

Perinnöllinen hemokromatoosi

Seppo Parkkila

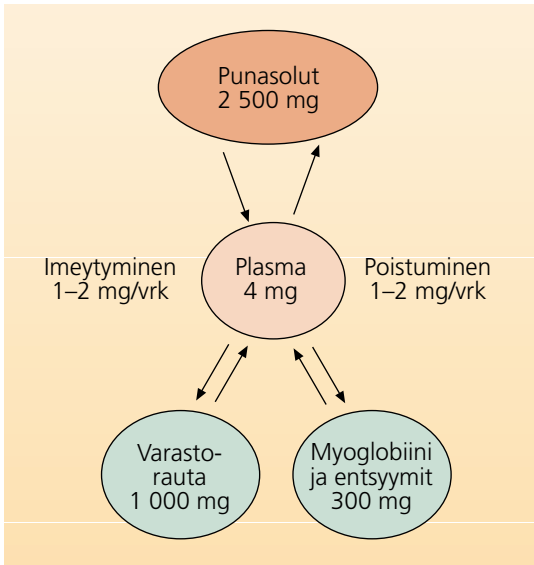
Perinnöllinen hemokromatoosi on yleisin autosomissa peittyvästi periytyvä sairaus, jossa raudan imeytyminen ohutsuolen alkuosassa on lisääntynyt 3–4-kertaiseksi normaaliin verrattuna. Raudan kertyminen elimistöön aiheuttaa kudosaivourioita ja voi johtaa esimerkiksi maksakirroosin, diabeteksen tai kardiomyopatian kehittymiseen. Perinnöllisen hemokromatoosin aiheuttaa useimmilla potilailla pistemutaatio HFE-geenissä. Pohjois-Euroopassa tärkeimmän hemokromatoosia aiheuttavan mutaation kantajia on noin 10 % väestöstä ja homotsygoottien taajuus on noin 1/200–1/400. DNA-näytteestä tehtävä C282Y- ja H63D-mutaatioiden testaus on tulossa rutiinitutkimukseksi potilailla, joilla epäillään perinnöllistä hemokromatoosia.

Hemokromatoosi kuvattiin ranskankielisessä patologian kirjallisuudessa ensimmäisen kerran jo vuonna 1865. Tuolloin oireyhtymälle esitettiin luonteenomaisina piirteinä ihon lisääntynyt pigmentaatio, diabetes ja maksakirroosi (Trousseau 1865). Kaksikymmentäneljä vuotta myöhemmin von Recklinghausen (1889) antoi taudille nimen »Hämochromatose» ajatellen sen olevan veritauti, johon liittyy raudan kertymisen aiheuttama ihon lisääntynyt pigmentaatio. Vuonna 1935 Sheldon kuvasi laajassa monografiassaan 311 hemokromatoositapausta ja päätteli, että taudin aiheuttaa rauta-aineenvaihdunnan perinnöllinen häiriö. Vuonna 1996 Feder ym. paikansivat perinnöllistä hemokromatoosia aiheuttavan geenivirheen HLA-H-geeniin (myöhempi nimitys HFE), jossa esiintyy pistemutaatio (845G→A) yli 80 %:lla perinnöllistä hemokromatoosia sairastavista. Solubiologisten tutkimusten mukaan mutaatio HFE-geenissä aiheuttaa muutoksia sen koodittaman HFE-proteiinin toiminnassa (Waheed ym. 1997). Lisäksi poistogeenisillä hiirillä tehdyt kokeet ovat selkeästi osoittaneet, että HFE-proteiini osallistuu elimistön rautatasapainon säätelyyn ja että mutaatio HFE-geenissä aiheuttaa perinnöllisen hemokromatoosin (Zhou ym. 1998). HFE-mutaa-

tioiden genotyyppitys on uusi, potilaalle ja lääkärille vaivaton menetelmä perinnöllisen hemokromatoosin diagnostiikassa.

Normaali rauta-aineenvaihdunta

Sikiö saa tarvitsemansa raudan istukan kautta suurimmaksi osaksi viimeisen raskauskolmanneksen aikana (Conrad 1987). Vastasyntyneen elimistössä on keskimäärin 250 mg rautaa, joka on peräisin äidin verestä. Rintaruokintakauden aikana lapsen rautavarastot vähenevät mutta alkavat jälleen lisääntyä, kun lapsi alkaa saada rautapitoisempaa ravintoa. Kasvun aikana ravinnosta imeytyy rautaa keskimäärin noin 0.5 mg/vrk enemmän kuin kehosta poistuu, minkä ansiosta varastoraudan määrä lisääntyy. Aikuisen elimistössä on keskimäärin 4 g rautaa (kuva 1). Miehillä tämä rautamäärä säilyy normaalisti suhteellisen vakiona, mutta naiset menettävät rautaa kohtalaisen runsaasti kuukautisvuodon (3–60 mg kuukaudessa) ja raskauden (noin 500 mg) aikana. Muutoin rautaa menetetään noin 1–2 mg vuorokaudessa lähinnä kuoleiden solujen mukana ihosta ja ruoansulatuskanavasta. Jotta elimistön rautatasapaino säilyisi, ravinnon raudasta pitää imeytyä noin 1–



Kuva 1. Raudan jakautuminen elimistössä.

2 mg vuorokaudessa. Jos tämä tarkan säätelyn alainen tasapaino järkkyy, voi seurauksena olla raudanpuuteanemia tai hemosideroosi. Kudoksiin kertynyt rauta voi stimuloida lipidiperoksidiaatiota ja aiheuttaa histologisen kudosaivurion, joka syntyy yleensä ensimmäiseksi maksaan (Parkkila ym. 1996, Niemelä ym. 1999). Kudosaivurion syntymisen jälkeen tautia nimitetään hemokromatoosiksi.

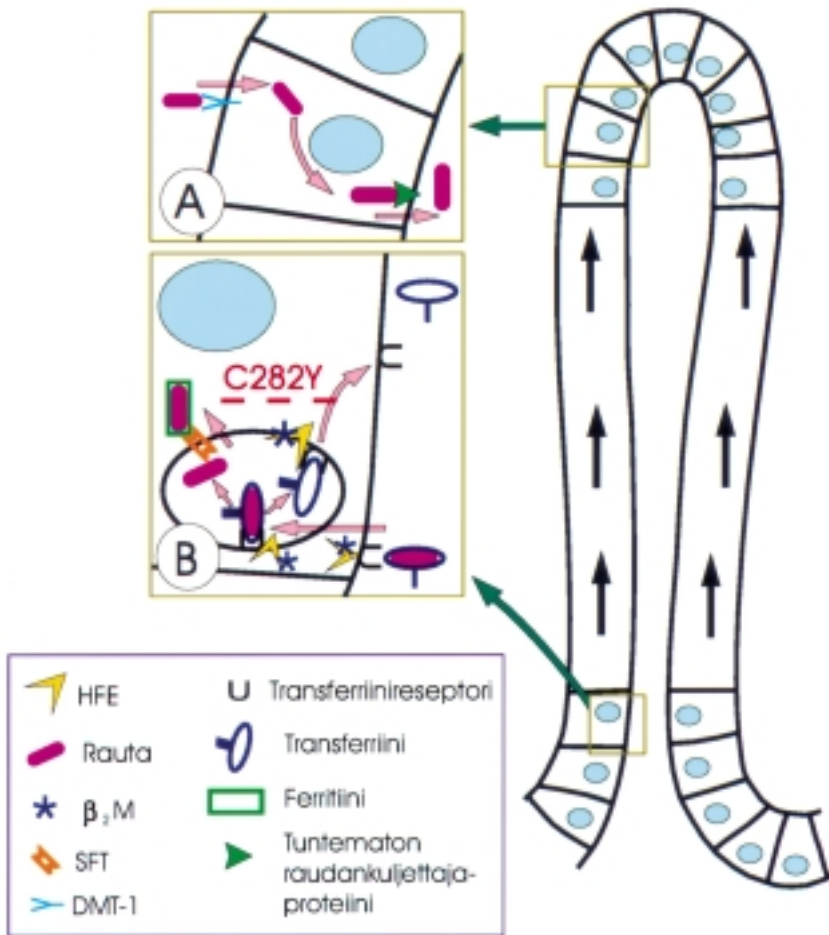
Rauta imeytyy ravinnosta pääasiassa pohjukaissuolen pintaepiteelisoluissa. Viimeaikaisten tutkimustulosten perusteella sekä imeytymistä että sen säätelyä huolehtivat samat solut mutta eri kypsymissivaiheissa (Anderson 1996, Fleming ym. 1999, Waheed ym. 1999). Suolen pintaepiteelisolut syntyvät Lieberkühnin kryptien alueella, ja kypsyessään noin kolmen vuorokauden aikana ne kulkeutuvat villusten kärkiosiin (kuva 2). Nykykäsityksen mukaan kryptan alueella olevat epäkypsät epiteelisolut säätelevät raudan imeytymistä. Niissä syntyy runsaasti transferriniireseptoreita, joiden välityksellä verenkierrosta tuleva transferriniini sitoutunut rauta kulkeutuu basolateraalisen solukalvon läpi. Tämä verenkierrosta peräisin oleva rauta kuvastaa elimistön rautatasapainoa, ja kryptan epiteelisolu toimii siten eräänlaisena anturina,

joka mittaa elimistössä olevaa raudan määrää. Kryptissa epiteelisolu voi asettua sopivaan valmiuteen vastaamaan elimistön rautavaatimuksia, ja siirryttyään villuksen kärkialueelle sama epiteelisolu huolehtii raudan imeytymisestä oikealla tavalla.

Raudan imeytyminen voi tapahtua vain kypsien, villuksiin siirtyneiden epiteelisolujen läpi. Niiden apikaalisella solukalvolla esiintyy raudankuljettajaproteiini (DMT-1), joka siirtää epäorgaanista ferrorautaa epiteelisolun sisälle (Gunshin ym. 1997). Lihatuotteissa runsaasti esiintyvä hemirauta siirtyy apikaalisen solukalvon läpi mekanismilla, joka tunnetaan huonosti. Apikaalisella solukalvolla on arveltu olevan ns. hemireseptori, joka voisi huolehtia hemiraudan kuljetuksesta (Uzel ja Conrad 1998). Pintaepiteelisolun sisällä hemioksigenaasientsyymi vapauttaa hemistä epäorgaanista rautaa, minkä jälkeen molempia reittejä soluun saapunut rauta on samassa muodossa. Mekanismi, jolla rauta siirtyy pintaepiteelisolusta verenkiertoon, tunnetaan huonosti. Verenkierrossa rauta on suurimmaksi osaksi sitoutuneena transferriniiniin, joka on tärkein raudankuljettajaproteiini. Suurin osa transferriniiniin sitoutuneesta raudasta kulkeutuu luuytimeen, jossa kehittyvät punasolut käyttävät rautaa hemoglobiinin tuottamiseen (Conrad 1987). Rauta varastoituu tavallisesti ferritiiniinä ja hemosideriiniinä. Jos raudan määrä elimistössä on normaali, suurin osa varastoituneesta raudasta on sitoutunut ferritiiniin. Raudan määrän lisääntyessä hemosideriinin osuus lisääntyy ja sitä alkaa kertyä kudoksiin.

Perinnöllisen hemokromatoosin genetiikkaa

Perinnöllinen hemokromatoosi periytyy autosomissa peittyvästi, minkä vuoksi sitä aiheuttavan geenivirheen kantajat (heterotsygootit) ovat yleensä terveitä. Tautiin sairastuvat ovat yleensä homotsygootteja, eli he ovat perineet geenivirheen molemmilta vanhemmiltaan. Pohjois-Euroopassa tautigeenin kantajia on noin 10 % ja homotsygootteja on noin 1/200–400 (Bacon ym. 1999). Perinnöllinen hemokromatoosi on yleinen vain valkoihoisilla, ja suuria



Kuva 2. A) Ravinnosta imeytyvä rauta kulkeutuu ohutsuolen villuksissa sijaitsevien epiteelisolujen läpi verenkiertoon mekanismeilla, jotka tunnetaan puutteellisesti. Pintaepiteelisolun apikaalisella solukalvolla esiintyy raudankuljettajaproteiini (DMT-1), joka siirtää ravinnon mukana suoleen tulevaa rautaa pintaepiteelisolun sisälle. B) Raudan imeytymisen säätely tapahtuu ohutsuolen kryptissa, joissa kypsyvät epiteelisolut mittaavat elimistön rautapitoisuutta. Transferriniin sitoutunutta ferrirautaa kulkeutuu näihin soluihin transferrinireseptorin välityksellä. HFE-proteiini voi puolestaan kiinnittyä transferrinireseptoriin. Tällöin muodostuu transferrinireseptorin, transferriniin, HFE-proteiinin ja β_2 -mikroglobuliinin (β_2M) muodostama proteiinikompleksi, joka siirtyy solun sisälle endosomin kalvossa. Endosomin sisällä hapan pH aiheuttaa raudan vapautumisen transferriniinistä, minkä jälkeen rauta kulkeutuu solulimaan todennäköisesti spesifisen raudankuljettajaproteiinin (stimulator of Fe transport, SFT) välityksellä. Apotransferriniin, transferrinireseptorin, HFE-proteiinin ja β_2 -mikroglobuliinin muodostama proteiinikompleksi siirtyy takaisin solukalvolle. Nykikäsitetyksen mukaan C282Y-mutaatio HFE-proteiinissa vähentää transferrinireseptorin takaisin-kuljetusta, minkä vuoksi transferrinireseptorien lukumäärä solukalvolla on hemokromatoosipotilailla pienentynyt. Tämän vuoksi epiteelisolut aistivat virheellisesti liian pieniä rautapitoisuuksia ja pyrkivät korjaamaan tilannetta siirtämällä entistä enemmän rautaa ravinnosta verenkiertoon.

esiintymislukuja on raportoitu Euroopan ohella Australiasta, Uudesta-Seelannista ja Pohjois-Amerikasta.

Perinnöllistä hemokromatoosia aiheuttavan geenivirheen julkisti vuonna 1996 kalifornialai-

sen yrityksen tutkijaryhmä (Feder ym. 1996). Useiden vuosien tutkimustyön jälkeen tämä ryhmä onnistui paikantamaan perinnöllistä hemokromatoosia aiheuttavan mutaation (845G→A) kromosomin 6 HFE-geeniin. Samalla he osoitti-

vat, että yli 80 % perinnöllistä hemokromatoosia sairastavista on homotsygootteja tämän pistemutaation suhteen. Tulos on varmistettu monissa myöhemmissä tutkimuksissa (Bacon ym. 1999). Jo alkuperäisessä tutkimuksessaan Feder ym. (1996) osoittivat, että osa perinnöllistä hemokromatoosia sairastavista, jotka eivät ole homotsygootteja mutaation 845G→A suhteen, ovat heterotsygootteja tämän sekä myös toisen pistemutaation 187C→G suhteen. Nämä molemmat mutaatiot aiheuttavat aminohappomuutoksen HFE-proteiinissa. Kliinisesti tärkeämpi mutaatio 845G→A aiheuttaa kysteiini 282 -ami-

"Hemokromatoosin esiintyvyydeksi arvioitu 1/2 000"

nohappotähteen muuttumisen tyrosiiniksi (C282Y), joka estää HFE-proteiinissa normaalisti esiintyvän rikkisillan muodostumisen. Mutaatio 187C→G puolestaan muuttaa histidiini 63 -aminohappotähteen aspartaatiksi (H63D). Vastikään on löydetty myös kolmas perinnöllistä hemokromatoosia aiheuttava mutaatio HFE-geenissä (193A→T), joka muuttaa seriini 65 -aminohappotähteen kysteiiniksi (S65C) (Mura ym. 1999). Tämä mutaatio on kuitenkin harvinainen ja aiheuttaa vain lievää raudan kertymistä.

Perinnöllistä hemokromatoosia aiheuttavat mutaatiot ovat erittäin tavallisia valkoihoisilla. Vastikään julkaistussa tutkimuksessa Olynyk ym. (1999) selvittivät HFE-mutaatioiden yleisyyttä normaaliväestössä. Tutkimukseen oli valittu sattumanvaraisesti 3 011 australialaista, joista neljällä oli aikaisemmin diagnosoitu perinnöllinen hemokromatoosi. 192:lla todettiin seerumin transferrinin kyllästyneisyysasteeksi vähintään 45 %, ja 405:llä seerumin ferritiinipitoisuus oli enemmän kuin 300 µg/l. Tutkituista 46:lla tulokset ylittivät molemmat em. raja-arvot. HFE-mutaatioiden genotyypitystulosten mukaan 16 tutkittavaa oli homotsygootteja

C282Y-mutaation suhteen. Heillä kaikilla seerumin transferrinin kyllästyneisyysaste tai ferritiinipitoisuus oli suurentunut. Heistä 11:lle tehtiin maksabiopsia, jonka mukaan maksan rautapitoisuus oli kaikilla suurentunut, kolmelle oli kehittynyt maksafibroosi ja yhdelle kirroosi.

Perinnöllinen hemokromatoosi on yleinen myös Suomessa. Käyttämällä seulonnassa tavanomaisia laboratoriomäärytyksiä (seerumin transferrinin kyllästyneisyysaste ja ferritiinipitoisuus) on hemokromatoosin esiintyvyydeksi arvioitu 1/2 000 (Karlsson ym. 1988). Kyseisessä laajassa tutkimuksessa oli mukana myös hyvin nuoria koehenkilöitä (alkuperäisessä seulontavaiheessa ≥ 15 v), joilla ei ole vielä odotettavissa kovin merkittävää transferrinin kyllästyneisyyden lisääntymistä (jatkotutkimuksiin valittiin ne, joilla transferrinin kyllästyneisyysaste oli ≥ 70 %). Siten tutkittujen joukossa oli todennäköisesti oireettomia henkilöitä, joilla oli kuitenkin perinnöllinen alttius hemokromatoosiin ja joille myöhemmin on voinut kehittyä oireinen tauti. Vastikään julkaistussa tutkimuksessa 6.7 % itäsuomalaisista (n = 1 150) oli heterotsygootteja C282Y-mutaation suhteen (Tuomainen ym. 1999). Toisessa suomalaisessa tutkimuksessa 9.9 % verrokeista (n = 141) kantoi mutatoitunutta alleelia (Heliö ym. 1998). Mutaation selvästi pienempi esiintymistajuus itäsuomalaisessa aineistossa on mielenkiintoista ja selittyy alueellisilla eroilla.

Useiden julkaisujen mukaan H63D-mutaatio on selvästi vähemmän merkittävä perinnöllisen hemokromatoosin kehittymisen kannalta kuin C282Y-mutaatio (Bacon ym. 1999, Moirand ym. 1999). H63D-mutaatio yksinään aiheuttaa erittäin harvoin raudan liiallista kertymistä, joka voisi johtaa kudოსvaurioon. C282Y- ja H63D-mutaatiot yhdessä esiintyessään voivat kuitenkin johtaa taudin kehittymiseen. Vastikään julkaistun tutkimustuloksen perusteella C282Y-homotsygooteilla on genotyypitettyihin verrokkeihin nähden noin 147-kertainen riski sairastua perinnölliseen hemokromatoosiin (McDonnell ym. 1999). Henkilöillä, jotka ovat heterotsygootteja sekä C282Y- että H63D-mutaatioiden suhteen, riski on noin 19-kertainen verrokkeihin nähden.

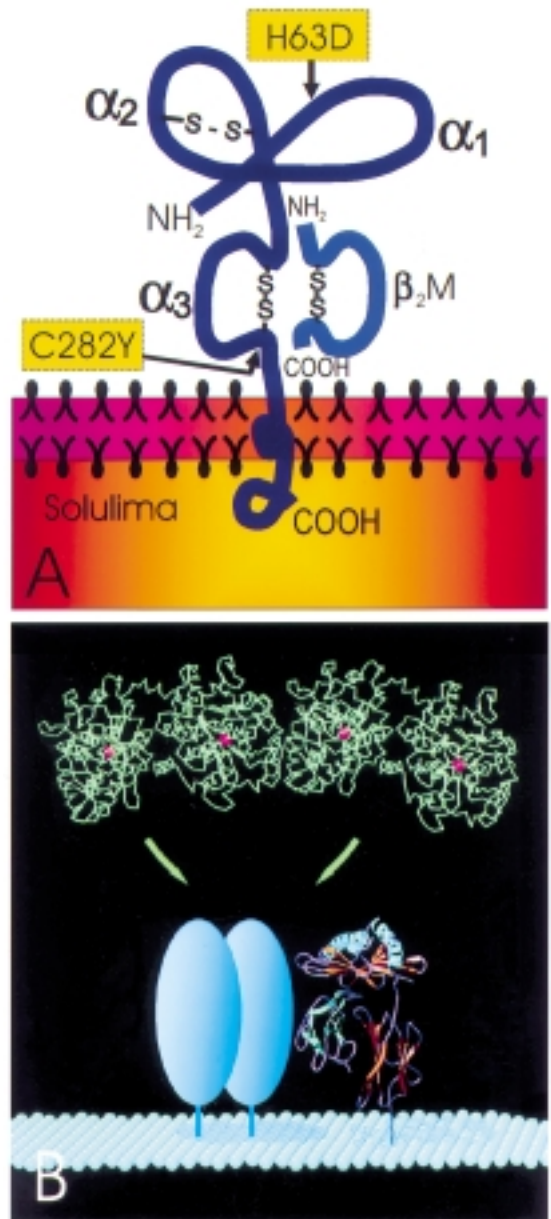
HFE-proteiini

Perinnöllisen hemokromatoosin syynä on useimmissa tapauksissa mutaatio HFE-geenissä, joka koodittaa 343 aminohappoa käsittävää solukalvon läpäisevää proteiinia (kuva 3). Poistogeenisten hiirien avulla on osoitettu, että HFE-proteiini vaikuttaa elimistön rautatasapainoon ja mutaatio HFE-geenissä aiheuttaa hemokromatoosia (Zhou ym. 1998). Ilmentämistutkimuksissa on osoitettu, että normaali HFE-proteiini sitoutuu fysiologisissa olosuhteissa β_2 -mikroglobuliiniin ja transferriniinireseptoriin (Parkkila ym. 1997a, Waheed ym. 1997 ja 1999, Lebrón ym. 1998). C282Y-mutaation sisältävä HFE-proteiini ei sitoudu β_2 -mikroglobuliiniin, mikä puolestaan estää HFE-proteiinin normaalin kuljetuksen solun sisällä. Soluviljelmissä on osoitettu, että C282Y-mutaation sisältävä proteiini jää solunsisäiseksi ja hajoaa nopeasti, kun taas normaali HFE-proteiini kulkeutuu solun pintakalvolle (Waheed ym. 1997).

HFE-proteiinia syntyy normaalisti ruoansulatuskanavan pintaepiteelissä. Kaikkein voimakkein ilmentyminen on todettu ohutsuolen alkusosan Lieberkühnin kryptissa, joiden epiteelisolut säätelevät elimistön rautatasapainoa (Parkkila ym. 1997b). Niissä syntyy runsaasti myös transferriniinireseptoreja, jotka kuljettavat elimistössä olevaa rautaa epiteelisoluihin. Viimeaikaiset solubiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että HFE-proteiinin ja transferriniinireseptorin kiinnityminen toisiinsa on tärkeää raudan transferriniinireseptorivälitteisen kuljetuksen kannalta. C282Y-mutaatio HFE-proteiinissa vaikuttaa transferriniinireseptorin takaisinkuljetukseen basolateraalille solukalvolle (kuva 2), mikä ilmeisesti johtaa »virheelliseen signaaliin» näissä rautatasapainoa säätelevissä soluissa (Bacon ym. 1999). Elimistön suuresta rautapitoisuudesta huolimatta suolen epiteelisolut ohjelmoituvat siirtämään rautaa ravinnosta verenkiertoon, mikä johtaa vähitellen hemokromatoosin kehittymiseen.

Kliininen kuva

Kudosvaurioasteella oleva perinnöllinen hemokromatoosi on viisi kertaa yleisempi miehillä



Kuva 3. HFE-proteiinin kaksi- (A) ja kolmiulotteiset (B) mallit. HFE-proteiini koostuu kolmesta solun ulkopuolisesta (α_1 , α_2 ja α_3), solukalvon läpäisevästä sekä solunsisäisestä osasta. Kuvassa A on esitetty kaavamaisesti C282Y- ja H63D-mutaatiokohdat (muokattu Federin ym. (1996) alkuperäisestä kuvasta). Kuvassa B on esitetty HFE-proteiinin kiderakenteen perusteella laadittu malli (kuvan ovat aikaisemmin julkaisseet Bacon ym. 1999). Vasemmalla solukalvoon kiinnittyvät siniset rakenteet kuvaavat transferriniinireseptoria, ja HFE-proteiini on oikealla. Ylhäällä on rautaa sitoneita transferriniinimolekyyliä, jotka kiinnittyvät transferriniinireseptoriin (nuolet). (β_2M = β_2 -mikroglobuliini).

Taulukko 1. Perinnölliseen hemokromatoosiin liittyvien oireiden esiintyvyys (Bacon 1996).

Oire	Esiintyvyys, %
Heikkouden tunne, väsymys	40–85
Apaattisuus, kiinnostuksen puute	40–85
Vatsakipu	30–60
Painon lasku	30–60
Nivelkivut	40–60
Heikentynyt libido, impotenssi	30–60
Amenorrea	20–60
Sydämen vajaatoiminnan oireet	0–40

kuin naisilla (Maury 1998). Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että naisilla kuukautisvuodon mukana poistuu runsaasti rautaa, mikä puolestaan suojelee naisia hemokromatoosilta ennen menopaussia.

Hoitamattomana perinnöllinen hemokromatoosi aiheuttaa vakavia elinkomplikaatioita, kuten maksakirroosia, diabetesta ja kardiomyopatiaa. Maksasyöpä kehittyy 15–30 %:lle hemokromatoosipotilaista, joilla on kirroosiasteinen maksasairaus (Heliö ym. 1998). Perinnölliseen hemokromatoosiin liittyvien vakavien maksavaurioiden vuoksi joillekin potilaille joudutaan suorittamaan maksansiirto (Tallgren ym. 1996). Elimistön liian suuri rautapitoisuus voi aiheuttaa yksinäänkin vakavan maksavaurion, mutta yhdessä liiallisen alkoholinkäytön kanssa vaurio tulee ilmeisesti vielä nopeammin esille (Tsukamoto ym. 1995, Niemelä ym. 1999). Muita perinnölliseen hemokromatoosiin liittyviä ongelmia ovat ihon lisääntynyt pigmentaatio, artriitti, kuukautiskierron häiriöt ja impotenssi (Bacon 1996). On kuitenkin huomattava, että pe-

Taulukko 2. Perinnölliseen hemokromatoosiin liittyvien löydösten esiintyvyys (Bacon 1996).

Löydös	Esiintyvyys, %
Suurentunut maksa	60–85
Maksakirroosi	50–95
Ihon lisääntynyt pigmentaatio	40–80
Artriitti	40–60
Diabetes	10–60
Suurentunut perna	10–40
Karvoituksen väheneminen	10–30
Kardiomyopatia	0–30
Kivesten atrofia	10–30

rinnöllisen hemokromatoosin varhaisvaiheessa tautia on vaikea epäillä, koska oireet ovat epä-määräisiä ja löydökset yleensä kohtalaisen vähäisiä (taulukot 1 ja 2). Mahdollisimman varhainen diagnostiikka on kaikesta huolimatta tärkeää, koska tautiin liittyvät vakavimmat elinkomplikaatiot ovat korjaantumattomia. Siten esimerkiksi seerumin suurentunut ferritiinipitoisuus tai transferrinin kyllästyneisyysaste ovat merkkejä, joiden pitäisi johtaa klinikot ajattelemaan perinnöllisen hemokromatoosin mahdollisuutta.

Diagnostiikka

Perinnöllisen hemokromatoosin diagnostiikka on varsin yksinkertaista sen jälkeen, kun tautia osataan epäillä. Diagnostiikan alkuvaiheessa voidaan käyttää seerumin raudan, ferritiinin ja transferrinin kyllästyneisyysasteen määrittämiä, joiden etuja ovat nopeus ja edullisuus. Diagnostiikan varmistamisessa käytetään potilaan verinäytteestä tehtävää HFE-mutaatioiden genotyyppitystä ja tarvittaessa tehdään maksabiopsia.

HFE-mutaatioiden genotyyppityksen käyttö on nopeasti lisääntymässä perinnöllisen hemokromatoosin diagnostiikassa. Tutkimuksen etuna on sen vaivattomuus ja turvallisuus potilaalle. Lisäksi se kertoo riskistä sairastua perinnölliseen hemokromatoosiin, vaikka raudan kertyminen kudoksiin olisi vähäistä ja elinkomplikaatioita ei olisi ehtinyt kehittyä. On myös huomattava, että HFE-mutaatioiden genotyyppitys on potilaalle kerran elämässä tehtävä tutkimus, koska tulos pysyy samana hoidosta riippumatta. Verinäytteestä tutkitaan useimmissa laboratorioissa ensisijaisesti C282Y-mutaatio, ja heterotsygooteille tehdään myös H63D-mutaation määrittäminen. HFE-mutaatioiden tutkimus yhdistettynä seerumin rauta- ja ferritiinipitoisuusmittauksiin sekä transferrinin kyllästyneisyysasteen määrittämiin antaa luotettavan vastauksen kysymykseen, onko potilaalla perinnöllinen hemokromatoosi. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan anna tietoa mahdollisen maksavaurion asteesta ja raudan määrästä maksakudoksessa, minkä vuoksi maksabiopsiaa suositellaan edelleen (Bacon 1997).

Hoito ja ennuste

Perinnöllisen hemokromatoosin hoidon tavoitteena on poistaa liiallista rautaa elimistöstä. Toistuvat venesektiot ovat yksinkertaisin ja tehokkain hoito. Hoidon alussa 500 ml:n venesektioita (poistaa noin 250 mg rautaa) suoritetaan kerran viikossa veri-arvoja sekä seerumin ferritiinipitoisuutta ja transferriniin kyllästyneisyysastetta seuraten. Viikoittaisia venesektioita jatketaan, kunnes hematokriitti on pienempi kuin 0.35 (Bacon 1996). Seerumin ferritiinipitoisuuden ja transferriniin kyllästyneisyysasteen mittaukset ovat hyödyksi arvioitaessa hoidon aikana varastoraudan määrää (Bacon 1996). Jatkohoidossa riittää useimmiten venesektio 2–4 kuukauden välein. Joillakin perinnöllistä hemokromatoosia sairastavilla potilailla uutta liiallista raudan kertymistä ei tapahdu sen jälkeen, kun ylimääräinen varastorauta on kerran poistettu (Bacon 1997). Tämä tilanne on kuitenkin harvinainen, ja sen syytä ei tunneta. Mikäli venesektioita ei voida suorittaa turvallisesti (esim. anemian, hypoproteinemian tai sydänsairauden vuoksi), hoitona käytetään rautaa kelatoivaa deferoxamiinilääkitystä. On kuitenkin huomioitava, että venesektiohoito on oikein suoritettuna turvallinen ja tehokkain menetelmä.

Lopuksi

Perinnöllinen hemokromatoosi on yleinen mutta vaikeasti tunnistettava sairaus. Sen aiheuttamat oireet ovat aluksi epämääräisiä, ja tautiin sairastuneet työikäiset henkilöt eivät välttämättä ha-
keudu aktiivisesti hoitoon. Tämän vuoksi erityisesti diabetes-, reuma-, ja työterveysvastaanotoilla olisi tärkeää kiinnittää huomiota oireisiin, jotka ovat yleisiä perinnölliseen hemokromatoosiin sairastuneilla henkilöillä. Epäilyksen herättyä tutkiva lääkäri voi käyttää yksinkertaisina seulontamenetelminä seerumin ferritiinipitoisuuden ja transferriniin kyllästyneisyysasteen määrittä-
mistä. Perinnöllistä hemokromatoosia aiheuttavien HFE-mutaatioiden genotyypitystä kohdennetaan nykyisin ryhmiin, joissa sairauden esiintyvyys on suurempi kuin normaaliväestössä. Tällaisia kohderyhmiä ovat esimerkiksi hemokromatoosipotilaiden lähisukulaiset, tyyppin II diabetesta sairastavat sekä henkilöt, joilla todetaan poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeissa taikka määritettäessä seerumin rauta- tai ferritiinipitoisuutta tai transferriniin kyllästyneisyysastetta (Bacon ym. 1999, Press 1999).

Perinnöllisen hemokromatoosin systemaattinen seulonta voi tulla ajankohtaiseksi tulevaisuudessa mm. seuraavien syiden vuoksi (Press 1999): 1) Tauti on erittäin yleinen ja 2) hoitamattomana siihen liittyy vakavia komplikaatioita. 3) Taudin hoito on turvallista, tehokasta ja helposti saatavilla, ja 4) oikein suoritettuna hoito estää kroonisten elinkomplikaatioiden kehittymisen. 5) Taudin varhaisen toteamisen kustannushyöty yhteiskunnalle on selvästi osoitettu (Bassett ym. 1997), ja 6) taudin seulontaan on käytettävissä yksinkertainen ja suhteellisen edullinen laboratoriomenetelmä (transferriinin kyllästyneisyysaste).

Perinnöllisen hemokromatoosin systemaattinen seulonta voi tulla ajankohtaiseksi tulevaisuudessa mm. seuraavien syiden vuoksi (Press 1999): 1) Tauti on erittäin yleinen ja 2) hoitamattomana siihen liittyy vakavia komplikaatioita. 3) Taudin hoito on turvallista, tehokasta ja helposti saatavilla, ja 4) oikein suoritettuna hoito estää kroonisten elinkomplikaatioiden kehittymisen. 5) Taudin varhaisen toteamisen kustannushyöty yhteiskunnalle on selvästi osoitettu (Bassett ym. 1997), ja 6) taudin seulontaan on käytettävissä yksinkertainen ja suhteellisen edullinen laboratoriomenetelmä (transferriinin kyllästyneisyysaste).

Kirjallisuutta

- Anderson G J. Control of iron absorption. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:1030–2.
- Bacon B R. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997;113:995–9.
- Bacon B R. Hemochromatosis and Wilson's disease. Kirjassa: Feldman M, Maddrey WC, toim. *Gastroenterology and hepatology. The comprehensive visual reference*. Philadelphia: Current Medicine, 1996, s. 8.1–8.16.
- Bacon B R, Powell L W, Adams P C, ym. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193–207.
- Bassett M L, Leggett B A, Halliday J W, ym. Analysis of the cost of population screening for haemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J Hepatol* 1997;27:517–24.
- Conrad M E. Iron absorption. Kirjassa: Johnson LR, Christensen J, Jackson MJ, Jacobson ED, Walsh JH, toim. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1987, s. 1437–52.
- Feder J N, Gnirke A, Thomas W, ym. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399–408.
- Fleming R E, Migas M C, Zhou X Y, ym. Mechanism of increased iron absorption in murine model of hereditary hemochromatosis: Increased duodenal expression of the iron transporter DMT1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3143–8.
- Gunshin H, Mackenzie B, Berger U V, ym. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482–8.
- Heliö T, Färkkilä M, Halme L, ym. Hemokromatoosin geenitausta ja DNA-diagnostiikka. *Duodecim* 1998;114:1404–9.
- Karlsson M, Ikkala E, Reunanen A, ym. Prevalence of hemochromatosis in Finland. *Acta Med Scand* 1988;224:385–90.
- Lebrón J A, Bennett M J, Vaughn D E, ym. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell* 1998;93:111–23.

- Maury P. Aineenvaihduntasairaudet. Kirjassa: Höckerstedt K, Färkkilä M, Kivilaako E, Pikkarainen P, toim. Gastroenterologia, Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim, 1998, s. 584–95.
- Mc Donnell S M, Hover A, Gloe D, ym. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med* 1999;107:30–7.
- Moirand R, Jouanolle A-M, Brissot P, ym. Phenotypic expression of HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999;116:372–7.
- Mura C, Raguenes O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502–5.
- Niemelä O, Parkkila S, Britton R S, ym. Hepatic lipid peroxidation in patients with hereditary hemochromatosis and alcohol abuse. *J Lab Clin Med* 1999;133:451–60.
- Olynyk J K, Cullen D J, Aquilia S, ym. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718–24.
- Parkkila S, Niemelä O, Britton R S, ym. Vitamin E decreases hepatic levels of aldehyde-derived peroxidation products in rats with iron overload. *Am J Physiol* 1996;270:G376–84.
- Parkkila S, Waheed A, Britton R S, ym. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997(a);94:13198–202.
- Parkkila S, Waheed A, Britton R S, ym. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997(b);94:2534–9.
- Press R D. Hereditary hemochromatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1053–9.
- Sheldon J H. Haemochromatosis, Lontoo: Oxford University Press, 1935.
- Tallgren M, Höckerstedt K, Mäkinen J, ym. Cardiac evaluation of liver transplant recipients: QT dispersion in electrocardiogram. *Clin Transplant* 1996;10:408–13.
- Tsukamoto H, Horne W, Kamimura S, ym. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995;96:620–30.
- Tuomainen T-P, Kontula K, Nyssönen K, ym. Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation. A prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation* 1999;100:1274–9.
- Uzel C, Conrad M E. Absorption of heme iron. *Semin Hematol* 1998;35:27–34.
- Trousseau A. Glycosurie, diabète, sucré. Kirjassa: Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Pariisi: Ballière, 1865, s. 663.
- Von Recklinghausen F D. Über Hämochromatose. *Tagebl der Versammli Natur Ärzte Heidelberg*. 1889;62:324.
- Waheed A, Parkkila S, Saarnio J, ym. Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1579–84.
- Waheed A, Parkkila S, Zhou X Y, ym. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with β_2 -microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12384–9.
- Zhou X Y, Tomatsu S, Fleming R E, ym. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2492–7.

SEPPO PARKKILA, dosentti, apulaisopettaja
 seppo.parkkila@oulu.fi
 Anatomian ja solubiologian laitos
 PL 5000, 90014 Oulun yliopisto

Aikakauskirjan pyytämä artikkeli
 Jätetty toimitukselle 20.10.1999