risikoen for at udvikle levercancer (8).

Omkring halvdelen af patienterne får diabetes, fordi de insulinproducerende celler i bugspytkirtlen bliver ødelagt af jernet. Diabetesen kan i starten behandles med diæt og tabletter. Hvis hæmokromatosen ikke behandles, vil diabetesen forværres og blive insulinkrævende. Nogle patienter får hjertesvigt pga. jernaflejring i hjertemuskulaturen. En stor del af patienterne udvikler osteoporose (2).

Fund og symptomer ved hæmokromatose

Blodprøver viser

- forhøjet serum transferrin-jernmætning ($\geq 45\%$)
- forhøjet serum ferritin (≥ 200 µg/L kvinder, ≥ 300 µg/L mænd)
- forhøjede leverenzymmer (ASAT og/eller ALAT)

Hvis forhøjede værdier, da HFE-genetisk undersøgelse.

Hyppige symptomer kan være

- Træthed, konstant til stede
- Gigtsmerter i leddene, oftest i fingerled, men også i større led som knæ og hofter
- Nedsat lyst til sex
- Erektile dysfunktion med nedsat rejseevne eller potens
- Diabetes mellitus, både ikke-insulinkrævende og insulinkrævende
- Leverfibrose, levercirrose, leversvigt
- Hjertesvigt
- Osteoporose pga. nedsat calciumindhold i knoglerne
- Pigmentering af huden, udtalt "solbrændthed"

Hvordan stiller lægen den rigtige diagnose i tide?

Diagnosen kan være vanskelig at stille, da symptomerne er uspecifikke, så det kræver kendskab til sygdommen, hvis man skal få mistanken. Alt for mange får stillet diagnosen for sent i forløbet, og ud fra landspatientregistret kan man se, at det er kun en lille del af de 20.000 homozygote danskere, der har fået stillet diagnosen.

En enkelt blodprøve, hvor der måles serum transferrin-jernmætning (serum transferrinmætning) og serum ferritin er nok til at stille diagnosen. Er værdierne forhøjede suppleres med DNA-analyse af HFE-genet, hvilket kaldes at bestemme personens HFE-genotype.

Jernindholdet i leveren kan måles med magnetskanning, såkaldt MR-skanning. Hos enkelte personer er det nødvendigt at tage en leverbiopsi for at måle jernindholdet og undersøge, om der foreligger leversygdom, fx leverfibrose, levercirrose eller levercancer.

Tidlig behandling forebygger sygdom og gør patienten rask

Behandlingen er enkel; jernoverskuddet fjernes ved blodtapninger på 400-500 ml én gang hver eller hver 2. uge. Ved en tapning fjernes ca. 230 mg jern. Blodtapningerne styres efter hæmoglobin og serum ferritin-koncentrationen.

Ved fuldt udviklet hæmokromatose, fx med serum ferritin på 3.000 µg/L, er jernoverskuddet ca. 21 g, svarende til indholdet i 84 portioner blod. Med én ugentlig tapning skal patienten tappes i mindst 1½ år, før jernoverskuddet er fjernet. Når ferritin er faldet til 50-100 µg/L, er jernoverskuddet fjernet. Man går herefter over til vedligeholdelsestapninger 2-4 gange om året for at forhindre, at jernoverskuddet stiger igen.

Også ved hæmokromatose-sygdom med organskade (diabetes, levercirrose, hjertesygdom) vil fjernelse af jernoverskuddet bedre organfunktionerne. Patienter, der har fået en effektiv behandling, lever længere end ubehandlede patienter, uanset hvor syge de er, når diagnosen bliver stillet (9).

Ved levercirrose med svigtende leverfunktion kan levertransplantation blive nødvendig. Svær hjertesvigt kan behandles med hjertetransplantation eller indsættelse af et kunstigt hjerte.

Opdages hæmokromatosen tidligt, hvor kroppens jernindhold kun er let øget, og der ikke er tegn på organskader, anbefales forebyggende blodtapning 2-4 gange om året med kontrol af serum ferritin. Hvis kroppens jernindhold holdes nede på et normalt niveau, bliver disse personer ikke syge og lever lige så længe og godt som andre raske mennesker.

Kan en speciel kost forebygge hæmokromatose sygdom?

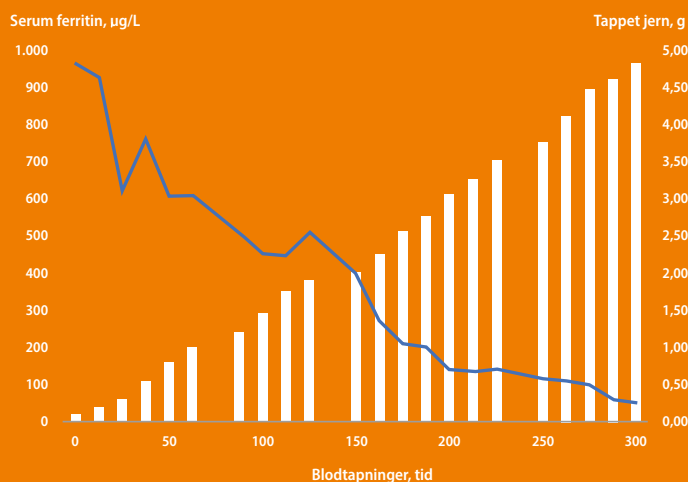
Personer med hæmokromatose bør spise sund, alsidig kost men dog begrænse indtaget af især kød, fjerkræ og alkohol. De må ikke tage jerntilskud, ej heller jern i vitamin-mineral piller. Tilskud af C-vitamin skal tages mellem måltiderne og tilskud af calcium og magnesium til måltidet. Mavesyren er vigtig for jernoptagelsen, og derfor kan behandling med mavesyrehæmmende medicin som fx lansoprazol nedsætte jernoptagelsen. Specifikke kostændringer og indtagelse af en kop te til hvert måltid kan hæmme optagelsen af jern og nedsætte behovet for blodtapninger. Patienter med hæmokromatose har derfor et stort behov for diætisk vejledning.

Tag kun jerntilskud, hvis der er påvist jernmangel

Træthed er et hyppigt debutsymptom ved hæmokromatose. Men træthed kan også være tegn på jernmangel. Det er stadig almindeligt udbredt at tage jerntilskud eller jerntabletter mod træthed, da de kan fås i håndkøb. Man bør kun tage jerntilskud, hvis man har fået påvist jernmangel i en blodprøve. Jerntilskud er skadeligt for personer med hæmokromatose.

Familieundersøgelse er vigtig - og der er sjældent grund til bekymring. Hvis man har hæmokromatose, skal de nærmeste biologiske slægtninge (forældre, ægtefælle, børn) undersøges med en blodprøve og HFE-genotypning. Hos børn kan man vente, til de bliver myndige. Personer, der har fået påvist ét arveanlæg for hæmokromatose, udvikler sjældent sygdom og har ingen grund til uro; man kan overveje, om ægtefællen skal undersøges for arveanlæg for hæmokromatose med henblik på at afklare, om børnene måske har fået to arveanlæg. Hvis et barn får påvist to arveanlæg, skal man heller ikke være unødigt bekymret. Måling af serum ferritin én gang hvert eller hvert andet år viser, hvor hurtigt kroppens jernindhold stiger. Der er god tid til at starte evt. behandling og forebygge sygdom.

Figur 3. 55-årig kvinde der gennem flere år tog jerntabletter mod træthed uden at få undersøgt jernstatus. Hun havde forhøjede leverenzymers og højt ferritin på 1.000 µg/L. Leverbiopsi viste stort jernoverskud med leverfibrose; diagnosen var hæmokromatose. Et jernoverskud på 5 g jern blev fjernet ved 22 blodtapninger i løbet af 300 dage, hvorefter ferritin faldt til 50 µg/L, og kvinden blev rask. Gengivet med tilladelse fra Ugeskrift for Læger (2).





Har en voksen fået påvist to arveanlæg, samt når sygdommen er kendt i tide, er det kun få, der udvikler organskade. Behandling med blodtapning er effektiv, og de fleste forbliver raske.

Skal vi screene for hæmokromatose?

Da hæmokromatose-mutationerne er hyppige, og der er mulighed for forebyggende behandling, er det naturligt at overveje screening af voksne. Flere blodbanker måler nu ferritin ved blodtapning, og ved denne "mini-screening" er der fundet en del personer med hæmokromatose.

Gravide kvinder kommer til første svangerskabsundersøgelse hos deres praktiserende læge og får der taget blodprøve. Her kunne man passende måle serum transferrinmætning og serum ferritin, hvorved man indirekte får screenet for hæmokromatose og samtidig kan tage stilling til, om der er indikation for jerntilskud under graviditeten. Dette anbefales af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. På nuværende tidspunkt bliver alle gravide anbefalet jerntilskud, inklusive de ca. 300 kvinder med hæmokromatose.

Det er vigtigt, at praktiserende læger og de involverede speciallæger (reumatologer, gastroenterologer, hepatologer, endokrinologer og kardiologer) har kendskab til og tænker på hæmokromatose, når patienten har symptomer som peger i retning af sygdommen. Sundhedsstyrelsen udpegede i 2017 det gastroenterologiske-hepatologiske speciale som ansvarligt for udredning og behandling af hæmokromatose.

Dansk Hæmokromatose Forening blev stiftet i 2012 af en initiativrig patient og forfatteren (11). Foreningen arbejder på at udbrede kendskabet til sygdommen og varetage patienternes interesser.

Referencer

1. Milman NT. Diagnostik og behandling af genetisk hæmokromatose. Ugeskr Læger 2013 Apr;175(16):1109-12.
2. Milman NT, Schiødt FV, Junker AE, Magnussen K, Nathan T, Sandahl TD. Genetisk HFE-hæmokromatose. Ugeskr Læger 2018 Dec;180:V09180619
3. Pedersen P, Milman N. Genetic screening for HFE hemochromatosis in 6,020 Danish men: penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants. Ann Hematol 2009 Aug;88(8):775-84.
4. Milman N, Kirchhoff M. Influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 1433 Danish males. Eur J Haematol 1991 Aug;47(2):134-9.
5. Milman N, Kirchhoff M, Jørgensen T. Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and postmenopausal hormone treatment. Ann Hematol 1992 Aug;65(2):96-102.
6. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. Am J Clin Nutr 2017 Dec;106(Suppl 6):1655-S1662.
7. Milman N. Dietary iron intake in women of reproductive age in Europe: A review of 49 studies from 29 countries in the period 1993-2015. J Nutr Metab 2019 Jun; Volume 2019, 7631306.
8. Milman N. Hereditary haemochromatosis in Denmark 1950-1985. Clinical, biochemical and histological features in 179 patients and 13 preclinical cases. Dan Med Bull 1991 Aug;38(4):385-93.
9. Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemo-chromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. Ann Hematol 2001 Dec;80(12):737-44.
10. Lawson S. The Hemochromatosis Cookbook. 1. udg. Scotts Valley: CreateSpace Independent Publishing Platform Brand; 2018.
11. Dansk Hæmokromatose Forening. Velkommen til Dansk Hæmokromatose Forening Internet . Dansk Hæmokromatose Forening; u.å. citeret 2019 Aug 29 Tilgængelig på: <https://www.haemokromatose.dk/>