

Informasjonsskriv

Klinikk for diagnostikk og intervensjon
Avdeling for medisinsk biokjemi

Dato: 8.4.2015

Gentest for påvisning av arvelig hemokromatose

***HFE*-genotype C282Y, H63D og S65C**

Rekvirering:

Gentest for arvelig hemokromatose kan rekvireres dersom biokjemiske parametre og klinikk gir mistanke om hemokromatose. Gentesten egner seg best for diagnostikk av personer av vest- eller nordeuropeisk avstamning og gjøres kun en gang i livet.

Gentesten utføres ved Oslo universitetssykehus, Avdeling for Medisinsk Biokjemi (Rikshospitalet, Ullevål og Hormonlaboratoriet). Kryss av på rekvisisjonen i rubrikken merket ***HFE*-genotype/ Hemokromatose gentest** eller skriv dette i feltet for "andre undersøkelser".

Prøvemateriale:

EDTA-blod, 0,5 ml (Rikshospitalet/Ullevål), 3 ml Hormonlaboratoriet
Ingen pasientforberedelse.

Kan transporteres ved romtemperatur.

Undersøkelsen utføres ca hver 2. uke. Det gis tekstet besvarelse.

Diagnostikk av hemokromatose:

- Hemokromatose må mistenkes hos pasienter av nordeuropeisk avstamning dersom P-transferrinmetning ($\text{Jern} \times 100 / (\text{Transferrin} \times 25,1)$) er $\geq 55\%$ hos menn og $\geq 50\%$ hos kvinner. Dette gjelder særlig hvis P-ferritin samtidig er økt til over ca. $300 \mu\text{g/l}$ hos menn og ca. $200 \mu\text{g/l}$ hos kvinner (bruk evt. øvre referansegrense ved det lokale laboratoriet).
- Obs: Ferritin er mindre spesifikk, stiger senere enn transferrinmetning og kan være forhøyet ved andre sykdommer som leversykdommer, hematologiske sykdommer og ved aktive prosesser.
- Gjentatt økning i transferrinmetning og ferritin samt homozygoti for C282Y-varianten i *HFE*-genet er diagnostisk for hemokromatose i følge internasjonale retningslinjene (EASL guidelines).

P-jern alene gir svært lite informasjon.

P-ALAT er et spesifikt mål på levercelleskade.

Leverbiopsi er nyttig ved mistanke om leverskade og cirrhose, og kan benyttes for å vurdere graden av jernavleiring.



Tolkning: hvilken diagnostisk informasjon gir gentesten?

- Ved gjentatte funn av økt transferrinmetning og ferritin, er homozygoti for C282Y-varianten i *HFE*-genet diagnostisk for hemokromatose.
- S sammensatt heterozygoti for C282Y/H63D-variantene vil også kunne gi hemokromatose, hvis andre risikofaktorer er tilstede (alkohol, fettlever, hepatitt).
- Homozygoti for H63D-varianten er relativt hyppig (1:100), men sammenhengen med hemokromatose er svak. H63D-homozygoti er derfor ikke diagnostisk for hemokromatose, men kan være assosiert med jernoverskudd hvis også andre risikofaktorer er tilstede (alkohol, fettlever, hepatitt).
- S sammensatt heterozygoti for C282Y/S65C-variantene kan være assosiert med mildt jernoverskudd, men kliniske manifestasjoner vil kun forekomme hvis andre risikofaktorer er tilstede (alkohol, fettlever, hepatitt) (EASL guidelines).

Lovregulering: *Lov om medisinsk bruk av bioteknologi*

- Diagnostisk genetisk testing på pasienter med symptomer eller tegn på aktuell sykdom krever ingen spesielle forholdsregler fra rekvirent.
- Prediktiv eller presymptomatisk testing eller testing for å påvise eventuell bærertilstand krever skriftlig samtykke og genetisk veiledning før, under og etter rekvirering av gentesting.
- For personer under 16 år skal skriftlig samtykke innhentes fra foreldre eller foresatte.
- Rekvirerende lege er ansvarlig for at dette gjennomføres der det er påkrevet.

Hva er hemokromatose?

Hemokromatose er en paraplybetegnelse som inkluderer arvelig/hereditær (primær) og ervervet (sekundær) hemokromatose med økt opptak og lagring av jern i kroppen.

Økt jernopphopning foreligger i form av jernavleiring i lever og etter hvert også i milt, myokard og endokrine organer som pankreas og hypofyse. Ubehandlet kan hemokromatose gi levercirrhose, diabetes, hypogonadisme, hyperpigmentering, hjertesvikt og artropati. Levercirrhosen medfører økt risiko for leverkreft.

Ervervet hemokromatose kan forekomme etter gjentatte transfusjoner eller pga hemoglobinopater, kronisk leversykdom eller økt inntak av jernpreparater. Den langt vanligste formen for arvelig hemokromatose skyldes mutasjoner i *HFE*-genet med autosomal recessiv arvegang. *HFE*-genet uttrykkes blant annet i enterocytene, og genproduktet inngår med transferrinreceptor og hepcidin i et kompleks som regulerer jernabsorpsjonen i duodenum. Den nøyaktige mekanismen er ikke klarlagt.

Arvelig hemokromatose:

Av sekvensvariantene i *HFE*-genet er C282Y den viktigste, og som nesten utelukkende finnes i befolkning av nordeuropeiske opprinnelse. H63D, og i mindre grad S65C, kan bidra til arvelig hemokromatose når de foreligger samtidig med C282Y ("sammensatt heterozygoti for C282Y og H63D eller S65C). Undersøkelser hos hemokromatosepasienter av nordeuropeisk avstamning viser at ca. 90% er homozygote for C282Y mutasjonen.

Behandling

Hemokromatosepasienter som er homozygote for C282Y behandles med jevnlig bloddappinger (450 mL 1-2 ganger ukentlig) til ferritin synker til omlag nedre referansegrense. Bloddapping anbefales også hos asymptotiske hemokromatosepasienter med mildt jernoverskudd (ferritin >5-600µg/l) for å forebygge organskade.

Personer som er homozygote for C282Y, men uten tegn på økt jernavleiring i form av økt ferritin, bør testes på ferritin med 1-2 års mellomrom.

Utfyllende informasjon:

Pasienten kan ha arvelig hemokromatose selv om ikke mutasjonene nevnt over påvises.

Andre sjeldne forekommende former for arvelig hemokromatose er:

"Hemokromatose type 2" ("juvenil hemokromatose") er en sjelden lidelse med mer uttalt akkumulering av jern og symptomdebut allerede i barnealderen eller i ung voksen alder. Subtype 2A skyldes en DNA-variasjon i *HJV* (Hemojuvelin)-genet og subtype 2B en variasjon i *HAMP* (Hepcidin)-genet.

"Hemokromatose type 3", med liknende klinikk som hemokromatose betinget i *HFE*-varianter, er assosiert med varianter i genet for transferrinreceptor-2 (*Y250X*, *E60X*, *M172K* m.fl.).

"Hemokromatose type 4", ferroportin-relatert jernoverskudd, skyldes varianter i *SLC40A1*-genet, og er eneste med dominant arvegang.

De nevnte DNA-variantene forekommer så sjelden at det ikke rutinemessig undersøkes for dem verken i Norge eller de andre Nordiske landene.

Populasjonsscreening for hemokromatose med *HFE*-gentest er vurdert på internasjonal basis, men er ikke anbefalt pga lav penetrans. I en tilfeldig undersøkt person representerer homozygoti for C282Y kun lett risikoøkning for utvikling av manifest hemokromatose (EASL guidelines).

Nyttige lenker og korrekt genetisk navnsetting og nummerering:

- *HFE*-genet: HGNC-nummer:4886
- OMIM: 613609

Tabell: Nomenklatur for ulike sekvensvarianter i *HFE*-genet med betydning for arvelig hemokromatose

Sekvensvariant NM_000410.3	Genomisk sekvens: NG_008720.2	Protein-sekvens: NP_000401.1	rs-nummer
c.845G>C	g.10633G>A	C282Y, Cys282Tyr	rs1800562
c.187C>G	g.8671C>G	H63D, His63Asp	rs1799945
c.193A>T	g.8677A>T	S65Y, Ser65Cys	rs1800730

Referanser:

Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):3-22.

Aktuelle nettsadresser:

Norsk Hemokromatose Forbund (NHF) er en landsomfattende interesseorganisasjon for alle som er disponert for eller lider av hemokromatose <http://www.hemokromatose.no>

Kontaktpersoner:**Rikshospitalet:**

Gir råd om utredning, behandling og kontroll for pasienter med hemokromatose og andre former for jernoverskudd. Det er etablert poliklinisk tilbud for de tilfellene hvor diagnostisering, behandling og/eller oppfølging har vært spesielt utfordrende.

Sonia Distante (23071071), Lars Mørkrid (23071075), Helge Rootwelt (23070922)

Ullevål: Kari Bente Foss Haug (22117759)

Hormonlaboratoriet:

Louise J. Koren Dahll (22894862), May L. Bredahl (22894928), Per M. Thorsby (23033043).