

Om hemokromatos och utredning av ferritinstegring

Hereditär hemokromatos är en av de absolut vanligaste ärftliga åkommorna i Sverige. Konsekvenserna för patienten kan vara plågsamma och till och med livshotande, men detta kan förhindras genom förhållandevis enkel behandling med flebotomier. Dessa patienter sköts i nuläget av gastroenterologer i södra Halland och av hematologer i norra Halland. Det är önskvärt att harmonisera handläggningen av hemokromatos inom regionen. Med tanke på att flera viktiga differentialdiagnoser och de allvarligaste konsekvenserna av hemokromatos är leversjukdomar kommer hädanefter hemokromatosfrågeställningar även i norra Halland att handläggas via Gastroenterologmottagningen Hallands Sjukhus Varberg. Förhoppningsvis leder denna förändring till mer enhetliga och heltäckande bedömningar av patienter under utredning av ferritinstegring. Nedan följer en kort översikt av hereditär hemokromatos och utredning av förhöjda ferritinvärden.

Hereditär hemokromatos

Kroppen har inget naturligt sätt att utsöndra järn, men kan i viss mån reglera upptaget av järn i tarmen. Vid homozygot mutation (C282Y) i HFE-genen rubbas detta system så att det med åren sker en tilltagande järninlagring i kroppen. Vid sjuklig järninlagring kan en rad olika symtom uppstå. Allmän trötthet anses kunna förklaras av järninlagring liksom ledvärk, påverkan på hjärta, bukspottskörtel och, som mest frekventa allvarliga komplikation, leverskada med risk för cirros och levercancer.

Sjukdomssymtom debuterar sällan före 30 års åldern. I princip alla individer äldre än 30 år med homozygoti C282Y uppvisar järnmättnad överstigande 45% även i de få fall ferritin ligger inom normala gränser. Fynd av förhöjd järnmättnad medför en knappt 20-procentig risk att vara homozygot för C282Y. Endast enstaka procent av patienter med hemokromatos saknar HFE-genmutation.

Biokemiska tecken till ökad järninlagring hittas hos 80% av män och 50% av kvinnor med homozygot mutation (C282Y) i HFE-genen, men penetransen avseende sjukdomssymtom är begränsad till uppåt 20% hos män. Risken är betydligt lägre för kvinnor och symtom uppträder oftast senare i livet. Som en tumregel gäller att hemokromatossymtom uppkommer först när ferritinnivån närmar sig 1000 µg/l.

Om heterozygot mutation C282Y föreligger tillsammans med heterozygot mutation H63D (s.k. blandheterozygot HFE-genmutation) kan också ökad järninlagring förekomma, men risken för sjukdomsutveckling är då betydligt lägre och i viss mån kontroversiell. Det kan handla om enstaka procents risk och då oftast i kombination med andra utlösande moment såsom alkoholöverkonsumtion, leversteatos av annan orsak etc.

Sjukdom kan förhindras genom enkel behandling med flebotomi i syfte att normalisera järndepåerna och rekommenderas enligt internationella riktlinjer alla patienter med påvisad homozygoti C282Y. Tyvärr är behandlingseffekten på manifesta sjukdomssymtom av flebotomi begränsade, särskilt gällande ledsymtom. Det blir därför viktigt att undersöka förstagrads släktingar till patienter med känd hemokromatos avseende HFE-genmutationsstatus och även att ha med hemokromatos i differentialdiagnostiken kring ett förhöjt ferritinvärde så att sjukdomsutveckling kan förebyggas.

Vid nyupptäckt hemokromatos med förhöjda ferritinnivåer brukar flebotomi ske ganska frekvent, var till varannan vecka ner till normalisering av ferritin. Denna behandling brukar numera ske via patientens vårdcentral. Därefter kan patienten ofta genomgå underhållsbehandling med flebotomi cirka var 3:e månad, vilket om möjligt med fördel sker som bloddonation via Blodcentralen. En välinformerad patient kan sköta avvikelsen på egen hand med stöd av specialistmottagningen vid olika frågor, exempelvis om en karensperiod från bloddonation skulle uppstå eller att ferritinvärdet avviker från målnivå (50-(ca)100).

Utredning av ferritinstegring

Ferritinstegring kan uppkomma av en rad olika orsaker. Intracellulärt fungerar ferritin som en lagringsplats för järn. Det är oklart vilken uppgift som ferritin kan ha i cirkulationen men vid i övrigt normal fysiologi avspeglar S-ferritin järndepåerna i kroppen. Ferritin är en så kallad akutfasreaktant och stegras av inflammation på grund av infektioner, reumatiska åkommor och maligniteter. Vid akuta och allvarliga hyper-inflammatoriska tillstånd (ex.vis hemofagocytos – HLH-syndrom eller Stills sjukdom) kan ferritin vara extremt förhöjt överstigande 10 000 µg/l. Vid leversjukdom, såväl akut som kronisk, kan ferritin svämma ut i cirkulationen från skadade leverceller.

Alkoholöverkonsumtion är en dominerande orsak till ferritinstegring. Beroende av omfattningen kan ferritinstegringen mycket väl överstiga 1000 µg/l och det kan även föreligga en förhöjd järnmättnad >45%. Bilden kan alltså simulera laboratoriefynden vid hemokromatos. Vid anamnestisk hög alkoholkonsumtion (>14 standardglas/vecka för män, >9 för kvinnor) eller PETH>0,3 rekommenderas ny provtagning efter 2-3 månaders avhållsamhet från alkohol. Remiss till gastroenterolog blir aktuell om ferritin kvarstår förhöjt >1000 µg/l trots alkoholabstinens.

En annan vanlig orsak till förhöjt ferritin är sk dysmetabol hyperferritinemi eller MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; tidigare NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease), vilket associeras till övervikt, metabolt syndrom och insulinresistens. Här är järnmättnaden karaktäristiskt normal. Behandlingen inriktas mot livsstilsförändring med viktning, motion och avhållsamhet från alkohol. Vid samtidig diabetes stärks indikationen för behandling med GLP-1 analog. Analysverktyget FIB-4 ger stöd för riskbedömning kring behov av ytterligare diagnostik och insatser avseende leverfibros. Vid låg risk kan laboriemässig uppföljning årligen rekommenderas. Vid intermediär risk rekommenderas remiss till röntgen för elastografi av levern. Vid hög risk för fibrosutveckling, fynd av fibros vid elastografi eller persisterande ferritin >1000 µg/l rekommenderas remiss till gastroenterolog.

Vid kronisk njursvikt blir ferritin svårtolkat och ofta förhöjt.

Vid en del hematologiska tillstånd, som kronisk hemolys, upprepat transfusionsbehov eller ovanliga järninlagrande anemier ses sekundär hemokromatos.

Det finns även ovanliga hereditära tillstånd med hyperferritinemi och katarakt i unga år.

Sammantaget innebär detta att utredningen av förhöjt ferritin kan fokusera på uppgifter om eventuell hereditet (Järnvärden? Katarakt?), känd hematologisk sjukdom, BMI, diabetes, hypertoni, hyperlipidemi, alkoholkonsumtion (antal standardglas alkohol per vecka) och eventuella alarmsymtom och statusfynd avseende malignitet eller reumatisk sjukdom. Särskilt

uppmärksammas ledstatus i händer samt tecken på leversjukdom exempelvis ascites, ikterus, spider nevi och palmarerytem.

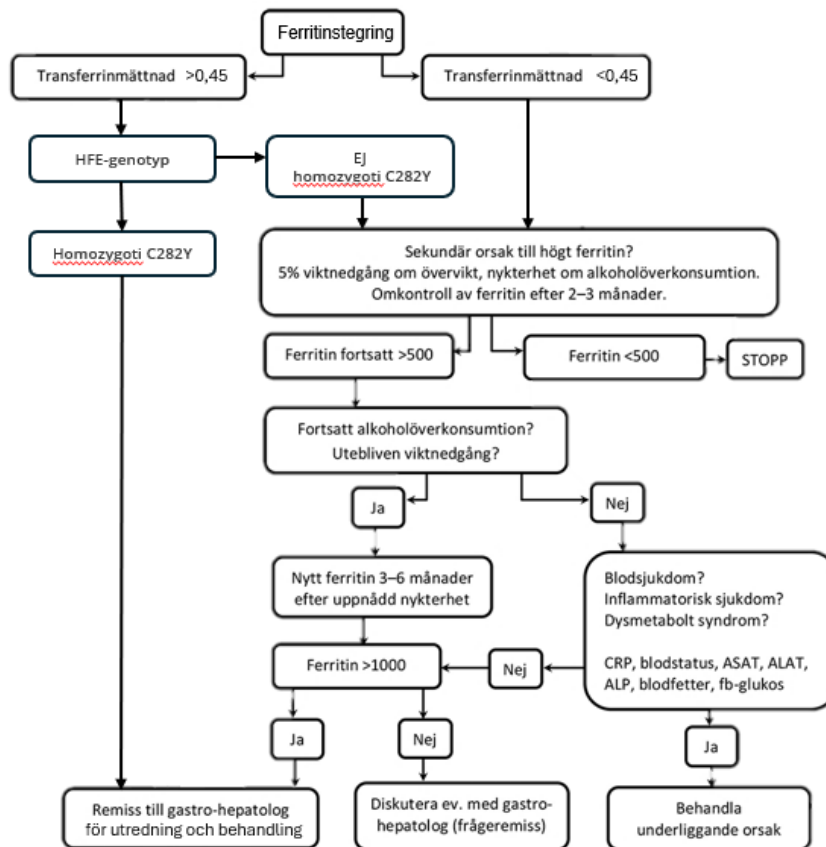
Kompletterande provtagning inriktas på järnmättnad, CRP, leverstatus, kreatinin, B-glukos, blodfetter och B-PEth. Fluktuerande värden av ferritin och järnmättnad kännetecknar alkoholorsakad ferritinstegring. Provtagningen bör därför upprepas minst två gånger för att få bästa möjliga underlag för bedömning. Fynd av hög järnmättnad > 45% bör föranleda HFE-genotypning. En mindre andel yngre individer (<30 års ålder) med hereditär hemokromatos, som ännu inte hunnit utveckla relevant järninlagring, kan ha normalt ferritin och uppvisa järnmättnad under 45%. Vid släktutredning rekommenderas därför HFE-genotypning.

Utredningen kan därefter behöva riktas brett mot underliggande allvarlig sjukdom eller inledande bedömning kring patologiska leverprover, vilket i sin tur kan motivera gastroenterologkonsultation.

Vid konstaterad homozygoti C282Y skrivs remiss till gastroenterolog för omhändertagande av hereditär hemokromatos.

Vid normal järnmättnad och vid så kallad blandheterozygoti i HFE-genen riktas uppmärksamheten i första hand mot metabola orsaker och försök med viktreduktion och avhållsamhet från alkoholöverkonsumtion, som vid MASLD. Gastroenterologbedömning rekommenderas i de fall ferritin persisterar >1000 µg/l eller där det finns misstanke om cirrhosutveckling enligt FIB-4 eller fibroscan. Även persisterande hög järnmättnad utan förklaring kan vara aktuell för kompletterande utredning hos specialist. Det innebär att patienter med normalt leverstatus, ferritin < 1000 µg/l, normal järnmättnad och låg misstanke om cirrhos, eventuellt med stöd av elastografi kan följas upp inom primärvård. Upprepad riskbedömning angående cirrhosrisk kan ske inom en 5-årsperiod.

Flödesschemat nedan är hämtat och modifierat från kunskapsstöd i Region Stockholm (viss.nu) och är tänkt att utgöra ett stöd för handläggningen av patienter med ferritinstegring.



Referenser:

Fitzsimons, E.J., Cullis, J.O., Thomas, D.W., Tsochatzis, E., Griffiths, W.J.H. and (2018), Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). Br J Haematol, 181: 293-303. <https://doi.org/10.1111/bjh.15164>

Cullis, J.O., Fitzsimons, E.J., Griffiths, W.J., Tsochatzis, E., Thomas, D.W. and (2018), Investigation and management of a raised serum ferritin. Br J Haematol, 181: 331-340. <https://doi.org/10.1111/bjh.15166>

Kowdley, Kris V. MD, FACP; Brown, Kyle E. MD, MSc2,3,4; Ahn, Joseph MD, MS, MBA, FACP (GRADE Methodologist)5; Sundaram, Vinay MD, MSc6. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. The American Journal of Gastroenterology 114(8):p 1202-1218, August 2019. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315

https://svenskgastronterologi.se/wp-content/uploads/2023/12/handlaggning_masld_sverige_2023.pdf, Hämtad 2024-10-01

<https://www.fib4.se/>, Hämtad 2024-10-01

Hyperferritinemi – utredning, diagnos och behandling. Läkartidningen. 2024;121:24008. [Hyperferritinemi – utredning, diagnos och behandling](#), Hämtad 2024-10-29.