

Diagnostik og behandling af genetisk hæmokromatose

Nils Thorm Milman

Jern er essentielt for kroppens celler, men er toksisk, da det kan generere frie oxygenradikaler, som forårsager celledøde. Vores kendskab til de mekanismer, der regulerer jernstofsiftet hos mennesker, er øget markant i de senere år. Jerns vitale betydning afspejles i multipliciteten af de biologiske interaktører, der forekommer i jernhomøostasen. Genetisk hæmokromatose er betegnelsen for en række mutationer, der disponerer for ophobning af excessive mængder jern i kroppens forskellige organer. Den øgede viden har medført, at diagnostik og behandling af patienter med hæmokromatose er blevet mere komplekse.

Hvad der tidligere blev kaldt primær eller idiopatisk hæmokromatose, inddeles nu i to hovedgrupper: *HFE*-hæmokromatose, som skyldes mutationer i *HFE*-genet på kromosom 6p, og non-*HFE*-hæmokromatose, som skyldes mutationer i gener på andre kromosomer [1, 2] (Tabel 1). Lav koncentration af plasmahepcidin (hepcidininsufficiens) er nøglen til udvikling af jernoverskud ved de recessivt nedarvede former for hæmokromatose [1, 2].

HFE-ASSOCIERET HÆMOKROMATOSE

Type 1-hæmokromatose skyldes mutationer i *HFE*-genet (Tabel 1), som er hyppigt forekommende blandt personer af nordeuropæisk afstamning [3, 4]. Man kender ikke den præcise mekanisme, hvorved *HFE*-genproduktet bidrager til en normal jernhomøostase, men *HFE*- og transferrinreceptor 2 (*TFR2*)-

komplekset på hepatocytternes cellemembran fungerer som en jernsensor, der aktiverer hepcidin (Figur 1) [1]. De fleste personer med type 1-hæmokromatose er homozygote for Cys282Tyr-mutationen. Blandt etniske danskere er 0,36% homozygote, hvilket er årsagen til hæmokromatose hos ca. 95% af patienterne [4, 5]. Andre mutationer i *HFE*-genet kan være involveret, f.eks. His63Asp, Ser65Cys [4] og sjældnere mutationer som Val59Met, Arg66Cys, Gly93Arg m.fl. [6]. Blandt danskere er 11% Cys282Tyr-heterozygote og/eller *compound*-heterozygote for Cys282Tyr/His63Asp eller Cys282Tyr/Ser65Cys [4] og kan få moderat jernoverskud, som sjældent giver kliniske symptomer. Hvis en Cys282Tyr-heterozygot/*compound*-heterozygot får svært jernoverskud, skal man undersøge for tilstedeværelsen af andre *HFE*-mutationer, en homozygot deletion af *HFE*-genet eller en non-*HFE*-mutation. Penetransen af Cys282Tyr-homozygoti blandt danske mænd er betydelig, 94% har serumferritin ≥ 300 mikrogram/l, og 44% har værdier > 800 mikrogram/l [7].

Årsagen til jernoverskud ved type 1-*HFE*-hæmokromatose er en nedsat produktion af hepcidin, som medfører en øget jernabsorption og faciliterer frigørelsen af jern fra makrofager i det retikuloendoteliale system (Figur 1). Det høje serumjernniveau medfører en høj jernmætning af serumtransferrin ($> 50\%$) [8] og øger jernoptagelsen i leverens hepatocytter og myokardiets myocytter. Kroppens jernover-



STATUSARTIKEL

Rheumatologisk
Klinik TA,
Rigshospitalet

TABEL 1

Klassifikation af de forskellige hovedtyper af genetisk hæmokromatose.

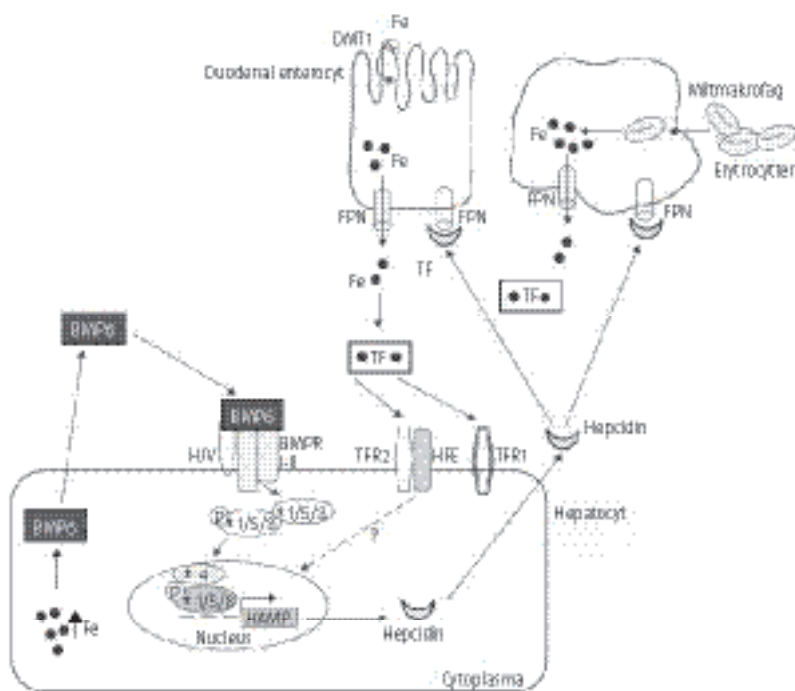
Hæmokromatose-type	Kromosom	Gen	Arvegang	Fænotype	Transferrin-mætning	Ferritin	Hepatocyt-jern	Makrofag-jern	Behandling
1	6	<i>HFE</i>	Recessiv	Jernoverskud	↑	↑	↑		Venesektion
2A	1	<i>HJV/HFE2</i>	Recessiv	Jernoverskud	↑	↑	↑		Venesektion
2B	19	<i>HAMP</i>	Recessiv	Jernoverskud	↑	↑	↑		Venesektion
3	7	<i>TFR2</i>	Recessiv	Jernoverskud	↑	↑	↑		Venesektion
4A	2	<i>SCL40A1</i>	Dominant	Jernoverskud	→ eller ↓	↑	→ eller ↓	↑	Venesektion
4B	2	<i>SCL40A1</i>	Dominant	Jernoverskud	↑	↑	↑		Venesektion
Aceruloplasminæmi	3	<i>CP</i>	Recessiv	Jernoverskud + anæmi	↓	↑	↑	↑	Jernkelator
Atransferrinæmi	3	<i>TF</i>	Recessiv	Jernoverskud + anæmi	↓ eller ↑	↑	↑		Jernkelator + plasma
DMT1-associeret	12	<i>SLC11A2</i>	Recessiv	Jernoverskud + anæmi	↑	↑	↑		Jernkelator + EPO

↑ = øget ↓ = nedsat → = normal. EPO = erythropoietin.

FIGUR 1

Hepcidins betydning for jernhomøostasen. I hepatocytterne reguleres den jernfølsomme transkription af hepcidin via knoglemorfogenetisk protein 6 (BMP6), som aktiverer dets receptorer (BMPRII) ved tilstedeværelse af koreceptoreren hæmojuvelin (HJV). Signalet videregives gennem søn af mødre mod dekapentaplegisk (SMAD)-protein 1/5/8, som efter fosforylering danner et kompleks med SMAD4, der translokeres til cellenucleus og aktiverer transkriptionen af hepcidin (*HAMP*). Ved tilstedeværelse af jernmættet holotransferrin fungerer HFE + transferrinreceptor 2 (TFR2)-komplekset som en jernsensor på hepatocytmembranen, der aktiverer hepcidin via en ikke afklaret mekanisme (vist som en punkteret linje). Hepcidin binder sig til jerneksportøren ferroportin (FPN), hvilket medfører, at FPN optages i cellen og efterfølgende nedbrydes i duodenale enterocytter og makrofager; hermed blokeres frigørelsen af jern fra cellerne til plasmatransferrin. Type 4B-hæmokromatose er karakteriseret ved en hyperfunktion af ferroportin; selv om plasmahepcidinniveauet er højt og fungerer normalt, viser type 4B-hæmokromatose sig funktionelt som en relativ »hepcidinresistens«.

Gengivet med tilladelse fra [1].



DMT1 = divalent metaltransporter1; TF = holotransferrin; TFR1 = transferrinreceptor1.

skud estimeres ved biomarkøren serumferritin, som stiger i takt med kroppens jernoverskud [9].

Diagnostik

Set fra »brugerens« synspunkt er det en fordel, hvis mutationer diagnosticeres i den prækliniske fase, dvs. før der udvikles symptomer på sygdom. Det kræver skærpet opmærksomhed fra sundhedssektoren på diagnosticering, familieudredning af probander og screening af risikogrupper i befolkningen.

Hvis patienten frembyder symptomer (som kan være fra mange organsystemer) inklusive artropati, er næste skridt at påvise jernoverskud ved at måle transferrinets jernmætning og serumferritinniveauet. Magnetisk resonans (MR)-skanning er et noninvasivt

redskab til måling af jernindholdet i lever, milt og myocardium [10]. Leverbiopsi med histokemisk eller kemisk bestemmelse af jernindholdet anses i dag ikke for at være nødvendig for at stille diagnosen, men kan være indiceret af differentialdiagnostiske grunde (f.eks. påvisning af alkoholudløst leversygdom) eller til diagnostik af følgesygdomme i forbindelse med hæmokromatose (f.eks. levercirrose og hepatocellulært karcinom).

Behandling

Jernoverskuddet fjernes ved gentagne venesektioner, som fortsættes med 1-2 ugers interval, til serumferritinniveauet er faldet til 50-75 mikrogram/l [11]. Hvis behandlingen påbegyndes, før der er indtrådt organskade, er overlevelsen som hos baggrundsbefolkningen [12]. Selv ved betydende organskade bedres overlevelsen ved behandling [12]. Behandling med jernkelater (desferrioxamin, deferipron og deferasirox) kan anvendes hos patienter, der ikke tåler venesektion [13]. Inden længe vil det formentlig blive muligt at behandle patienter med recessivt nedarvet hæmokromatose med hepcidinanaloger, der er under udvikling [14].

NON-HFE-HÆMOKROMATOSE

Non-HFE-hæmokromatose forekommer sporadisk overalt på jorden (Tabel 1). Fælles for type 1-, type 2- og type 3-hæmokromatose er en nedsat syntese af hepcidin, et lavt plasmahepcidinniveau og en øget intestinal jernabsorption [1, 2]. Ferroportin dannes i de celler, der regulerer jernstofskiftet, som f.eks. syncytiotrofoblaster, enterocytter, hepatocytter og makrofager. Ferroportin er nødvendig for den cellulære jerneksport til blodbanen. Hepcidin i plasma hæmmer ferroportin, som optages i cellen og inaktiveres (Figur 1) [1, 2].

Type 2-hæmokromatose

Type 2A-hæmokromatose kaldes juvenil hæmokromatose og skyldes mutationer i hæmojuvelingenet (*HJV*), som også benævnes *HFE2*-genet [1, 2, 13, 15] både i form af homozygoti og *compound*-heterozygoti. I Danmark er to søstre på ni og 12 år for nylig blevet diagnosticeret med massivt jernoverskud og homozygoti for Gly230Val-mutationen. Type 2B-hæmokromatose skyldes mutationer i hepcidingenet (*HAMP*) [1, 2, 16] både i form af homozygoti og *compound*-heterozygoti. Der er ligeledes beskrevet mutationer i hepcidingenets promoterregion. Ved type 2-hæmokromatose får patienterne massivt jernoverskud før 30-års-alderen, ofte i barnealderen [1, 2, 13, 15, 16]. Jernet ophobes i hepatocytterne, myokardiet og de endokrine organer. Klinisk ses der leverpåvirkning, hjertesvigt og hypofysær hypogonadisme.

Diagnostik

Type 2-hæmokromatose er karakteriseret ved forhøjet transferrinmætning og serumferritinniveau samt jernaflejring i hepatocytterne og myokardiet, hvilket kan dokumenteres ved MR-skanning. Differentialdiagnosen mellem type 2A- og type 2B-hæmokromatose stilles ved genetisk analyse.

Behandling

Behandlingen består i venesektioner, indtil jernoverskuddet er fjernet, evt. suppleret med jernkelerende stoffer. Børn behandles med tapning af blodvolumen svarende til ca. 7% af legemsvægten pr. venesektion.

Type 3-hæmokromatose

Type 3-hæmokromatose skyldes mutationer i transferrinreceptor 2-genet (*TFR2*), homozygoti forekommer oftest, men *compound*-heterozygoti ses også [1, 2, 17].

Klinisk ses en langsomt progredierende jernophobning med symptomdebut i voksenalder, enkelte patienter debuterer dog i en ung alder.

Diagnostik

Type 1-, type 2- og type 3-hæmokromatose manifesterer sig ved forhøjet transferrinmætning, forhøjet serumferritinniveau og aflejring af jern i hepatocytterne og i andre parenkymatøse organer. Ved MR-skanning ses der forhøjet jernindhold i leveren og myokardiet og mindre jernindhold i milten. Differentialdiagnosen mellem de forskellige typer stilles ved genetisk analyse.

Behandling

Behandlingen består i venesektioner, indtil jernoverskuddet er fjernet, evt. suppleret med jernkelerende stoffer.

Type 4-hæmokromatose

Type 4-hæmokromatose skyldes mutationer i ferroportingenet (*SLC40A1*), det nedarves dominant med inkomplet penetrans [1, 2]. Der er to typer: Den ene skyldes ophævet funktion af ferroportin (type 4A-hæmokromatose), og den anden skyldes øget funktion af ferroportin (type 4B-hæmokromatose).

Type 4A-hæmokromatose er den hyppigste form for non-*HFE*-hæmokromatose. Jernophobningen sker i makrofagerne og i mindre grad i hepatocytterne. Val162del og Asp157Gly m.fl. er mutationer, der er associeret med type 4A-hæmokromatose [1, 2].

Mutationerne giver sjældent symptomer og organskader, medmindre der på andre kromosomer forekommer mutationer, som interfererer på jernstoftskiftet.



FAKTABOKS

Genetisk *HFE*-hæmokromatose er den hyppigste arvelige sygdom blandt personer af nordeuropæisk afstamning.

De vigtigste mutationer er C282Y og H63D.

Biokemisk ses høj serumtransferrinmætning og højt serumferritinniveau.

Non-*HFE*-hæmokromatose skyldes mutationer på flere forskellige gener og forekommer sporadisk over hele verden.

Genetisk analyse er nødvendig for at differentiere mellem de forskellige typer.

De fleste patienter skal behandles med venesektioner og/eller jernkelatorer for at reducere jernoverskuddet.

Adækvat behandling bedrer overlevelsen.

Diagnostik

Ved type 4A-hæmokromatose ligger serumjernniveauet og transferrinmætningen lavt i referenceintervallet, mens serumferritinniveauet er højt, ofte > 1.000 mikrogram/l. Ved MR-skanning ses der forhøjet jernindhold i milten og mindre jernindhold i leveren.

Ved type 4B-hæmokromatose er serumjernniveauet og transferrinmætning høje, og ved fremskreden sygdom ses der ligeledes højt serumferritinniveau. Ved MR-skanning ses der højt jernindhold i leveren og mindre jernindhold i milten. Asn144Asp/Thr, Tyr64Asn, og Cys326Ser/Tyr m.fl. er mutationer, der er associeret med type 4B-hæmokromatose. Den øgede funktion af ferroportin manifesterer sig fænotypisk som »hepcidinresistens«. Fænotypisk (klinisk og biokemisk) er det ikke muligt at skelne mellem type 1- og type 4B-hæmokromatose. Den endelige differentialdiagnose mellem type 1-, type 4A- og type 4B-hæmokromatose stilles ved genetisk analyse.

Behandling

Hvis der ved type 4A-hæmokromatose er behov for behandling, består den i venesektioner, indtil jernoverskuddet er fjernet. Som følge af den kompromiterede cellulære jerneksport tåles denne behandling dårligt af mange patienter. De må alternativt behandles med jernkelerende stoffer.

Type 4B-hæmokromatose behandles om nødvendigt med venesektioner, indtil jernoverskuddet er fjernet.

Aceruloplasminæmi

Hereditær aceruloplasminæmi forekommer sporadisk. Den skyldes mutationer i ceruloplasmingenet [1, 2, 18]. Ceruloplasmin har ferrioxidaseaktivitet (ferrojern → ferrijern) og indgår i den cellulære jerneksport. Mangel på ceruloplasmin hæmmer den cel-

lulære jerneksport, og jernet ophobes i makrofagerne. Sygdommen er karakteriseret ved anæmi og neurologiske symptomer pga. jernaflejring i basalganglierne. Diagnosen stilles på umåleligt eller lavt plasmaceruloplasminniveau. Der er lavt serumjernniveau og lav transferrinmætning, men højt ferritinniveau. Behandlingen er baseret på jernkelatorer, da patienterne ikke tåler venesektion pga. anæmi.

Atransferrinæmi

Hereditær atranferrinæmi forekommer sporadisk. Den skyldes mutationer i transferringenet [1, 2, 19] og manifesterer sig i barnealderen. Sygdommen er karakteriseret ved mikrocytær, hypokrom anæmi af jernmangeltype, da jernforsyningen til erythroblasterne er nedsat. Desuden ses der øget jernabsorption, højt serumjernniveau, umåleligt eller meget lavt serumtransferrinmætning (forudsat målelig transferrin) og højt jernindhold i hepatocytterne. Diagnosen forudsætter analyse af serumtransferrinmætning. Infusion af transferrinholdigt plasma kan korrigere anæmien.

Divalent metal-transportør 1-associeret jernoverskud

Divalent metal-transportør 1 (DMT1)-syntesen sker via *SCL11A2*-genet. DMT1 faciliterer den intestinale jernabsorption. Mutationer i *SCL11A2* [1, 20] manifesterer sig i spædbarnsalderen ved mikrocytær anæmi, som er refraktær over for oral jernbehandling og associeret med højt serumjernniveau, høj transferrinmætning, moderat forhøjet serumferritinniveau og jernaflejring i de parenkymatøse organer. Behandlingen består af jernkelator evt. suppleret med erythropoietin for at mindske anæmien.

KONKLUSION

Blandt etniske danskere er type 1-*HFE*-relateret hæmokromatose den hyppigste årsag til jernoverskud [3]. Vi kender ikke hyppigheden af non-*HFE*-hæmokromatose-mutationer. Nonetniske danskere udgør en stigende andel af populationen i Danmark, og blandt disse forekommer non-*HFE*-hæmokromatose formentlig hyppigere end hos etniske danskere. Patienter med jernoverskud bliver henvist til udredning og behandling under specialeparaplyen intern medicin, hvilket indebærer, at alle internmedicinske subspecialer skal kunne påtage sig denne opgave. For at sikre en optimal udredning og behandling af syndromet jernoverskud er det nødvendigt, at disse patienter bliver tilknyttet et internmedicinsk subspecial. Analyse af de to hyppigste *HFE*-mutationer er første trin i patientudredningen og udføres flere steder i Danmark. Derimod er genetiske analyser af de sjældnere former for *HFE*-hæmokromatose og non-*HFE*-

hæmokromatose så komplekse, at de bør foregå på et reference/videncenter, der bør etableres snarest muligt. På et sådant center bør man også kunne bidrage til udredning af de specielle jernmangelproblematikker, der er blevet klassificeret gennem de seneste år [1, 2].

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

ANTAGET: 15. februar 2012

FØRST PÅ NETTET: 2. april 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:14-20.
2. Pietrangelo A, Caleffi A, Corradini E. Non-*HFE* hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2011;31:302-18.
3. Milman N, Pedersen P. Evidence that the Cys282Tyr mutation of the *HFE* gene originated from a population in Southern Scandinavia and spread with the Vikings. *Clin Genet* 2003;64:36-47.
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. Milman N, Koefoed P, Pedersen P et al. Frequency of the *HFE* C282Y and H63D mutations in Danish patients with clinical haemochromatosis initially diagnosed by phenotypic methods. *Eur J Haematol* 2003;71:403-7.
6. Zoller H, Cox TM. Hemochromatosis genetic testing and clinical practice. *Clin Gastroenterol* 2005;3:945-58.
7. Pedersen P, Milman N. Genetic screening for *HFE* hemochromatosis in 6,020 Danish men: penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants. *Ann Hematol* 2009;88:775-84.
8. Milman N, Albeck MJ. Distinction between homozygous and heterozygous subjects with hereditary haemochromatosis using iron status markers and receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:95-8.
9. Milman N. Serumferritin – en let anvendelig markør for kroppens jernreserver. *Ugeskr Læger* 1991;153:631-2.
10. Anderson LJ. Assessment of iron overload with T2* magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:287-94.
11. Grønbaek KE, Milman N, Skødt V. Præklinisk hereditær hæmokromatose. *Ugeskr Læger* 1995;157:4249-50.
12. Milman N, Pedersen P, á Steig T et al. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80:737-44.
13. Maeda T, Nakamaki T, Saito B et al. Hemochromatosis receiving iron chelation therapy with deferasirox: improvement of liver disease activity, cardiac and hematological function. *Eur J Haematol* 2011;87:467-9.
14. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol* 2011;54:173-81.
15. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH et al. Mutations in *HFE2* cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
16. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
17. Lee PL, Barton JC. Hemochromatosis and severe iron overload associated with compound heterozygosity for TFR2 R455Q and two novel mutations TFR2 R396G and G792R. *Acta Haematol* 2006;115:102-5.
18. Ogimoto M, Anzai K, Takenoshita H et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern Med* 2011;50:1415-8.
19. Knisely AS, Gelbart T, Beutler E. Molecular characterization of a third case of human atranferrinemia. *Blood* 2004;104:2607.
20. Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D et al. Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J Pediatr* 2008;152:136-9.