

Hereditær Hæmokromatose: Diagnostik og behandling

Forfattere og korrespondance

Lise Lotte Gluud* og Thomas Sandahl* (tovholdere), Anders Junker, Frank Vinholt Schiødt, Mette Munk Lauridsen

Korrespondance:

Thomas Damgaard Sandahl thomsand@rm.dk

Afdeling for lever, mave og tarmsygdomme, Århus Universitetshospital

Lise Lotte Gluud lise.lotte.gluud.01@regionh.dk

Gastroenheden, Hvidovre Hospital

*arbejdet delt ligeligt mellem de to tovholdere

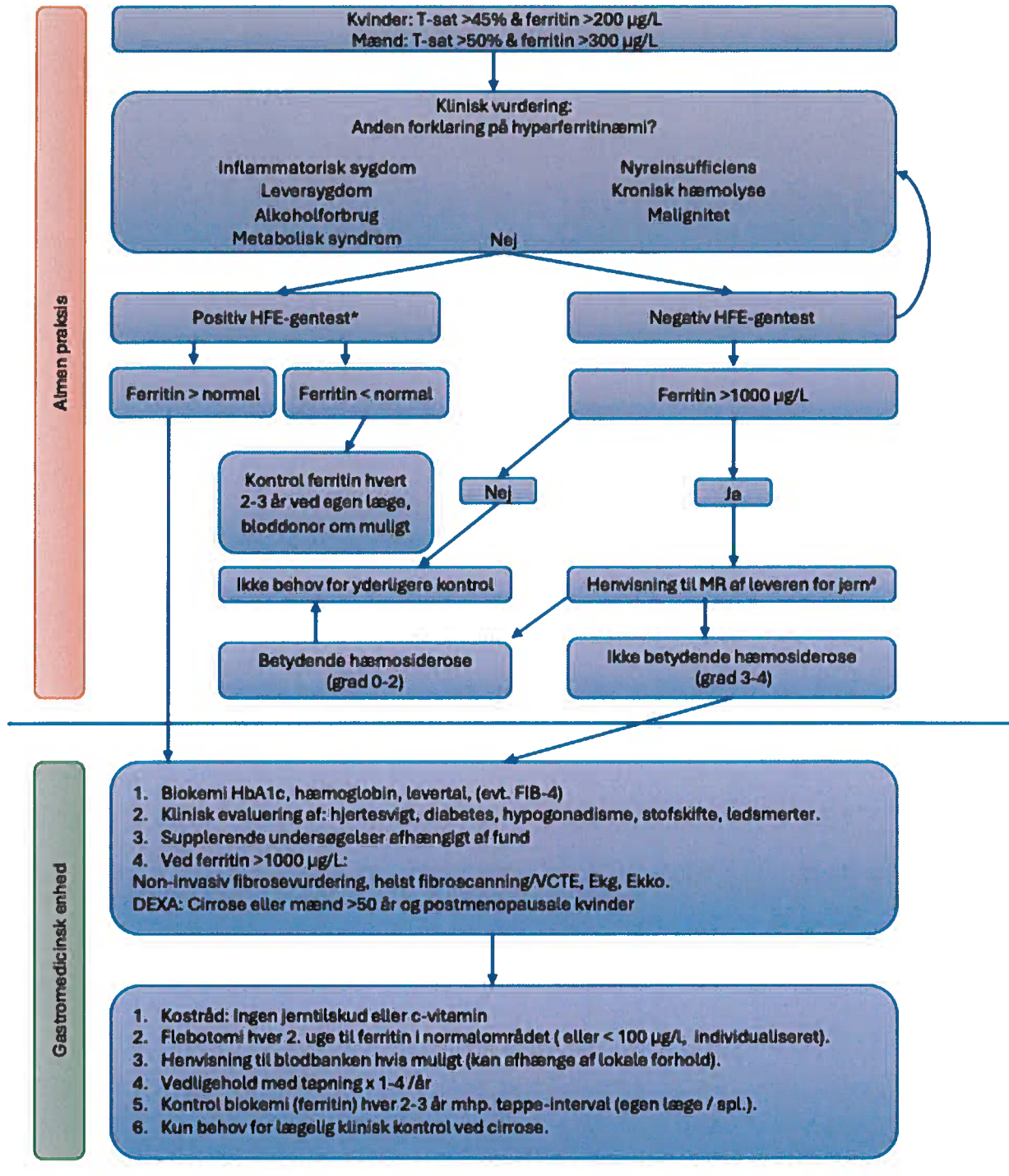
Status

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
Revideret guideline godkendt:	24.03.2026
Guideline skal revideres senest:	24.03.2030

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler diagnostik og behandling af hereditær hæmokromatose (HH) som følge af homozygoti for C282Y mutation eller compound heterozygoti for H63D og C282Y mutation af HFE-genet.

Quick-guide Hæmokromatose



*Det anbefales at voksne førstegradsslægtninge (> 18 år) kontakter egen læge mhp udredning med gentest.

^aMR scanning kan rekvireres i primærsektoren eller patienten henvises til gastromedicinsk afdeling mhp scanning afhængigt af lokale aftaler.

T-sat = Transferrinmætning

Diagnostik

Gentestning for HH er indiceret hos:

- Præmenopausale kvinder med transferrin-mætning >45% og ferritin >200 µg/L
- Postmenopausale kvinder og mænd med transferrin-mætning >50% og ferritin >300 µg/L
- Førstegradsslægtninge (over 18 år) til person med HH.

Udredning af komplikationer ved diagnosen

Personer med HH evalueres klinisk mhp. udvikling af komplikationer til HH herunder forekomst af ledsmerter, osteoporose og diabetes.

Personer med ferritin >1000 µg/L bør evalueres med non-invasive fibrose tests for udvikling af cirrose. Fibroscanning er bedst valideret, mens andre non-invasive tests, f.eks. Fibrose-4 Index (Fib-4), er mindre velvaliderede. EKG og ekkokardiografi anbefales ligeledes ved svær HH (ferritin > 1000 µg/L) ved tegn på rytmeforstyrrelser eller hjerteinsufficiens. Dexa-scanning anbefales ved cirrose og for postmenopausale kvinder samt mænd >50 år.

Behandling af HH

Behandling er indiceret hos personer med HH, forhøjet transferrin-mætning og ferritin.

Personer med HH bør undgå oralt jerntilskud og tilskud af c-vitamin

Jernoverskud fjernes ved blodtapning (venesectio)

- I induktionsfasen tappes 500 ml omtrent hver anden uge til ferritin er i normalområdet
- I vedligeholdelsesfasen tappes 500 ml 1-4 gange årligt idet der stiles mod ferritin <100 µg/L, men evidensen for dette specifikke niveau sammenlignet med normalområdet for ferritin er ringe. En individualiseret tilgang afhængigt af symptomer og alder samt gener ved tapning anbefales.

Blodtapningen kan i både nedtapningsfasen og vedligeholdelsesfasen foregå i blodbanken (lidt afhængigt af lokale aftaler) medmindre der er kontraindikationer, som gør, at patienten ikke er egnet som bloddonor (f.eks. pga. medicin eller andre sygdomme).

Det bør sikres, at blodtapning ikke medfører anæmi (opstår meget sjældent ved HH). Blodtapning undlades under graviditet og amning, ved andre alvorlige sygdomme og forventet kort restlevetid.

Indledning

Hereditær hæmokromatose (HH) er en genetisk betinget, autosomal recessiv tilstand karakteriseret ved øget jernophobning. Hos personer af nordeuropæisk herkomst skyldes tilstanden hyppigst C282Y-homozygoti i HFE-genet.¹ Compound heterozygoti for C282Y og H63D kan i sjældne tilfælde også medføre HH.

Diagnosen stilles ved genetisk testning. Observationelle studier tyder på, at blodtapning (venesection) forbedrer overlevelsen og anbefales derfor som primær behandling.²³

Evidensniveauer for rekommandationer

HH er karakteriseret ved forhøjet transferrin-mætning og ferritin kombineret med C282Y homozygoti eller compound heterozygoti for C282Y og H63D og ses primært blandt personer af Europæisk herkomst.	2	A
Førstegradsslægtninge til personer med HH bør gentestes for C282Y og H63D mutationer.	4	A
Den primære behandling af HH og jernophobning er fjernelse af jernoverskud ved blodtapning, der kan foregå i blodbanken medmindre der er kontraindikationer herfor	2	A
Mål for blodtapning er ferritin <100 mikrogram/L	2b	A

Litteratur søgningsmetode

Søgt i PUBMED 18/2-2025. ("hemochromatosis"[Title] OR "haemochromatosis"[Title]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields] OR ("clinical study"[Publication Type] OR "clinical studies as topic"[MeSH Terms] OR "clinical study"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[All Fields])); n =878 referencer.

Genetik og forekomst

Den hyppigste type af HH blandt personer af europæisk herkomst er karakteriseret ved mutationer i HFE-genet på kromosom 6p. HH er autosomt recessiv og skyldes i omkring 80% af tilfældene Cys282Tyr (C282Y) homozygoti der har en forekomst på 0.36% i Danmark.⁴⁵⁻⁷ Mindre hyppige årsager er compound heterozygoti C282Y/His63Asp (H63D) og C282Y/Ser65Cys (S65C). Disse former for compound heterozygoti er typisk mildere end det ses ved C282Y homozygoti.

Denne guideline beskriver HH relateret til mutationer svarende til HFE-genet på kromosom 6, der koder for et protein (HFE-proteinet), som regulerer kroppens optagelse af jern fra tarmen. Andre mere sjældne typer af hæmokromatose (type 2-4) beskrives ikke i denne guideline.

Klinisk præsentation

Mutationer i HFE-genet medfører en øget risiko for at udvikle sygdom som følge af jernophobning men sygdommens penetrans afhænger af flere faktorer og varierer med alder og køn.^{2,8,9}. Et prospektivt kohorte studie som inkluderede personer med C282Y homozygoti fandt at 28% af mænd og 1% af kvinder udviklede komplikationer i løbet af en 12 års periode og at 82% af mænd og 55% af kvinder havde biokemiske tegn på jernophobning. Den nedsatte risiko for komplikationer hos kvinder er formodet relateret til blodtab ved menstruation og fødsler.

- Positiv gentest for HH (C282Y homozygot eller C282Y/H63D compound heterozygot) angiver IKKE at man har jernophobningssygdom, men at man er genetisk disponeret.
- For patienter med positiv gentest gælder det at indikationen for behandling kan stilles ved påvisning af øget ferritin og jernmætning.
- Patienter som er compound heterozygote har en lavere risiko for at udvikle jernophobningssygdom. Ophobning af jern i leveren kan evt. påvises ved MR-scanning.

Patofysiologi

Ferroportin transporterer jern over cellemembraner, men denne proces kan hæmmes af det hepatocyt-derivede hormon hepcidin, som binder sig til ferroportin og danner et kompleks, der efterfølgende optages i cellen¹⁰. Normale HFE- og transferrinreceptor 2 (*TFR2*) komplekser på hepatocytternes cellemembraner aktiverer hepcidin^{10,11}. Defekter i HFE TFR2-komplekserne, som det ses ved HH, fører til manglende aktivering af hepcidin og dermed manglende negativ feedback på jernoptagelse. Det lavere hepcidin niveau medfører øget ferroportin og frigivelse af jern fra enterocytter og makrofager til blodet¹². Det øgede jernindhold kan i leveren medføre fibrose gennem flere mekanismer inklusive reaktive iltforbindelser/oxidativt stress i hepatocytterne, inflammation og aktivering af hepatiske stellate celler^{1,13}.

Biokemi

HH er associeret med ophobning af jern, og forhøjet ferritin over normalområdet kombineret med forhøjet transferrin-mætning er den første biokemiske sygdomsmanifestation¹⁴. De anerkendte grænser, der giver mistanke om HH er en transferrin-mætning over 50 % hos mænd og post-menopausale kvinder og over 45 % hos præ-menopausale kvinder³.

I vurdering af personer med mulig HH er det vigtigt at understrege at ferritin ikke kun er en markør for jernophobning, men også et akutfaseprotein^{3,16,17}. Ferritin kan desuden være en tumormarkør ligesom det kan frigives fra nekrotiske eller lyserede celler. Ferritin er ofte forhøjet ved en lang række tilstande herunder metabolisk syndrom (inklusive metabolisk dysfunktion-associeret steatohepatitis, MASLD), overvægt, diabetes, alkoholoverforbrug, nyreinsufficiens, kronisk hæmolyse, reumatologiske tilstande og andre tilstande med inflammation. Disse tilstande skal derfor tages i betragtning ved udredning af patienter med forhøjet ferritin.

Symptomer og komplikationer

Nogle patienter med HH udvikler symptomer, oftest efter 30-årsalderen hos mænd og efter 50-årsalderen hos kvinder^{18,19}. Et dansk retrospektivt studie inkluderende 203 patienter med HFE-HH fandt at de hyppigste symptomer ved diagnosen var ledsmerter (22.7%), træthed (33.0%) og nedsat libido (9.9%).²⁰

Sjældnere komplikationer inkluderer cardiomyopati og osteoporose samt cirrose, hyperpigmentering og diabetes ('bronzediabetes'). For alle organkomplikationer gælder det at risikoen afhænger af ferritin niveau^{1,3}. Risiko for cirrose ved HFE-HH varierer og afhænger af risikofaktorer, især alkohol^{17,18,21}. Ferritin <1.000 µg/L har en høj negativ prædiktiv værdi på 95 %. Selv for patienter med HFE-HH relateret cirrose kan behandling bedre prognosen. Effekt af behandlingen på symptomer som ledsmerter og træthed er meget varierende, men behandlingen forhindrer forværring. Hepatocellulær cancer (HCC) ses hyppigst hos patienter med cirrose og meget sjældent uden cirrose. For patienter med cirrose følges generelle anbefalinger guidelines vedrørende HCC screening.

Ved diagnosen HFE-HH anbefales således at patienter vurderes klinisk og at der foretages vurdering af leverfibrose ved ferritin >1000 µg/L. Vurderingen af HFE HH bør ved diagnosen også inkludere en biokemisk screening med Hæmoglobin, levertal, (evt. FIB-4) og HbA1c. Bredere screening e.g. TSH og testosteron skal være drevet af klinisk mistanke.

Leverbiopsi med farvning for jern og/ eller med bestemmelse af hepatisk jernindeks var tidligere standardmetoden til at diagnosticere HFE-HH. HFE-gentesten har i vid udstrækning erstattet leverbiopsi på denne indikation. I tvivlstilfælde kan dedikeret MR af leveren kvantificere jernindholdet. Leverbiopsi kan overvejes ved differentialdiagnostiske overvejelser eller i udvalgte tilfælde til bestemmelse af fibrosegrad.

Billeddiagnostik

Vurdering af fibrose: Transient elastografi (TE), gerne i form af vibration-controlled transient elastography (VCTE), som ved FibroScan, kan anvendes ved mistanke om fibrose. Fibrose ses sjældent ved ferritin <1000 µg/L. Dokumentationen for anvendelsen af TE/VCTE til at udelukke avanceret fibrose ved HFE-hæmokromatose er fortsat begrænset, men den tilgængelige evidens tyder på, at grænseværdierne ligger lavere end ved andre former for kronisk leversygdom³. En leverstivhed <6,4 kPa taler imod avanceret fibrose, mens værdier >13-14 kPa er forbundet med høj risiko for avanceret fibrose. Leverbiopsi er fortsat guldstandard ved tvivlstilfælde og kan overvejes i udvalgte tilfælde til endelig vurdering af fibrosegrad.

Vurdering af jernindhold i leveren: MR-scanning med R2/T2* eller protondensitetsfedtfraktion-baserede teknikker anbefales til vurdering af jernophobning i leveren hvorimod Ultralyd og CT er mindre egnede³. Der findes ikke specifikt validerede MR-baserede tærskler for, hvornår hepatisk hæmosiderose er klinisk betydende. Ved ferritin >1000 µg/L og udtalt hæmosiderose på MR, svarende til grad 3-4, forekommer det dog rationelt at overveje venesection, især når den samlede kliniske vurdering taler for betydende jernoverskud.

Vurdering af ekstrahepatiske komplikationer:

Hjerte: Ved arytmier, hjertesvigt eller andre kliniske tegn på hjertesygdom anbefales kardiologisk udredning med ekkokardiografi. Ved klinisk mistanke om kardial jernophobning kan hjerte-MR med T2* anvendes til kvantitativ vurdering af jern i myokardiet, men evidensen på området er yderst begrænset.

Led: Ved ledsmerter afhænger valg af diagnostik af symptomer og klinisk mistanke. Konventionel røntgen kan påvise degenerative og erosive forandringer, mens MR kan påvise brusk- og bløddelsforandringer samt tidlig inflammation.

Osteoporose: DEXA-scanning anbefales ved kendt cirrose, lavenergifraktur, hos mænd over 50 år og hos postmenopausale kvinder.²²⁻²⁴

Kost og vitamintilskud

Kostråd kan være et supplement til behandling, men kan aldrig erstatte blodtapning^{3,4}. Personer med HH bør undgå jerntilskud, C-vitamintilskud og jernberigede fødevarer f.eks. morgenmadsprodukter. Det anbefales at have et mådeholdent indtag af rødt kød samt fødevarer og drikkevarer med højt indhold af C-vitamin og at følge sundhedsstyrelsens anbefalinger for alkoholindtag.

Behandling

Den primære behandling af HH er blodtapning der kan eliminere jernoverskud og dermed fjerne risiko for organskade og tidlig død. En ferritin koncentration på 1000 µg/L svarer cirka til et jernoverskud på 7-7,5 gram^{14,15}. Tapning af 500 ml blod medfører fjernelse af 215 – 315 mg jern. Efter en tapning falder ferritin gradvist i løbet af ca. 2 uger indtil det igen stiger. Der findes ingen studier, der fastlægger det optimale tappeinterval, men tapning med ned til 2 ugers mellemrum anvendes hyppigst i den første periode efter diagnosen. I vedligeholdelsesfasen vil tapning 3 til 4 gange om året ofte være tilstrækkeligt. Der stiles typisk mod et ferritin niveau på >100 µg/l, hvilket normalt vil give en transferrin-mætning <60%. Det ønskede niveau kan tilrettes den enkelte patient baseret på den kliniske situation.

Antacida og protonpumpe-inhibitorer reducerer optagelsen af non-hæmjern ved at mindske syreproduktionen i ventriklen, men har ingen selvstændig plads i behandlingen.²⁵

Generelt kan blod fra personer med HH anvendes til blodtransfusion. Der gælder de samme begrænsninger for personer med HH som for andre bloddonorer dog kan der være forskellige regler lokalt vedrørende tappefrekvens og karantæne. Her henvises til lokale retningslinjer.

Familieundersøgelse

Når en person får diagnosticeret HH anbefales det, at de nærmeste biologiske familiemedlemmer genetisk testes via egen læge. Det gælder forældre, søskende og børn >18 år. Den genetiske undersøgelse kan også overvejes til partnere af personer med HH hvis man har fælles børn og der ønskes vurdering af arv.

Opfølgning og kontrol af patienter med HH

Patientkategori	Opfølgning	Anbefalet ansvar
Ingen organpåvirkning	Afsluttes til blodtapning i blodbank med kontrol af ferritin via blodbank eller evt. egen læge (afhængigt af lokalaftaler).	Selvmonitorering evt. støttet via egen læge
Tegn på organpåvirkning*	Følges ambulant indtil normalisering af biokemi og leverstivhed f.eks. 1 gang årligt hos sygeplejersker herefter som ovenfor anført.	Gastromedicinsk/hepatologisk ambulatorium og henvises til blodbank, hvis egnet som donor
Cirrose	Livslang opfølgning for cirrose-relaterede komplikationer i h.h.t. gældende anbefalinger.	Gastromedicinsk/hepatologisk ambulatorium
Ikke egnet som bloddonor	Ambulant opfølgning f.eks. årskontrol hos sygeplejerske	Gastromedicinsk/hepatologisk ambulatorium

*herunder mistanke om avanceret fibrose i leveren baseret på blodprøver eller billeddiagnostik

Tilgang til patienten med non-HFE hyperferritinæmi i primærsektoren.

Hyperferritinæmi udredes primært i almen praksis. Ferritin er en akutfase-reaktant og således forøget ved inflammatorisk sygdom. Ferritin og CRP bør derfor kontrolleres sammen, når patienten i øvrigt er rask. Høje niveauer af ferritin kan bl.a. ses ved leversygdomme, stofskiftesygdom, nyreinsufficiens, kronisk hæmolyse, stort alkoholforbrug, metabolisk syndrom samt i sjældne tilfælde malignitet. Ferritin niveauet skal ses i det lys og kun ved vedvarende forhøjede værdier af både ferritin, og transferrin mætning (flere målinger med minimum 4 ugers mellemrum) udføres genetisk testning for arvelig HH (HFE-gentest). Ved *klinisk* mistanke om cancer kan vedvarende hyperferritinæmi styrke mistanken og tale for henvisning til diagnostisk enhed mhp. udredning for cancer.

Referencer

1. Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis. *The Lancet* 2023;401:1811-1821.
2. Prabhu A, Cargill T, Roberts N, et al. Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis. *Hepatology* 2020;72:1469-1482.
3. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77:479-502.
4. King C, Barton DE. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of Type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis. *BMC Med Genet* 2006;7:81.
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;71:403-407.
6. Milman N, Pedersen P, á Steig T, et al. Frequencies of the Hereditary Hemochromatosis Allele in Different Populations. Comparison of Previous Phenotypic Methods and Novel Genotypic Methods. *Int J Hematol* 2003;77:48-54.
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;87:735-740.
8. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *The American Journal of Human Genetics* 2015;97:512-520.
9. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *New England Journal of Medicine* 2008;358:221-230.
10. Sangkhav V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin. *Advances in Nutrition* 2017;8:126-136.
11. Roetto A, Mezzanotte M, Pellegrino RM. The Functional Versatility of Transferrin Receptor 2 and Its Therapeutic Value. *Pharmaceuticals* 2018;11:115.
12. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-4433.
13. Heriatmo NL, Estuningtyas A, Soetikno V. Iron-Overload Conditions: Manifestations to the Kidney Organs – A Review. *Borneo Journal of Pharmacy* 2023;6:360-369.
14. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Heparin. *Gastroenterology* 2015;149:1240-1251.e4.
15. Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, et al. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: Predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984;87:628-633.
16. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022;139:3018-3029.
17. Alvarenga AM, Brissot P, Santos PCJL. Haemochromatosis revisited. *World J Hepatol* 2022;14:1931-1939.
18. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991;101:368-372.
19. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: *Am J Med* 1999;106:619-624.

20. Therkildsen R, Dahl EE, Schiødt FV. Hereditary hemochromatosis: data from a single center Copenhagen cohort. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:972-977.
21. Sánchez-Luna SA, Brown KE. Clinical burden of liver disease from hemochromatosis at an academic medical center. *HepatoL Commun* 2017;1:453-459.
22. Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ* 2019;364:k5222.
23. Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporosis International* 2009;20:549-555.
24. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, et al. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* 2022;43:240-313.
25. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-1295.