HEMOCHROMATOSE EN DAN…

Verslag van de contactdag op zaterdag 22 november in Weert

Spreker Dr E. M. G. Jacobs, Internist-hematoloog Elkerliek Ziekenhuis in Helmond

WAT IS HEMOCHROMATOSE?

Als artsen spreken over hemochromatose hebben zij het in eerste instantie over Hereditaire of wel erfelijke hemochromatose (HH), ook wel primaire hemochromatose (PH) genoemd.

Meer in het bijzonder wordt dan gesproken over:

- HFE gerelateerde hemochromatose (met genetische afwijking) dit is de vorm die de meeste mensen zullen hebben en
- Non-HFE gerelateerde hemochromatose dit is een erfelijke vorm van ijzerstapeling, maar niet met het gen geboren

Daarnaast kan men ook een verworven ijzerstapeling hebben, ontstaan als gevolg van (behandeling van) andere ziektes, zoals bijv. hemolyse, chronische leverziekten, beenmergtransplantaties ea.

Hier wordt gesproken over de primaire vorm van hemochromatose, HFE gerelateerd. Het is een ziektebeeld met aspecifieke klachten, die ook bij veel andere ziektes kunnen passen.

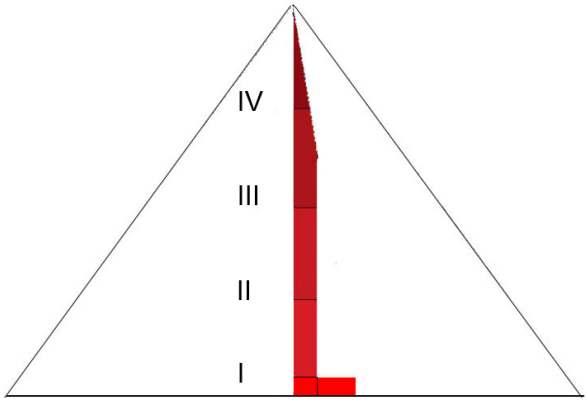
Als typisch kader van klachten noemen we

- chronische vermoeidheid
- gewrichtsklachten
- diabetes mellitus
- abnormaal vergrote lever, levercirrose
- onvruchtbaarheid en libidoverlies
- hartfalen en hartritmestoornissen
- huidpigmentaties

De symptomen komen zowel bij mannen als vrouwen voor, bij mannen eerder en ook vaker dan bij vrouwen, m.n. omdat vrouwen door de jaren heen bloed verliezen door menstruatie.

We kunnen 4 stadia onderscheiden, zie figuur 1:

I Genetische aanleg
II IJzerstapeling zonder symptomen (2-5 g)
III IJzerstapeling met vroege symptomen
IV IJzerstapeling met orgaanschade (zoals bijv. levercirrose, diabetes, gewrichts-klachten)

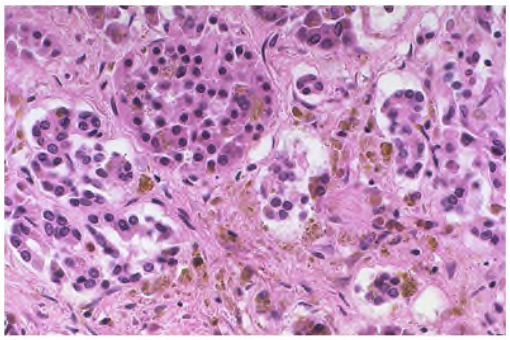


figuur 1 - 4 stadia van ijzerstapeling

Tijdens het ouder worden klimt iemand dus van stadium I naar IV als hij of zij een van de mensen is waarbij de hemochromatose genen ook tot uiting komen en er geen tijdige behandeling plaatsvindt.

De DIAGNOSE wordt verkregen door eenvoudig bloedonderzoek naar verhoogde ijzerverzadiging (transferrineverzadiging) in combinatie met verhoogd ferritine. Soms is het ook een toevalsdiagnose omdat de leverenzymen verhoogd zijn en de Maag-/Lever-/Darmarts een leverbioptie doet. Of men kijkt naar het aantal aderlatingen dat iemand heeft gehad. Als iemand binnen een bepaalde tijd veel aderlatingen aankan zonder dat er bloedarmoede ontstaat, dan moet iemand ijzerstapeling hebben, anders was er absoluut bloedarmoede ontstaan.

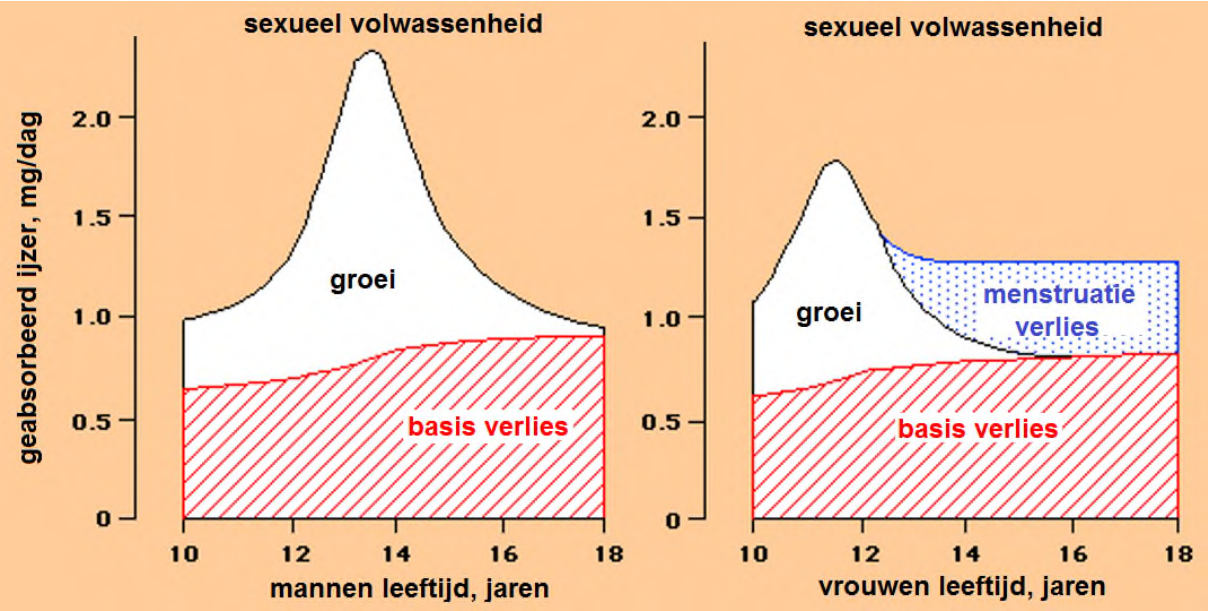
IJzer kan zich op een aantal plekken in het lichaam gaan stapelen waardoor klachten ontstaan als gewrichtsklachten, gevoeligheid voor infecties, suikerziekte, levercirrose en in het ergste stadium leverkanker, hart- en vaatziekten, de gebruinde huid en ijzerstapeling in de hypofyse met als gevolg problemen met de schildklier, bijnier of geslachtshormonen. Of geheugenverlies hier ook uit voort kan komen wordt door dr. Jacobs ontkennend beantwoord.



figuur 2 – lever met levercirrose

ACHTERGROND NORMALE IJZERSTOFWISSELING EN WAT GAAT ER FOUT BIJ HEMOCHROMATOSE?

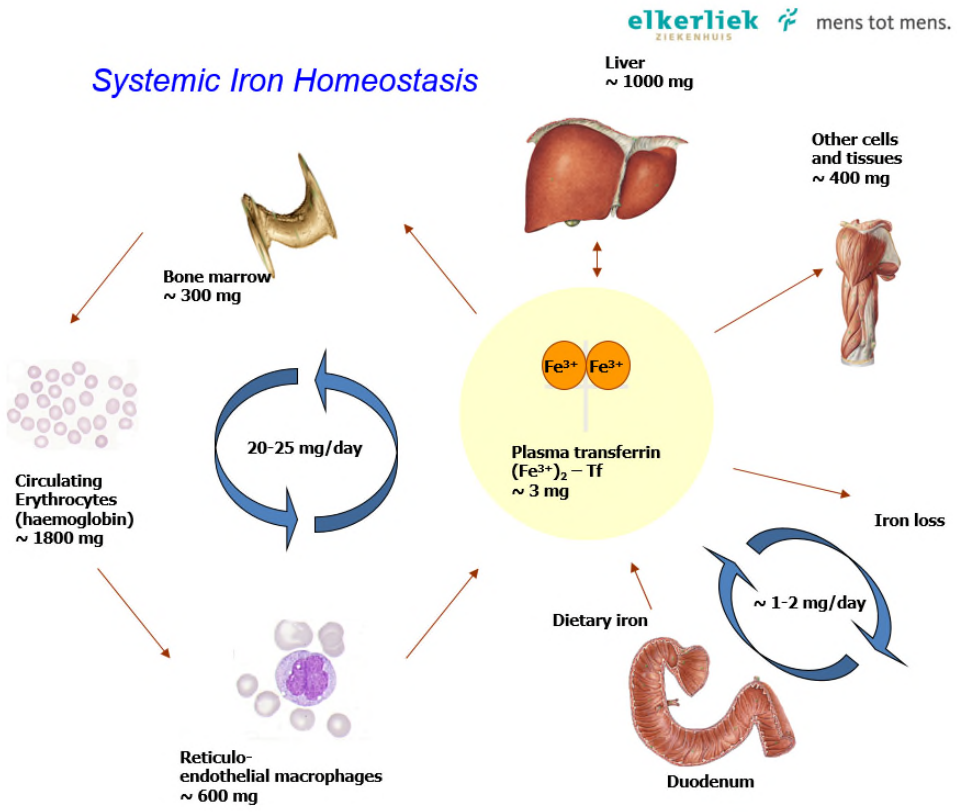
IJzer is essentieel voor veel fundamentele celfuncties, zoals bijv. zuurstoftransport (Hb) en energieproductie. Een overmaat aan ijzer schaadt door de vorming van schadelijke stofjes, de zgn. vrije en reactieve zuurstofradicalen en bevordert de groei van micro-organismen waardoor gemakkelijker bepaalde ontstekingen kunnen ontstaan. Normaal gesproken circuleert er 20-25 mg ijzer per dag in ons bloed waarvan 1-2 mg wordt opgenomen in ons lichaam, zoals te zien is in figuur 3. De rest wordt in de darmen met de ontlasting afgevoerd. De opname, recycling, opslag en het gebruik van ijzer wordt vanuit de darmen geregeld waarbij het hormoon hepcidine een belangrijke rol speelt.



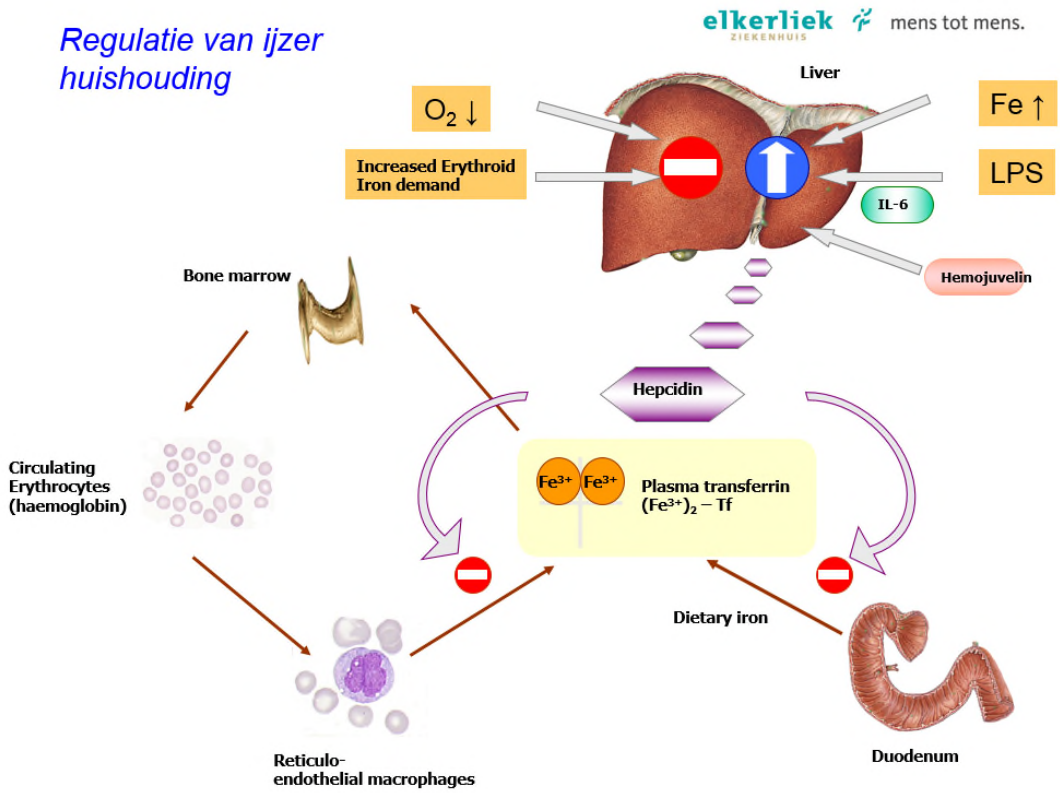
figuur 3 – ijzerverlies per dag bij mannen en vrouwen

IJzerhomeostase

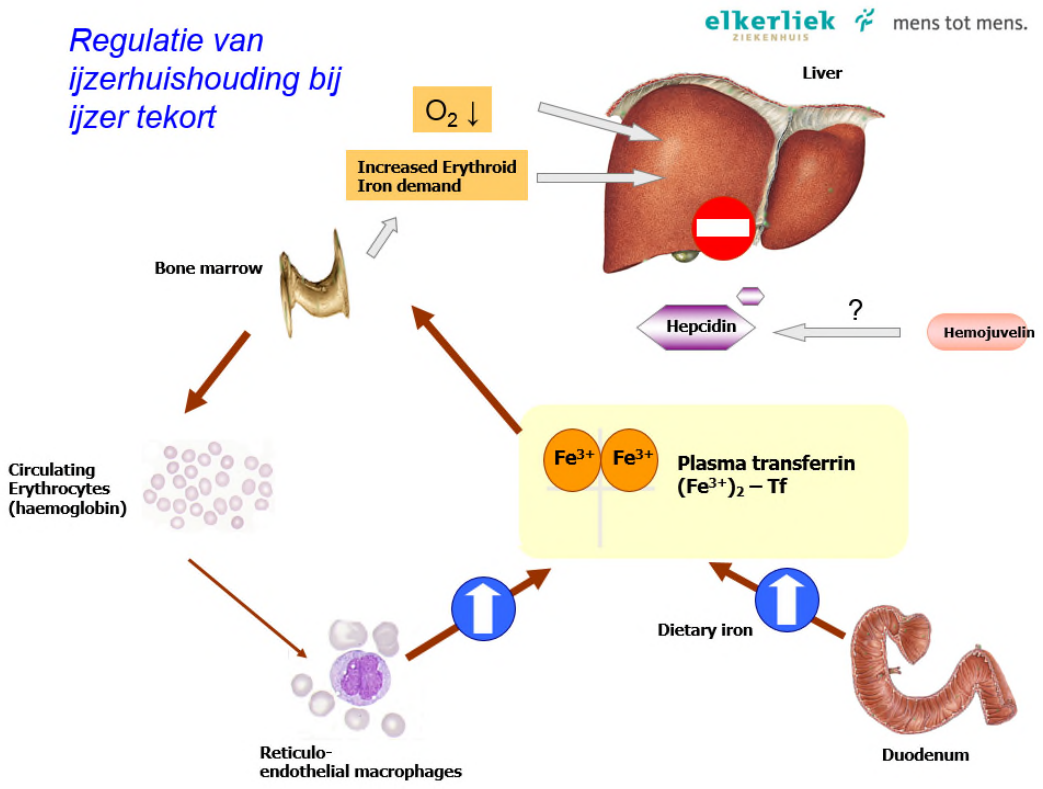
Homeostase is de min of meer stabiele toestand van het interne milieu.
IJzer is een essentieel element, het zorgt voor zuurstof transport (Hb) en de energieproductie (cytochromen)…..
IJzer in overmaat is giftig voor de cellen.
Vrij ijzer is een katalysator voor de vorming van vrije en reactieve zuurstofradicalen.
Een overmaat aan ijzer bevordert de groei van micro-organismen.
In de plaatjes van figuur 4 t/m figuur 9 is te zien hoe de ijzerhuishouding wordt gereguleerd.



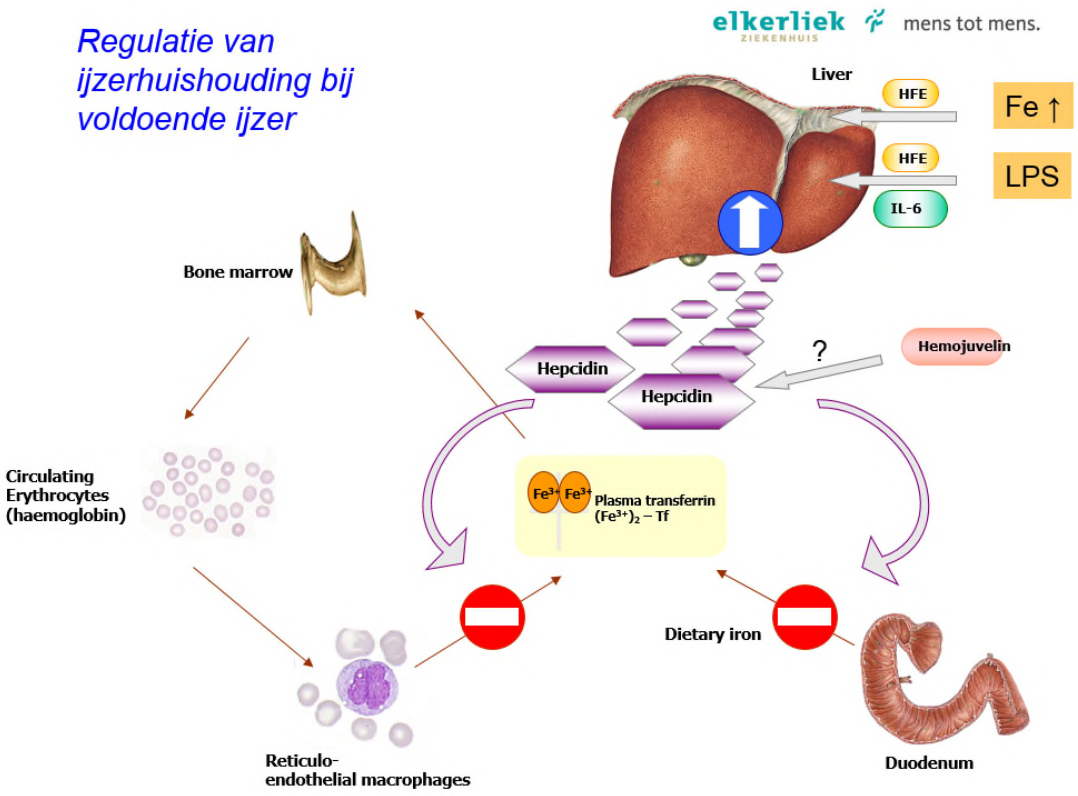
figuur 4 - systematische homeostase van ijzer



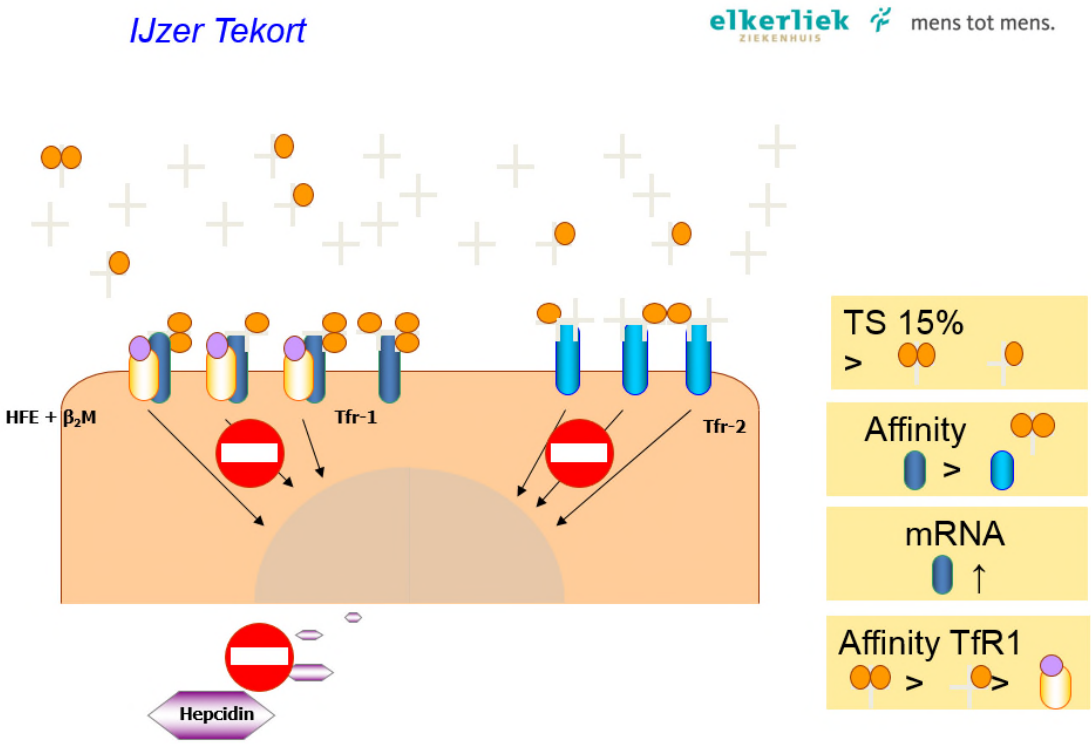
figuur 5 – regulatie van de ijzerhuishouding



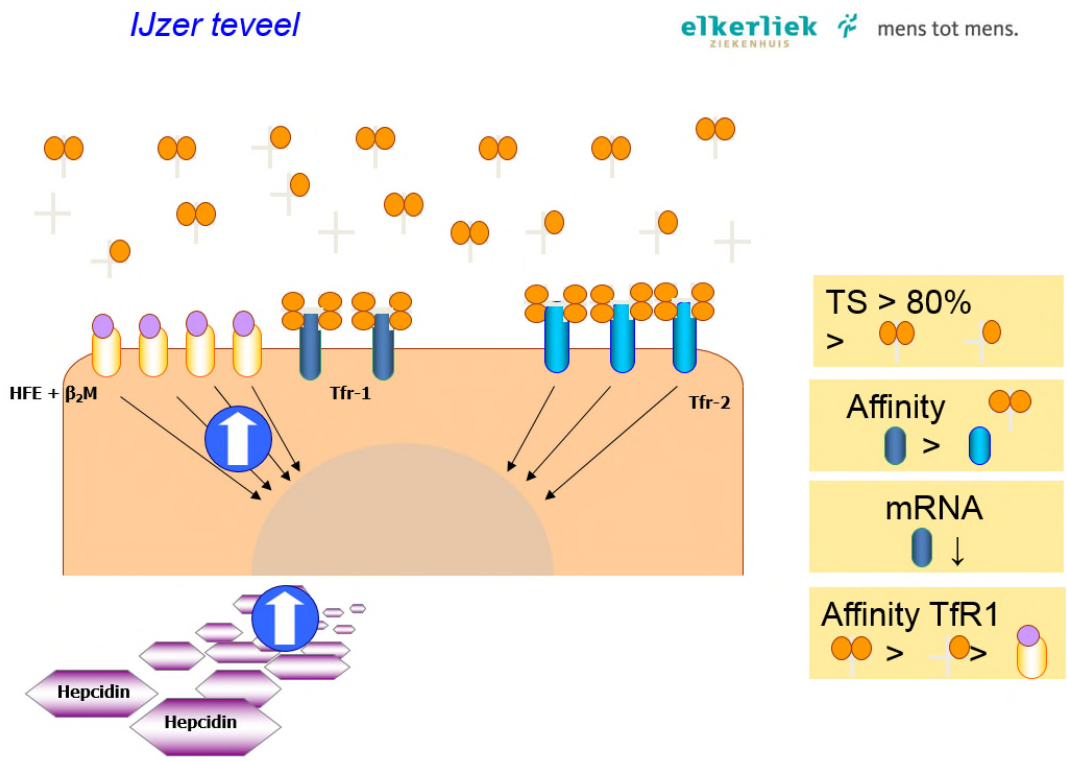
figuur 6 – regulatie van de ijzerhuishouding bij een ijzer tekort



figuur 7 - regulatie van de ijzerhuishouding bij voldoende ijzer

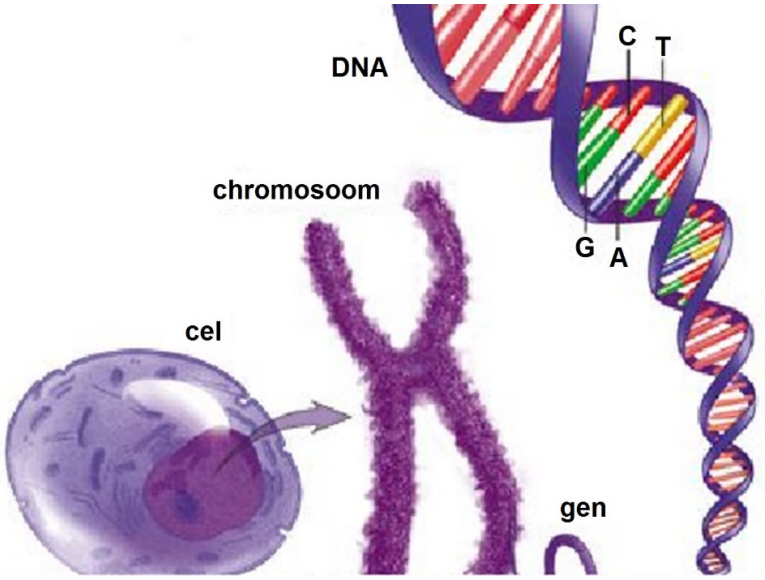


figuur 8 – ijzer tekort

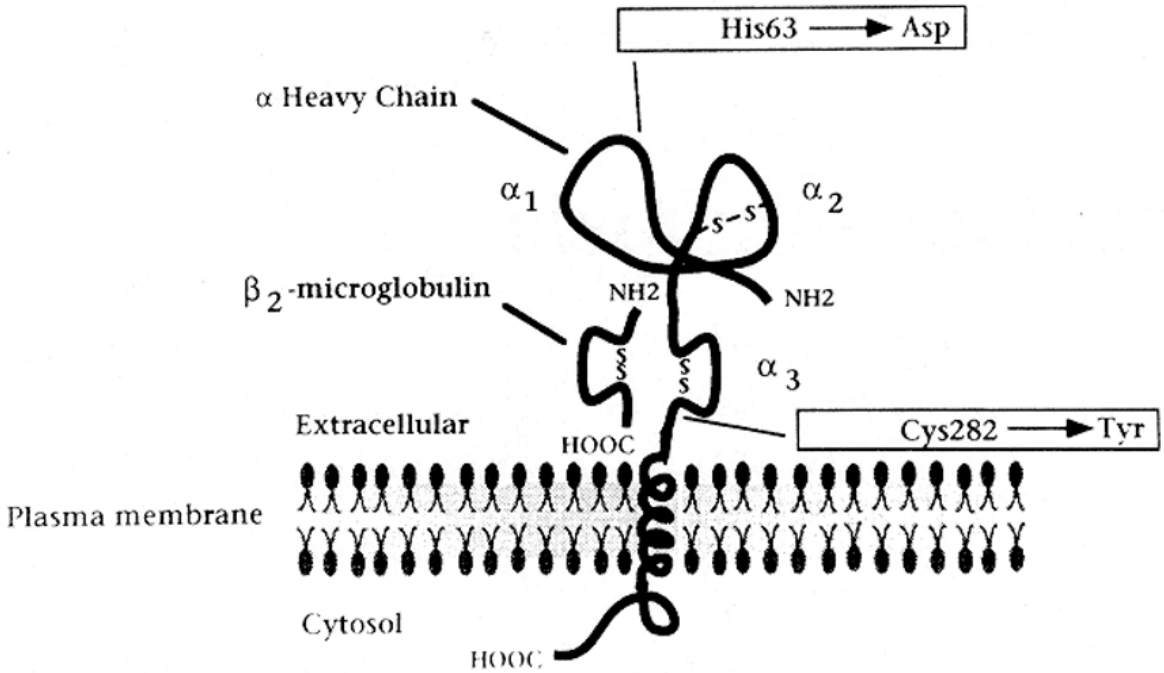


figuur 9 – ijzer teveel

Dr. Jacobs legt in 't kort uit hoe iedere cel een stukje DNA heeft, wat als het ware opgerold zit op een chromosoom. Zou je dit helemaal uitrollen dan krijg je twee lange strengen van nucleotiden (bouwstenen van ons DNA), die in de vorm van een dubbele helix met elkaar vervlochten zijn, wat te zien is in figuur 10. De twee strengen zijn met elkaar verbonden door zogenaamde baseparen, die steeds twee tegenover elkaar liggende nucleotiden verbinden. DNA bevat 4 verschillende nucleotiden, die afgekort worden met de letters A, T, G en C. Zij vormen de paren AT en GC met elkaar. Als daar nu een afwijking in zit, bijv. C op de plaats van T dan verandert de eigenschap van het eiwit en gaat die cel anders reageren. In geval van hemochromatose zijn de C en T zijn verwisseld, de zgn. Cys282-Tyr mutatie, wat te zien is in guur 5. Daarnaast komt nog een andere mutatie voor, de His63-Asp. Beide mutaties kunnen tot ijzerstapeling leiden.

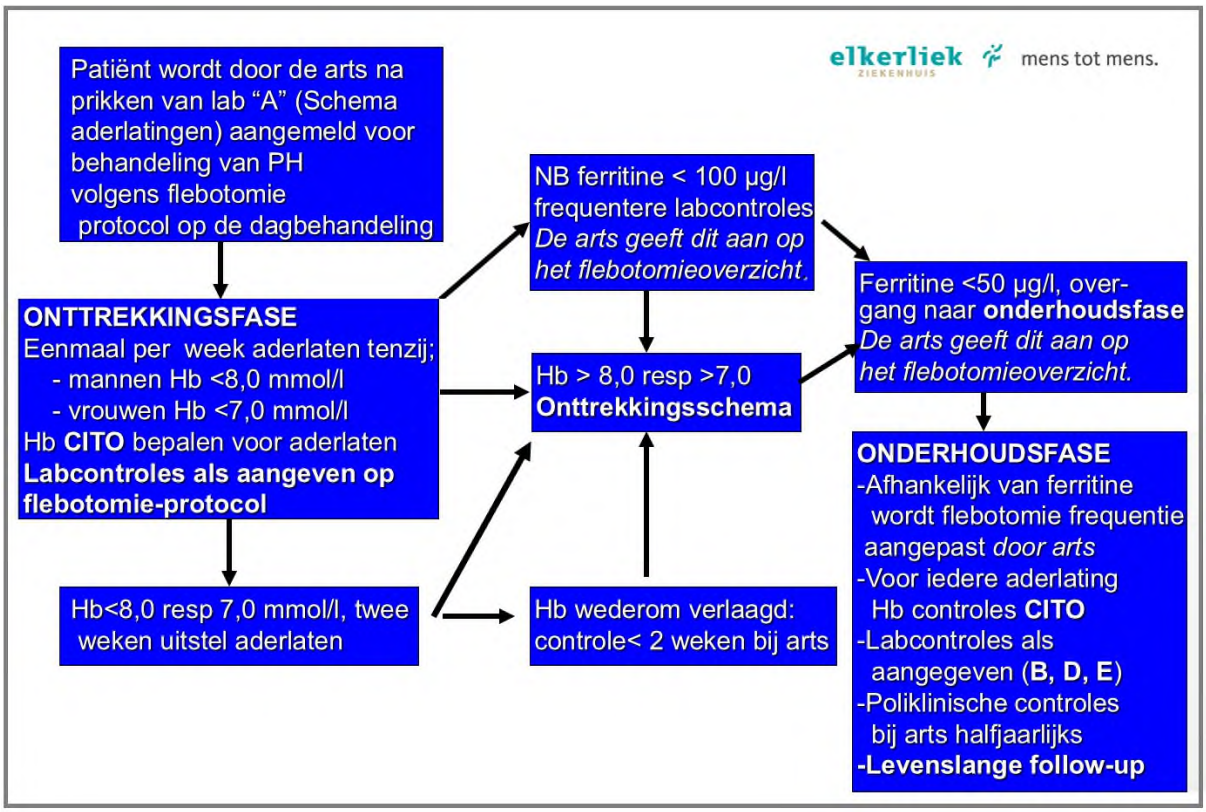


figuur 10 - opbouw DNA



figuur 11 –detail DNA met Cys282 en His63 afwijking

BEHANDELING (HOE, HOELANG)



figuur 12 – schema van de behandeling

De behandeling, zoals te zien in figuur 12 start met intensieve ijzeronttrekking door middel van wekelijks 500 ml aderlaten totdat het ferritie <50 µg/l is, op geleide van een Hb van > 8,0 mmol/l voor mannen resp. > 7,0 mmol/l voor vrouwen (de waardes kunnen per ziekenhuis iets verschillen). Als het ferritine <50 wordt, krijgen de meeste mensen klachten. Men is er daarom van teruggekomen om het ferritine zo laag te laten worden, mede omdat de huidige inzichten laten zien dat iemand dan juist meer gaat stapelen. Hoe snel iemand stapelt, hangt o.a. af van levenststijl en hoe gemakkelijk iemand ijzer opneemt. Dat verschilt per persoon. Dr. Jacobs probeert meestal tussen de 50 en 100 aan te houden, maar het is niet erg als de ferritine wat verder oploopt. Dat veroorzaakt geen orgaanschade.

Daarnaast voelt de een zich beter bij een wat lager ferritine, terwijl een ander liever iets hoger zit. Mogelijk spelen hier dezelfde vooralsnog onbekende factoren een rol die ook maken dat de een wel en de ander niet gaat stapelen.

Daarna volgt aderlaten met een onderhoudsfrequentie van 2-8x per jaar, afhankelijk van de mate waarin iemand ijzer blijft stapelen. Vaak ziet men dat de frequentie van aderlaten omlaag gaat met het ouder worden, maar een LEVENSLANGE FOLLOW-UP blijft noodzakelijk.

Mits men tijdig start met aderlaten heeft iemand met hemochromatose een normale levensverwachting en kan progressie van weefselschade worden voorkomen. Leververbindweefseling is helaas niet te genezen, het kan nog wel iets teruggebracht worden, maar Cirrose niet en daarmee blijft het risico op levercelkanker. Jammer genoeg heeft aderlaten weinig effect op gewrichtsproblemen. De toename neemt wel af, het zal zich meer gedragen zoals bij iedereen die ouder wordt, maar aanwezige schade blijft.

Afname van het ferritine zal de klachten niet doen verergeren, is dat bij sommige mensen wel het geval, dan moet de oorzaak ergens anders liggen.

figuur 13 - aderlaten

Leefgewoonten: eet wat gezond is en wat je lekker vindt! Houd je erg van rood vlees, mits met mate is dat ook niet erg, misschien moet je een keer extra aderlaten per jaar. Men is ervan teruggekomen dat voeding een heel grote invloed op de ijzerstapeling heeft. Maar supplementen met ijzer en vitamine C zijn taboe en wees voorzichtig met alcohol, want

alcohol en ijzer samen is 2+2=8, dat heeft een overgroot effect op de lever!

Soms lijkt het ferritine tijdens de ontijzeringsfase niet of nauwelijks te willen zakken. In de meeste gevallen geldt 'stug volhouden' en meestal zakt het dan ineens heel veel. Mocht het toch hoog blijven dan speelt er waarschijnlijk iets anders mee waardoor het ferritine hoog blijft. Wat ook een rol kan spelen is, dat wij in de Westerse wereld vaak meer eten dan we verbranden. Dit leidt tot leververvetting en daarmee krijg je een lichte ontsteking van de lever, wat het ferritine doet stijgen. Zou je dan echter aderlaten, dan zakt het Hb en weet je dat het niet aan een teveel aan ijzer ligt.

HOE OPSPOREN?

Het klinisch beeld van hemochromatose laat aspecifieke klachten zien die bij vele ziektebeelden kunnen passen. Men moet dus eigenlijk verder kijken.

Komen de eerder genoemde symptomen ter sprake dan is het verstandig om achtereenvolgens nader bloedonderzoek te doen naar:

- Serum ijzer, transferrine en transferrineverzadiging
- Serum ferritine
- Hemochromatose genen
- Indien er aanwijzingen voor zijn verder onderzoek

Een leverbioptie is in normale gevallen niet nodig voor de diagnose. Dit wordt alleen gedaan als iemand niet homozygoot/compound blijkt te zijn (als alternatief kan een MRI gemaakt worden) en/of als er sprake is van bijkomende ziektebeelden (leverontstekingen/hoog alcoholgebruik) en om een prognose te bepalen bij een ferritine > 1000 en/of (ALAT) > 2x normaal waarde (alanineaminotransferase (ALAT) is bloedonderzoek om leverbeschadiging te detecteren).

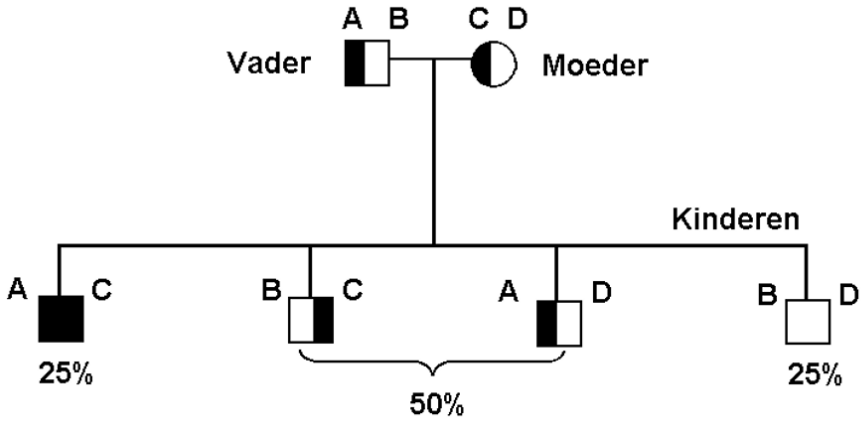
Als we naar de genen kijken, blijkt dat in de Westerse wereld 1 op de 10 mensen drager is. In figuur 14 is de kaart van de verspreiding van hemochromatose in West Europa te zien. Echter slechts bij 1-10% van de mensen die beide genen hebben, komt de ziekte tot uiting, d.w.z dat men ook daadwerkelijk ijzer gaat stapelen.

figuur 14 – kaart van de verspreiding van hemochromatose in West Europa

Als de ziekte eenmaal in een familie tot uiting komt, dan hebben die familieleden kennelijk ook de genen erbij, die het tot uiting làten komen. Maar er zijn ook families, waarbij de ziekte bij niemand tot uiting komt, zij hebben bepaalde genen dus blijkbaar niet. Men vermoedt dat een foutje mede in de ijzerregulerende hormonen hierbij wellicht een rol speelt, maar daar is nog niet voldoende inzicht in.

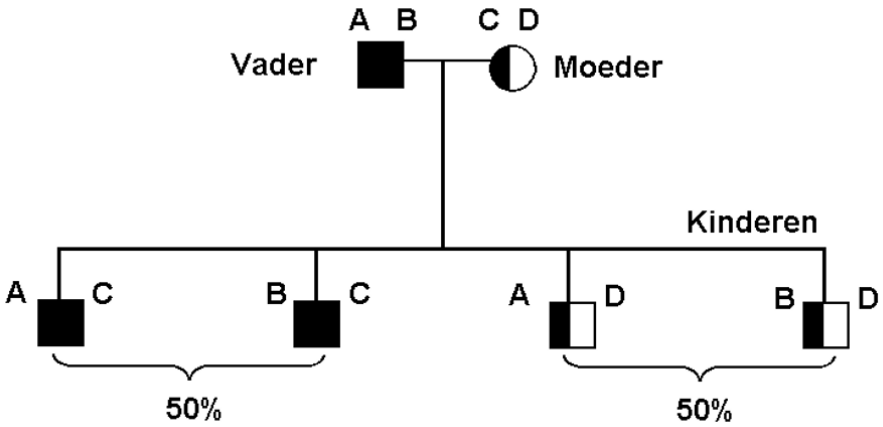
Om de ziekte te krijgen, hangt simpel gezegd af van wat men mee krijgt van thuis. Een homozygoot heeft van zowel vader als van moeder een fout gen meegekregen. Een heterozygoot heeft alleen van vader of van moeder een fout gen meegekregen.

Zijn vader en moeder beide drager (heterozygoot) zoals te zien is in figuur 15, dan hebben de kinderen ca. 25 % kans om homozygoot te zijn en de ziekte te krijgen.



figuur 15 – erfelijkheidsschema vader en moeder heterozygoot

Is een van de twee echter homozygoot en de ander drager, dan is de kans 50/50 of men de ziekte heeft of drager is. Dit is te zien in figuur 16. Zijn beide ouders homozygoot, dan hoeven de kinderen niet getest te worden, zij zijn dan 100% zeker ook homozygoot.



figuur 16 -erfelijkheidsschema vader homozygoot en moeder heterozygoot

Als de ziekte tot uiting komt in een familie, wordt familieonderzoek aangeraden, om door middel van bloedonderzoek naar ijzerstapeling en eventueel DNA onderzoek diegenen op te sporen die de ziekte ook hebben en zo eventuele klachten en orgaanschade (zoveel mogelijk) te voorkomen.

Zijn bij eerstegraads familieleden de ijzerverzadiging en ferritine verhoogd, dan moet met behandeling gestart worden. Is iemand homozygoot, maar zijn ijzerverzadiging en ferritine niet verhoogd, dan is het verstandig regelmatig de ijzerstatus te testen om te voorkomen dat deze persoon ijzer gaat stapelen. Indien men pas gaat testen als er klachten zijn, is men vaak al te laat, dan kan er al schade zijn en kan bovendien het ferritine al zo hoog zijn dat men met een onttrekkingsfase moet beginnen. Begint men bijv. zo rond de 30 met een paar maal per jaar bloed geven/aderlaten, dan voorkom je zowel stapelen als ook de klachten.

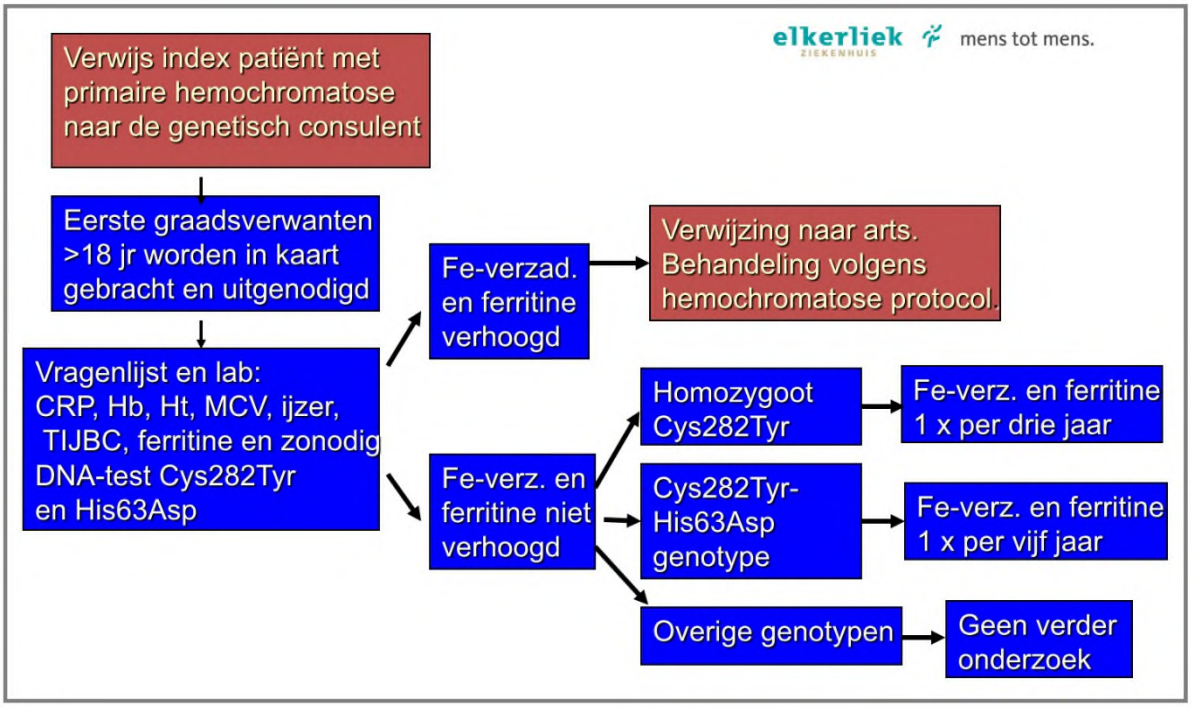
ONDERZOEK NAAR HEMOCHROMATOSE

Dr. Jacobs heeft in samenwerking met het UMC St Radboud, Nijmegen (coördinatie centrum) -Ziekenhuis Atrium, Brussum - AZG, Groningen en UMCU, Utrecht de HEFAS studie (HEmochromatose FAmilie Studie) opgezet en daarbij onderzoek gedaan naar het voorkomen van primaire hemochromatose (PH)en bijpassende klachten in families van homozygote PH patiënten.

Er stonden bij dit onderzoek drie vragen centraal:

1. Is er een gezondheidsprobleem in de HH families?
2. Is er een relatie tussen de erfelijke aanleg en de ijzerwaarden? (bep. risicogroepen?)
3. Is er een relatie tussen de erfelijke aanleg en overlijden? (bep. risicogroepen?)

De families werd gevraagd een vragenlijst in te vullen m.b.t. gezondheid en ziekte, hemochromatose - kennis hierover en behandeling - en de impact van hemochromatose - in je sociale omgeving, wat doet het met je. Eventueel werd bloed afgenomen, en werd familiescreening en/of counseling aangeboden.

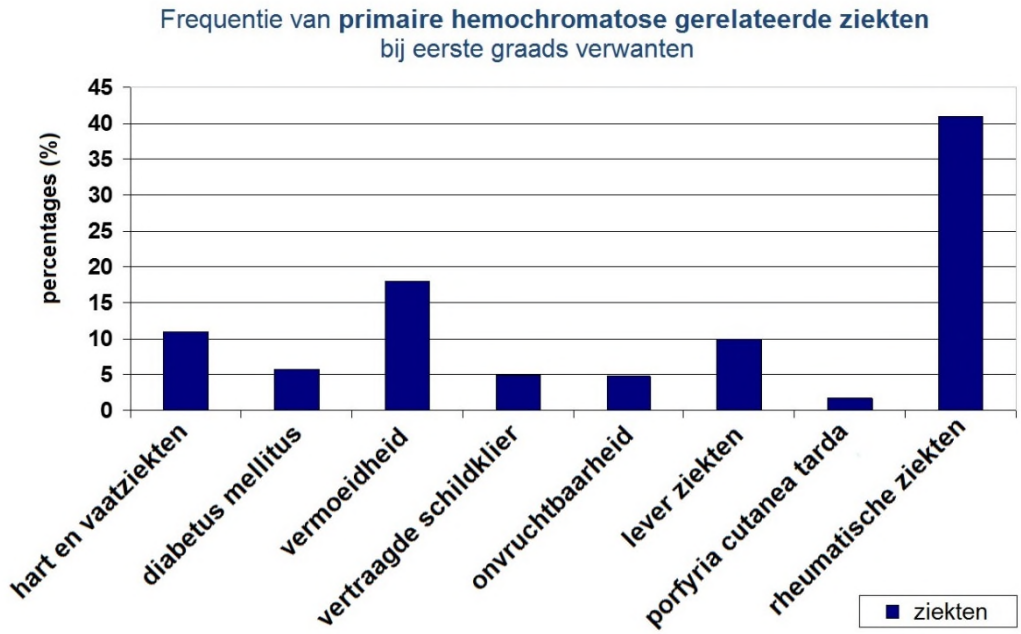


figuur 17 – familie onderzoek HEFAS

De voornaamste conclusies zijn de parameters die iets zeggen over de ontwikkeling van ijzerstapeling bij eerstegraads familieleden van families bij wie primaire hemochromatose tot uiting is gekomen.

De belangrijkste parameter is het gentype (C282Y/C282Y and C282Y/H63D). Daarbij speelt waarschijnlijk nog meer een rol, maar daar is nog niet voldoende inzicht in. Dan is bij mannen het risico om de ziekte te krijgen iets hoger dan bij vrouwen. En tot slot zegt ook de familiegraad iets over de kans om de ziekte daadwerkelijk te ontwikkelen - een achternichtje of -neefje heeft minder risico dan de broers en zussen.

De grafiek van figuur 18 laat zien welke ziekten het meeste voorkomen. Deze ziekten kwamen meer voor bij familieleden met beide genen dan bij hen die alleen drager zijn. Vergeleken met mensen zonder genen, gaven degenen met genen aan, dat ze bepaalde ziektes hadden waar mensen zonder genen zeiden dat ze geen ziekten hadden.

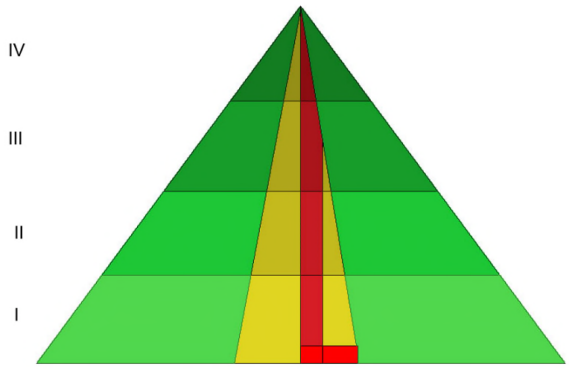


figuur 18 – frequentie ziekten gerelateerd aan primaire hemochromatose

VROEGTIJDIGE HERKENNING! → SCREENEN

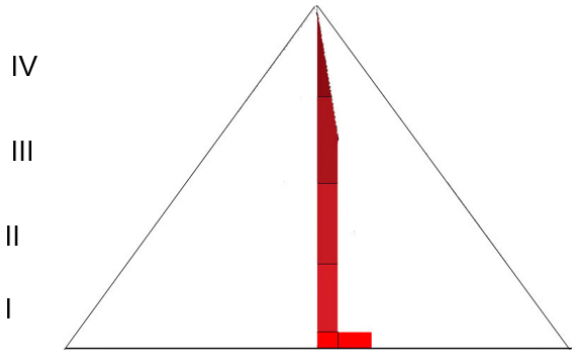
Om vroegtijdig hemochromatose patiënten te ontdekken kan men aan screening denken. In figuur 19 is in de totale driehoek de hele bevolkingspopulatie afgebeeld met in het rode deel de hemochromatose patiënten.
Screening kan op verschillende manieren plaatsvinden:

- Screenen o.b.v kliniek
- Populatie screening
- Familie screening



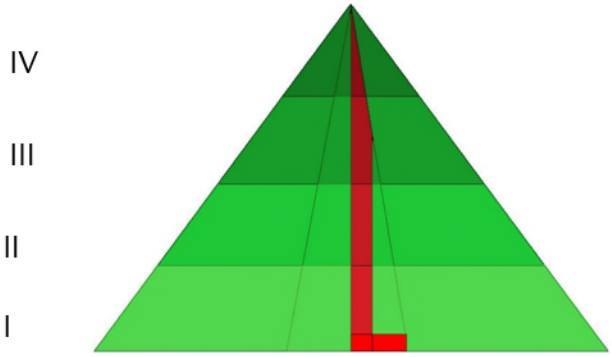
figuur 19 – screening om op tijd hemochromatose patiënten te ontdekken

Screenen o.b.v kliniek
Het nadeel van screening o.b.v. kliniek is dat deze volgens het Nederlandse Medische Journal (*The Netherlands Journal of Medicine 2005:63(6);22-31*) vaak slecht wordt uitgevoerd. In figuur 20 is te zien dat hiermee, mits goed uitgevoerd, wel alle hemochromatose patiënten kunnen worden ontdekt voordat schade is ontstaan.



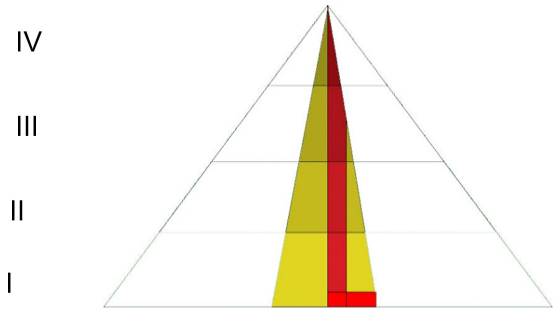
figuur 20 – screenen o.b.v. kliniek

Populatie screening
Een alternatief is om de gehele bevolking via een DNA onderzoek te screenen op hemochromatose. In figuur 21 is in te zien dat bij bevolkingsscreening de hele bevolking betrokken is. Naast de kosten hiervan is het grote probleem dat hiermee hemochromatose patiënten worden ontdekt, waarvan maar een klein gedeelte ooit problemen zullen krijgen, zo'n 10 tot 30% krijgt maar problemen. Deze personen zijn ineens wel patiënt met alle psychische problemen hiervan.
Bevolkingsscreening is wel geschikt voor ziekten die dodelijk zijn en bij tijdige ontdekking goed behandelbaar zijn.
De conditie waarna gezocht wordt moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn!



figuur 21 - populatie screening

Familie screening
Bij familie screening worden alle naaste familieleden van hemochromatose patiënten via DNA onderzoek gescreend op hemochromatose. In figuur 22 is te zien dat een veel kleiner deel van de bevolking hiermee te maken krijgt. Ook is de kans op hemochromatose die ook problemen veroorzaakt, bij familieleden van hemochromatose patiënten die al problemen hebben veel groter dan bij hemochromatose patiënten waarbij geen problemen optreden.



figuur 22 - familie screening

Vragen;
1- Is er een gezondheidsprobleem in de hemochromatose families?
2- Is er een relatie tussen de genetische predispositie en de ijzerwaarden? (bep. risico groepen?)
3- Is er een relatie tussen de genetische predispositie en de morbiditeit? (bep. risico groepen?)

TOT SLOT UITGELICHT BIJ DE VRAGEN

Er kunnen meer mineralen (bijv. koper, calcium, magnesium) in het lichaam stapelen, als gevolg van verschillende stofwisselings-, lever- of nierziekten.

Er is bij het onderzoek naar hemochromatose gerelateerde ziekten geen verband gelegd tussen hemochromatose en auto-immuunziekten, een redelijk zeldzaam ziektebeeld als Lichen Planus (LP) is niet naar voren gekomen. Als er meerdere LP patiënten met hemochromatose zijn, zou eventueel onderzoek misschien van die kant uit moeten gaan.

Suikerziekte op de ogen hangt niet samen met hemochromatose. Alleen suikerziekte als gevolg van ijzerstapeling in de alvleesklier hoort bij hemochromatose.

Ook tussen Macula-degeneratie en hemocromatose is geen verband aangetoond.

Een van de leden mag niet aderlaten omdat zijn Hb te laag is, terwijl zijn ferritine te hoog is. Hij heeft daarnaast last van wekenlange koortsperiodes, waarvoor (nog) geen verklaring is gevonden. In dit geval zou de koorts mogelijk de veroorzaker kunnen zijn van het te hoge ferritine. Om zeker te weten dat er geen ijzer meer in de lever zit, zou een MRI gemaakt kunnen worden.

Sanquin doet tegenwoordig door het hele land aderlatingen door middel van afarese. Wel zit er een kostenplaatje aan wat nog niet goed is uitgewerkt tussen Sanquin, ziekenhuizen en verzekeraars. Inmiddels is gebleken dat het totale kostenplaatje van flebotomie en afarese ongeveer gelijk is, zij het dat het voor de patiënt over het algemeen veel vriendelijker is.