

# GENETISK SCREENING AVSLÖJAR HEMOKROMATOS

## Järnorsakade organskador kan förebyggas

I år är det 50 år sedan den första patienten med idiopatisk eller genetisk hemokromatos (GH) fick behandling med intensiv åderlätning, flebotomi [1]. Det är också 50 år sedan Carl Bertil Laurell (tillsammans med dåvarande latido-centen Gerhard Benz) gav namnet transferrin åt det järntransportprotein han upptäckt [2]. En förhöjd järnmättnad av detta serumprotein är en tidigt uppträdande förändring vid GH och en förutsättning för abnorm järnupplagring i parenkymatösa organ. Järnupplagringens storlek blev lätt att mäta när serumferritinmetoden togs i bruk 1972.

Nu hade man biokemiska metoder som tillät screeningundersökningar i större skala. Behovet ansågs dock ringa, eftersom man betraktade sjukdomen som ovanlig, särskilt i England och Skandinavien. När man 1975 diskuterade eventuella risker med en generell järnberikning av kosten ansågs dessa obefintliga, utom för de »mycket enstaka personer i vårt land som t ex har idiopatisk hemokromatos» [3].

### Är genen »äkta»?

I det järnfattiga Jämtland, där transferrinmättnad (S-järn/S-TIBC $\times$ 100) varit en laboratorierutin sedan 1970, fann vi att hemokromatos inte var så ovanligt som vi trott. Vi startade också screeningstudier [4].

Detta år (1975) visade Simon och medarbetare att man skulle komma att finna hemokromatogenen i trakten av HLA-locus (human leucocyte antigen), ett genkomplex på 6:e kromosomens korta arm [5]. Det skulle dock dröja 21 år innan man fann den [6]. Detta stora genombrott finns redovisat i artikeln av Beckman och Beckman i detta nummer av Läkartidningen. Även om det fortfarande råder någon osäkerhet om genens »äkthet» råder inget tvivel om att vi fått

ett värdefullt genetiskt test med hög specificitet och med nära 90 procents sensitivitet också i svenska material [7, 8].

### En ung punktmutation

Beckman och Beckman fann att mutationen finns hos 7,5 procent av befolkningen i norra Sverige, vilket skulle motsvara att 0,5 procent är homozygoter. I en färsk studie från Oxford finner man samma höga genfrekvens i Norge, Island och England. Danmark och Irland hade till och med högre siffror [9]. Mutationen saknades i prov från Afrika, Asien och Australiens ursprungsbe-folkning.

Denna punktmutation är ung och antas ha inträffat för 60 generationer sedan, dvs för ca 1 200 år sedan, hos en person av keltiskt ursprung med HLA-typen A3 [10]. Tidpunkten motsvarar tidig vikingatid och distributionen av mutationen gör att vikingarnas roll knappast kan negligeras [11].

Man kan också ställa sig frågan: Hur kan en abnorm gen bli så vanlig? Detta beror sannolikt på att den givit bäraren fördelar. Kvinnor med mutationen kunde absorbera järn bättre från en bristfällig kost och kunde föda flera barn [12]. Det kan också synas underligt att en sjukdom som tett sig så extremt ovanlig nu avancerat och blivit den vanligaste recessivt ärftliga sjukdomen i populationer från nordvästra Europa och bland dessas ättlingar i USA, Kanada och Australien [13].

### Screening motiverad

På Sveriges medicinkliniker var ca 500 fall av hemokromatos kända under 1980-talet [4]. Nu beräknar Beckman och Beckman att 500 individer i en population av 100 000 skulle vara homozygoter och därmed riskera allvarlig sjukdom. Detta betyder att många fall går oupptäckta och, som författarna påpekar, att därmed hemokromatos är ett tillstånd lämpligt för screening; dessutom uppfyller det WHO:s kriterier:

a. Tillståndet kan med tillförlitliga test upptäckas tidigt i presymtomatisk fas.

b. Det finns en effektiv, billig behandling, som

c. radikalt kan ändra sjukdomens förlopp till det bättre.

Beckman och Beckman förordar nu en relativt tidigt insatt genetisk screening, med uppföljande kontroll av järnstatus, men påpekar att kostnadsaspekten kan utgöra ett hinder. Fördelen med ett gentest jämfört med ett biokemiskt test som transferrinmättnad (TS) är specificiteten och en sensitivitet på 90 procent. Nackdelen är, som sagt, kostnaden. Idag kostar ett gentest, »home kit», 68 dollar i USA. Adams har nyligen jämfört gentestet med ett biokemiskt test (TS plus serumferritin) i en tänkt screening av blodgivare [14]. Om gentestet kostar 10 US-dollar innebär det fördelar. Blir kostnaden över 20 dollar blir blodgivarscreening över huvud taget ej längre kostnadseffektiv, vilket man tidigare kunnat visa [15].

Problemet med dylika beräkningar är att man inte vet hur svår sjukdomen skulle ha blivit om den inte hade upptäckts. Beckman och Beckman antar att majoriteten av homozygoterna kommer att utveckla allvarlig klinisk sjukdom. Det är tveksamt om det är så. Variationen i kliniskt uttryck och svårighetsgrad är utomordentligt stor och kan inte förklaras enbart av kön, blodgivning och kostvanor. Lindrigare fall är vanligare än vi trott. Bronsdiabetes är så ovanlig att termen egentligen borde utgå.

### Regionala skillnader

Det kan också föreligga regionala skillnader i sjukdomens prevalens enligt de omkring 15 screeningstudier som gjorts som visat högre förekomst i norra Sverige men lägre i Finland och i Skåne [4, 16, 17]. (I den tidigare nämnda Oxfordstudien saknades mutationen i prov från vår östra granne, som genetiskt befinner sig på stort avstånd från oss.)

Det har också rätt olika uppfattningar om hur resultaten skall tolkas [4, 18]. För närvarande pågår screening av befolkningen i södra Västerbotten [Gunnel Jansson, pers medd, 1996]. Värld-

### Författare

K SIGVARD OLSSON

docent, överläkare, division B, Medicin, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset/Mölndal.

dens hittills största screeningundersökning, Helseundersökning Nord Trøndelag (HUNT), pågår i Nordtrøndelag och omfattar över 100 000 människor.

För närvarande torde gentestet ha sin största betydelse som bekräftande diagnostikum vid biokemisk screening av exempelvis värnpliktiga. Vid en tidigare sådan studie i mellersta Norrland omfattande 4 000 värnpliktiga fann vi att 0,4 procent var sannolika homozygoter [19]. Leverbiopsi som definitivt diagnostikum kunde inte genomföras av etiska skäl, annat än på dem som redan fått en leverpåverkan. Gentestet skulle här ha varit utomordentligt värdefullt som bekräftande diagnostikum.

### Blodgivare lämplig grupp för screening

Blodgivare är en annan grupp som kan vara lämplig för screening [4]. Biokemiska järntest kan avslöja vilka (kvinnor) som är olämpliga givare på grund av järnbrist. Man kan också identifiera unga, ännu friska individer med misstänkt hemokromatos, där uppföljande gentest kan bekräfta diagnosen. Man behöver alltså inte göra någon uppföljande leverbiopsi. Eftersom detta blod accepteras för transfusion i vårt land har man här en idealisk situation. Blodcentralen får en superbloodgivare, som i sin tur undviker framtida organskador orsakade av järn.

Blodcentraler har också ett särskilt ansvar att upptäcka GH-givare, eftersom järntabletter utdelas rutinmässigt efter tappning. Vi har sett åtminstone en givare som synes ha accelererat i sin hemokromatos, trots blodgivning, genom ett samvetsgrant järntablettätande.

Givetvis skall undersökning av system till varje nyupptäckt GH-individ göras. Biokemiska test (TS plus serumferritin) har tillräcklig sensitivitet och specificitet för detta. Här kan gentestet komma till användning om man överväger provtagning på barnen. Om man till probanden saknar mutationen behöver barnen knappast undersökas. De är heterozygoter och riskerar knappast att utveckla organskada orsakad av järn enligt en stor undersökning av mer än 1 000 heterozygoter [11].

### Fenotypiska test framför genotypiska

Tills vidare får vi fortsätta att använda fenotypiska test före genotypiska vid screening. En transferrinmättnad på >50 procent som gräns har rekommenderats, men ger hög förekomst av falskt positiva test, men även en del falskt ne-

gativa reaktioner (inflammationer). Fynd av hög transferrinmättnad betyder i praktiken endast att man måste ta om provet, och då kombinera det med bestämning av serumferritin. De som fortfarande har hög järnmättnad och högt serumferritin (män >200, kvinnor >100 µg/l) bör genomgå gentest. Har de också leverpåverkan och/eller serumferritin över 1 000 µg/l skall leverbiopsi utföras.

Det bör framhållas att det är endast hos dem som hunnit utveckla levercancer som man ser en ökad risk för primär levercancer.

På sjukhus eller hälsocentraler där S-järn och S-TIBC ingår i den rutinmässiga biokemiska laboratorieprofilen finns unika förutsättningar för diagnostik av hemokromatos. Nyttan av sådan spontan eller »opportunity»-screening som ägt rum bl a i Jämtland borde utvärderas.

### Många frågor återstår

Vi vet inte säkert vilken nytta vi gör med rutinmässig screening av exempelvis blodgivare. Men när man bland dagens svårt drabbade GH-patienter finner att en del av dem faktiskt varit blodgivare i 20-årsåldern, innan de i 35-årsåldern startade sin mödosamma väg som GH-patient, blir man beklämd. Med dagens rutiner vid blodcentralerna i Göteborg skulle dessa män ha upptäckts och förblivit friska superbloodgivare. Klinikern måste oftare ha hemokromatos i tankarna vid utredning av bl a oklar trötthet, recidiverande arytmer, patologiska leverprov, symmetrisk artropati, impotens.

Många frågor återstår att belysa:

Vilken roll har genens produkt, som man antagit är ett cellteprotein av HLA-klass I-typ? Är den en sensor som skall informera tarmsmalhinnans nyligen upptäckta järntransportör DCT1 om järnbehovet i organismen [20]? Och på vilket sätt är järn skadligt?

### Referenser

1. Davis WD, Arrowsmith WR. The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1950; 36: 814-5.
2. Laurell CB. Studies on the transportation and metabolism of iron in the body. *Acta Physiol Scand* 1947; 14. Suppl 46.
3. Hallberg L. Överväganden vid val av berikningsmedel och val av berikningsnivå. *Näringsforskning* 1975; 19: 74-7.
4. Olsson KS. Prevalence of haemochromatosis in Scandinavia. In: Hallberg L, Asp NG. Iron nutrition in health and disease. London: J Libbey & Co, 1996: 273-7.
5. Simon M, Pawlowsky Y, Bourel M, Fauchet

R, Genetet B. Hémochromatose idiopathique. *Maladie associée à l'antigène tissulaire HL-A3?* *Nouvelle Presse Medicale* 1975; 4: 1432.

6. 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.
7. Cardoso EM, Stål P, de Sousa M, Hultcrantz R. Frequency of the Cys282Tyr and His63Asp mutations in the HLA-H gene in Swedish patients with hereditary haemochromatosis. Abstract 247. International Symposium Iron in Biology and Medicine, Saint Malo, 1997.
8. Olsson KS, Ritter B, Sandberg L, Raha Chowdhury R, Gruen J, Worwood M. The ancestral haplotype in patients with genetic hemochromatosis from Central and Western Sweden. Abstract 253. International Symposium Iron in Biology and Medicine, Saint Malo, 1997.
9. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJH. Global prevalence of putative Haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997; 34: 275-8.
10. Ajioka RS, Jorde LB, Gruen JR, Yu P, Dimitrova D, Barrow J et al. Haplotype analysis of hemochromatosis: Evaluation of different linkage-disequilibrium approaches and evolution of disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1439-47.
11. Olsson KS, Ritter B, Säfvenberg J. Är hemokromatos vanligaste ärftliga sjukdomen? *Läkartidningen* 1980; 77: 2083-4.
12. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1799-805.
13. Powell LW. Hemochromatosis: The impact of early diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 1996; 110: 1304-7.
14. Adams PC, Valberg L. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. Abstract 178. International Symposium Iron in Biology and Medicine, Saint Malo, 1997.
15. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. *Gastroenterology* 1995; 109: 177-88.
16. Karlsson M, Ikkala E, Reunanen A, Takkanen H, Vuori E, Mäkinen J. Prevalence of hemochromatosis in Finland. *Acta Med Scand* 1988; 224: 385-90.
17. Lindmark B, Eriksson S. Regional differences in the idiopathic hemochromatosis gene frequency in Sweden. *Acta Med Scand* 1985; 218: 299-304.
18. Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995; 53: 314-22.
19. Olsson KS, Marsell R, Ritter B, Olander B, Åkerblom A, Östergård H et al. Iron deficiency and iron overload in Swedish adolescents. *J Intern Med* 1995; 237: 187-94.
20. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 388: 482-8.

Se även artikeln på sidan 3961 i detta nummer.