

# HFE-Hæmokromatose. Udredning, diagnostik og behandling

## Forfattere og korrespondance

Frank V. Schiødt (tovholder), Anders Junker, Karin Magnussen, Nils T Milman, Torben Nathan, Thomas D. Sandahl

Korrespondance:  
Frank V. Schiødt, overlæge, dr.med.  
Gastromedicinsk afsnit  
Abdominalcenter K  
Bispebjerg Hospital  
[Frank.vinholt.schioedt@regionh.dk](mailto:Frank.vinholt.schioedt@regionh.dk)

## Status

Første udkast:	25.04.2017
Diskuteret på Hindsgavl:	02.09.2017
Korrigeret udkast:	05.11.2017
Endelig guideline:	01.12.2017
Guideline skal revideres senest:	01.12.2021

## Afgrænsning af emnet:

Fokus for denne guideline er *udredning for og behandling af homozygot og compound heterozygot HFE-hæmokromatose hos voksne.*

HFE-hæmokromatose betegner i denne guideline patienter med ovenstående genotyper, med eller uden biokemisk eller fænotypisk tegn på sygdommen.

Vejledningen omhandler ikke andre former for hereditær hæmokromatose eller jernophobningstilstande som følge af transfusionsbehandling.

## Quick-guide

### Hvem skal gentestes for hæmokromatose

Personer med ferritin over normalområdet (200 ug/l for kvinder, 300 ug/l for mænd) og samtidig faste-transferrinmætning > 45 %

Patienter med cirrose og forhøjet ferritin

Biologiske søskende, børn og forældre til person med HFE-hæmokromatose

### Hvem skal behandles for hæmokromatose

Homozygote, Cys282Tyr og compound heterozygote, med forhøjet ferritin eller med levercirrose.

## **Hvordan behandles hæmokromatose og hvilken effekt opnås**

### **Generelt**

Patienten tilrådes at undgå oralt jerntilskud, jernberigede fødemidler samt C-vitamin og tilrådes tilbageholdenhed med alkoholindtag.

### **Initial fase (jærndepoterne normaliseres indtil ferritin er under 100 ug/l)**

500 ml fuldblod tappes (flebotomeres) ugentligt eller hver anden uge samtidig måles hæmoglobin

Ved hvert 4. - 8. besøg måles endvidere ferritin

Ved betydende hæmoglobinfald og fortsat høj ferritin:

Næste flebotomi udsættes til hæmoglobin er normaliseret.

Tappe-intervallerne øges

Når ferritin er under 100 skiftes til vedligeholdelsesfasen (se næste afsnit):

### **Vedligeholdelsesfase (man har i initialfase opnået ferritin < 100 ug/l)**

Ferritin følges og skal holdes i intervallet 50 - 100 ug/l

Patienten skal ikke udvikle anæmi

500 ml fuldblod tappes efter behov, typisk én til fire gange årligt,

Samtidig måles hæmoglobin, ferritin og transferrin mætning

Tappe-intervallet justeres årligt afhængig af udviklingen i ferritin niveauet og de øvrige parametre

Der fortsættes livslangt

### **Andet**

Flebotomi undlades under graviditet

Flebotomi kan undlades ved forventet kort (6 - 12 mdr.) restlevetid

Screening for hepatocellulært karcinom følger DSGH's retningslinje herom (<http://dsgh.dk/home/guidelines>).

Behandling af / udredning for komplikationer som f.eks. diabetes, kardiomyopati, osteoporose, hypogonadisme og porfyri varetages iht. gældende retningslinjer

### **Behandlingseffekt**

Der findes ikke randomiserede studier, der undersøger behandlingseffekt af flebotomi

Med flebotomi reduceres jærndepoterne hos alle uden langtidsbivirkninger - dermed fjernes en risikofaktor for at udvikle / forværre jernophobnings-sygdom

Overlevelsen er bedre blandt velbehandlede end ikke-velbehandlede patienter

Der kan forventes forbedring i evt. abnorm hud-pigmentering, træthed og leverfibrose

Ledsmerter og endokrinologiske forstyrrelser bedres kun hos et mindretal af patienterne

## Indledning

### Baggrund

HFE-hæmokromatose er betegnelsen for en genetisk betinget, autosomal recessiv tilstand (mutation Cys282Tyr kromosom 6p evt. mutation His63D på samme kromosom) med øget jernabsorption fra tarmen trods fyldte jerndepoter, som følge af defekt HFE-protein. Via oxidative processer kan jernaflejringer i især leveren, men også andre i organer, forårsage vævsskader der reducerer livslængde samt livskvalitet (1).

Mere end 500.000 danskere er bærere af mutationen mens prævalensen af homozygote anslås til omkring 18-20.000 personer (prævalens 0,36 %) (2).

Penetrans ved homozygot (Cys282Tyr) bærertilstand er afhængig af køn, alder og miljøfaktorer.

Forhøjet ferritin, dvs. "biokemisk penetrans", er ca. 94 % blandt homozygote danske mænd (3). Kliniske fund eller organskade, dvs. "klinisk penetrans" er i en international opgørelse fundet at være 1,2 % blandt homozygote kvinder og 28,4 % blandt homozygote mænd (4).

HFE-hæmokromatose skal med den seneste specialeplan håndteres i regi af intern medicin:

Gastroenterologi og Hepatologi.

### Evidensniveauer for rekommandationer

Personer med ferritin over normalområdet og samtidig faste-transferrinmætning > 45 % bør gendestes for Cys282Tyr og H63D mutationerne.	1a	
Personer med påvist cirrose og forhøjet ferritin bør gendestes for cys282tyr og H63D mutationerne.	1b	
Søskende, børn og forældre til person med HFE hæmokromatose bør gendestes for Cys282Tyr og H63D mutationerne.	1b	
Homozygote, Cys282Tyr, med forhøjet ferritin eller med levercirrose bør have behandling med flebotomi	2c	A
Compound heterozygote (Cys282Tyr/H63D) med tegn til hæmokromatose sygdom behandles på samme måde som homozygote	2b	B
Behandlingen består af flebotomi med 1 - 2 ugers interval indtil ønsket ferritinmål er nået	2b	A
Der stræbes efter et ferritin mellem 50 og 100 mikrogram/l og en transferrin mætning under 45 %	2b	A

Vedligeholdelsestapning efter behov, som regel 1 - 4 gange årligt	2a	B
Ved ferritin over 1.000 mikrogram/l bør der specifikt undersøges for komplikationer til sygdommen, inkl. cirrose, diabetes, hepatocellulært karcinom, kardiomyopati og osteoporose	2a	A
MR-skanning kan bruges til vurdering af jernindhold i lever.	2a	B
Alkoholindtag anbefales holdt indenfor gældende anbefalinger	1a	A
Flebotomi undlades under graviditet	2c	A
Flebotomi kan undlades ved forventet kort (6 - 12 mdr.) restlevetid	3a	B

### Litteratur søgningsmetode:

Søgt i PUBMED. Søgeord hemochromatosis, iron overload kombineret med en eller flere af følgende: guideline, complications, pathophysiology, diabetes, treatment, cirrhosis, osteoporosis, heart, cardiomyopathy, venesection, blood letting, imaging, CT, MR, ultrasound, penetrance, prevalence i engelsk- og dansksproget litteratur.

### Emneopdelt gennemgang :

#### Genetisk HFE-hæmokromatose

Hereditær hæmokromatose inddeles 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, 5)

*HFE*-hæmokromatose er hyppig blandt kaukasere af nordeuropæisk afstamning (6, 7). Dispositionen til sygdom nedarves autosomt recessivt. Blandt etniske danskere er 0,36 % homozygote og 11 % heterozygote. 95 % af alle patienter med klinisk hæmokromatose er homozygote for Cys282Tyr-mutationen (8). Andre mutationer i *HFE*-genet kan være involveret, f.eks. His63Asp, Ser65Cys m.fl. (7). Blandt etniske danskere er 1,5 % *compound* heterozygote Cys282Tyr/His63Asp eller Cys282Tyr/Ser65Cys (7) og kan udvikle moderat jernoverskud (moderat forhøjet serum ferritin og transferrin mætning), som giver hæmokromatose hos ca. 2 %.

#### Fænotypisk *HFE*-hæmokromatose

Penetransen afhænger udover køn og alder af samspillet mellem *HFE*-mutationen og sammensætningen af de andre gener som styrer jernoptagelsen. Desuden vil en række eksterne faktorer som f.eks. kostens jernindhold, kostens sammensætning, alkoholforbrug, indtag af jerntilskud og askorbinsyre samt bloddonation (9, 10) påvirke jernhomeostasen og penetransen. Hos kvinder vil blodtab ved menstruationer og børnefødsler nedsætte penetransen (11, 12).

### *Biokemisk penetrans*

Biokemisk penetrans er defineret som transferrin mætning  $\geq 45$  % og/eller serum ferritin  $\geq 200$   $\mu\text{g/l}$  hos kvinder og  $\geq 300$   $\mu\text{g/l}$  hos mænd.

Den biokemiske penetrans blandt Cys282Tyr homozygote danske mænd er høj: 94 % har serum ferritin  $\geq 300$   $\mu\text{g/L}$ , og 44 % har værdier  $> 800$   $\mu\text{g/l}$ . Blandt Cys282Tyr compound heterozygote er penetransen 1 - 2 % (3). Høj biokemisk penetrans ses også i andre vesteuropæiske populationer (13, 14).

### *Klinisk penetrans*

Klinisk penetrans er defineret som biokemisk penetrans og samtidig symptomer eller organskader.

I en population af 31.192 40 - 69-årige nordeuropæere fandtes 203 Cys282Tyr homozygote personer. Af disse havde 28,4 % af mænd og 1,2 % af kvinder jernophobnings-sygdom. Blandt C282Y/H63D compound heterozygote havde 0,4 % jernophobnings-sygdom.

Cys282Tyr homozygote mænd med serum ferritin  $\geq 1000$   $\mu\text{g/l}$  havde signifikant højere frekvens af kronisk træthed, arthritis og leversygdom end mænd uden *HFE*-mutationer (4).

## **Patofysiologi**

Ferroportin er en forudsætning for jerntransport over humane cellemembraner, f.eks. enterocytter, hepatocytter, Kupffer-celler og makrofager. Ferroportinets jerntransport hæmmes af det hepatocyt-derivede hepcidin ("the master regulator of iron metabolism"), der ved binding til ferroportinet danner et kompleks, der optages i cellerne (5) .

Normale *HFE*- og transferrinreceptor 2 (*TFR2*)-komplekser på hepatocytternes cellemembraner aktiverer hepcidin. Defekter i *HFE* *TFR2*-komplekserne (bl.a. *HFE*-hæmokromatose) fører derimod til manglende aktivering af hepcidin. *HFE*-hæmokromatose er således karakteriseret ved, hvad man kan kalde *hepcidin insufficiens*, der resulterer i manglende negativ feedback på jernoptagelse. Den manglende hæmning af jernoptagelse i enterocytterne som følge af *hepcidin insufficiens* er nøglen til udvikling af stort jernoverskud (1).

Mens hepcidin er nedsat ved *HFE*-hæmokromatose er ferroportin til gengæld opreguleret. Derfor er der jernmangel i makrofager (5, 15, 16).

Erythropoiesen er normal ved hæmokromatose.

Faste-transferrin mætning er normalt 16–45 %. En transferrin mætning  $> 60$  % resulterer i ikke-transferrinbundet jern i blodet (Non Transferrin Bound Iron (NTBI)). NTBI optages let i lever-, pancreas-, endokrine- og

hjerter celler. Parenkymceller har lavere antioxidativt forsvar end f.eks. makrofager, og skades derfor af reaktive oxidative reaktanter forårsaget af NTBI.

I leveren fører jernets toksiske effekt til oxidativt stress i hepatocytterne, der kan forårsage skade på DNA og lipider og forårsage nekrose og apoptose af hepatocytter, Kupffer celle aktivering, aktivering af hepatiske stellate celler og på sigt fibrose og cirrose (17, 18).

Patienter med årelangt stort jernoverskud kan udvikle permanent leverskade med leverfibrose og cirrose.

## **Biokemi**

Kroppens jernstatus vurderes bedst ved måling af ferritin (1, 9, 10). Herudover kan transferrin mætning anvendes til vurdering af jernoverskud (5, 19).

Ved hæmokromatose ses tidligt i forløbet forhøjet transferrin mætning. Serum ferritin kan på dette tidspunkt være normalt eller let forhøjet. Med tiden øges kroppens jernoverskud og serum ferritin stiger (20).

Skønsmæssigt svarer et serum ferritin på 1 µg/l til et jerndepot på 7 - 7,5 mg jern (21). Dvs. en ferritin koncentration på 1.000 µg/l svarer til et jernoverskud på 7 - 7,5 g.

En transferrin mætning > 45 % bør udløse en kontrolmåling og måling af ferritin (22, 23). Hvis mætningen ved to målinger er > 45 % bør der undersøges for *HFE*-mutationer.

Forhøjet serum ferritin koncentration defineres som > 200 µg/l hos kvinder og > 300 µg/l hos mænd (1, 9, 10).

Ved 500 ml flebotomi mistes 215 – 315 mg jern afhængig af hæmoglobin koncentrationen. Efter en tapning falder ferritin gradvist i løbet af ca. 2 uger, hvorefter det stiger langsomt og når udgangspunktet efter 3,5 – 4 måneder (5, 24).

## **Symptomer og komplikationer**

Symptomer ses sjældent før 30-årsalderen hos mænd og før 50-årsalderen hos kvinder. De fleste patienter har ingen gener i sygdommens tidlige fase. Symptomerne afspejler delvist jernaflejring i forskellige organer.

*Træthed, ledsmerter, mavesmerter og nedsat libido* er blandt de hyppigste og første symptomer, mens patienterne sjældnere præsenterer sig med *cirrose, hyperpigmentatio, og diabetes* (den klassiske bronzediabetes). Hos de fleste patienter (60 - 70 %) er debutsymptomet ledgener – hyppigst fra de små fingerled, men de større led kan også afficeres. I et studie fra 1999 af 2851 hæmokromatosepatienter var de hyppigste symptomer træthed (46 %) ledsmerter (44 %) og nedsat libido (26 %) (25).

Den typiske patient opdages tilfældigt i forbindelse med blodprøver. Op mod 75 % af patienterne er således asymptomatiske ved diagnostidspunktet (1, 2, 15).

Ved stigende jernoverskud øges risikoen for organskade (21).

Komplikationer til hæmokromatose kan være deciderede følgesygdomme (cirrose, diabetes, cardiomyopati og osteoporose) og ledsagesymptomer som kan påvirke livskvaliteten betydeligt. Sidstnævnte inkluderer ledsmerter, træthed og impotens.

#### *Cirrose og leversygdom.*

Blandt homozygote patienter var prævalensen 2 % blandt kvinder og 6 % blandt mænd i et norsk studie (26). Ca. 1/3 havde forhøjede leverenzymmer. Begyndende leverfibrose kan ses ved serum ferritin  $\geq 700 \mu\text{g/l}$  (21). Cirrosen kan kompliceres med leverinsufficiens og hepatocellulært karcinom (27). Den negative prædiktive værdi af ferritin  $< 1000 \mu\text{g/l}$  for diagnosen cirrose er 95 % og blandt uselekterede cirrosepatienter var prævalensen af homozygote 10 gange højere end i baggrundsbefolkningen (28).

I et sammenlignende studie med 120 ny-diagnosticerede cirrosepatienter med hæmokromatose og 120 matchede patienter med cirrose af anden årsag, var der ens forekomst af varicer og sammenlignelig miltstørrelse. Hæmokromatose cirrosepatienterne klarer sig dog bedre end de øvrige cirrosepatienter efter påbegyndt flebotomi (29). Ved leverinsufficiens kan levertransplantation blive nødvendig – dette kan "helbrede" patienten da den transplanterede lever har normal *HFE*-genotype og hepcidinproduktion (30).

*Hepatocellulært karcinom* (HCC) udvikles hyppigst hos patienter med allerede udviklet cirrose, men kan også udvikles hos hæmokromatose patienter uden cirrose (31, 32).

Blandt gruppen af patienter med HCC er der øget forekomst af Cys282Tyr homozygote på 5,5-10 %. Risikoen for udvikling af HCC er 20 x højere end baggrundsbefolkningen. Andre cancerformer er ikke øget (33). Det er kontroversielt, hvorvidt patienter med cirrose bør screenes for HCC. Der henvises til gældende retningslinjer (31) [DSGH retningslinje].

*Diabetes.* Det er stadig ikke klarlagt, hvorfor diabetes kan udvikles ved hæmokromatose. Primært beskrives dog to faktorer: 1) Ødelæggelse af beta-celler med efterfølgende insulin-mangel og 2) Insulin-resistens pga. leverpåvirkning. I tidlige studier var incidensen af diabetes høj (ofte over 50 %), heraf navnet bronze-diabetes for HH. Beta-celler kan ødelægges direkte af jernoverskuddet og er vigtigere for udviklingen af diabetes i hæmokromatose end insulin-resistens (34). De foreliggende publicerede studier har ikke kunne påvise øget forekomst af HFE-hæmokromatose blandt type II diabetikere.

*Kardiomyopati* kan udvikles ved hæmokromatose. Myokardium, epikardium og endokardium er følsomme for jern-toksicitet, da de har et højt mitokondrieindhold og et lavt antioxidant-indhold (35). Initielt kan udvikles diastolisk (restriktiv) dysfunktion og arytmier (36). Senere kan decideret hjertesvigt og ventrikulære arytmier udvikles. Før HFE-gentesten i 1996 var hjertesvigt en hyppig årsag til død hos hæmokromatosepatienter, idet en tredjedel af alle dødsfald var pga. hjertesvigt forårsaget af hæmokromatose (37). Ekkokardiografi kan

bruges som initial skreeening for hjertesygdom ved hæmokromatose (38). Ved hjertesygdom skal patienten følges hos kardiolog. MR-skanning af hjertet kan vurdere jernindholdet i myocardiet (39).

Jo før jernoverskuddet fjernes ved blodtapninger, jo bedre er prognosen for helbred / livskvalitet og overlevelse (40).

*Ledsmerter.* Ledsmerter er det hyppigste symptom på hæmokromatose og påvirker livskvaliteten negativt (25, 41). Ledsmerterne kan være lokaliseret til alle led, men specielt 2. og 3. MCP-led er hyppigt afficerede (4). Jern kan aflejres i leddene og forårsager smerter på grund af udvikling af osteoarthritis. Ledsmerter ved hæmokromatose findes typisk i flere led samtidigt hos den enkelte patient.

*Træthed.* Træthed en hyppig klage, og er i studier vist at være tre gange hyppigere ved hæmokromatose end i baggrundsbefolkningen (16). Da træthed i forvejen er hyppig i baggrundsbefolkningen, er det dog et uspecifikt symptom hos den enkelte patient (37).

*Hypogonadisme / nedsat libido.* Efter diabetes er hypogonadisme den hyppigste endokrinopati ved hæmokromatose. I post-HFE æraen er hypogonadisme nu betydeligt mere sjælden (42). Klinisk set er hypogonadisme karakteriseret ved nedsat libido, nedsat kropsbehåring og impotens. Hos kvinder kan ses sekundær amenore og blødningsforstyrrelser og nedsat libido (43).

*Hypopituitarisme:* Jern kan deponeres i alle slags celler i hypofysen og kan påvirke gonadotrope, somatotrope, laktotrope, corticotrope og thyreotrope celler. Panhypopituitarisme er dog sjældent (43). Gonadotrope celler påvirkes hyppigst.

*Thyreoidea-påvirkning:* Ved hæmokromatose kan jern aflejres i glandula thyreoidea. Påvirkning af thyreoidea-funktionen pga hæmokromatose er dog sjælden og incidensen ser næppe ud til at overstige baggrundsbefolkningens (44).

*Osteoporose.* Hæmokromatose prædisponerer til osteoporose specielt hos patienter med samtidig hypogonadisme. 25 % af hæmokromatose patienter har osteoporose og 41 % har osteopeni og specielt patienter med høj ferritin har øget risiko. Patogenesen er ikke kendt, men der findes både øget knogle resorption og reduceret knogleformation (45).

*Hudpigmentering.* Hæmokromatose kan ledsages af øget hudpigmentering ("bronze-diabetes") som skyldes kombination af jernaflejringer i huden og stimulation af melanocytter (46). Den abnorme hudpigmentering



ses som regel ved meget høje ferritinværdier – og betydeligt sjældnere nu end tidligere (5) - og den svinder ved flebotomi.

#### Tabel 1:

<b>Følgesygdomme:</b>	Cirroze Hepatocellulært karcinom Cardiomyopati Diabetes Hypogonadisme Osteopeni/osteoporose
<b>Ledsagesymptomer:</b>	Ledsmerter Træthed Hudpigmentering

#### Billeddiagnostiske / leverbiopsi ved HH

**Leverbiopsi** med farvning for jern og / eller med bestemmelse af hepatisk jernindeks var før i tiden standardmetoden til at diagnosticere HFE-hæmokromatose. HFE-gentesten har i vid udstrækning erstattet leverbiopsi på denne indikation. I tvivlstilfælde kan dedikeret MR af leveren kvantificere jernindholdet. Leverbiopsi benyttes, hvis der fortsat er tvivl om diagnosen eller til bestemmelse af fibrosegrad.

*Ultralyd af leveren* er ofte første valg til udredning af forhøjede transaminaser hos patienter med mistænkt leversygdom. Ultralyd kan ikke detektere jern i levervæv, og har således ingen plads i udredning af hæmokromatose (47, 48). Ultralyd af leveren kan suppleres med elastografi mhp non-invasiv indirekte evaluering af fibrose (49). Herudover er ultralyd nyttig i differentielt diagnostisk øjemed. *Ultralyds baseret elastografi* til vurdering af fibrosegrad hos patienter med hæmokromatose er kun sparsomt undersøgt. *Legros et al.* udførte Fibroscan® (TE) af 61 patienter med serum ferritin > 1.000 µg/l. Mest optimale cut-off til udelukkelse af svær fibrose ( $\leq$  F2) var > 6.3 kPa, og ved leverstivhed > 13.9 havde alle svær fibrose ( $\geq$ F3) (AUROC 0.97). TE kunne ikke sikkert klassificere patienter med værdier mellem 6.3 og 13.9 kPa (48). TE skal udføres fastende (> 4 timer) da fødeindtag kan øge leverens stivhed og give falsk forhøjede resultater. Dette er ligeledes gældende for kolestase, pågående inflammation og højresidig hjertesvigt (50)

*CT-skanning* har sensitivitet på 63 % og en specificitet på 93 % til at detektere jern i levercellerne.

Jernindholdet i leveren kan dog maskeres af steatose og Wilsons sygdom (51, 52).

*MR-skanning* udnytter, at jernaflejring i væv medfører nedsat signaltab. MR-skanning kan således være en metode til at identificere og kvantificere leverens indhold af jern. Der er forskellige MR-teknikker til

jernbestemmelse, men ingen standardiseret konsensus teknik. Den bedst validerede metode er "liver-to-muscle signal intensity ratio" (SIR). Jernindhold i leveren på mellem 50 - 350  $\mu\text{mol/g}$  tørvægt kan bestemmes med en 84 - 91 % specificitet og 80 - 100 % sensibilitet. Metoden kan dog ikke bruges ved koncentration  $> 350 \mu\text{mol/g}$  (49, 53-55). I en metaanalyse fra 2015 med 819 patienter sammenlignes MR med leverbiopsi. Undersøgelsen konkluderer, at MR muligvis kan bruges til at udelukke jernophobning i leveren, men MR er ikke sikker nok til kvantificering eller monitorering. Analysen omfatter dog ikke kun patienter med hæmokromatose, men også patienter med hæmoglobinopati og myelodysplastisk syndrom. Metaanalysen var dog behæftet med stor heterogenitet (53). Jernaflejring i myokardiet korrelerer dårligt med s-ferritin og transferrin mætning, men kan påvises ved myokardiel MR (39) Der er ingen systematiske undersøgelser af MR til brug ved led involvering. Et scoringssystem baseret på almindelig røntgenbilleder af hånd, håndled, knæ og ankel er udviklet og valideret i en kohorte af 179 hæmokromatose patienter med ledsmerter (56).

## **Kost**

Diæt og andre faktorer der påvirker jernoptagelsen ved hæmokromatose.

Jernoptagelsen af såvel hæmjern (primært fra kød, fjerkræ og fisk) som non-hæmjern (primært fra vegetabiliske fødeemner) er øget ved hæmokromatose selv ved høje jerndepoter (57). Kosten ved hæmokromatose bør generelt være alsidig i henhold til gældende sundhedsråd. Traditionelt har fødeemner med højt jernindhold, f.eks. rødt kød og grønne grønsager, været anbefalet indtaget i moderate mængder ved hæmokromatose. Imidlertid er der kun foretaget ret få studier om kostens betydning for ferritin og jernstatus ved hæmokromatose. Fokus på kost har størst praktisk betydning i vedligeholdelsesfasen og nok næppe nogen særlig betydning i induktionsfasen, hvor ferritin ved hjælp af flebotomi søges korrigeret til ca. 50 mikrogram/l. I vedligeholdelsesfasen kan fokus på kosten tilligemed have en positiv indflydelse på patientens fornemmelse af kontrol over egen sygdom og kan også reducere antallet af flebotomier. Alkohol øger optagelsen af jern fra duodenum, og alkoholindtag der ikke overstiger generelle anbefalinger synes logisk (58). Jerntilskud skal undgås. Multivitamintabletter skal ikke indeholde jern. Vitamin C øger optagelsen af jern i kosten, og bør kun indtages i små mængder og ikke til et måltid. Polyfenoler der findes i te, kaffe og kakao reducerer optagelsen af jern og indtagelse af te til alle måltider i et år ser ud til at reducere behovet for flebotomi sammenlignet med måltider uden te (59). Såvel antacida som protonpumpe-inhibitorer reducerer optagelsen af non-hæmjern ved hæmokromatose ved at mindske syreproduktionen i ventriklen (60, 61).

## Behandling

Den primære behandling af hæmokromatose er flebotomi. Der foreligger ikke randomiserede studier af denne behandling, men det er en simpel og effektiv måde at eliminere jernoverskud på og dermed fjerne den væsentlige risikofaktor for organskade og tidlig død som jernophobning udgør. Der er ingen betydende langtidsbivirkninger til flebotomi, Derfor anbefales flebotomi som standardbehandling.

Flebotomi udføres som fuldblods-tapning. Erythrocyt-apherese anvendes ikke i praksis (25).

Tapning fjerner jern, men den efterfølgende øgede erythropoiese stimulerer til øget jernoptagelse fra duodenum. Ved tapning af 450 ml inkl. 40 ml blodprøver, er mængden af jern man mister, afhængig af hæmoglobin koncentrationen – og med hb på 7,8 – 11,5 mmol/l vil man miste 215 – 315 mg jern.

Der er ikke gennemført studier angående det bedste tappeinterval, men tapning med 1 - 2 ugers mellemrum er det hyppigst anvendte. Ud fra normal fysiologiske betragtninger, bør transferrin mætning holdes under 60 % og ferritin inden for normalområdet – ferritin bør optimalt holdes på mellem 50 - 100 µg/l, hvilket erfaringsmæssigt vil kunne holde transferrin mætning under 60 %.

Ved succesfuld tapning vil patienter uden etableret cirrose eller hjertesygdom have samme overlevelse som baggrundsbefolkningen (62, 63). Patienter med ferritin < 1.000 µg/L på diagnosetidspunktet har lavere dødelighed end patienter med ferritin > 2.000 µg/l (63).

Det præcise niveau for det ønskede ferritin-niveau er aldrig fastslået i kliniske forsøg og et niveau på 50 - 100 mikrogram/l er et kvalificeret gæt, hvor man lægger sig ret lavt i normalområdet. Erfaringsmæssigt vil nogle patienter have gavn af at ligge enten under eller over dette niveau (FS, personlig erfaring).

Der har været en livlig debat angående, om patienter med hæmokromatose kan anvendes som bloddonorer (64, 65). Generelt kan blod fra hæmokromatosepatienter bruges uproblematisk og dette gøres i en del blodbanker i Danmark.

Undersøgt på bloddonorer som ikke har jernmangel, er tiden til regeneration efter tapning af hæmoglobin ca. 1 måned, og ferritin falder gradvist og når minimum efter 2 uger hos mænd og 3 uger hos kvinder i fertil alder.

Jernkelerende behandling, f.eks. med deferoxamin, deferiprone eller defirasirox, er et alternativ til venesection hos udvalgte patienter der ikke tåler venesection, men systematiske studier foreligger ikke, kun case reports (66). Ultrasonisk identifikation af blodårer anbefales til patienter, der er svære at stikke.

## Familieundersøgelse

Når en person (probanden) får diagnosticeret *HFE*-hæmokromatose bør de nærmeste genetiske slægtninge, probandens biologiske forældre, søskende og børn udredes for om de er bærere af mutationen. Pga. den

høje frekvens af C282Y heterozygoti i befolkningen anbefales det også at undersøge probandens partner, hvis de har børn sammen.

Genetisk udredning af børn / unge kan vente til det er praktisk for forældre og børn.

## Referencer:

1. Milman NT. [Diagnosis and treatment of genetic haemochromatosis]. *Ugeskr Laeger* 2013 Apr 15; 175(16):1109-1112.
2. Milman N, Pedersen P, Ovesen L, Melsen GV, Fenger K. Frequency of the C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene (HFE) in 2501 ethnic Danes. *Ann Hematol* 2004 Oct; 83(10):654-657.
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 Aug; 88(8):775-784.
4. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008 Jan 17; 358(3):221-230.
5. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010 Aug; 139(2):393-408, 408.
6. 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 Jul; 64(1):36-47.
7. 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 Sep; 87(9):735-740.
8. Milman N, Koefoed P, Pedersen P, Nielsen FC, Eiberg H. Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in Danish patients with clinical haemochromatosis initially diagnosed by phenotypic methods. *Eur J Haematol* 2003 Dec; 71(6):403-407.
9. Milman N, Kirchhoff M. The influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and hemoglobin in a population survey of 1359 Danish women. *Ann Hematol* 1991 Jul; 63(1):27-32.
10. Milman N, Kirchhoff M. Influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 1433 Danish males. *Eur J Haematol* 1991 Aug; 47(2):134-139.
11. Milman N, Kirchhoff M, Jorgensen T. Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and postmenopausal hormone treatment. *Ann Hematol* 1992 Aug; 65(2):96-102.
12. Pedersen P, Milman N. Extrinsic factors modifying expressivity of the HFE variant C282Y, H63D, S65C phenotypes in 1,294 Danish men. *Ann Hematol* 2009 Oct; 88(10):957-965.
13. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005 Apr 28; 352(17):1769-1778.
14. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, Ye Z, Shaw C, Crosslin DR, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet* 2015 Oct 1; 97(4):512-520.
15. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 Mar; 282(3):G403-G414.
16. Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology* 2007 Oct; 46(4):1291-1301.
17. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014 Mar; 3(1):31-40.
18. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010 Jul; 53(1):3-22.
19. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010 Jul 22; 116(3):317-325.
20. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2010 Aug; 139(2):393-408.
21. Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984 Sep; 87(3):628-633.

22. Milman N. Iron status markers in hereditary haemochromatosis: distinction between individuals being homozygous and heterozygous for the haemochromatosis allele. *Eur J Haematol* 1991 Oct; 47(4):292-298.
23. 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 Feb; 33(2):95-98.
24. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016 Aug 13; 388(10045):706-716.
25. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999 Jun; 106(6):619-624.
26. Bell H, Berg JP, Undlien DE, Distant S, Raknerud N, Heier HE, et al. The clinical expression of hemochromatosis in Oslo, Norway. Excessive oral iron intake may lead to secondary hemochromatosis even in HFE C282Y mutation negative subjects. *Scand J Gastroenterol* 2000 Dec; 35(12):1301-1307.
27. Milman N. Hereditary haemochromatosis in Denmark 1950-1985. Clinical, biochemical and histological features in 179 patients and 13 preclinical cases. *Dan Med Bull* 1991 Aug; 38(4):385-393.
28. Poullis A, Moodie SJ, Ang L, Finlayson CJ, Levin GE, Maxwell JD. Routine transferrin saturation measurement in liver clinic patients increases detection of hereditary haemochromatosis. *Ann Clin Biochem* 2003 Sep; 40(Pt 5):521-527.
29. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001 Mar; 33(3):647-651.
30. Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, Ropert M, Latournerie M, Houssel-Debry P, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2014 Mar; 59(3):839-847.
31. Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2010 Apr; 9(2):120-132.
32. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002 Dec 27; 181-182:35-38.
33. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkboM A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003 Dec; 125(6):1733-1741.
34. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Hemochromatosis gene (HFE) mutations and cancer risk: expanding the clinical manifestations of hereditary iron overload. *Hepatology* 2010 Apr; 51(4):1119-1121.
35. Lesnefsky EJ, Moghaddas S, Tandler B, Kerner J, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia--reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001 Jun; 33(6):1065-1089.
36. Gaenzer H, Marschang P, Sturm W, Neumayr G, Vogel W, Patsch J, et al. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 18; 40(12):2189-2194.
37. Skinner C, Kenmure AC. Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. *Br Heart J* 1973 Apr; 35(4):466-468.
38. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002 Jan; 23(2):147-156.
39. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001 Dec; 22(23):2171-2179.
40. Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. 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 Dec; 80(12):737-744.

41. Harty LC, Lai D, Connor S, Dunne A, Ali M, Ryan J, et al. Prevalence and progress of joint symptoms in hereditary hemochromatosis and symptomatic response to venesection. *J Clin Rheumatol* 2011 Jun; 17(4):220-222.
42. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1978 Nov; 93(2):295-309.
43. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984 Nov; 101(5):629-632.
44. Barton JC, Leiendecker-Foster C, Reboussin DM, Adams PC, Acton RT, Eckfeldt JH. Thyroid-stimulating hormone and free thyroxine levels in persons with HFE C282Y homozygosity, a common hemochromatosis genotype: the HEIRS study. *Thyroid* 2008 Aug; 18(8):831-838.
45. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczynski K, Dulawa J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016 Jun; 7(3):128-135.
46. Edwards CQ, Cartwright GE, Skolnick MH, Amos DB. Homozygosity for hemochromatosis: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1980 Oct; 93(4):519-525.
47. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebillé V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004 Jan 31; 363(9406):357-362.
48. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le LC, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int* 2015 Jun; 35(6):1731-1738.
49. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 Feb; 32(2):180-187.
50. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010 Mar; 51(3):828-835.
51. Guyader D, Gandon Y, Deugnier Y, Jouanolle H, Loreal O, Simon M, et al. Evaluation of computed tomography in the assessment of liver iron overload. A study of 46 cases of idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1989 Sep; 97(3):737-743.
52. Malvarosa I, Massaroni C, Liguori C, Paul J, Beomonte ZB, Saccomandi P, et al. Estimation of liver iron concentration by dual energy CT images: influence of X-ray energy on sensitivity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014:5129-5132.
53. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Jan; 13(1):55-63.
54. Assis RA, Kay FU, Conti FM, Campregher PV, Szarf G, Diniz MS, et al. The role of magnetic resonance imaging-T2\* in the evaluation of iron overload early in hereditary hemochromatosis. A cross-sectional study with 159 patients. *Am J Hematol* 2015 Dec; 90(12):E220-E221.
55. Wibmer A, Nolz R, Trauner M, Ba-Ssalamah A. [Functional MR imaging of the liver]. *Radiologe* 2015 Dec; 55(12):1057-1066.
56. Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E, Axmann R, Schoniger-Hekele M, Karonitsch T, et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis* 2010 Dec; 69(12):2145-2151.
57. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2013 Aug; 98(2):468-479.
58. Scotet V, Merour MC, Mercier AY, Chanu B, Le FT, Ragueneas O, et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol* 2003 Jul 15; 158(2):129-134.

59. Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut* 1998 Nov; 43(5):699-704.
60. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007 Sep; 56(9):1291-1295.
61. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Jan; 14(1):147-152.
62. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995 Oct; 22(4 Pt 1):1127-1131.
63. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Laine F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015 Mar; 62(3):682-689.
64. Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S, Mascarenhas J, Schiano TD. Reassessing the Safety Concerns of Utilizing Blood Donations from Patients with Hemochromatosis. *Hepatology* 2017 Sep 13.
65. Bentley P, Bell B, Olynyk J. Therapeutic venesection at the Australian Red Cross Blood Service: impact of the High Ferritin Application on management of hereditary haemochromatosis. *Aust Fam Physician* 2015 Aug; 44(8):589-592.
66. Fabio G, Minonzio F, Delbini P, Bianchi A, Cappellini MD. Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood* 2007 Jan 1;109(1):362-364.