

Hemochromatose

Eduard J. van Beers

Apeldoorn, 23 september 2017

Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

Naam: Eduard J. van Beers

Organisatie: Van Creveldkliniek, UMCU

- ☐ Ik heb geen 'potentiële' belangenverstrengeling
- ☒ Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

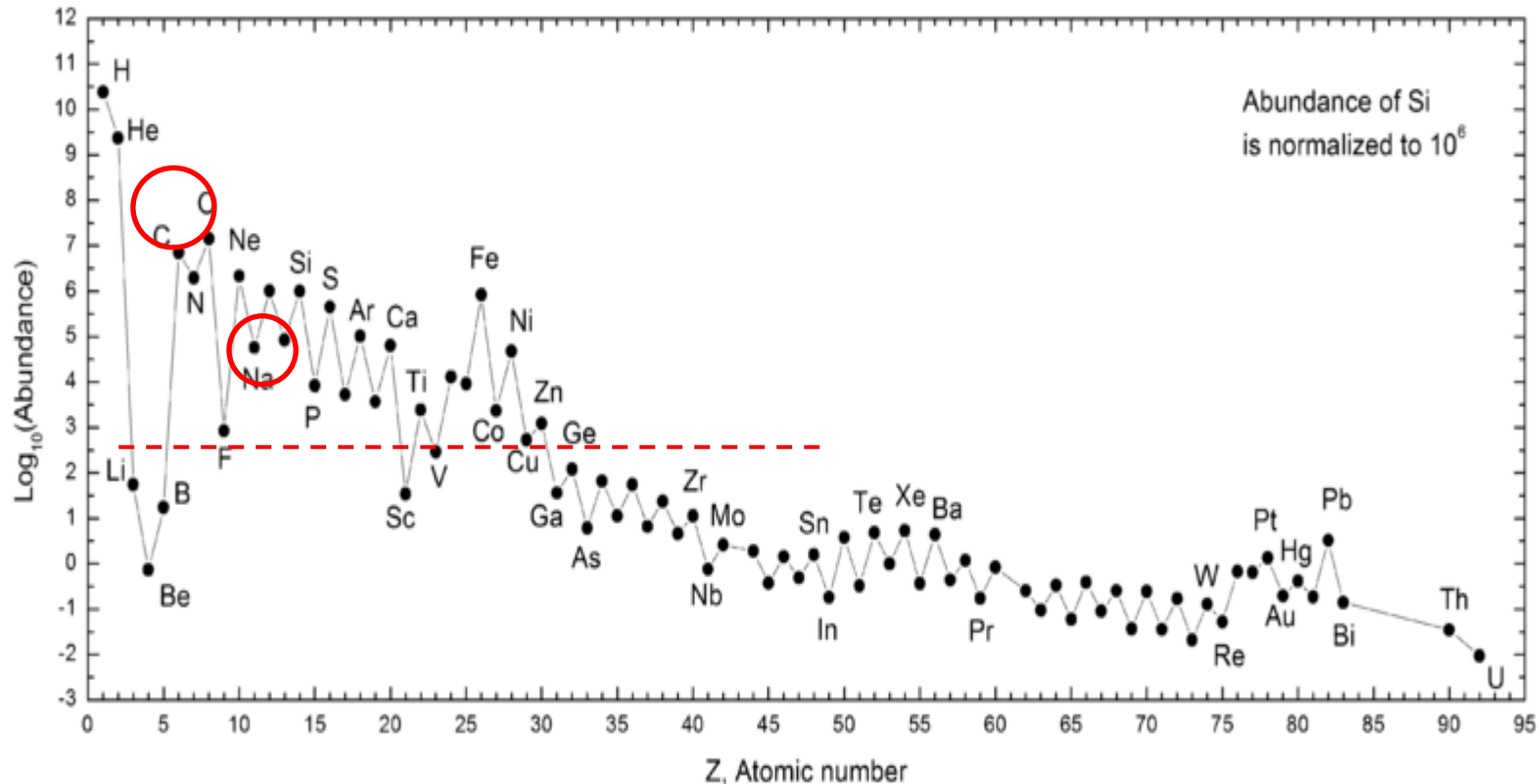
Type van verstrengeling / financieel belang	Naam van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:	Novartis, Bayer, Agios, Mechatronics
Ontvangst van honoraria of adviseursfee:	-Agios
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':	-
Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties):	-
Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):	-
Wetenschappelijke adviesraad:	-

The Universe



Elemental abundance in the Universe

Water is made of the two most abundant elements that can form covalent bonds.



Elemental composition of Life beyond CHONPS

1 H Hydrogen 1.0079																	2 He Helium 4.0026				
3 Li Lithium 6.941	4 Be Beryllium 9.0122															5 B Boron 10.81	6 C Carbon 12.011	7 N Nitrogen 14.007	8 O Oxygen 15.999	9 F Fluorine 18.998	10 Ne Neon 20.180
11 Na Sodium 22.990	12 Mg Magnesium 24.305															13 Al Aluminum 26.982	14 Si Silicon 28.086	15 P Phosphorus 30.974	16 S Sulfur 32.06	17 Cl Chlorine 35.453	18 Ar Argon 39.948
19 K Potassium 39.098	20 Ca Calcium 40.078	21 Sc Scandium 44.956	22 Ti Titanium 47.867	23 V Vanadium 50.942	24 Cr Chromium 51.996	25 Mn Manganese 54.938	26 Fe Iron 55.845	27 Co Cobalt 58.933	28 Ni Nickel 58.693	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.38	31 Ga Gallium 69.723	32 Ge Germanium 72.630	33 As Arsenic 74.922	34 Se Selenium 78.96	35 Br Bromine 79.904	36 Kr Krypton 83.80				
37 Rb Rubidium 85.468	38 Sr Strontium 87.62	39 Y Yttrium 88.906	40 Zr Zirconium 91.224	41 Nb Niobium 92.906	42 Mo Molybdenum 95.94	43 Tc Technetium 98	44 Ru Ruthenium 101.07	45 Rh Rhodium 102.91	46 Pd Palladium 106.42	47 Ag Silver 107.87	48 Cd Cadmium 112.41	49 In Indium 114.82	50 Sn Tin 118.71	51 Sb Antimony 121.76	52 Te Tellurium 127.6	53 I Iodine 126.90	54 Xe Xenon 131.29				
55 Cs Cesium 132.91	56 Ba Barium 137.33	57 - 71 La - Lu	72 Hf Hafnium 178.49	73 Ta Tantalum 180.95	74 W Tungsten 183.84	75 Re Rhenium 186.21	76 Os Osmium 190.23	77 Ir Iridium 192.22	78 Pt Platinum 195.08	79 Au Gold 196.97	80 Hg Mercury 200.59	81 Tl Thallium 204.38	82 Pb Lead 207.2	83 Bi Bismuth 208.98	84 Po Polonium 209	85 At Astatine 210	86 Rn Radon 222				
87 Fr Francium 223	88 Ra Radium 226	89 Ac Actinide	90 Th Thorium 232.04	91 Pa Protactinium 231.04	92 U Uranium 238.03																



Bulk biological elements

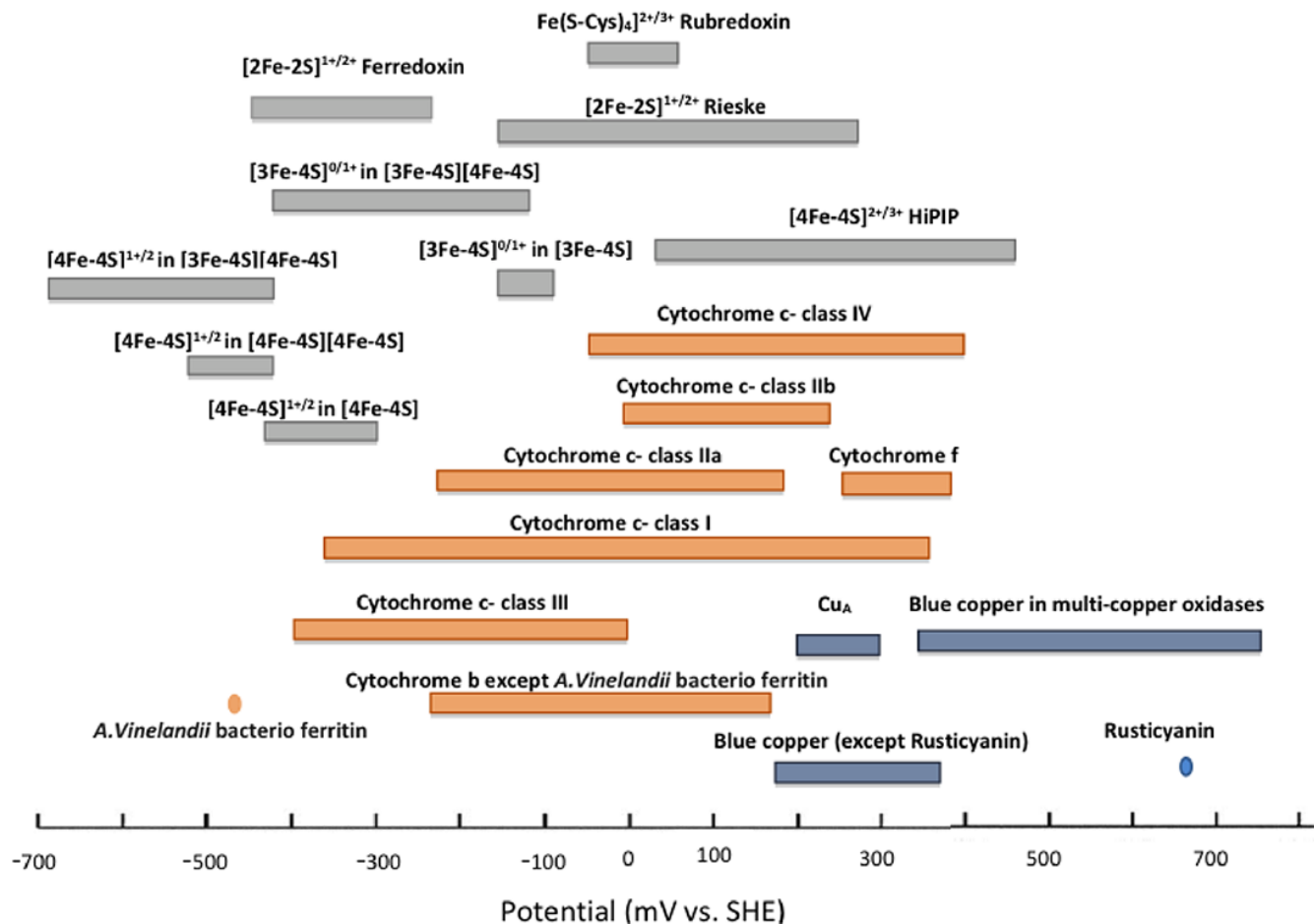


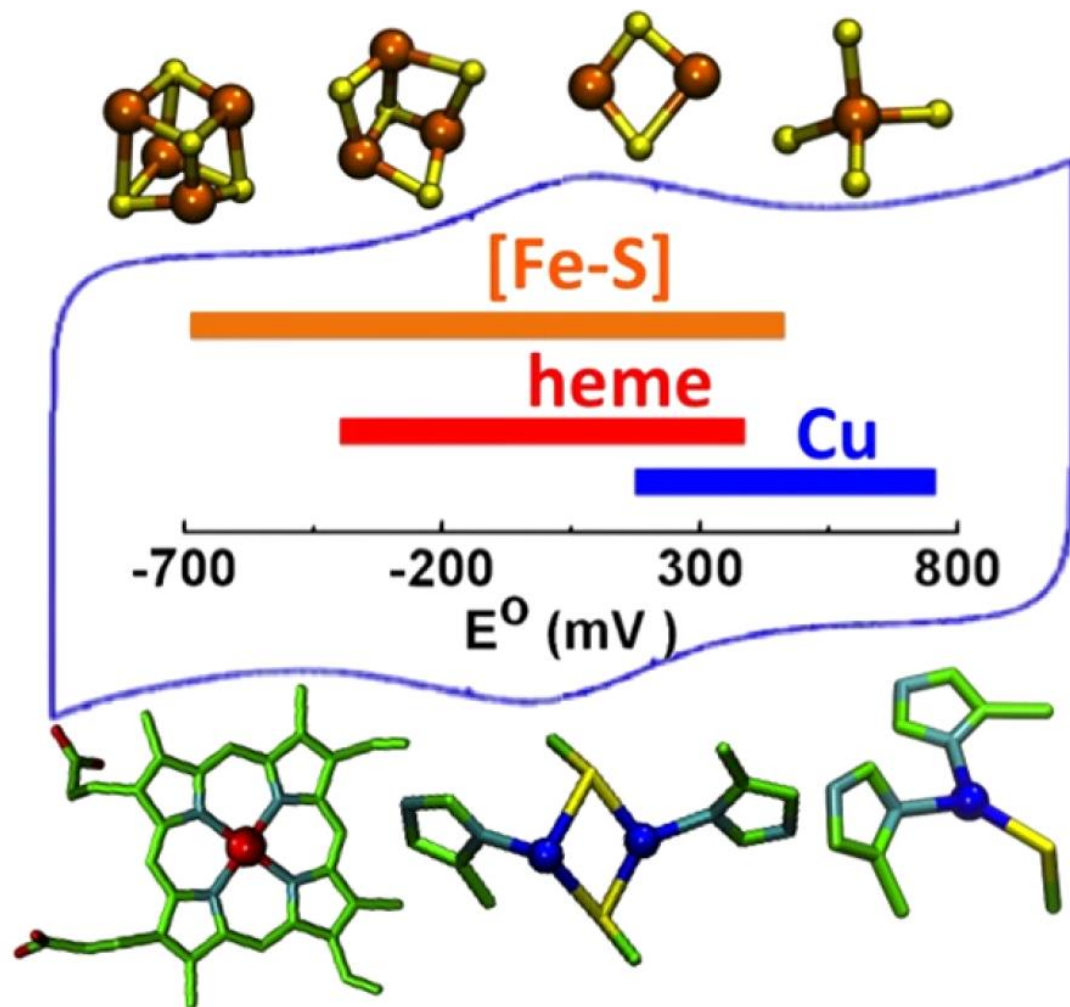
Trace elements believed to be essential for bacteria, plants or animals



Possibly essential trace elements for some species

Versatile bio-metal interface







Tollefson, Nature 2012

Photo by J. Schmaltz, NASA

Human life



Years Lived with Disability (YLD)



⌚ 2010



6,916,000,000



772,000,000

■ dm	21,000,000
■ copd	29,000,000
■ anemia	68,000,000



Elemental composition of Life

Element	Symbol	Atomic Number	% by Mass in Solar System	Percent in Earth	Percent in Human Body
Hydrogen	H	1	70.6	0.14	9.5
Helium	He	2	27.5	Trace	-
Carbon	C	6	0.30	0.03	18.5
Nitrogen	N	7	0.11	Trace	3.3
Oxygen	O	8	0.59	47	65
Sodium	Na	11	0.0033	2.8	0.2
Magnesium	Mg	12	0.0069	2.1	0.1
Phosphorus	P	15	Trace	0.07	1
Sulfur	S	16	0.0396	0.03	0.3
Chlorine	Cl	17	Trace	0.01	0.2
Potassium	K	19	Trace	2.6	0.4
Calcium	Ca	20	0.006	3.6	1.5
Iron	Fe	26	0.12	5	Trace



Waarom is ijzer schadelijk?

Fenton Reaction



Haber–Weiss Reaction (Superoxide Driven Fenton Reaction)



IJzerstapeling is gevaarlijk

IJzer tekort komt veel voor

Een goede balans is belangrijk

Wat

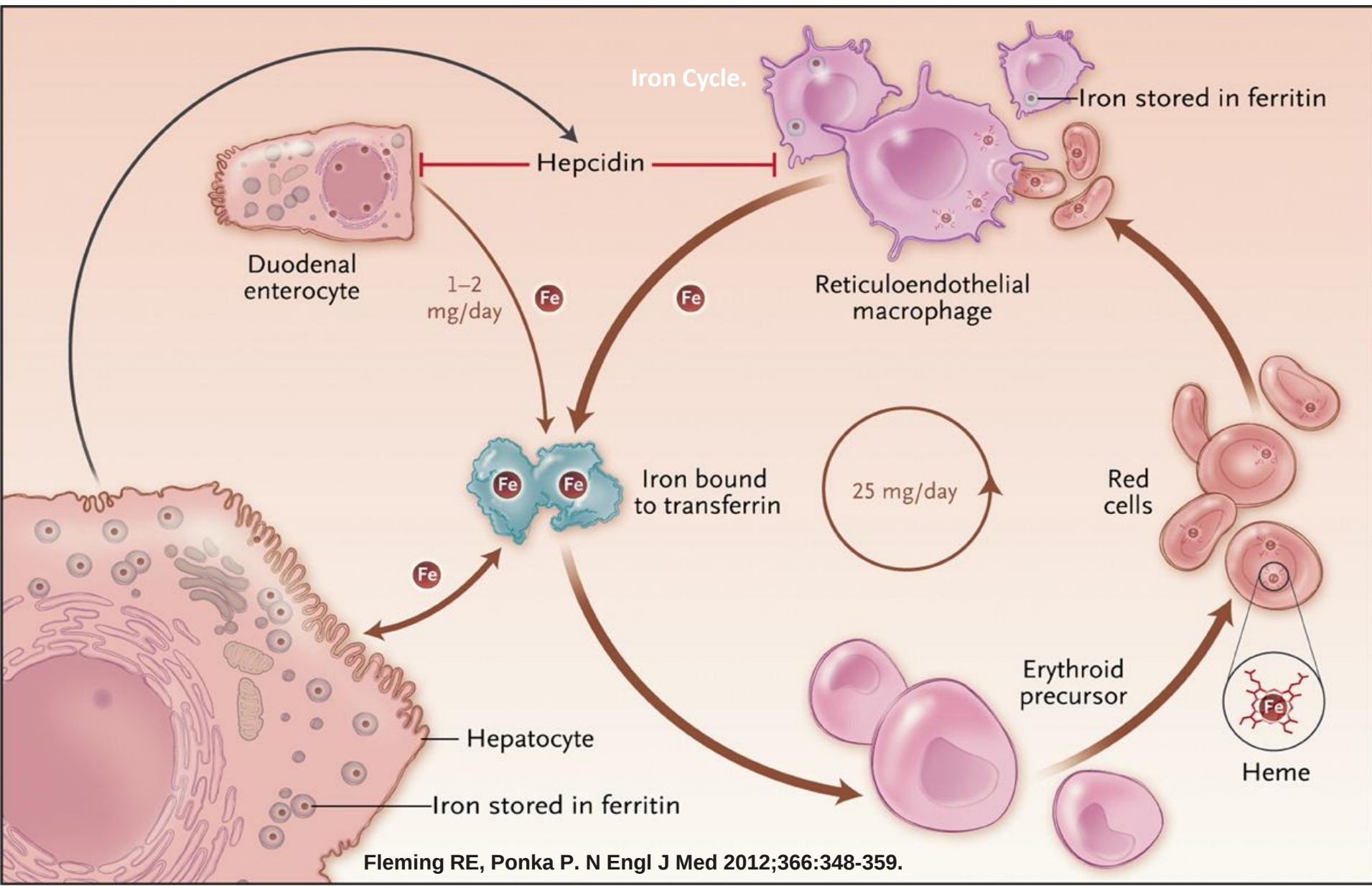
veroorzaakt

IJzerstapeling?

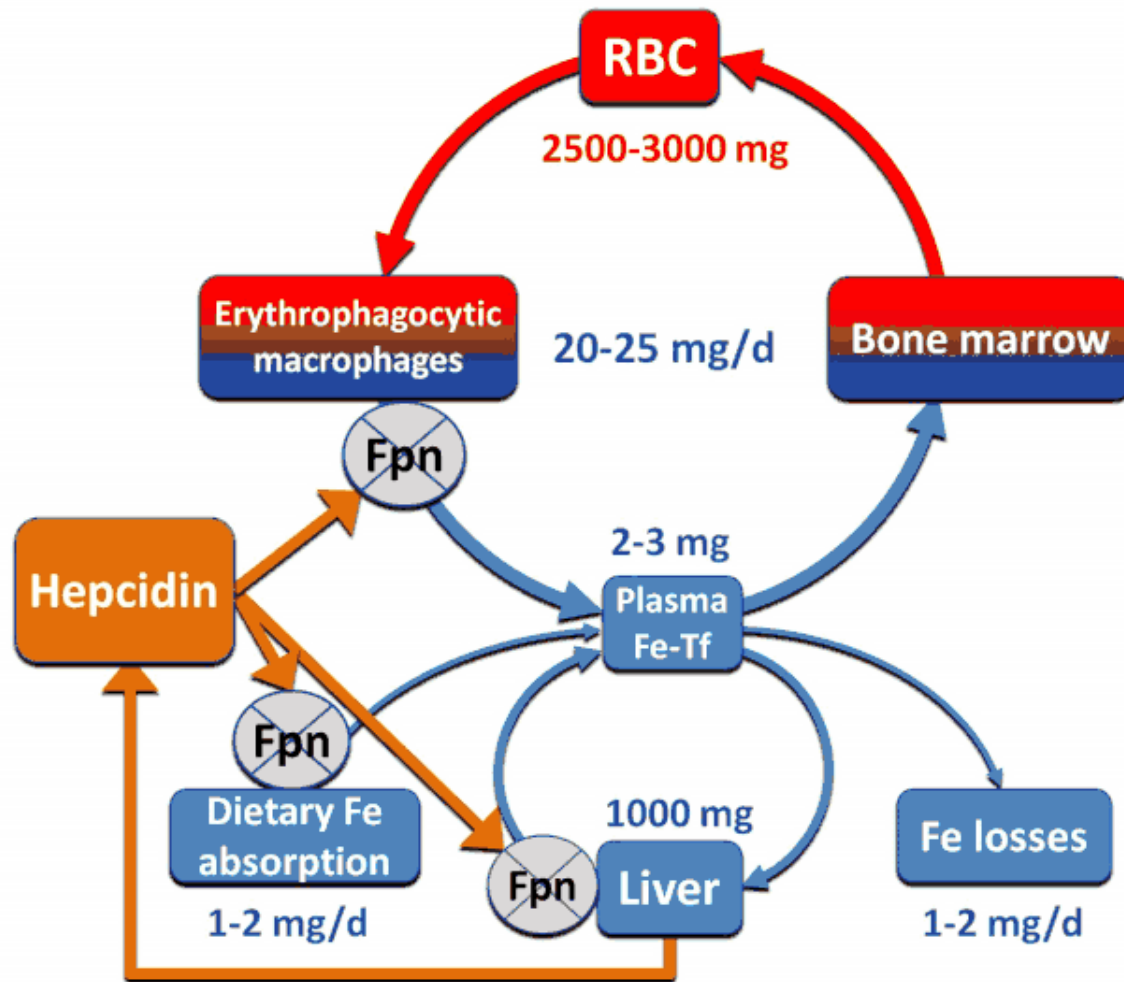
Geschiedenis van Erfelijke Hemochromatose

- +/- 1850 beschreven, “bronzen diabetes”
- Enkel jaren later “te veel ijzer”
- 1935 “het is erfelijk”
- 1970 “het is (autosomaal recessief)”
- 1970s ferritine en transferrine
- 1996 HFE-gen gevonden

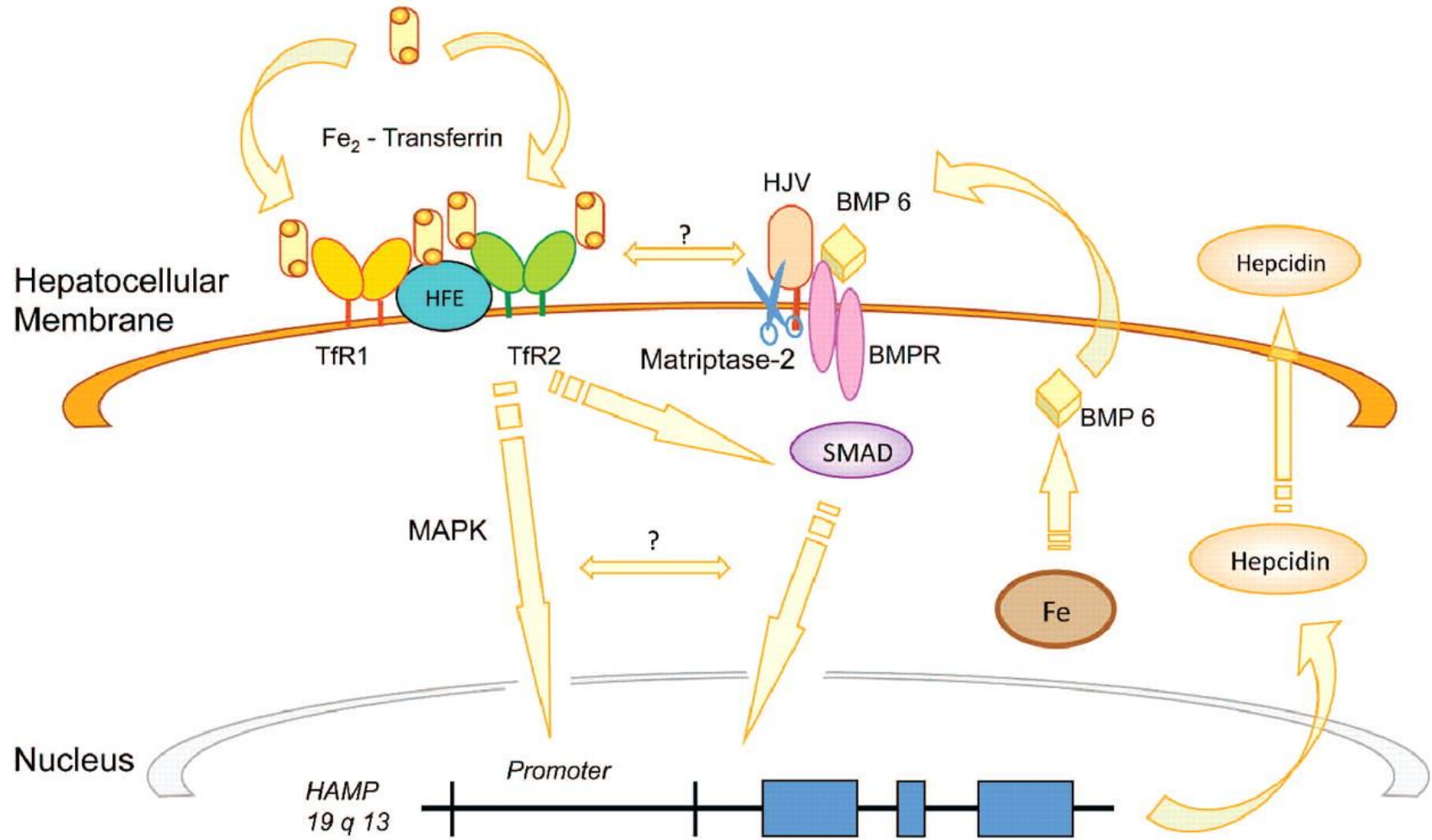
IJzer transport in het lichaam



Hepcidine de grote ijzer regulator



Regulatie van Hepcidin



Oorzaken van IJzerstapeling

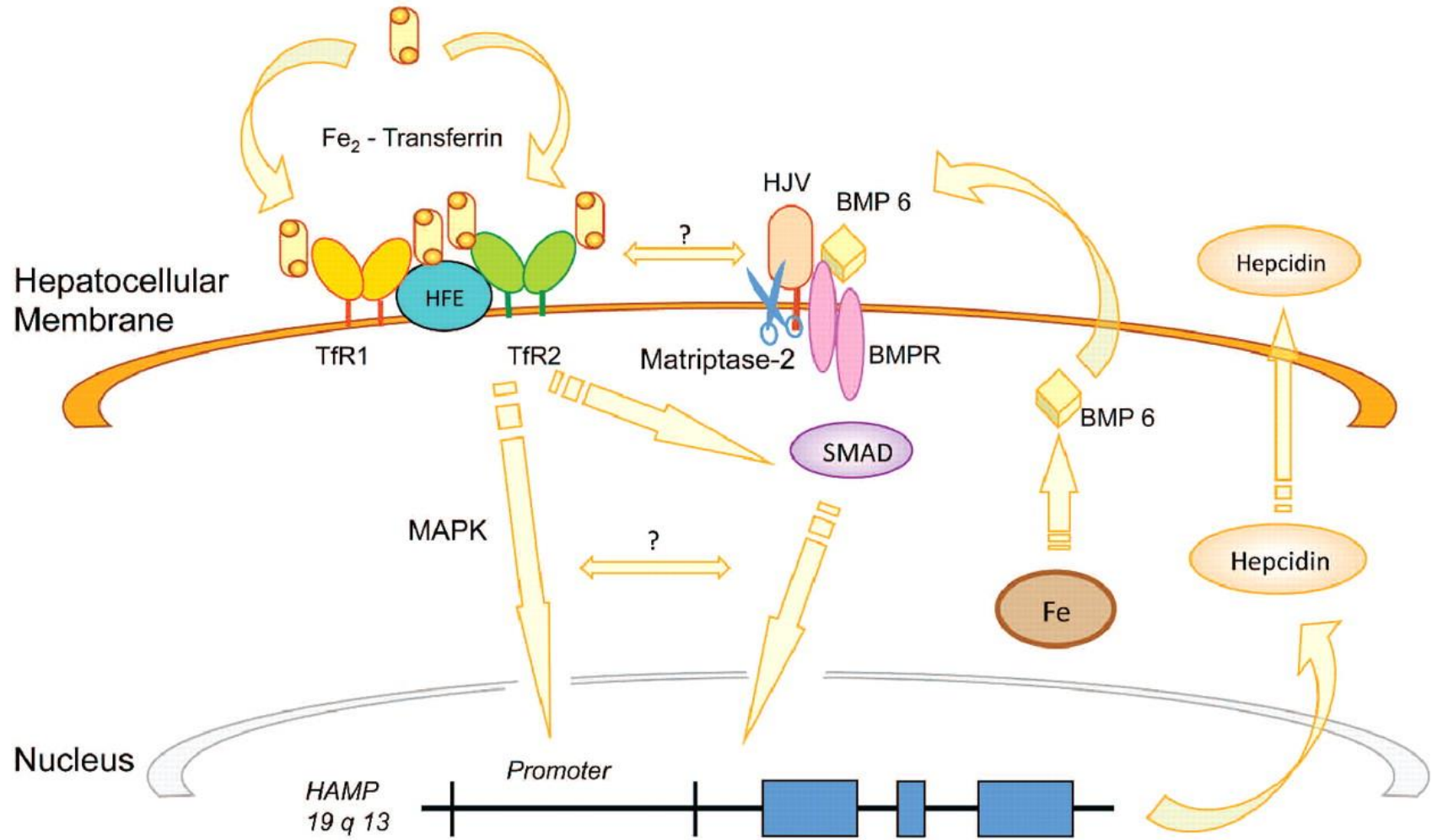
Table 1: Major clinical syndromes related to iron overload ⁽¹⁻⁴⁾

1. Primary	2. Secondary
a. HH - gene <i>HFE</i> (Type 1)	2.1 Transfusional
b. HH - Juvenile (Type 2)	a. Chronic hemolytic anemia
Hemojuvelin (Type 2A)	(thalassemias, sickle cell disease)
Hepcidin (Type 2B)	b. Myelodysplastic syndrome
c. HH - transferrin receptor 2 (Type 3)	c. Aplastic anemia
d. HH - ferroportin gene (Type 4)	d. Fanconi anemia
e. Other types:	e. Blackfan Diamond anemia
HH - heavy-chain ferritin gene	
Aceruloplasminemia	2.2 Non-transfusional
DMT1 mutation (neonatal HH)	f. Chronic hepatic disease
Atransferrinemia	- viral hepatitis (virus B, C)
de Friedreich Ataxia	- alcohol-induced hepatitis
	- metabolic syndrome
	- non-alcoholic steatohepatitis
	g. Late cutaneous porphyria
	h. Portacaval shunt
	i. African iron overload
	j. Iatrogenic

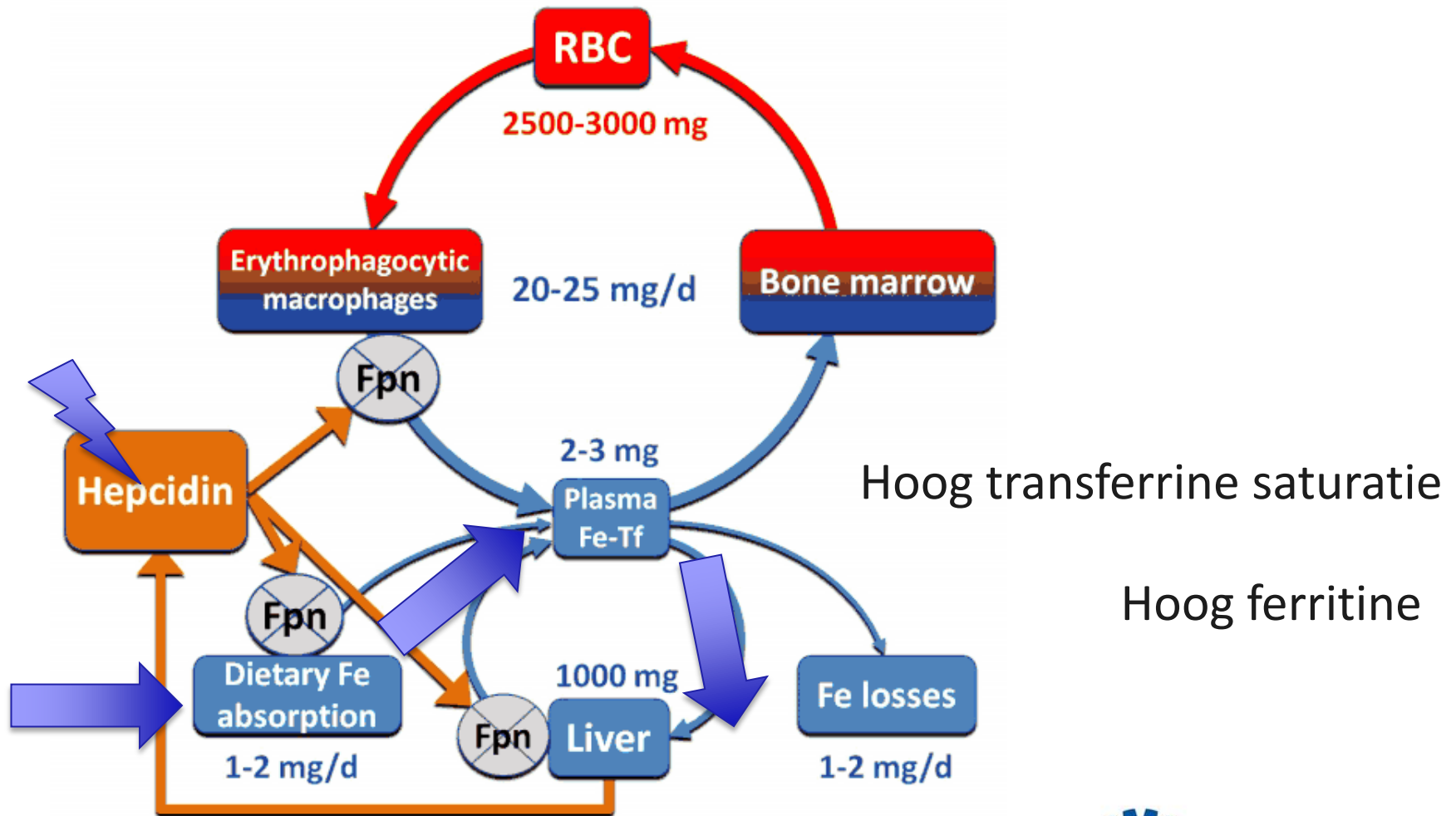
HH - Hereditary hemochromatosis



Regulatie van Hepcidin is gestoord



= IJzer opname en transport verstoord



Hereditaire Hemochromatose

- Erfelijke ziekte
- Verstoring van IJzeropname uit darm



Hemochromatose komt veel voor

- In Europa HFE C282Y mutatie: bij 3-9%
- Meer in het noorden dan in het zuiden
- In Europa is 0.4% homozygoot voor C282Y
- 14% van de mensen met 2x C282Y worden ziek.
- Mannen meer ziek dan vrouwen

Hoe vaak komt hemochromatose voor

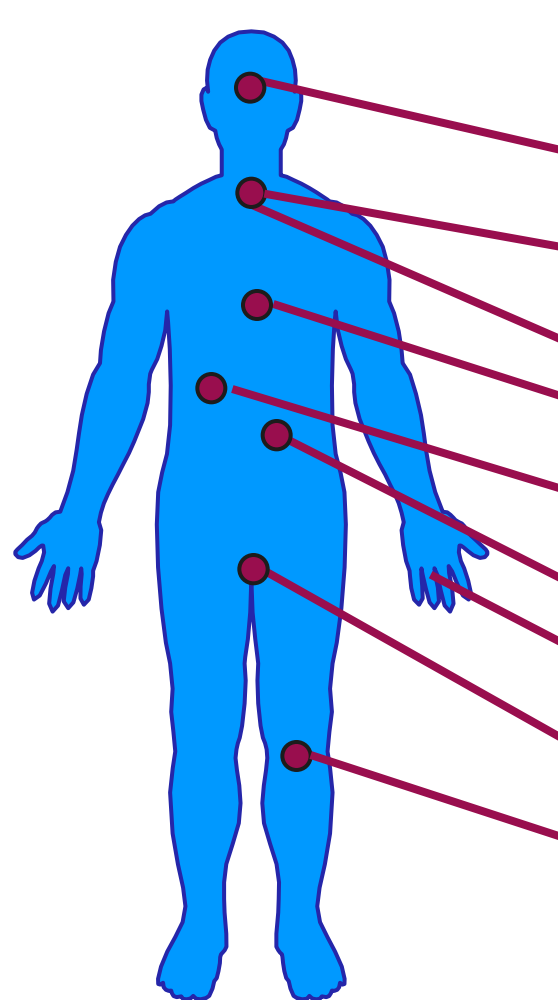
Table 2. Prevalence and penetrance of *HFE* (hemachromatosis) gene mutations.

	C282Y/+	C282Y/ C282Y	H63D/+	H63D/ H63D	S65C/+	S65C/ S65C	H63D/ C282Y	S65C/ C282Y
Prevalence	10% ²³	0.4% ²⁴	~21% ²³	~1% ²³	~3% ^{129,42}	NA	~1% ²³	~0.3% ^{129,42}
Penetrance	3% ³	controversial: 14% (in meta analysis) ²⁴	n.s. ⁴¹	n.s. ⁴¹	n.s. ⁴²	NA	n.s. ⁴⁴	~0.6% ⁴²

NA: not available; n.s.: not significant.

Zelfs mensen met
DEZELFDE
HEMOCHROMATOSE
zijn
VERSCHILLEND

Organ Systems Affected by Iron Overload



Organ	Consequences
Pituitary	Hypogonadotrophic hypogonadism ¹
Thyroid	Hypothyroidism ¹
Parathyroid	Hypoparathyroidism ¹
Heart	Cardiomyopathy ¹
Liver	Cirrhosis, carcinoma ¹
Pancreas	Diabetes ¹
Skin	Pigmentation ²
Gonads	Hypogonadotrophic hypogonadism ¹
Joints	Arthropathy ²

1. Taher A, et al. *Semin Hematol*. 2007;44:S2.

2. Brittenham G. In Hoffman R, et al, ed. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2004.







Iedereen is anders

We kunnen veel van elkaar leren

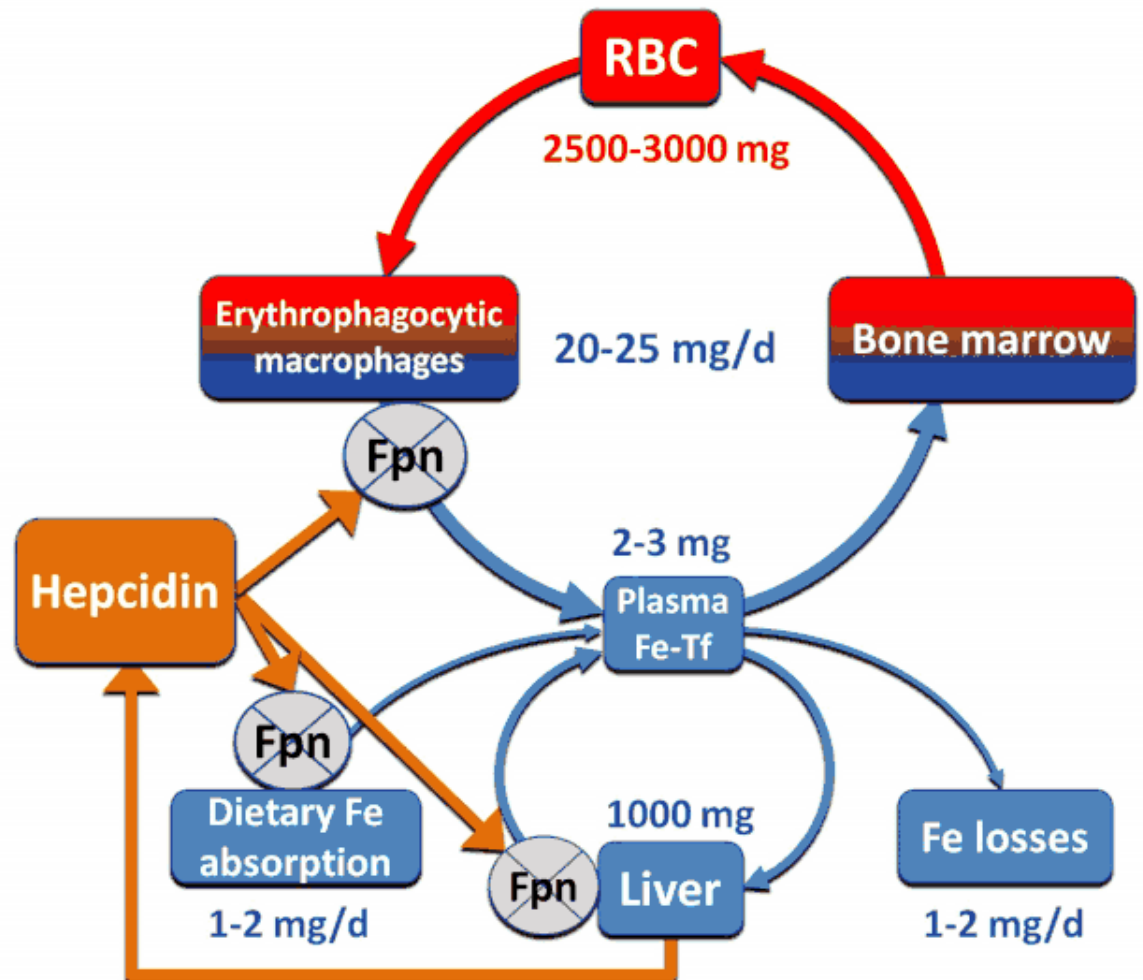
Zonder mutatie kan je ook ziek zijn

Met mutatie kan je gezond zijn

Hoe
behandelen
we
ijzerstapeling?

Behandeling

- Nieuwe richtlijn eind dit jaar
- Aderlaten/Erythroferese



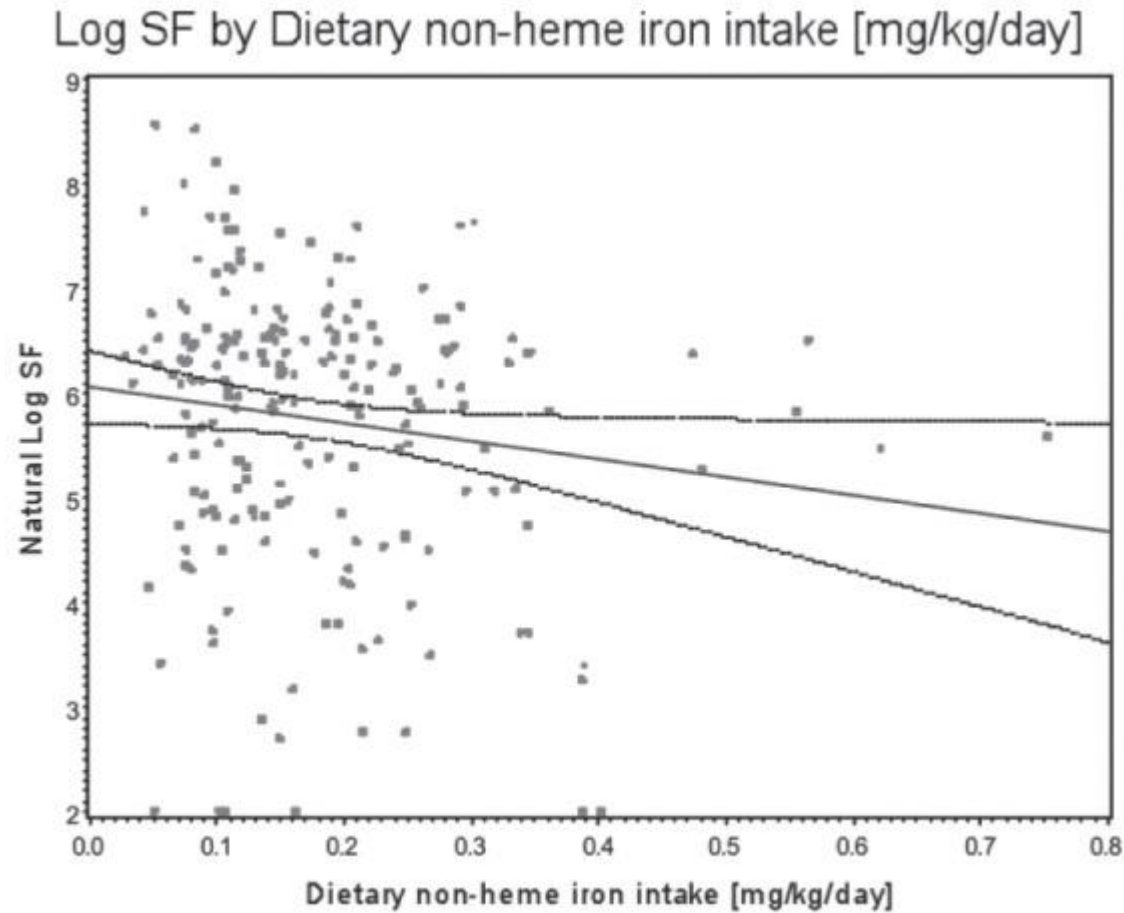
Bloeddonatie bij de bloedbank

- In stabiele fase
- Ferritine kleiner zijn dan 100 mcg/L.
- Je bent verder gezond en je voldoet aan de voorwaarden die ook voor overige donors gelden (o.a. bloedtesten)
- Maximaal 3x jaar voor vrouwen en 5x jaar voor mannen.
- Minimaal 8 weken tussen twee donaties

Als het ijzer uit de voeding komt

Waarom we behandelen we dan niet met een
dieet ?

Dieet



Dieet

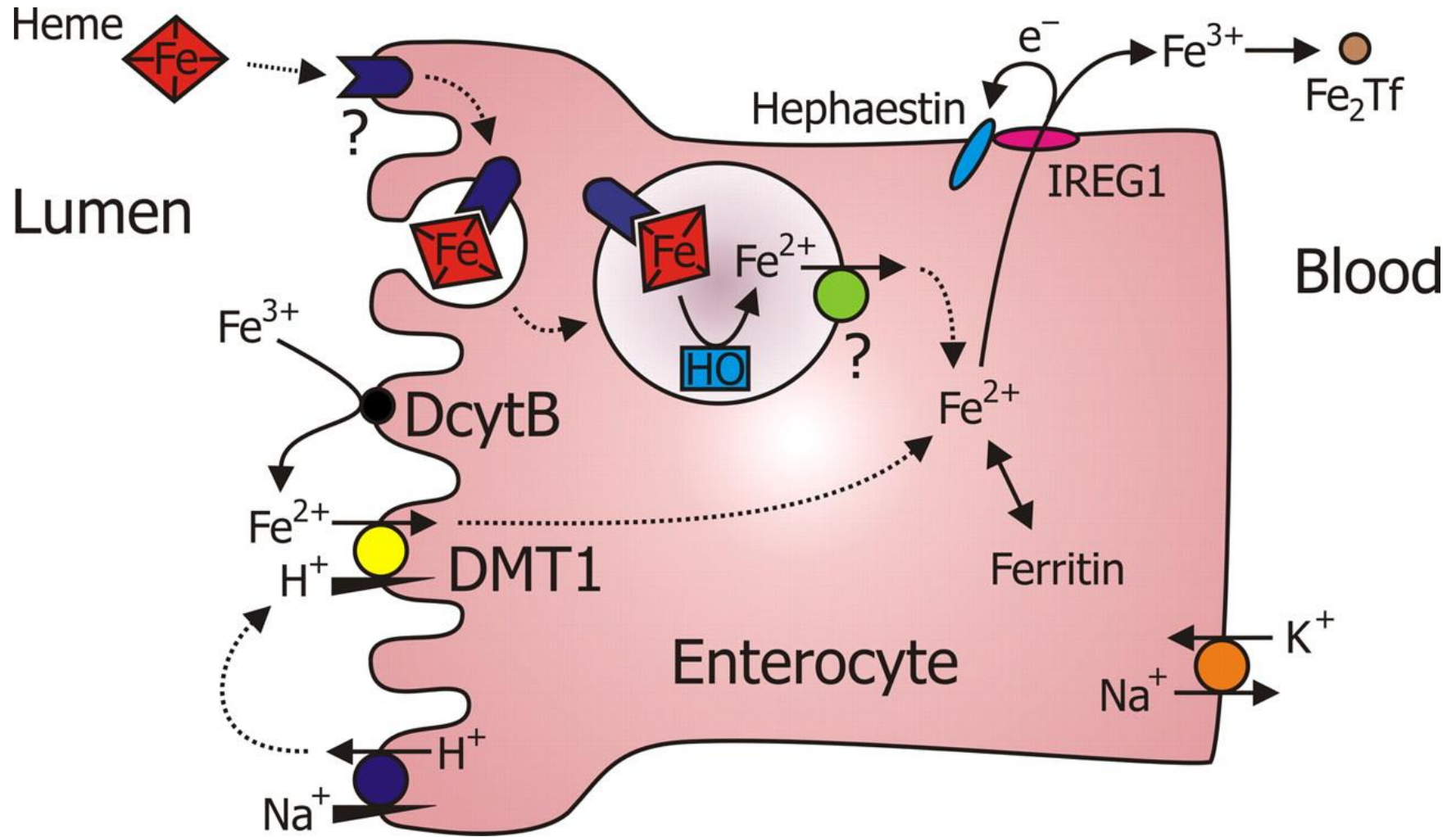


Dieet advies

- Niet noodzakelijk maar kan helpen.
- Lever vermijden, rood vlees minderen.
- Alcohol minimaliseren.

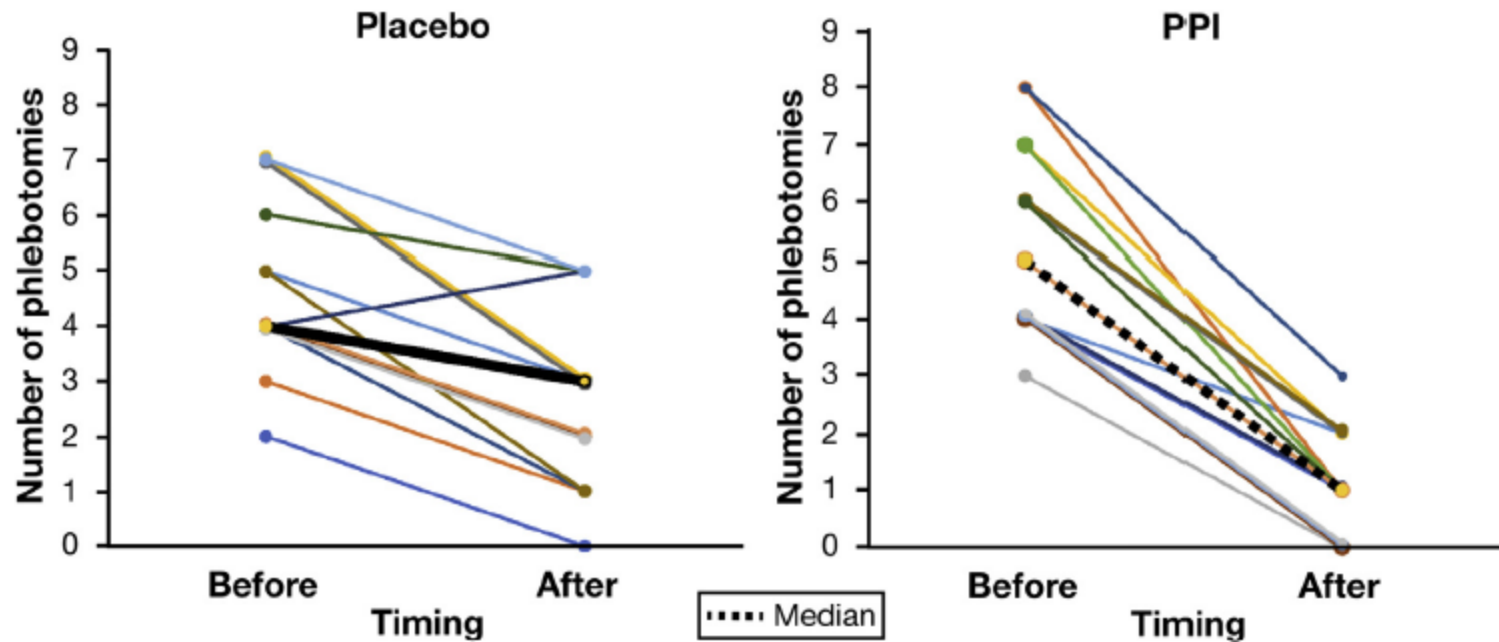
NIEUWE ONTWIKKELINGEN

Maagzuur en ijzer opname



Maagzuurremmers bij hemochromatose

680 Vanclooster et al



Elemental composition of Life beyond CHONPS

1 H 1.0079 Hydrogen																	2 He 4.0026 Helium				
3 Li 6.941 Lithium	4 Be 9.0122 Beryllium															5 B 10.81 Boron	6 C 12.011 Carbon	7 N 14.007 Nitrogen	8 O 15.999 Oxygen	9 F 18.998 Fluorine	10 Ne 20.180 Neon
11 Na 22.990 Sodium	12 Mg 24.305 Magnesium															13 Al 26.982 Aluminum	14 Si 28.086 Silicon	15 P 30.974 Phosphorus	16 S 32.065 Sulfur	17 Cl 35.453 Chlorine	18 Ar 39.948 Argon
19 K 39.098 Potassium	20 Ca 40.078 Calcium	21 Sc 44.956 Scandium	22 Ti 47.867 Titanium	23 V 50.942 Vanadium	24 Cr 51.996 Chromium	25 Mn 54.938 Manganese	26 Fe 55.845 Iron	27 Co 58.933 Cobalt	28 Ni 58.693 Nickel	29 Cu 63.546 Copper	30 Zn 65.38 Zinc	31 Ga 69.723 Gallium	32 Ge 72.64 Germanium	33 As 74.922 Arsenic	34 Se 78.96 Selenium	35 Br 79.904 Bromine	36 Kr 83.80 Krypton				
37 Rb 85.468 Rubidium	38 Sr 87.62 Strontium	39 Y 88.906 Yttrium	40 Zr 91.224 Zirconium	41 Nb 92.906 Niobium	42 Mo 95.94 Molybdenum	43 Tc 98 Technetium	44 Ru 101.07 Ruthenium	45 Rh 102.91 Rhodium	46 Pd 106.42 Palladium	47 Ag 107.87 Silver	48 Cd 112.41 Cadmium	49 In 114.82 Indium	50 Sn 118.71 Tin	51 Sb 121.76 Antimony	52 Te 127.60 Tellurium	53 I 126.90 Iodine	54 Xe 131.29 Xenon				
55 Cs 132.91 Cesium	56 Ba 137.33 Barium	57 - 71 La - Lu	72 Hf 178.49 Hafnium	73 Ta 180.95 Tantalum	74 W 183.84 Tungsten	75 Re 186.21 Rhenium	76 Os 190.23 Osmium	77 Ir 192.22 Iridium	78 Pt 195.08 Platinum	79 Au 196.97 Gold	80 Hg 200.59 Mercury	81 Tl 204.38 Thallium	82 Pb 207.2 Lead	83 Bi 208.98 Bismuth	84 Po 209 Polonium	85 At 210 Astatine	86 Rn 222 Radon				
87 Fr 223 Francium	88 Ra 226 Radium	89 Ac 227 Actinide	90 Th 232.04 Thorium	91 Pa 231.04 Protactinium	92 U 238.03 Uranium																



Bulk biological elements



Trace elements believed to be essential for bacteria, plants or animals



Possibly essential trace elements for some species



UMC Utrecht
Van Creveldkliniek

Bijwerkingen maagzuurremmers

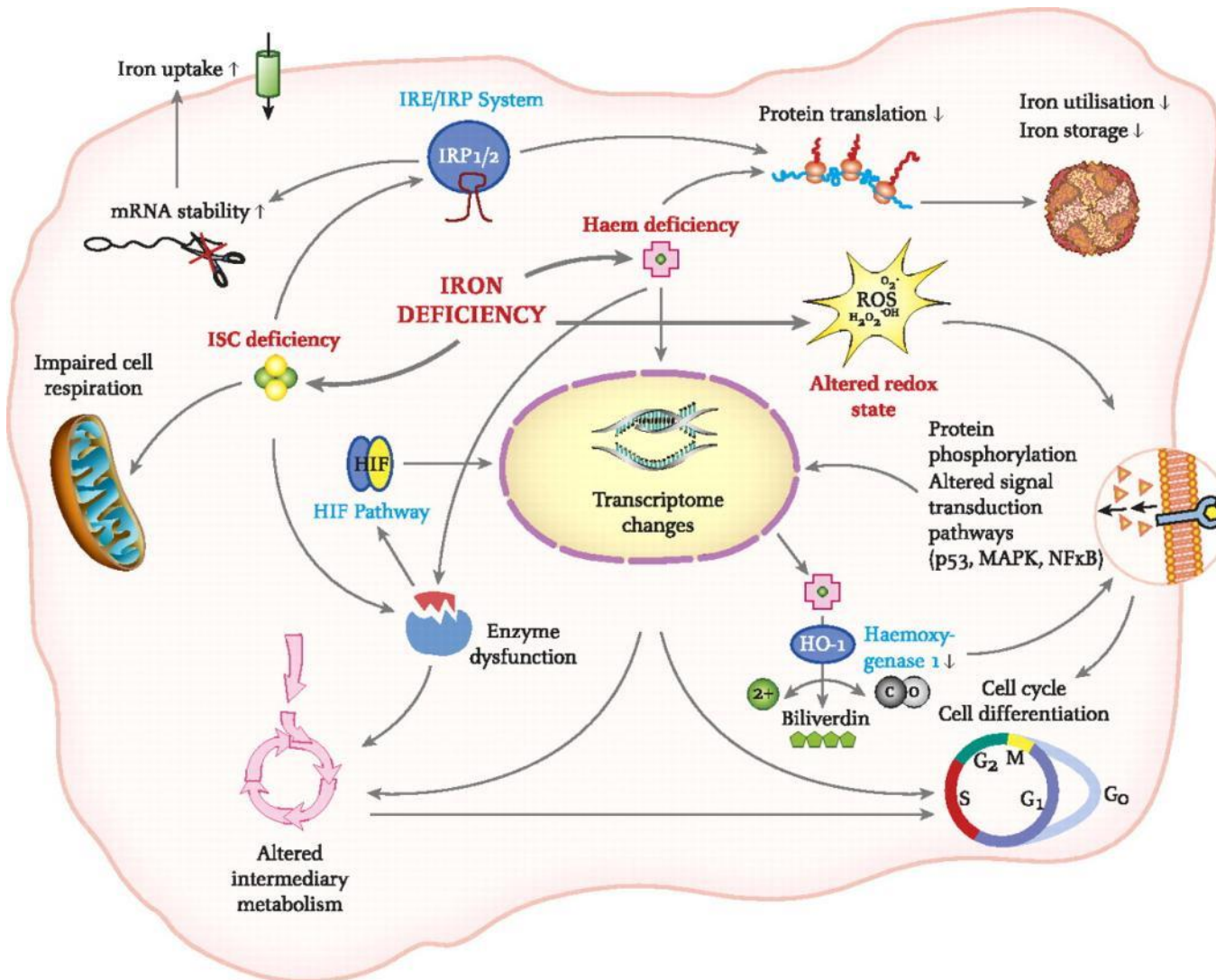
- Korte termijn: zeer veilig
- Lange termijn:
- Tekort aan zinc, magnesium, koper, vit b12.
- Bot ontkalking?
- Hogere kans op long ontsteking?
- Nierproblemen?
- Darm infectie?



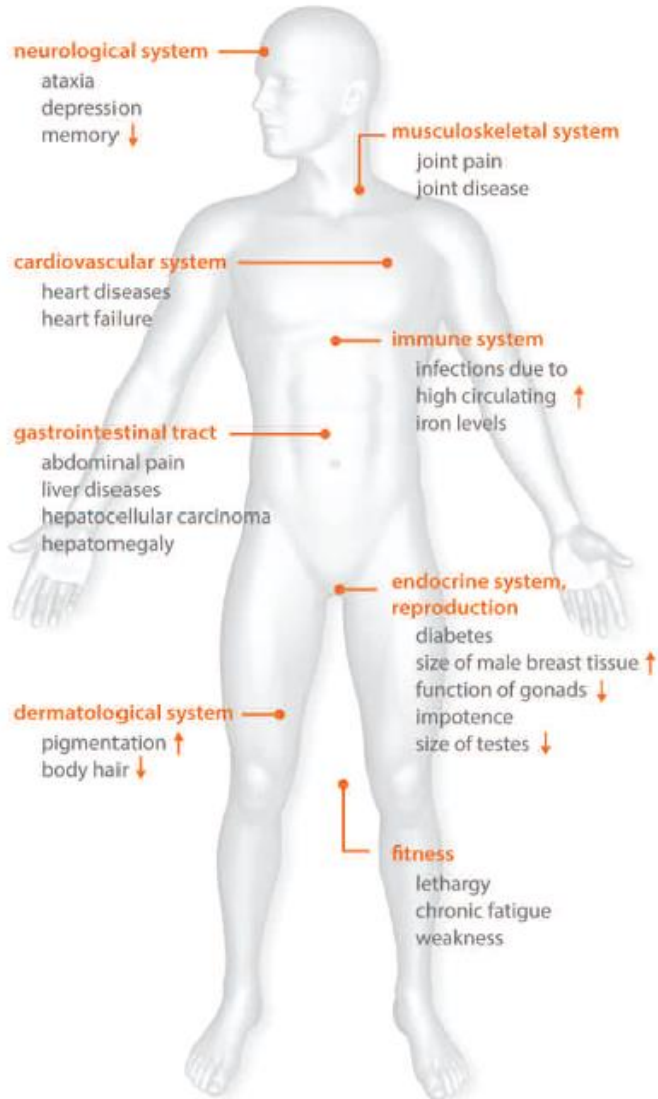
Maagzuurremmers
zijn geen vervanging
van bestaande
behandeling

Bedankt voor uw aandacht

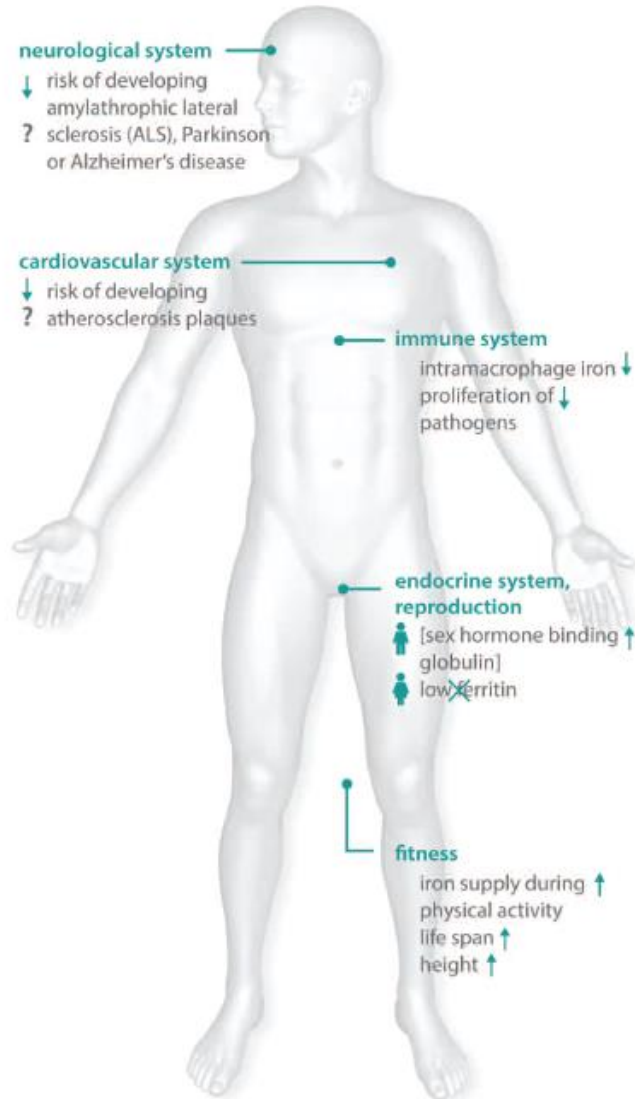
Intra-cellular iron modulates cellular function



Negative effects of C282Y mutations



Positive effects of C282Y mutations



UMC Utrecht
Van Creveldkliniek