

Kasuistik

Hereditær hæmokromatose som følge af hepcidinresistens

Mie Micheelsen Norlén, Kenneth Bo Pedersen & Troels Havelund

Afdeling for Medicinske Mavearmsygdomme, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2025;187:V12240897. doi: 10.61409/V12240897

Hereditær hæmokromatose (HH) er en genetisk sygdom, der er forbundet med dysfunktion af hepcidin-ferroportin-aksen resulterende i dysreguleret jernoptag via tarmen [1]. Tilstanden er kendetegnet ved jernophobning i plasma med forhøjet ferritinkoncentration og transferrinmætning (TM) samt siden hen i parenkymatøs væv – hyppigst lever, bugspytkirtel og hjerte. Tilstanden er ofte asymptomatisk, fraset uspecifikke symptomer i form af træthed og ledsmerter, indtil der opstår symptomer på organskade som følge af jernophobning [2].

HH skyldes overvejende mutationer i *HFE*-genet, hvor den hyppigste mutation er C282Y-homozygoti [1, 2]. Mutationerne resulterer i nedsat produktion af hepcidin i leveren og deraf manglende hæmning af jerntransporteren ferroportin i enterocytterne [1, 2].

Mutationer i ferroportingenet (*SLC40A1*) er sjældne, med en estimeret bærerfrekvens i Europa på 1/2.379 [3]. Mutationerne nedarves autosomt dominant, men i visse tilfælde med inkomplet penetrans, og de kan have to forskellige patofysiologiske konsekvenser: 1) Loss-of-function-mutationer medfører nedsat ekspresion af ferroportin og reduceret evne til at transportere jern. 2) Gain-of-function (GOF)-mutationer medfører nedsat ferroportinsensitivitet for hepcidin og ureguleret jernoptag til trods for sufficient hepcidinproduktion [4, 5]. Fænotypen ved GOF-mutationer ligner den, der ses ved *HFE*-associeret HH, men er forbundet med et mere aggressivt forløb med tidligere organskade [1, 5].

Sygehistorie

En 19-årig mand af færøsk oprindelse blev henvist til udredning på grund af vekslende afføring, ukarakteristiske mavesmerter og træthed. Blodprøver (referenceinterval) foretaget som led i udredningen udkom med ferritin 1.550 µg/l (15-560 µg/l) og TM 0,75 (0,15-0,57) samt alanin-aminotransferase (ALAT) 311 E/l (10-70 E/l). Øvrige levertal var normale. Screening for viral og autoimmun hepatitis var negativ. På mistanke om HH foretog man en *HFE*-genundersøgelse, som udkom H63D-heterozygot, men negativ for C282Y. Efterfølgende foretog man en leverbiopsi, som viste moderat jernaflejring i leveren, men ingen betydende fibrose, hvilket sammenholdt med klinikken bestyrkede mistanken om HH forårsaget af en sjælden genvariant. Genetisk udredning påviste en hidtil ukendt substitutionsmutation i *SLC40A1*'s ene allel: V63I. Mutationen blev klassificeret som værende af usikker klinisk betydning. Genetisk udredning af patientens slægtninge påviste mutationen hos tre af patientens familiemedlemmer, hvoraf to blev diagnosticeret med HH. De havde på diagnosetidspunktet ferritinkoncentrationer på hhv. 1.461 og 1.900 µg/l samt TM 0,71.

Patienten blev udredt med supplerende biokemi samt ekkokardiografi og MR-skanning af cor uden tegn på

hos denne patient, der allerede som 19-årig havde udtalt jernophobning med ferritinkoncentration op til 1.800 µg/l, moderat jernaflejring i leverbiopsi og tegn på leverpåvirkning med forhøjet ALAT-koncentration. Derfor bør man særlig overveje non-*HFE*-HH hos yngre patienter med svær jernophobning.

Patienten responderede godt på standardbehandling med venesection [2, 5] med reduceret symptombyrde og aftagende leverpåvirkning.

Korrespondance *Mie Micheelsen Norlén*. E-mail: mie.micheelsen.norlen@rsyd.dk

Antaget 11. april 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 16. juni 2025

Interessekonflikter KBP har modtaget støtte fra Gore Medical. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V12240897

doi 10.61409/V12240897

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Hereditary haemochromatosis due to hepcidin resistance

Hereditary haemochromatosis (HH) is a genetic disease associated with iron overload. HH can be caused by gain-of-function mutations in the ferroportin gene. In this case report, a 19-year-old male was suspected of HH due to elevated ferritin levels and transferrin saturation. Genetic testing revealed a novel mutation, V63I, in the ferroportin gene. The mutation was also identified in three relatives of which two were diagnosed with HH. The mutation was assumed to be of clinical relevance as no other mutations associated with HH were identified in the family.

REFERENCER

1. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
2. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.16>
3. Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med*. 2016;18(6):618-26. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.140>
4. Pietrangelo A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2017;102(12):1972-1984. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.170720>
5. Vlasveld LT, Janssen R, Bardou-Jacquet E, et al. Twenty years of ferroportin disease: a review or an update of published clinical, biochemical, molecular, and functional features. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(3):132. <https://doi.org/10.3390/ph12030132>