



Hemochromatose: Rust roest

Laurens Laterveer
Internist-hematoloog





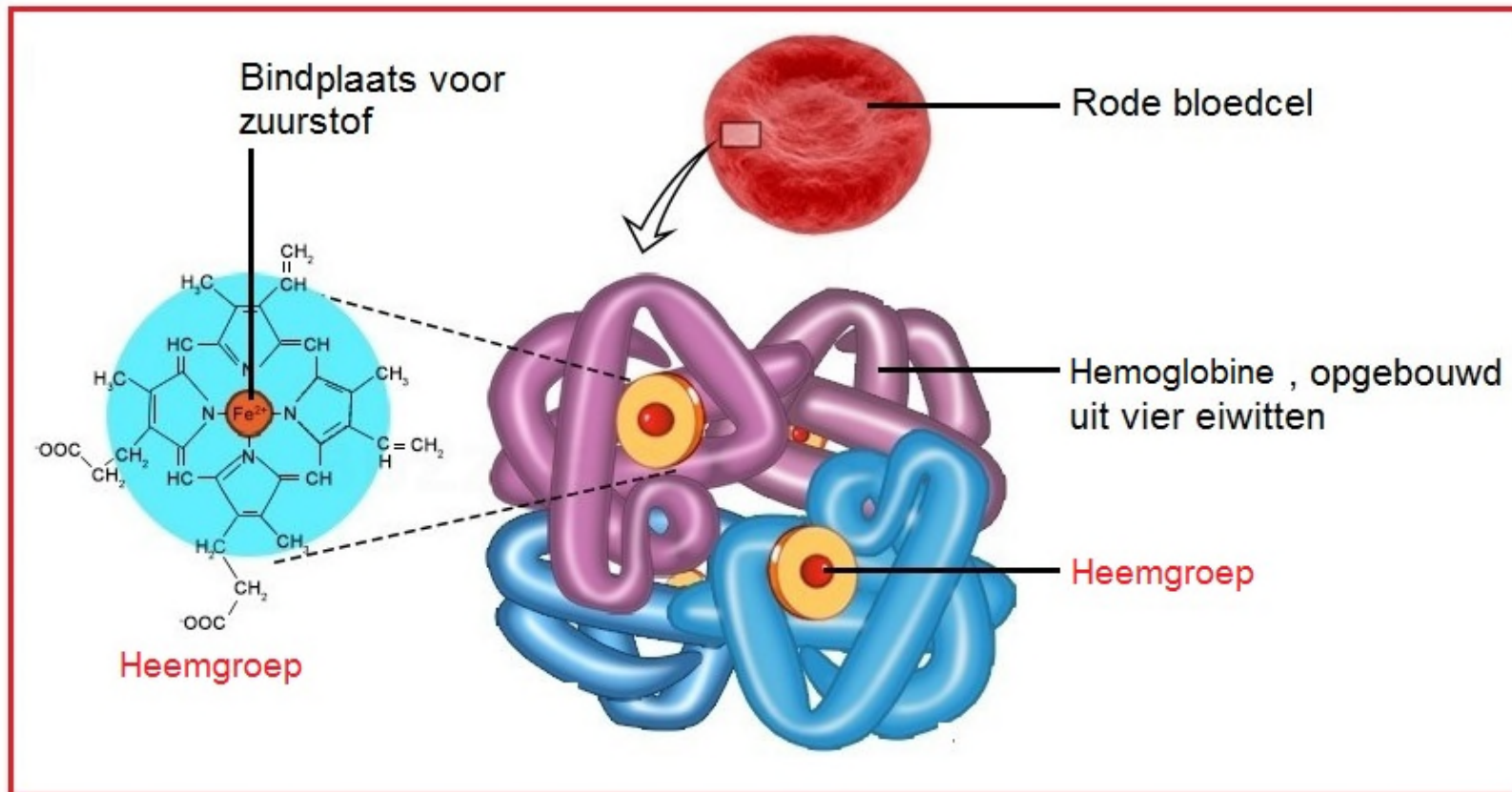
Opzet

- Achtergrond mbt ijzermetabolisme
- Hemochromatose achtergrond
- Welke schade kan veroorzaakt worden
- Behandeling
- Voeding en hemochromatose
- Nieuwe ontwikkelingen?

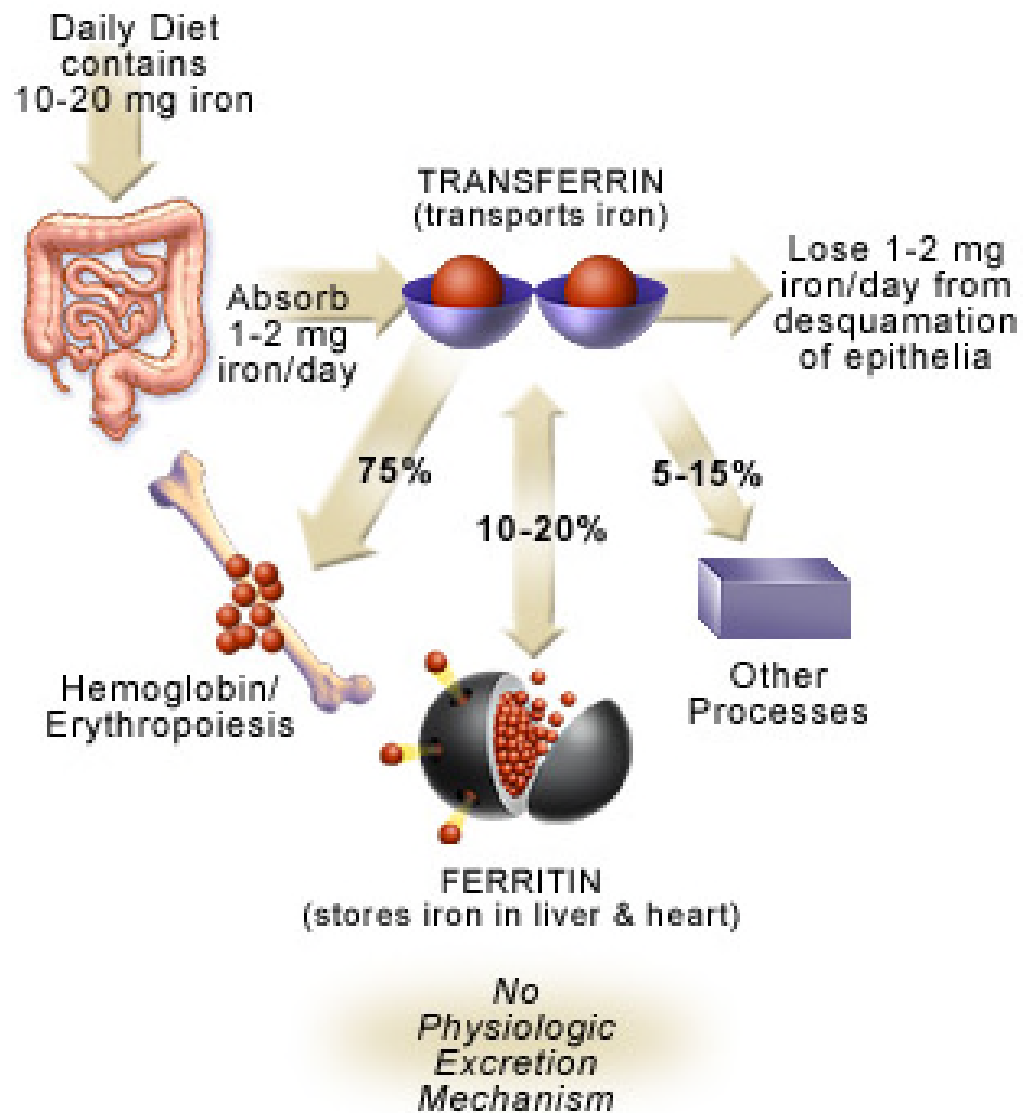
hemochromatose



- Normaal ongeveer 4 gram ijzer in lichaam, meeste in hemoglobine
- Bij ijzerstapeling zonder behandeling 20-40 gram



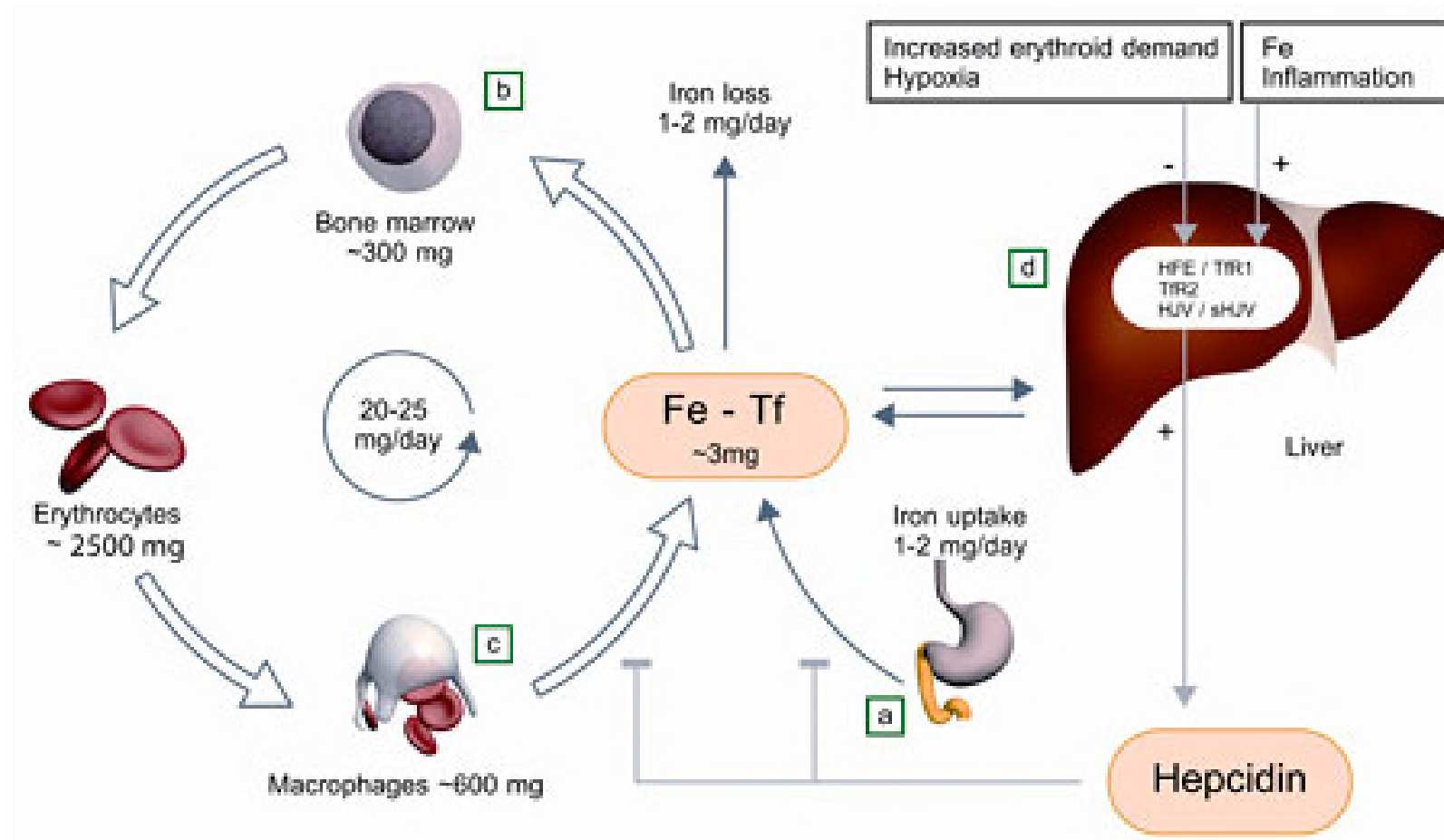
IJzer opname

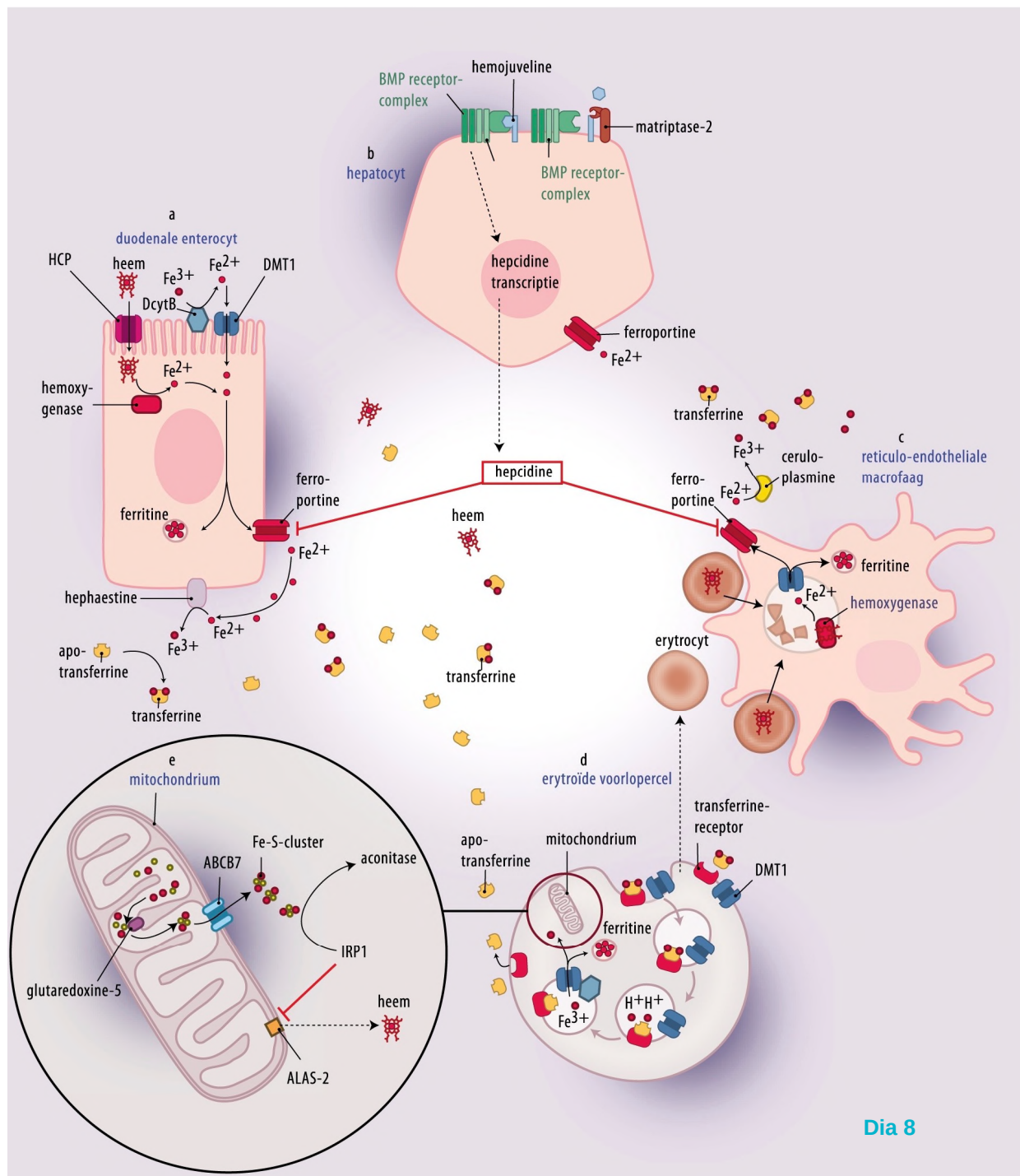


ijzertransport

- Opname met name duodenum en eerste deel jejunum.
- Minder dan 10% opgenomen, 1–2 mg per dag verloren door celverlies darm
- Meeste ijzer voor opbouw rode bloedcellen
- Alleen opname wordt gereguleerd
- Overschot ijzer niet gereguleerd

Hepcidine remt ijzeropname





ijzerstapeling

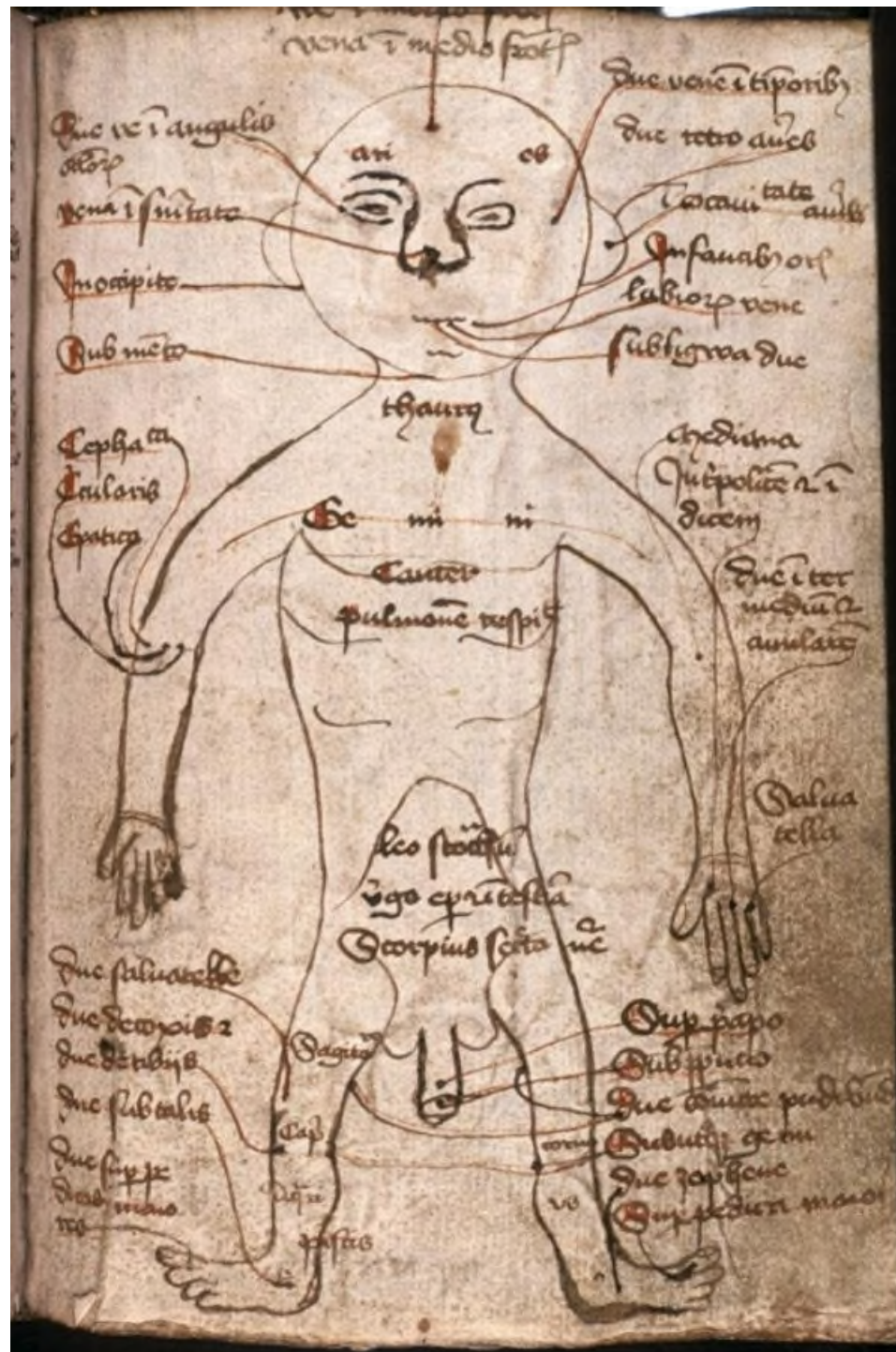
Secundair:

Overmatig ijzertoediening:

- Ongecontroleerd intraveneus ijzer
- Bloedtransfusie bij bloedarmoede zonder ijzertekort (MDS, thalassemie)

Ineffectieve bloedopbouw: thalassemie, porfyria cutanea tarda

Chronische leverziekten zoals hepatitis C



Praag 1450

Heriditaire hemochromatose

Aangeboren vermogen/afwijking tot excessieve ijzeropname

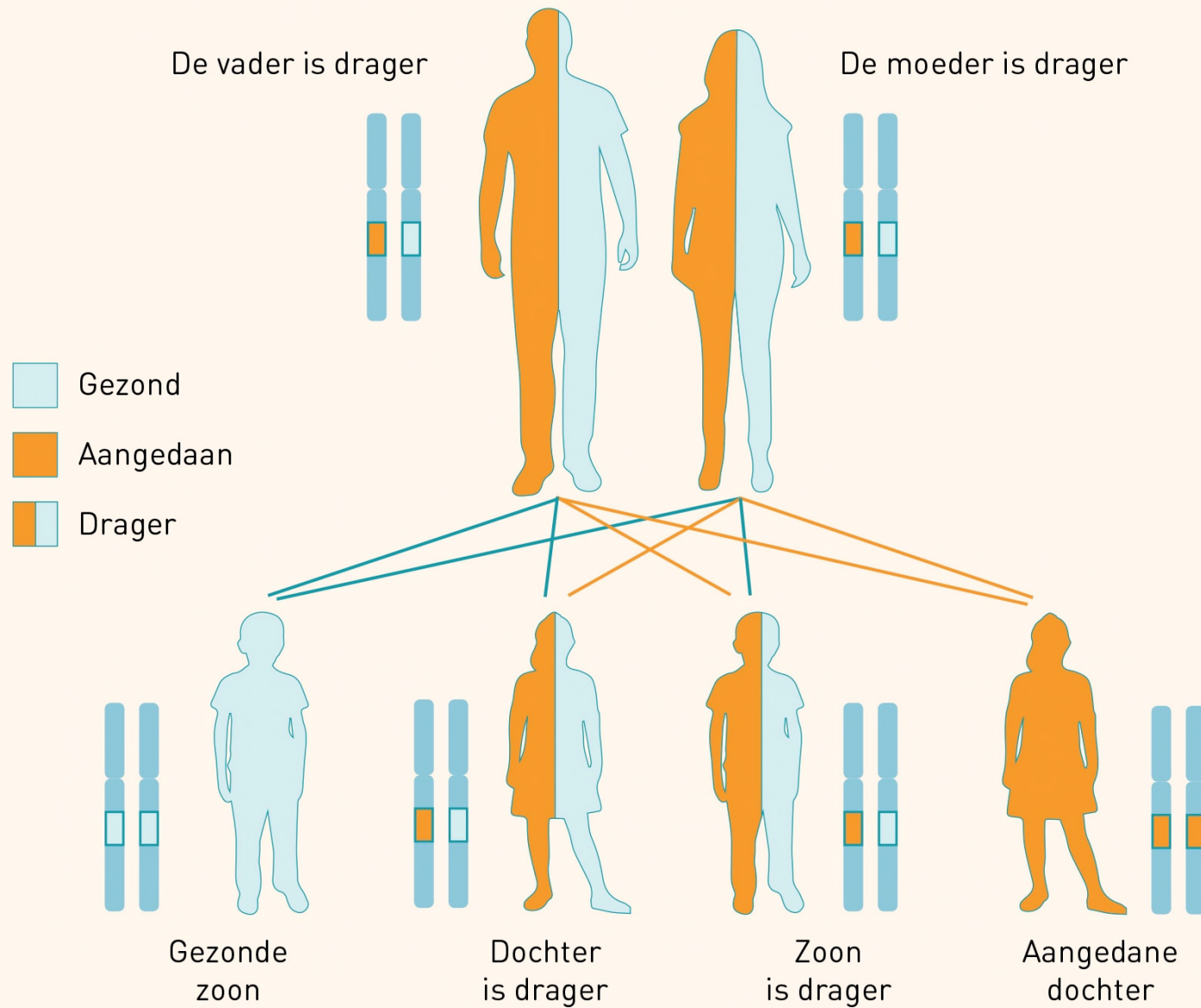
Diverse vormen hereditaire hemochromatose

Aandoening	Eiwit(gen)	Type en overerving	leeftijd	Functie normaal eiwit	Onderscheidend kenmerk
Klassieke hemochromatose	HFE(1)	Type 1 autosomaal recessief	volwassen	Niet goed bekend reguleert hepcidine	Ijzerstapeling mn hepatocyten, verhoogde ijzerverzadiging en ferritine
Juveniele hemochromatose	HJV (HFE2) (A) Hepcidine (HAMP)(B)	Type 2 autosomaal recessief	Kind, jong volwassen	BMP corrector, reguleert hepcidine	Als type 1 maar jonger
TfR2 hemochromatose	TfR2	Type 3 Autosomaal recessief	Jong volwassen	Niet goed bekend reguleert hepcidine	Verhoogd transferrineverzadiging en ferritine in 2 ^e 3 ^e decade
Ferroportine disease	Ferroportin 1	Type 4 Autosomaal dominant	volwassen	Transmembraanex port ijzer uit darmcel en macrofaag wordt gereguleert door hepcidine	4a ijzer in lever mn macrofagen minder tolerantie aderlaten normaal transferrine wel verhoogd ferritine 4b ijzer mn name in hepatocyten als type 1

Non HFE HH

- Type 2A: HJV-gen HH totaal verlies hepcidine regulatie verder als type 1
- Type 2B: HAMP-gen geen of inactief hepcidin waardoor maximale ijzerabsorptie
- Type 3: defect transferrine receptor 2 gen ook geremde hepcidineregulatie
- Type 4: defect ferroportine-gen dominante overerving. Meestal minder uitgesproken en milde anemie

AUTOSOMAAL RECESSIEVE OVERERVING

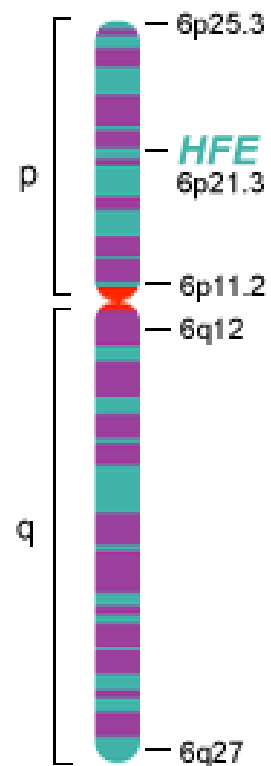


Hereditaire hemochromatose

- 1865 beschrijving door Trousseau bronskleurige huid, diabetes mellitus en levercirrhose
- 1889 relatie met ijzerstapeling beschreven door von Recklinghausen
- 1996 ontdekking HFE-gen door Feder e.a.
 - › 2 bekende mutaties: C282Y en H63D
- Mutatie terug te vinden tot 70 generaties terug bij noordelijke volken

Mutatie gen

Chromosome 6

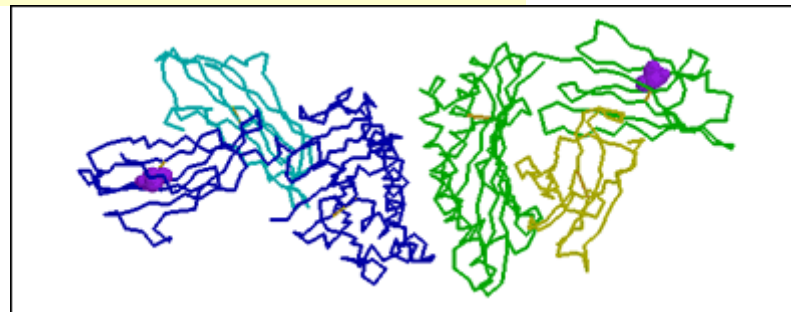


Wild Type HFE Sequence

Nucleotide	AGA	TAT	ACG	TGC	CAG	GTG	GAG
Amino Acid	Arg	Tyr	Thr	Cys	Gln	Val	Glu
	279			282			285

HFE Sequence with C282Y Mutation

Nucleotide	AGA	TAT	ACG	TAC	CAG	GTG	GAG
Amino Acid	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Gln	Val	Glu
	279			282			285

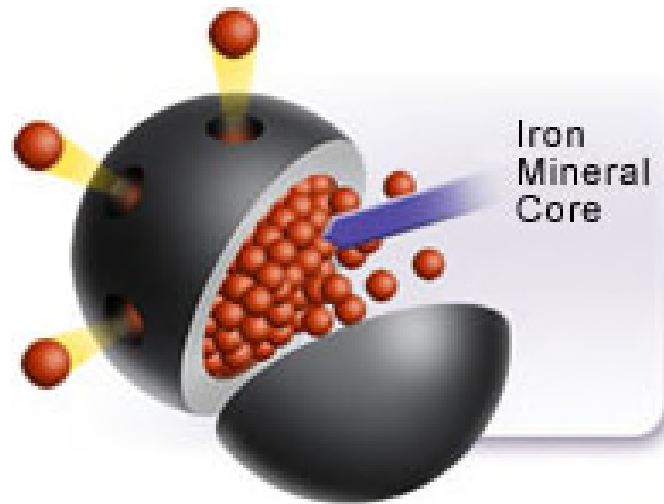


Functie normaal eiwit

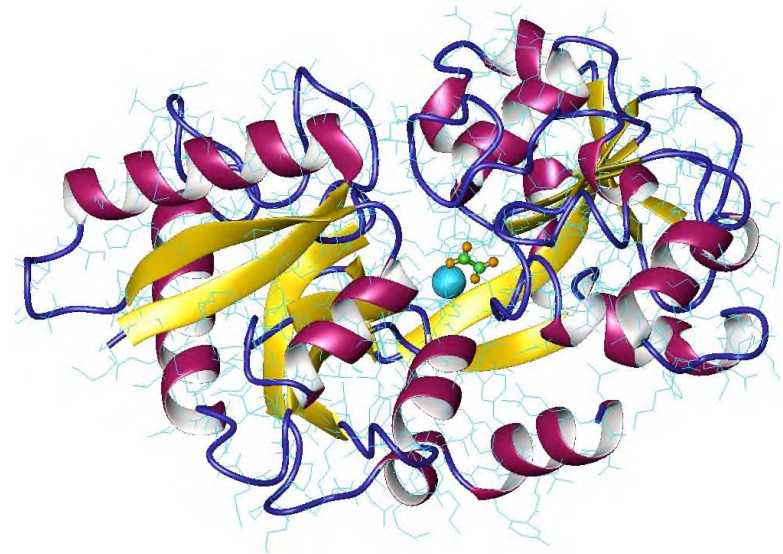
- HFE (High Fe) eiwit tot expressie in dunne darm en levercellen
- Betrokken bij hepcidine regulatie; precieze rol?

Opslag 'overtollig' ijzer

- Opslag ijzer in ferritine molekulen
- 1 ferritine molekuul kan 4500 ijzeratomen binden (1 ng/ml $\approx$ 10 mg ijzervoorraad)
- Bij overschot ijzer meer ferritine molekulen



Transport ijzer



- Transferrinemolekuul kan 2 ijzeratomen binden
- Bij opname door cel en aanzuren omgeving wordt ijzer vrijgemaakt
- Vangt ook ijzer weg bij bv slijmvliezen: antimicrobiele werking
- Verzadiging: hoeveel procent van transferrine bezet door ijzermolekullen

Heriditaire hemochromatose

- door ijzerstapeling, met name in de lever, ontwikkeling orgaanschade.
- Niet zeldzaam:
 - › Noord-Europese bevolking is 0,5-1,5% homozygoot voor de C282Y-mutatie
 - › en 1-3% het samengestelde C282Y/H63D genotype.
 - › C282Y niet bij aziatische of afrikaanse origine



Isala Laterveer

Quiringh Gerritsz. Brekelenkam

Dia 21

Hereditaire hemochromatose type 1

- HFE mutatie: geremde hepcidine regulatie waardoor verhoogde absorptie ijzer (2-3 maal hoger)

Reden 'overleven' mutatie

1. klachten ontwikkelen vaak relatief 'laat' dus geen voortplantingsnadeel:
3-15% heterozygoot C282Y; 20% H63D
2. Overlevingsvoordeel bij menstruatie en bevalling

Hereditaire hemochromatose type 1

2 afwijkende genen niet altijd leidend tot ijzerstapeling:

- › 40-90% van mannen en 25-70% van de vrouwen krijgen HH met homozygote C282Y mutatie; 1% krijgt het bij compound HH
- › Wsch andere factoren mede van belang: leverziekten geneesmiddelen menstruatie, andere genen, overgewicht, dieet, alcohol

Heriditaire hemochromatose type 1

- 1 afwijkend gen betekent dragerschap, niet de ziekte echter:
 - Draggers kunnen wel HH ontwikkelen bij b.v. gelijktijdige DM, alcoholmisbruik

Heriditaire hemochromatose type 1

- Homozygotie C282Y 0.5-1.5% Kaukasiers
- ≈40.000 tot 80.000 in Nederland
- 70% HH-patienten Homozygoot C282Y
- 5-10% Compound
- 1% homozygoot H63D
- 10% heterozygoot C282Y of H63D

Heriditaire hemochromatose type 1

- 70-95% geen ziekteverschijnselen bij diagnose
- Bij 12 jaar vervolg 28% mannen, 1% vrouwen criteria HH/gerelateerde ziekte

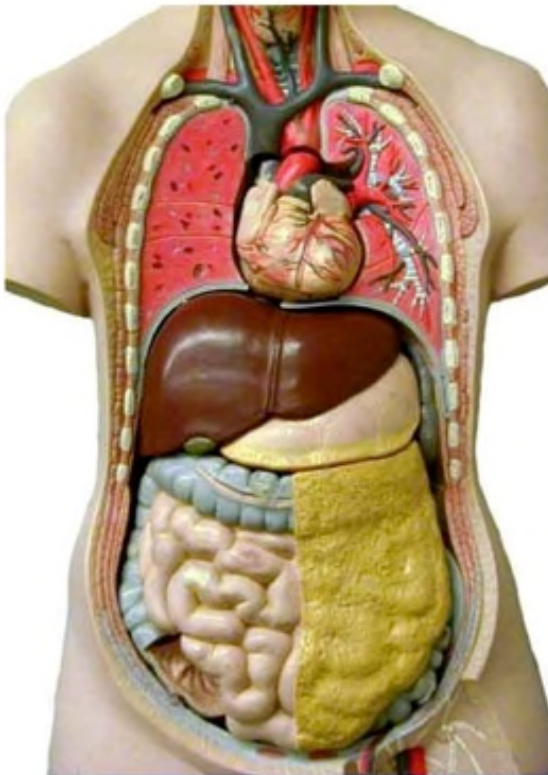
klachten

- Bij mannen 40-60 jaar, bij vrouwen later
- Afzonderlijk klachten niet voorspellend voor HH

peau bronze



Organ Systems Susceptible to Iron Overload



Courtesy of Dr. M. D. Cappellini.

Clinical sequelae of iron overload

Pituitary → impaired growth

Heart → cardiomyopathy,
cardiac failure

Liver → hepatic cirrhosis

Pancreas → diabetes mellitus

Gonads → hypogonadism,
infertility

Klachten als leidraad voor diagnose

- › Vermoeidheid: niet verschillend met alg bevolking
- › Gewrichtsklachten: idem
- › diabetes mellitus: idem
- › Buikklachten: idem
- › Impotentie: idem
- › hart- en vaatziekten: idem
- › Huidpigmentatie: idem
- › Combinatie arthralgie, moeheid en verhoogd ferritine mogelijk vaker maar niet aangetoond

Advies

- Bij Europese origine minstens 6 maanden onverklaarde klachten van moeheid buikklachten gewrichtsklachten DM hart en vaat ziekten impotentie en of huidpigmentatie diagnostiek naar ijzerstapeling overwegen

Diagnostiek 1

- IJzerverzadiging van $> 45\%$ en een ferritineconcentratie hoger dan normaal
- Geen aanwijzingen voor secundaire hemosiderose (infectie, leverziekten, hemolyse, etc):



Reden voor HFE mutatie onderzoek.

Diagnostiek 2

- Indien homozygotie voor de C282Y mutatie of het samengestelde C282Y/H63D genotype:
- diagnose HFE-gerelateerde vorm van HH

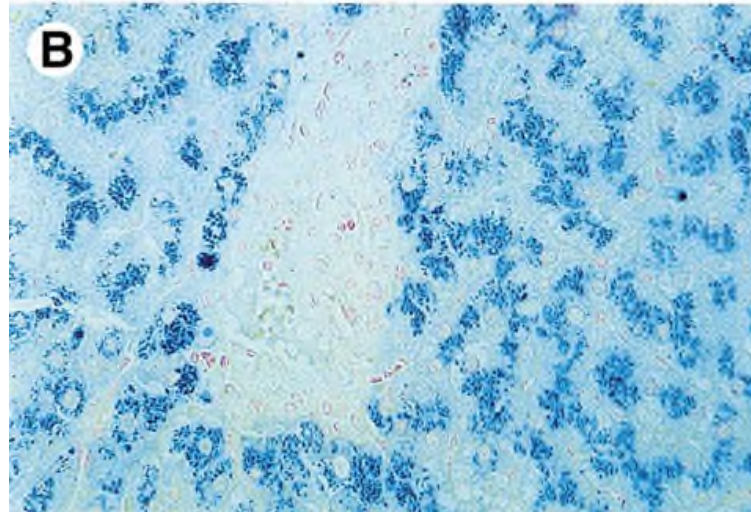
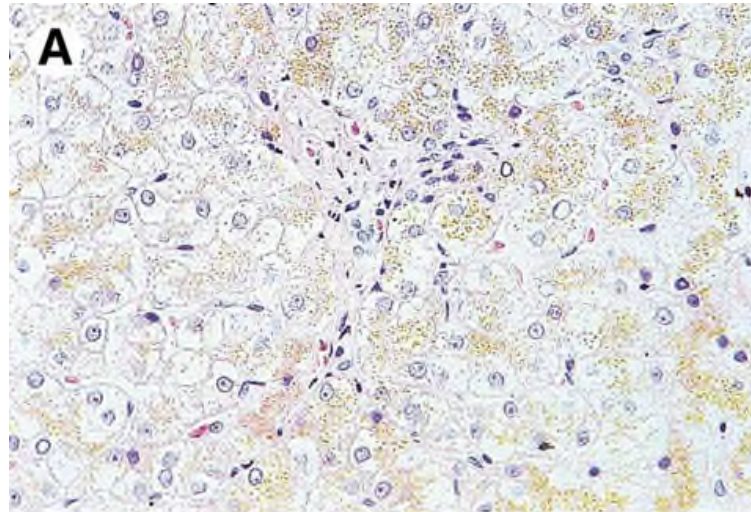
Diagnostiek 3

- Leverbiopsie niet standaard alleen bij mogelijkheid cirhose overwegen
- verhoogde serumijzer zonder homozygotie voor C282Y mutatie of samengestelde C282Y/H63D MRI-lever voor semi-kwantitatieve bepaling van het ijzer
- MRI bevestigde ijzerstapeling in afwezigheid van C282Y homozygotie of het samengestelde C282Y/H63D genotype indicatie voor het zoeken naar erfelijke vormen van non-HFE HH (type 2-5) in centra.

Compound en ijzerstapeling

- Gezien voorkomen genen 1-3% bevolking Nederland compound
- Literatuur review totaal bijna 10.000 patienten geen klinische relevante ijzerstapeling
- 1% sprake van ijzerstapeling
- Meer risicofactor dan aanleg...

IJzerstapeling lever



levercirrose

- Indien cirrhose:
elk half jaar echo/zonodig MRI
lever ivm kans ontstaan
hepatocellulair carcinoom



Healthy



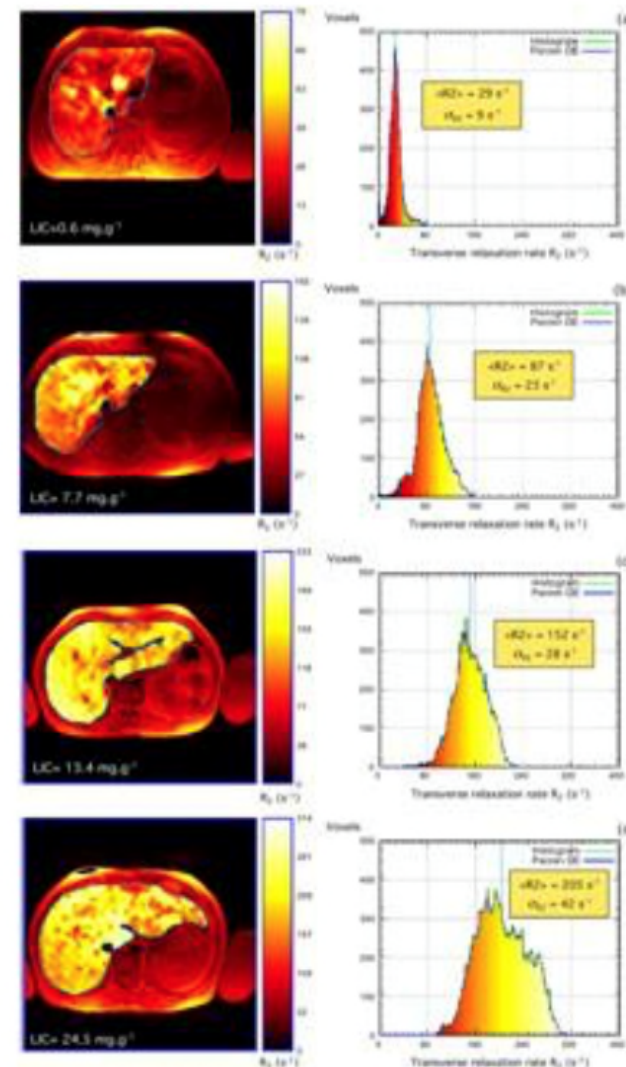
Cirrhosis

Vaststellen ijzerstapeling

- Voor vaststellen mate ijzerstapeling indirect ferritine
- Leverbipt niet meer nodig voor mate ijzerstapeling
- Kans ernstige leverschade <1% bij ferritine <1000 ug/l
- Alleen leverbipt zo nodig voor vaststellen leverSCHADE
fibrose/cirrhose
- MRI nu standaard en veilig (Alleen bij twijfel over diagnose bv hoog
ferritine geen genafwijking)

Liver R2 Images and Distributions

- Non-iron-loaded subject
- 3 iron-loaded subjects
- R2 distribution shifts to higher values as LIC increases



With permission from St. Pierre TG, et al. *Blood*. 2005;105:855-861.

Diagnostiek 5

- diagnostiek dient bij eerste graadsfamilie van een index-patiënt :
 - › in geval van homozygote C282Y-gerelateerde vorm aan de hand van HFE genotypering
 - › Bij anderen aan de hand van ijzerparameters
- broers en zussen een kans van 25% op de aanleg voor HH, en kinderen en ouders een kans van 5%.



Nut ontijzeren

- Doel is voorkomen complicaties niet behandelen getal
- Ferritine > 1000 meer kans op leverschade
- Ferritine > 2000 verhoogde mortaliteit

Nut ontijzeren

- Geen vergelijkend onderzoek
- Lever, hart schade, hormoonhuishouding kunnen reversibel zijn
- Over gewrichtsklachten minder eenduidend
- Verbetering overleving ook bij vergevorderde schade

Wanneer starten?

- Als ferritine > normaal
- Mi-Iron trial (2012-2016) onderzoek noodzaak bij ferritine tussen bovengrens normaal en 1000
 - › Primaire uitkomst moeheid secundair leverschade, arthritis etc
 - › 100 patienten geincludeerd; nog geen uitkomsten

therapie

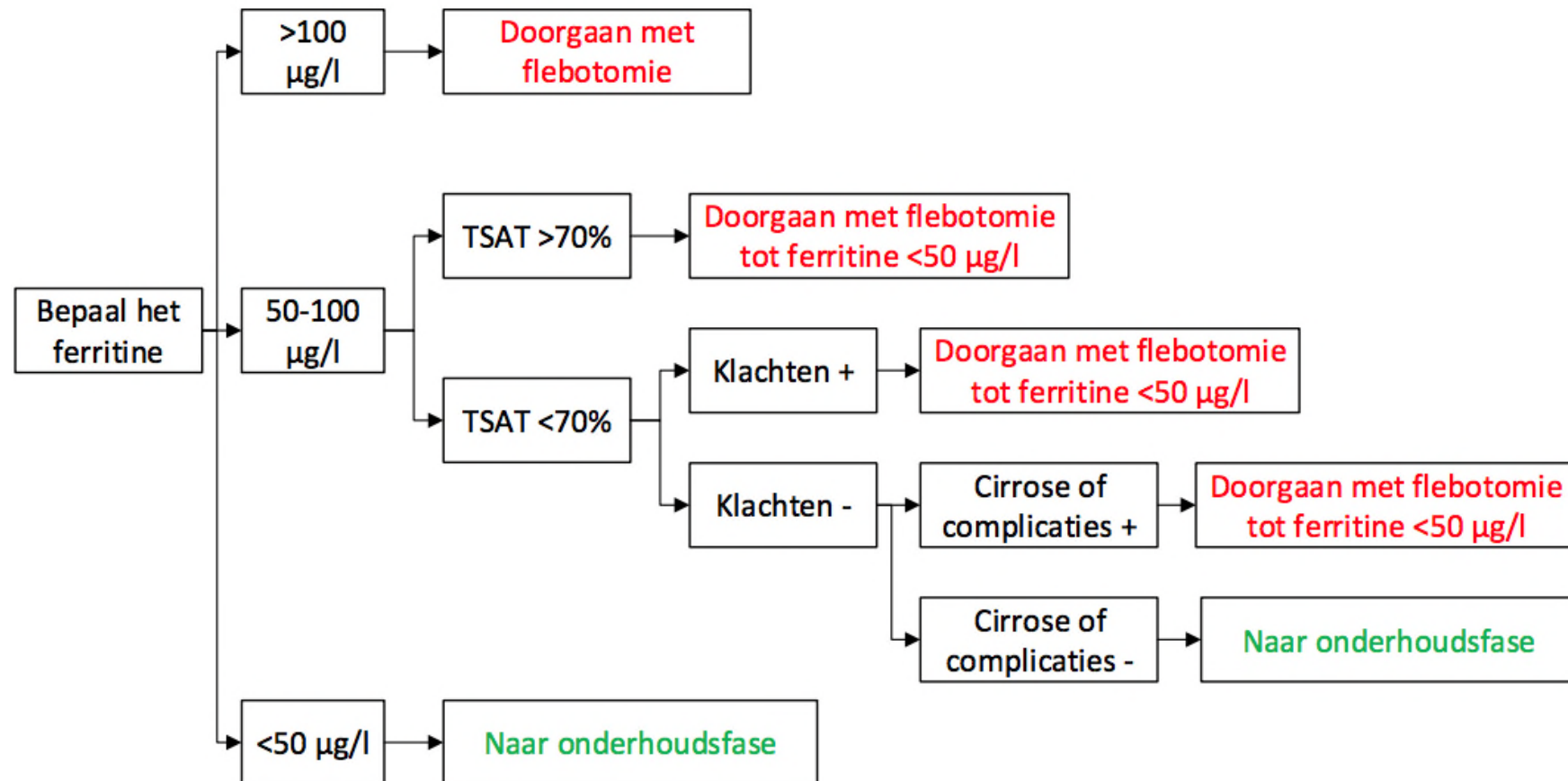
- aderlatingen
- In eerste fase wekelijks op geleide van het Hb en het serumferritine 500 ml bloed afgenomen, tot een ferritine < 50-100 $\mu\text{g/L}$
- Verzadiging <70%
- In de onderhoudsfase enkele aderlatingen per jaar: mag oplopen tot 300 mits verzadiging <70%





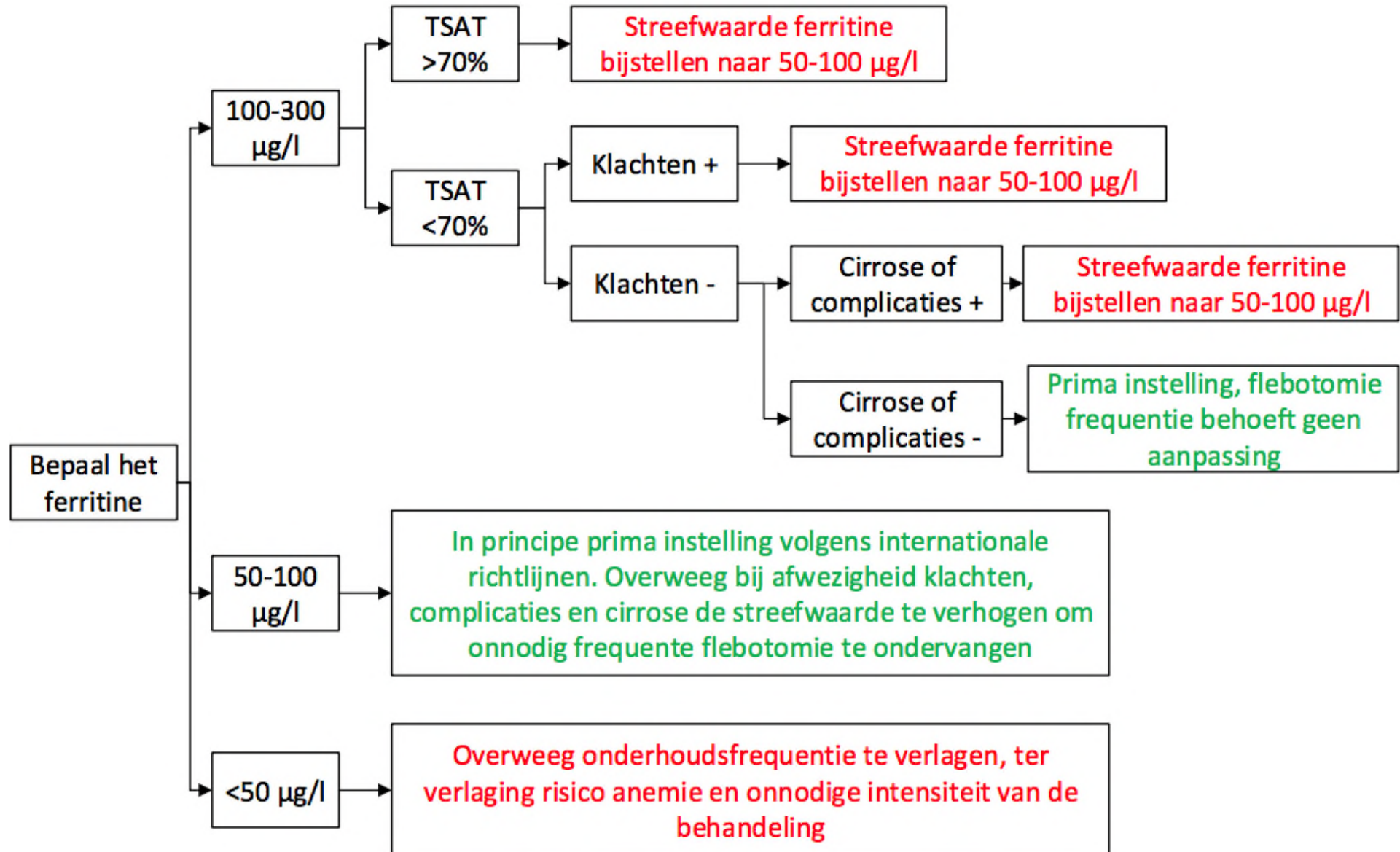
Tailormade streefwaarde ferritine depletie

(Voorstel nieuwe richtlijn)

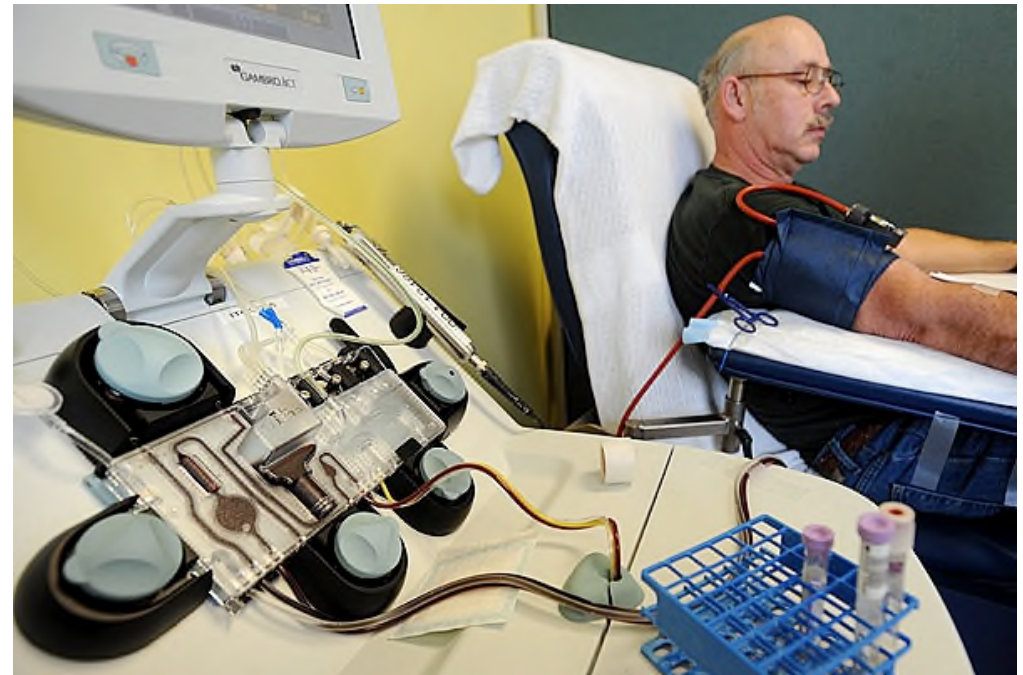


Tailormade streefwaarde ferritine onderhoud

(Voorstel nieuwe richtlijn)



Erythrocytaferese



Gemiddelde waarden	Aderlatende groep (n=6)	Erythrocytaferese groep (n=5)
Leeftijd (jaar)	53	55
Initiale ferritine ($\mu\text{mol/L}$)	1346	1688
Laatste ferritine ($\mu\text{mol/L}$)	43	72
Totale ferritine reductie (%)	96.8	95.7
Verwijderde hoeveelheid ijzer/procedure (mg)	200-250	524
Aantal behandelingen	32	11 (-64%)
Behandelingsduur (maand)	17	6 (-63%)

Erythrocytaferese

- Indicatie: alternatief indien frequentie voor patient te hoog, aderlaten onacceptabele bijwerkingen patient, evt cardiavasculair lijden

Chelatietherapie

- Eigenlijk alleen gebruikt voor secundaire ijzerstapeling
 - › Deferasirox (Exjade) oraal
 - › Deferiprone (Ferriprox) oraal
 - › Deferoxamine (Desferal) subcutaan

Verminderen ijzeropname voeding

- Voeding: plantaardig en dierlijk ijzer verhoogd opgenomen bij HH
- Vitamine C verhoogd ijzerresorptie
- Thee verminderd ijzerresorptie (groen en zwart)
- Alcohol: hogere ijzerwaarden meer kans op cirrose
- PPI halvering aantal aderlatingen

IJzer in voeding Haem-gebonden

Vlees/Vis	Mg ijzer per 100 gram
Kippenlever	9.7 mg
Oesters	7.0 mg
Leverworst	5.4 mg
Ossenhaas	2.4 mg
rosbief	2.0 mg
Kalkoen	2.0 mg
Tonijn	1.3 mg
Kalfsvlees	1.0 mg
Kip	0.8 mg
Varkensvlees	0.7 mg
schelvis	0.4 mg

IJzer in voeding non Haem-gebonden



Vlees/Vis	Mg ijzer per 100 gram
basilicum gedroogd	89.8 mg
basilicum vers	5.5 mg
pompoenpitten	8.0 mg
Pistachenoten	4.3 mg
Veldsla	4.0 mg
volkorenbrood	2.0 mg
Spinazie	2.0 mg
Pinda's	1.9 mg
Bosbessen	1.0 mg
Tomaten	0.3 mg
Perzikken	0.2 mg

Advies tav voeding

‘Gezond’ verstand en kwaliteit van leven

bloeddonatie

- Kan in onderhoudsfase; zelfde voorwaarden als andere donoren
- Behandelend arts moet aanmelden
- Indien bloed niet gebruikt kan worden voor donatie kosten voor verwijzend ziekenhuis

orgaanschade

- Lever fibrose en cirrose waarna evt HCC
- Diabetes Mellitus en schildklierziekten geen hard bewijs wel alert
- Gewrichtsklachten geen duidelijk bewijs
- Cardiale schade geen (hard) bewijs

Effect ontijzeren op hart

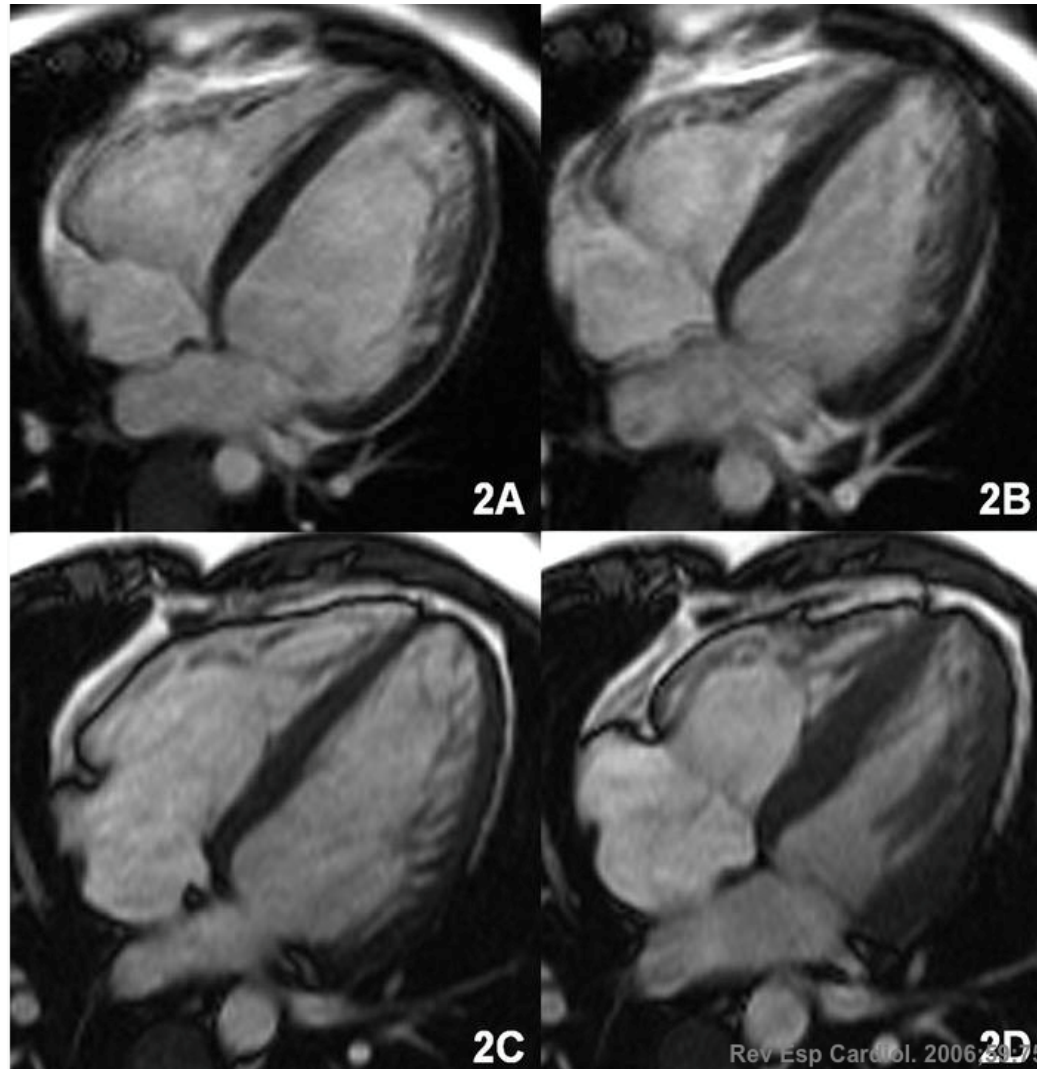
Rev Esp Cardiol. 2006;59:75-7 - Vol. 59 Num.01 DOI: 10.1016/S1885-

Magnetic Resonance Imaging Evidence of the Effectiveness of Combination Chelation Therapy in Iron Overload Cardiomyopathy

Maria Martin ^a, Jordi Estomell ^b, Maite Orero ^c, José L Pérez ^d, Francisco Ridocci ^d, Vicente Martínez ^b

-

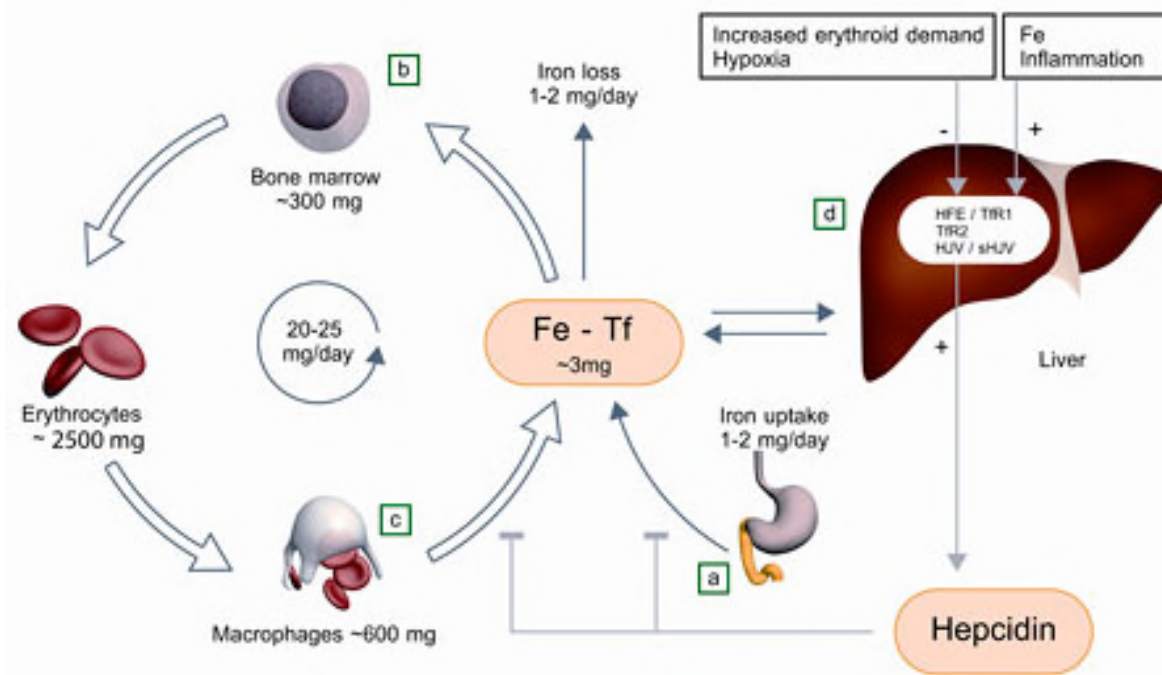
Voor en na ontijzeren



Toekomst

■ Kunstmatig hepcidine

- Bij muizen effectief in verlagen ijzeropname
- Kleine molekulen waarschijnlijk als pil mogelijk



www.books-by-isbn.com 0968735800

NEW EDITION

THE BRONZE KILLER

The story of a family's fight
against a very common enemy.

HEMOCHROMATOSIS

The No. 1 Genetic Disorder

Marie Warder

www.books-by-isbn.com 0968735800



- hemochromatose.nl
- www.ironoverload.org
- Sites van UMCG, AMC en LUMC

'Hereditary Hemochromatosis - Windows Internet Explorer

'Hereditary Hemochromatosis
Gordon D. McLaren, MD



Overzicht Miniatuur Notities Zoeken

Titel van dia	Duur
22. Screening Iron Te...	01:06
23. Prevalence of Ele...	00:37
24. Health History	00:31
25. Questionnaire - A...	00:22
26. HFE Genotype and...	00:26
27. HFE genotype & Li...	00:02
28. HFE genotype & Li...	00:04
29. Screening Results...	00:48
30. Follow-up and Fa...	00:39
31. Non-Hispanic Cau...	00:37
32. Case/Control Stu...	00:52
33. Case/Control Stu...	00:28
34. Serum Tests in C...	00:09
35. Serum Tests in C...	00:27
36. Iron Removed by ...	01:08
37. Genetic Determin...	00:47
▶ 38. HFE Mutations	00:30

Er resteren 8 minuten 50 seconden

HFE Mutations

- *HFE* C282Y
 - Most hemochromatosis pts are homozygous.
 - Occasionally, C282Y/H63D associated with iron overload.
- S65C
 - S65C/C282Y associated with iron overload in Australians.¹
 - Not associated with elevated iron tests in Danes.²

¹Wallace DF, et al. J Hepatol 36: 474-9, 2002.
²Pedersen P, et al. Ann Hematol [Epub ahead of print], 2009.

Dia 38 / 51 | Gestopt 00:16 / 00:30

start Postvak IN - ... Postvak IN - ... Internet E... hemochromat... ASH09-Disc1 (... Microsoft Pow... AUTORUN - Kl... 14:05

'Hereditary Hemochromatosis - Windows Internet Explorer

'Hereditary Hemochromatosis
Gordon D. McLaren, MD



Overzicht Miniatur Notities Zoeken

Titel van de...	Duur
24. Health History	00:31
25. Questionnaire - A...	00:22
26. HFE Genotype and...	00:26
27. HFE genotype & Li...	00:02
28. HFE genotype & Li...	00:04
29. Screening Results...	00:48
30. Follow-up and Fa...	00:39
31. Non-Hispanic Cau...	00:37
32. Case/Control Stu...	00:52
33. Case/Control Stu...	00:28
34. Serum Tests in C...	00:09
35. Serum Tests in C...	00:27
36. Iron Removed by ...	01:08
37. Genetic Determin...	00:47
38. HFE Mutations	00:30
▶ 39. HFE Mutations, cont.	00:52
40. Known Genetic Mo...	00:22

Er resteren 8 minuten 29 seconden

HFE Mutations, cont.

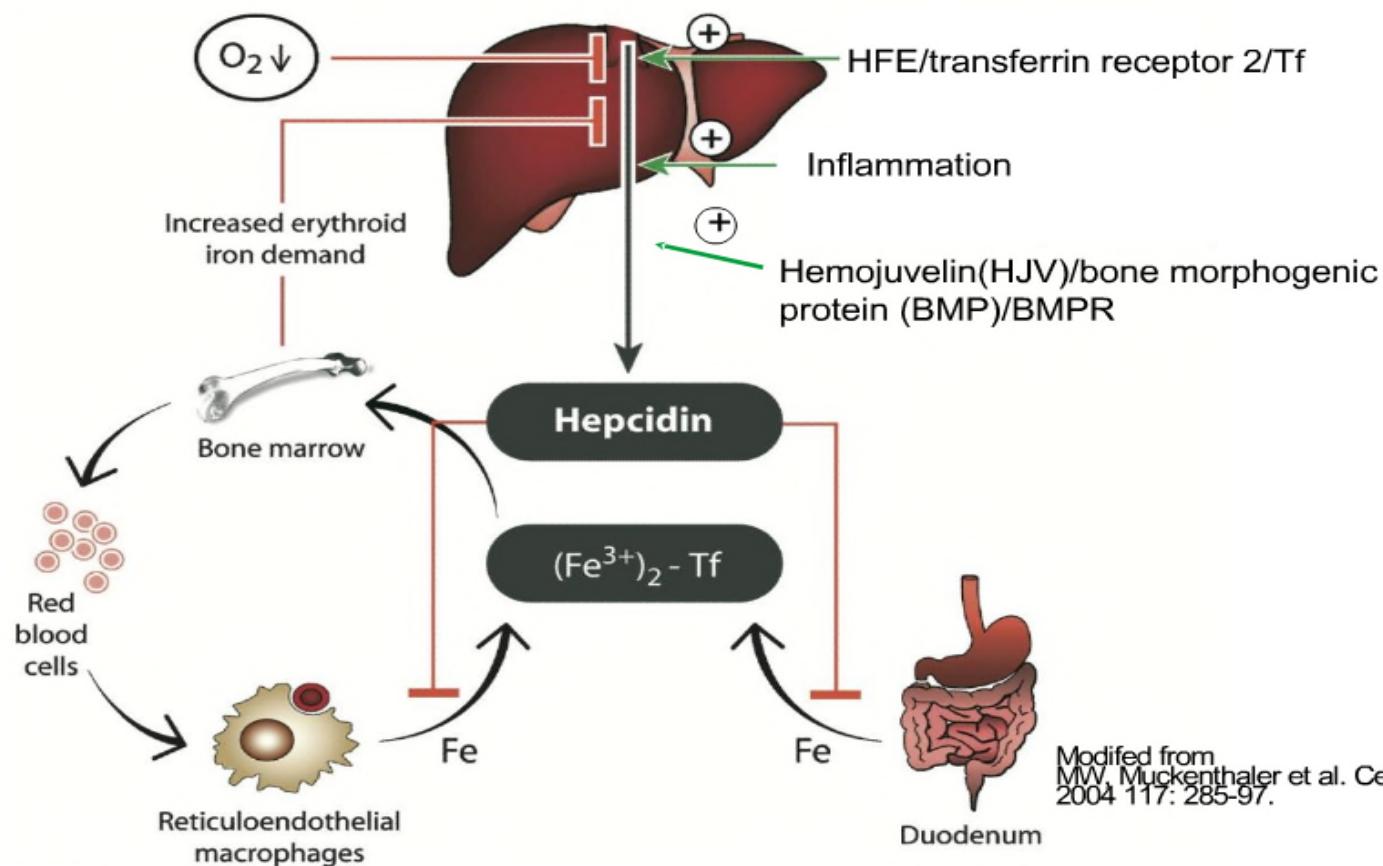
- IVS5+1 G/A splice site mutation¹
 - Iron overload in Vietnamese man in Germany with homozygosity for IVS5+1 G/A
 - Mutation not found in ethnic Germans
 - HEIRS Study Asians² from southern CA with elevated TfS and SF and controls genotyped for IVS5+1 G/A
 - Allele frequencies comparable in cases and controls (2.32% vs. 2.04%)

¹Steiner M, et al. Gastroenterology 122: 789-95, 2002.
²Steiner M, et al. Transl Res 149: 92-5, 2007.

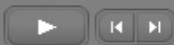
Dia 39 / 51 | Gestopt 00:07 / 00:52

start Postvak IN ... Postvak IN ... Voortgang v... 7 Internet ... hemochrom... ASH09-Disc1... Microsoft Po... 14:29

The liver is a major organ in the body that controls iron homeostasis



Modified from
MW Muckenthaler et al. Cell
2004 117: 285-97.



Dia 11 / 25 | Gestopt

00:18 / 01:33



