

Trots nya genupptäckter är mekanismerna oklara

Hemokromatos är en av våra vanligaste ärftliga sjukdomar. Sent ställd diagnos kan leda till betydande morbiditet och förhöjd mortalitet, men med tidig upptäckt och behandling har man en normal förväntad livslängd. Det är därför av vikt att sjukdomen finns i åtanke vid utredning av förhöjda leverprov, vid konstaterat högt serumjärn och vid oklara ledbesvär. Numera kan genetisk diagnostik för mutationer i HFE bidra till diagnostiserandet av tidiga fall.

Genetisk hemokromatos är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom, som leder till en excessiv järninlagring i parenkymatösa organ, främst levern. Sjukdomen fick sitt namn 1889 av von Recklinghausen [1], och dess kliniska bild och förlopp beskrevs 1934 av Sheldon [2]. Det ansågs länge oklart om det verkligen var en ärftlig sjukdom som ledde till ett primärt järnöverskott, eller om den kraftiga järninlagringen var sekundär till någon annan faktor, som till exempel alkoholöverkonsumtion. 1977 kunde man beskriva en association mellan HLA-gener och hemokromatos, vilket indikerade att sjukdomen var ärftlig och att genen för sjukdomen låg på kromosom 6 [3]. Man fann en överrepresentation av HLA A3 och B7 eller B14 hos hemokromatospatienter jämfört med befolkningen i övrigt.

Genetisk hemokromatos anses vara

Författare

PER STÅL

med dr, specialistläkare, Gastroenterologiskt centrum, Huddinge sjukhus

KARIN HAGEN
ST-underläkare

ROLF HULTCRANTZ

docent, verksamhetschef; båda vid kliniken för gastroenterologi och hepatologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

den vanligast förekommande monogent nedärvda sjukdomen i Sverige. I Jämtland har man gjort utförliga studier på sjukdomen och visat att den förekommer i en frekvens av 1/200 i homozygot form [4-5], vilket innebär att var 15:e person bär på en uppsättning av den sjuka genen. I södra Sverige är sjukdomen ovanligare med en beräknad frekvens homozygoter på 1/1 000 [6]. Hemokromatos är vanligt även i andra delar av världen som till exempel Wales, Bretagne, Australien och Utah, USA.

Individer som är heterozygota för hemokromatogenen kan ibland uppvisa ett lätt förhöjt ferritinvärde eller en järnmättnad i serum som ligger vid övre normalvärdesgränsen. Dessa personer utvecklar inte signifikant järnöverskott eller organskador till följd av för mycket järn i kroppen [7].

Sekundär hemokromatos skiljer sig från den ärftliga varianten genom att vara orsakad av en annan sjukdom som leder till att järn tillförs kroppen i alltför stor mängd. De vanligaste orsakerna till sekundär hemokromatos är thalassemia major eller refraktära anemier som behandlats med upprepade blodtransfusioner [8]. En speciell variant är det järnöverskott som ses hos befolkningen i södra Afrika vilka konsumerar hembryggt öl som jäst i järnfat; även här anser man att en genetisk komponent är inblandad, dock en annan gen än den som orsakar genetisk hemokromatos [9]. Även porfyria cutanea tarda och alkoholism kan leda till en ökad järninlagring i levern. Nyligen har ett nytt syndrom beskrivits, som kännetecknas av en mild till måttlig järninlagring i levern, ett förhöjt serumferritin men en normal järnmättnad i serum [10]. Denna typ av järnöverskott är associerad med metabola rubbningar såsom övervikt, hyperlipidemi och nedsatt glukosolerans.

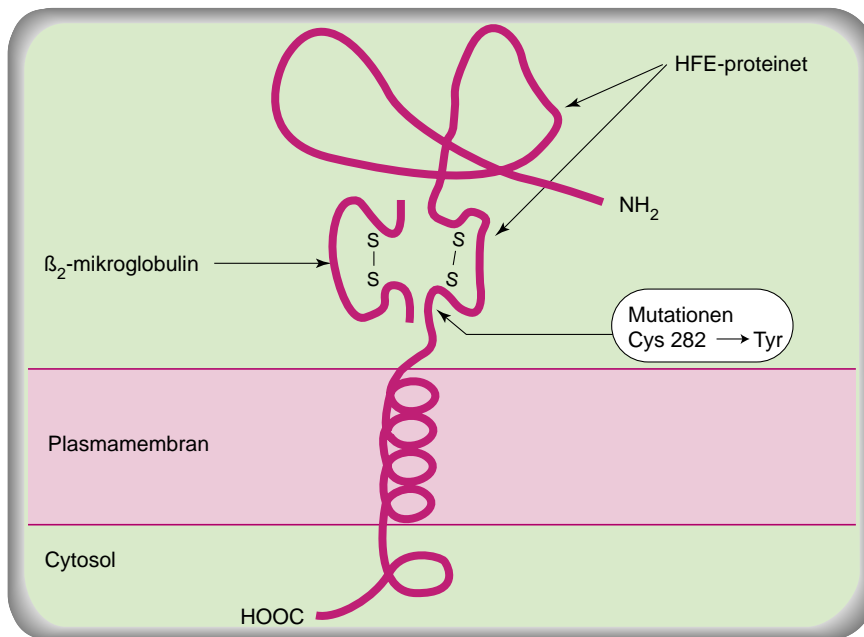
Genen har nyligen isolerats

När man för 20 år sedan upptäckte att patienter med hemokromatos hade en hög förekomst av HLA-A3 började man leta efter den genetiska defekten inom områden i anslutning till denna gen på kromosom 6. I augusti 1996 beskrevs

en gen telomert belägen om HLA-A där man såg två punktmutationer hos 87 procent av patienterna med genetisk hemokromatos [11]. Genen, som initialt benämndes HLA-H men numera kallas för HFE, har nyligen beskrivits i en översiktsartikel i Läkartidningen [12]. HFE-genen är uppbyggd som en MHC (major histocompatibility complex) klass I-gen och den uttrycks i organ som kan förväntas vara av betydelse för järnomsättningen, exempelvis tarm och lever [13]. De två mutationer som har hittats på HFE hos patienter med hemokromatos är Cys 282→Tyr och His 63→Asp [11, 12]. Mutationen Cys 282→Tyr är den vanligaste, och för denna uppvisar ca 90 procent av hemokromatospatienter homozygoti. Den andra mutationen (His 63→Asp) ses i en högre frekvens hos hemokromatospatienter som är heterozygota för Cys 282→Tyr än hos kontroller [11], och man spekulerar i om denna mutation predisponerar för sjukdomsutveckling hos dessa individer. I vårt material av hemokromatospatienter på Hudinge sjukhus och Karolinska sjukhuset fann vi homozygoti för den första mutationen hos 93 procent av patienterna, medan endast 1,5 procent var homozygota för den andra mutationen.

Hypoteser om HFE-proteinets roll

Man känner inte till mekanismerna för hur HFE-proteinet är involverat i järnomsättningen. MHC klass I-molekyler är membranbundna proteiner som interagerar med andra molekyler. HFE är ett sådant membranantigen som har β_2 -mikroglobulin som en viktig del i sin uppbyggnad (Figur 1). En viktig del för MHC klass I-molekylens funktion och bindningen av β_2 -mikroglobulin är förekomst av disulfidbryggor mellan två cystein i proteinet. Punktmutationen Cys 282→Tyr (alltså utbyte av cystein mot tyrosin) leder till en defekt disulfidbrygga, sannolikt en nedsatt bindning till β_2 -mikroglobulin och därmed en försämrad presentation av MHC klass I-proteinet på cellytan [11, 12]. I djurexperimentella modeller finns stöd för att β_2 -mikroglobulin funktionellt är associerat till järnupptaget i tarmen. β_2 -



Figur 1. Hypotetisk framställning av HFE-proteinet, ett membranbundet MHC klass I-protein. Mutationen Cys 282→Tyr leder till en defekt disulfidbrygga (pil) och försämrad bindning till β₂-mikroglobulin vars funktion anses vara av betydelse för regleringen av järnupptaget. Skissen fritt framställd efter data från referens [11].

mikroglobulin-»knockout«-möss får ett ökat järnupptag i tarmen och en järnupplagring som liknar hemokromatos hos människa [14]. De har också ett minskat antal CD4⁺- och CD8⁺-celler, och en liknande sänkning av antalet CD8⁺-celler har även hittats hos patienter med hemokromatos jämfört med friska kontroller [15]. Denna rubbing går inte tillbaka när man behandlar patienten, och förefaller därför vara genetiskt betingad. Dessa intressanta data talar för att HFE-proteinet är av betydelse för järnupptaget i tarmen, och att mutationen Cys 282→Tyr hos patienter med genetisk hemokromatos leder till ett bortfall av funktionen av detta protein. Nyligen har man beskrivit att mutationen His 63→Asp leder till en ökad affinitet mellan transferrinreceptorn och transferrin. En hypotetisk mekanism för HFE-proteinet är att det fungerar som en sensor som »känner av» järnnivån i cellerna och reglerar expressionen av andra proteiner som är direkt involverade i järnupptaget [16].

Järnomsättningens mekanismer ofullständigt kända

Järnomsättningen i kroppen är normalt väl balanserad. Uptaget styrs av hur mycket järn kroppen förlorar. Normalt absorberas mellan 1 och 3 mg järn per dygn. Järnupptaget från tarmen regleras av ferritinnivån i tarmmukosa-

cellen. En hög intracellulär ferritinnivå i enterocyten leder till ett blockerat järnupptag. Normalt har individer med fyllda järndepåer en hög ferritinnivå i tarmmukosacellen och ett högt ferritinvärde i serum. Vid hemokromatos har enterocyterna i stället ett lågt ferritinnivå trots höga serumnivåer av ferritin och överfyllda järndepåer. Patienten fortsätter att ta upp järn via tarmen till följd av tarmcellens intracellulära »ferritinbrist» trots att kroppen i övrigt uppvisar ett överskott på järn [17].

Mekanismerna för järnupptaget via enterocyten är ofullständigt kända. Nyligen har en forskargrupp i USA identifierat en transmembranös transportör av tvåvärda metalljoner, bland annat järn [18]. Denna transportör, som man kallar DCT1, hittas framför allt i proximala duodenum och dess uttryck ökar vid järnbrist. DCT1 tillhör en familj av proteiner som kallas »natural-resistance-associated macrophage proteins» eller Nramp. Nramp1 är involverad i makrofagernas försvar mot infektioner genom att transportera järnjoner genom makrofagernas cellmembran och därmed öka tillgången på järn som katalyserar produktionen av fria syreradikaler. DCT1 är en isoform av Nramp2 hos råttor, och sannolikt en mer renodlad metalltransportör. Genen har nyligen lokaliserats till kromosom 15 [19]. Möss med en mutation i Nramp2 utvecklar järnbrist [19]. Man vet ännu inte om uttrycket av Nramp2 är uppregerat vid genetisk hemokromatos, och det pågår forskning för att kartlägga samspillet mellan HFE-proteinet och Nramp2.

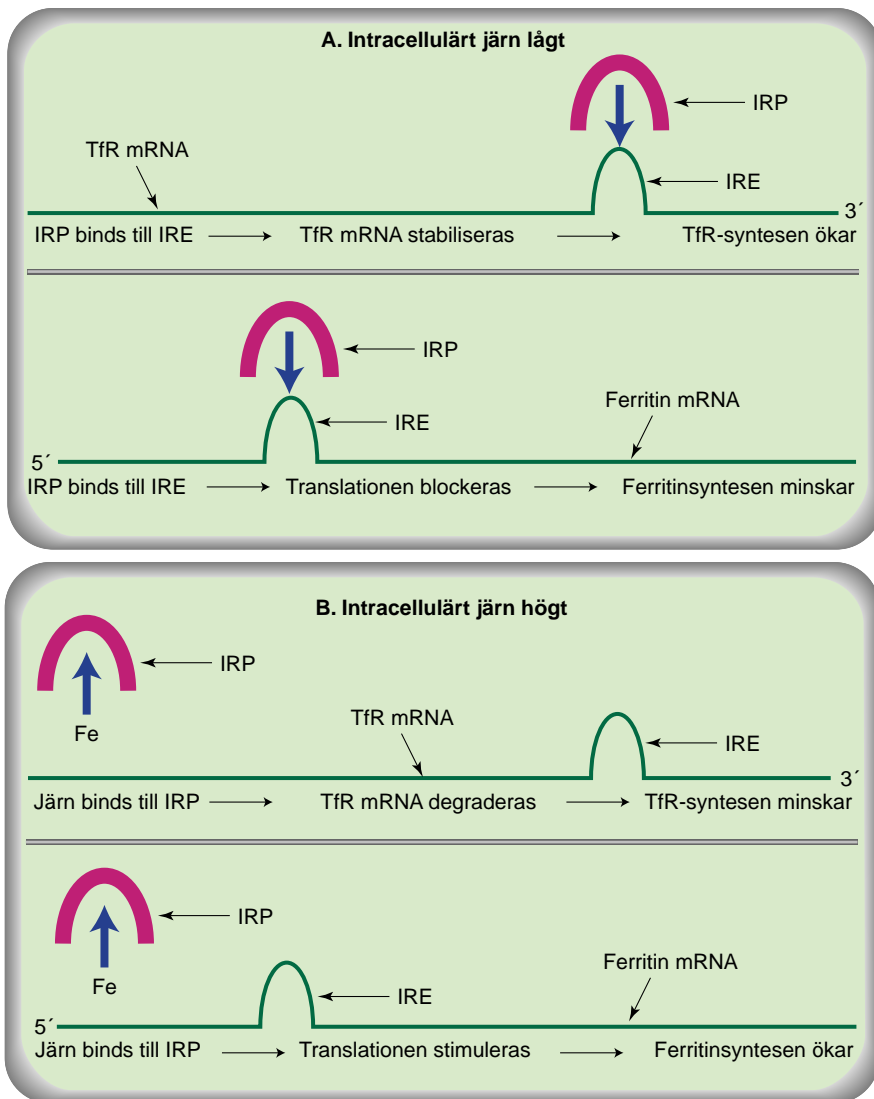
Vad som styr utsöndringen av järn är dåligt känt, och kroppen tycks inte ha något system för att göra sig av med

upplagrat järn på samma sätt som den kan öka eller minska upptaget efter behov. De huvudsakliga järnförlusterna utgörs av exfolierade celler i tarmen och till viss del från huden, och hos fertila kvinnor av menstruationsblödningar och järn som förbrukas under graviditet [17]. Dessa förluster är oberoende av järnstatus i kroppen. En viss del av järnöverskottet i levern kan utsöndras i gallan, och denna utsöndring kan fördubblas vid järnöverskott [20].

Efter upptaget i tarmepitelcellen transporteras järnet genom denna och via dess basala membran till blodbanan. Där kopplas järnet till apotransferrin, som kan binda två järnjoner, och bildar då diferri-transferrin. Diferri-transferrinet binds till transferrinreceptorer belägna i cellernas plasmamembran. Hela komplexet (transferrinreceptor-diferri-transferrin) tas upp i intracellulära endosomer via endocytos [21]. Endosommembranet innehåller en protonpump, och järnet släpper från apotransferrinet då pH sjunker i endosomerna. De fria järnjonerna transporteras genom endosomens membran till cytoplasman, medan transferrinreceptor-apotransferrin-komplexet återgår till cellytan.

Vid järnöverskott kommer apotransferrin att mätas med järn. En betydande del av järnet i serum kommer då att bindas till andra lågmolekylära ämnen, som citrat, acetat eller albumin. Sådant icke-transferrinbundet järn tas mycket effektivt upp av levercellerna via mekanismer som skiljer sig från den transferrinreceptormedierade endocytosen, men som är okända [22]. Vid hemokromatos är transferrinreceptorerna helt nedreglerade på cellytan av de järnfyllda hepatocyterna, men likväl fortsätter den successiva inlagringen av icke-transferrinbundet järn från plasma.

Väl i cytoplasman kommer de fria järnjonerna att bindas till ferritin. Varje ferritinmolekyl kan binda ca 4 500 järnjoner. Vad som exakt händer från det att järnet lossar från apotransferrin i endosomen och till dess den lagras in i ferritinmolekylen är inte känt. Mängden ferritin i serum återspeglar den upplagrade mängden järn i kroppen, och därför används ferritin i serum vid diagnostik av järnbrist respektive järnöverskott [23]. Det ferritin som utsöndras aktivt till serum är glykosylerat och har en lång halveringstid. Serum-ferritin reagerar också på cytokininduktion, varför det kan stiga vid inflammatoriska tillstånd. Intracellulärt ferritin kan även läcka ut i serum vid en cellskada i levern och leda till kraftigt förhöjda ferritinnivåer vid exempelvis akut hepatit eller paracetamolintoxikation. Det ferritin som läcker ut i serum vid cellskada är inte glykosylerat; det har en kort halveringstid, och serumnivåerna nor-



maliseras några dygn efter att cellskadan har upphört [23].

Intracellulärt styrs järnbalansen av »IRP»

Den intracellulära järnbalansen mellan upptag (via transferrinreceptorer) och lagring (via ferritin) styrs genom ett relativt nyupptäckt protein som benämns »iron regulatory protein» (IRP) [24]. IRP reglerar uttrycket av transferrinreceptorer på cellytan och ferritinmängden inuti cellen samtidigt, vilket illustreras i Figur 2.

Vid järnbrist, när mängden fritt järn i cellen är låg, binds IRP till messenger-RNA (mRNA) för både transferrinreceptorn och ferritin. Transferrinreceptor-mRNA stabiliseras av IRP, vilket leder till att mängden transferrinreceptorer ökar. IRP blockerar samtidigt translationen av ferritin-mRNA, vilket resulterar i en minskad syntes av ferritin. Vid järnbrist kommer IRP således att öka antalet transferrinreceptorer och minska mängden ferritin i cellen. IRP kan på liknande sätt blockera det hastighetsreglerande enzymet i hemsyntesen, 5-aminolevulinat-syntetas, så att hemsyn-

Figur 2. Regleringen av antalet transferrinreceptorer (TfR) på cellytan och mängden ferritin i cellen regleras samtidigt och reciprokt av »iron regulatory protein» (IRP) genom bindning till en speciell sekvens på mRNA benämnd »iron regulatory element» (IRE). A. Intracellulärt järn lågt. Vid järnbrist binds IRP till IRE, som är lokaliserat i 3'-ändan på transferrinreceptor mRNA, och bindningen IRP-IRE stabiliserar denna molekyl och leder till en ökad syntes av transferrinreceptorn. IRE finns också i 5'-ändan av ferritinreceptor-mRNA, där bindning av IRP i stället leder till en blockering av translationen och en minskad ferritinsyntes. B. Intracellulärt järn högt. Vid god tillgång på järn i cellen binder IRP fria järnjoner i cytoplasman, ändrar konformation och släpper från IRE på mRNA. Detta leder till att transferrinreceptor-mRNA destabiliseras och blockeringen av translationen av ferritin-mRNA upphör. Därmed minskar syntesen av transferrinreceptorer, medan ferritinsyntesen ökar.

tesen minskar vid järnbrist (och sannolikt ökar något vid hemokromatos) [25]. Generna för alla dessa proteiner (transferrin, transferrinreceptorn, ferritin och IRP) är noggrant undersökta och ingen av dem är störd vid hemokromatos.

Funktionen hos dessa proteiner är heller inte påverkad vid sjukdomen.

Järnöverskottet skadar cellen

Metaller spelar en viktig roll i reaktioner som leder till att fria radikaler bildas. Om väteperoxid (H_2O_2) reagerar med tvåvärt järn (Fe^{2+}) bildas hydroxylradikaler (OH^{\bullet}) i Fentonreaktionen [26]: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH + OH^{\bullet}$.

Hydroxylradikaler anses vara en av de mest reaktiva molekyler som existerar, och den kan reagera med i stort sett vilka andra molekyler som helst som finns i dess omedelbara närhet, exempelvis cellens DNA eller membranlipider. Hydroxylradikaler kan leda till oxidation av nukleotider i DNA, där ett exempel är oxidation av deoxyguanosin till 8-oxo-deoxyguanosin [27]. Förändrade nukleotider repareras av DNA-reparationsenzymer i cellkärnan, men om den oxidativa skadan på DNA blir omfattande och cellerna samtidigt befinner sig i en situation med ökad celledelning kan DNA-reparationsenzymernas kapacitet överskridas. Den oxidativa DNA-skadan kan då fixeras permanent i dottercellerna och mutationer uppstå. In vitro katalyserar fritt järn oxidativ DNA-skada på detta sätt [27], men in vivo finns förutom DNA-reparation även andra mekanismer som skyddar cellen mot effekterna av fritt järn [28]. En sådan skyddsmekanism är ferritin som effektivt binder fria järnjoner i cytoplasman. Det är fortfarande omtvistat hur stor betydelse järn har i den karcinogena processen [29]. Även om den förhöjda frekvensen levercancer vid hemokromatos indikerar en karcinogen effekt av järn i överskott, ses denna riskökning endast hos patienter med samtidig cirros, och risken för cancerutveckling kvarstår även efter att järnet avlägsnats med flebotomi [30-32].

Mindre kontroversiell än järnets eventuella karcinogena effekt är dess roll vid lipidperoxidation av cellulära membran. Lipidperoxidation är en kedjereaktion i fleromättade membranlipider. Kedjereaktionen initieras av en fri radikal, exempelvis hydroxylradikalen [29]. Processen liknar den som ses vid härskning av fetter, och membranernas egenskaper som fluiditet och permeabilitet förändras då de omättade fettsyror oxideras. Man har visat att experimentellt järnöverskott leder till peroxidation av membranlipider i lysosomer och mitokondrier [33, 34]. Det föreligger ett »tröskelvärde» för järnkonzentrationen i cellen över vilket lipidperoxidationen startar [33]. Lipidperoxidationen leder till funktionella störningar i mitokondrierna [34] och ett ökat läckage av proteolytiska enzymer från lysosomerna [35]. Om dessa processer får fortgå framkallas järninducerad celldöd



Figur 3. Hand hos en patient med hemokromatos. På bilden ses de typiskt uppdrivna metakarpofalangeallederna.

(sideronekros) [36]. De nekrotiska cellresterna fagocyteras av leverns makrofager, Kupffercellerna, som aktiveras och utsöndrar cytokiner, till exempel »transforming growth factor»-beta (TGFβ) [37]. TGFβ initierar fibrogenes genom att stimulera transformation av

leverns Ito-celler till kollagenproducerande myofibroblaster [38]. Slutstadiet i denna process är levercirros. Processen är långsam vid hemokromatos varför symtom på leverskada inte brukar uppträda förrän patienterna är i 40–60-årsåldern. Järnöverskottet kan också leda till skador på leder och hjärtmuskulatur samt på endokrina celler i pankreas, hypofys och testiklar, varför sym-

Tabell I. Symtom vid hemokromatos och effekterna av behandling. + = god effekt av behandling, symtom vanligen i regress; (+) = tveksam effekt av behandling, symtom kan delvis förbättras; – = ingen effekt av behandling på symtom.

Organ	Symtom	Behandlingseffekt
Lever	Hepatomegali	+
	Cirros	(+)
Leder	Artropati	–
Endokrina pankreas	Diabetes	(+)
Hjärtat	Hjärtsvikt	+
	Arytmier	(+)
Hud	Pigmentering	+
Hypofys	Hypofysinsufficiens	+
Testis	Nedsatt libido	(+)

Tabell II. Typiska laboratorieparametrar vid hemokromatos.

Laboratorieprov	Normalvärde	Vid hemokromatos vanligen förhöjt till	Differentialdiagnos
S-ALAT	<0,60 μkat/l (kvinnor) ¹ <0,80 μkat/l (män) ¹	>1,0 μkat/l	Steatos, kronisk hepatit, alkohol m m
S-Fe	9–30 μmol/l (kvinnor) ¹ 10–38 μmol/l (män) ¹	>30 μmol/l	Akut levercellsnekros, icke-fastande, alkohol
Järnmättnad (procent) ²	10–50 procent (kvinnor) 20–60 procent (män)	>50 procent (kvinnor) >60 procent (män)	Akut levercellsnekros, alkohol
S-Ferritin	10–130 μg/l (kvinnor) ¹ 20–200 μg/l (män) ¹	>300 μg/l (kvinnor) ³ >400 μg/l (män) ³	Akut levercellsnekros, inflammation, malignitet, alkohol
Leverjärnindex: Leverjärn μ(mol/g) ålder (år)	< 1	≥ 2	1–1,9: heterozygoti för hemokromatos, (alkoholsideros)

¹ = Gäller klinisk-kemiska laboratoriet, Huddinge sjukhus och Karolinska sjukhuset, 1997. Normalvärden varierar mellan olika laboratorier.

² = För uträkning av järnmättnad se ruta.

³ = Vid hemokromatos stiger S-ferritin med ökande ålder och kan nå nivåer på flera tusen μg/l.

tom kan debutera från andra organ-system än levern [30–32].

Järnöverskott kan också verka som en synergistisk faktor i kombination med andra hepatotoxiska agens. Försöksdjur som exponeras för en kombination av järn och alkohol utvecklar en betydligt kraftigare leverpåverkan än djur som får substanserna var för sig [39]. Vid porfyria cutanea tarda är järnmängden i levern av betydelse för graden av leverpåverkan [40], och vid kronisk hepatit C har man funnit att en hög järnhalt i levern leder till ett försämrat svar på behandling med interferon [41].

Män utvecklar oftare symtom än kvinnor

Symtom vid hemokromatos redovisas i Tabell I. Hemokromatos kallades förr bronsdiabetes. Namnet har sitt ursprung i den mörkpigmenterade hyn i kombination med diabetes mellitus (som orsakats av järnets toxiska effekter på pankreas β-celler). Hudpigmenteringen beror dels på att en del järn ansamlas i huden, dels på effekter på melanocyterna via påverkan på corpus pineale. Ledsymtomen, ofta benämnda hemokromatosartropati, kan leda till en artrosliknande bild med stelhet, smärtor och rörelseinskränkning i främst metakarpofalangealler (Figur 3) men även i höfter och knäleder. Ledsymtomen uppträder ofta tidigt och drabbar främst män. Manifest artropati brukar inte förbättras av behandling med venesektion. Levern ger sällan symtom förrän cirrosen är manifest, och enstaka patienter kan upptäckas i och med symtom på dekompenenserad levercirros. Svåra fall av hemokromatos kan ha järninlagring i hjärtats muskulatur, med påverkan på retledningssystemet, kardiomyopati eller hjärtsvikt som följd. Andra organ som drabbas senare i förloppet är pankreas (diabetes mellitus), testiklar (hypogonadism och nedsatt libido) och hypofys (hypopituitarism).

De flesta fall upptäcks numera tidigt och har därför sparsamt med symtom.

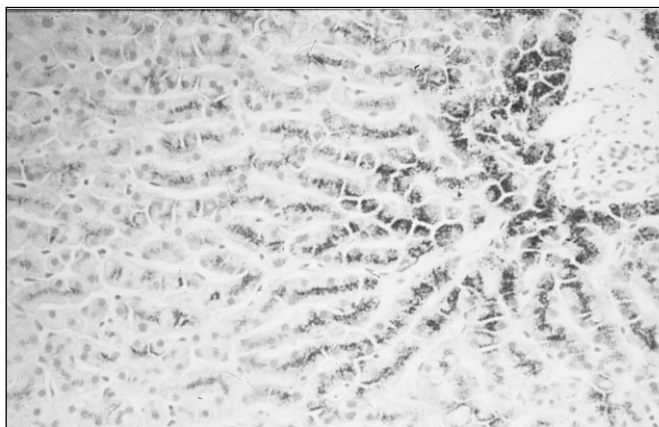
Uträkning av järnmättnad

Järnmättnad (i procent) kan räknas fram enligt följande:

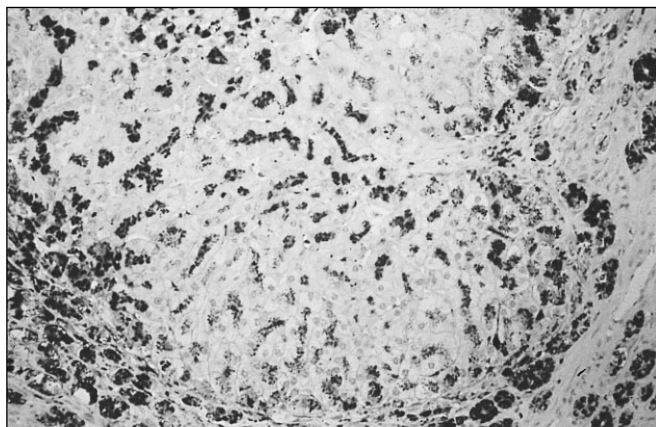
$$a) \frac{S\text{-Fe } (\mu\text{mol/l}) \times 100 (\%) }{S\text{-TIBC } (\mu\text{mol/l})}$$

$$b) \frac{S\text{-Fe } (\mu\text{mol/l}) \times 4 (\%) }{S\text{-Transferrin } (\text{g/l})}$$

(där 4 är en approximativ omräkningsfaktor som bygger på att transferinets molvikt är ca 80 000 Dalton).



Figur 4. Histologiskt snitt från leverbiopsi från en ung, 25-årig man med nydiagnostiserad hemokromatos i precirrhotiskt stadium. Snittet är färgat för påvisande av järnpigment, som färgas blått. I snittet ses inga tecken till ökad fibros eller inflammation. Man ser en riklig järninlagring i periportalt belägna hepatocyter, med en avtagande gradient centrilobulärt.



Figur 5. Histologiskt snitt från leverbiopsi från en patient med avancerad hemokromatos. Massiv inlagring med blått järnpigment ses i hepatocyterna genom hela lobulus. Järn ses också i Kupfferceller. Bindvävskomponenten är ökad med begynnande septabildningar som vid tidig cirros.

Det är vanligare att män utvecklar symptom än kvinnor, beroende på att kvinnor förbrukar järn under graviditet och förlorar blod vid menstruationer.

Gendiagnostik möjliggör tidig upptäckt

De typiska förändringarna i laboratorieparametrarna vid hemokromatos framgår av Tabell II. Patienterna uppvisar ett förhöjt serumjärn och en förhöjd järnmättnad i serum (se ruta).

Ferritin är normalt hos patienter i tonåren men stiger långsamt under årens lopp och kan nå värden på flera tusen $\mu\text{g/l}$ i vuxen ålder. Ferritinstegringen sker långsammare hos kvinnor fram till menopaus än hos män. Transaminaserna börjar stiga först då ferritinnivåerna når upp mot $900 \mu\text{g/l}$ [42]. Oftast ses en måttlig förhöjning av ALAT, medan ASAT och GT är normala eller endast lätt förhöjda.

Den slutliga diagnosen ställs med leverbiopsi. Vid en tidig hemokromatos är järninlagringen mest uttalad periportalt och svagare centrilobulärt, vilket illustreras i Figur 4. I senare stadier av sjukdomen ses järninlagring i hela lobulus samt i Kupfferceller och ibland i gallgångsceller, sideronekros av hepatocyter samt ökad deposition av kollagen (Figur 5) [36]. Inflammation ses sällan och är i så fall mild och begränsad till portazonerna [37]. Ses piecemeal- nekroser måste samtidig kronisk hepatit misstänkas.

I de fall då biopsi är olämplig kan magnetkameraundersökning ge en viss indikation på järnöverskott i levern [43]. Man kan förvänta sig att MR-tekniken förbättras i framtiden och kan komma att bli en framgångsrik metod att diagnostisera sjukdomen. Datorto-

mografi är en dålig metod för bedömning av järnmängden i levern.

Numera kan även genetisk testning vara till hjälp vid diagnostiserandet av tidiga fall av sjukdomen. Genmutationen i HFE finns hos ca 90 procent av alla med kliniskt manifesterad hemokromatos, men ca 5 procent av patienterna med identifierad sjukdom saknar mutationen, och 5 procent är heterozygota för den. Det är ovanligt att vuxna individer som är homozygota för mutationen Cys 282→Tyr har en helt normal järnmängd i levern. I praktiken bör man kunna betrakta diagnosen som säkerställd då man vid genetisk testning har påvisat homozygoti för mutationen Cys 282→Tyr, även i fall med lätt till måttligt järnöverskott utan tecken på organskador eller laboriemässig leverpåverkan. Hos individer som är homozygota för Cys 282→Tyr i HFE kan man betrakta leverbiopsin som ett prognostiskt snarare än diagnostiskt instrument. En konsekvens av genetisk testning kan således bli att man avstår från diagnostisk leverbiopsi i lindriga fall av hemokromatos som är homozygota för Cys 282→Tyr om man med hjälp av klinisk bild, laboratorieparametrar och eventuell magnetkameraundersökning kan utesluta järninducerad leverpåverkan och/eller andra organskador. Råder däremot tveksamhet avseende järninlagringens svårighetsgrad och förekomst av eventuell leverpåverkan bör man utföra leverbiopsi. Man måste också ha i minnet att 10 procent av hemokromatospatienterna inte är homozygota för mutationen Cys 282→Tyr i HFE. I de fall patienten är normal i Cys 282 bör leverbiopsi utföras om det föreligger kliniska misstankar på järnöverskott.

Differentialdiagnoser måste uteslutas

Hemosideros kan vara sekundärt till tidigare givna blodtransfusioner i avsikt av blodförlust (exempelvis vid thalassemia major, ineffektiv erythropoes och renal anemi), till alkoholism och till excessivt parenteralt järntillskott [8].

Vid thalassemia major kan den sekundära hemokromatosen leda till massiv järninlagring i levern och för tidig död.

Vid porfyria cutanea tarda (PCT) har man nyligen funnit att mutationen Cys 282→Tyr i HFE-genen förekom hos 44 procent av patienter med PCT jämfört med 11 procent hos friska kontroller [40]. 17 procent av patienterna med PCT var homozygota för mutationen. Fyndet indikerar att en stor grupp patienter med sporadisk PCT kan vara homozygoter för hemokromatos, samt att heterozygoti för mutationen i HFE-genen är en faktor som kan påverka den kliniska bilden vid PCT.

Ofta kan man med leverbiopsi och eventuellt cristapunktion differentialdiagnostisera primär hemokromatos från järnöverskott sekundärt till multippla blodtransfusioner, eftersom den sekundära formen har järninlagring i främst Kupfferceller, samt även järn i benmärgen. Primär hemokromatos har järnposition företrädesvis i hepatocyterna, och en järnfattig benmärg. I avancerade fall kan det dock vara svårt att skilja primär från sekundär hemokromatos rent histologiskt.

Om leverbiopsin å andra sidan visar en mild till måttlig sideros kan det vara svårt att differentialdiagnostisera mellan tidig hemokromatos, heterozygoti för sjukdomen eller alkoholsideros. I dessa tveksamma fall kan kemisk bestämning av järn i levervävnad vara till hjälp. Denna görs på speciallaboratorium med spektrofotometri eller atomabsorptions-spektrofotometri [44]. Om järnmängden uttryckt i μmol järn/gram levervävnad (torrvikt) divideras med patientens ålder fås ett så kallat leverjärnindex (Hepatic Iron Index; HII) (Tabell II). Om $\text{HII} > 2$ anses diagnosen genetisk hemokromatos säkerställd, me-

dan friska kontroller har ett HII <1. Värden mellan 1 och 2 ses hos heterozygoter för hemokromatos och hos patienter med alkoholsideros [45].

Serumferritin kan vara lätt till måttligt förhöjt vid steatos eller kronisk hepatit, men järnmättnaden är i dessa fall vanligen normal. Vid inflammatoriska tillstånd är serumferritin lätt förhöjt men serumjärn lågt. Blodmaligniteter kan ge högt serumferritin med ofta samtidig anemi. Vid akut alkoholhepatit, akut virushepatit, paracetamolintoxikation med leverpåverkan eller annan akut uttalad levercellsnekros kan såväl serumferritin som järnmättnad vara förhöjda. I dessa fall följer ferritinsteget de stegrade transaminaserna, och sjunker då dessa normaliseras.

Släktingar bör screenas

Eftersom sjukdomen är autosomalt recessiv har syskon till en hemokromatospatient en 25-procentig risk att vara homozygoter för hemokromatos. Om sannolikheten för heterozygoti approximeras till 7 procent i befolkningen är risken att ett barn till en hemokromatospatient är homozygot ca 3–4 procent. Syskon till hemokromatospatienter, och i vissa fall föräldrar/barn, bör därför screenas med serumferritin och järnmättnad. Hos unga patienter kan serumferritin vara normalt då de ännu inte hunnit lagra in en signifikant mängd järn i levern. Numera kan syskon och barn till en patient som är homozygot för Cys 282→Tyr screenas för mutationen, och nya fall av sjukdomen kan hittas innan organskador hunnit utvecklas. Eftersom järnöverskott inte börjar utvecklas förrän i 20-årsåldern är det knappast motiverat att screena släktingar till hemokromatospatienter förrän de har nått tonåren.

Enkel och effektiv behandling finns

Terapin är densamma som för 50 år sedan och består av venesektion en gång i veckan till dess att järndepåerna har tömts, det vill säga tills serumferritin normaliserats [46]. Ålder vid diagnostillfället avgör hur lång tid behandlingen kommer att ta. Vid varje tillfälle tappas patienten på 400–500 ml blod vilket motsvarar ca 0,20–0,25 g järn. Efter avslutad intensivbehandling påbörjas underhållsbehandling med venesektion tre till sex gånger per år. Tappningsintervallet kan då styras med årliga kontroller av serumferritin, som bör hållas stabilt på en nivå i den nedre delen av normalintervallet.

God prognos vid tidig diagnostik

Prognosen är god med en normal förväntad livslängd om patienten inte

har hunnit utveckla organskador vid tidpunkten för diagnos [30]. Om patienten har utvecklat levercirros är livslängden statistiskt sett förkortad [30–32]. Vissa organskador är irreversibla, som till exempel ledsador och diabetes (se Tabell I). Dödsorsaker hos patienter med utvecklad cirros är leversvikt, hepatocellulär cancer, hjärtsvikt eller komplikationer till diabetes. Patienter med hemokromatos och cirros har en ca 200 gånger förhöjd risk att drabbas av primär hepatocellulär cancer även efter behandling [30, 31]. Det finns dock inga data som talar för en ökad cancerrisk om patienten inte har cirros. Den förhöjda cancerrisken kan motivera ultraljudsscreening av patienter med cirros och hemokromatos, även efter framgångsrik venesektion.

Referenser

- Olsson KS, Marsell R, Ritter B, Olander B, Åkerblom Å, Östergård H et al. Iron deficiency and iron overload in Swedish male adolescents. *J Intern Med* 1995; 237: 187–94.
- 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.
- Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, Samowitz W, Edwards CQ, West G et al. Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992; 326: 95–100.
- Moirand R, Majid Mortaji A, Loréal O, Pailard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997; 349: 95–7.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399–408.
- Beckman LE, Beckman L. Hereditär hemokromatos. Genfynd ger nya behandlingsmöjligheter. *Läkartidningen* 1997; 94: 3961–2.
- Lombard M, Chua E, O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997; 40: 435–9.
- 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.
- Fleming MD, Trenor III CC, Su MA, Foerzler D, Beier DR, Dietrich WF et al. Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nature Genetics* 1997; 16: 383–6.
- Hultcrantz R, Angelin B, Björn-Rasmussen E, Ewerth S, Einarsson K. Biliary excretion of iron and ferritin in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1989; 96: 1539–45.
- Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: The control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993; 72: 19–28.
- Stål P. Iron as a hepatotoxin. *Dig Dis* 1995; 13: 205–22.
- Niederer C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107–19.
- Fargion S, Mandelli C, Piperno A, Cesana B, Fracanzani AL, Fraquelli M et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992; 15: 655–9.
- Stål P, Glaumann H, Hultcrantz R. Liver cell damage and lysosomal iron storage in patients with idiopathic hemochromatosis. *J Hepatol* 1990; 11: 172–80.
- Deugnier YM, Loréal O, Turlin B, Guyader D, Jouanolle H et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their biochemical correlations. *Gastroenterology* 1992; 102: 2050–9.
- Stål P, Broomé U, Scheynius A, Befrits R, Hultcrantz R. Kupffer cell iron overload induces ICAM-1 expression on hepatocytes in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995; 21: 1308–16.
- Roberts AG, Whatley SD, Morgan RR, Worwood M, Elder GH. Increased frequency of the hemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1997; 349: 321–3.
- Olsson KS, Ritter B, Lundin PM. Liver affection in iron overload studied with serum ferritin and serum aminotransferases. *Acta Med Scand* 1985; 217: 79–84.
- Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990; 12: 20–5.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Per Stål, Gastroenterologiskt centrum, K63, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

Summary

Defective iron metabolism in genetic haemochromatosis; the mechanism remains unknown despite advances in genetics

Per Stål, Karin Hagen, Rolf Hultcrantz

Läkartidningen 1998; 95:3430–5

Genetic haemochromatosis (GH) is one of the most common hereditary diseases, with a prevalence of 1–5/1000 in the Western world. In 90 per cent of cases a mutation is found in an MHC-class-like gene designated HFE, involving a substitution at position 282 of the HFE protein and resulting in defective binding of β_2 -microglobulin. Animals with β_2 -microglobulin deficiency develop iron overload, indicating this protein to be involved in the regulation of iron metabolism. Hepatic iron overload results in increased production of oxygen free radicals and peroxidation of membrane lipids, thus causing damage to lysosomes, mitochondria and the endoplasmic reticulum. These cellular events may progress to cell death, fibrogenesis, and the development of liver cirrhosis which is associated with a 200-fold increase in the risk of hepatocellular carcinoma. In addition to the risk of diabetes, arthralgia, cardiac arrhythmia, pituitary insufficiency and hypogonadism, iron excess is also associated with aggravation of the cytotoxic effects exerted on hepatocytes by other agents such as alcohol or hepatotropic viruses. The treatment of iron overload in GH consists of weekly venesection until the serum ferritin level is normalised, followed by maintenance therapy. Survival rates are normal if the disease is detected and treated before complications have developed.

Correspondence: Dr Per Stål, Dept of Gastroenterology, Huddinge sjukhus, S-141 86 Huddinge.