

Forhøyet serum-ferritinnivå og hemokromatose i allmennpraksis

Sammendrag

Bakgrunn. Vi ville finne ut hvor mange av personene i våre praksiser med forhøyet ferritin som hadde uoppdaget hemokromatose.

Materiale og metode. Ved søk i dataarkivet fant vi frem til alle de 519 personene i alderen 20–70 år som i perioden 1996–2000 hadde fått påvist forhøyet serum-ferritin. 379 av disse (73 %) ble funnet egnet for etterundersøkelse og ble innkalt til måling av ferritin og transferrinmetning. 291 av de innkalte (77 %) møtte til etterundersøkelse. Hos personer med forhøyet transferrinmetning ble det gjort gentest for hemokromatose.

Resultater. 23 av de 291 personene med forhøyet serum-ferritin (8 %) hadde også forhøyet transferrinmetning. 12 av de 23 med forhøyet serum-ferritin og transferrinmetning (52 %) var homozygote for hemokromatosemutasjonen.

Fortolkning. Forhøyet serum-ferritin bør kontrolleres med samtidig måling av transferrinmetning. Hvis begge disse prøver er forhøyet, bør det utføres gentest for hemokromatose. Personer med homozygot hemokromatose bør få kontrollert serum-ferritin med jevne mellomrom, slik at blodtapping kan igangsettes i rett tid.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 15

Gunnar Moulund

gunnar.moulund@hnsor.no

Bjørn Bratland

Magn-Bjørn Hornnes

Legegruppen Grandgården
4841 Arendal

Hans Petter Asser

Jan Lier

Fevik legesenter

Harald Reiso

Fylkestyngdekantoret i Aust-Agder

Ellen Rygh

Fylkesmannen i Aust-Agder

Hemokromatose er en sykdom som kjenne- tegnes ved økt opptak av jern i tynntarmen og høye jernlagre i kroppen. Jernets toksiske effekt kan forårsake bl.a. asteni, artropati, levercirrhose, impotens, diabetes og kardiomyopati. Sykdommen hemokromatose er ofte uten symptomer hos menn frem til 30–40 års alder og hos kvinner frem til 50–60 års alder. Den kan i stor grad forebygges hvis blodtapping blir igangsatt før det er oppstått organskader.

Hemokromatose inndeles i primær og sekundær type. *Primær* hemokromatose er en autosomal, recessivt arvelig tilstand som representerer 80–90 % av hemokromatose tilfellene i Norge. Over 80 % av disse har genmutasjonen C282Y i HFE-genet i homozygot form og denne forekommer hos ca. 0,5 % av den norske befolkning (1, 2). Sikre sykdomssymptomer forårsaket av hemokromatose ses trolig hos mindre enn 1–3 % av de C282Y-homozygote (3, 4). I heterozygot form forekommer genmutasjonen C282Y hos ca. 14 % av den norske befolkning. *Sekundær* hemokromatose er en samlebetegnelse på jernavleiringssykdommer (uten mutasjoner i HFE-genet) som kan forekomme ved bl.a. talassemi og leversykdommer og som resultat av multiple transfusjoner. Uriktig jernmedikasjon kan også gi jernavleiring, spesielt hos disponerte individer (bl.a. heterozygote for C282Y-mutasjonen).

Det har vært gjort flere studier for å oppspore personer med hemokromatose hos blodgivere (5), slektninger til hemokromatosepasienter (6) og i uselekterte befolkningsgrupper (3, 7). HFE-gentesten har forenklet diagnostikken i forhold til tidligere krav til leverbiopsi.

Norsk Hemokromatoseforbund sendte i 2001 en oppfordring til norske leger om å være mer aktive i å oppspore sykdommen.

Foruten gentesting av nære slektninger til hemokromatosepasienter ble det anbefalt hemokromatoseutredning av en stor gruppe pasienter med uspesifikke symptomer som slapphet, leddsmerter, forhøyede leverenzymmer og hjertesvikt. Forbundet «er av den oppfatning at alle kaukasere i Norge bør bli undersøkt med henblikk på hemokromatose en gang mellom 18 og 30 år» (2).

Forhøyet transferrinmetning (også kalt jernmetning) er den prøven (utenom gentesting) som har høyest diagnostisk nøyaktighet for hemokromatose. En undersøkelse viser at ved transferrinmetning over 61 % vil både sensitivitet og spesifisitet for hemokromatose være ca. 95 % (8). Ved inflammasjon vil s-transferrin bli redusert mens s-ferritin stiger. Forhøyet ferritin er mindre sensitiv (særlig hos yngre kvinner) og mindre spesifikk enn transferrinmetning som utgangspunkt for å finne arvelig hemokromatose. Ferritin-analyse er likevel mye brukt, og er klinisk relevant fordi ferritinnivået har sterkere sammenheng med de kliniske manifestasjoner enn transferrinmetningen (6) og fordi det ikke er aktuelt å starte behandling av hemokromatose før ferritin er markert forhøyet. Barton og medarbeidere anbefalte i 1998 å starte flebotomi allerede ved ferritinverdier > 200 µg/l hos personer < 18 år og ikke-gravide kvinner, > 300 µg/l hos menn > 18 år og postklimakteriske kvinner og > 500 µg/l hos gravide (9). Norske hematologer setter ofte grensen til > 500 µg/l (10) (ramme 1).

Serum-ferritin måles ofte på pasienter i allmennpraksis. Oftest tas prøven ved slapphet og mistanke om jernmangel og man leter derfor etter en *lav* verdi. En moderat *forhøyet* ferritinverdi vil ofte ikke bli tatt alvorlig («det var ingen jernmangel»).

! Hovedbudskap

- Serum-ferritin rekvireres ofte i allmennpraksis
- Høye ferritinverdier ble hyppigst påvist hos menn
- Forhøyet ferritin bør kontrolleres med samtidig måling av transferrinmetning
- Når både serum-ferritin og transferrinmetning er forhøyet, bør det utføres gentest pga. stor sannsynlighet for hemokromatose

Ramme 1

- Ca. 0,5 % av den norske befolkning er homozygote for den vanligste hemokromatosemutasjonen (C282Y i HFE-genet)
- Klinisk hemokromatose ses trolig hos under 1–3 % av de homozygote
- Norske og utenlandske hematologer har ulikt syn på hvilken verdi ferritin skal overstige før blodtapping igangsettes (200–500 µg/l)

Vår undersøkelse gikk ut på å se hvor mange personer i våre praksiser med forhøyet ferritin som hadde uoppdaget hemokromatose. Vi ønsket også å lage en enkel rutine for hvordan personer med forhøyet ferritinverdi bør videreundersøkes med tanke på hemokromatose.

Materiale og metode

Undersøkelsen ble utført ved Fevik Lege-senter, Grimstad (tre leger og ca. 22 000 journaler) og Legegruppen Grandgården, Arendal (fem leger og ca. 38 000 journaler). De åtte legene ved de to legekantorene er fastleger for til sammen 11 650 personer. Begge praksiser har brukt journalsystemet Infodoc siden 1984–85. Det ble søkt etter alle pasienter i alderen 20–70 år som i femårsperioden 1.1.1996–31.12.2000 hadde fått påvist en serum-ferritin-verdi over normalverdien til sentrallaboratoriet ved Sørlandet Sykehus Arendal, det vil si ferritin > 200 µg/l for menn og for kvinner > 50 år, og ferritin > 150 µg/l for kvinner < 50 år. Pasientlisten ble gjennomgått med tanke på å ekskludere dem som ikke var egnet til å være med i studien: De som allerede var utredet for hemokromatose, hadde flyttet, var døde eller hadde alvorlig sykdom som gjorde vår undersøkelse lite relevant.

De resterende pasientene fikk et brev med informasjon om ferritin, transferrinmetning og hemokromatose og en invitasjon til å være med på undersøkelsen som bestod i å ta en blodprøve. Blodprøven ble tatt fastende før kl 10 med analyse av B-hemoglobin, B-leukocytter, CRP, transferrinmetning (100 × (s-jern/s-TIBC) %), ferritin, glukose, alaninaminotransferase, alkalisk fosfatase, GT. Prøvene ble analysert ved sentrallaboratoriet ved Sørlandet Sykehus Arendal (ferritin og transferrin målt med immunoturbidometrisk metode med måleapparat Hitachi 912 fra Roche). Det ble samtidig tatt et ekstra EDTA-glass som ble satt i kjøleskap i påvente av svar på transferrinmetning.

Dersom transferrinmetning var over vårt laboratoriums normalgrense (menn > 55 %, kvinner > 50 %), ble prøven sendt til gentest (HFE) ved Hormonlaboratoriet, Aker universitetssykehus. Det ble sendt et standardisert svarbrev til dem som hadde normal

transferrinmetning og hvor man ikke fant grunn til videre undersøkelser. Brevet inneholdt også generell informasjon om at man bør spise jerntabletter bare ved påvist jernmangel. Pasienter med forhøyet transferrinmetning (og også de med betydelig forhøyet ferritin og normal transferrinmetning) ble behandlet individuelt. De fikk beskjed om resultatet av sin faste lege. Videre kontroll og oppfølging skjedde i samarbeid med spesialister i indremedisin og klinisk kjemi ved Sørlandet Sykehus Arendal.

Undersøkelsen var godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Resultater

I femårsperioden var det totalt 119 309 lege-konsultasjoner ved de to legesentrene. I den studerte aldersgruppen (20–70 år) var det 12 946 personer (6 491 kvinner og 6 455 menn) som hadde hatt til sammen 84 146 konsultasjoner. Ferritinprøve ble tatt i ca. 12 % av konsultasjonene. 4 973 personer hadde fått målt ferritin minst en gang (fig 1). Det ble påvist lav verdi i 10 % av prøvene hos kvinner og 2 % hos menn. Forhøyet verdi ble påvist i 3 % av prøvene hos kvinner og 19 % hos menn.

519 personer hadde minst én gang fått påvist forhøyet ferritinverdi, 4 % av kvinnene og 20 % av mennene som hadde tatt slik prøve. 140 av disse ble ekskludert fra videre undersøkelse. Av de gjenværende 379 møtte 291 til etterundersøkelse. Av disse hadde 23 forhøyet transferrinmetning og ble genteset. 12 var homozygote for C282Y-mutasjonen, fire var heterozygote og sju var negative

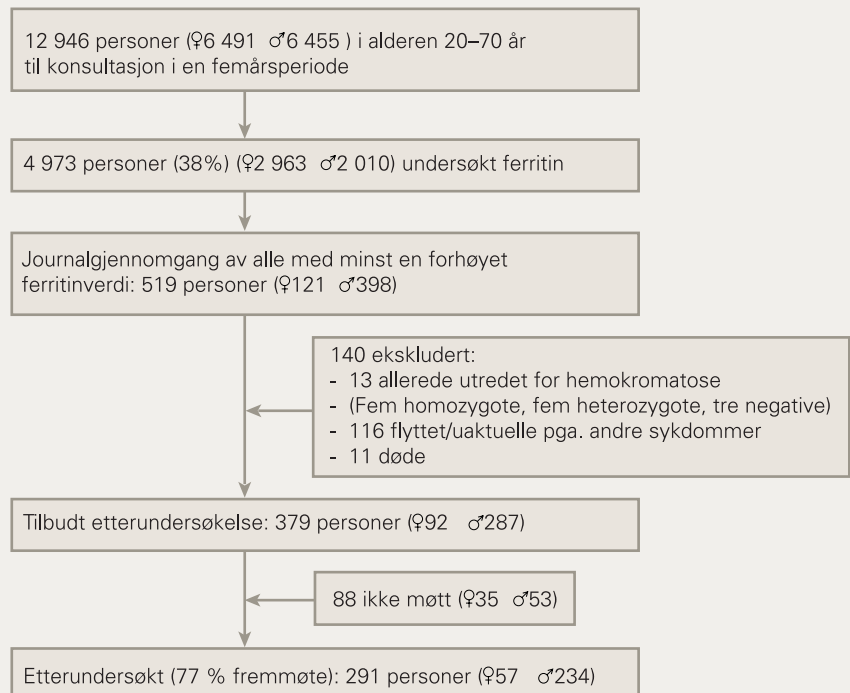
(fig 2). De homozygote hadde ferritinverdier mellom 120 og 465 µg/l (median 381 µg/l) og transferrinmetning mellom 50 % og 88 % (median 64 %). Det er ikke mistanke om klinisk hemokromatose hos noen av de 12 nyoppdagede tilfellene og heller ikke hos de fem vi kjente fra før. Leverbiopsi ble ikke vurdert å være nødvendig hos noen. Hos fire av de 12 nyoppdagede personene ble det funnet indikasjon for å starte blodtapping. Ingen andre alvorlige årsaker til hyperferritinemi ble diagnostisert.

Vi har til nå kjennskap om genetisk hemokromatose hos 17 personer i våre praksiser (0,15 % av vår fastlegepopulasjon). Trygde-refusjon for laboratorieutgifter per nyoppdaget homozygot person er i denne undersøkelsen kr 2 762 ((291 × (29+40) + 23 × 568) : 12 = 2 762).

Diskusjon

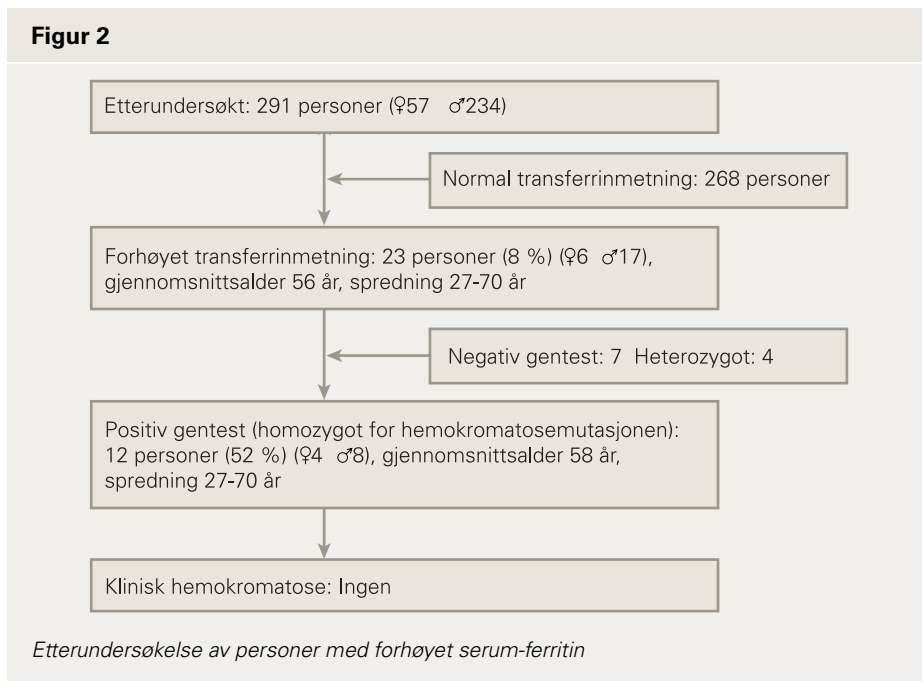
Med utgangspunkt i våre arkiverte forhøyet ferritinverdier fant vi 12 nyoppdagede tilfeller av genetisk hemokromatose. Grovt regnet er 10 % av ferritinverdiene i våre praksiser forhøyet. 10 % av personene med forhøyet ferritin har også høy transferrinmetning og 50 % av disse har genetisk hemokromatose. Dette innebærer at ca. 5 % av alle med påvist forhøyet ferritin i vår praksis har hemokromatose, og at prevalensen er ca. 0,5 % hos dem som hadde fått målt ferritin ($(12/23 \times 23/291 \times 519/4\ 973 = 0,43 \%)$).

Hvor mange personer med hemokromatose man klarer å oppspore i en undersøkelse avhenger av hvor finmasket «filter» man bruker. Prevalensen er lavere hos kvinner enn

Figur 1

På leting etter hemokromatose i allmennpraksis – datainnsamling

Figur 2



hos menn, derfor ble tallene fra menn brukt som minimumsestimat av genotypisk hyppighet (0,68 %) i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT). HUNT krevde høy transferrinmetning i to prøver før gentesting ble gjort. I vår undersøkelse skulle både ferritin og transferrinmetning være høy før vi gjorde gentesting. Dette representerer trolig et strengere «fenotypisk filter» enn i HUNT, noe som kan forklare at vi fant lavere prevalens av genotypisk hemokromatose (0,43 %).

Data fra HUNT skulle tilsi at vi ved våre kontorer totalt skulle ha 79 personer (11 650 × 0,68 %) med positiv gentest. Vi har i våre praksiser i dag kjennskap om genetisk hemokromatose hos bare 17 av våre 11 650 fastlegepasienter (0,15 %), dvs. at anslagsvis 62 fortsatt lever i uvitenhet om sin tilstand.

En viktig del av klinisk allmennmedisin er å lete etter sykdommer med relativt lav insidens hos personer med vage symptomer. Dette gir mening ved alvorlig sykdom og hvis oppdagelse gir behandlingsmessige konsekvenser. Det kan diskuteres hvor iherdig man skal være for å identifisere personer med genetisk hemokromatose, siden så få av dem er eller ser ut til å bli syke. Ingen av våre nyopptagede 12 personer hadde sikre symptomer på hemokromatose. Den direkte nytten av vår undersøkelse er hittil at fire personer nå blir blodtappet for å unngå jernavleiring senere i livet. Om disse personene ville ha blitt syke hvis de hadde forblitt uopptaget, vet ingen. Undersøkelsen har forsøkt å vise en enkel måte å håndtere de mange tilfellene med forhøyet ferritin som sannsynligvis finnes i alle allmennpraktikerarkiver. Vår utgangspopulasjon er de som har fått målt ferritin. Vi vet ikke om prevalensen av nyopptaget hemokromatose er annerledes hos de resterende 62 % av pasientene mellom 20 og 70 år, men da de aller fleste av de

homozygote ikke har hemokromatoserelaterte symptomer, vil vi anta at prevalensen ikke er vesentlig forskjellig.

Personer med genetisk hemokromatose og normal ferritin vil ikke bli funnet ved vår tilnærming, men man vil finne de behandlingstrengende pasientene (av dem som har fått målt ferritin) siden forhøyet ferritin er behandlingsskriteriet. Vi mener at Hemokromatoseforbundets anbefaling fra 2001 er for ambisiøs. Metodene som foreslås er transferrinmetning etterfulgt av gentest eller gentest først og deretter jernstatus hos de homozygote. Gentesting av alle innbyggere ville bli svært kostbart (p.t. 568 kroner i trygde-refusjon per analyse). Nytteverdien av populasjonsbasert screening er grundig vurdert av Åsberg og medarbeidere i HUNT 1995–97 og viser at sykkeligheten av de screeningopptagede hemokromatosepasientene skilte seg lite fra sykkeligheten i kontrollgruppen. Forfatterne konkluderer med at populasjonsbasert screening trolig ikke er så nyttig som tidligere antatt (11). Teoretiske beregningsmodeller av hvor mange gode leveår som kan spares ved å unngå hemokromatoseassosiert levercirrhose, kan imidlertid tyde på at screening kan være nyttig hos unge menn (12).

Resultatene fra vår undersøkelse indikerer at en *trinnsvis* diagnostikk med tanke på hemokromatose kan være praktisk anvendelig i allmennpraksis: En påvist forhøyet ferritinverdi kontrolleres i «frisk» tilstand. Først og fremst bør infeksjoner være overstått. Prøven bør tas fastende om morgenen og det bør samtidig måles transferrinmetning. Disse er enkle og billige prøver. Pasientgruppen som har både høy ferritin og høy transferrinmetning er liten, slik at gentesting av disse må kunne forsvares. Undersøkelsen viste at over halvparten av denne

selekterte gruppen var homozygote for hemokromatosemutasjonen.

Høy ferritin kan også ses ved leversykdommer, høyt alkoholforbruk, metabolsk syndrom og enkelte maligne sykdommer (leukemi, lymfom). Det er derfor viktig å utrede hyperferritinemi videre i de tilfellene som ikke skyldes hemokromatose.

Det er ikke enighet blant ekspertene om hvor mye ferritin skal være forhøyet før man bør starte blodtapping hos en person med genetisk hemokromatose. Norsk selskap for hematologi (10) aksepterer høyere ferritinverdier før tapping påbegynnes enn Hemochromatosis Management Working Group i USA (9), i hvert fall hos personer uten symptomer, men det er forskjellig praksis ved forskjellige sykehus i Norge. Alle med påvist hemokromatose bør trolig følges opp, og en praktisk anbefaling kan være at fastlegen kontrollerer s-ferritin f.eks. annethvert år, slik at blodtapping blir iverksatt til rett tid.

Takk til Christian F. Borchgrevink for hjelp til utarbeiding av manuskriptet og til laboratoriet ved Sørlandet Sykehus Arendal og Hormonlaboratoriet Aker universitetssykehus for godt samarbeid. Undersøkelsen er utført med allmennpraktikerstipend fra Allmennmedisinsk forskningsutvalg (HPA og GM).

Litteratur

1. Hølleland G. Blod og bloddannende organer. I: Hunskaar S, red. Allmennmedisin. Oslo: Ad Notam Gyldendal, 1997.
2. Undlien D, Borch-lohnsen B, Bell H. Hemokromatose – en medisinsk utfordring. Oslo: Norsk Hemokromatoseforbund, 2001.
3. Åsberg A, Hveem K, Thorstensen K et al. Screening for hemochromatosis: High prevalence and low morbidity in an unselected population of 65238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001; 10: 1108–15.
4. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 500–3.
5. Bell H, Thordal C, Raknerud N et al. Prevalence of hemochromatosis among first-time and repeat blood donors in Norway. *J Hepatol* 1997; 26: 265–70.
6. Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for haemochromatosis: expectations based on a study of relatives of symptomatic probands. *J Med Screen* 1996; 3: 171–7.
7. Distanto S, Berg JP, Lande K et al. High prevalence of the hemochromatosis-associated Cys282Tyr HFE gene mutation in a healthy Norwegian population in the city of Oslo, and its phenotypic expression. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 529–34.
8. Wiggers P, Dalhøj J, Petersen PH et al. Screening for haemochromatosis: influence of analytical imprecision, diagnostic limit and prevalence on test validity. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 143–8.
9. Barton JC et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932–9.
10. Norsk selskap for Hematologi. Handlingsprogram for Hemokromatose 2003. http://www.legeforeningen.no/asset/22333/1/22333_1.doc (6.5.2004).
11. Åsberg A, Hveem K, Kruger O et al. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 719–24.
12. Åsberg A, Tretli S, Hveem K et al. Benefit of population-based screening for phenotypic hemochromatosis in young men. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1212–9.