

Handlingsprogram for hemokromatose Norsk Selskap for Hematologi 2022

**Utarbeidet av Hilde Jensvoll, Daniel Baffoe, Ina Lervag Andersen og
Eirik Tjønnfjord**

**Dette handlingsprogrammet er basert på internasjonal litteratur og det norske
handlingsprogrammet fra 2016**

KORTVERSJON

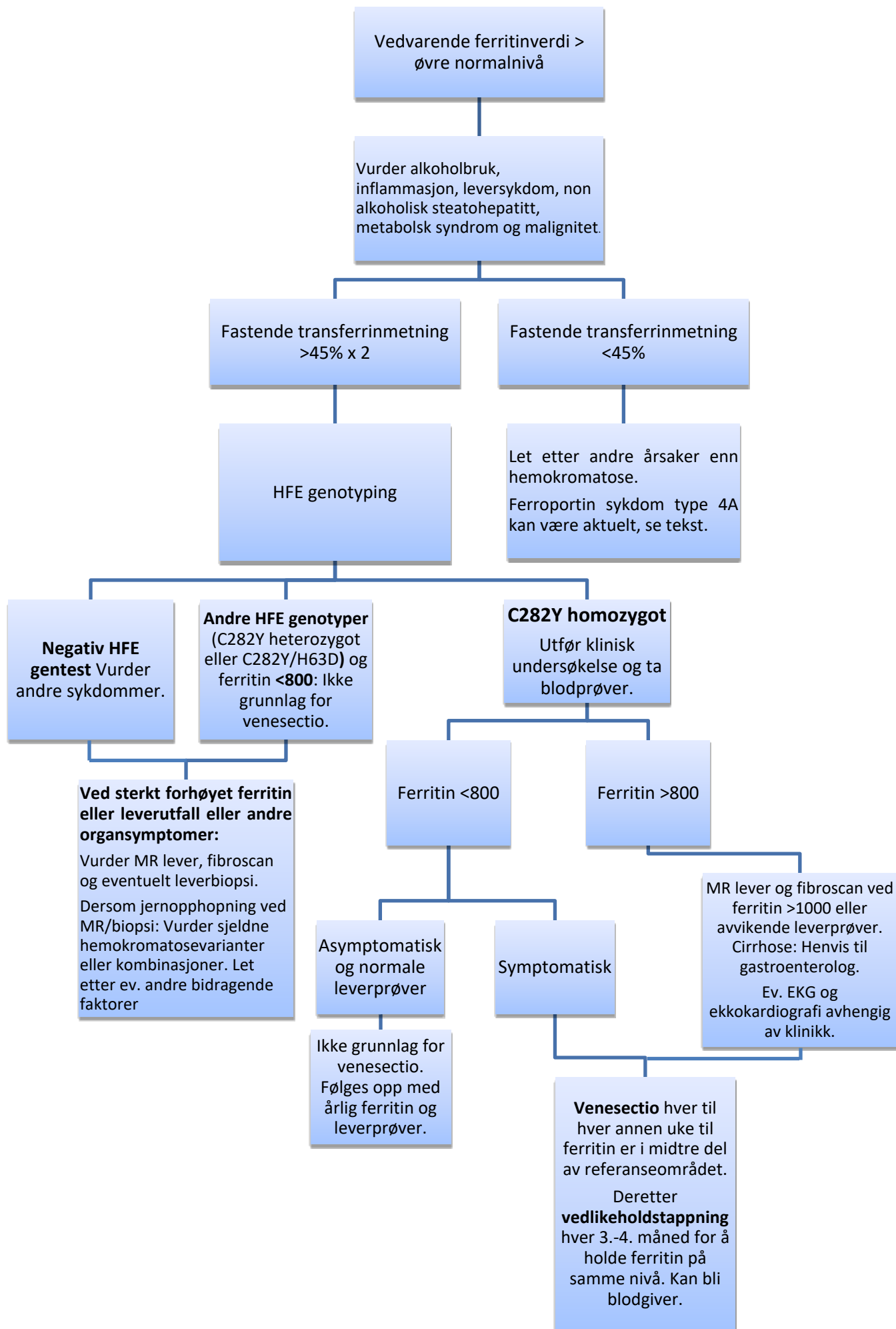
Resyme

Hemokromatose skyldes arvelige faktorer som disponerer for økt jernopptak fra tarm. Mutasjonen HFE C282Y er den vanligste årsaken til primær hemokromatose og forekommer kun i kaukasisk befolkning. Frekvensen av homozygote er ca. 0,7%, og det er i hovedsak kun homozygote som vil utvikle jernoppbygning, og av disse er det kun et mindretall som utvikler organskade. For personer som er homozygot for mutasjonen H63D eller «komponent» heterozygot C282Y/H63 vil man normalt ikke observere jernakkumulering med organskade. Det er ikke sikkert påvist økt sykkelighet ved ferritinverdier < 1000 µg/L. Cirrhose forekommer nærmest utelukkende hos pasienter med ferritinverdi > 1000 µg/L, dersom det ikke er tilleggss faktorer. Siden økt ferritin verdi observeres ved en rekke andre tilstander, er hovedutfordringen derfor å skille hyperferritinemi fra hemokromatose

De vanligste årsakene til forhøyet ferritin er forhøyet alkoholinntak, inflammasjon, non-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) og/eller metabolsk syndrom. Hvis disse tilstandene er utelukket og man observerer vedvarende ferritinverdier over normalområdet, bør det tas fastende transferrinmetning. Ved transferrinmetning over >45%) bør hemokromatose vurderes med HFE genotyping.

Ved påvist hemokromatose bør vi utredning med leverprøver, glukose, HbA1c, hormonprøver og proBNP. Som hovedregel anbefales det å starte med venesection ved ferritinverdier > 800 eller ved lavere ferritinverdier ved symptomer. Asymptomatiske pasienter med ferritin <800 foreslås fulgt med årlige ferritinmålinger. Ved ferritin >1000 anbefales MR lever, fibroscan, samt eventuelt EKG og ekko cor. Ved påvist cirrhose må pasienten følges regelmessig hos gastroenterolog pga risiko for hepatocellulært carcinom.

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



UTFYLLENDE INFORMASJON

Definisjoner

Jernoppnopning/økte jernlagre: Forøket mengde jern i organer i kroppen, reflekteres i forhøyet ferritin (obs akutfase reaktant).

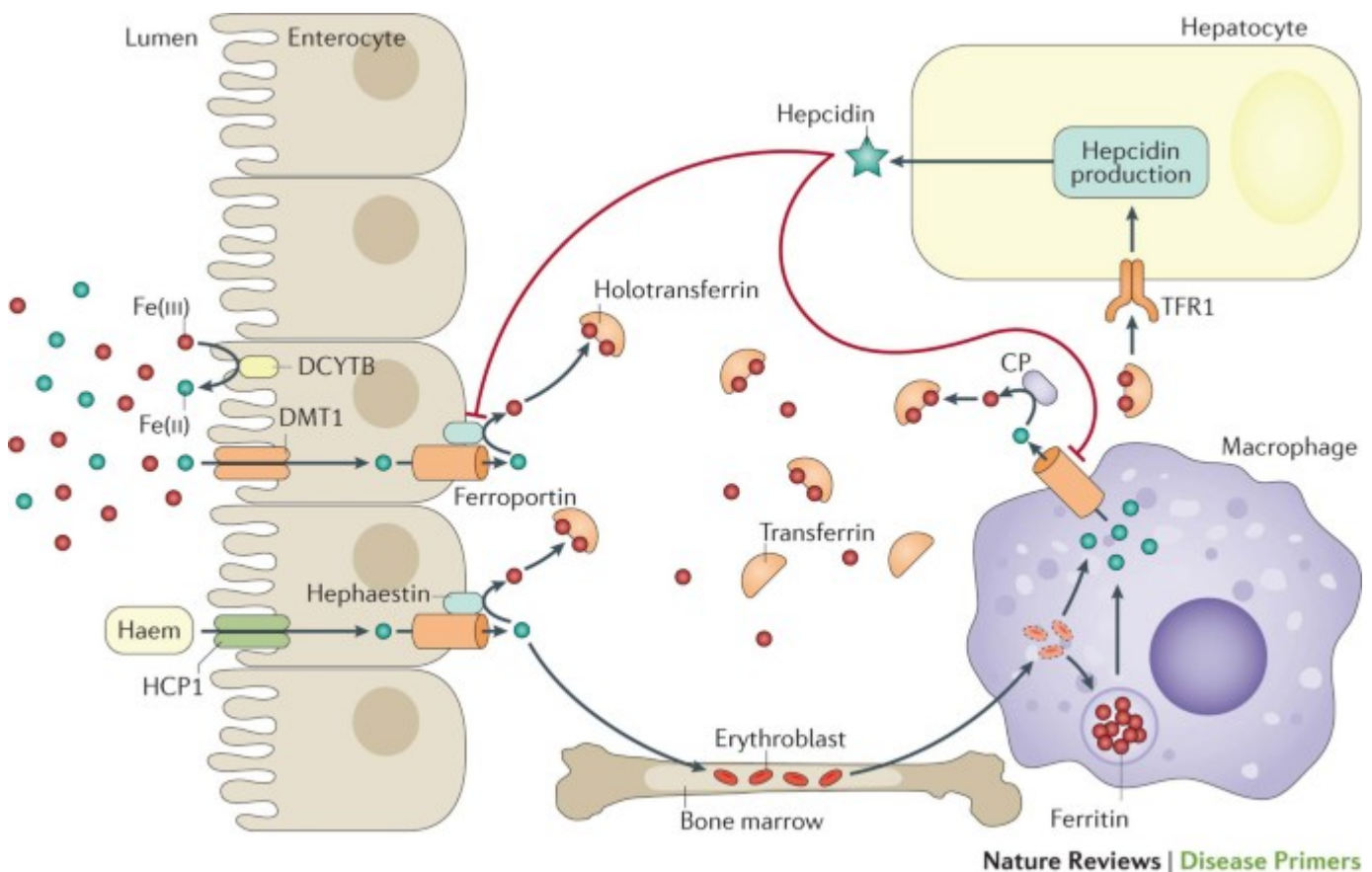
Primær hemokromatose: Påvist genmutasjon som årsak til jernoppnopning.

Sekundær hemokromatose: Jernoppnopning som ikke skyldes mutasjoner i gener som styrer jernomsetningen.

Jernhomeostase og mutasjoner

Kroppens normale jernbehov er ca. 1-2 mg/dag. Det foreligger ingen 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 treverdig form (Fe^{3+}), som blir redusert til toverdig (Fe^{2+}) av ferrereductase 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 toverdig til treverdig av hephaestin i cellemembranen og tas opp av transferrin (Tf), som binder to atomer treverdig jern. Tf avleverer sitt bundne treverdige jern til andre celler via transferrinreseptor 1 (TfR1), ved reseptormediert endocytose. Erythroblaster har høy ekspresjon av TfR1. Hemoglobinjernet har en betydelig omsetning i kroppen, idet eldre erythrocytter fagocyteres 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). Jernet utnyttes deretter i cellenes stoffskifte, overflødig jern lagres i ferritin (figur 1) [1, 2].

Hepcidin er sentral i regulering av jernomsetningen. Hepcidin produseres i leveren, 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 [1, 2] (figur 1).



Figur 1, jernhomeostasen [2].

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 (hypoksi, anemi, blødning) hemmer hepcidinproduksjonen. Økt produksjon av EPO oppregulerer produksjon av hormonet erythroferron (ERFE) i erytroblastene i benmarg og milt, som i sin tur hemmer produksjonen av hepcidin, men uten at reseptor for ERFE eller signalvei er avklart [1, 2].

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 aktivisering av signalveier i hepatocytene (ERK/MAKP og BMP/SMAD), som aktiverer HAMP genet og gir økt produksjon av hepcidin, og derved redusert jerneksport fra duodenalceller og makrofager. Inadekvat hepcidinrespons resulterer i jernopphopning [1-3].

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

Transferrinmetning og ferritin

Økt transferrinmetning kan alene ikke brukes som indikator på jernopphopning. Ved fastende transferrinmetning >45% målt ved to anledninger i kombinasjon med forhøyet ferritin, anbefales HFE-gentest. Hemokromatose type 1, 2, 3 og 4B vil gi økt transferrinmetning. I praksis vil en normal transferrinmetning utelukke HFE hemokromatose, men utelukker ikke Ferroportin mutasjon type 4A («loss of function»).

Ferritin 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. Omtrent 20% av menn i den kaukasiske befolkningen har ferritin >300 µg/l uavhengig av alder og hos kvinner stiger andelen med forhøyet ferritin med alderen. Økt serum ferritin betyr imidlertid ikke nødvendigvis økt jernkonsentrasjon da det også kan sees ved andre mekanismer som ved alkoholisme, metabolsk syndrom, diabetes mellitus, leversykdom, inflammasjon, malignitet og cytolyse/makrofagaktiveringssyndrom [2, 4]. Hyperferritinemi skal utredes i allmennpraksis.

Selv om det er god korrelasjon mellom serum ferritin og total jernmengde hos hemokromatosepasienter som gruppe, er det svakere korrelasjon hos den enkelte pasient.

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, 2, 5].

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. Dette fører hos noen individer til økt jernabsorpsjon fra tarm, økt transferrinmetning og jernopphopning. 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. 0,7% [6-8]. Denne mutasjonen finnes hos over 80% av pasienter som har fått diagnosen arvelig hemokromatose [9].

Heterozygote C282Y individer får ofte noe høyere serum ferritin og jernmetning enn normalt, men får sannsynligvis ikke jernavleiringskader uten at det foreligger tilleggsskader (eks. alkoholmisbruk, hepatitt eller andre leversykdommer) [10, 11].

H63D mutasjonen har gjennomsnittlig allelfrekvens ca. 14%. Noen få individer (< 2%) med dobbel heterozygoti H63D/C282Y kan ha mild til moderat jernopphopning, men oftest i forbindelse med andre risikofaktorer (alkohol, overvekt, hepatitt og steatose/steatohepatitt) [12]. H63D homozygote er vanlige i befolkningen, men får svært sjelden jernopphopning.

S65C polymorfismen i HFE genet har blitt assosiert med økt jernopphopning i sjeldne tilfeller hvor den forekommer sammen med C282Y mutasjonen. Heterozygote eller homozygote S65C mutasjoner alene er ikke assosierte med patologisk jernopphopning [13].

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

Ved type 2A skyldes jernopphopningen mutasjoner i genet for **hemojuvelin**, og betydelig redusert hepcidin produksjon. Genfrekvensen er 1:5 000 000.

Ved type 2B er det mutasjon i genet for **hepcidin**. 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) [3, 14].

Hemokromatose type 3 skyldes mutasjoner i genet for **transferrin reseptor 2**. Det kliniske bilde likner HFE hemokromatose og er i alvorlighetsgrad en mellomting mellom juvenil hemokromatose og HFE hemokromatose. Tilstanden er også meget sjelden, genfrekvens 1/6 000 000 [15].

Hemokromatose type 4 skyldes mutasjoner i genet for **ferroportin**. 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 jernopphopning 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 jernopphopningen. Venesection tolereres dårligere ved type 4A, hvor anemi utvikles lettere pga redusert jerneksport [16].

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 jernopphopning i leverparenkym og i andre organer [16, 17].

Juvenil hemokromatose (både hemojuvelin- og hepcidinmutasjoner) fremviser alvorlig jernopphopning allerede i tenårene, med hypogonadotrop hypogonadisme, diabetes, infertilitet, dilatert cardiomyopati, og levercirrhose [13]. Ved ubehandlet juvenil hemokromatose er hjertekomplikasjoner hovedsakelig dødsårsaken [18].

Klassifikasjon av primær hemokromatose

Type Frekvens		Affisert gen Kromosom Arvegang	Molekylær mekanisme	Jern-parametre	Debut Alvorlighet	Respons på veneseccio	Hepcidin
HFE- klassisk Hemokromatose 0,7% homozygote	1	HFE genet 6p22.2 Recessiv	Regulerer hepcidin i samarbeid med bl.a. TfR1, TfR2 og ferritin.	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernopphopning	>30 år (ofte 40-50) Mild	God	Lav- subnormal
	2A	HJV 1q21.1 Recessiv	Hemojuvelin er co-reseptor for BMP6 og aktiverer SMAD/hepcidin signalveien	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernopphopning.	< 20 (30) år. Meget alvorlig	God	Meget lav
Juvenil Hemokromatose Meget sjelden	2B	HAMP 19q13.12 Recessiv	Hepcidingenet. Hepcidin inaktiverer ferroportin.				Meget lav- fraværende
TfR2 Transferrin reseptor 2 sykdom Meget sjelden	3	TfR2 genet 7q22.1 Recessiv	Jernsensor i kompleks med HFE og ferritin. Mutasjonen reduserer negativ tilbakekobling på hepcidin.	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernopphopning	<30år Intermediær	God	Lav
Ferroportin Sykdom Sjelden	4A	SLC40A1 2q32.2 Dominant (Klassisk fenotype)	Ferroportingenet. Jerneksportør. Mutasjonen gir nedsatt funksjon.	Lav Tf metning, økt ferritin. Reticulo- endotelial jernopphopning, lite jern i lever.	40-50 år Mild	Tendens til anemi pga reduisert jerneksport	Lav -normal
	4B	SLC40A1 2q32.2 Dominant (Ikke- klassisk fenotype)	Ferroportingenet. Jerneksportør. Mutasjonen gir økt funksjon og hepcidinresistens.	Økt Tf metning og høy ferritin. Hepatocellulær jernopphopning.	40-50 år Mild	God	Høy

C282Y og H63D analyseres ved flere sykehus. S65C er tilgjengelig på RH og Haukeland sykehus.
Ferroportin 4 (SLC40A1) er tilgjengelig på Haukeland
De øvrige er veldig sjeldne i Norge og analyseres ikke regelmessig i Norge eller de nordiske landene, men biokjemisk avdeling OUS kan kontaktes for nærmere informasjon om hvor man kan få dem analysert.

Penetrans og klinikk

Penetransen av homozygot **HFE C282Y mutasjonen** er liten [6, 10], og det er ikke påvist redusert levetid for homozygote pasienter sammenlignet med normalbefolkningen såfremt behandling (hvis indikasjon for behandling er til stede) igangsettes i tide [19]. De aller fleste er asymptomatiske, og kun 2-5% vil utvikle levercirrhose, men opptil 28% kan utvikle andre organmanifestasjoner [8, 10, 11].

Klinikk

Sykdommen utvikler seg i de fleste tilfeller langsomt. Hos kvinner presenterer hemokromatose seg senere enn hos menn grunnet naturlig blod- og jerntap i forbindelse med menstruasjon. Klinisk har de fleste pasienter ingen eller diffuse symptomer. De vanligste symptomene på hemokromatose er kronisk tretthet (fatigue/asteni) og leddsmerter, særlig de første fingrenes grunnledd. Menn med hemokromatose kan få potensproblemer, og både kvinner og menn kan få økt hudpigmentering. Dette er imidlertid uspesifikke tegn, og de er ikke hyppigere hos personer homozygote for C282Y enn i en kontrollpopulasjon, og det er viktig å utelukke annen årsak [9, 10, 20]. En nyere studie har imidlertid sammenlignet 1300 eldre (60-70 år) C282Y homozygote pasienter med en matchet normalpopulasjon og det ble funnet en økt forekomst av sarkopeni, skrøpelighet og kroniske smerter blant menn homozygot for C282Y [21].

Opptil 55% av kvinner og ca 80% av menn med homozygot C282Y mutasjon vil ha økt ferritinverdi [9, 11], men kun en svært liten andel av pasientene vil utvikle organskade. Den klassiske presentasjonsformen bronsediabetes; diabetes grunnet pancreasfibrose og økt hudpigmentering, er regnet som ekstremt sjelden [11, 20, 22-24].

Hos et mindretall av homozygote sees forhøyede leverenzymmer, mens utvikling av cirrhose er i studier angitt til <1-5% [10, 25], og skyldes som regel kombinasjon av hemokromatose og en annen tilstand som gir leverskade f.eks alkoholisme, metabolsk syndrom eller infeksiøs hepatitt. I en norsk studie var prevalensen av cirrhose hos C282Y homozygote menn 3,4-5%, hos kvinner 0,3% [26]. Flere studier har vist at levercirrhose er ekstremt sjelden hos hemokromatosepasienter med serum ferritin <1000 ug/l. [10, 27-32], og HUNT-undersøkelsen som inkluderte 65.000 individer hvorav 0.68% var homozygote for C282Y hemokromatose hadde bare 4 personer levercirrhose. Alkohol er dog en vanlig årsak til levercirrhose, og kan også være en medvirkende årsak til utvikling av leverskade hos hemokromatose pasienter [33]. Hepatocellulært carcinom er svært sjelden hos pasienter som ikke har cirrhose [34], men ved påvist cirrhose er risikoen adskillig større, og disse pasientene må følges regelmessig med tanke på slik utvikling, og bør henvises tidlig til gastromedisinsk oppfølging [35-37].

Dødsårsaken hos de som dør av hemokromatose er oftest hepatocellulær cancer eller levercirrhose [19]. Slike sykdomsforløp er meget sjeldne i dag.

Utredning

Med unntak av former for hemorkomatose med manifestasjon i barneår er første steg i utredning av hemokromatose funn av forhøyet serum ferritin og transferinmetning.

Ved transferrinmetningen >45% i 2 målinger bør det utføres HFE genotyping.

Tilstand med homozygoti for C282Y homozygot regnes som HFE hemokromatose. For personer som der det påvises C282Y/H63D, H63D/H63D eller C282Y/S65C, må andre faktorer som årsak til økt ferritin utelukkes før man kan sette diagnosen HFE hemokromatose [2, 9, 38, 39].

Hvis HFE C282Y hemokromatose bekreftes, vil videre håndtering være avhengig av ferritinkonsentrasjonen og om det foreligger eventuelle symptomer eller kliniske funn. Hvis ferritin er normal eller kun moderat forhøyet (< 800 µg/l) og det er normale transaminaser, er det ikke nødvendig med videre utredning utover blodprøver om ikke klinikken skulle tilsi noe annet. Disse pasientene bør imidlertid følges opp med jevnlig serumferritinmålinger, for eksempel årlig, og så utvide intervallene om serum ferritin ikke stiger.

Ved påvist HFE hemokromatose bør det utredes nærmere med leverprøver, fastende blodsukker, HbA1c, pro-BNP, fT4, TSH, LH, FSH og testosteron. Ved ferritin >1000 µg/l er det fare for cirrhoseutvikling og det bør derfor alltid utføres venesection [13, 40]. Det anbefales MR T2* og fibroscan ved ferritin >1000 µg/l eller lavere verdier kombinert med forhøyede transaminaser for å avklare om det foreligger fibrose eller cirrhose [41-43]. Avhengig av kliniske funn bør man også vurdere utredning med EKG og ekkokardiografi.

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. Fibroscan er ikke tilgjengelig ved alle sykehus i Norge og MR lever med T2-vekting [43] er da et godt alternativ. Det er sjeldent behov for leverbiopsi, men det kan være aktuelt for å vurdere graden av leverfibrose eller for å vurdere om det foreligger andre leversykdommer [13]. Det er hyppigere forekomst av hepatocellulært karsinom ved cirrhose. Hvis cirrhose foreligger, bør derfor pasienten følges opp med halvårlig ultralyd lever og alfa-foetoprotein [22].

Hos pasienter med påvist jernoppbygning ved MR lever, men med negativ gentest for HFE mutasjoner, vil videre utredning avhenge noe av pasientens alder.

- **Hos pasienter over 30 år** er det viktig å overveie 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 [15-17, 44].
- **Hos personer yngre enn 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 jernoppbygning 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 [3, 14].

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 [16, 17, 44].

Det foreligger mulighet for gentesting både på hemojuvelin, hepcidin, TfR2 og ferroportinmutasjoner, men kun undersøkelse på ferroportin er per nå tilgjengelig i Norge (RH, Oslo og Senter for medisinsk genetik, Haukeland). De øvrige gjøres i enkelte utenlandske sentre, se under klassifikasjon (tabell) [45]. Prevalensen av hemojuvelin-, hepcidin- og TfR2 mutasjoner er som nevnt langt lavere enn HFE hemokromatose.

Aceruloplasminemi er en recessiv, svært sjelden mutasjon i ceruloplasmingenet på kromosom 3, hvor man oftest finner lavt serum jern, høy serum ferritin og ikke forhøyet transferrinmetning. Sykdommen gir hovedsakelig jernopphopning i lever, bukspyttkjertelen og basalgangliene, men lite i milt. Aceruloplasminemi kan i noen tilfeller presentere seg med triaden diabetes mellitus, retinal degenerasjon og nevrologiske symptomer [46-48].

Hvis MR lever viser normal jernkonsentrasjonen, og andre årsaker til hyperferritinemi ikke finnes kan man vurdere hyperferritinemi-katarakt syndromet (L-ferritin mutasjon). Dette er en autosomal dominant sjelden sykdom med tidlig utvikling av bilateral katarakt på grunn av L-ferritin akkumulering i linsen [49, 50]. Genetisk undersøkelse er tilgjengelig ved Haukeland Universitetssykehus (<https://genetikkportalen.no>).

Forhøyet serum ferritin kan skyldes sekundær jernopphopning (sekundær hemokromatose) [51, 52], men da vil man oftest se lav jernmetning. Dette kan sees ved langvarig inntak av peroralt jern, kronisk hemolyse og sekundært til gjentagende transfusjoner. Ved sekundær jernopphopning, for eksempel etter langvarig bruk av peroralt jern, vil det kunne være aktuelt med venesection for å fjerne overskuddsjern, og man pleier da å tappe til serum ferritin er stabilt under 500 µg/l.

Både ferritin og transferrinmetningen kan være høy ved alkoholisk leversykdom, og spesielt ved avansert leverfibrose. Ved alkoholavholdenhet vil både ferritinverdien og transferrinmetningen reduseres [53]. 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 µg/l) er det ikke indikasjon for leverbiopsi, men MR lever kan vurderes. Behandlingsstrategien er som ved metabolsk syndrom med vektreduksjon, mosjon, diett og blodtrykkskontroll som hovedelementer [51, 52].

Behandling

Indikasjons for behandling

Jernopphopning ved klinisk eller biokjemisk hemokromatose kan fjernes ved venesection, 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 venesection [39].

En systematisk oversiktsartikkel fra 2020 som inkluderte 24 studier og rundt 6000 hemokromatosepasienter viste at venesection medførte økt overlevelse, redusert leverfibrose, reduserte levertransaminaser, samt mulig forbedring av fatigue, atralgier og erektil dysfunksjon [54].

Det er imidlertid ingen systematiske studier som har avklart når venesection bør startes og hvilket ferritinnivå det skal siktes mot under den terapeutiske tappingen eller vedlikeholdsbehandlingen. Ferritin >1000 µg/L er assosiert med cirrhoseutvikling [28, 52]. I en studie hvor det ble utført leverbiopsi av 350 asymptomatiske HFE hemokromatosepasienter, ble det ikke funnet noen tilfeller av cirrhose ved ferritin <1000 µg/L [55]. Det er enighet om at hemokromatosepasienter med ferritin >1000 µg/L bør gjennomgå venesection for å forhindre cirrhoseutvikling [56], men det er mangel på studier som har påvist klar klinisk gevinst ved å starte venesection ved ferritin <1000 µg/L. En prospektiv studie av ubehandlede C282T homocygote med ferritin <1000 µg/L fant ingen økte hemokromatose assosierte symptomer (inkludert fatigue) eller funn i løpet av 12 års observasjonstid sammenlignet med kontroller uten C282T eller H63D mutasjonene [57]. En liten randomisert studie med 104 hemokromatosepasienter med ferritinverdier mellom 300 og 1000 µg/L har derimot funnet redusert fatigue score i behandlingsgruppen (erythrocyttaferese) versus kontrollgruppen (plasmaferese) [58]. Resultatet var imidlertid ikke signifikant for den totale fatigue scoren, kun kognitiv subkomponent, men studien er likevel interessant siden det er den eneste randomiserte studien som er utført og tilsier at fatigue som symptom bør kartlegges. Samtidig bemerkes det at fatigue er et vanlig symptom i den generelle befolkning [59]. Ved ferritinverdier <1000 µg/L bør klinisk vurdering og pasientens preferanser tillegges vekt [56]. Siden ferritinnivået ikke øker hos mange av pasientene, kan det være en akseptabel strategi å følge asymptomatiske pasienter med moderate ferritinnivåer med jevnlig målinger [56, 57, 60]. Enkelte handlingsprogrammer anbefaler imidlertid å starte venesection på alle med ferritinverdier like over normalområdet [9, 13, 40], men det er som nevnt ingen systematiske studier som støtter dette.

Det er 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 kan oppfattes

som hemokromatosebetinget, også er vanlig i normalbefolkningen, og at det ikke er rapportert cirrhoseutvikling hos voksne pasienter som er homozygote for C282Y med normale leverenzymene og serum ferritin < 1000 µg/L. Av disse grunner anbefales det ikke rutinemessig venesection hos asymptomatiske pasienter med moderate ferritinverdier, og det foreslås en grense på > 800 µg/L for å legge inn en sikkerhetsmargin mot ferritin på >1000 µg/L. Dette er i overensstemmelse med det forrige norske handlingsprogrammet fra 2016. Andre handlingsprogrammer, engelske og amerikanske m.fl., har anbefalt tidligere tapping, men uten evidens fra systematiske studier. Hovedformålet med behandling er å forhindre organskade og da mener vi en grense på 800 µg/L har trygg margin. Også viktig at ferritin er akutfase reaktant og verdiene kan svinge og det kan også være andre årsaker til lett forhøyet verdi. Pasienter med ferritinverdier < 800 µg/L må følges opp, forslagsvis med ferritinmåling og leverprøver årlig. Dersom ferritinstigningen er stabilt under 800 kan det utføres sjeldnere målinger. Enkelte pasienter angir diffuse symptomer som fatigue og leddsmerte ved ferritinivåer < 800, og disse pasientene kan tilbys venesection for å se om det kan hjelpe på symptomene. Pasientens preferanser bør tillegges vekt.

Gjennomføring av behandling

Venesection gjennomføres hver eller annenhver uke frem til ferritin midt i normalområdet forutsatt at pasientene tåler det og har hemoglobin > 11 g/dl. Det er stor variasjon i anbefaling av målområdet for ferritin ved venesection, fra ovenfor nevnte randomiserte <300 µg/L [58], til normalområdet [61], 50-100 µg/L [9, 13, 52] og <50 µg/L [40].

Det er vist at lave ferritinverdier hemmer hepcidinproduksjonen og gir økt jernabsorpsjon, noe som er uønsket [42]. I tillegg gir vedlikeholdsbehandling med mål om ferritin i nedre normalområdet risiko for anemi. Det er dermed ikke ønskelig å tappe til det nedre normalområdet. Det bemerkes videre at det er forskjellig referanseområder for kvinner (rundt 10-170 µg/L) og menn (rundt 30-400 µg/L), og det er variasjon i referanseområdene mellom sykehusene.

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 venesection i mer enn ett år for å nå dette målet.

Pasientene 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. Pasientene kan melde seg som blodgivere ved overgang fra terapeutisk tapping til vedlikeholds tapping dersom de selv ønsker det.

Screening og familieundersøkelser

Undersøkelse av familiemedlemmer til pasienter som har fått påvist HFE hemokromatose er aktuelt, men i henhold til Bioteknologiloven kan ikke legen selv kontakte familiemedlemmer. Det anbefales å informere pasienten om sykdom og arvegang, samt å oppfordre pasienten selv til å informere foreldre, søsken og barn om muligheten for screening.

Hos førstegradsslektinger bør det tas ferritin og fastende transferrinmetning og overveies gentest [13]. Søsken av pasienter som er homozygote for C282Y har 25% sjanse for å være homozygote. Hvis foreldrene er henholdsvis homo- og heterozygote er risikoen for homozygoti hos barn 50%.

Hemokromatose er sjeldent klinisk relevant før i voksen alder, med unntak av juvenil hemokromatose. Det er vanlig å screene barna først når de blir voksne og samtykkekompetente [13].

Pasientinformasjon

Det store flertall av mutasjonsbærere, heterozygote, blir aldri syke og blant de som er homozygote blir også et minimum syke med organskade. Sykdomsmanifestasjoner av patologisk jernavleiring kan forhindres helt ved adekvat behandling og det er derfor viktig med tidlig diagnostisering av familiemedlemmer med kjent familiehistorie og henvisning av nye pasienter før de når et skadelig nivå av ferritin på > 1000 µg/l.

Mht behandling er det viktig å informere om at venesection er en ufarlig behandling som skal normalisere jernlagrene og hindre organskade, men at diffuse symptomer som asteni, atralgi og impotens ikke nødvendigvis skyldes hemokromatose og ikke nødvendigvis bedres selv om sykdommen er velbehandlet.

Personer med symptomatisk hemokromatose vil med behandling ha normal livslengde, selv om ikke alle plagene nødvendigvis blir borte. De få pasientene som har utviklet skrumplever før de blir oppdaget og behandlet, kan ha noe redusert livslengde, men selv her er livsutsiktene gode med en 10 års overlevelsesrate på 47-70 % [19, 62, 63]. Symptomer vil i varierende grad respondere på behandlingen. Best er effekten på økt tretthet, hyperpigmentering i huden og leverfunksjonsprøver. Leddplager og forstyrrelser i glukosestoffskiftet bedres i mindre grad, og impotens bedres som regel ikke. Hos asymptotiske regner vi med at behandlingen helt vil forhindre sykdomsmanifestasjoner [64, 65].

Det anbefales forsiktighet med alkohol og levertoksiske medikamenter som paracetamol, samt å unngå peroralt tilskudd av jern og C-vitamin. Det er ikke nødvendig med diettrestriksjoner.

Referanser

1. Andrews, N.C., *Disorders of iron metabolism*. N Engl J Med, 1999. **341**(26): p. 1986-95.
2. Brissot, P., et al., *Haemochromatosis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18016.
3. Roetto, A., et al., *Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis*. Nat Genet, 2003. **33**(1): p. 21-2.
4. Sandnes, M., et al., *Hyperferritinemia-A Clinical Overview*. J Clin Med, 2021. **10**(9).
5. Pietrangelo, A., *Iron and the liver*. Liver International, 2016. **36**(S1): p. 116-123.
6. Åsberg, A., et al., *Screening for Hemochromatosis: High Prevalence and Low Morbidity in an Unselected Population of 65,238 Persons*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2001. **36**(10): p. 1108-1115.
7. Distant, 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): p. 529-34.
8. Thorstensen, K., et al., *Screening for C282Y homozygosity in a Norwegian population (HUNT2): The sensitivity and specificity of transferrin saturation*. Scand J Clin Lab Invest, 2010. **70**(2): p. 92-7.
9. European Association for the Study of the Liver, *EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis*. Journal of Hepatology, 2010. **53**(1): p. 3-22.
10. Beutler, E., et al., *Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA*. Lancet, 2002. **359**(9302): p. 211-8.
11. Allen, K.J., et al., *Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis*. N Engl J Med, 2008. **358**(3): p. 221-30.
12. Gurrin, L.C., et al., *HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity*. Hepatology, 2009. **50**(1): p. 94-101.
13. Kowdley, K.V., et al., *ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis*. Am J Gastroenterol, 2019. **114**(8): p. 1202-1218.
14. Olynyk, J.K., et al., *Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 991-1001.
15. Wallace, D.F. and V.N. Subramaniam, *The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data*. Genet Med, 2016. **18**(6): p. 618-26.
16. De Domenico, I., et al., *Iron overload due to mutations in ferroportin*. Haematologica, 2006. **91**(1): p. 92-5.
17. Drakesmith, H., et al., *Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin*. Blood, 2005. **106**(3): p. 1092-7.
18. De Gobbi, M., et al., *Natural history of juvenile haemochromatosis*. Br J Haematol, 2002. **117**(4): p. 973-9.
19. Niederau, C., et al., *Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis*. Gastroenterology, 1996. **110**(4): p. 1107-19.
20. Yamashita, C. and P.C. Adams, *Natural history of the C282Y homozygote for the hemochromatosis gene (HFE) with a normal serum ferritin level*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. **1**(5): p. 388-91.
21. Tamosauskaite, J., et al., *Hereditary Hemochromatosis Associations with Frailty, Sarcopenia and Chronic Pain: Evidence from 200,975 Older UK Biobank Participants*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019. **74**(3): p. 337-342.
22. Olynyk, J.K., et al., *Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(3): p. 309-13.
23. Andersen, R.V., et al., *Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate*. Blood, 2004. **103**(8): p. 2914-9.
24. Waalen, J., B.G. Nordestgaard, and E. Beutler, *The penetrance of hereditary hemochromatosis*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. **18**(2): p. 203-20.
25. Gleeson, F., et al., *Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(9): p. 859-63.
26. Åsberg, A., et al., *Penetrance of the C28Y/C282Y genotype of the HFE gene*. Scand J Gastroenterol, 2007. **42**(9): p. 1073-7.
27. Fletcher, L.M., et al., *Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis*. Gastroenterology, 2002. **122**(2): p. 281-9.
28. Guyader, D., et al., *Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis*. Gastroenterology, 1998. **115**(4): p. 929-36.
29. Beaton, M., et al., *Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis*. Hepatology, 2002. **36**(3): p. 673-8.
30. Morrison, E.D., et al., *Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis*. Ann Intern Med, 2003. **138**(8): p. 627-33.
31. Waalen, J., et al., *Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach*. Blood, 2008. **111**(7): p. 3373-6.
32. Powell, L.W., et al., *Screening for Hemochromatosis in Asymptomatic Subjects With or Without a Family History*. Archives of Internal Medicine, 2006. **166**(3): p. 294-301.

33. Haukeland, J.W., et al., *Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2007. **42**(12): p. 1501-1508.
34. Kowdley, K.V., *Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S79-86.
35. Cauza, E., et al., *Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(2): p. 442-7.
36. Willis, G., et al., *Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study*. BMC Gastroenterol, 2005. **5**: p. 17.
37. Boige, V., et al., *Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Gut, 2003. **52**(8): p. 1178-81.
38. Brissot, P., *Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. **10**(3): p. 359-70.
39. Yun, S. and N.D. Vincelette, *Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis*. Crit Rev Oncol Hematol, 2015. **95**(1): p. 12-25.
40. Fitzsimons, E.J., et al., *Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update)*. Br J Haematol, 2018. **181**(3): p. 293-303.
41. Sarigianni, M., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(1): p. 55-63.e5.
42. Wood, J.C., *Impact of iron assessment by MRI*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. **2011**: p. 443-50.
43. Labranche, R., et al., *Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists*. RadioGraphics, 2018. **38**(2): p. 392-412.
44. Mayr, R., et al., *Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings*. J Hepatol, 2010. **53**(5): p. 941-9.
45. Brissot, P., et al., *Molecular diagnosis of genetic iron-overload disorders*. Expert Rev Mol Diagn, 2010. **10**(6): p. 755-63.
46. Siddique, A. and K.V. Kowdley, *Review article: the iron overload syndromes*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2012. **35**(8): p. 876-893.
47. McNeill, A., et al., *The Neurological Presentation of Ceruloplasmin Gene Mutations*. European Neurology, 2008. **60**(4): p. 200-205.
48. Morita, H., et al., *Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: A clinicopathological study of a japanese family*. Annals of Neurology, 1995. **37**(5): p. 646-656.
49. Benneche, A., et al., *[Hyperferritinaemia-cataract syndrome]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2020. **140**(16).
50. Bowes, O., et al., *Hereditary hyperferritinaemia cataract syndrome*. Lancet, 2014. **383**(9927): p. 1520.
51. Bottomley, S.S., *Secondary iron overload disorders*. Semin Hematol, 1998. **35**(1): p. 77-86.
52. Bacon, B.R., et al., *Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 328-43.
53. Ford, C., F.E. Wells, and J.N. Rogers, *Assessment of iron status in association with excess alcohol consumption*. Ann Clin Biochem, 1995. **32** (Pt 6): p. 527-31.
54. Prabhu, A., et al., *Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis*. Hepatology, 2020. **72**(4): p. 1469-1482.
55. Powell, E.E., et al., *Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis*. Gastroenterology, 2005. **129**(6): p. 1937-43.
56. Adams, P.C. and J.C. Barton, *How I treat hemochromatosis*. Blood, 2010. **116**(3): p. 317-25.
57. Allen, K.J., et al., *HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis*. Hepatology, 2010. **52**(3): p. 925-33.
58. Ong, S.Y., et al., *Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial*. The Lancet Haematology, 2017. **4**(12): p. e607-e614.
59. Loge, J.H., Ø. Ekeberg, and S. Kaasa, *Fatigue in the general norwegian population: Normative data and associations*. Journal of Psychosomatic Research, 1998. **45**(1): p. 53-65.
60. UpToDate and B.R. Bacon. *Management and prognosis of hereditary hemochromatosis*. 2022 [09.02.2022]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-hereditary-hemochromatosis?search=hemochromatosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H21.
61. van Bokhoven, M.A., C.T. van Deursen, and D.W. Swinkels, *Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis*. Bmj, 2011. **342**: p. c7251.
62. Adams, P.C., M. Speechley, and A.E. Kertesz, *Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis*. Gastroenterology, 1991. **101**(2): p. 368-72.
63. Fargion, S., et al., *Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis*. Hepatology, 1992. **15**(4): p. 655-659.
64. Haddow, J.E. and T.B. Ledue, *Preventing manifestations of hereditary haemochromatosis through population based*

screening. J Med Screen, 1994. **1**(1): p. 16-21.

65. Cogswell, M.E., et al., *Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening*. Ann Intern Med, 1998. **129**(11): p. 971-9.