

Screening op hemochromatose: only in the family?

Editorial bij de bijdrage van D.W. Swinkels, et al., getiteld 'Samenvatting van de richtlijn Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose'

M.H. Breuning

(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:141-2)

Vroege herkenning van ijzerstapeling is van cruciaal belang, omdat overtollig ijzer weefselschade veroorzaakt en op eenvoudige wijze via aderlatingen uit het lichaam kan worden verwijderd. Een probleem is echter dat de symptomen die passen bij ijzerstapeling in het begin weinig specifiek zijn, waardoor het vaak voorkomt dat het probleem pas herkend wordt wanneer weefselschade irreversibel geworden is. Ijzerstapeling kan leiden tot bindweefselvorming in de lever, een proces dat, wanneer het goed op gang is, niet gestopt kan worden en leidt tot levercirrose en een sterk verhoogde kans op levercarcinoom.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat sterk is gepleit voor bevolkingsonderzoek gericht op vroege opsporing van ijzerstapeling. Hierover is vooral de afgelopen 10 jaar een intensieve discussie gevoerd. Lang niet alle mensen met de erfelijke aanleg voor hemochromatose ontwikkelen echter ook werkelijk complicaties. Dit duidt op onvolledige penetrantie en variabele expressie van de betrokken mutaties. Daardoor vallen kosten-batenanalyses van bevolkingsonderzoek meestal ongunstig uit. Alhoewel de discussie over bevolkingsonderzoek nog niet is uitgewoed, is er wel consensus dat eerstegraadsfamilieleden van bekende hemochromatosepatiënten moeten worden onderzocht.¹ Deze visie is neergelegd in een richtlijn.²

Er zijn vele vormen van ijzerstapeling, erfelijke en verworven. Binnen de erfelijke vormen van ijzerstapeling bestaat genetische heterogeniteit, waarbij dezelfde ziekteverschijnselen veroorzaakt kunnen worden door mutaties in verschillende genen. Verreweg de meest voorkomende vorm van primaire hemochromatose is recessief erfelijk en wordt veroorzaakt door een verandering van het eiwit dat wordt gecodeerd door het *hemochromatose (HFE)*-gen. De meeste patiënten zijn homozygoot voor een mutatie waardoor het 282^e aminozuur, dat normaal een cysteïne is, wordt vervangen door een tyrosine

(C282Y). Dit heeft een dusdanig effect op de secundaire structuur dat het eiwit in de membraan niet meer kan binden aan β 2-microglobuline.³ Het eiwit blijft steken in het endoplasmatisch reticulum en wordt versneld afgebroken.⁴ Een ander veel voorkomende mutatie met een minder drastisch effect vangt het 63^e aminozuur, een histidine, door asparagine (H63D).

In de samenvatting van de richtlijn wordt helder uiteengezet hoe men de patiënt met een vermoeden van ijzerstapeling en zijn familie moet benaderen. Wanneer de ijzerstapeling niet zonder meer verklaard kan worden door C282Y-homozygotie, wordt het ingewikkeld en wordt gesuggereerd de differentiële diagnose verder uit te werken met een centrum met specifieke kennis over hemochromatose. Er wordt dan verwezen naar 2 laboratoria die DNA-diagnostiek aanbieden van bij hemochromatose betrokken genen. Daar werken klinisch moleculair genetici die wel erg veel weten over de samenstelling van DNA en genen, maar die weinig algemene medische kennis hebben.

Beter lijkt het de differentiële diagnose uit te werken in samenwerking met de plaatselijke klinisch geneticus. Daarbij is het van belang eerst een schatting te maken van de hoeveelheid opgeslagen ijzer in de lever. Dit is mogelijk met behulp van een leverbiopsie en/of MRI. Een heel goedkope methode is echter, starten met aderlaten en steeds het ferritine- en het hemoglobinegehalte controleren. Als de patiënt al na enkele bloedafnames een anemie ontwikkelt, maakt dit duidelijk dat er geen grote voorraad ijzer in de lever is en dan worden de afwijkende ijzerparameters en het hoge ferritinegehalte zeer waarschijnlijk veroorzaakt door het metabool syndroom of alcoholmisbruik. Een zeer hoog ferritinegehalte in het bloed zonder ijzerstapeling kan ook duiden op het zeldzame, dominant erfelijke hyperferritinemie-cataractsyndroom, dat enkele jaren geleden ook in Nederland is beschreven.⁵ Wanneer een patiënt niet

C282Y-homozygoot is, maar toch een zeer grote ijzervoorraad heeft, moet verder gezocht worden naar mutaties in het *HFE*-gen en in andere genen. De DNA-diagnostiek van deze andere genen is, vanwege de lage frequentie van mutaties, geconcentreerd in Nijmegen en Maastricht (zie voor meer informatie www.dnadiagnostiek.nl).

Lang niet alle C282Y-homozygoten ontwikkelen manifeste ijzerstapeling.⁶ Men neemt aan dat dit wordt veroorzaakt door modifierende invloed van andere genen. Alhoewel recentelijk een associatie tussen een variant in het 'bone morphogenetic protein 2' en ijzerstapeling bij C282Y-homozygoten is gevonden, is nog grotendeels onbekend welke genen dit zijn.⁷

Een al langer bekende factor met invloed op de mate van ijzerstapeling en vooral het ontstaan van symptomen is de heemstofwisseling. Zo kunnen varianten in het *HFE*-gen, al dan niet gecombineerd met een verminderde activiteit van het uroporphyrinogeen decarboxylase, leiden tot karakteristieke verschijnselen van porphyria cutanea tarda.⁸

Een gevaar dat bij de problematiek rond ijzerstapeling op de loer ligt, is overdiagnostiek en onnodige behandeling. Heterozygotie voor de C282Y- en H63D-variant komt voor bij respectievelijk ongeveer 10 en 20% van de bevolking. Deze mensen periodiek controleren en behandelen met aderlaten wanneer marginaal afwijkende ijzerparameters of een hoog ferritinegehalte wordt gevonden, is onnodig, tenzij er bijkomende risicofactoren zijn die zouden kunnen leiden tot ijzerbelasting, zoals een hemolytische anaemie.

Kort samengevat moet de drempel om te zoeken naar ijzerstapeling laag zijn en komen alle eerste-gradsverwanten van een bewezen hemochromatosepatiënt in aanmerking voor onderzoek. Met deze richtlijn in de hand kunnen de huisarts en de internist in de meeste gevallen zelf ook het genetisch deel van de zorg van de patiënt met ijzerstapeling en diens familie realiseren. In complexe gevallen is verwijzing naar de klinisch geneticus geïndiceerd.

Referenties

1. Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening. *Ann Int Med* 2008;149:270-2.
2. De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose' mei 2007. Te raadplegen op de website van de Nederlandsche Internisten Vereeniging: http://www.internisten.nl/uploads/nR/iF/nRiFIWqj9D11oc7s_iDSJQ/Richtlijn-Hemochromatose-definitief-2007.pdf (bekeken op 6 mei 2009).
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
4. Waheed A, Parkkila S, Zhou XS, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder JN, et al. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and H63D mutations on association with beta-2-microglobulin, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:12384-9.
5. Van der Klooster JM. Hereditair hyperferritinemie-cataract syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1923-8.
6. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G->A (C282Y) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
7. Milet J, Déhais V, Bourgain C, Jouanolle AM, Mosser A, Perrin, M. Common variants in the BMP2, BMP4, and HJV genes of the hepcidin regulation pathway modulate HFE hemochromatosis penetrance. *Am J Hum Genet* 2007;81:799-807.
8. Lambrecht RW, Tapar M, Bonkovsky HL. Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 2007;27:99-108.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. M.H. Breuning, klinisch geneticus

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Genetica
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 60 90
E-mailadres: m.h.breuning@lumc.nl