

ARVELIG HÆMOKROMATOSE

Patientvejledning
om
"Jernsygdommen"

Af Speciallæge Nils Milman, version 01.03.2017

Indhold

| | |
|--|----|
| 1) Hvad er arvelig hæmokromatose? | 3 |
| 2) Fund og symptomer ved hæmokromatose | 6 |
| 3) Hæmokromatose er hyppig | 8 |
| 4) Hvordan stilles diagnosen hæmokromatose? | 8 |
| 5) Ferritin kan være forhøjet af andre årsager end hæmokromatose | 9 |
| 6) Ikke alle der har HFE-mutationen bliver syge! | 9 |
| 7) Tidlig behandling forebygger sygdom og gør patienten rask | 10 |
| 8) Kan man forebygge hæmokromatose med en speciel kostplan? | 11 |
| 9) Familieundersøgelse er vigtig! | 11 |
| 10) Ingen grund til unødigt bekymring | 11 |
| 11) Skal danskerne screenes for hæmokromatose? | 12 |

1) Hvad er arvelig hæmokromatose?

Hæmokromatose er en sygdom i jernstofskiftet. Personer med hæmokromatose optager mere jern fra kosten, end kroppen har brug for. Jernet ophobes i kroppens organer, bl.a. i led, lever, bugspytkirtel, hjerte og hypofyse. Hvis jernoverskuddet med tiden bliver meget stort, kan der komme skader på organerne, fx med gigtsmerter i leddene, sukkersyge (diabetes mellitus), skrumpeliver (levercirrose) og hjertesvigt.

Hæmokromatose har været kendt i mere end 100 år!

Hæmokromatose blev i 1889 navngivet af den tyske læge von Recklinghausen og har været kendt i mere end 100 år. De første patienter havde fuldt udviklet svær sygdom med brunfarvning af huden og sukkersyge. Dette sygdomsbillede kaldtes "bronzediabetes". Gennem de sidste 20 år har vi fået udvidet kendskab om årsagen til denne arvelige sygdom, og kan nu tilbyde både en effektiv forebyggelse og behandling.

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. Kroppens jernbalance skal være i orden, både for lidt og for meget jern er skadeligt. Normalt optages i tarmen hver dag 1-2 milligram jern fra kosten. Jernoptagelsen er nøje reguleret efter kroppens jernbehov. Hvis man optager for lidt jern i forhold til sit behov, udvikler man jernmangel og jernmangelanæmi (anæmi = lav hæmoglobin, "blodmangel" eller "lav blodprocent"). Kroppen er sparsommelig med det jern, der nu engang er blevet optaget – derfor bruges det samme jern igen og igen i kroppens stofskifteprocesser. Til gengæld har kroppen ingen mulighed for at skaffe sig af med overskudsjern. Hvis man optager for meget jern, ophobes det i kroppen, det kan ikke udskilles og kan have skadelige virkninger.

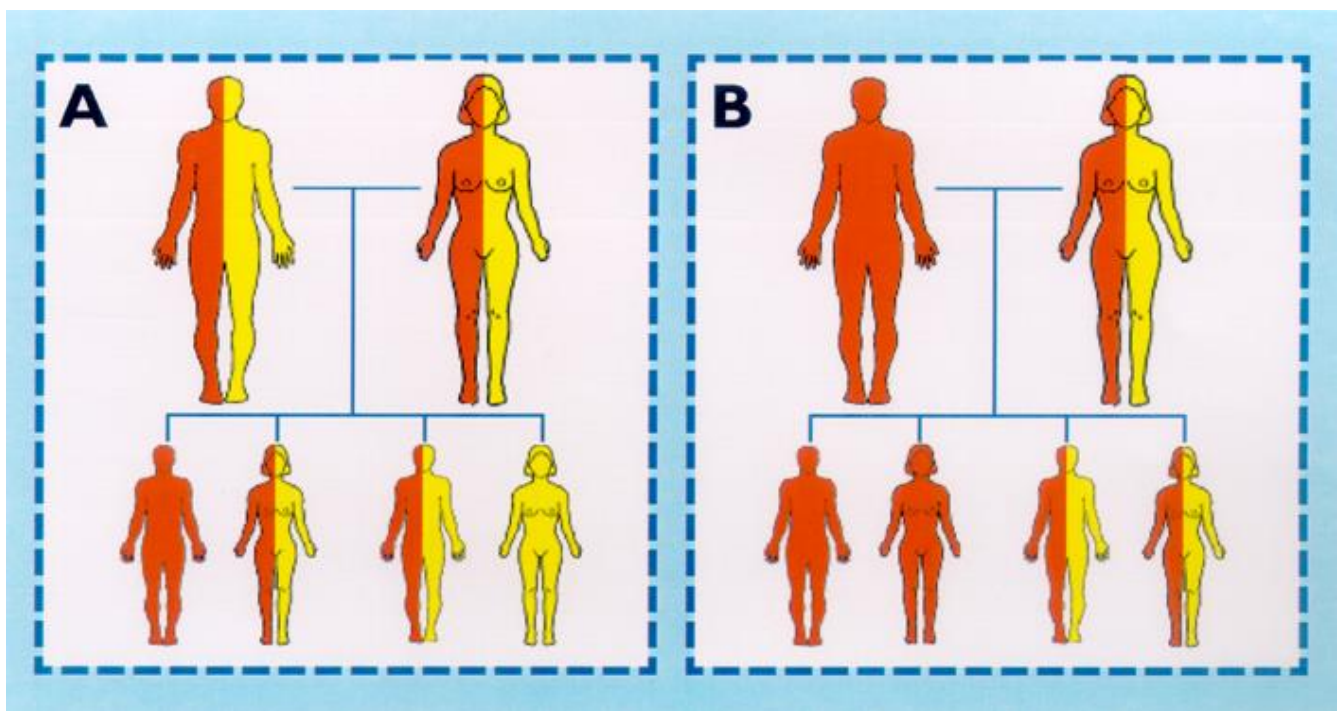
Ved hæmokromatose er optagelsen af jern fra kosten kraftig øget, op til 3-6 milligram daglig, så kroppen får tilført langt mere jern, end den har behov for. Med årene vil dette overskudsjern aflejres i bl.a. led, lever, bugspytkirtel, hjerte og hypofyse, hvor det kan medføre celledskader og organsvigt i form af

gigtsmerter (ligner "slidgigt"), sukkersyge, levercirrose, potensproblemer hos mænd og hjertesvigt.

Hæmokromatose er arvelig

Man har igennem de sidste 30 år vidst, at sygdommen er arvelig, men først i 1996 lykkedes det amerikanske forskere at finde det HFE-gen, der forårsager hæmokromatose. HFE-genet ligger på kromosom nummer 6. En bestemt ændring i genet, det man kalder en mutation, dvs. ændring i et arveanlæg, medfører en øget jernoptagelse i tarmen og dermed risiko for sygdom.

Mennesker har i hver celle to sæt kromosomer, ét sæt fra moderen og ét sæt kromosomer fra faderen. Arvegangen ved hæmokromatose kaldes autosomal recessiv, dvs. at man for at udvikle sygdommen, skal have **to** arveanlæg (mutationer), ét fra sin mor og ét fra sin far, som vist på figuren. Personer med **to** arveanlæg kaldes homozygote. Har man kun **ét** arveanlæg, enten fra sin mor eller sin far, kan man få let øget jernindhold i kroppen, men udvikler sjældent selve hæmokromatose sygdommen. Personer med **ét** arveanlæg kaldes heterozygote.



Arvegangen ved hæmokromatose. Den røde farve angiver arveanlægget (C282Y mutationen) for sygdommen (A) Hvis begge forældre hver har ét arveanlæg, får en fjerdedel af børnene to arveanlæg og dermed risiko for sygdom. (B) Hvis én af forældrene har to arveanlæg og den anden ét arveanlæg, får halvdelen af børnene to arveanlæg og dermed risiko for sygdom. Denne type arvegang kaldes autosomal recessiv.

Der findes flere mutationer på HFE-genet.

- I. **Den vigtigste mutation**, dvs. den der kan udløse sygdom, hedder Cys282Tyr eller C282Y eller HFE 845G → A mutationen. Har man mutationen på begge sine to kromosomer nr. 6, er man homozygot. Homozygote er i høj risiko for at udvikle sygdom. I Danmark har 98% af hæmokromatose patienterne denne mutation. Har man kun mutationen på ét af de to kromosomer nr. 6 er man heterozygot. Heterozygote kan have let øget jernoptagelse og let øget jernindhold i kroppen, men udvikler kun sjældent selve hæmokromatose sygdommen. Heterozygote kan dog give arveanlægget videre til deres børn. I Danmark er omkring 0,4% af befolkningen homozygote og 10% heterozygote for C282Y mutationen.
- II. Den næstvigtigste mutation kaldes His63Asp eller H63D eller HFE 187 C → G. I Danmark er omkring 2,2% af befolkningen homozygote og 21% heterozygote for H63D mutationen. Heterozygote udvikler ikke selve hæmokromatose sygdommen men den ses af og til hos homozygote.
- III. Personer, der har C282Y mutationen på det ene kromosom nr. 6 og H63D mutationen på det andet kromosom nr. 6 kaldes "kombineret heterozygote" (*compound heterozygote*); 1-2% af disse personer kan udvikle hæmokromatose sygdommen.
- IV. Der findes en del andre typer af arvelig hæmokromatose, som særligt ses hos patienter i mellem- og sydeuropæiske lande. I Danmark er der fundet enkelte patienter med disse sjældne typer.

2) Fund og symptomer ved hæmokromatose

Blodprøven viser:

- Forhøjet serum transferrin-jernmætning i gentagne blodprøver
- Forhøjet serum ferritin i gentagne blodprøver
- Forhøjede leverenzzymer (ASAT og/eller ALAT)

Symptomer

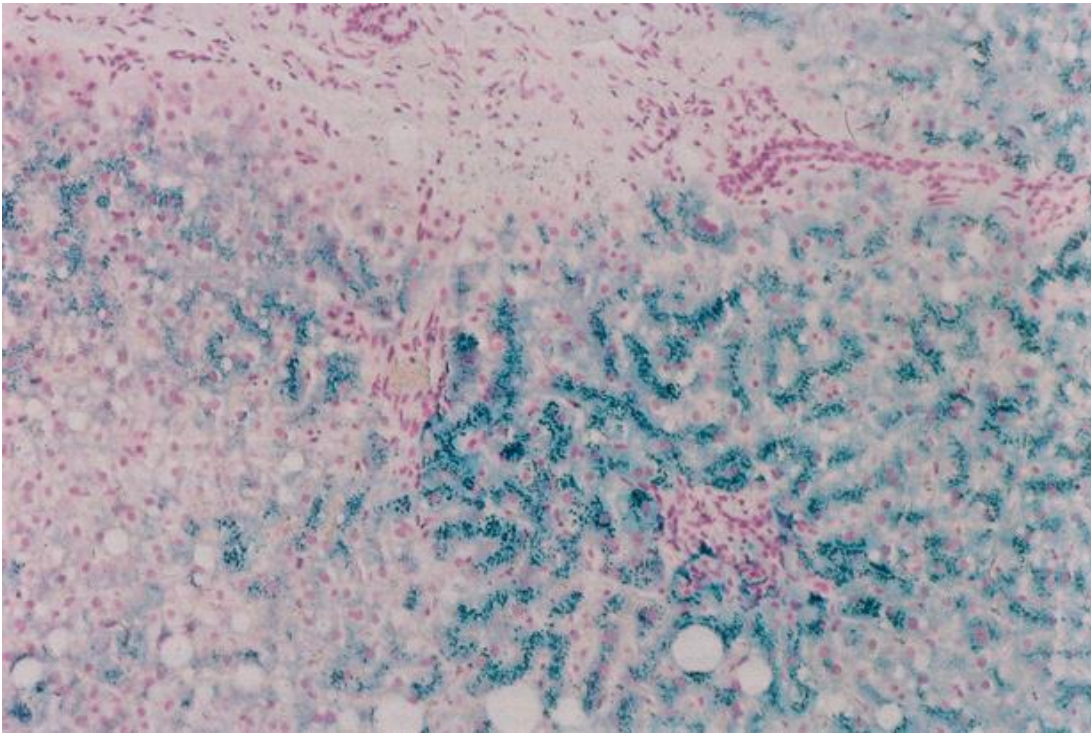
- Træthed, konstant til stede
- Gigtsmerter i leddene, oftest i små led i hænderne, men også i de store led som knæ og hofte
- Nedsat rejsningevne eller potens (erektile dysfunktion) hos mænd
- Nedsat lyst til sex (mænd)
- Sukkersyge
- Levercirrose, leversvigt
- Pigmentering af huden (abnorm "solbrændthed")
- Hjertesvigt

Hvordan viser hæmokromatose sygdommen sig?

Kroppens normale jernreserver er hos mænd omkring 1.000 milligram, hos menstruerende kvinder omkring 300 milligram. Hvis man har to C282Y arveanlæg for hæmokromatose, vil den øgede jernoptagelse fra kosten med årene medføre en gradvis stigning i kroppens jernindhold. Først når kroppens jernoverskud er steget til omkring 4.000-5.000 milligram, begynder organskaderne at vise sig. Det tager hos de fleste personer mange år at oparbejde et så stort jernoverskud. Derfor giver sygdommen sædvanligvis først symptomer efter 30 års alderen hos mænd og efter 50 års alderen hos kvinder, dvs. efter at menstruationerne er ophørt. Den høje debutalder hos kvinder skyldes, at de til en vis grad er beskyttet mod sygdommen pga. det blodtab og dermed jerntab kvinder har ved menstruationer og graviditeter.

Ved fuldt udviklet hæmokromatose, hvor jernoverskuddet er omkring 10.000-30.000 milligram, ses et broget sygdomsbillede. Det første symptom er ofte udtalt, vedvarende træthed og gigtsymptomer med ledsmerter. Mænd kan få problemer med potensen tabe lysten til sex. En del patienter udvikler

brunfarvning (pigmentering) af huden, som kan forveksles med solbrændthed. De fleste patienterne har forhøjede leverenzzymer i blodet. Hvis man tager en vævsprøve fra leveren og undersøger den i mikroskop, ser man aflejring af store mængder jern. Hos mange patienter ses begyndende bindevævsdannelse i leveren, som senere kan udvikle sig til levercirrose.



Jernaflejring (jernet er farvet blå) i leveren hos en 35-årig mand med arvelig hæmokromatose. Levervævet er ellers normalt. Jernet blev fjernet ved blodtapning.

Over halvdelen af patienterne kan få sukkersyge, fordi de insulindannende celler i bugspytkirtlen bliver ødelagt af jernaflejringerne. Sukkersygen kan i starten behandles med diæt eller tabletter. Hvis hæmokromatose sygdommen ikke behandles, vil sukkersygen forværres og skal behandles med insulin. Nogle patienter får hjertesvigt pga. jernaflejring i hjertemusklen.

3) Hæmokromatose er hyppig

Hæmokromatose er den hyppigste arvelige disposition til sygdom i Danmark. Omkring 0,4% af danskere har **to** C282Y arveanlæg for sygdommen (er homozygote). Det betyder, at der i Danmark findes omkring 20.000 personer, som har anlæg for hæmokromatose og er i risiko for at udvikle sygdom.

Omkring 10% af danskere, dvs. 500.000 personer, har **ét** C282Y arveanlæg for hæmokromatose (er heterozygote), som de har fået enten fra deres mor eller fra deres far. Disse personer har let øget jernoptagelse og kan få let øget jernindhold i kroppen, men udvikler sjældent hæmokromatose sygdom.

4) Hvordan stilles diagnosen hæmokromatose?

Diagnosen kan hos de fleste personer stilles på en blodprøve.

- **Transferrinmætning:** Personer, der har anlæg for sygdommen, har forhøjet jernmætning i blodet (kaldes serum transferrinmætning). Hvis transferrinmætningen ved gentagne undersøgelser er over 45% hos kvinder og over 50% hos, er der stærk mistanke om hæmokromatose.
- **Ferritin** er et jernbindende protein, der dannes i de jernbindende celler i lever, milt og knoglemarv og herfra afgives til blodet. Koncentrationen af ferritin i blodet (serum ferritin) måles i mikrogram per liter. Serum ferritin koncentrationen viser hvor meget jern, der er i kroppen. Når man ganger serum ferritin koncentrationen med 7,5 får man et godt mål for kroppens jernindhold. Hvis serum ferritin fx er 1.000 mikrogram per liter, er jernoverskuddet omkring 7.500 milligram.
- **HFE-genotype:** Hvis der findes forhøjet transferrinmætning eller forhøjet ferritin udføres DNA-analyse på en blodprøve, for at afklare om personen har arveanlæg for hæmokromatose. Det kaldes at bestemme personens HFE-genotype.
- Måling af **leverens jernindhold** med MR-skanning eller
- **Magnetskanning (MR-skanning) og SQUID-magnetometer**
I dag er det mulig at foretage måling af jernindholdet i leveren ved hjælp af MR-skanning, som udføres på nogle røntgenafdelinger her i landet. En anden god metode er måling af jernindholdet med et superledende magnetometer (SQUID magnetometer), som udføres på jerncenteret i Hamborg.

- **Vævsprøve af leveren**
- Hos ganske få personer kan det blive nødvendigt at udtage en **vævsprøve af leveren** (leverbiopsi) for at måle jernindholdet og undersøge om der foreligger leversygdom som fx bindevævsdannelse eller skrumpeliver. Det gøres under ultralydskanning i lokalbedøvelse med en tynd nål og kræver hospitalsindlæggelse i nogle timer.

5) Ferritin kan være forhøjet af andre årsager end hæmokromatose

Serum ferritin er et godt mål for størrelsen af kroppens jernindhold hos personer, der kun har jernmangel og jernoverskud, men ikke har andre sygdomme. Hos patienter med leversygdom, fx som følge af et stort alkoholforbrug, hos patienter med cancersygdom, bindevævssygdom, gigtsygdom (fx leddegigt), nedsat nyrefunktion eller akutte og kroniske infektioner kan ferritin være højere, end hvad der reelt svarer til kroppens jernindhold. Det er vigtigt at være klar over, når man skal vurdere resultatet af en ferritin måling.

6) Ikke alle der har HFE-mutationen bliver syge!

Der er stadig uafklarede forhold omkring hæmokromatose. En mutations evne til at forårsage sygdom kalder man mutationens gennemslagskraft (eller mutationens penetrans). Hvis penetransen er høj, vil alle personer, der har mutationen, udvikle sygdom. Hvis penetransen er lav, vil kun nogle få af de personer, der har mutationen, udvikle sygdom.

Penetransen af C282Y mutationen er ikke 100%, dvs. ikke alle, der har mutationen i homozygot form, udvikler hæmokromatose sygdommen. En dansk undersøgelse har vist at 75% af mænd, der er homozygote for C282Y mutationen, udvikler jernoverskud i moderat til svær grad. Hos kvinder, både hos de der har menstruationer og hos de hvor menstruationerne er stoppet, er det formentlig mindre end 50% der udvikler sygdommen.

At der ikke er 100% gennemslagskraft af mutationen skyldes blandt andet, at den også afhænger af ydre faktorer. Blandt andet hvor meget jern man indtager med kosten og om man er vegetarianer eller kødspiser. Desuden om man tager jerntabletter eller vitamin-mineraltabletter med jern. Et stort

alkoholforbrug vil også øge jernoptagelsen. Endvidere er penetransen afhængig af hvor meget jern, der mistes ved menstruationer og graviditeter. Personer der er bloddonorer og bliver tappet regelmæssigt, er også beskyttet mod at udvikle hæmokromatose sygdommen.

7) Tidlig behandling forebygger sygdom og gør patienten rask

Behandling af hæmokromatose sker ved, at man fjerner jernoverskuddet ved blodtapning, én gang om ugen eller én gang hver 2. uge. Ved tapning af 500 milliliter blod fjernes 250 milligram jern. Blodtapningerne styres efter serum ferritin koncentrationen.

Ved fuldt udviklet hæmokromatose, fx med serum ferritin på 3.000 mikrogram per liter, er jernoverskuddet på ca. 21.000 milligram, svarende til indholdet i 84 portioner blod á 500 milliliter. Med én ugentlig tapning skal patienten derfor tappes i mindst 1½ år før jernoverskuddet er fjernet. Man må altså indstille sig på, at behandlingen kan blive langvarig. Når serum ferritin er faldet til 50-100 mikrogram per liter, er jernoverskuddet fjernet. Man går herefter over til såkaldte vedligeholdelsestapninger 2-4 gange om året for at forhindre, at jernoverskuddet stiger igen og stiler mod at ferritin holdes mellem 50-100 mikrogram per liter.

Selv ved fuldt udviklet hæmokromatose sygdom med organskade, fx sukkersyge, levercirrose og hjertesygdom kan det betale sig at fjerne jernoverskuddet ved blodtapninger. Patienter, der har fået en effektiv behandling, lever længere end ubehandlede patienter, uanset hvor syge de er, når diagnosen bliver stillet.

Er der udviklet levercirrose og indtræder der svigtende leverfunktion kan levertransplantation i nogle tilfælde blive nødvendig.

Opdages hæmokromatose på et tidligt tidspunkt, hvor kroppens jernindhold kun er let øgede og der endnu ikke er tegn på skade på organerne, anbefales forebyggende blodtapning 2-4 gange om året med kontrol serum ferritin. Hvis kroppens jernindhold holdes nede på et normalt niveau, bliver disse personer bliver ikke syge og lever lige så længe som andre normale raske mennesker.

8) Kan man forebygge hæmokromatose med en speciel kostplan?

Patienter med hæmokromatose må ikke tage nogen form for jerntilskud, heller ikke jern i vitamin-mineral piller og ikke tage unødvendigt C-vitamin. De bør spise normal sund, alsidig kost men begrænse indtaget af kød, fjerkræ og alkohol. Særlige kostændringer kan formentlig nedsætte optagelsen af jern og dermed nedsætte behovet for blodtapninger. Se "The Hemochromatosis Cookbook" som kan købes på internettet hos www.amazon.com

Træthed er et hyppigt symptom ved hæmokromatose. Men træthed kan også være et tegn på jernmangel. Det er stadig almindeligt at tage jerntilskud eller jerntabletter mod træthed – de kan jo fås i håndkøb. **Men husk!** - man skal kun tage jerntilskud eller jerntabletter hvis man i en blodprøve har fået påvist jernmangel. Jerntabletter er skadelige for personer med arveanlæg for hæmokromatose. En 55-årig kvinde tog gennem 6 år jerntabletter mod træthed, uden at få undersøgt jernstatus. Blodprøven viste forhøjede leverenzymmer, høj transferrinmætning, høj ferritin og stort jernoverskud. Patienten havde to C282Y arveanlæg for hæmokromatose og var homozygot. Sygdommen blev opdaget i tide, jernoverskuddet blev fjernet ved blodtapninger og patienten blev rask.

9) Familieundersøgelse er vigtig!

Når en person har fået påvist hæmokromatose, skal de nærmeste beslægtede undersøges for arveanlæg for sygdommen. Den nærmeste familie omfatter forældrene, hvis de er i live, samt ægtefællen og børnene.

Det nemmeste er at bestemme HFE-genotypen. Hvis patientens ægtefælle er anlægsbærer for én af de to mutationer (C282Y og/eller H63D), skal børnene også undersøges. Har patientens ægtefælle ingen arveanlæg for sygdommen, er det ikke absolut nødvendigt at undersøge børnene - under alle omstændigheder kan det vente til de er blevet 18 år. Anlægsbærere skal desuden have målt serum transferrinmætning og serum ferritin.

10) Ingen grund til unødigt bekymring

Personer, der har fået påvist ét arveanlæg for hæmokromatose udvikler sjældent sygdom og har ingen grund til uro. Man kan dog overveje, om

ægtefællen i denne situation skal undersøges for arveanlæg for hæmokromatose. Det er med henblik på at afklare, om nogle af børnene kunne have fået to C282Y arveanlæg dvs. være homozygote.

Hvis et barn får påvist to arveanlæg, skal man heller ikke være unødigt bekymret. Måling af serum ferritin fx én gang hvert år eller hvert andet år viser, hvor hurtigt kroppens jernindhold stiger. Der er altså god tid til at starte en behandling, inden sygdommen måske kommer til udvikling.

Har en voksen fået påvist to arveanlæg, skal man huske på, at hvis sygdommen erkende i tide, er det kun få personer der udvikler organskade. Behandling med blodtapning er effektiv og de fleste personer bliver helt raske.

11) Skal danskerne screenes for hæmokromatose?

På grund af hæmokromatose sygdommens hyppighed og den gode mulighed for forebyggende behandling er det naturligt at overveje screening af voksne.

I Næstved har vi undersøgt 8.000 mænd i alderen 30-50 år for hæmokromatose. Alle mænd med to arveanlæg for hæmokromatose fik målt transferrinmætning og ferritin. Blandt C282Y homozygote mænd, som ikke var behandlet med blodtapning havde 88% høj transferrinmætning, 94% havde høj ferritin over 300 mikrogram per liter og 44% havde kraftig forhøjet ferritin over 800 mikrogram per liter. Der er en høj penetrans blandt danske mænd og det taler for at screene disse. Det vigtigt at både praktiserende læger og speciallæger tænker på hæmokromatose når patienten har symptomer som peger i retning af sygdommen. I nogle blodbanker får bloddonorer checket deres jernstatus og får målt serum ferritin. På den måde kan man opdage sygdommen i tide.

DANSK HÆMOKROMATOSE FORENING



Hvis du har en patient med hæmokromatose eller et familiemedlem med sygdommen kan du anbefale af de melder sig ind i den danske patientforening (www.haemokromatose.dk) som varetager patienternes interesser og støtter forskning indenfor sygdommen.

Speciallæge Nils Milman, næstformand i Hæmokromatoseforeningen.