

# Hyperferritinemieën en ijzerstapelingsziekten: een klinisch algoritme

David Cassiman

Dienst Leverziekten en Metabool Centrum, UZ Leuven

Keywords: ferritin – haemochromatosis – HFE – hepcidin – ferroportin – transferrin – hyperferritinemia

## De normale ijzerhuishouding

Het volwassen menselijk lichaam bevat normaal gemiddeld 3 tot 4g ijzer. De inactieve ijzervoorraad (1-2g) wordt opgeslagen als ferritine, in monocyten-macrofagen (lever, milt, beenmerg) en in de leverparenchymcellen (de hepatocyten). Het actief ijzer zit in het hemoglobine (2g), in ijzerbevattende intracellulaire eiwitten als myoglobine (400mg) en circuleert in het plasma, gebonden aan transferrine (3-7mg). Ijzer wordt normaal opgenomen uit de voeding in zijn gereduceerde ferro-vorm (Fe<sup>2+</sup>), volgens de noden. Vanuit de cellen kan het getransporteerd worden naar het plasmacompartiment via ferroportine, een ijzer-dragerveiwit. Ijzerverlies uit het lichaam verloopt via bloedverlies en via de natuurlijke turn-over van mucosa en epitheel (afschilferen van darmmucosa en huid), wat uiteraard aan een snelheid vergelijkbaar met de ijzeropname in de darm gebeurt (1).

Een centrale rol in de ijzerhuishouding wordt gespeeld door het peptide hormoon hepcidine, dat geproduceerd wordt in de lever (zie verder: Het hepcidinmodel, hepcidine het ijzerhormoon).

## Teveel ijzer is niet goed

Het ijzeratoom kan zeer gemakkelijk geoxideerd en gereduceerd worden. Die eigenschap is erg belangrijk voor de fysiologische rol van ijzer, bijvoorbeeld in de reactie van ijzer met zuurstof in hemoglobine, maar maakt ijzer tegelijk ook een erg gevaarlijk atoom. Het kan immers reageren met de omgeving en zo leiden tot de vorming van erg krachtige zuurstofradicalen (*reactive oxygen species*, ROS), zoals het superoxide anion, waterstofperoxide en het hydroxylradicaal. Wanneer er teveel vrij, reactief ijzer opstapelt in cellen en organen, kan dit leiden tot het ontstaan van enorme hoeveelheden ROS en uiteindelijk ernstige cel- en orgaanschade. Recent werd bijvoorbeeld duidelijk dat niet ijzerstapelings op zich,

Hoe pak je in de dagelijkse praktijk een gestegen ferritine-waarde aan en wanneer moet je denken aan hemochromatose? Wat is de stand van zaken van de fundamenteel-wetenschappelijke inzichten in de ijzerhuishouding en de daaraan verbonden aandoeningen? Hoe ga je te werk om de diagnose van hemochromatose te bevestigen, het subtype van ijzerstapelingsziekte te bepalen, de uitgebreidheid van de orgaanaantasting in kaart te brengen en uiteraard ook de patiënt (en de familie) te behandelen?

Onderstaand overzichtsartikel probeert op al deze vragen een antwoord te bieden.

maar wel de beschikbaarheid van reactief ijzer belangrijk is in de ontwikkeling van diabetes bij patiënten met hemochromatose (2).

In het plasma zelf zal een overmaat aan ijzer leiden tot saturatie van de ijzertransporter transferrine en wanneer de transport-capaciteit gevuld is (transferrinesaturatie meer dan 75%), ontstaat er een voorraad vrij, labiel plasma-ijzer, dat ook in het plasma schade kan aanrichten.

Teveel ijzer in het organisme is schadelijk. Zo is er bijvoorbeeld epidemiologisch een verband tussen de ijzerwaarden en het risico op ontwikkelen van allerlei kankers (3). Andersom is recent gebleken dat het uitvoeren van aderalingen bij mensen zonder ijzerstapelings een beschermend effect heeft op het ontwikkelen van kanker (4).

## Interpretatie van ijzerwaarden in het bloed

Om een goed beeld van de ijzerstatus van een patiënt te krijgen, worden best **serumijzer**, **transferrine**, **transferrinesaturatie** en **serumferritine** bepaald. Bij de interpretatie van deze ijzerwaarden zijn een aantal elementen onontbeerlijk.

Ijzer wordt snel opgenomen uit de voeding, dus er zal bij patiënten een duidelijk verschil zijn in de ijzerwaarden wanneer ze gevestigd dan wel gevoed zijn op het moment van de bloedname. Vrouwen zullen, omdat ze tijdens hun reproductieve jaren systematisch bloed en dus ook ijzer

verliezen, normaal lagere ijzerwaarden vertonen dan mannen. De normaalwaarden voor vrouwen zijn dus in principe lager dan die voor mannen. Daarnaast moeten we voor ogen houden dat ijzer opgeslagen zit in de lever en dat er daarom 'vals' verhoogde waarden van ijzer en ferritine kunnen voorkomen wanneer er een actieve hepatitis en dus celuitval aanwezig is (gestegen transaminasen, m.n. AST en ALT). Alcoholmisbruik kan uiteraard leiden tot hepatitis, maar chronische blootstelling aan alcohol leidt op zich ook tot inductie van het ferritine en kan zo een beeld van ijzerstapelings nabootsen. Leversteatose of steatohepatitis in het kader van het 'metabool-syndroom' (overgewicht, insulineresistentie, hypertensie, hyperlipidemie) gaat vaak gepaard met verhoogde ferritinewaarden (tot 1.200µg/l) die niet noodzakelijk reële ijzerstapelings weerspiegelen maar eigen zijn aan het syndroom.

De ijzertransporter transferrine is een zgn. negatief acuut-fase-eiwit en zal dus bij alle infectieuze of inflammatoire aandoeningen verlagen (Figuur 1). Wanneer het transferrine verlaagd is, zal de transferrinesaturatie vals verhoogd zijn, gezien de transferrinesaturatie de verhouding van ijzer t.o.v. transferrine weerspiegelt ( $100 \times [\text{serumijzerconcentratie} / \text{totale ijzerbindingscapaciteit}] = \text{transferrine saturatie}$ ). Ferritine daarentegen is een zgn. positief acuut-fase-eiwit en zal dus bij alle infectieuze, inflammatoire of maligne aandoeningen verhogen. Tenslotte is het belangrijk te weten dat sommige zeer

zeldzame aandoeningen gepaard kunnen gaan met een extreem hoog ferritine, namelijk o.a. het autosomaal-dominant hyperferritinemie-kataraktsyndroom (veroorzaakt door mutaties in L-ferritine), het macrofagen-activatie-syndroom en de ziekte van Gaucher (een lysosomale stapelingsziekte).

Samenvattend kunnen we stellen dat de ijzerparameters in het bloed enkel betrouwbaar geïnterpreteerd kunnen worden, wanneer de randvoorwaarden die boven geschetst werden, gecontroleerd zijn (er is geen hepatitis, geen leversteatose, geen alcoholmisbruik, geen inflammatoire aandoening, enz.). Wanneer een gestegen ferritine met of zonder gestegen transferrinesaturatie (Figuur 1) niet te herleiden zijn tot één van deze vals-positieve situaties, moet de mogelijkheid van een ijzerstapelingsziekte overwogen worden. Er bestaan verworven ijzerstapelingsziekten en aangeboren ijzerstapelingsyndromen.

## Het hepcidinmodel, hepcidine het ijzerhormoon

Sinds een aantal jaren is het duidelijk dat hepcidine – een peptidehormoon geproduceerd in de lever – een centrale rol speelt in de ijzerhuishouding (5).

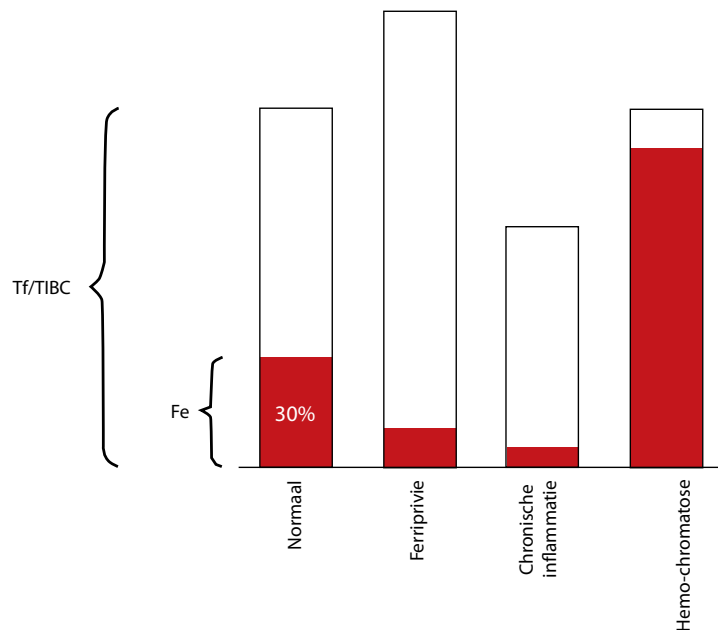
Hepcidine wordt in de lever door hepatocyten gesynthetiseerd, onder invloed van de ijzerconcentraties in het bloed en de nood aan ijzer in o.a. het beenmerg. De aanmaak van hepcidine wordt geregeld door heel wat factoren, zoals o.a. het HFE-eiwit (zie verder, HFE-gerelateerde hemochromatose), hemojuveline, BMPs (*bone morphogenetic proteins*), transferrinereceptoren (5). Hepcidineconcentraties in het bloed zijn omgekeerd evenredig met de ijzerabsorptie in de darm en de mobilisatie van ijzer uit monocyt/macrofagen. Wanneer de hepcidineconcentratie in het bloed laag is (Figuur 2a), wordt er meer ijzer opgenomen uit de voeding en meer ijzer gemobiliseerd uit monocyt/macrofagen en zal het ijzer in het bloed dus stijgen. Omgekeerd zal, wanneer hepcidine in het bloed hoog is (Figuur 2b), de opname van ijzer uit de voeding afnemen en het ijzer in de monocyt/macrofagen opgeslagen blijven. De manier waarop het hepcidine dit bewerkstelligt is nog niet helemaal duidelijk, maar het is geweten dat hepcidine bindt aan de ijzer-exporter ferroportin, die zich o.a. bevindt

op de basolaterale (plasmatische) zijde van de enterocyten. Door de binding van hepcidine, wordt dit ferroportine geïnternaliseerd (Figuur 2b) in de cel en kan het geen ijzer meer uit de

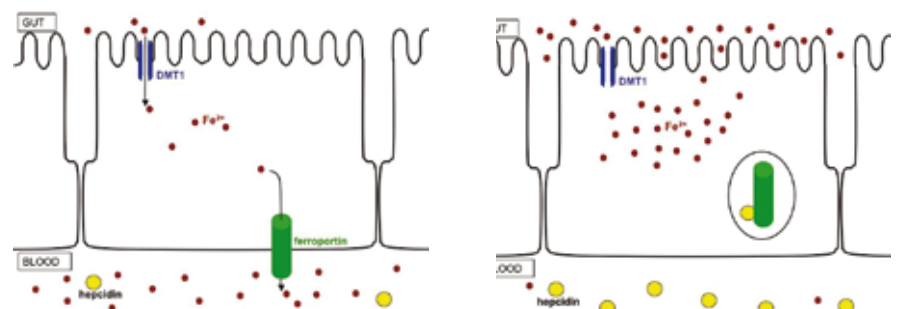
cel in het plasma pompen. Het ijzer in de enterocyten gaat hierdoor oplopen, waardoor de opname van ijzer uit de voeding afneemt (feedback-inhibitie).

Figuur 1: Interpretatie van de ijzerparameters.

Tf/TIBC = transferrine/total iron binding capacity. Fe = ijzerwaarde in serum. Normaal bedraagt de transferrinesaturatie ongeveer 30%. Bij de geschetste problemen (ferriprivie, chronische inflammatie en hemochromatose) veranderen de ijzerparameters zoals aangegeven in de figuur.



Figuur 2: Het hepcidinmodel. Bovenste segment van de figuur is het lumen van de darm. Middenste segment zijn de enterocyten van het darmslijmvlies. Onderste segment is het bloedcompartment.



A. Wanneer er weinig hepcidine (gele balletjes) in het bloed aanwezig is, blijft het ferroportine (groene kanaal in de basolaterale membraan van de enterocyten) functioneel en open. Het ijzer ( $Fe^{2+}$ , roestkleurige balletjes) dat opgenomen wordt uit de voeding via DMT1 (*divalent metal transporter 1*), zal gemakkelijk doorstromen van het cytoplasma van de enterocyt naar het bloedcompartment. Hierdoor is de ijzeropname uit de voeding hoog en het ijzer in het bloed ook.

B. Wanneer er veel hepcidine in het bloed aanwezig is, gaat dit binden aan het ferroportine, zodat dit geïnternaliseerd wordt in de enterocyten. Ijzer dat opgenomen wordt uit de voeding, stapelt op in het cytoplasma, met als gevolg dat er weinig ijzer zal opgenomen worden in de enterocyten. Hierdoor is het ijzer in het bloed laag en de ijzeropname uit de voeding laag.

In geval van chronische inflammatie wordt hepcidine geïnduceerd. Er zal minder ijzer uit de voeding opgenomen worden en de ijzervoorraden in de lever en in monocyt/en/macrofagen zijn niet mobiliseerbaar. Hierdoor ontstaat in eerste instantie een functioneel ijzertekort en daarna een reëel ijzertekort en kan er een zgn. toxische anemie ontstaan (6).

## Verworven ijzerstapeling

De verworven ijzerstapelingsziekten omvatten in hoofdzaak de aandoeningen die gepaard gaan met verhoogde gastrointestinale ijzerabsorptie en/of verhoogde exogene ijzertoeiening, zoals chronische hemolytische anemieën, stoornissen van de vorming van de rode bloedcellen (dyserythropoïese, sideroblastische anemie, thalassemia major), chronische IV of IM ijzersubstitutie, repetitieve toediening van bloed of afgeleide producten. Om een verworven ijzerstapelingsziekte uit te sluiten, moeten het hemoglobine, het MCV (*mean corpuscular volume*), hemolyseparameters en de voorgeschiedenis van de patiënt (transfusies en IV/IM ijzersubstitutie) gekend zijn.

## Aangeboren ijzerstapeling

Veruit de voornaamste aangeboren ijzerstapelingsziekte in dit deel van de wereld is **type I-hemochromatose**, de meest frequente autosomaal recessieve aandoening (1/200 aangetast, 1/10 is drager), veroorzaakt door mutaties in het HFE-gen. Ongeveer 95% van de aangeboren ijzerstapelingsyndromen wordt veroorzaakt door HFE-mutaties en dan nog in hoofdzaak door de typische C282Y-mutatie (5). Daarnaast bestaan er nog varianten, waarvan tot op heden niet helemaal duidelijk is of ze ziekteveroorzakend zijn, namelijk de H63D- en de S65C-varianten.

Het HFE-eiwit bepaalt in de hepatocyten mee de productie van hepcidine. Als het HFE-eiwit niet normaal gevormd is – door **mutaties in het gen voor HFE** – zal de hepcidine concentratie in het bloed dalen, de ferroportinekanalen van de enterocyten worden niet geïnternaliseerd en staan open, ijzer stroomt vrij het lichaam binnen. Dit leidt op termijn tot ijzerstapeling met de typische klinische afwijkingen van hemochromatose (zie verder: HFE-gerelateerde hemochromatose: kliniek).

Wanneer een aangeboren ijzerstapelingsyndroom niet te herleiden is tot HFE-mutaties en de betrokken patiënt jong tot zeer jong (minder dan 30 jaar) is, moet gedacht worden aan **type II-hemochromatose**, de juveniele hemochromatose, die in hoofdzaak zal presenteren met cardiale en endocriene problematiek en veroorzaakt kan worden door homozygote mutaties in het hemojuvenile gen (type IIa) of het hepcidinegen (type IIb).

### Veruit de voornaamste aangeboren ijzerstapelingsziekte in dit deel van de wereld is type I-hemochromatose.

Wanneer een aangeboren ijzerstapelingsyndroom niet te herleiden is tot HFE-mutaties en de betrokken patiënt daarentegen van middelbare leeftijd is, wordt gedacht aan **hemochromatose type III**, veroorzaakt door mutaties in het transferrinereceptor-2-gen (6).

Bij patiënten die niet voldoen aan de beschrijvingen hierboven en zeker wanneer er in de familie een autosomaal dominant overervingspatroon voorkomt, kan tenslotte gedacht worden aan een **mutatie in het ferroportinegen**. Er bestaan ferroportinemutaties die leiden tot inactiviteit van het ferroportine, dat ertoe leidt dat ijzer dat in monocyt/en/macrofagen opgenomen is, er niet meer uit raakt (hemochromatose type IVa, met ijzerstapeling in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem van lever, milt en beenmerg) en er bestaan ferroportinemutaties die leiden tot overactiviteit van ferroportine, zodat het voedingsijzer via de enterocyten het lichaam ongehinderd binnenstroomt en gaat opstapelen in hepatocyten (hemochromatose type IVb).

### Er moet gescreend worden naar HFE-gerelateerde hemochromatose bij nieuwe patiënten met diabetes mellitus.

Daarnaast bestaan er een aantal aangeboren oorzaken van ijzerstapeling die zo zeldzaam zijn dat we er hier niet op ingaan, zoals aceruloplasminemie (6).

## HFE-gerelateerde hemochromatose: diagnose

Er moet aan de mogelijkheid van HFE-gerelateerde hemochromatose gedacht worden bij onverklaard gestoorde levertesten, hypogonadisme, abnormale huidpigmentatie, cardiomyopathie, arthritis en er moet gescreend worden naar HFE-gerelateerde hemochromatose bij nieuwe patiënten met diabetes mellitus.

Een patiënt met HFE-gerelateerde hemochromatose vertoont in principe een verhoogd serumijzer (weinig sensitief of specifiek), een verhoogde transferrinesaturatie (met een normaal transferrine) en een verhoogd ferritine. Voor het ferritine worden geslachtsspecifieke normaalwaarden gebruikt. Voor de transferrinesaturatie wordt een waarde van 45% als cut-off gebruikt (richtlijnen van de *American Association for the Study of the Liver*, AASLD, van 2001) (7). Wanneer dit gepaard gaat met een (best meermaals aangetoond) gestegen ferritine, wordt overgegaan tot genetische screening. Bij de genetische screening wordt in principe eerst naar de aan- of afwezigheid van de typische C282Y-mutatie gezocht. Als deze mutatie homozygoot aanwezig is, is de diagnose gesteld. Als ze niet aanwezig is, is de diagnose van HFE-gerelateerde hemochromatose zeer onwaarschijnlijk. Als de C282Y-mutatie heterozygoot aanwezig is, wordt best verder gescreend naar de H63D- en S65C-mutaties die, wanneer ze samen met een C282Y-mutatie voorkomen, waarschijnlijk aanleiding kunnen geven tot tenminste de biochemische manifestaties van hemochromatose.

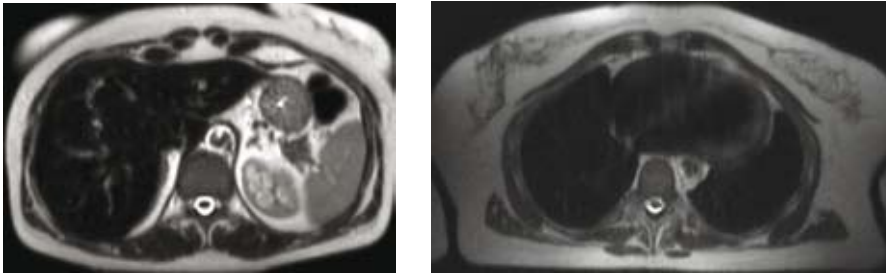
**Om bij een patiënt met diagnose van hemochromatose de status van orgaanschade op te maken, zijn een echo van de lever (argumenten voor cirrose en/of portale hypertensie?), een nuchtere glycemie en HbA1c, transaminasenbepaling en een testosteronspiegel (bij mannen) noodzakelijk.** In bepaalde gevallen zijn een echocardiografie of gerichte radiologische onderzoeken van gewrichten aangewezen.

**Met een standaard MRI van de lever kunnen uiteraard aanwijzingen van de aan- of afwezigheid van cirrose, portale hypertensie en hepatocellulair carcinoma gevonden worden.** Daarnaast laat de evaluatie van T2-gewogen beelden toe te bepalen of die ijzerstapeling zich vooral in de lever (m.n. hepatocytair bij type I, II, III, IVb) dan wel in lever, beenmerg en milt (dus reticulo-endotheliale: secundaire ijzerstapeling of type

**Figuur 3:** T2-gewogen MRI beelden van de buik bij primaire (links) vs. secundaire ijzerstapeling (rechts).

Links: de densiteit van de lever is lager dan de densiteit van de paravertebrale spieren. De densiteit van de milt is niet verlaagd.

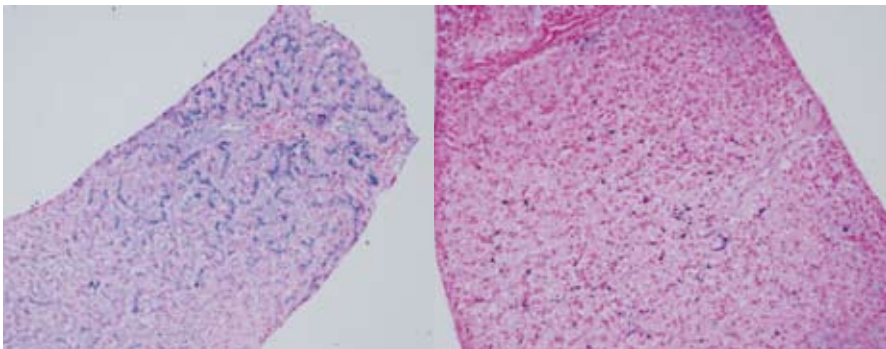
Rechts: de densiteit van lever en milt zijn lager dan de densiteit van de paravertebrale spieren).



**Figuur 4:** Leverbiopsies met Perl's ijzerkleuring.

Links: ijzerstapeling in de hepatocytan muralia, met gradiënt van periportaal (rechts boven) naar centrolobulair (naar onder en naar links), typisch voor HFE-gerelateerde hemochromatose (en type II, type III en type IVb).

Rechts: ijzerstapeling in de levermacrofagen (Kupffer cellen), typisch voor secundaire ijzerstapeling en type IVa.



IVa) bevindt (6) (Figuur 3). Met nieuwe MRI-sequenties (R2 relaxometrie), kan via MRI het ijzergehalte in de lever exact gemeten worden, wat definitieve bevestiging van ijzerstapeling geeft (beschikbaar in UZ Leuven) (8).

De AASLD schrijft voor dat een leverbiopsie noodzakelijk is bij patiënten die een verhoogd risico hebben om cirrose ontwikkeld te hebben en dat zijn de patiënten die ouder zijn dan 40 jaar, patiënten met een ferritine boven de 1.000µg/l, patiënten met gestoorde transaminasen (7). In tijden van MRI met R2 relaxometrie en niet-invasieve elasticiteitsmeting van de lever (Fibroscan), is deze richtlijn zeker niet absoluut meer te volgen. Wat essentieel is, is dat bij de diagnose een duidelijk beeld van de aan- of afwezigheid van cirrose gevormd wordt, omdat dit de opvolging

van de patiënt duidelijk zal beïnvloeden. Door een combinatie van kliniek, biochemie, beeldvorming en Fibroscan, kan dit betrouwbaar ingeschat worden. Ook om het ijzerstapelingspatroon in de lever te zien (Figuur 4), is een biopsie niet meer onontbeerlijk. MRI biedt namelijk de mogelijkheid om het ijzerstapelingspatroon op T2-beelden te evalueren (enkel in de lever vs. in lever, milt en beenmerg) (Figuur 3).

## HFE-gerelateerde hemochromatose: kliniek

Naar schatting slechts 5 tot 50% van de C282Y-homozygoten gaan ziekteverschijnselen ontwikkelen. Met andere woorden, de 'penetrantie' van het genotype C282Y/C282Y is variabel. Dit is het gevolg van omgevingsfactoren en aangebore-

ren variaties (*genetic modifiers*). Wat betreft de omgevingsfactoren, is geweten dat groei, menstrueel bloedverlies, zwangerschap, bloedverlies, gebruik van protonpompinhibitoren de penetrantie van HFE-gerelateerde hemochromatose kunnen verlagen. Alcoholgebruik, thalassemie, leversteatose en steatohepatitis, virale hepatitis kunnen daarentegen de penetrantie verhogen. HFE-gerelateerde hemochromatose is dus een multifactoriële aandoening (9, 10).

De kliniek van HFE-gerelateerde hemochromatose komt meestal pas tot uiting tussen 40- en 60-jarige leeftijd. Symptomatische ijzerstapeling is veel frequenter bij mannen dan bij vrouwen, door het maandelijks fysiologisch bloedverlies tijdens de menstruatie. Hemochromatose kan gepaard gaan met vermoeidheid, abnormale levertesten, cirrose, hepatocellulair carcinoma, cardiomyopathie (congestief hartfalen), hypogonadisme, hypothyreoïdie, impotentie, bronsverkleuring van de huid en arthropathie. Ongeveer 50% van de patiënten met HFE-gerelateerde hemochromatose heeft secundaire diabetes. De prognose van HFE-gerelateerde hemochromatose wordt bepaald door de aanwezigheid van cirrose, diabetes en hepatocellulair carcinoma.

## HFE-gerelateerde hemochromatose: behandeling

De flebotomie (aderlating) is de hoeksteen van de behandeling van HFE-gerelateerde hemochromatose. Flebotomie is eenvoudig, goedkoop, veilig en effectief. Er wordt in principe gestart met een wekelijkse tot tweewekelijkse flebotomie, waarbij telkens ongeveer 500ml veneus bloed (het equivalent van 250mg ijzer) wordt afgenomen. Deze behandeling wordt uitgevoerd tot het serumferritine lager is dan 50µg/l. De streefwaarden voor de transferrinesaturatie (minder dan 75% of minder dan 45%) variëren volgens de bron. Dat is te verklaren doordat op heden niet duidelijk is wanneer de aderlatingen aanleiding geven tot een paradoxaal toegenomen ijzeropname vanuit de voeding, wat uiteraard niet wenselijk is. De richtlijnen zijn dus op heden niet meer dan dat: richtlijnen.

Levenslange onderhoudstherapie is aangewezen, waarbij de uiteindelijke frequentie van flebotomieën sterk kan variëren, maar gemiddeld neerkomt op maandelijks tot trimestriële onderhoudsflebotomieën. Daarnaast is het uiteraard aangewezen de verwickelingen van HFE-

## Algoritme voor de aanpak van hyperferritinemie

### Anamnese en klinisch onderzoek

- Aanwijzingen voor inflammatie of maligniteit?
- Normale BMI en bloeddruk? Metabool syndroom?
- Transfusies? Ijzersubstitutie IM/IV?
- Familiale anamnese
- Geslacht
- Alcoholinname

### Labo

- CRP
- Lipidenprofiel, glycemie, HbA1c
- Ijzer, transferrine, transferrinesaturatie, ferritine en hun evolutie
- Transaminasen (ALT, AST)
- Hemoglobine, MCV, reticulocytose
- Bilirubine, haptoglobine

### Beeldvorming

- Echo lever
- MRI lever (T2 beelden, evt. met R2 relaxometrie): zie tekst

### Wanneer door bovenstaande onderzoeken een secundaire ijzerstapeling of vals gestoorde ijzerparameters uitgesloten zijn:

- Diabetesevaluatie (glycemie, HbA1c, OGTT)
- Genetische testing: zie tekst
- Fibroscan
- Biopsie: zie tekst

gerelateerde hemochromatose te behandelen (zoals diabetes, hypothyreoïdie, hypogonadisme, enz.). Bij patiënten met gevorderde leverfibrose of bewezen cirrose is echografische screening naar hepatocellulair carcinoma essentieel.

Patiënten die geen flebotomieën kunnen ondergaan (omwille van anemie, hartziekten), kunnen behandeld worden met erythrocyt-afereze of chelatie-therapie.

## HFE-gerelateerde hemo-chromatose: opvolging, evolutie, familiescreening

Wanneer patiënten met HFE-gerelateerde hemochromatose geen diabetes of cirrose hebben bij presentatie en adequaat behandeld worden

met aderlatingen, zullen ze een morbiditeit en mortaliteit vertonen die vergelijkbaar is met gezonde leeftijdsgenoten (11). Het is uiteraard aangewezen de verwickelingen die aanwezig

### De prognose van HFE-gerelateerde hemochromatose wordt bepaald door de aanwezigheid van cirrose, diabetes en hepatocellulair carcinoma.

zijn op het moment van diagnose te behandelen en op te volgen. Zo is het bv. essentieel dat patiënten met cirrose zesmaandelijks gescreend worden op hepatocellulair carcinoma.

Het is een bewezen kost-effectieve strategie om eerstegraadsverwanten van symptomatische HFE-gerelateerde hemochromatosepatiënten **genetisch te screenen**, wanneer ze meer dan 18 jaar oud zijn. Jongere patiënten lopen geen risico om ziekte te ontwikkelen en moeten dus niet gescreend worden. Als ze 18 jaar oud worden, kunnen ze zelf beslissen of ze wensen genetisch onderzocht te worden. Populatiescreening voor HFE-gerelateerde hemochromatose wordt momenteel afgeraden door het *Center for Disease Control and Prevention* (1998 Consensus Statement) (12).

### Wanneer patiënten met HFE-gerelateerde hemochromatose geen diabetes of cirrose hebben bij presentatie en adequaat behandeld worden met aderlatingen, zullen ze een morbiditeit en mortaliteit vertonen die vergelijkbaar is met gezonde leeftijdsgenoten.

5. Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology* 2007;46:1291-1301.
6. Brissot P, Troadec MB, Bardou-Jacquet E et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev* 2008;22(4):195-210.
7. Tavill AS. Diagnosis and management of haemochromatosis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2001;33:1321-8.
8. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105(2):855-61.
9. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *NEJM* 2004;350:2383-97.
10. Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48(suppl 1):S113-23.
11. Niederau C, Fischer R, Pürschel A et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
12. Reyes M, Khoury M. Screening for iron overload due to hereditary hemochromatosis. *US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Beschikbaar op: www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/hemochromatosis/screening.htm*

#### Referenties

1. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet* 2007; 370: 1855-60.
2. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2007;30(7):1926-33.
3. Selby JV, Friedman GD. Epidemiologic evidence of an association between body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1988;41(5):677-82).
4. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(14):996-1002.