

**Jernpasienten.** Gjennomgang av et  
klinisk materiale på pasienter med  
hereditær hemokromatose.

5. års oppgave  
Medisin embetsstudiet  
Tromsø, september 2003.

**Ingvill Devik, kull -98.**  
**Veileder overlege Ann Ragnhild Broderstad.**

## **Innhold:**

Introduksjon.....	2
Forekomst:.....	2
Etiologi:.....	3
Jernmetabolismen og klinisk kjemiske parametre:.....	3
Patologi/ patofysiologi:.....	5
Genetikk:.....	5
Klinikk:.....	7
Diagnostikk/ utredning:.....	8
Differensialdiagnoser:.....	9
Parakliniske undersøkelser:.....	9
Behandling:.....	10
Forløp- prognose:.....	10
Materiale og metode.....	11
Resultater.....	13
Kliniske parametre:.....	13
Klinisk kjemiske parametre ( før behandling ):.....	17
Jernparametre:.....	17
Diskusjon.....	19
Konklusjon.....	21
Referanser.....	22

## **Introduksjon**

Begrepet hemokromatose ble introdusert allerede i 1889 av von Recklinghausen som en beskrivelse av sammenhengen mellom levercirrhose og jernoppbygning. I 1935 beskrev Sheldon hemokromatose som en arvelig tilstand. 40 år senere fant man assosiasjonen mellom hereditær hemokromatose og HLA A3- allelet, og i 1996 lyktes man i å kartlegge hemokromatosegenet og de tilhørende mutasjoner.

Hereditær hemokromatose ( HH ) er en arvelig, autosomal recessiv tilstand som fører til økt absorpsjon av jern fra tarm. Dette kan føre til en progressiv jernavleiring i parenchymatøse organer, særlig lever, pancreas, hjerte og ledd, og kan ubehandlet føre til komplikasjoner som levercirrhose, hepatocellulært carcinom, cardiomyopati, diabetes mellitus, arthrose og endokrine forstyrrelser.

Penetransen er langt fra fullstendig, likevel anses HH som en underdiagnostisert tilstand. Tidligere ble diagnosen stilt ut fra jernparametre og leverbiopsi. Fra 1996, da gentesten ble utviklet, er diagnostikken som regel enkel ved forhøyede jernparametre og positiv gentest. Behandlingen er enkel i form av årelating.

Jeg har gjennomgått et materiale med hemokromatosepasienter som er diagnostisert og behandlet ved medisinsk poliklinikk, UNN. Materialet består av 16 kvinner og 15 menn. Jernparametre, alder, kjønn, blodvolum tappet og flere kliniske parametre er registrert for hver enkelt pasient. Hypotesene er følgende: 1) Menn har gjennomsnittlig høyere ferritin og jernmetning enn kvinner, som i en normalbefolkning. 2) Jernparametrene stiger med alderen. 3) Totalt blodvolum tappet inntil normalisering av jernparametre avhenger av ferritinverdien før behandling.

### **Forekomst:**

HH er den hyppigste metabolske arvelige tilstand man kjenner blant individer av kaukasisk opprinnelse. Den er mest utbredt i Skandinavia, Nord- Europa, USA, Canada og Australia og ses nesten utelukkende hos hvite; sjelden hos asiater/ afrikanere. (1) Man regner med at det i kaukasisk befolkning er en prevalens av homozygote for den vanligste mutasjonen på <1%. (1,2,3) og en bærerprevalens på 10-15 % (2,3,4). Dette gjelder også for norsk befolkning: I en

studie publisert 1999 med et utvalg fra Oslo med norsk opprinnelse fant Distant og kolleger en homozygot prevalens på 0,4% og 15% heterozygot prevalens (5, dette var imidlertid et utvalg av sykehusansatte). I et studie med uselektert populasjon utført i Nord-Trøndelag fra 1995 til 1997 (HUNT, hittil største fenotypiske studie på HH i verden (2)) fant man en prevalens på 0.34 % hos kvinner og 0.68 hos menn, bærerprevalens 10%. Dette betyr at 15-20 000 individer i Norge vil kunne utvikle symptomgivende hemokromatose i løpet av livet.(1)

Tilstanden er like vanlig hos kvinner som hos menn, men klinisk debut er senere hos kvinner, sannsynligvis på grunn av den beskyttende effekt menstruasjon og svangerskap har mot jernoverskudd.

Klinisk debut er sjelden før 40- års alder, men det er store individuelle forskjeller, også når det gjelder type symptomer. Dette kan blant annet føre til forsinket diagnostikk.

### **Etiologi:**

Sykdomsmanifestasjoner man ser ved arvelig hemokromatose skyldes en hyperabsorpsjon av jern i tynntarmen. Daglig jerninntak ved normalt kosthold er gjennomsnittlig 10-20 mg; av dette absorberes rundt 10%. Absorpsjonen kan være økt til 1- 3 mg/ døgn over behovet. I løpet av år kan det akkumuleres 10- 40 g jern i kroppen, hovedsakelig i leveren. Mekanismen for den økte absorpsjonen er ikke kjent.

### **Jernmetabolismen og klinisk kjemiske parametre:**

Normalt har man 3- 5 g jern totalt i kroppen: 60-70% i hemoglobin, 20-30% depotjern, 3-5% i myoglobin, 0,2 % i enzymer og 0,1% i plasma; bundet til transferrin. Depotjernet fins hovedsakelig i lever ( hepatocytter ) og i det retikuloendoteliale system bundet til ferritin eller som hemosiderin. Jernlageret overskrider vanligvis ikke 0,8 – 1,2 g.

Daglig jernbehov er på 1 mg som tilsvarer tap av jern via avføring og hud. Absorpsjonen kan økes ved behov men det finnes ingen mekanisme for å øke utskillelsen. Ved vekst og graviditet øker behovet. Kvinner som menstruerer har et daglig behov på 2 mg, gravide 3 mg. Et blodtap på 2 ml tilsvarer dessuten et tap av jern på 1 mg.

Daglig jerninntak er ca 10-20 mg. Gjennomsnittlig 10 % av jern i kosten absorberes. Absorpsjonen av non- hemejern ( uorganisk jern ) skjer i duodenum og jejunum; hemejern ( fra animalsk føde ) absorberes i hele tynntarmen. Hemejern absorberes best og uavhengig av andre faktorer. Absorpsjonen av non- hemejern er dårligere og påvirkes av pH og sammensetningen av kosten ellers. C- vitamin bedrer absorpsjonen av non- hemejern mens te, kaffe, kli og egg hemmer absorpsjonen.

*Transferrin* transporterer treverdige jern fra tarmmukosa og lever/ milt til beinmarg og andre celler. Celler med behov for jern har reseptorer for transferrin med bundet jern. Hvert transferrinprotein binder 2 jernatomer. I stedet for transferrin beregner man ofte *TIBC*; transferrinets totale jernbindende kapasitet i serum.  $TIBC = 25,1 \times \text{transferrin ( g/l )}$ .

*Jernmetningen* ( transferrinmetning ) sier hvor mye av jernbindingskapasiteten som er belagt med jern og beregnes ut fra formelen:  $\text{jern/ TIBC} \times 100\%$ . Transferrin er et inverst akutfaseprotein og konsentrasjonen faller derfor ved akutfasereaksjoner. Syntesen øker ved jernmangel og ved østrogenpåvirkning. Normal transferrinmetning er 20 –45%.

Intracellulært jern er bundet til *ferritin* ( hvert protein kan binde inntil 4500 jernatomer ) eller finnes i hemosiderin som bl.a består av aggregerte ferritinmolekyler. S- ferritin reflekterer jernlageret. S- ferritin i mikrogram  $\times 10$  tilsvarer depotjern i mg. Ferritin er imidlertid et akutfaseprotein og det kan ta 3 uker før ferritinverdien normaliseres etter en akutfasestigning.

*P- jern* er et uttrykk for balansen mellom produksjon og destruksjon av erythrocytter, og blir derfor høy ved f. eks jernoverskudd, aplastisk anemi og hemolytisk anemi. Man må være oppmerksom på en betydelig døgnvariasjon på opptil 50%; høyeste verdier ses om morgenen. Prøven tas fastende.

Hemokromatosepasienter har forhøyet s- jern og lav TIBC, hvilket gir økt jernmetning. Jernmetning  $> 40\%$  og s- ferritin  $> 150$  bør reise mistanke om hemokromatose. Fastende jernmetning  $> 45\%$  identifiserer 94 % av individer med arvet hemokromatose. (6) Ved høy jernmetning men ferritin innen referanseområdet skal pasienten følges opp (større jernopphopning har ikke skjedd.) Jernmetningen stiger imidlertid flere år før ferritin og er en sensitiv parameter for begynnende jernopphopning. Ved høy ferritin men normal

transferrinmetning er jernavleiring mindre sannsynlig og man må utelukke andre årsaker til forhøyet ferritin.

### **Patologi/ patofysiologi:**

Symptomer og organpatologi ved hemokromatose skyldes avleiring av jern i organer og den toksiske effekten fritt jern har på cellestrukturer.

Jernoverskudd fører til at transferrinets jernbindende kapasitet overgås og man får fritt jern i plasma og celler. Fritt jern er en viktig kofaktor i dannelsen av oksygenradikaler som forårsaker lipidoksydering, endrede proteinstrukturer og DNA -skade. Fritt jern stimulerer dessuten kollagendannelse og fibroseutvikling.

Enkelte celletyper akkumulerer mer jern enn andre. Jernavleiring ses særlig i lever, pancreas og hjerte, men også i ledd og endokrine organer som thyroidea, parathyroidea og hypofysen. Jernavleiring påvirker de endokrine organer til nedsatt hormonproduksjon, hvorfor man kan se hypothyreose og sekundær hypogonadisme ved HH. DM skyldes dels nedsatt insulinproduksjon pga jernavleiring og fibrose i pancreas, dels insulinesistens pga leverdysfunksjon.

Leverbiopsi tas for bestemmelse av jernavleiring og fibrose/ cirrhoseutvikling.

Biopsien farges med Perls metode hvor jern farges blått og mengden graderes fra 0- 4+ ( 0-1 normalt ). Normal jernkonsentrasjon er inntil 1880 mikrog / g tørrvekt; ved hereditær hemokromatose er jernkonsentrasjonen ofte over 10 000 mikrog / g.

Ved hereditær hemokromatose ses jernavleiring i periportale hepatocytter ; etter hvert involveres centrilobulære områder, Kupfferceller og gallegangsepitel. Inflammasjon er fraværende. Ubehandlet fører jernavleiringen til hepatocyttskade, etter hvert fibrose med risiko for utvikling av mikronodulær cirrhose og hepatocellulært carcinom

Hudpigmenteringen som kan ses ved hemokromatose skyldes i noen grad hemosiderinavleiring i makrofager og fibroblaster i huden, men mest skyldes den økt melaninproduksjon i melanocytter.

### **Genetikk:**

De siste årene er hereditær hemokromatose satt i sammenheng med to mutasjoner i HFE-genet. Disse ble i 1996 beskrevet av Feder og kolleger (7). *Hemokromatosegenet* ( HFE ) er

lokalisert på kromosom 6, i nærheten av lokalisasjonen til MHC- klasse I genen. Genet koder for et protein, hvis rolle i jernmetabolismen ikke er klarlagt, men man tror at det reduserer jernabsorpsjonen; blant annet har det affinitet for transferrinreseptoren. (1,5) Mutasjoner i HFE- genen vil føre til defekt HFE- protein og økt jernopptak .

Feder et al beskrev to mutasjoner i HFE- genen, C282Y og H63D. Ved C282Y er aminosyren cystein i posisjon 282 byttet ut med tyrosin. Ved H63D er histidin i posisjon 63 byttet ut med aspartat.

80- 90% av hemokromatosepasienter av nordeuropeisk opprinnelse er homozygot for mutasjonen C282Y. (2,4) En del hemokromatosepasienter er H63D homozygote eller compound heterozygote, dvs. heterozygot for både C282Y og H63D mutasjonene. Noen har ingen identifiserbar HFE- mutasjon, hvilket indikerer at andre mutasjoner assosiert med arvet hemokromatose finnes. Hemokromatose *uten* sammenheng med hemokromatosegenet er beskrevet, særlig i italienske familier. ( 8 ) I HUNT fant man at 88,4% av personene med nydiagnostisert HH var homozygote for C282Y- mutasjonen og 5,4% var compound heterozygote. For øvrig er det beskrevet rundt 40 andre, sjeldne mutasjoner på hemokromatosegenet som kan tenkes å spille en rolle i utviklingen av HH. Disse er foreløpig ikke aktuelle å undersøke på.

Risikoen for *klinisk penetrans* av HFE- mutasjonene er ikke klarlagt. Ulike studier oppgir forskjellige resultater angående penetrans. Størst risiko er det for *C282Y homozygote*. Eksempler fra litteraturen: i en studie estimerer Beutler et al at så få som under 1% av homozygote utvikler klinisk hemokromatose. (4) Man fant her at de vanligste symptomer på hemokromatose ikke var signifikant høyere hos homozygote enn hos kontrollene, bortsett fra stigning i ASAT og anamnestic opplysning om "leverproblemer. " I et foredrag på Lillehammer mars 2002 anslår Håvar Knutsen en penetrans på 1- 5% for alle sykdomsmanifestasjoner etter en gjennomgang av flere studier som tar for seg klinisk fenotype av HH. I en studie finner Olynyk et al kliniske symptomer hos 50% av utvalget (9). Her ble det imidlertid ikke korrigert for prevalens av samme symptomer i kontrollgruppe. Når det gjelder penetrans må man også klargjøre om man mener i form av symptomer eller i form av f. eks forhøyet jernmetning.

*Blandet heterozygote C282Y/ H63D* har høyere risiko for økt jernopptak enn normalbefolkningen men mye mindre enn for homozygote. Studier anslår at 5% av disse utvikler betydelig jernoppbygning (1). C282Y heterozygote kan ha moderat forhøyet jernlager, men sjelden symptomgivende med mindre andre faktorer bidrar til sykdommen, f. eks regelmessig jerntilskudd. ( 1 ) H63D heterozygote har samme risiko som normalbefolkningen. (10 )

*Fenotypen* påvirkes av kjønn (større risiko for symptomutvikling hos menn pga kvinners beskyttelse fra menstruasjoner og graviditeter) og miljøfaktorer, særlig alkoholmisbruk og jerninntak, som forverrer tilstanden. Omvendt kan man tenke seg at blodtap fra f. eks kronisk magesår eller blodgiving beskytter.

HH oppfyller flere krav som *screeningskandidat* ( høy prevalens, effektiv intervensjon, enkel test ved bruk av beregnet jernmetning), men klinisk penetrans må klarlegges før et screeningsprogram kan være aktuelt. En slik kartlegging er i praksis ikke gjennomførbart, da man måtte gjøre en stor longitudinell befolkningsundersøkelse som inkluderer både fenotyper og genotyping. Dersom risikoen for utvikling av kliniske symptomer er så lav som enkelte studier anslår, vil screening i form av genotyping ikke være aktuelt. Screening på jernparametre ( TIBC og jern, eventuelt ferritin ) kan imidlertid være aktuelt, f. eks. i forbindelse med folkehelseundersøkelser eller hos allmennlegen som diskutert i HUNT (2).

*Arvegangen* ved arvet hemokromatose er autosomt recessiv. Det betyr at begge foreldre må ha mutasjonen for at barnet skal bli homozygot. Søskene av pasienten har 25% risiko for å være homozygot. Risiko for pasientens barn er 5-8% ( dersom partners bærerstatus er ukjent). Genetisk testing anbefales av 1. grads slektninger. Dersom pasienten har flere barn kan det lønne seg å teste partner; dersom denne ikke har mutasjonen er det unødvendig å teste barna.

### **Klinikk:**

Den klassiske triade ved HH er levercirrhose, diabetes mellitus og bronseaktig hudfarge, men dette ses sjelden fordi man som regel kommer tidlig i gang med behandling.

De vanligste symptomene er ukarakteristisk tretthet og slapphet. Depresjon, vekttap, impotens/ nedsatt libido er andre vanlige plager. Mange har muskelsmerter og leddsmerter. (Hvorfor mange kvinner feilaktig får diagnosen fibromyalgi først). Typisk er kronisk artrose i 2. og 3. MCP- ledd, hvilket fører til ” a painful handshake ”. Andre ledd kan også affiseres,



for eksempel knær, ankler, hofter og handledd. Pasienten kan også være asymptomatisk. Følgetilstander ved ubehandlet sykdom er hypothyreose, nedsatt glukosetoleranse/ diabetes mellitus, hypogonadotrop hypogonadisme, arrytmier, cardiomyopati, artritt, osteoporose, leverfibrose- og cirrhose med økt risiko for hepatocellulært carcinom.

Kliniske funn er tegn til artrose, palpasjonsømheter i muskulatur/ abdomen, hepatomegali og testisatrofi. Ved tidlig diagnose kan pasienten være uten kliniske funn. Ved langt kommet sykdom ser man funn som følge av organkomplikasjoner, for eksempel leverparadigmae, bronseaktig hudfarge og følgetilstander av diabetes mellitus.

### **Diagnostikk/ utredning:**

Mistanke om diagnosen hereditær hemokromatose kan oppstå på flere måter:

Ved utredning for symptomer, ved tilfeldig funn ved blodprøve hos egen lege, tilfeldig som blodgiver eller pga genetisk undersøkelse fordi slektning har sykdommen. Ofte oppdages forhøyede jernparametre paradoksalt nok når man mistenker jernmangel på grunn av symptomer som man også ser ved anemi. De vanligste symptomer ved hemokromatose er uttalt tretthet, depresjon, muskel- og leddsmerter.

Andre symptomer og tegn som bør reise mistanke om hereditær hemokromatose er symmetrisk seronegativ artritt, DM, hjertesvikt, dilatert cardiomyopati, arrytmier, impotens og infertilitet, dessuten vedvarende patologisk forhøyede leverfunksjonsprøver.

Man bør mistenke hemokromatose ved gjentatt forhøyet transferrinmetning  $> 45-50\%$  ( $s\text{-jern}/\text{TIBC} \times 100\%$ ) i fastende blodprøve. Ofte ses også forhøyede ferritinverdier, men tidlig i forløpet kan ferritin ligge innenfor normalområdet. Transferrinmetningen stiger altså før ferritin og er en mer sensitiv parameter. Man må dessuten være oppmerksom på ferritins funksjon som akutfaseprotein og at transferrin oppfører seg som et inverst akutfaseprotein.

Neste skritt er gentest for de to vanligste mutasjoner ved hereditær hemokromatose. Dersom pasienten er homozygot for C282Y eller compound heterozygot, er diagnosen klar. Ved negativ gentest eller hvis pasienten er heterozygot for C282Y- mutasjonen kan det bli nødvendig med radiologisk tilleggsundersøkelse/ leverbiopsi for verifisering av diagnosen.

Videre hører det med å kontrollere stoffskifteprøver, kjønnshormoner, glukosetoleranse, HbA1c og leverfunksjonsprøver, samt radiologiske rutineundersøkelser ( røntgen thorax og

ultral lyd lever ) for å utrede eventuelle organkomplikasjoner. Leverbiopsi tas ved mistanke om fibrose/ cirrhose. Alkoholanamnese og eventuelt jerntilskudd er viktig å kartlegge.

### **Differensialdiagnoser:**

De viktigste differensialdiagnoser til HH er sekundær hemokromatose (hemosiderose) av ulike årsaker (høyt jerninntak, multiple blodtransfusjoner på grunn av annen blodsykdom), alkoholisk leversykdom og porfyria cutanea tarda.

### **Parakliniske undersøkelser:**

#### **Radiologiske undersøkelser:**

Røntgen thorax tas rutinemessig for bedømmelse av hjertestørrelse.

CT lever viser økt levertetthet, dessuten økt forskjell i tetthet mellom lever og milt enn i normalbefolkningen. Brukes mest som et supplement når leverbiopsi er kontraindisert. CT er imidlertid ikke sensitiv nok til å påvise tidlig hemokromatose ( ferritin < 1000 ). CT kan være falskt negativ ved samtidig overvekt pga steatose i leveren. Levertetthet > 80 Hounsefield enheter gir mistanke om hemokromatose og bør lede til videre utredning.

Røntgen skjelett/ ledd: vanligste funn er subchondral artropati og chondrocalcinose.

UL lever: rutineus på grunn av den økte risikoen for hepatocellulært carcinom.

MR lever: foreløpig ikke sensitiv nok.

#### **Leverbiopsi:**

Perkutan leverbiopsi var tidligere diagnostisk gullstandard. I dag tas biopsi stort sett ved mistanke om fibroseutvikling, dvs. ikke for diagnostikk men av prognostiske årsaker. Leverbiopsi er en invasiv prosedyre som pga komplikasjoner, f. eks blødning, ikke bør utføres ved lav risiko for fibrose; samtidig er det svært viktig å oppdage fibrose pga oppfølging med tanke på cirrhose- og hepatomutvikling. I praksis tas leverbiopsi ved manglende normalisering av leverenzymmer etter normalisering av jernparametre, ved klinisk mistanke om fibrose eller ved behov for medikamentell behandling som kan være levertoksisk. Man kan

også ta leverbiopsi av diagnostisk årsak ved negativ gentest dersom man klinisk mistenker HH.

### **Behandling:**

Behandlingen består i regelmessig venesectio. Vanligvis tappes 450-500 ml blod en gang hver eller annenhver uke i inntil normalisering av jernverdier. Ved hver venesectio fjernes 200-250 mg jern. Man tar vanligvis ut ca. 4 g jern, ved behov for mer tappes pasienten ytterligere.

(11). Målet er ferritin <50 så lenge hb ikke kommer under nedre referanseområde. Pasientene tappes ofte til de utvikler lett jernmangelanemi. Deretter vedlikeholdstapping 4-8 x per år for å holde ferritin <50. Hb følges med som mål på toleranse av behandlingen, ferritin brukes som mål på effekt. Tappeprogrammet tilpasses individuelt etter hvor høye jernparametre pasienten har i utgangspunktet og etter toleranse for behandlingen. Behandlingen kan utføres ved det lokale legekantoret dersom de har ressurser til det.

Desferal brukes hvis venesectio er kontraindisert, men er mindre effektivt. Homozygote uten jernavleiring følges opp med årlig ferritinmåling for å vurdere eventuelt behov for venesectio. Man behandler også asymptomatiske pasienter forebyggende.

Hemokromatosepasienter kan brukes som blodgivere dersom de ellers oppfyller blodbankens krav for blodgivere. (Praksis for dette varierer fra sted til sted . Ved UNN benytter man dem som tilfredstillende kravene som blodgivere dersom de ønsker det selv.)

Pasientene bør ha et moderat alkoholforbruk og avstå fra jern- og C- vitamintilskudd. Kostholdsendring er ikke nødvendig så lenge de tappes regelmessig, men de bør redusere inntak av rødt kjøtt til 1-2 x i uken.

### **Forløp- prognose:**

Dersom behandling starter før utvikling av levercirrhose/ DM/ cardiomyopati er leveutsikter omtrent lik som for normalbefolkningen.

En del plager bedres ved venesectio, som tretthet, depresjon og hudpigmentering; dessuten forhindres progresjon. Plager som har vist seg å være nokså irreversible er bla. leddplager og impotensproblematikk ( forbedring av sistnevnte ved konsekvent venesectio er dog beskrevet (12) ). Leverfibrose kan stagnere, eventuelt forbedres noe. DM og cardiomyopati kan forbedres. Ubehandlet har HH pasienter en betydelig overdødelighet av levercirrhose og

levercancer. Generelt gjelder at tidlig diagnose og behandlingsoppstart bedrer prognosen. Høy alder og høye jernverdier ved diagnosen reduserer sjansen for bedring/reversering av plagene, selv ved behandling.

## **Materiale og metode**

Utvalget består av 31 pasienter med HH, alle med ulike kliniske symptomer. Av disse er 16 kvinner og 15 menn. Pasientene har vært utredet og behandlet ved medisinsk poliklinikk, UNN i tidsperioden vår 1999 - sommer 2003. Alle har fått diagnosen verifisert ved gentest. 30 av pasientene er homozygote for C282Y- mutasjonen. 1 av pasientene er heterozygot for samme mutasjon, men har i tillegg tatt leverbiopsi som viser forandringer forenlig med hemokromatose.

Pasientene i utvalget er enten nydiagnostiserte eller rehenvist etter å ha falt ut av systemet og vært ubehandlet en periode. Kravet var at pasienten i tillegg til positiv gentest hadde forhøyet jernmetning >50% og/ eller forhøyet ferritin på >300 mikrog/L for menn og >200 mikrog/L for kvinner ved inklusjonstidspunktet. Dette gjelder også 4 pasienter (2 kvinner og 2 menn) som tidligere hadde vært nedtappet. Det var ikke mulig å finne nøyaktige opplysninger om tapping og jernverdier hos 1 pasient som derfor ble ekskludert.

Data er innhentet ved gjennomgang av pasientjournalnotater og tapperegistreringsskjema fra medisinsk poliklinikk og i enkelte tilfeller ved samtale med pasienten. Medisinsk poliklinikk begynte i 1999 å føre tappeskjema hvor antall tappinger og volum blod ved hver tapping blir registrert. Dette gjør det enklere å få nøyaktige opplysninger om tapping for hver enkelt pasient.

En rekke kliniske og klinisk-kjemiske parametre ble registrert før behandlingsstart. I tillegg ble tappevolum og jernparametre registrert etter at pasienten var nedtappet. (Se nedenfor)

### **Klinisk kjemiske parametre:**

#### **Før behandlingsstart:**

p-jern (mikromol/L)

p- ferritin (mikrog/L)  
beregnet jernmetning (%)  
s- TIBC (mikromol/L)  
hemoglobin (g/dl)  
leverfunksjonsprøver ( ASAT, ALAT, GGT, ALP (alle U/L))  
HbA1c (%)  
p- glukose (mmol/L)  
stoffskifteprøver (s- FT4 (pmol/L) og s-TSH (mIU/L) )

Etter behandling:

beregnet jernmetning (%)  
p- ferritin (mikrog/L)  
hemoglobin (g/dl)  
totalt blodvolum tappet (ml)

**Kliniske parametre/ andre:**

Før behandlingsstart:

bakgrunn for diagnose : tilfeldig funn hos primærlege/ mistanke pga symptomer/  
familiescreening/ blodgiver  
symptomer : depresjon og/eller fatigue (egenrapportert av pasient)/  
leddsmerter/ muskelsmerter / nedsatt libido/ abdominalsmerter/  
asymptomatisk  
kliniske funn : hovne ledd/ muskelsmerter/ palpasjonsøsm abdomen og/ eller  
hepatomegali/ testisatrofi/ ingen  
radiologiske undersøkelser : UL lever/ CT lever/ MR lever/ røntgen thorax/ røntgen skjelett  
leverbiopsi

Opplysningene ble registrert i microsoft excel.

De kliniske parametrene ble kun deskriptivt beskrevet under resultatdelen fordi jeg ikke hadde gode nok data på disse. For eksempel måtte man ha fulgt et standardisert skjema for

undersøkelse og anamnese ved første polikliniske konsultasjon for å kunne være sikker på at alle symptomer og funn er blitt registrert. Det er heller ikke alle som har blitt undersøkt radiologisk eller med leverbiopsi. De klinisk- kjemiske parametrene andre enn jernparametre er også deskriptivt beskrevet. Det er stort sett ikke gjort videre analyse på disse, da materialet er for lite.

Jernparametrene er registrert før behandlingsstart og etter at pasienten er nedtappet. To pasienter, begge menn, var ikke nedtappet ved analysetidspunktet og deres jernparametre etter behandling kunne derfor ikke inkluderes. Grensen for nedtapping er satt til jernmetning på  $\leq 50\%$  og/ eller ferritin  $<200$  for kvinner og  $<300$  for menn.

Jernparametrene er sett i sammenheng med kjønn, alder ( $>49/ <50$  år) og volum tappet ( $>7000/ <7000$  ml). Verdien  $7000$  ml ble valgt da det er vanlig å ha som behandlingsmål å skulle tappe  $4$  g jern, hvilket tilsvarer et blodvolum på ca  $7000$  ml. Analysen er gjort ved hjelp av kji- kvadrattest for  $2 \times 2$  tabell i Epi Info 6, og ved hjelp av Fisher Exact- test når estimert verdi i en kolonne er  $<5$ . Enkelte parametre er analysert i SAS- programmet med multivariattesten proc anova. De kontinuerlige variablene er dikotomisert for å kunne brukes i en kji- kvadrattest for  $2 \times 2$ - tabell. Man mister da noe informasjon, men det blir mulig å beregne prosent for hver gruppe, samtidig som eventuelle sammenhenger mellom variablene kan analyseres.

## **Resultater**

### **Kliniske parametre:**

I utvalget er det  $16$  kvinner og  $15$  menn. Gjennomsnittlig alder ved inklusjonstidspunktet er totalt  $48$  år, for kvinner  $49,2$  år (spredning  $24-83$  år) og for menn  $46,9$  år (spredning  $31-72$  år). Det er ingen signifikant aldersforskjell.

Hos  $13/31$  er diagnosen stilt etter tilfeldig funn (avvikende jernverdier ved blodprøve) hos primærlege. Symptomer som ga mistanke om HH er bakgrunn for diagnosen hos  $10/31$ .  $8/31$  er oppdaget ved familiescreening, av disse hadde  $3$  symptomer i tillegg som ga mistanke om tilstanden. Ingen av pasientene i utvalget er oppdaget som blodgivere. **Se tabell 1.**

**Tabell 1.** Bakgrunn for diagnose

Bakgrunn for diagnosen	Antall
Symptomer	10 (32%)
Tilfeldig funn hos primærlege	13 (42%)
Familiescreening	8 (26%)
Blodgiver	0 (0%)

Før behandling rapporterte pasientene om følgende symptomer: 17/31 hadde plager i form av depresjon og/ eller fatigue (basert på pasientens egen opplysning om psykisk helse, ingen depresjonsskjema er brukt). Leddsmerter ble rapportert av 20 og muskelsmerter av 7 pasienter. 6/31 hadde symptomer i form av abdominalsmerter og 5/31 nedsatt libido. Fem pasienter var asymptomatiske. Ingen rapporterte om endret hudfarge. Mer enn ett symptom ble rapportert av 17/31. **Se tabell 2.** Ved testing på eventuell forskjell mellom kvinner og menn for symptomer viser kjiqvadrat en mulig forskjell når det gjelder depresjon. Flere menn enn kvinner har oppgitt depresjon som symptom (  $p=0,045$  ). Yates korreksjon gir imidlertid ikke-signifikant verdi med  $p=0,1$ .

**Tabell 2.** Symptomer før behandling hos kvinner og menn.

Symptom	Kvinner	Menn
Depresjon/fatigue	6 (37,5%)	11 (73,3%)
Abdominalsmerter	1 (2,3%)	5 (33,3%)
Leddsmerter	9 (56,2%)	11 (73,3%)
Muskelsmerter	5 (31,2%)	2 (13,3%)
Redusert libido	0 (0%)	5 (33,3%)
>1 symptom	8 (50%)	7 (46,7%)
Asymptomatisk	3 (18,8%)	2 (13,3%)

Ved klinisk undersøkelse fant man hovne ledd hos 6, muskelsmerter ved palpasjon hos 4, palpasjonsøsm abdomen og/ eller hepatomegali hos 6. Tre av pasientene hadde mer enn ett funn. Hos 21/31 pasienter var det ingen kliniske funn. Testisatrofi er ikke rapportert hos noen menn.

**Se tabell 3.**



**Tabell 3.** Kliniske funn hos kvinner og menn før behandling.

Klinisk funn	Kvinner	Menn
Hovne ledd	6 (37,5%)	0 (0%)
Palpasjonsørm muskulatur	2 (12,5%)	2 (13,3%)
Palpasjonsørm abdomen/hepatomegali	2 (12,5%)	3 (20%)
Testisatrofi	-	0 (0%)
> 1 funn	3 (18,8%)	0 (0%)
Ingen funn	10 (6,3%)	11 (73,3%)

Andre sykdomstilstander som kan ses som følgetilstand ved HH ble også registrert . I utvalget var det 4/31 pasienter som hadde røntgenologisk påvist artrose. To pasienter hadde påvist leverfibrose/ cirrhose ut fra biopsi, begge menn. Hypogonadisme/ nedsatt seksualfunksjon er registrert hos 3/31, alle menn. To menn hadde kjent arrytm. En mann hadde kjent DM. Osteoporose er registrert hos 2 kvinner og hypothyreose hos en kvinne og en mann. 4 av pasientene hadde mer enn en følgetilstand. I utvalget hadde 20/31 (64,5%) pasienter ingen påvist organpåvirkning.

Røntgen thorax gjøres som rutineundersøkelse på HH- pasienter og er utført på 23/31 pasienter, alle med normale funn. Ultralyd lever er gjort på 21/31. Av disse var det funn hos 3 i form av økt ekkogenesitet og 1 med steatose. CT lever er gjort på 4 pasienter, to av disse var normale og de andre to viste økt attenuasjon. To pasienter har gjennomgått MR- undersøkelse av lever. Av disse var en normal og en hadde betydelig redusert signal på grunn av

jernavleiring. 4/31 pasienter har tatt røntgen av håndledd/ ankler, alle viste artroseforandringer. Fem av pasientene har ikke tatt noen radiologiske unders kkelser. Det ble tatt leverbiopsi av 12 personer, 9 av disse er menn. En av biopsiene viste fibrose og en viste cirrhose, begge var fra mannlige pasienter. De resterende 10 hadde alle mild til moderat jernavleiring i leverbiopsi.

### **Klinisk kjemiske parametre ( f r behandling ):**

HbA1c er normal hos alle pasientene som har tatt prøven; hos de resterende 5 var p- glukose normal. Leverfunksjonspr vene er stort sett normale: ASAT er lett forhøyet hos 3 personer ( høyeste verdi 56 ), ALAT lett forhøyet hos 8 personer ( høyeste verdi 132 ), GGT lett forhøyet hos 3 personer ( høyeste verdi 92 ) og ALP lett forhøyet hos 3 personer ( høyeste verdi 443 ). Stoffskiftepr ver var innenfor referanseområdet hos alle pasientene i utvalget. Når det gjelder hemoglobin hadde en kvinne forhøyet verdi. Ingen hadde hemoglobinnivå under nedre referanseområde.

### **Jernparametre:**

**Tabell 4.** Antall kvinner med ferritin over 300 og 400 fordelt etter alder >49/<50 år.

	Kvinner > 49 �r	Kvinner <50 �r	Testresultat
Ferritin >300 (mikrog/L)	6	3	Kjikkvadrat: p= 0,036 Fisher Exact:p=0,054
Ferritin >400 (mikrog/L)	6	1	Kjikkvadrat:p= 0,002 Fisher Exact:p=0,005

**Tabell 5.** Jernparametre før og etter behandling.

Gjennom- snittlig verdi ( spredning )	Totalt		Kvinner		Menn	
	Før behandling	Etter behandling	Før behandling	Etter behandling	Før behandling	Etter behandling
Alder (år)	48 (24-83)		49,2 (24-83)		46,9 (31-72)	
p- ferritin (mikrog/L)	641,8 (45-2253)	58,9 (8,0-235)	622,7 (139-2253)	41,6 (8-98)	662,1 (45-1112)	80,3 (8-235)
Beregnet jernmetning %	81,6 (35,3-123)	32,8 (5-54,5)	85,7 (62,5-123)	30,6 (5-54,5)	77,2 (35,3-100)	35,4 (18-52)
Hemoglobin (g/dl)	14,5 (12,6-17,1)	14,5 (12,6-17,1)	14,1 (12,6-17,1)	12,9 (10,6-15,3)	15,0 (13,9-16,8)	13,6 (12,3-16,3)

1) **Ferritin:** Gjennomsnittlig ferritin totalt for kvinner og menn er 641,8 mikrog/L (spredning 45,0- 2253,0) før behandling. For kvinner er gjennomsnittet 622,7 (139,0- 2253,0) og for menn 662,1 (45,0- 1112,0). **Se tabell 5.** Testresultat ved multivariatanalyse viser ingen signifikant forskjell mellom kjønnene for gjennomsnittlig ferritinverdi før behandling. Ved kjikvadrattest fant man at flere menn enn kvinner har ferritinverdier >400 (p = 0,045). Ved forskyvning til ferritin >/<300 og >/<700 er det imidlertid ingen signifikant forskjell. Jeg fant ingen aldersforskjell for ferritin for kvinner og menn samlet, heller ikke for kun menn. For kvinner ble det vist en forskjell i ferritinverdier etter alder: flere kvinner >49 år

har ferritin >300 ( $p = 0,036$ , Fisher Exact: 0,054). Ved test for ferritin >400 gir også Fisher Exact signifikant resultat (kvikvadrat:  $p = 0,002$ , Fisher Exact:  $p = 0,005$ ). **Se tabell 4.** Etter behandling er gjennomsnittlig ferritinverdi totalt 58,9 (spredning 8,0- 235, ). For kvinner er gjennomsnittet 41,6 (8,0 – 98,0) og for menn 80,3 (8,0- 235,0). **Se tabell 5.**

2) **Jernmetning:** Jernmetning totalt for kvinner og menn er gjennomsnittlig 81,6% med minste verdi 35,3% og maksverdi 123%. For kvinner er gjennomsnittlig jernmetning 85,7% (spredning 62,5- 123) og for menn 77,2% ( 35,3-100). Kvikvadrat viste ingen kjønnsforskjeller eller aldersforskjeller når det gjelder jernmetningsverdi før behandling. Etter behandling er gjennomsnittlig jernmetning for begge kjønnene totalt 32,8 % (5,0- 54,5). For kvinner er gjennomsnittet 30,6% (range 5,0- 54,5) og for menn 35,4% (18,0- 52,0). **Se tabell 5.**

3) **Hemoglobin:** Før behandling er gjennomsnittlig hemoglobinverdi totalt 14,5 g/dl (spredning 12,6- 17,1). For kvinner er gjennomsnittet 14,1 (12,6- 17,1) og for menn 15,0 (13,9- 16,8). Etter behandling er totalt gjennomsnitt 13,2 (range 10,6- 16,3). For kvinner 12,9 (10,6- 15,3) og for menn 13,6 (12,3- 16,3). **Se tabell 5.**

4) **Tappevolum:** Gjennomsnittlig tappevolum for å komme ned i normalverdier for jernmetning og/ eller ferritin er totalt 7226,6 ml for begge kjønn (spredning 1588- 28120 ml). For kvinner er gjennomsnittlig tappevolum 7245,8 ml (1588- 28120 ml) og for menn 7202,9 ml (2250- 23500 ml).

Testanalyse viste ingen signifikante forskjeller for kjønn, alder eller jernmetning når det gjelder volum tappet ved testing for volum  $>/< 7000$  ml og jernmetning  $> 79\% /< 80\%$ . Ved testing av eventuell sammenheng mellom ferritinverdi og volum tappet finner man en signifikant forskjell mellom dem som har ferritinverdier  $>/< 200$  og tappevolum. (Fisher Exact:  $p = 0,045$ ). Det er altså flere som må tappe over 7000 ml blant dem som har ferritinverdier over 200. Resultatet reproduseres med høyere signifikansnivå for ferritinverdier på  $>300$  og opp. (For ferritin  $>300$  :  $p = 0,006$ )

## Diskusjon

Dette er en populasjon av hemokromatosepasienter som har høy penetrans for forhøyede jernparametre.

Når man ser bort fra jernparametrene var det i dette materialet få funn av patologiske prøvesvar og organpåvirkning. Leverfunksjonsprøver, HbA1c og stoffskifteprøver var stort sett innenfor referanseområdet. Det er registrert få funn ved de radiologiske undersøkelsene som er gjort, men det må påpekes at UL lever, som ble gjort hos 1/3 av pasientene, er lite sensitiv som screening for leverpatologi. Over halvparten av utvalget hadde symptomer ved diagnosetidspunktet. Depresjon/ fatigue og leddsmerter er de hyppigst rapporterte symptomer blant pasientene, hvilket er diffuse symptomer som kan føre til forsinket diagnosestilling. Testing på kjønnsforskjeller gir ingen signifikante verdier, men kan indikere en forskjell mellom kvinner og menn når det gjelder symptomet depresjon, hvor flere menn enn kvinner har symptomet. Et større materiale ville kunne påvise en eventuell reell forskjell.

De få som har organpåvirkning annen enn leverpatologi kan man ikke si om er sekundært til HH da materialet er for lite. Relativt få kliniske funn og tegn til organpåvirkning skyldes at man i dag som regel kommer tidlig til med behandling. En viktig årsak til tidlig diagnostisering er familiescreening av 1. grads slektninger.

Gjennomsnittsalder er i dette materialet litt høyere for kvinner men ikke signifikant. En eventuell reell aldersforskjell ville kunne forklares med senere symptomdebut hos kvinner pga beskyttende faktorer (menstruasjon, svangerskap).

Det er ingen sikker kjønnsforskjell for ferritinverdier. Dette skyldes at utvalget består av en pasientpopulasjon. I en normalpopulasjon ville man forvente å finne en forskjell. Materialet er dessuten for lite til å vise eventuelle kjønnsforskjeller. Totalt fant jeg ingen aldersforskjell for ferritinnivåer, heller ikke for kun menn. Det kan se ut til at ferritinnivået er høyere hos kvinner >49 år i utvalget. Dette kan skyldes sammenheng mellom sen diagnostisering og jernopphopning. I tillegg er dette kvinner som har kommet i menopause og derfor ikke lenger har naturlig blodtap. Menn vil også ha økende ferritinverdier med alder men raskere progresjon på grunn av manglende naturlig blodtap.

Gjennomsnittlig tappemengde på rundt 7200 ml stemmer godt overens med teorien at man skal ta ut 4 g jern, tilsvarende et blodvolum på ca 7000 ml, før vedlikeholdsbehandling kan starte.

Ved testing av sammenheng mellom ferritinverdi før behandling og totalt blodvolum tappet fant man en signifikant forskjell i tappevolum  $>/< 7000$  ml for ferritin  $>/< 200$ . Blant dem som hadde ferritin  $>200$  er det flere som måtte tappes for  $> 7000$  ml, enn blant dem med ferritin  $<200$ . Forklaringen kan være at dette er en pasientpopulasjon med høye ferritinverdier i utgangspunktet. Jernparametrene har hos de fleste vært høye i flere år før behandlingsstart, på tross av at gjennomsnittsalderen ikke er spesielt høy. Det vil si at de har stor parenchymatøs jernavleiring og må tappe større blodvolum for at jernparametrene skal normaliseres.

Samme analyser som for ferritin kunne ikke gjøres for jernmetning da det ikke var mulig å dele inn i nivåer. De aller fleste hadde svært høy jernmetning på rundt 70- 80%. Dette har sammenheng med at jernmetningen stiger før ferritin ved HH.

Det må bemerkes at på grunn av små grupper i materialet vil de statistiske analyser gi manglende styrke.

## **Konklusjon**

Dette pasientmaterialet har høy forekomst av symptomer men har ikke utviklet sykdommer relatert til HH. Forklaringen er at gjennomsnittsalderen ikke er spesielt høy. Dette bekrefter at pasienter som har HH både genotypisk og fenotypisk ikke utvikler følgesykdommer ved tidlig oppstart av behandling. Hos HH- pasienter med høye ferritinverdier må man tappe større blodvolum for å få normalisert jernparametrene enn hos dem med lavere ferritinverdier, hvor det ikke har skjedd like stor jernavleiring i organer. Jernavleiring fører til organskade og symptomer. Kommer man tidlig til med diagnostisering og behandling, forebygger man jernavleiring, morbiditet og mortalitet. Derfor er det svært viktig med familiescreening i form av gentest av 1. gradsslektninger til pasienter med HH.

## Referanser

1. Undlien D, Borch- Ionsen B, Bell H. Hemokromatose- en medisinsk utfordring. Norsk hemokromatoseforbund, Oslo januar 2001.
2. Asberg A, Hveem K, Ellekjtev E, Kannelonning K, Fjosne U, Halvorsen TB, Smethurst HB, Sagen E, Bjerve KS. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36 (10): 1108-1115.
3. Bell H, Raknerud N, Try K, Rostad B, Leivestad T. Klinisk erfaring med tidlig hemokromatose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 1704-1708.
4. Beutler E, Felliti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G->A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211-218.
5. Distante S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. High prevalence of the Hemochromatosis- Associated Cys282-Tyr HFE Gene Mutation in a Healthy Norwegian Population in the City of Oslo, and Its Phenotypic Expression. *Scand J Gastroenterol* 1999; 5: 529-534.
6. Vautier G, Murray M, Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: detection and management. *MJA* 2001; 175: 418-421.
7. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC-class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat genet* 1996; 13: 399-408.
8. Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, Garuti C, Conte D, Cassanelli S, Fraquelli M, Sardini C, Vasta F, Gasparini P. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 725-732.
9. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl Med J* 1999; 341: 718-724.
10. Burke W, Press N, McDonnell SM. Hemochromatosis: genetics helps to define a multifactorial disease. *Clin Genet* 1998; 54: 1-9.
11. Sherlock S, Dooley J. Diseases of liver and biliary system 1997, kap. 21.
12. Hamer OW, Gnad M, Schoelmerich J, Palitzsch K-D. Successful treatment of erectile dysfunction and infertility by venesection in a patient with primary haemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 985-988.