

Hemokromatose

LIS utdannelsen, Benign hematologi

27-29.11.2019

Eirik Tjønnfjord

Hemokromatose

av gresk *haima* = blod og *khroma* = farge

- Hemokromatose er en tilstand kjennetegnet ved unormalt store jernlagre i kroppen.
- Vårt normale jernbehov er 1-2 mg/dag.
- Kroppen har ingen mekanisme for aktiv utskillelse av jern (bortsett fra blødning).

Definisjoner

- Hemokromatose (HK) defineres som økt total mengde av jern i kroppen forårsaket av patologisk avleiring av jern i parenkymale organer, primært lever, men også i makrofager.
- Mer enn 10 g jern i lageret, i tillegg til funksjonelt jern på 3-4 g i kroppen regnes som skadelig.
- Vi skiller mellom primær og sekundær HK.

Jernoppbygning

- Kan skyldes:
 - En arvelig tilstand = primær hemokromatose
 - Langvarig inntak av jern, alkoholmisbruk eller mange blodtransfusjoner (en pose inneholder 200-250 mg jern) = sekundær hemokromatose eller hemosiderose.

Jernoppbygning

- Da kroppen normalt ikke kvitter seg med jern av betydelig mengde vil det hos pasienter med hemokromatose opptas jern via maten og i tynntarmen i høyere grad enn normalt. Hos andre med sekundær hemokromatose tilføres uhensiktsmessig mye jern og hos begge grupper medfører dette over tid en oppbygning i vitale organer dersom det ikke behandles.
- Vevsskadelig jerndeponering affiserer typisk:
 - Lever, pancreas, hjerte, gonader og hypofysen

Primær hemokromatose

- PHK skyldes en genetisk betinget svikt i reguleringsmekanismen for jernopptak fra tarmen som fører til en uønsket økning av jernlagrene i kroppen. Tilstanden er i seg selv ikke en sykdom, men over tid kan et økende jernoverskudd føre til irreversibel organskade med alvorlig sykdom og forkortet levetid .
- **Asymptomatisk HK, (eller «preklinisk HK»)** brukes når det ikke er påvist sekundær sykdom.
- **Klinisk HK** brukes når jernoverskuddet har forårsaket sykdom.

Sekundær hemokromatose

- En samlebetegnelse på ervervet jernoverskudd uten at pasienten har påviste mutasjoner i jernregulerende gener. Tilstander som kan forårsake sekundær hemokromatose er:
 - Anemier med ineffektiv erytropoese (talassemier og sideroblastiske anemier)
 - gjentatte og hyppige blodtransfusjoner («transfusjonssiderose»)
 - for stort inntak av jern.
 - Høyt alkoholinntak
 - Kroniske lever sykdommer
 - Metabolsk syndrom

Ferritin

- Oppdagelsen av de jernbindende proteinene ferritin og transferrin var milepæler i utviklingen av moderne diagnostikk og behandling av hemokromatose og andre sykdommer i jernstoffsiftet.
- Først ute var den tsjekkiske professoren Vilém Laufberger (1890–1986), som i 1937 lyktes med å krystallisere et stort, jernbindende protein fra hestemilt. Han kalte proteinet for ferritin til ære for den tyske farmakologen Oswald Schmiedeberg (1838–1921), som allerede i 1894 hadde isolert en jernholdig proteinblanding fra svinelever som han kalte **ferratin (latin: ferratus, bundet til jern)**.
- **Det ble raskt vist at ferritin i lever, milt og beinmarg fungerte som et lager for jern.**
- **Hemosiderin ble dannet ved nedbrytning av ferritin i lysosomene.**

Transferrin

- I 1947, ti år etter oppdagelsen av ferritin, ble transferrin isolert fra svineserum og karakterisert av den svenske legen Carl-Bertil Laurell (1919–2001) og medarbeidere. Oppdagelsen var klimakset i en langvarig søken etter et plasmaprotein som kunne transportere jern til cellene, etter at det i 1925 var blitt påvist ikke-hemoglobinbundet jern i plasma.
- Ved hemokromatose var det tidligere funnet høy konsentrasjon av jern i serum, og høy transferrinmetning mellom 50 og 100 % ble nå et kriterium for å stille diagnosen.
- **Fra 1970-årene ble et biokjemisk serum mønster med stabilt forhøyet ferritin og høy transferrinmetning patognomonisk for hemokromatose, og rutinemessig jernfarging av leverbiopsi i diagnostikken opphørte.**

Patofysiologien

- Patofysiologien bak hemokromatose ble utledet fra balansestudier av opptak og utskilling av jern. Gjennomslaget kom etter at Robert McCance (1898–1993) og Elsie Widdowson (1906–2000) i 1937 påpekte at manglende bevis for utskilling av jern i tarm og nyrer indikerte at **jernbalansen ble regulert av jernopptaket**.
- Teorien ble bekreftet i mange senere studier som kulminerte i 1968 med en stor multisenterundersøkelse som viste at **jerntapet hos menn var stabilt og svært lavt, kun ca. 1 mg per dag, og at det bare skjedde ved passivt tap av jern i celler som ble avstøtt fra tarmslimhinne, urinrør, galleganger og hud**.
- Sheldons postulat om en «inborn error of metabolism» måtte derfor finnes i enterocytene, som tok opp mer jern enn nødvendig, slik at netto jernopptak oversteg det fysiologiske behovet.

Hvorfor er økt mengde jern I kroppen farlig?

- Økt intracellulær konsentrasjon av redoksreaktivt jern, en viktig faktor ved dannelse av toksiske oksygenradikaler.
- Gir økt peroksidasjon av lipider og skader organeller og cellemembraner
 - Som gir celledød og vevsskade I lever (fibrose med påfølgende cirrose) og myokard (fibrose og kardiomyopati), samt I endokrine organer hvor fibrose I pancreas f.eks kan gi diabetes.

Primær Hemokromatose

Fra underdiagnostisert kuriositet til “folkesykdom”!

Armand Trousseau

- Den første beskrivelsen av en pasient med hemokromatose er tilegnet den franske legen Armand Trousseau (1801 – 67), som i 1865 holdt en forelesning om glukosuri og **et nytt syndrom med diabetes, levercirrhose med grågule granula og brunpigmentert hud hos en 36 år gammel mann.**

Joseph Sheldon

- I 1935 ga den engelske legen Joseph Sheldon (1894–1972) ut boken *Haemochromatosis*, som var en retrospektiv gjennomgang av alle pasienter i den medisinske litteraturen som inntil da hadde fått diagnosen hemokromatose. Av 311 pasienter var 295 menn og 16 kvinner. 63 % var eldre enn 45 år, og levetiden etter klinisk diagnose var rundt 18 måneder. Hos de fleste var diagnosen blitt bekreftet *post mortem* med histologisk undersøkelse av autopsi fra alle kroppens organer og vev. Med unntak av sentralnervesystemet ble det funnet jern i alle organer.
- **Sheldon lanserte en ny teori om at hemokromatose kunne være en medfødt stoffskiftesykdom med en molekulær defekt som hemmet transport av jern ut av cellene, og at retensjon av jern førte til sekundær celledød og sykdom. At en medfødt sykdom ikke ble oppdaget før midt i livet, indikerte at jernoverskuddet måtte være meget stort for å gi organskade.** Han mente at avleiring av en liten mengde på opptil 2 mg jern per dag kunne forklare det kliniske sluttstadiet med et jernoverskudd på 30–40 g i 45–50-årsalderen.

Arvelig hemokromatose

- Arvelig hemokromatose er en medfødt feil i reguleringen av jernstoffsiftet som fører til økt absorpsjon av jern fra tarmen og gradvis økende patologisk avleiring av jern i lever og andre indre organer, leddkapsler og hud.
- Fra 40–50-årsalderen kan jernoverskuddet føre til alvorlig sykdom som i sluttstadiet kjennetegnes av levercirrhose, diabetes og brunfarget hud, også kjent som bronsediabetes.
- Forekomsten i den etnisk norske befolkningen for homozygot og heterozygot arv er på henholdsvis 0,8 % og 12–15 %, noe som gjør hemokromatose til en av de vanligste arvelige sykdommene i Norge.

PHK

- PHK skyldes mutasjon i HFE genet. Genet gir opphav til HFE-proteinet som inngår i reguleringen av hormonet hepcidin, som er hovedregulator i jernmetabolismen.
- Autosomt recessiv arvegang.
- C282Y er vanligst og 80-90% av homozygote hemokromatose pasienter i Norge har denne mutasjonen. Prevalensen ca 0.75%.
- H63D kan også gi hemokromatose og noen er compound heterozygote med større risiko for klinisk hemokromatose.
- Enkelte sjeldne andre gener kan gi sykdommen.

Klassifikasjon

- HK type 1 = HFE, polymorfismer i HFE genen på kromosom 6p22.2. Hyppigst C282Y, som gir økt absorpsjon fra tarm, økt transferrinmetning og jernopphopning pga manglende signalkaskade som derfor ikke gir økt hepcidin produksjon. Heterozygote utgjør 15% av norske befolkning og homozygote 0.75%. Andre mutasjoner H63D (gir sjelden symptomer), S65C (sjelden).

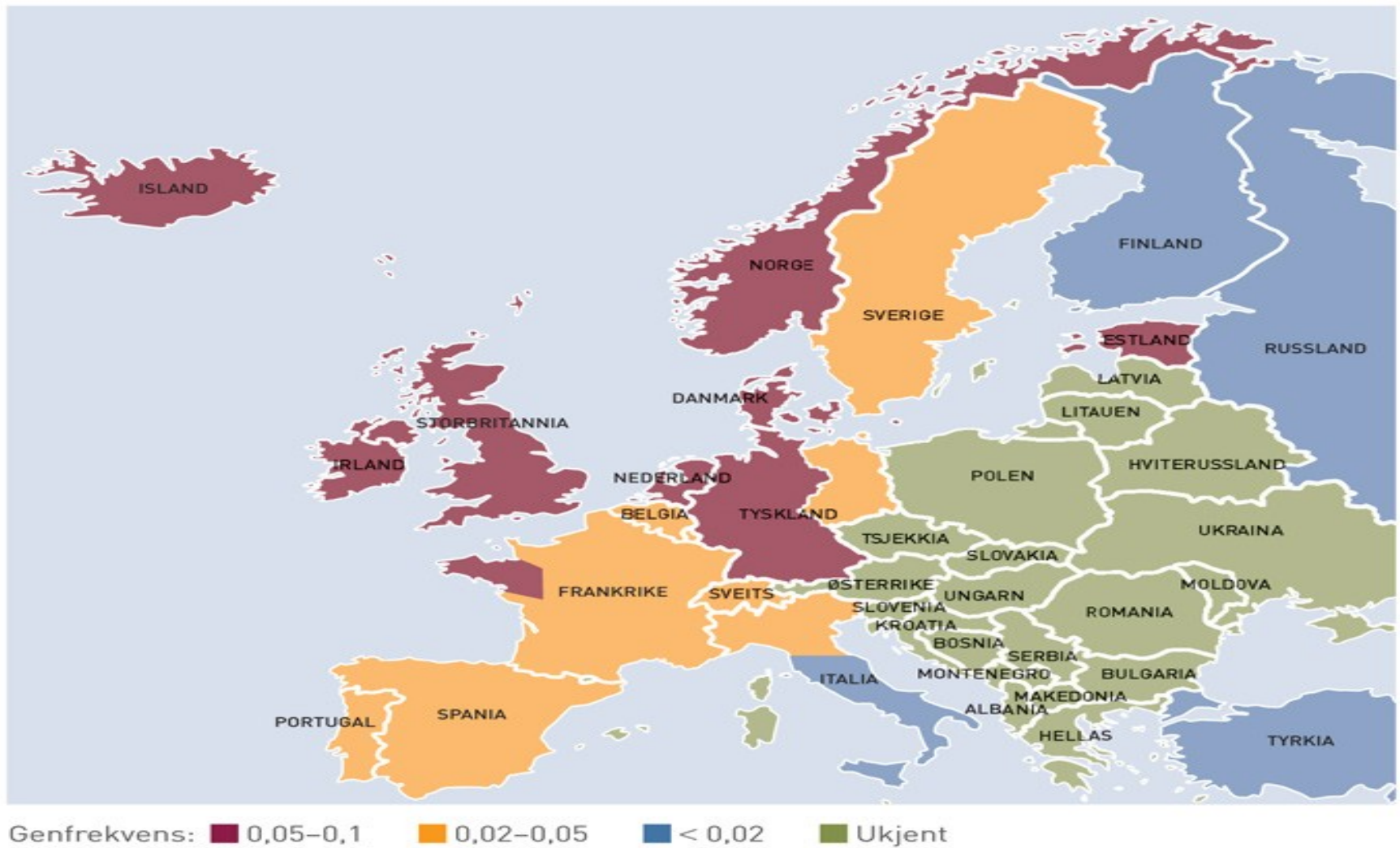
Klassifikasjon cont....

- HK type 2 = juvenil HK, ytterst sjelden, men alvorlig, arvelig form. 2A, mutasjon I hemojuvelin, nedsatt hepcidin, 1/5.000.000. 2B, mutasjon I hepcidin, sjelden.
- HK type 3 = mutasjon I genet for transferrinreseptor 2. Likner type 1. Sjelden.
- HK type 4 = mutasjoner I genet for ferroportin, 2 typer, begge er autosomt dominante. 4A er loss of function, mens 4B gir hepcidinresistens. Dominant arvegang og ca like hyppig som C282Y.

Type Frekvens		Affisert gen Kromosom Arvegang	Molekylær mekanisme	Jern-parametre	Debut Alvorlighet	Respons på veneseccio	Hepcidin
HFE- klassisk Hemokromatose 0,7% homozygote	1	HFE gen 6p22.2 Recessiv	Regulerer hepcidin i samarbeid med bl.a. TfR1, TfR2 og ferritin.	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernopphopning	>30 år (ofte 40-50) Mild	God	Lav- subnormal
Juvenil Hemokromatose Meget sjelden	2A	HJV 1q21.1 Recessiv	Hemojuvelin er co-reseptor for BMP6 og aktiverer SMAD/hepcidin signalveien	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernopphopning.	< 20 (30) år. Meget alvorlig	God	Meget lav
	2B	HAMP 19q13.12 Recessiv	Hepcidingenet. Hepcidin inaktiverer ferroportin.				Meget lav- fraværende
TfR2 Transferrin reseptor 2 sykdom Meget sjelden	3	TfR2 gen 7q22.1 Recessiv	Jernsensor i kompleks med HFE og ferritin. Mutasjonen reduserer negativ tilbakekobling på hepcidin.	Økt Tf metning og ferritin. Hepatocellulær jernopphopning	<30år Intermediær	God	Lav
Ferroportin Sykdom Frekvens omtrent som HFE	4A	SLC40A1 2q32.2 Dominant (Klassisk fenotype)	Ferroportingenet. Jerneksportør. Mutasjonen gir nedsatt funksjon.	Lav Tf metning, økt ferritin. Reticulo- endotelial jernopphopning, lite jern i lever.	40-50 år Mild	Tendens til anemi pga redusert jerneksport	Lav -normal
	4B	SLC40A1 2q32.2 Dominant (Ikke- klassisk fenotype)	Ferroportingenet. Jerneksportør. Mutasjonen gir økt funksjon og hepcidinresistens.	Økt Tf metning og høy ferritin. Hepatocellulær jernopphopning.	40-50 år Mild	God	Høy

En arv fra vikingene?

- Arvelig, primær, hemokromatose er langt vanligere enn tidligere antatt grunnet bedre diagnostikk og større oppmerksomhet.
- Ses “kun” hos kaukaner og spesielt høy hyppighet finnes i Skandinavia samt i England/Skottland/Irland.
- Det er estimert at mutasjonen skjedde for 1-6.000 år siden og mye tyder på at mutasjonen oppsto på Vestlandet i Norge og spredte seg med Vikingenes utflukter.



Kart som viser utbredelsen av den viktigste hemokromatosemutasjonen C282Y i Europa. Den høyeste forekomsten ser man i landene rundt Nordsjøen hvor vikingene herjet for 1 000 år siden. For Norge er kartet noe misvisende ved at den oppgitte frekvensen sannsynligvis er noe lavere i Nord-Norge.

Hypotese om årsaken

- Det er postulert at hemokromatose beskyttet mot jernmangel (spesielt hos gravide/fødende), og oppstod ved overgang fra jakthusholdning til korndyrkning med mindre og dårligere tilgjengelighet av jern i kosten.
- Klinisk bilde ble første gang beskrevet i 1865, men først 25 år senere ble jernets patogenetiske faktor påvist og hemokromatose som begrep inført.
- 45 år senere ble sykdommen foreslått å være arvelig, og først i 1975 ble dette påvist.
- I 1996 påviste Feder et al at de fleste med hemokromatose (av betydning) var homozygote for spesifikk mutasjon i HFE-genet og heretter er gentester tatt i bruk i diagnostikken.

Mistanke ved.....

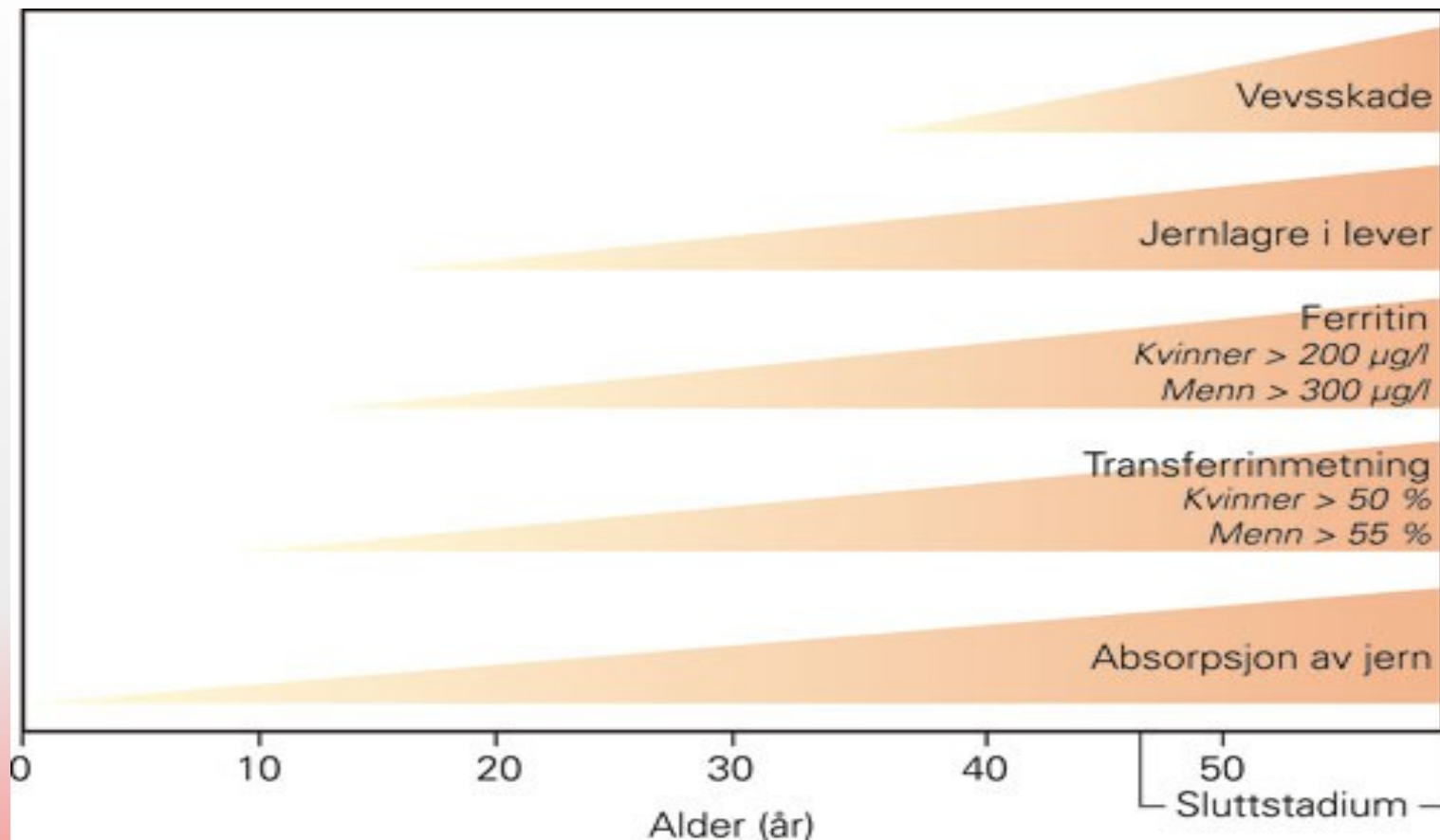
- Ofte ved tilfeldig blodprøvekontroll hos fastlege hvor det finnes høy transferrinmetning og/eller ferritin konsentrasjon.
- De tre A'er: asteni (kraftløshet, psykisk og fysisk trethet), artralgi og økt ALAT.
- Slektninger med hemokromatose

Tidlige symptomer

- Asteni
- Leddsmerter
- Potensproblemer hos menn

Utvikling av jernophopningen

- Patologisk økt jernopptak begynner på ulike stadier fra individ til individ, og hos noen allerede I småbarnsalder. Jernakkumulering starter etter avsluttet lengdevekst og symptomer starter sjelden før I 30-40 års alderen.
- Daglig opptak av jern via kosten kan være økt med 1-3 mg utover behovet.
- Varig, patologisk økt transferrinmetning er alltid et varsko og skal undersøkes.
- Høy ferritin kommer ofte senere, I regelen etter avsluttet vekst.



Oversikt over endring i jernvariabler og jernavleiring i forløpet av ubehandlet arvelig hemokromatose. For noen variabler er det angitt grenseverdier som skal gi mistanke om hemokromatose og føre til videre utredning

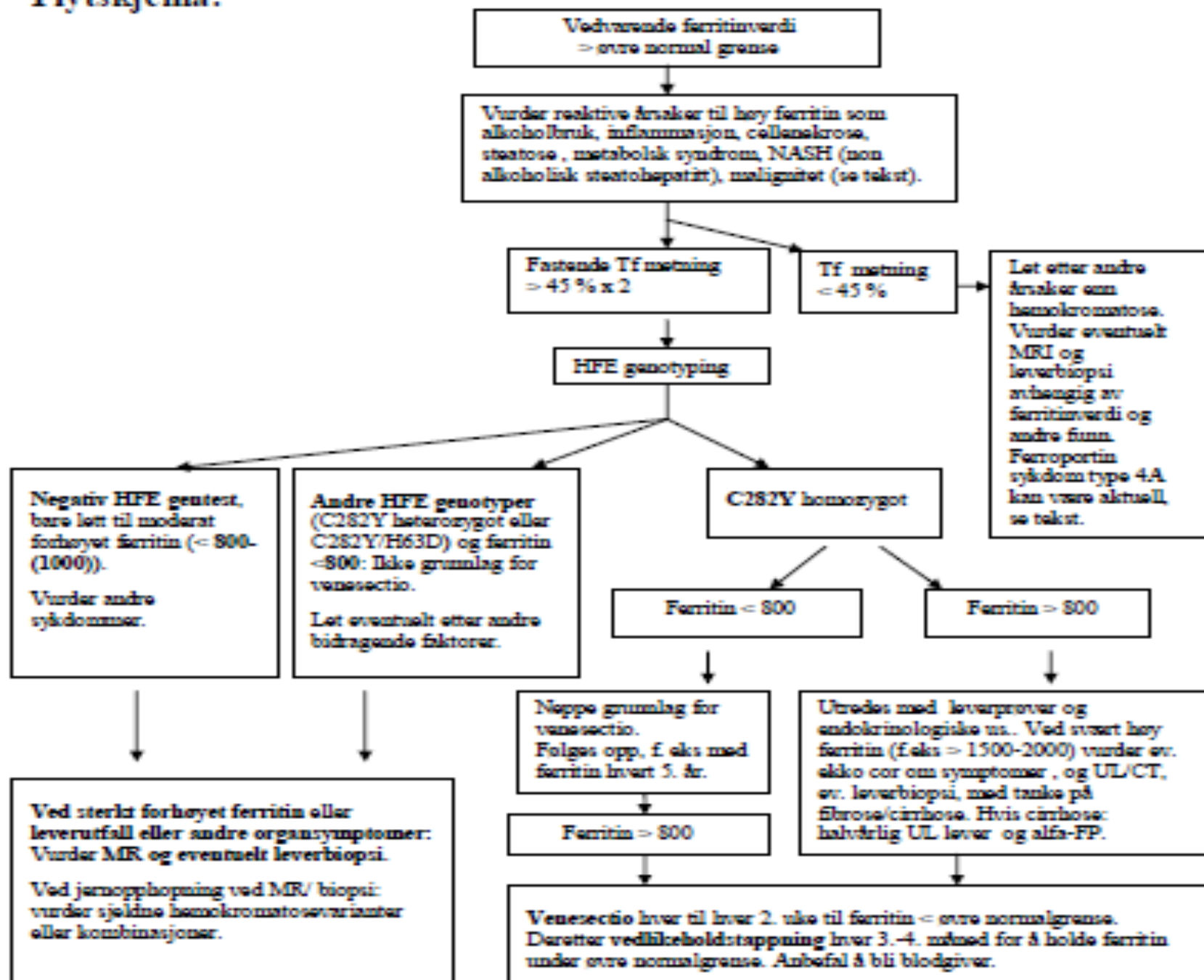
Plasma-målinger

- Plasma-transferrinmetning vil slå ut tidlig med økt verdi. For alle menn med verdier $> 55\%$ og for kvinner med verdier $> 50\%$, som holder seg over tid, bør det gjøres videre utredning med tanke på hemokromatose. Transferrinmetningen kan være betydelig forhøyet allerede i barnealder.
- Samtidig høy plasma-ferritinverdi styrker mistanken. Plasma-ferritinverdien øker i hele forløpet, men kan være vanskelig å tolke fordi **andre faktorer påvirker nivået (betennelsestilstander, akutfasereaksjoner, levercellenekrose, kreftsykdom, alkoholmisbruk)**.
- **Langsom stigende ferritin er positivt korrelert til jernoverskudd i hepatocytter og makrofager.**
- Referanseområdet øker noe med alder, særlig hos kvinner etter menopause.
- Anbefalingen er at alle menn med plasma-ferritin $> 300 \mu\text{g/l}$ og kvinner med verdier $> 200 \mu\text{g/l}$ over lengre tid skal utredes med mistanke om jernoverskudd.

Diagnose

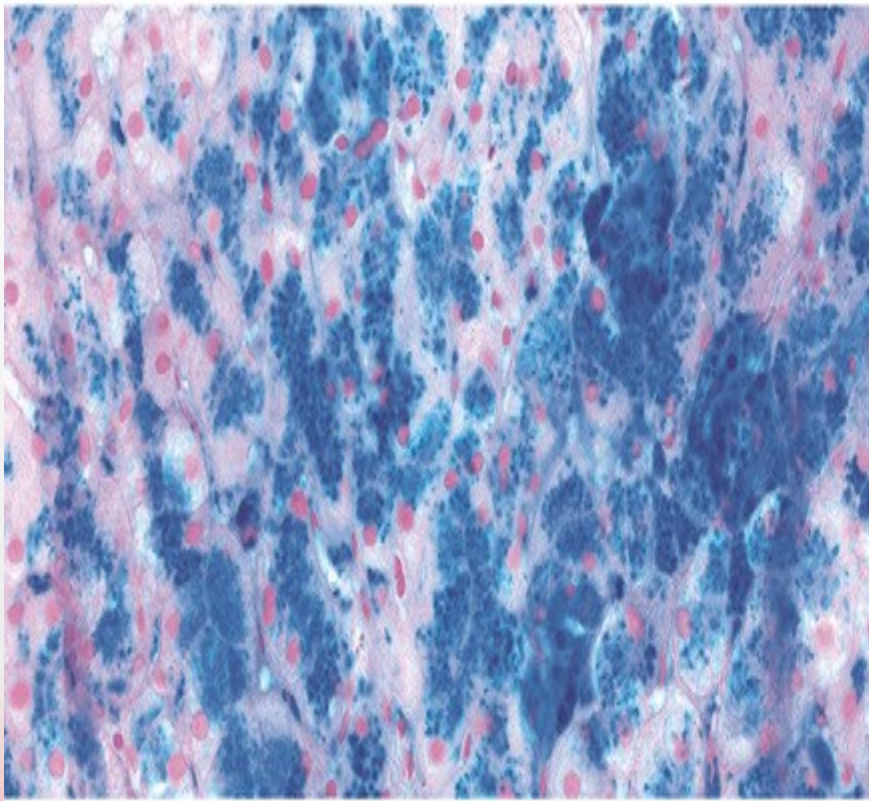
- Når det er påvist varig høy plasma-transferrinmetning og høy plasma-ferritinkonsentrasjon, er **gentest neste steg i utredningen**, med påvisning av de karakteristiske mutasjoner i *HFE*-genet – *dersom ikke annen årsak*.
- Før gentest var tilgjengelig, ble det ofte utført leverbiopsi for påvisning av jern i hepatocytene.
- Gentesten har i stor grad gjort leverbiopsi overflødig, bortsett fra hos de i størrelsesorden 10 % av pasientene som har kliniske funn og jernvariabler forenlig med hemokromatose, men uten mutasjoner i *HFE*-genet.
- MR og fibroscan kan gi informasjon om jernavleiring i lever (og andre organer).

Flytskjema:

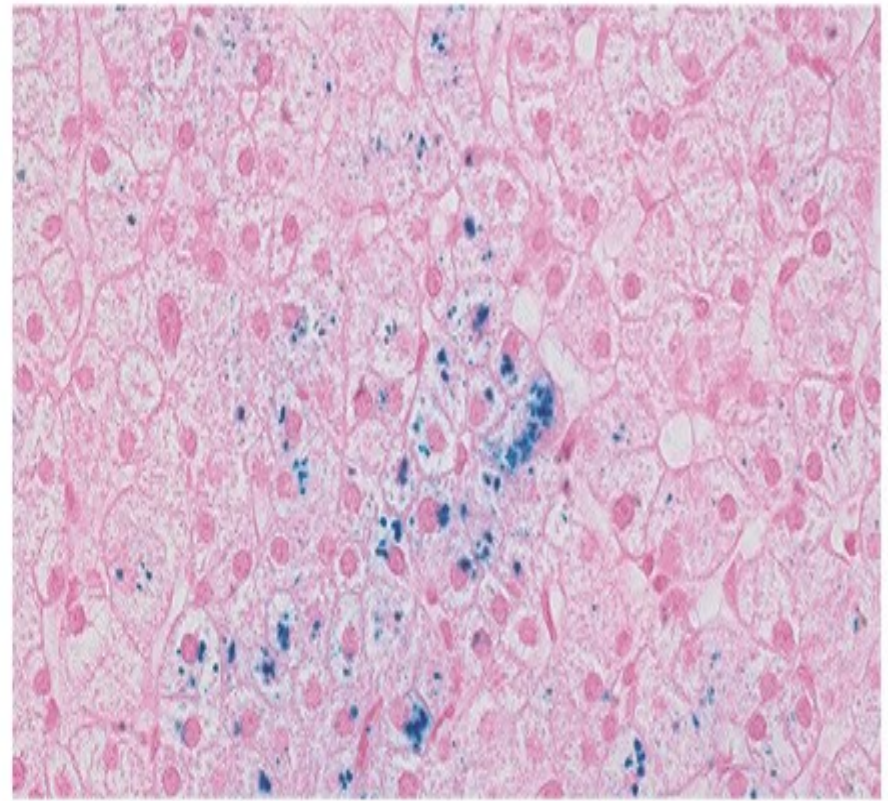


Leverbiopsi?

- Det er i store materialer funnet at hos middelaldrende menn med nyoppdaget homozygoti for C282Y-mutasjonen har ca. 4% levercirrhose og ca. 11% fibrose. I **Norge er 4% av alle tilfeller med levercirrhose forårsaket av hemokromatose.**
- Flere studier viser at pasienter med homozygot C282Y-mutasjon og plasma-ferritin < 1 000 µg/l med liten sannsynlighet har cirrhose. Det konkluderes med at det **ikke er nødvendig å foreta leverbiopsi på pasienter med plasma-ferritin < 1 000 µg/l**, men dette må ses i sammenheng med pasientens alder, nivå av leverenzymmer og en grundig klinisk undersøkelse.
- Leverbiopsi har altså i dag en betydelig mindre rolle i diagnostikk av hemokromatose enn tidligere, men har en prognostisk betydning for eventuell påvisning av irreversible skader i leveren. **Ikke minst kan dette være viktig fordi pasienter med cirrhose har økt risiko for å få levercellekraft.** Det er vist at C282Y-homozygote menn har en risiko i størrelsesorden 2% for å få hepatocellulært karsinom.
- Andre årsaker til høy plasma-ferritin og eventuell leversykdom må utelukkes, for eksempel hemoglobinopater, sideroblastanemi, myelodysplastisk syndrom, alkoholmisbruk, metabolsk syndrom, hepatitt og hyppige blodoverføringer.



a



b

Leverbiopsi fra en mann i 50-årene med arvelig HFE-hemokromatose homozygot for C282Y-mutasjonen, a) før og b) etter 38 årelatinger i løpet av ett år. På diagnosetidspunktet var serum-ferritin 3780 $\mu\text{g/l}$ og transferrinmetningen 98 %. Det ble tappet ca. 18 l blod og fjernet 8–10 g jern. Etter behandling var serum-ferritin 72 $\mu\text{g/l}$ og transferrinmetningen 40 %.

Kliniske symptomer

- Varierer veldig fra pasient til pasient grunnet:
 - Mutasjon har lav penetrans
 - Diagnosen stilles på forskjellig stadie

Sykdommen utvikler seg langsomt, men vil ubehandlet kunne resultere i irreversible og potensielt dødelige skader i ulike organer (særlig lever og hjerte)

Hos kvinner er sykdomsutviklingen langsommere grunnet menstruasjon (taper opptil 1.8 mg/døgn). Typisk får menn symptomer i 30-40 års alder, kvinner 45-50 år.

Kliniske symptomer I starten

- Uspesifikke I starten og kan ofte bli neglisjert eller feiltolket.
- Ved overgang fra preklinisk til klinisk stadie:
 - Tretthet/slapphet = asteni
 - Leddsmerter = aralgi
 - Impotens
 - Infeksjon med lavvirulente mikrober

Sene HK symptomer

- Bronsediabetes (diabetes pga fibrose i pancreas og brun hud pga økt antall melanocytter) ses sjelden.
- Levercirrose (kun 4% i en stor undersøkelse, HUNT med 65000 pasienter, 68% homozygote) og hjerteaffeksjon er sjelden.
- Hypotyreose, kardiomyopati
- Levetiden kan forkortes 5-15 år dersom ikke diagnosen stilles tidnok, og hyppigste dødsårsaker er levercirrose, hjertesvikt og diabetes.



Behandling

- Venesectio = årelatning
- Det er ingen konsensus om når venesectio skal startes, det gjelder både primær og sekundær hemokromatose.
- Ofte venter man til ferritin verdiene når 1000 $\mu\text{g/L}$ med mindre det er symptomer, men andre mener at især homozygote med C282Y-mutasjonen bør tappes tidligere – f.eks 300 for menn og 200 for kvinner

Behandling

- Jo senere i forløpet man kommer igang jo flere tappinger kreves, noe som er krevende både for pasienten og helseøkonomien.
- Praksis; bør kanskje starte ved verdier >500 ?
- Man tapper 4-500 ml/gang (ca 250 mg jern bundet til hemoglobin) med en hyppighet avhengig av ferritin nivået, hyppig i starten (hver/annenhver uke) – OBS! Hb-nivå og pasient symptomer (tåles oftest godt).

Behandlingsmål

- Tidligere ønsket man å tappe ned til $<50 \mu\text{g/L}$ I ferritin, som bibeholdes med vedlikeholdesebehandling med tapping 3-4 ganger årlig.
- Stabil Hb tross intensiv tapping er bevis på mobiliserbart jernoverskudd (primært I hepatocytene)
- Nye rekommandasjoner har lagt seg på at pasientene skal tappes til et ferritin nivå (lavt) i normalområdet, men ofte vil pasienter som tidligere har vært tappet langt ned bibeholde dette.
- OBS! Symptomer kan medføre lavere grenser. Noen er sensitive for ferritin økning og bør ligge lavere og QoL er viktig I beslutningen av grenseverdier.

Alternative behandlinger

- Jernkelerende behandling (når venesectio ikke er mulig).
Ikke kombinasjon.....!
- Kostholdsrelaterte restriksjoner har lite for seg, bortsett fra at de ikke skal ta vitamin C tilskudd – da det stimulerer jernopptaket.
 - Samt at enkelte bakterier I skalldyr er spesielt avhengig av jern og noen anbefaler derfor ikke skalldyr.

Prognose og effekt

- Avhenger av graden av jernoverskudd og når i forløpet behandlingen starter.
- Starter man før man har utviklet organskade er prognosen god.
- Ved vellykket behandling kan man også bedre kardielle plager og insulinbehovet, mens artropati og gonader har varige skader.
- Vellykket behandling = normal livslengde.

Hvem skal sjekkes?

- Nære slektninger bør sjekkes (søsken og barn).
- Screening er omdiskutert og kan være kost-benefit gunstig hos unge menn, men det er ikke mulig å forutsi penetrans og hvem som påvirkes og det kan medføre sykkeliggjøring av enkelte individer. Derfor anbefales det ikke i en symptomfri og frisk populasjon.

Sekundær Hemokromatose

28.11.19

Benign hematologi

SHK

- Sekundær hemokromatose er en samlebetegnelse for flere tilstander som kan føre til jernavleiringer.
 - En del blodsykdommer (bl.a. thalassemi) hvor man må ha jevnlig blodoverføringer, er eksempler på slike tilstander.
 - Det er også beskrevet en form for hemokromatose som er forbundet med fedme, forhøyede verdier av fettstoffer i blod og med nedsatt glukosetoleranse/diabetes; et såkalt dysmetabolsk syndrom. Slike personer har moderat forhøyet s-ferritin, men normal transferrinmetning. Noen har forsøkt blodtapping av disse med normalisering av s-ferritin etter 12-14 tappinger. Denne gruppen er imidlertid stadig dårlig karakterisert.
 - Mange med sekundær hemokromatose viser seg å ha spist til dels høye doser jern (store mengder jerntabletter) over lang tid før de fikk stilt diagnosen. Dette understreker betydningen av å ikke ta jerntabletter uten å ha sjekket jernstatus ved hjelp av blodprøver.
 - Noen varianter av sekundær hemokromatose er i likhet med primær hemokromatose arvelige, mens det for andre varianter er uavklart.

Årsaker til økte jernlagre

1. Hematologiske sykdommer med forstyrrelser i hemoglobinsyntese eller jerntransport.

- Genetiske sykdommer
 - Thalassemia major etc.
 - Kongenitt atransferrinemi
 - Aceruloplasminemi
- Ervervete sykdommer
 - Sideroblastanemier

2. Økt jerninntak

- Jernmedikasjon
- Afrikansk jernoverskudd (= bantusiderose)
- Paranteralt økt jerntilskudd
 - Blodtransfusjon, dette ses typisk hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, aplastisk anæmi, kroniske hæmolytiske anæmier (f.eks. beta-thalassaemia major og intermedia, seglcelleanæmi og andre sjældne kronisk hæmolytiske tilstande). Pasienter med akutte leukæmier kan også under et længerevarende terapiforløb opbygge et behandlingskrævende jernoverskudd.

3. Forskjellig

- Alkoholisk levercirrhose
- Jernoverskudd forbundet med metabolske sykdommer
- Neonatal hemokromatose
- Arvet hyperferritinemi kataraktsyndrom
- porphyria cutanea tarda

Utredning, den samme som ved PHK

- **Klinisk mistanke til hemokromatose**
- Mistanken reises oftest pga. tilfeldig funn av et elevert ferritin og samtidig forhøyet transferrinmetning.
- Sykdommen (PHK) bør også overveies ved følgende tilstander:
 - Kardiomyopati, Diabetes mellitus, gonadeinsuffisiens, ascites , Abdominalmerter , Ledsmerter, evt. mørkpigmentert hud, impotens og evt uttalt tretthet uten annen opplagt forklaring
- **Laboratoriefund**
 - Jernmetning af transferrin >45% (kan være normal), Forhøyet ferritin
- **Undersøkelser når mistanken til hemokromatose er reist**
 - HFE-gentest, undersøkelse for mutationerne C282Y og H63D
 - Hematologiske kvantiteter, leukocyt-diff., natrium, kalium, kreatinin, bilirubin, ALAT, basisk fosfatase, LDH, albumin, koagulationsfaktorer II, V, VII og X og APTT.

Andre us. mht organskade

- MR
- UL-veiledet leverbiopsi
- Kardiologisk us, inkl EKG, EKKO, evt Mrcor
- Endokrinologisk us mht utelukkelse av DM, paratyroidisme, hypotyroidisme m.fl.
- Revmatologisk us, mht utelukkelse av annen leddsykdom

Undersøgelser ved forhøyet ferritin, men negativ HFE-gentest

- Ved negativ HFE-gentest og forhøyet ferritin bør non-HFE hemokromatose overveies, såfremt hyperferritinemi af annen årsak enn jernoppopping kan utelukkes/er usannsynlig, herunder:
 - Leversykdom, ikke relatert til jernoppopping (leverpåvirkning/ -sykdom pga. alkohol, steatosis hepatis, virushepatitis).
 - Metabolisk syndrom (samtidig diabetes, hypertensjon, hyperlidemi og adipositas).
 - Malign lidelse (overvei CT-scanning af thorax, abdomen og bekken).
 - Revmatologisk lidelse.

Annet

- **MR-scanning:** Utføres mhp. kvantitering af jernkonsentrasjonen i leveren, såfremt hyperferritinemi av annen årsak enn jernoppopping kan utelukkes eller anses som værende usannsynlig.
 - På røntgenhenvisningen bestilles udelukkende ”Kvantitering af jernkonsentrasjonen i leveren”, med mindre S-ferritin er $\geq 1000 \mu\text{g/l}$, i så fall bes også om ”måling af T2* for myokardiet”.
- **Supplerende mutationsundersøgelse for non-HFE HK :**
 - Såfremt MR-scanning af leveren viser sikkert forhøyet jernkonsentrasjon ($>40 \mu\text{mol/g}$), og ferritinforhøjelsen ikke kan tilskrives langvarig, kronisk anvendelse af jernpreparater, multipel blodtransfusjon, suppleres med mutationsundersøgelse for non-HFE hémokromatose .

Behandling av SHK

- Da sekundær hemokromatose hyppigst oppstår ved sykdommer, hvor det er behov for kronisk blodtransfusjon, kan flebotomi som regel ikke gjennomføres og **jernkelerende** behandling er derfor den eneste behandlingsmulighet.
- En unntagelse er pasienter med transfusionskrevende anemier, hvor behandlingen af grunnsykdommen har medført en normalisering af hemoglobinkonsentrasjonen. Disse pasienter bør forsøkes behandlet med venesectio, f.eks etter BM transplantasjon.

Indikasjon for behandling med jernkelering

- Jernkelerende behandling bør alltid overveies hos følgende pasientgrupper med transfusionskrevende anemi:
 - Hereditær anemi (spesielt beta-thalassaemia major), erhvervede hemolyser, myelodysplasi med forventet median restlevetid på >2år i hht IPSS scoringssystem (IPS low risk og Int. 1), og hos multitransfunderde pasienter, som er kandidater til allo SCT.
- Indikasjonen tas ut fra en helhetsvurdering, inkl. transfusjonsbehovet, antal porsjoner blod transfunderet, kronologisk og biologisk alder, prognose av tilgrunnliggende sykdom, evne til at gjennomføre behandling, grad af trombocytopeni, infeksjonsrisiko og evt. bivirkninger og kontraindikasjoner ved de forskjellige jernkelerende preparater.
- Hos eldre hvor den underliggende hematologiske lidelse har en dårlig prognose, er det ikke rimelig med en langvarig jernkelerende behandling, som skal hindre komplikasjoner adskillige år ut i fremtiden.
- Yngre pasienter, som har mulighet for å leve i mange år med et kronisk transfusjonsbehov. Hos noen kan behovet for blodtransfusjon falle eller forsvinne under Desferal-behandling (observeret hos MDS pasienter).
- Er behandlingen indisert, oppstartes behandlingen når pasienten har fått 20-25 porsjoner blod, alternativt når S-ferritin nærmer seg 1500 µg/l eller jernkonsentrasjonen i leveren (LIC) 200 µmol/g tørt levervev.
- Målområdet for jernkelerende behandling er et S-ferritin mellom 1000 og 1500 µg/l. Målet oppnås ved dosistilpassing. Ved S-ferritin <800 µg/l pauseres behandlingen.

Jernkelerende preparater

- Desferal – sc/iv, lite toxisk.
- Ferriprox – tabletter, dårligst effekt
- Exjade – tabletter. Lettest, obs bivirkninger 36% stigning af kreatinin, 26% GI forstyrrelser og 7% hududslett.

NB!

- Gjenbruk av friskt blod fra pasienter med PHK?
- **JA**, og beregninger viser at blod fra vedlikeholdelsesbehandling kan gi 10.000 L blod I året.