

Anemie door aangeboren stoornissen in de ijzerstofwisseling.

Dr. P.P.T. Brons, internist

Inleiding

Erfelijke stoornissen in de ijzerhomeostase kunnen leiden tot microcytaire anemieën met al/niet resistentie voor orale ijzersuppletie. Bij sommige vormen bestaat er risico op systemische ijzerstapeling na ijzersuppletie. De kennis in inzichten in deze processen zijn de laatste tijd sterk toegenomen en nog steeds volop in ontwikkeling..

Als voorbeeld worden hier genoemd patiënten met mutaties in het Divalent Metaal Transporter 1 gen, Ferroportine gen en Transmembrane Protease Serine 6 gen. Strikt genomen vallen ook de sideroblastische anemieën en Pearson syndroom onder deze categorie.

1. Transmembrane Protease Serine 6 (TMPRSS6) mutatie

Kliniek

Er is sprake van een variabele anemie microcytaire anemie. Ofschoon de gegevens uit de literatuur beperkt zijn lijkt de anemie vaak ernstiger op jeugdige leeftijd, bij toegenomen ijzerbehoefte en langdurig lage ijzerintake. Er is nauwelijks reactie op orale ijzersuppletie.

Pathofysiologie

Het Transmembrane Protease Serine 6 (*TMPRSS6*) codeert voor het membraangebonden eiwit matriptase-2. Matriptase-2 klieft het membraangebonden eiwit hemojuveline. Hemojuveline stimuleert de aanmaak van hepcidine door de hepatocyt. Bij een gestoorde matriptase functie door mutaties in *TMPRSS6* neemt de hoeveelheid hemojuveline toe en dit leidt tot toename van hepcidine. Hepcidine remt de ijzeropname uit de voeding en ijzermobilisatie uit het RE-macrofagen. Er ontstaat een functioneel ijzertekort en microcytaire anemie.

Diagnose en differentiaal diagnose

Patiënten presenteren zich met een verlaagd hemoglobinegehalte, microcytose met een zeer lage transferrinesaturatie bij vaak laagnormale ferritineconcentraties. De hepcidine-concentratie is relatief te hoog voor de lage transferrinesaturatie en de anemie. De prevalentie van matriptase-2 mutaties is mogelijk hoger dan men zou vermoeden. Polymorfismen zouden determinant kunnen zijn van de variaties in hemoglobinegehalten in de bevolking. Overerving is autosomaal dominant. Recent zijn ook bij heterozygote dragers milde anemieën beschreven.

Therapie

Patiënten reageren over het algemeen nauwelijks tot niet op orale ijzersuppletie. Behandeling geschiedt daarom met intraveneus ijzer.

2. Mutaties Divalent Metaal Transporter 1 (DMT-1)

Kliniek

Patiënten presenteerden zich met een microcytaire anemie in combinatie met een milde vorm van ijzerstapeling. De ernst van de anemie is afhankelijk van het type mutatie matig tot ernstig

Pathofysiologie

DMT-1 is een cellulaire membraangebonden ijzertransporter. Deze bevindt zich op de apicale membraan van de dunne darmcel en is daar verantwoordelijk voor ijzeropname uit de voeding.

DMT-1 zit ook op de membraan van de endosomen in voorlopers van de rode bloedcellen.⁵⁻⁷ waar het zorgt voor de ijzeropname en transport naar het cytoplasma, en van daaruit naar de mitochondriën voor de haemsynthese.

De aandoening erft autosomaal recessief over. De anemie wordt voornamelijk bepaald doordat het circulerende ijzer onvoldoende kan worden benut voor de aanmaak van hemoglobine. De etiologie van deze milde ijzerstapeling bij deze patiënten is niet helemaal duidelijk. Waarschijnlijk is er sprake van gastro-intestinale ijzeropname via de alternatieve route van de haemreceptor (Haem Receptor Protein, HCP-1) op de apicale membraan van de dunne darm cel.

Diagnose en differentiaal diagnose

Er is sprake van een microcytaire anemie van wisselende ernst. In het bloed wordt een hoge transferrineverzadiging en een mild verhoogde ferritineconcentratie gevonden. Andere oorzaken van ijzerinbouwstoornis dienen uitgesloten te worden (zie sideroblastische anemie, Pearson syndroom, ferroportine ziekte) evenals secundaire oorzaken zoals inflammatie of infectie. Ook hemoglobinopathiën dienen uitgesloten te worden.

Therapie

IJzersuppletie of bloedtransfusie om de anemie te behandelen kan secundaire ijzerstapeling verergeren wat op termijn kan leiden tot ernstige complicaties. Behandeling is derhalve moeizaam, maar recent zijn goede resultaten verkregen met erythropoëtine.

3. Ferroportine ziekte met verlies van functie

Kliniek

Er is sprake van lichte vorm van microcytaire anemie met ijzerstapeling voornamelijk in de macrofagen. De microcytaire anemie kan ook pas manifest worden door behandeling van de ijzerstapeling met aderlatingen. (Overigens komen ook mutaties voor met een toename van functie die leiden tot hereditaire hemochromatose)

Pathofysiologie

Ferroportine is een ijzerexporterend eiwit in de basolaterale membraan van de duodenale cellen en de celmembraan van de reticuloendotheliale macrofagen. Bij de "verlies van functie" mutaties in het ferroportine-gen wordt het eiwit niet goed aangemaakt en bereikt de celmembraan niet. Dit resulteert in een verminderd transport van ijzer uit de cel. In de darm gaat het slechts om 1-2 mg ijzer per dag dat opgenomen moet worden zodat een minder functioneel ferroportine daar niet tot problemen leidt. In het reticuloendotheliale systeem echter, waar per dag ongeveer 20-30 mg ijzer afkomstig van de afbraak van rode bloedcellen gerecycled wordt, kan door een tekort aan ferroportine de ijzerexport al gauw te kort schieten. Het ijzer kan daardoor niet goed gemobiliseerd worden, het stapelt in de macrofaag, en leidt tot een functioneel ijzertekort voor de aanmaak van hemoglobine. De aandoening erft autosomaal dominant over.

Diagnose en differentiaal diagnose

Er is sprake van een lichte vorm van microcytaire anemie die zich soms pas presenteert na starten van ijzerchelatie i.v.m. ijzerstapeling. Patiënten hebben in de eerste levensdecades een hoog ferritine gehalte van het bloed, maar daarentegen een lage of normale transferrinesaturatie. Later in het leven kan ook de transferrinesaturatie gaan stijgen en treedt progressieve orgaanschade door ijzerstapeling op.

Differentiaal diagnose: zie DMT-1

Therapie

Specifieke therapie bestaat niet. Van belang is het om onnodige ijzerstapeling te voorkomen door bij deze microcytaire anemie niet foutief de diagnose ijzergebreksanemie te stellen. IJzerstapeling dient behandeld te worden met flebotomie of ijzerchelatie.

Literatuur

1. van Rooijen KL, Raymakers RAP, Cuijpers MLH, Brons PPT, Janssen MCH, Swinkels DW: Nieuw ontdekte oorzaken van microcytaire anemie door erfelijke stoornissen in de ijzerhomeostase. Ned Tijdschr. V. Geneesk., in press.