

Juvenil hæmokromatose forårsaget af homozygot Gly320Val-mutation på hæmojuvelingenet

Line Brunemark Berg¹, Nils Thorm Milman², Lennart Friis-Hansen³, Peter-Diedrich Mathias Jensen⁴ & Torben Fründ⁵

Den hyppigste form for genetisk hæmokromatose blandt kaukasider af nordeuropæisk afstamning skyldes mutationer i *HFE* på kromosom 6. Sygdommen viser sig klinisk efter 40-60-årsalderen. Juvenil hæmokromatose er karakteriseret ved en øget intestinal absorption af jern, hvilket fører til massiv jernophobning i de parenkymatøse organer inklusive myokardiet. Sygdommen nedarves autosomt recessivt og manifesterer sig ved symptomer og organskade før 20-30-årsalderen, ofte i barndommen [1-3]. Fænotypisk ses den juvenile form for genetisk hæmokromatose dels ved mutationer i hæmojuvelingenet (*HJV*) (også benævnt *HFE2*) på kromosom 1, kaldet genetisk hæmokromatose type 2A [1-3], og i hepcidingenet (*HAMP*) på kromosom 19, kaldet genetisk hæmokromatose type 2B [1-3]. Vi beskriver her de første tilfælde af juvenil *HJV*-hæmokromatose hos etniske danskere.

SYGEHISTORIER

I. Probanden var en 12-årig pige (**Figur 1**), der gennem 21 mdr. var blevet undersøgt for uspecifikke abdominale symptomer, obstipation og recidiverende cytstiter med *Escherichia coli*. Der var blevet foretaget allergologisk udredning, som var negativ. Under udredningen blev der tilfældigt målt jernstatus, som viste følgende koncentrationer med referenceintervallet angivet i parentes: P-jern 47 mikromol/l (11-36 mikromol/l), normal P-transferrin 29 mikromol/l (25-45 mikromol/l), transferrinmætning 81% (15-50%) og høj P-ferritin 3.104 mikrogram/l (15-200 mikrogram/l). Gentagne målinger viste høj transferrinmætning og en P-ferritinkoncentration på maksimalt 3.671 mikrogram/l. En fuld blodtælling, mikroskopi af blodudstrykning og knoglemarvsbiopsi, biokemiske leverprøver og måling af P-kreatininniveau viste alle normale forhold. En objektiv undersøgelse var upåfaldende, og pigen havde et *body mass index* på 19 kg/m². Pubertetsudviklingen var normal bedømt ud fra kliniske og biokemiske hormonanalyser.

På mistanke om genetisk hæmokromatose type 1 udløst af mutationer i *HFE* [3] blev der udført genomisk analyse af *HFE*, hvor der ikke blev fundet nogen mutationer af Cys282Tyr, His63Asp eller Ser65Cys [4]. En analyse af *HJV* viste homozygoti for

Gly320Val-mutationen, hvilket er foreneligt med juvenil hæmokromatose type 2A [1-3]. For at undersøge for evt. organ dysfunktioner blev der udført ultralydskanning af abdomen, som viste normale forhold uden hepatosplenomegali. Desuden blev der taget elektrokardiogram (ekg) og udført ekkokardiografi, som begge viste normale forhold. Ved en magnetisk resonans (MR)-skanning af leveren viste et højt jernindhold på 375 mikromol/g tørvægt (referenceværdi < 15 mikromol/g). Jernindholdet i myokardiet (septum) var normalt bedømt ved måling af MR-relaksationsparameteren T2* = 40 ms (referenceværdi > 20 ms).

II. Probandens tiårige søster havde ingen *HFE*-mutationer, men var også homozygot for Gly320Val-mutationen i *HJV*. Hun havde forhøjede jernparametre, idet der blev målt følgende koncentrationer: P-jern 45 mikromol/l, P-transferrin 28 mikromol/l, transferrinmætning 80% og P-ferritin 1.356 mikrogram/l. En ultralydskanning af abdomen viste normale forhold uden hepatosplenomegali. Ekg og ekkokardiogram viste normale forhold. Ved en MR-skanning påvist et højt jernindhold i leveren på 361 mikromol/g tørvægt, men normalt jernindhold i myokardiet (T2* = 42 ms). Efterfølgende har man påbegyndt venesektionsbehandling af pigerne, hvilket de tålte godt.

Børnenes mor og far var begge heterozygote for Gly320Val-mutationen i *HJV*; moderen havde normal jernstatus og normalt jernindhold i leveren.

DISKUSSION

Selv om den »klassiske« *HFE*-hæmokromatose klinisk har været kendt i mange år, blev mutationerne i *HFE* [3, 4] først identificeret i 1996. Juvenil hæmokromatose blev fænotypisk afgrænset som et klinisk syndrom i 1950'erne [2], og mutationer i *HAMP* blev beskrevet i 2003 og i *HJV* i 2004 [2]. De fleste patienter med juvenil hæmokromatose har mutationer i *HJV*, et mindretal har mutationer i *HAMP*. Der er indtil nu i *HJV* beskrevet mindst 47 mutationer og i *HAMP* mindst ti mutationer, som kan udløse sygdommen [2]. Den hyppigste mutation i *HJV* er Gly320Val, som findes hos ca. to tredjedele af patienterne [1, 2].

HJV-hæmokromatose forekommer sporadisk og

KASUISTIK

- 1) Børneafdelingen, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg
- 2) Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Klinisk Kemisk Afdeling, Rigshospitalet
- 4) Hæmatologisk Afdeling Aalborg Universitetshospital
- 5) Radiologisk Afdeling Aalborg Universitetshospital

 FIGUR 1

Probanden og hendes søster.



diagnosticeres oftest tilfældigt, som hos pigerne i sygehistorierne. Sygdommen antages at være hyppigere blandt sydeuropæere end blandt nordeuropæere, men der mangler genetiske populationsundersøgelser, så man kan ikke udtale sig om hyppigheden af allelfrekvensen i Norden.

Formentlig forekommer der en del udiagnosticerede tilfælde. Derfor er det vigtigt, at biokemisk vurdering af jernstatus indgår som rutineundersøgelse i de fleste kliniske sammenhænge, da hæmokromatose er et multifacetteret syndrom, der kan udløse symptomer fra flere organsystemer.

Uden behandling forårsager jernophobningen ved *HJV*-hæmokromatose organskader, og der kan før 20-30-årsalderen ses artropati, leverfibrose/levercirrose, hypogonadotrop hypogonadisme og kardiomyopati. Den hyppigste dødsårsag ved juvenil hæmokromatose er kardiomyopati pga. jernophobning i myokardiet [1, 2, 5].

Det gode budskab er, at fjernelse af jernoverskuddet ved venesektioner evt. kombineret med behandling med jernkelator kan »normalisere« jernsta-

tus og dermed overlevelsen [1-3]. Genetisk familieudredning og rådgivning skal tilbydes for at identificere risikopersoner.

KORRESPONDANCE: Nils Thorm Milman, Reumatologisk Klinik TA, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø. E-mail: nils.mil@dadlnet.dk

ANTAGET: 14. februar 2013

TAKSIGELSE: Forfatterne takker *Helene Rasmussen* og *Andreas Kreft*, Børneafdelingen, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg, for positivt samarbejde og stor hjælpsomhed ved udredning og behandling af patienterne.

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Camaschella C, Poggiali E. Rare types of genetic hemochromatosis. *Acta Haematol* 2009;122:140-5.
2. Pietrangelo A, Caleffi A, Corradini E. Non-HFE hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2011;31:302-18.
3. Milman N. Genetisk hæmokromatose. Diagnostik og behandling. *Ugeskr Læger* 2. apr 2012 (først på nettet).
4. Pedersen P, Melsen GV, Milman N. Frequencies of the haemochromatosis gene (HFE) variants C282Y, H63D and S65C in 6,020 ethnic Danish men. *Ann Hematol* 2008;87:735-40.
5. Jensen PD, Bagger JP, Jensen FT et al. Heart transplantation in a case of juvenile hereditary haemochromatosis followed up by MRI and endomyocardial biopsies. *Eur J Haematol* 1993;51:199-205.