



# Hæmokromatose

Genetisk HFE-hæmokromatose er den hyppigste arvelige disposition til sygdom pga. for meget jern i kroppen. Desværre overses denne lidelse ofte, selv om den er nem at afhjælpe, når diagnosen først er stillet. Læs her, hvornår det vil være klogt at supplere laboratorieudredningen med en jernstatus.

Af / Nils Thorm Milman

## Baggrund

Genetisk eller arvelig hæmokromatose skyldes en øget optagelse af jern fra kosten som følge af mutationer i en række forskellige gener (1, 2). Blandt etniske danskere er mutationer i HFE-genet på kromosom 6 (HFE-hæmokromatose) langt den hyppigste årsag til jernsygdom, mens ikke-HFE-hæmokromatose kun ses hos meget få personer (3). Denne artikel omhandler kun HFE-hæmokromatose, tidligere kaldet bronzediabetes.

Hæmokromatose kan initialt præsentere sig som en sygdom med mange facetter - og afhængig af, hvilke organsymptomer der indtræder først, bliver personen ofte henvist til forskellige speciallæger mhp. videre udredning. Her indtager den praktiserende læge en nøglerolle ved allerede tidligt i forløbet at kunne stille den rigtige diagnose ved at måle personens jernstatus.

## Den hyppigste genetiske disposition til sygdom hos danskere

De to vigtigste mutationer på HFE-genet kaldes C282Y og H63D, og her spiller C282Y hovedrollen. HFE-hæmokromatose nedarves autosomt recessivt som vist i figur 1, dvs. man skal arve ét gen fra både mor og far og være homozygot (C282Y/C282Y) for at kunne udvikle jernsygdom (1, 2). Kun nogle få af de personer, der er H63D/H63D-homozygote eller C282Y/H63D-compound heterozygote, udvikler jernsygdom. I Danmark er 0,4 % eller en ud af 250 personer C282Y/C282Y-homozygote, svarende til mindst 20.000 personer (3), hvoraf kun omkring 2.200 er blevet diagnosticeret. Mindst 500.000 danskere er C282Y- og/eller H63D-heterozygote, dvs. bærere af ét sygdomsgen. I en praksis med 2.000 patienter findes derfor omkring otte homozygote personer, der er i risiko for at udvikle jern-



Kontakt / [nilsmilman@outlook.com](mailto:nilsmilman@outlook.com)

**Biografi** / Nils Thorm Milman, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus. Lægelig konsulent for Dansk Hæmokromatose Forening. Forfatter har arbejdet med epidemiologiske aspekter af jernstatus og kortlagt danskernes jernstatus fra "vugge til grav", herunder belyst forekomsten af genetisk hæmokromatose i Danmark. Har desuden udført interventionsstudier med jerntilskud til gravide og gennem mange foredrag formidlet kundskab om jerns betydning for sundhed og sygdom.





## Case 1 /

72-årig mand. Ingen kendte familiære dispositioner. I 43-årsalderen ledsmerter i knæ og ankler samt tiltagende, vedvarende træthed uden erkendt årsag. Tager kosttilskud inklusive fiskeolie og ginseng, men går ikke til læge. Generne forværres, og 48 år gammel konsulterer han sin læge. Der tages standardblodprøver, som er normale, men ikke P-transferrinmætning eller P-ferritin. Røntgen viser begyndende slidgigt i hænder, fødder, hofter og ryg. Deltager 53 år gammel i Herlev-Østerbroundersøgelsen, hvor der findes let forhøjede leverenzymmer, som der ikke reageres på. Tager nu jerntilskud for at se, om det kan hjælpe. Det følgende halve år får han det tiltagende dårligt, går igen til læge, blodprøver viser nu stærkt forhøjede leverenzymmer, P-transferrinmætning 85 % og P-ferritin 14.900 µg/l. Ultralyd viser forstørret lever og ascites. Indlægges og opstarter blodtapning. Gentest viser, at han er C282Y/C282Y-homozygot. Efter ugentlige tapninger gennem 1½ år er P-ferritin normal, og han fortsætter med vedligeholdelsestapninger x 2-3 årligt. Følges på gastroenterologisk-hepatologisk afdeling. Er nu i velbefindende med normale levertal og uden tegn på organskader, bortset fra moderate ledgener. Ved familieudredning af patientens fem søskende er to C282Y/C282Y-homozygote med klinisk hæmokromatose (ledsmerter), to er heterozygote og én er normal.

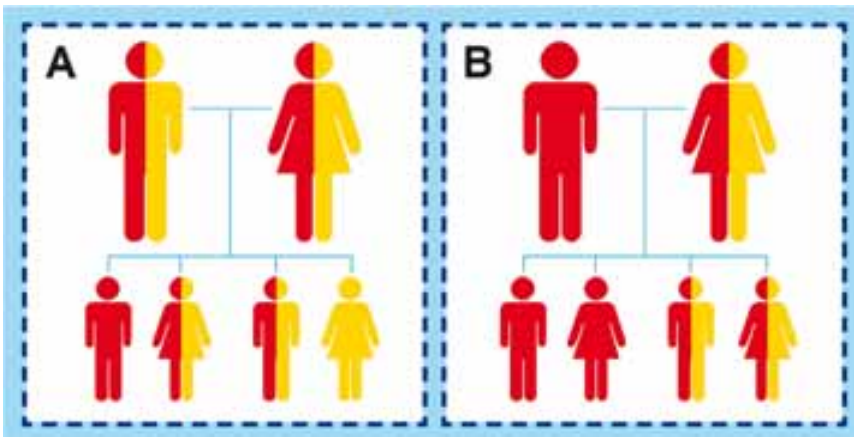
sygdom, og ca. 250 heterozygote personer, der er bærere af én HFE-mutation.

### Symptomer og organpåvirkning

Gennem mit kliniske arbejde og engagement i Dansk Hæmokromatose Forening har jeg hørt om mange gode udredningsforløb, men desværre også om

mange langvarige og komplicerede forløb, hvor diagnosen først bliver stillet meget sent efter konsultationer hos flere forskellige speciallæger, når én af lægerne, ofte ved en tilfældighed, måler P-transferrinmætning og/eller P-ferritin.

Det er vigtigt at stille diagnosen hæmokromatose så tidligt som muligt, fx



Figur 1 /

Arvegangen ved HFE-hæmokromatose er autosomal recessiv, dvs. man skal arve én mutation fra både mor og far for at udvikle sygdom. Halvrød farve angiver, at personen har én genmutation (er heterozygot) og dermed er bærer af sygdomsgenet; helrød farve, at personen har to genmutationer (er homozygot) og derfor pr. definition har hæmokromatose.



**Tabel 1 /** Personer med disse symptomer og/eller organpåvirkning skal have målt jernstatus – P-transferrinmætning og P-ferritin.

Vedvarende, uforklarlig træthed  
Ledsmerter  
Vedvarende, uforklarlige smerter i abdomen  
Forhøjede leverenzymers, leversygdom  
Diabetes  
Hjertesygdom  
Hypogonadisme, erektil dysfunktion  
Osteopeni, osteoporose  
Udtalt hyperpigmentering eller «solbrændthed»

ved at tjekke jernstatus med P-transferrinmætning og P-ferritin, før personen udvikler symptomer og organskader, der typisk optræder hos mænd efter 30-årsalderen og hos kvinder efter menopausen.

De hyppigste debutsymptomer er helt uspecifikke som vedvarende træthed, ledsmerter, vedvarende uspecifikke mavesmerter, nedsat libido og erektil dysfunktion (tabel 1).

Hvis ikke der opstartes hurtig behandling med blodtapninger, kan der

- 3) Pancreas: diabetes – initialt diabetes II, senere diabetes I
- 4) Hjerne: hjertesygdom med arytmier, kardiomyopati og hjerteinsufficiens
- 5) Hypofyse: hypofysær hypogonadisme og erektil dysfunktion
- 6) Knogler: osteopeni, senere osteoporose
- 7) Thyroidea: jernaflejring evt. med nodulær struma, evt. hypothyreoidisme.

### Jern i kroppen – ikke for lidt og heller ikke for meget

Jern er et livsnødvendigt mineral og en god jernbalance er vigtig, for at kroppen kan fungere optimalt. Jern er både en ”ven og en fjende”. For lidt jern og jernmangelanæmi har domineret ”jernerdebatten” i mange år, og det er først i de seneste årtier, at problematikken omkring for meget jern (jernoverskud) og de organskader, det kan medføre, har fået øget opmærksomhed.

Leveren indtager en central rolle i jernmetabolismen (1). Hos normale personer reguleres jernoptagelsen fra kosten af størrelsen af kroppens jerndepoter (jernstatus), og den vigtigste

udvikles jernrelaterede skader i en række organer:

- 1) Led: arthritis/artrose i forskellige led, primært i fingerled, men kan afficere alle led
- 2) Lever: initialt transaminasæmi, senere leverfibrose, der kan gå over i levercirrose og evt. levercellecarcinom

» I en praksis med 2.000 patienter findes omkring otte homozygote personer, der er i risiko for at udvikle hæmokromatose.



## Boks 1 /

P-jern alene kan **IKKE** bruges til vurdering af jernmangel eller -overskud, men bør altid sammenholdes med P-transferrin, så man kan beregne den procentuelle P-transferrinmætning (transferrinmætningsprocenten), som udføres på flere laboratorier (4). Hvis ikke, så er formelen:  $(P\text{-jern i } \mu\text{mol/l} \times 100 / P\text{-transferrin i } \mu\text{mol/l} \times 2)$ , idet ét transferrin molekyle kan binde to jernatomer. Da P-jern udviser døgn- og måltidsvariation, bør den tages som fasteprov om formiddagen (2, 4).

regulator er hormonet hepcidin, som dannes i leveren og er en stærk hæmmer af jernoptagelsen. Personer med HFE-hæmokromatose har nedsat produktion af hepcidin, dvs. "hepcidinmangel", som medfører hyperabsorption af jern, på trods af at de har rigelige jerndepoter og alt for meget jern i kroppen (1, 2).

Plasma- (P-)ferritin er en god biomarkør for kroppens jernstatus hos i øvrigt raske personer, hvor 1  $\mu\text{g/l}$  svarer til jerndepoter på 7-7,5 mg (2, 4), dvs. et normalt P-ferritin på 100  $\mu\text{g/l}$  svarer til depoter på 700-750 mg og et forhøjet P-ferritin på 1.000  $\mu\text{g/l}$  til et massivt jernoverskud på 7.000-7.500 mg.

Jernet i cellerne medvirker til dannelse af oxidative såkaldte "frie radikaler", der forårsager celledskade og or-

ganskade med fibrose. Jo mere jern, jo flere frie radikaler og jo mere udbredt organskade.

### **Ikke alle C282Y/C282Y-homozygote personer udvikler klinisk sygdom**

En mutations penetrans angiver, hvor mange med mutationen der udvikler sygdom (3). Penetransen er høj hos mænd (3), blandt andet pga. en for høj jernindtagelse med kosten og et højt alkoholforbrug (5), men lavere hos kvinder i den reproducerbare alder pga. blodtab (og dermed jernstab) med menstruationer og fødsler, et for lavt jernindtag med kosten samt et lavt alkoholforbrug (6). Hos kvinder stiger penetransen efter menopausen.

Hvis diagnosen stilles tidligt i forløbet, fx hos en yngre C282Y/C282Y-ho-



## Boks 2 /

Biokemisk penetrans: defineres som P-transferrinmætning  $\geq 45\%$  samt P-ferritin  $\geq 200 \mu\text{g/l}$  hos kvinder og  $\geq 300 \mu\text{g/l}$  hos mænd (2), verificeret ved mindst to målinger. Den biokemiske penetrans er høj, ca. 94 % blandt danske mænd (3).

Præklinisk penetrans: er biokemisk penetrans **uden** symptomer eller organpåvirkning.

Klinisk penetrans: er biokemisk penetrans plus symptomer og/eller organpåvirkning og er højere hos mænd end hos kvinder.



**Figur 2 /** Blodtapning er en enkel og effektiv behandling, som gradvis fjerner kroppens overskudsjern.  
**Foto:** Depositphotos

mozygot person som led i familieundersøgelse, ses typisk forhøjet P-transferrinmætning, mens P-ferritin kan ligge i normalområdet. P-ferritin stiger herefter gradvis med årene, i takt med at kroppens jernoverskud øges.

### **Videre udredning af for høj jernstatus**

Hvis gentagne blodprøver viser for høj jernstatus, skal der undersøges for mu-

tationer i HFE-genet. Analysen udføres i alle regioner, de fleste laboratorier undersøger for både C282Y- og H63D-mutationer.

Sundhedsstyrelsen har bestemt, at udredning og behandling af genetisk hæmokromatose hører under det gastroenterologiske-hepatologiske speciale, og personen skal derfor henvises til relevant specialafdeling. Det gælder også personer, der har forhøjet jernsta-



### **Tabel 2 /** Behandling af hæmokromatose.

#### Startbehandling:

Blodtapning 300-500 ml med 1-2 ugers interval, indtil P-ferritin er  $\leq 100$   $\mu\text{g/l}$ .

Kontrol af hæmoglobin før hver tapning og P-ferritin efter hver 4. tapning.

#### Vedligeholdelsesbehandling:

Blodtapning 1-4 gange årligt, så P-ferritin ligger mellem 50-100  $\mu\text{g/l}$  og P-transferrinmætning holdes under 60 %.

Kontrol af hæmoglobin, P-ferritin og P-transferrinmætning før og 3-4 mdr. efter tapning.

tus, uden at der kan påvises C282Y- og/eller H63D-mutationer.

### Blodtapning – en enkel behandling uden væsentlige bivirkninger

Kroppens jernoverskud fjernes gradvis ved gentagne tapninger af fuldblod (2, 7), se figur 2 og tabel 2. Under startbehandling tappes 300-500 ml blod én gang om ugen eller hver anden uge, indtil P-ferritin er faldet til mellem 50-100 µg/l. Ved én tapning fjernes ca. 250 mg jern, så hvis P-ferritin er omkring 1.000 µg/l, er det nødvendigt med ca. 25 tapninger, før jernoverskuddet er fjernet (7), se figur 3. Da erythropoiesen fungerer normalt, kan de fleste personer tåle at blive tappet én gang om ugen uden at udvikle anæmi.

Når P-ferritin er faldet til ønsket niveau, går man over til vedligeholdelsesbehandling, hvor P-ferritin bør ligge mellem 50-100 µg/l; det kræver som regel tapning 1-4 gange om året. Man tilstræber ligeledes at holde P-transferrinmætning under 60 % for at mindske plasmakoncentrationen af frit, ikke-transferrinbundet jern, der er meget celletoksisk.

I vedligeholdelsesbehandling kan personen i de fleste regioner overgå til tapning i blodbankregi, forudsat at donorkriterierne er opfyldt. Det er tilfredsstillende for personen, at blodet ikke som tidligere bliver kasseret, men nu anvendes til behandling af andre patienter.

Personer, der af forskellige årsager ikke tåler blodtapning, tilbydes behandling med jernkælerende midler, som dog ikke er lige så effektive som tapninger. Hepcidin-lignende lægemidler (hepcidin-agonister) er under klinisk afprøvning og forventes markedsført inden for få år.

Personer med hæmokromatose skal,



**Figur 3 /** 48-årig kvinde med nydiagnosticeret hæmokromatose og biopsiverificeret leverfibrose, der gennem flere år havde taget jerntabletter pga. træthed (anbefalet af egen læge). Ved gentagne blodtapninger blev der fjernet et jernoverskud på næsten 5.000 mg, og P-ferritin faldt gradvis til normalt niveau (7)

efter at de er tappet ned til ønsket P-ferritinniveau, følges med livslang kontrol af jernstatus hver 4. til 6. måned, gerne i et samarbejde mellem praktiserende læge og specialafdeling.

### Tidlig opsporing og tidlig behandling giver et normalt liv og normal overlevelse

Personer i den prækliniske fase uden symptomer og personer i den kliniske fase, der ikke har permanent organskade, kan efter korrekt behandling med blodtapninger føre et normalt liv uden begrænsninger og har samme forventede overlevelse som baggrundsbefolkningen (8). Derfor bør man på vid indikation måle eller teste jernstatus (P-transferrinmætning og P-ferritin), som bør indgå i det panel af "rutineblodprøver", man i praksis anvender i mange diagnostiske udredninger.

### TEST, TEST, TEST for hæmokromatose, som er –

*Træls at sige* 500.000 danskere er bærere af ét hæmokromatose-gen  
*Enkel at diagnosticere* 20.000 danskere er disponeret til jernoverskud med organskader



### Case 2 /

53-årig kvinde henvender sig egen læge med træthed og diffuse muskelsmerter. Hun er lige før henvendelsen begyndt at få udsættende menstruationer, men har i perioden inden haft tilbøjelighed til meno-metrorrhagi. P-ferritin er meget lav, 22 µg/l – og der er lav P-transferrinmætning på 20 %.

Kvinden fortæller at hendes bror har hæmokromatose, og spørger lægen, om denne nu også er sikker på, at hun ikke selv har hæmokromatose, selv om blodprøverne ikke på nogen måde tyder på jernophobning. Der har ikke været gennemført familier udredning, uvist af hvilken årsag. Lægen erindrer svagt, at symptomer på hæmokromatose ofte debuterer efter menopausen hos kvinder, og er i tvivl om, hvad hun konkret skal stille op. Ringer derefter til Bispebjerg Hospital og får fat i bagvagten på gastromedicinsk afdeling.

Denne finder det på det foreliggende usandsynligt, at den pågældende har klinisk manifest hæmokromatose, men tilråder alligevel genetisk udredning, ikke mindst af hensyn til patientens to voksne børn i tyverne.

Ved træthed, ledsmerter, forhøjede levertal, diabetes, hjertesygdom, erektil dysfunktion og positiv familieanamnese – TÆNK PÅ HÆMOKROMATOSE og TJEK JERNSTATUS.

Symptomer på hæmokromatose starter hos MÆND i 30-40-årsalderen og hos KVINDER omkring menopausen.

Ved tvivlstilfælde kan man rådføre sig med den lokale gastromedicinske afdeling



### Boks 3 / Husk familieudredning!

Når en person har fået påvist genetisk hæmokromatose, bør de nærmeste biologiske slægtninge, dvs. forældre, søskende og børn genetisk testes for, om de er bærere af mutationen. Kan tages i praksis og står i WebReq under navnet HFE.

*Simpel at behandle* 2.200 personer er diagnosticeret og i behandling  
*Tragisk at overse* 18.000 personer er ikke diagnosticeret

Hos de fleste personer med organskader vil behandling medføre bedring af organfunktionerne. De biokemiske leverprøver falder, og risikoen for udvikling af leverfibrose og levercirrose mindskes. Ved diabetes kan behandlingsniveauet nedtrappes og hjertefunktionen bedres hos personer med

kardiomyopati. Derimod persisterer ledsmerter og sekundær hypogonadisme ofte trods behandling.

### Hvad med kost og vitamin-mineraltilskud?

Alt overskudsjern i kroppen stammer fra jernet i den kost, man spiser (5, 6). Det er derfor muligt at nedsætte jernoptagelsen ved at modificere kosten (9, 10, 11). Sagt på en enkel måde skal man blot nøje følge de seneste kostråd fra Fødevarestyrelsen, der

er noget nær ideelle for personer med hæmokromatose, se figur 4. Mange angiver, at det er tilfredsstillende selv at kunne bidrage til behandlingen gennem kostændringer.

Jernberigede fødevarer og jerntilskud af enhver art skal man holde sig fra. Alkoholindtagelsen bør holdes så lav som muligt, og rødt kød skal undgås. En kop te til hvert måltid hæmmer jernoptagelsen betydeligt. Ligeledes nedsætter mavesyrehæmmere jernoptagelsen (9, 10, 11).

Multivitamin-multimineraltilskud uden jern skal tages mellem måltiderne. C-vitamin øger jernoptagelsen, men kun hvis det indtages til måltidet (9, 10, 11). Evt. calciumtilskud skal tages til måltidet, da det hæmmer jernoptagelsen (9, 10, 11). Under startbehandling med ugentlige tapninger er det nok en god idé at tage et multivitamin-multimineraltilskud uden jern, som også indeholder folinsyre og B12 vitamin, nogle gange om ugen.

### Skal vi screene for hæmokromatose?

Genetisk screening for genmutationer anvendes i stigende grad, men selv om hæmokromatose-mutationer forekommer hyppigt, og tilbud om screening bliver positivt modtaget blandt danskere (12) og desuden har en positiv samfundsøkonomisk effekt (13), er der ikke aktuelt konsensus om screening af befolkningen.

Man kan dog nærme sig en form for "screening" ved at: 1) måle jernstatus hos alle gravide, som tidligere anbefalet af forfatteren (7, 14) og nu også af Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. Sundhedsstyrelsen anbefaler rutinemæssigt jerntilskud 40-50 mg dagligt til alle gravide, uanset jernstatus. Blandt de ca. 60.000 kvinder, som



Figur 4 / Fødevarerstyrelsens kostbefalinger 2021. Spis mindre kød, flere grøntsager og proteinholdige bægfrugter og drik mindre alkohol. Kostrådene passer til personer med hæmokromatose.

årligt bliver gravide, har ca. 250 hæmokromatose og bør ikke tage jerntilskud (14); 2) måle P-ferritin på alle bloddonorer, hvilket nu gøres i mange blodbanker; 3) måle jernstatus hos patienter i almen praksis på vid indikation og naturligvis hos alle personer med

» **Hæmokromatose er en sygdom med mange facetter - afhængig af, hvilke organsymptomer der indtræder først, bliver personen henvist til forskellige speciallæger mhp. videre udredning.**

symptomer og organpåvirkning, der kan skyldes hæmokromatose (tabel 1).

Dansk Hæmokromatose Forening ([www.haemokromatose.dk](http://www.haemokromatose.dk)) arbejder for optimering af udredning og behandling af personer med hæmokromatose.

Interessekonflikter: *ingen angivet*





## Litteratur

1. Milman NT. Diagnostik og behandling af genetisk hæmokromatose. Ugeskr Læger 2013;175: 1109-12.
2. Milman NT, Schiødt FV, Junker AE, Magnussen K, Nathan T, Sandahl TD. Genetisk HFE-hæmokromatose. Ugeskr Læger 2018;180:V09180619.
3. 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.
4. Milman N. Vurdering af jernstatus. Månedsskrift for Praktisk Lægegering 2009;87:715-21.
5. Milman NT. Dietary iron intakes in men in Europe are distinctly above recommendations: a review of 39 national studies from 20 countries in the period 1995-2016. Elmer Press. Gastroenterol Res 2020;13:233-45. DOI: <https://doi.org/10.14740/gr1344>
6. Milman NT. Dietary iron intake in women of reproductive age in Europe: a review of 49 studies in 29 countries performed in the period 1993-2015. Hindawi. J Nutr Metab Volume 2019, Article ID 7631306, 13 pages. DOI: 10.1155/2019/7631306
7. Grønbæk KE, Milman N, Skødt V. Præklinisk hereditær hæmokromatose. Er der behov for profylaktisk screening? Ugeskr Læger 1995;157: 4249-50
8. Milman N, Pedersen P, 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;737-44.
9. Milman NT. A review of nutrients and compounds, which promote or inhibit intestinal iron absorption: making a platform for dietary measures that can reduce iron uptake in patients with genetic haemochromatosis. Hindawi. J Nutr Metab Volume 2020, Article ID 7373498, 15 pages <https://doi.org/10.1155/2020/7373498>
10. Milman NT. Managing genetic hemochromatosis: an overview or dietary measures, which may reduce intestinal iron absorption in persons with iron overload. Elmer Press. Gastroenterol Res 2021;14(2):66-80. <https://doi.org/10.14740/gr1366>
11. Milman NT. Stort behov for diætisk rådgivning til personer med arvelig hæmokromatose. Diætisten. December 2019; nr. 162:14-19.
12. Pedersen P, Elsass P, Husum K, Milman N. Assessment of the psychological effects of genetic screening for hereditary hemochromatosis. Ann Hematol 2008;87:397-404.
13. de Graaf B, Neil A, Si L et al. Cost-effectiveness of different population screening strategies for hereditary haemochromatosis in Australia. Appl Health Econ Health Policy 2017;15:521-34.
14. Milman N. Jernprofylakse til gravide. Generel eller individuel og i hvilken dosis? Månedsskrift for Praktisk Lægegering 2006;84:683-93.

## HOVEDBUDSKABER

1. Mindst 500.000 danskere er bærere af HFE-mutationer, og mindst 20.000 danskere er disponeret for at udvikle sygdom og organskader.
2. Diagnosen stilles ved måling af jernstatus (P-transferrinmætning og P-ferritin) og efterfølgende gentest for HFE-mutationer.
3. Tidlig diagnostik og behandling med blodtapninger er afgørende for at bedre livskvaliteten, forebygge organskader og sikre en normal overlevelse. Derfor bør måling af jernstatus indgå som rutineanalyse i mange diagnostiske udredninger.

