

Hemochromatose en het metabool syndroom

Lezing Dr. C. Th. B. M. van Deursen op de contactdag van de HVN in Goes op 22 september 2012.

Er waren ongeveer 35 personen aanwezig bij het van der Valk Hotel in Goes.

De lezing werd verzorgd door Dr. van Deursen, die internist is verbonden aan het Atrium, het medisch centrum locatie Heerlen/Brunssum.

Het onderwerp van deze contactdag was:

Hereditaire Hemochromatose, metabool syndroom, diabetes mellitus

Dr. van Deursen begon zijn verhaal met het schetsen van de volgende situatie:

Komt een man bij de dokter..

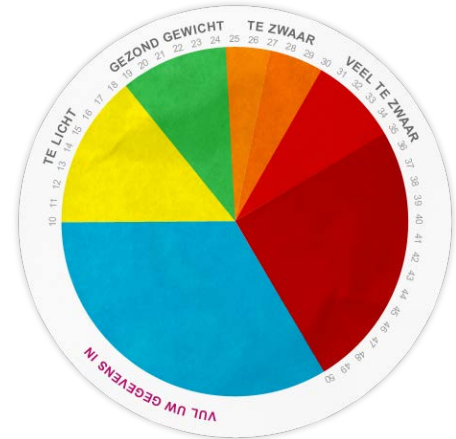
- Man 55 jaar
- Al geruime tijd moeheidsklachten
- Last van de gewrichten
- Naar huisarts
- Bloedonderzoek: afwijkende uitslagen van de levertesten en verhoogd ferritine
- Huisarts verwijst de man naar internist
- IJzerstapeling?
- Patiënt zoekt op internet
- Erfelijke vorm van hemochromatose
- Hij herkent klachten bij deze diagnose



Internist:

- Anamnese (vertalen)
 - moe, drukke baan, weinig tijd om te sporten
 - gewrichtsklachten vooral rug, schouders
 - familie: diabetes +
 - nicotine: 20 sigaretten/per dag
 - alcoholgebruik: 1-2 consumpties/dag
 - medicijngebruik: valsartan 80 mg (bloeddrukverlager) in verband met hoge bloeddruk
 - nooit bloeddonor geweest
- Lichamelijk onderzoek:

- lengte: 1,80 m
- gewicht: 95 kg
- BMI: 27,7
- buikomvang: 115 cm (normaal < 102 cm)
- bloeddruk 170/90 mm Hg
- adipeuze lichaamsbouw, "buikje"
- verder geen bijzonderheden
- Laboratoriumonderzoek:
 - bloedbeeld: normale uitslagen
 - nierfunctie: normale uitslagen
 - Totaal cholesterol: 7
 - HDL: 0,95 (gezonde cholesterol is laag)
 - LDL: 4 (ongezonde cholesterol is wat hoog)
 - Glucose: 8,5 met HbA1c van 58 (normaal < 42)
 - levertesten: bilirubine (gele kleurstof in het bloed) en alk fosf (galwegen) normaal, gammaGT (galwegen) 150 (normaal <40),
 - ASAT 98 (normaal <35) en ALAT 105 (normaal < 40)
 - sFe (moment opname ijzer) 24 (is goed), transferrine 2,45, transferrine verzadiging 43 % (<45)
 - ferritine 785 (normaal < 400)
- Echografie van de buik:
 - Toegenomen vetgehalte van de lever (steatose)
- DNA-onderzoek:
 - wild/wild (gewoon gen geen afwijking)



Conclusie internist; de 55-jarige man heeft:

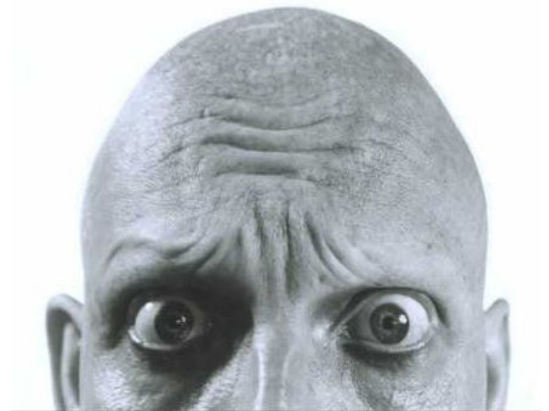
- overgewicht,
- hoge bloeddruk,
- diabetes mellitus,
- te hoog cholesterol,
- afwijkende levertesten en te hoog ferritine,
- geen mutaties in HFE-gen

Diagnose internist:

De patiënt heeft het **metabool syndroom**, hij heeft **geen** hemochromatose.

Hoe kan dat nu?

Om duidelijk te maken hoe het kan, dat deze patiënt geen hemochromatose heeft behandeld Dr. van Deursen eerst wat hemochromatose precies is.



Wat is hemochromatose?

- Revue van enkele belangrijke punten
- Richtlijn Hemochromatose
- Behandeling

Er bestaan de volgende twee vormen van hemochromatose:

- Primaire of hereditaire(erfelijke)of genetische hemochromatose, vaak aangeduid met HH (hereditaire hemochromatose).
Dit is ijzerstapeling op basis van erfelijke factoren met name C282Y en H63D mutatie.
- Secundaire hemochromatose: dit is geen erfelijke vorm, maar het gevolg van een andere ziekte bijvoorbeeld een bloedziekte.

De belangrijkste erfelijke factoren zijn: C282Y en H63D mutaties. Ondertussen zijn meerdere erfelijke afwijkingen bekend namelijk hemochromatose type 1-2-3-4, de typen 2, 3 en 4 zijn heel zeldzaam.

Het is nu bekend dat in Nederland één op de 200 tot 300 mensen de erfelijke aanleg voor hemochromatose heeft, maar hoeveel mensen de ziekteverschijnselen, als gevolg van hemochromatose krijgen, is sterk afhankelijk van wat je hemochromatose noemt.

Wie heeft hemochromatose?

- alleen afwijkende ijzerwaarden komt voor bij 26 % van de vrouwen en 32 % van de mannen.
- ook afwijkende levertesten/suikerziekte komt voor bij 30 % van de mannen.
- orgaanbeschadiging, zoals verlittekening van de lever? 2 % van de vrouwen en 6 % van de mannen.

Ziekteverschijnselen gerelateerd aan hemochromatose komt voor bij 10 tot 33 % bij de C282Y/C282Y erfelijke afwijking.

De meest algemene klachten zijn **moeheid en malaise** en verder komen voor:

- gewrichtsklachten, deze kunnen het eerste symptoom zijn en komen voor bij 20 tot 70 % van de patiënten
- pijn, ochtendstijfheid van vooral wijsvinger en middelvinger
- klachten van de buik: een zwaar gevoel of pijn rechts boven
- afwijkingen van de hormoonklieren waardoor suikerziekte, potentieklachten en menstruatieproblemen ontstaan.

De klachten beginnen meestal tussen het 40e en het 60e levensjaar, waarbij bij de mannen de klachten gemiddeld 10 jaar eerder beginnen, dan bij de vrouwen, omdat de vrouwen door de maandelijkse menstruatie bloed verliezen, waardoor minder ijzerstapeling optreedt.

Om een vergelijking van de klachten en verschijnselen van hemochromatose patiënten te kunnen maken met niet hemochromatose patiënten, is een onderzoek gedaan naar de klachten van hemochromatose patiënten (282/282 in de tabel) in vergelijking met een controlegroep, waarvan de resultaten in tabel 1 zijn weergegeven.

	Controlegroep 22 394 personen	282/282 patiënten 124 personen
Algemene gezondheid verminderd	41,4 %	41,9 %
Vermoeidheid	26,5 %	27,4 %
Gewrichtsklachten	41,6%	42,9 %
Buikpijn	9,6 %	8,1 %
Impotentie	35,9 %	26,8 %
Hartritmestoornissen	25,1 %	25,0 %
Suikerziekte	8,4 %	5,6 %
Leveraandoeningen	4,1 %	8,2 %
AST >40 U/L	3,8 %	8,2 %

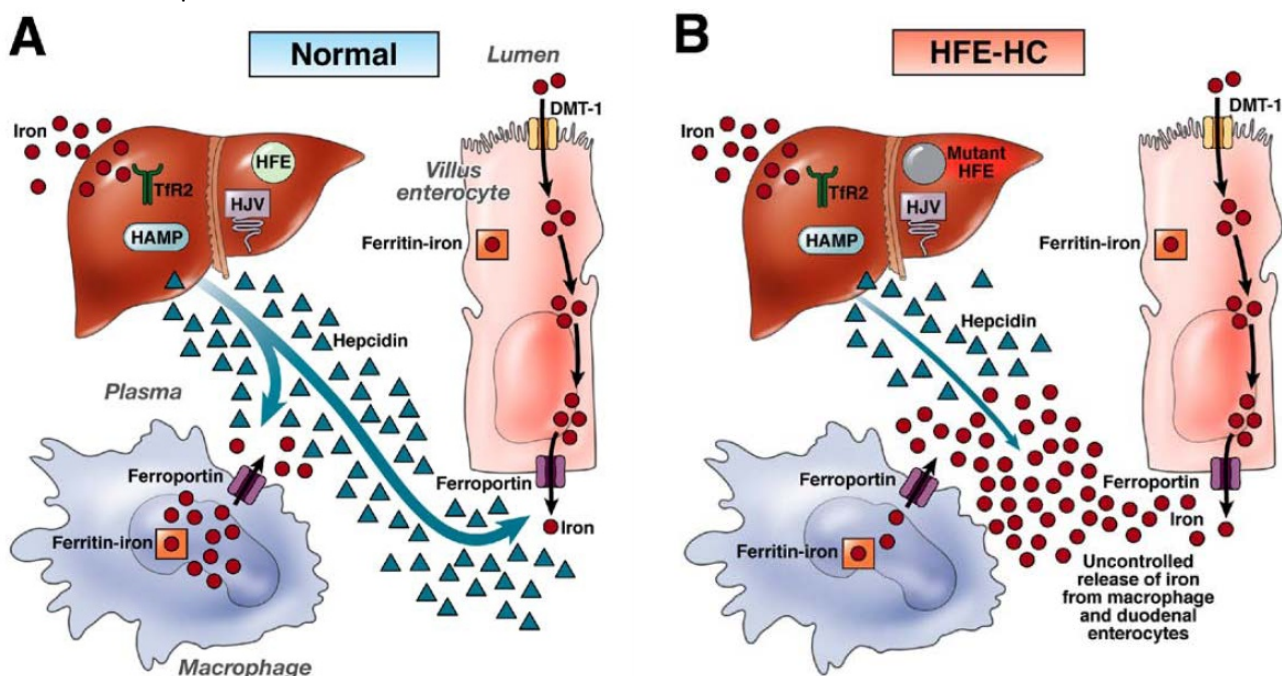
Tabel 1 – vergelijking klachten

Hoe ontstaat ijzerstapeling?

Vanuit de darm wordt meer ijzer opgenomen, dan het lichaam nodig heeft. Er is geen manier waarop het lichaam het overtollige ijzer kan uitscheiden. De afwijkende genen spelen hierbij een belangrijke rol. Recent is ontdekt dat **hepcidine** hierbij een belangrijke rol speelt.

De rol van hepcidine:

In figuur 1 is links bij A de normale situatie weergegeven en rechts bij B de situatie bij hemo-chromatose patiënten.



Figuur 1 – de rol van hepcidine

Hepcidine regelt de ijzeropname vanuit de darm en de macrofagen (cellen waarin het ijzer uit oude bloedcellen wordt teruggewonnen) via het meer of minder open zetten van de ijzerpoorten (ferroportin). In de normale situatie wordt alleen ijzer opgenomen als er een tekort is. Bij

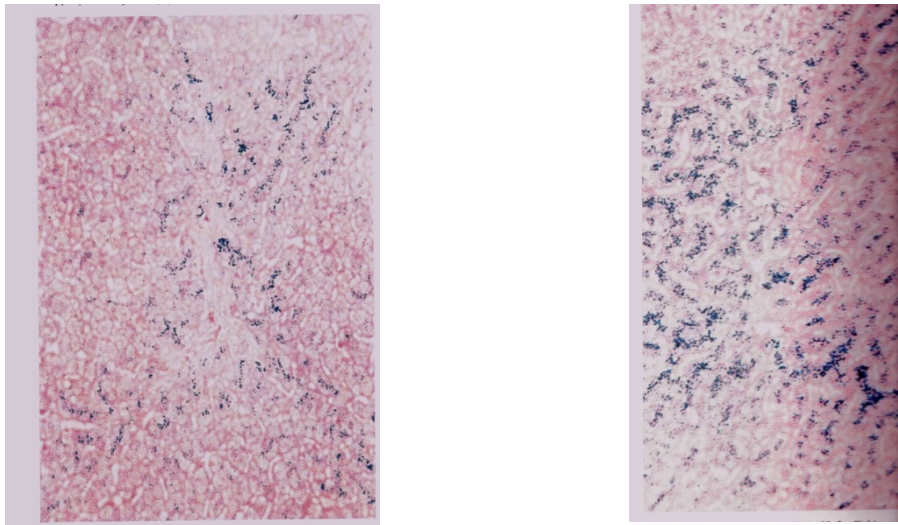
hemochromatose patiënten, rechter plaatje B, wordt te weinig hepcidine geproduceerd, waardoor de ijzerpoorten teveel open gezet worden en er teveel ijzer wordt opgenomen, waardoor stapeling ontstaat.

Hoe wordt ijzerstapeling vastgesteld?

Ijzerstapeling kan worden vastgesteld door bloedonderzoek, hierbij kan ijzer, transferrine en de transferrine verzadiging worden bepaald. Ook kan de ferritine worden bepaald of kan DNA (erfelijke factoren) onderzoek plaats vinden.

Er kan weefselonderzoek plaats vinden waarbij het ijzergehalte van leverweefsel wordt onderzocht middels een leverbiopt.

Ook kan er orgaanonderzoek plaats vinden door een MRI onderzoek van de lever. In figuur 2 is links een leverbiopt te zien met redelijke veel en rechts een leverbiopt met veel te veel ijzer.



Figuur 2 – links leverbiopt met teveel ijzer en rechts met veel te veel ijzer

In figuur 3 is een MRI-scan apparaat te zien.



Figuur 3 - MRI-scan apparaat

Bij een MRI (Magnetic Resonance Imaging) wordt gebruik gemaakt van een zeer sterk magnetisch veld en radiogolven, waarmee het mogelijk is foto's te maken van het inwendige van de mens. Met moderne software kan uit een MRI-scan berekend worden hoeveel ijzer in het lichaam aanwezig is.

Bij welke patiënten moet aan ijzerstapeling worden gedacht?

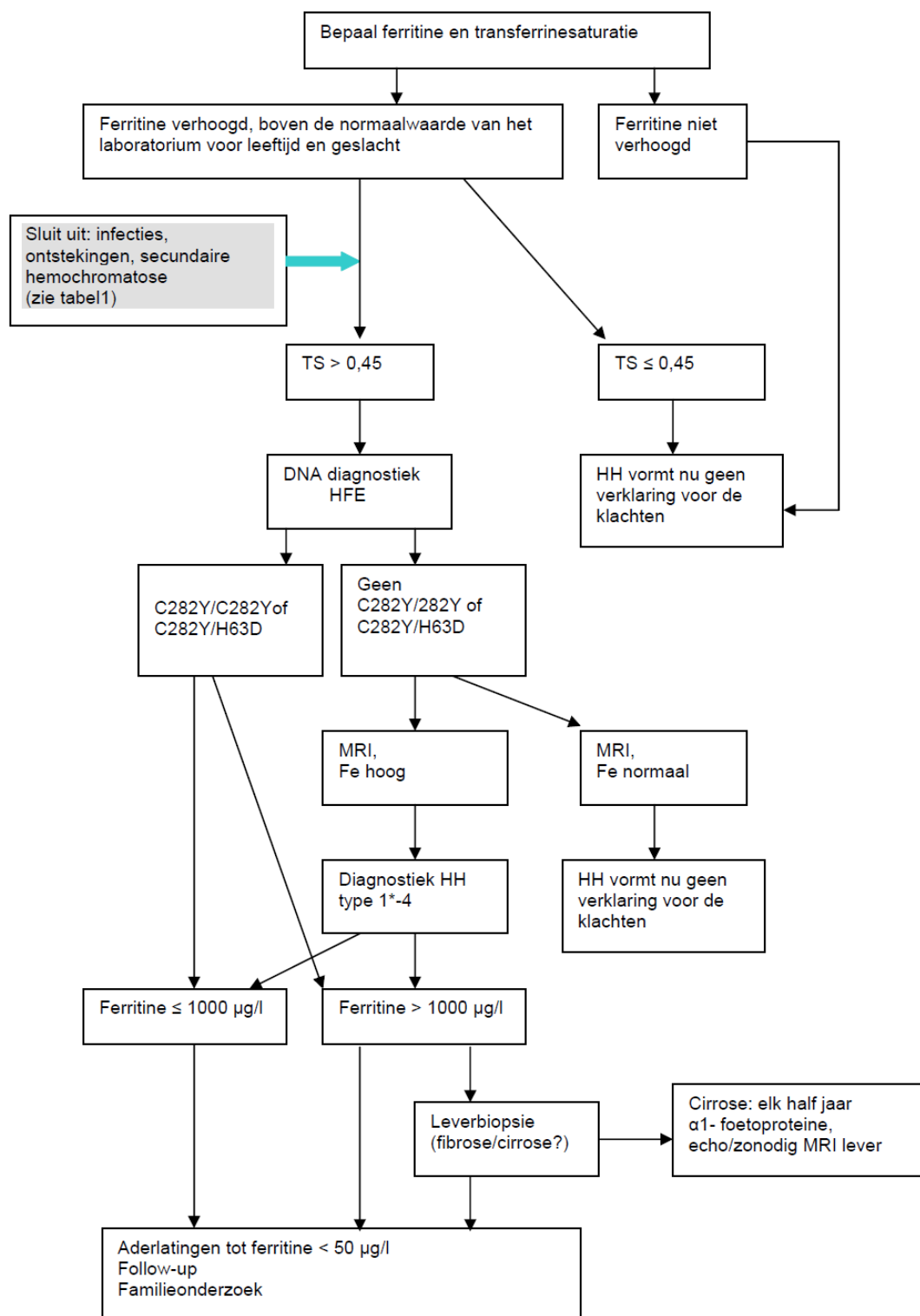
Bij volwassen mannen én vrouwen met klachten van:

- onverklaarde chronische moeheid en/of
- gewrichtsklachten en/of
- onverklaarde verhoging van levertesten

Voor het vaststellen van de oorzaak heeft de HVN samen met de Medische Adviesraad een Richtlijn Hereditaire Hemochromatose opgesteld waarin een diagnostisch diagram aangeeft welke stappen moeten worden ondernomen om tot een juiste diagnose te komen. In figuur 4 is het diagnostisch diagram te zien.

Bijlagen

Fig.1: Diagnostisch diagram bij verdenking op ijzerstapeling



Figuur 4 - diagnostisch diagram uit de richtlijn voor HH

Hemochromatose behandeling

De behandeling van hemochromatose kent diverse aspecten:

De behandeling van de ijzerstapeling zelf, de behandeling van de vermoeidheid/gewrichtsklachten en het leren omgaan met de ziekte.

De patiëntenvereniging en het lotgenotencontact kunnen vooral bij het laatste nuttig zijn.

Het doel van de behandeling van de ijzerstapeling is de overmaat van ijzer aan het lichaam te onttrekken teneinde (verdere) orgaanschade te voorkomen.

De uitvoering van de behandeling kan bestaan uit aderlating, wat in de beginfase wekelijks kan plaatsvinden, waarbij ½ liter bloed wordt afgenomen en daarmee ongeveer 0,25 g ijzer wordt verwijderd. Het afnemen van het bloed moet onder controle van het Hb gebeuren op geleide van het ferritine gehalte. Het doel is om een ferritine gehalte te bereiken van 50 tot 100 µg/L (EASL 2010). Nieuw inzicht leert dat het waarschijnlijk niet verstandig is om tot een ferritine van 50 µg/L te gaan, omdat het lichaam dan als compensatie extra ijzer gaat opnemen, zodat vaker een aderlating nodig is. Dr. van Deursen verwacht dat het beter is om met de ferritine niet lager dan 100 tot 200 µg/L te gaan.

Opmerking van de redactie: Het bestuur zal samen met de Medisch Adviesraad nagaan of de richtlijn hierop bijgesteld moet worden!!

In figuur 5 is een plaatje te zien van een aderlating in vroegere tijden.



Figuur 5 – aderlating in vroegere tijden.

Een speciale manier van aderlaten is de therapeutische **erythrocytaferese**. Hierbij worden de rode bloedcellen uit het afgenomen bloed verwijderd en wordt de rest (witte bloed cellen en plasma) eventueel met fysiologische zout of eiwitoplossingen als compensatievloeistof en Citraat als

antistollingsmiddel terug gegeven. Hiermee kan per keer 400 tot 1500 ml rode bloedcellen worden verwijderd. In figuur 6 is een apparaat voor erythrocytaferese te zien.



Figuur 6 – apparaat voor erythrocytaferese

Is het mogelijk de ijzeropname te verminderen?

Er is onderzoek gedaan om de ijzeropnamen te verminderen door het volgen van een ijzerarm dieet, of te letten op de samenstelling van de voeding. Het blijkt dat het resultaat hiervan gering is en het eten daardoor niet erg lekker meer is. Wat wel gebleken is dat medicijnen vooral maagzuurremmers de ijzeropname kunnen verminderen.

Betekenis voor de familie:

De ernst van de ijzerstapeling bij de eerste patiënt uit een familie is mede bepalend voor de ernst van de ijzerstapeling bij zijn of haar eerstegraads familieleden. Dit wil zeggen dat als er iemand in een familie klachten van ijzerstapeling heeft, dat dan de andere familieleden, die ook de erfelijke afwijking hebben een grotere kans hebben op het krijgen van klachten.

Bij familieleden van patiënten met erfelijke hemochromatose komen meer aan erfelijke hemochromatose gerelateerde ziekten voor dan in de algemene bevolking.

Onderzoek van familieleden van een patiënt met erfelijke hemochromatose is een betere methode om ijzerstapeling vroegtijdig te ontdekken, dan een onderzoek onder de algemene bevolking

Dr. E. Jacobs heeft hierover een proefschrift geschreven.

Wat is het metabool syndroom?

Het metabool syndroom is een combinatie van de toename van vet in de buik, afwijkingen in cholesterol en vetzuren, een verhoogde bloeddruk en een verhoogde bloedsuikerspiegel.

Hoe stel je het metabool syndroom vast?

Om het metabool syndroom vast te stellen moet de buikomvang worden gemeten.

Bij mannen moet dan de buikomvang groter zijn dan 102 cm en bij vrouwen groter dan 88 cm.

De vetzuren moeten hoger zijn dan 1,7 mmol/l.

Het HDL-cholesterol moet voor mannen groter zijn dan 1,03 mmol/l en voor vrouwen groter zijn dan 1,3 mmol/l.

De boven bloeddruk moet groter van 130 mm Hg en de onderdruk groter dan 85 mm Hg zijn of de patiënt moet behandeld worden voor hoge bloeddruk (hypertensie).

De bloedsuikerspiegel nuchter moet hoger zijn dan 6,1 mmol/l of er moet een behandeling zijn voor verhoogde bloedsuiker.

Behandeling van het metabool syndroom

De behandeling voor het metabool syndroom bestaan vooral uit leefstijlmaatregelen om het gewicht te verminderen. Zoals het stoppen met roken en meer lichamelijke inspanning. Die lichamelijke inspanning moet dan wel wat voor stellen en niet bestaan uit kuieren, want dat is volgens Toon Hermans verticaal luieren!



Wat is de behandeling van het metabool syndroom?

Het metabool syndroom kan behandeld worden met medicijnen, zoals:

Hyperglycemie: dit is een te hoge bloedglucosespiegel, kan behandeld worden met metformine.

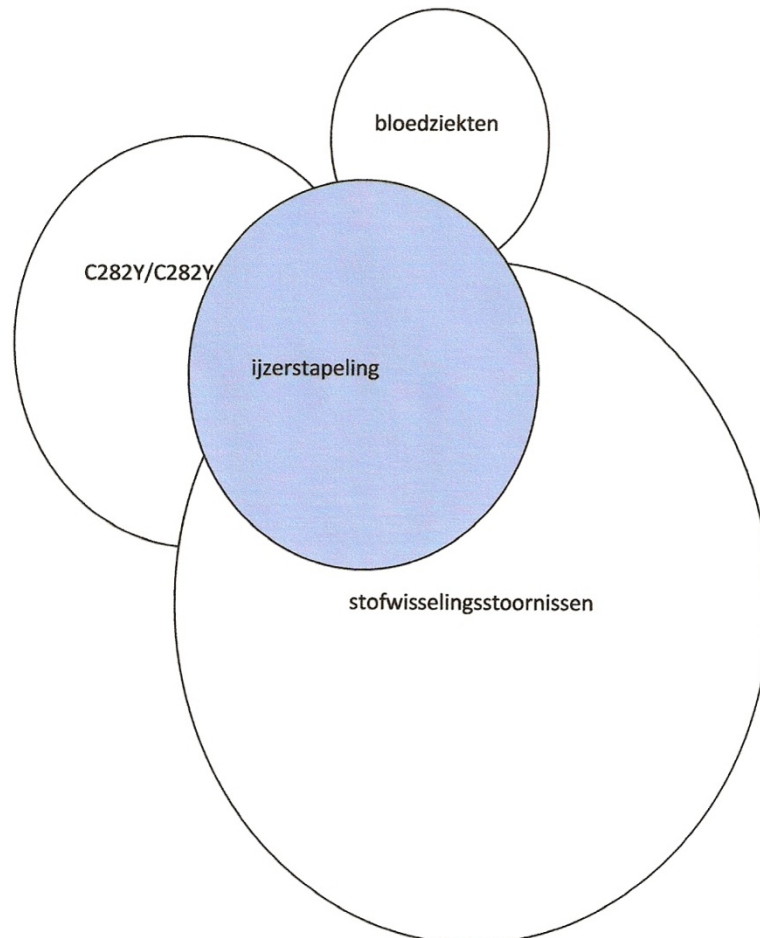
Hyperlipidemie: dit is een verhoogd vetgehalte in het bloed, kan behandeld worden met statine (cholesterol verlagende medicijnen).

Hypertensie dit is een verhoogde bloeddruk, kan behandeld worden met een ACE-remmer, dat de werking van het angiotensine convertend enzym (ACE) remt, waardoor de hoeveelheid vocht minder wordt en de bloedvaten wijder worden.

Eventueel kan ook worden adergelaten als de ferritine spiegel te hoog is. Hier moet echter wel voorzichtig mee worden omgegaan, omdat het verhoogde ferritine niet hoeft te duiden op een te hoog ijzer.

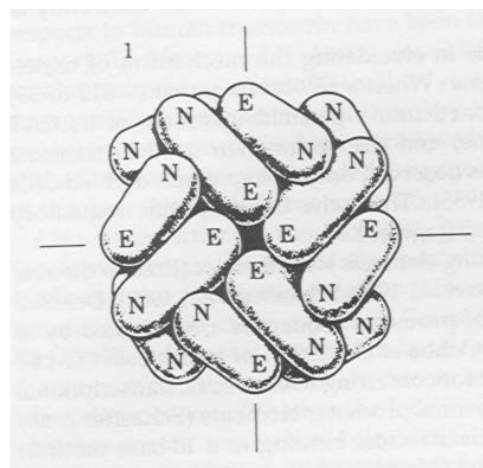
Hereditaire Hemochromatose en het metabool syndroom diabetes mellitus

Hyperferritinemie is een verhoogde ferritine. Dit hoeft niet altijd komen door hemochromatose maar kan ook een andere oorzaak hebben. In figuur 7 is een tekening te zien van oorzaken van ijzerstapeling.



Figuur 7 – oorzaken van ijzerstapeling

Ferritine is een eiwit dat zorgt voor de binding van ijzer bij de opslag in de lever en het beenmerg. Ferritine bestaat uit 24 subunits, een soort bolletjes zie figuur 8. In een ferritinemolecuul kunnen tot 4500 ijzerionen worden opgenomen



Figuur 8 ferritine molecuul

De functie van ferritine is ijzeropslag in cellen in niet-giftige vorm.
De aanmaak van ferritine wordt gestimuleerd door ijzer en door cytokines (ontsteking, vetweefsel).
Bij het metabool syndroom met leververvetting en hyperferritinemie is er wel een hoge ferritine spiegel, maar er zit weinig ijzer in de ferritine. Figuur 8 is een foto van een patiënt met het metabool syndroom.



Figuur 8 - foto van een patiënt met het metabool syndroom.

Tot slot:

Om het moeilijk te maken zijn er ook patiënten met hereditaire hemochromatose én het metabool syndroom

