

GENFYND GER NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

Hereditär hemokromatos är en sedan länge känd sjukdom som karakteriseras av ett ökat upptag av järn. Sjukdomsbilden varierar med till exempel kön och kostvanor. Därför har det ofta varit svårt att ställa diagnos före uppkomsten av skador på olika organ. Sedan genen för hereditär hemokromatos nyligen beskrivits kan man nu genom genetisk diagnostik tidigt upptäcka och behandla sjukdomen.

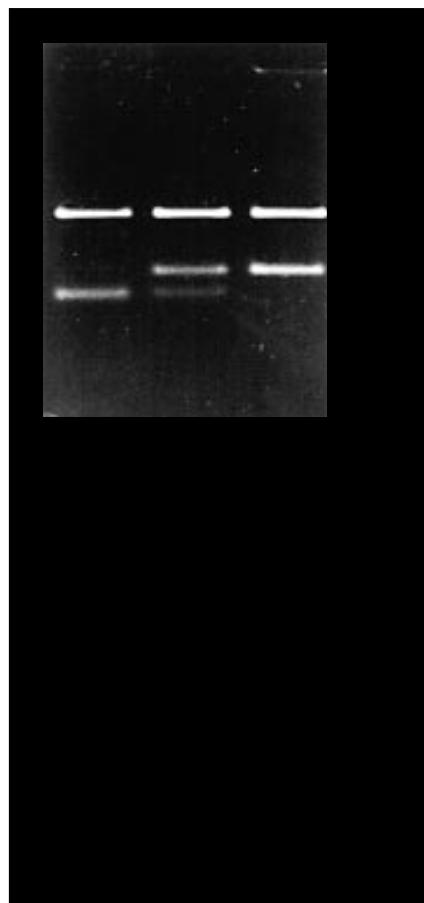
Termen hemokromatos användes först av von Recklinghausen 1889 för att beteckna patologisk upplagring av järn [1]. Idiopatisk eller hereditär hemokromatos är en förhållandevis vanlig, recessivt nedärvd sjukdom orsakad av ökad absorption och upplagring av järn. Den presymtomatiska perioden är lång (oftast > 40 år), och sjukdomen kännetecknas av varierande svårighetsgrad med en rad kliniska manifestationer som levercirros, levercancer, diabetes, kardiomyopati, artrit och infertilitet vid fullt utvecklad hemokromatos [2, 3]. Eftersom järn är en prooxidant kan skador orsakade av fria syreradikaler vara en gemensam orsaksfaktor. Hereditär hemokromatos är vanligast i norra Europa och i populationer av nordeuropeiskt ursprung. I Sverige har omfattande undersökningar utförts i Jämtland, som bland annat har sammanfattats i en avhandling av Bernd Ritter [4]. Manifestationen av hereditär hemokromatos påverkas av faktorer som kön (cirka fem gånger vanligare hos män), kost och alkoholvanor samt naturligtvis

blodgivning. Sjukdomen beror alltså på en samverkan mellan arvs- och miljöfaktorer. Tillsammans med de multipla kliniska manifestationerna och det smygande förloppet har detta gjort att det har varit svårt att få ett grepp om sjukdomens prevalens.

Genen för hereditär hemokromatos har emellertid nyligen identifierats [5], och ett genetiskt test erbjuder helt nya möjligheter till tidig upptäckt och behandling. Det genetiska testet kan givetvis även användas för att bekräfta diagnosen vid misstanke om hereditär hemokromatos. I det följande ger vi en beskrivning av detta DNA-test och resultatet av populationsundersökningar i norra Sverige och Finland utförda vid institutionen för medicinsk genetik i Umeå.

Identifiering av genen

Familjestudier visade tidigt att hereditär hemokromatos var en recessivt nedärvd sjukdom. Upptäckten på 1970-talet av en stark association med HLA-antigenerna A3 och B14 [6] gjorde det sannolikt att genen för hereditär hemokromatos var lokaliserad till kromosom 6 nära HLA-komplexet (6p21.3), vilket senare bekräftats i kopplingsstudier. Feder och medarbetare [5] beskrev nyligen en »kandidatgen» för hereditär hemokromatos, som ursprungligen kallades HLA-H (beteckningen enligt »the Genome Database» är emellertid HFE, eftersom HLA-H redan har använts som beteckning för en annan gen). Man fann att 83 procent av 178 patienter med hereditär hemokromatos från USA var homozygoter för, det vill säga hade en dubbel uppsättning av, en punktmutation i HFE-genen. Aminosyran cystein (Cys) hade blivit utbytt mot tyrosin (Tyr) i position 282. Cys282Tyr-mutationen eliminerar en disulfidbrygga som behövs för bindning av beta-2-mikroglobulin till HLA-molekylen och dess exponering på cellytan. I två snabba uppföljningar presenterades konfirmerande resultat. Jouanolle och medarbetare [7] observerade homozygoti för Tyr-mutationen (allelen) hos 91 procent av patienter med hereditär hemokromatos från Frankrike. Man noterade också att Cys282Tyr-mutationen gör att det



uppkommer ett klyvningsställe för restriktionsenzymet RsaI. I ett välkarakteriserat och HLA-identifierat familjematerial från Australien fann Jazwinska och medarbetare [8] en hundra procentig överensstämmelse mellan klinisk och DNA-baserad diagnostik, vilket utgör ett starkt belägg för att Tyr-allelen på HFE-lokus är den primära hemokromatogenen. Genom amplifiering av DNA med polymeraskedjereaktionsteknik (PCR) och klyvning med restriktionsenzymet RsaI ser man efter agaroselektrofores tre olika genotyper (Figur 1). Typen 2-2 är homozygoter för hereditär hemokromatos (Tyr-allelen) och 2-1 är anlagsbärare.

Genfrekvensen sju procent i norra Sverige

Populationsscreening för hereditär hemokromatos baserad på transferrin-

Författare

LARS E BECKMAN

ST-läkare, doktorand, institutionen för onkologi

LARS BECKMAN

professor emeritus, institutionen för medicinsk genetik; bägge Umeå universitet.

mättnad kan ge osäkra prevalenssiffror, oftast underskattningar [9]. Rätt stora skillnader i prevalens har observerats mellan populationer av europeiskt ursprung. En del av dessa variationer beror säkert på skillnader i diagnostiska kriterier och fysiologiska fluktuationer i järnparametrar. I tidigare screeningundersökningar har man funnit prevalenssiffror varierande mellan 1,4 procent bland fransk-kanadensare i Quebec [10] och 0,05 procent i Finland [11]. I Sverige (Jämtland) observerade Olsson och medarbetare [12] prevalensen 0,5 procent, således tio gånger högre än i Finland. Frekvensen av hemokromatosen beräknades i tidigare undersökningar enligt Hardy-Weinbergs lag som kvadratroten ur prevalensen (frekvensen homozygoter). Enligt dessa beräkningar kan genfrekvenserna i Quebec, Sverige och Finland uppskattas till 11,8 procent, 6,9 procent respektive 2,2 procent.

Vi har studerat frekvensen av hereditär hemokromatos (Tyr-allelen) direkt genom DNA-typning (Figur 1) i ett antal populationer [13]. I norra Sverige (Västerbotten) fann vi en genfrekvens på 7,5 procent, vilket visar en ganska god överensstämmelse med de 6,9 procent som Olsson och medarbetare fann i Jämtland baserat på screening med användning av järnparametrar [12]. I en serie med finländare fann vi emellertid en genfrekvens på 5,2 procent, vilket inte skiljer sig signifikant från svenskar och är mycket högre än vad som tidigare rapporterats från en stor screeningundersökning i Finland. Karlsson och medarbetare [11] hade undersökt 20 070 personer och uppskattat prevalensen till 1/2 000 vilket motsvarar 11 personer. Med en genfrekvens på 5,2 procent skulle man ha väntat sig att finna hereditär hemokromatos hos cirka 60 personer. Prevalensen av hereditär hemokromatos i Finland är därför sannolikt underskattad.

Genetisk screening tänkbar

Genom upptäckten av genen för hereditär hemokromatos kan man direkt genom DNA-testning identifiera både homo- och heterozygoter för hereditär hemokromatos. Homozygoter, särskilt män, har en väldokumenterad hög risk för en rad kliniska komplikationer, däribland en mycket hög relativ risk (>200) för primär levercancer, men det finns också resultat som pekar på att även heterozygoter (anlagsbärare) har något förhöjda ferritin- och transferrinmättnadsnivåer och en ökad risk för hematologiska maligniteter och kolorektalcancer [14]. Om man antar en genfrekvens på 7 procent i Sverige skulle man vänta sig finna cirka 0,5 procent homozygoter och 13 procent heterozygoter i

populationen. I en födelsepopulation på 100 000 skulle det således finnas ca 500 homozygoter och 13 000 heterozygoter. Sannolikt kommer en huvuddel av homozygoterna att få en järnupplagring med allvarliga kliniska komplikationer som skulle kunna förebyggas med en relativt tidigt insatt genetisk screening, uppföljande kontroll av järnstatus och vid tecken på begynnande upplagring flebotomi lämpligen i form av blodgivning.

På grund av olika modifierande faktorer (kön, kost, blodgivning) är det svårt att med säkerhet fastställa hur stor andel av homozygoterna som kommer att få klinisk hemokromatos. Det är naturligtvis än svårare att fastställa vilken andel av det mycket stora antalet heterozygoter som kommer att löpa någon form av ökad sjukdomsrisk till följd av ökad järnupplagring. Enligt tidigare undersökningar har mellan 18 och 31 procent av heterozygoter för hemokromatosen förhöjda ferritin- eller transferrinmättnadsvärden. Screening med syfte att förebygga skador till följd av järnupplagring förefaller ur etisk synpunkt vara tämligen invändningsfri; det är en förhållandevis vanlig sjukdom, man kan erbjuda en behandling som dessutom är enkel, och det avtappade blodet kan användas för blodgivning. Några personer som genetiskt diagnostiserats som homozygoter kommer inte att få klinisk hereditär hemokromatos, men detta behöver inte innebära några större olägenheter om de berörda personerna ges korrekt information.

Det för närvarande största hindret för en omfattande genetisk screening torde vara kostnadsaspekten. Ett mindre kostnadskrävande alternativ skulle kunna vara att initialt screena för förhöjd transferrinmättnad och därefter DNA-testa individer med förhöjda värden. Här finns dock en risk att missa en del personer med hereditär hemokromatos till exempel på grund av sänkt transferrinmättnad till följd av inflammatoriska episoder. Det borde emellertid vara möjligt att utveckla ett förenklat genetiskt test byggt på PCR-amplifiering direkt från blod (buffy coat) utan DNA-preparering och med någon form av automation i den genetiska typningen till exempel »oligonucleotide ligation assay» (OLA).

Det kan tilläggas att det nya genetiska testet för hereditär hemokromatos givetvis även kan användas för att bekräfta diagnosen vid misstanke om hereditär hemokromatos.

Referenser

1. v Recklinghausen FD. Über Haemochromatose. Berliner Klinische Wochenschrift 1889; 26: 295.

2. Cartwright GE, Edwards CQ, Kravitz K, Skolnick M, Amos DB, Johnson A et al. Hereditary hemochromatosis: phenotypic expression of the disease. N Engl J Med 1979; 301: 175-9.
3. Edwards CQ, Cartwright GE, Skolnick MH, Amos DB. Homozygosity for hemochromatosis: clinical manifestations. Ann Intern Med 1980; 93: 519-25.
4. Ritter B. Hereditary hemochromatosis in Central Sweden [dissertation]. Uppsala: Uppsala University, 1985.
5. 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.
6. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Associations of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. Gut 1976; 17: 332-4.
7. Jouanolle AM, Gaudou G, Jézéquel P, Bloyan M, Campion ML, Yaonang J et al. Haemochromatosis and HLA. Nat Genet 1996; 14: 251-2.
8. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pepper WR, Webb SI, Powell LW. Haemochromatosis and HLA. Nat Genet 1996; 14: 249-50.
9. Olsson KS, Eriksson K, Ritter B, Heedman PA. Screening for iron overload using transferrin saturation. Acta Med Scand 1984; 215: 105-12.
10. De Breckeleer M. A prevalence and fertility study of haemochromatosis in Saguenay-Lac-Saint-Jean. Ann Hum Biol 1993; 20: 501-5.
11. Olsson M, Ikkala E, Reunanen A, Takkunen H, Vuori E, Mäkinen J. Prevalence of haemochromatosis in Finland. Acta Med Scand 1988; 224: 209-10.
12. Olsson KS, Ritter B, Rosén U, Heedman PA, Stangard F. Prevalence of iron overload in central Sweden. Acta Med Scand 1993; 213: 145-50.
13. Beckman LE, Van Landeghem G, Saha N, Spitsyn V, Beckman L. Ethnic differences in the HFE codon 282 (Cys/Tyr) polymorphism. Hum Hered. Under publ.
14. Weinberg ED. The role of iron in cancer. Eur J Cancer Prev 1996; 5: 19-36.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

Lars Beckman, Lars E Beckman
Läkartidningen 1997; 94: 3961-2.

Hereditary haemochromatosis is a well-known disease characterised by abnormally high iron absorption and a variety of clinical manifestations. As its expression is dependent on such factors as gender and diet, it has often been difficult to diagnose before the onset of damage to different organs. However, since the recent discovery of the gene for hereditary hemochromatosis, early detection and treatment of the disease has become possible.

Correspondence: Professor Lars Beckman, Dept of Medical Genetics, Umeå Universitet, S-901 85 Umeå.