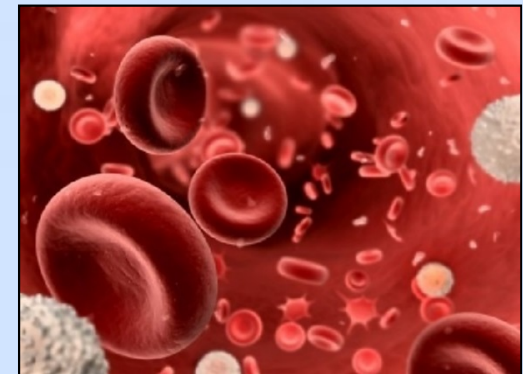


# Leren leven met hereditaire hemochromatose

Dr. Menno van der Waart



# inhoud

- symptomen
  - diagnose
- ijzer in ons lichaam
  - erfelijkheid
  - behandeling
- eten en drinken
  - conclusies

# symptomen

## **Hemochromatose ofwel ijzerstapeling**

- **Komt een patiënt met klachten bij de huisarts**
  - Chronische vermoeidheid én/of
  - Gewrichtsklachten én/of
  - Buikpijn én/of
  - Etc. etc
- **Deze klachten komen voor bij verschillende ziektes**
  - Lyme
  - Q-koorts
  - Reuma
  - .....
  - Hemochromatose
- **Lastige diagnose voor een arts**

## Klachten bij hemochromatose\* (%)

- Niet specifiek, niet eenduidig
- Hemochromatose patiënten en gezonde mensen hebben zelfde soort klachten

| KLACHTEN               | HEMOCHROMATOSE PATIËNTEN<br>(152) | “GEZONDE” MENSEN<br>(22394) |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| verminderde gezondheid | 41,9                              | 41,4                        |
| vermoeidheid           | 27,4                              | 26,5                        |
| gewrichtsklachten      | 36,3                              | 41,6                        |
| buikpijn               | 8,1                               | 9,6                         |
| impotentie             | 26,8                              | 35,9                        |
| hartklachten           | 25,0                              | 25,1                        |
| suikerziekte           | 5,6                               | 8,4                         |
| leveraandoeningen      | 8,1                               | 4,1                         |

\* Beutler *et al.*, The Lancet **359**, 211, 2002

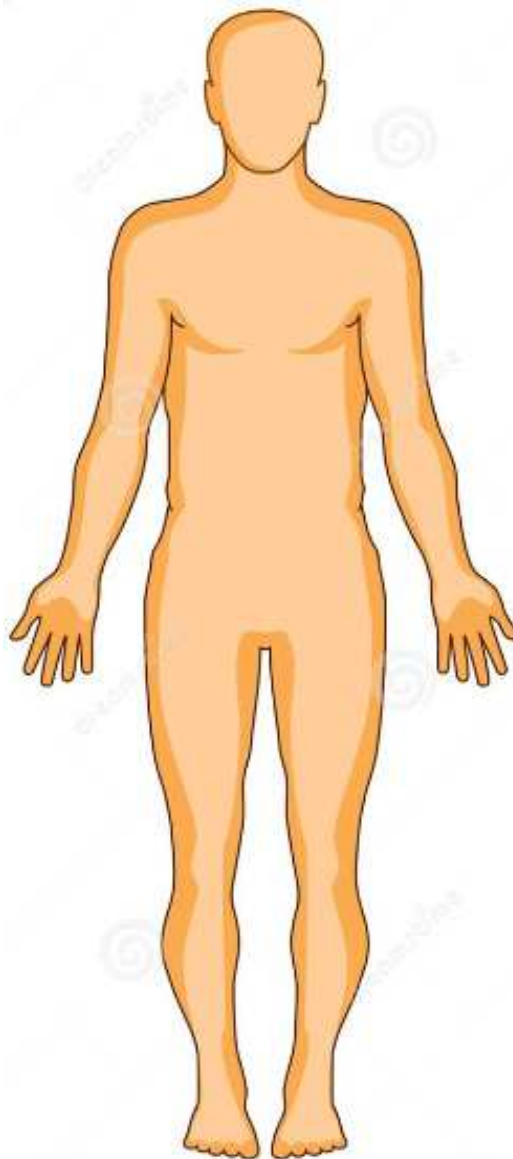
## Klachten bij hemochromatose\* (%)

| KLACHT/ORGAAN   | PATIËNTEN | TOELICHTING               |
|-----------------|-----------|---------------------------|
| hypofyse        | 61        | vermoeidheid              |
| gewrichten      | 64        | artrose, pseudojicht      |
| buik            | 0         | pijn                      |
| Schildklier     | 32        | Verminderde functie       |
| geslachtsorgaan | 56        | libidoverlies, impotentie |
| hart            | 55        | ritme stoornis, hartfalen |
| alvleesklier    | 50        | suikerziekte              |
| lever           | 52        | fibrose, cirrose, kanker  |
| huid            | 0         | Bruinkleuring             |

\* HVN gegevens

## Mogelijk aangetaste organen / gebieden

Schouder ►  
alvleesklier ►  
lever ►  
heup ►  
pols ►



◄ hypofyse  
◄ schildklier  
◄ hart  
◄ huid  
◄ buik  
◄ vingers  
  
◄ knie  
◄ enkel

# diagnose



## Diagnose hemochromatose

- Er worden verhoogde waarden in het bloed gevonden
  - ferritine  $> 300 \mu\text{g/l}$
  - transferrine verzadiging  $> 45\%$
  - ijzer  $> 30 \mu\text{mol/l}$
- Andere oorzaken van verhogingen moeten worden uitgesloten
  - ontstekingen (CRP-bepaling), infecties, metabool syndroom, alcohol, tumoren etc.
- DNA onderzoek: heeft patiënt een dubbele HFE-gen mutatie?
- Soms: leveronderzoek (echo, CT-scan, fibroscan, MRI, biopt)

## Leveronderzoek (1)

### ECHO

- milde, snelle methode
- scan m.b.v. geluidsgolven
- cirrose te zien, fibrose niet
- beperkt bruikbaar



### CT-SCAN

- contrastvloeistof nodig
- scan m.b.v. röntgen in tunnel
- kwalitatieve gegevens



### FIBROSCAN

- milde, snelle methode
- scan m.b.v. geluidsgolven
- meet fibrose
- kwalitatieve gegevens



## Leveronderzoek (2)

### MRI

- contrastvloeistof nodig
- scan m.b.v. magnetisch veld in tunnel
- kwantitatieve gegevens
- beste methode



### BIOPT

- invasief
- kan pijnlijk zijn
- kans op nabloeding
- mogelijke foute interpretatie t.g.v. niet-homogeen verdeelde afwijkingen

## Hereditaire (erfelijke) hemochromatose (HH) - Diagnose

- Circa 1 op de 200 Nederlanders heeft een dubbele HFE-gen mutatie, is homozygoot
- Homozygoten **kunnen** last krijgen van ijzerstapeling
- Slechts 1 op de 10 homozygoten krijgt daadwerkelijk ijzerstapeling (ca. 8000 patiënten in Nederland)
- Onduidelijk waarom penetrantie (daadwerkelijk ijzerstapeling) zo laag is; kennelijk spelen ook andere factoren een rol, zoals andere mutaties, afwijkende suiker- en/of vetstofwisseling, metabool syndroom
- Een dubbele HFE-gen mutatie ontstaat bij overerving van vader **en** moeder
- Ziekteverschijnselen ontstaan bij mannen meestal na 40<sup>e</sup> en bij vrouwen na 50<sup>e</sup> levensjaar; menstruatie beschermt

## Fases bij hereditaire hemochromatose

- Sluimer fase                      wel al ijzerstapeling, maar (bijna) geen klachten
- Diagnose fase                    patiënt komt met klachten bij arts; diagnose wordt gesteld
- Ontijzerings fase                periode van aderlatingen totdat ferritine waarde weer normaal is; het teveel aan ijzer is verwijderd
- Onderhouds fase                levenslang regelmatig aderlaten om ferritine op normaalwaarde te houden; ijzer in het lichaam blijft op juiste niveau



## **Vroegtijdige diagnose is belangrijk**

- Voorkomt of minimaliseert klachten
- Levensverwachting als voor ieder ander
- Patiënt kan maatschappelijk beter blijven functioneren
- Geen negatief effect op carrière perspectief
- Minder zorgkosten voor onderzoek en behandeling
- Geen kans op uitsluiting of verhoogde premies bij verzekeringen en leningen

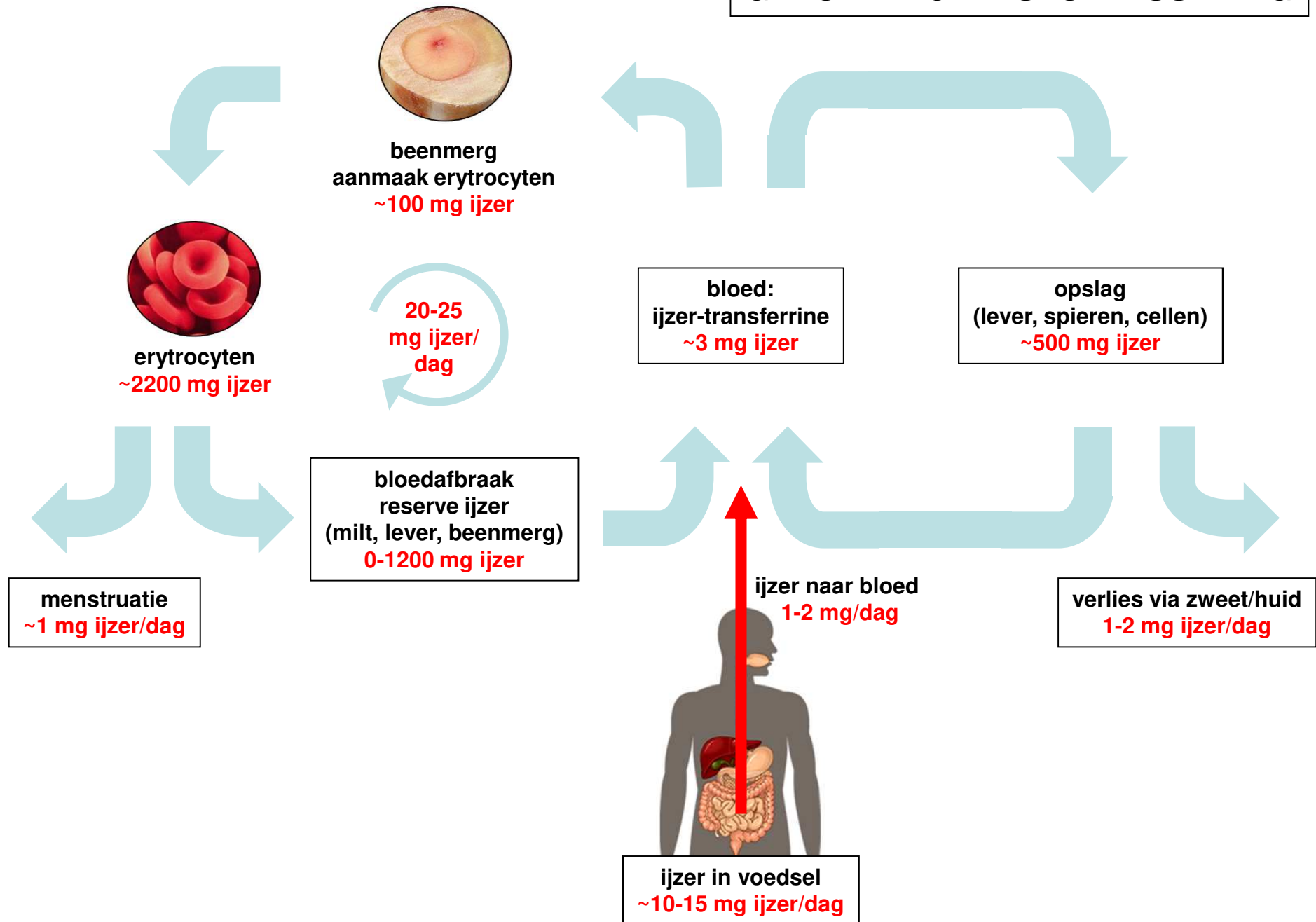
# ijzer in ons lichaam

## De rol van ijzer in ons lichaam

- IJzer is belangrijk, het zit o.a. in:
  - beenmerg, waar rode bloedcellen (erythrocyten) worden gemaakt
  - hemoglobine, een onderdeel van erythrocyten
  - macrofagen, opruimcellen van verouderde erythrocyten
  - bloed, gebonden aan het transporteiwit transferrine
  - weefsels, gebonden aan het opslageiwit ferritine
  - spieren, gebonden aan het eiwit myoglobine
- IJzer wordt uit voedsel via de darm opgenomen
- IJzer wordt vrijwel uitsluitend uitgescheiden via zweet en huid
- Onder “gezonde” omstandigheden wordt net zoveel ijzer opgenomen als uitgescheiden



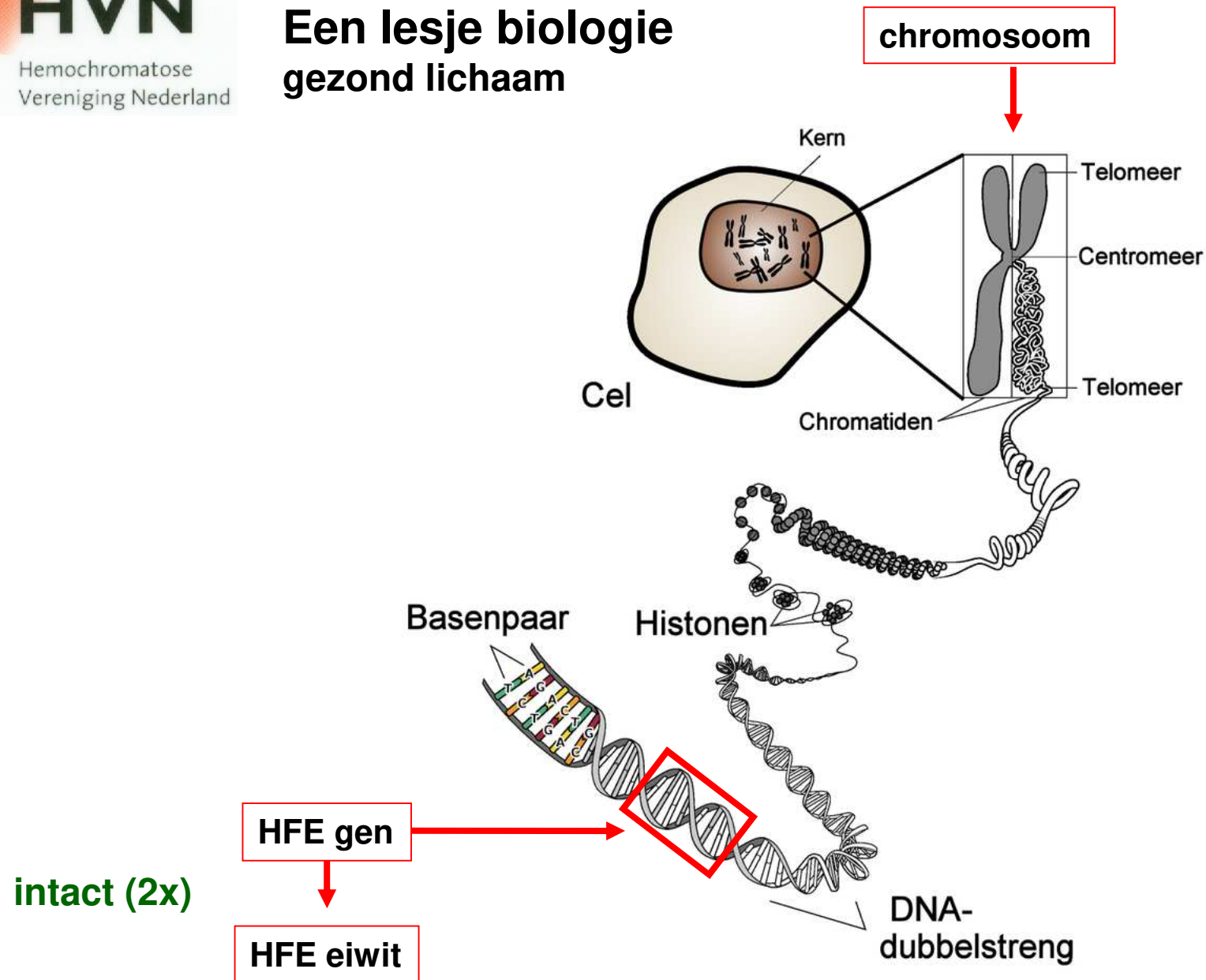
# GEZONDE IJZERSTOFWISSELING



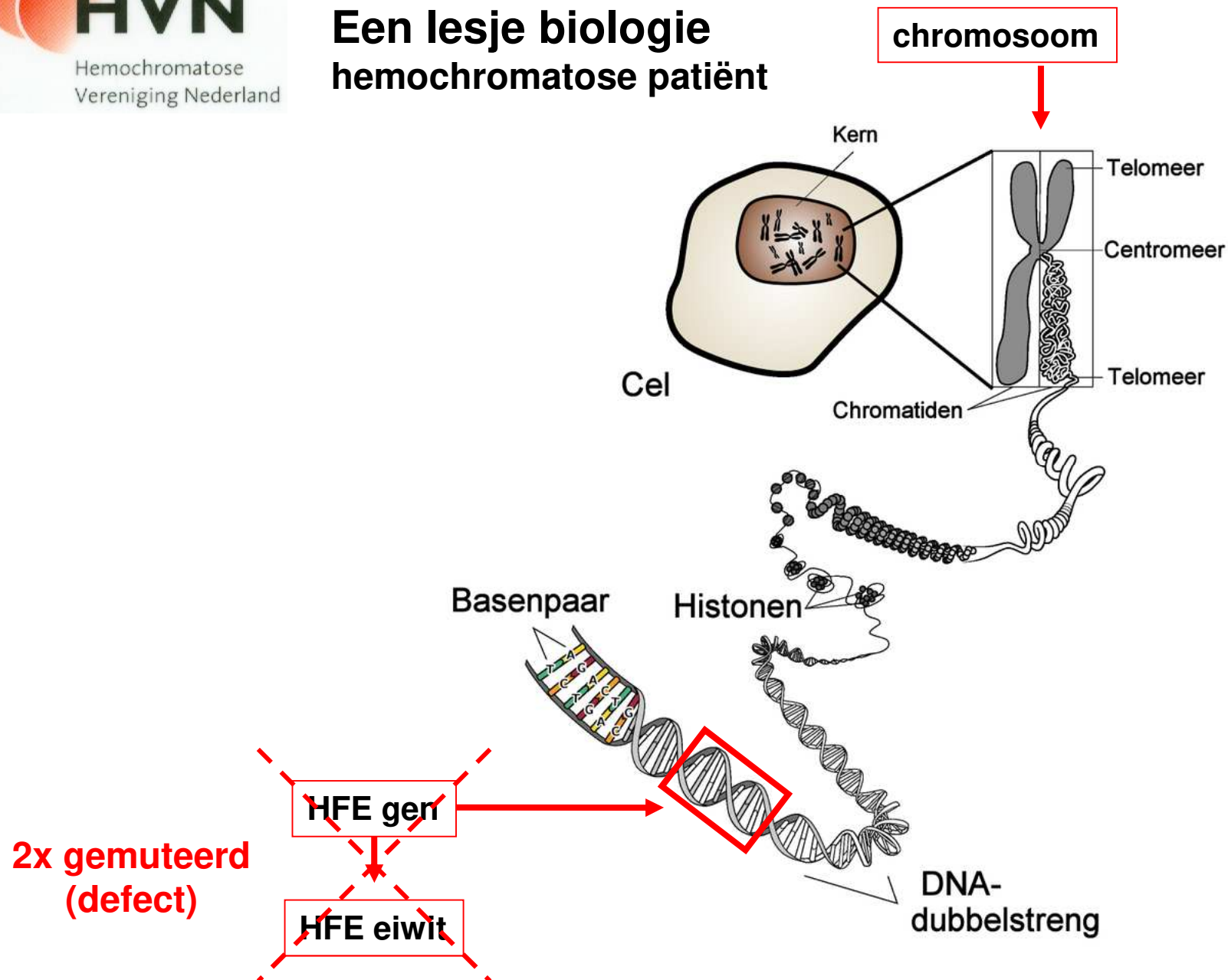
## IJzerstofwisseling bij hemochromatose patiënt

- Er wordt teveel ijzer via de darm uit voedsel opgenomen: 2-5 mg i.p.v. 1-2 mg/dag
- Dat teveel wordt niet uitgescheiden maar in eerste instantie gebonden aan transferrine en ferritine
- Transferrine raakt daardoor oververzadigd: meer dan 45%
- Ferritine wordt extra aangemaakt: stijgt boven 300 µg/l
- Het teveel aan ijzer gaat als “vrij” ijzer circuleren: gevaarlijke situatie
- Het teveel aan ijzer wordt opgeslagen in organen en weefsels
- Organen en weefsels raken door dit ijzer ontregeld: klachten zijn het gevolg
- Orgaanschade **kan** ontstaan bij ferritine waarden boven 1000 µg/l

## Een lesje biologie gezond lichaam



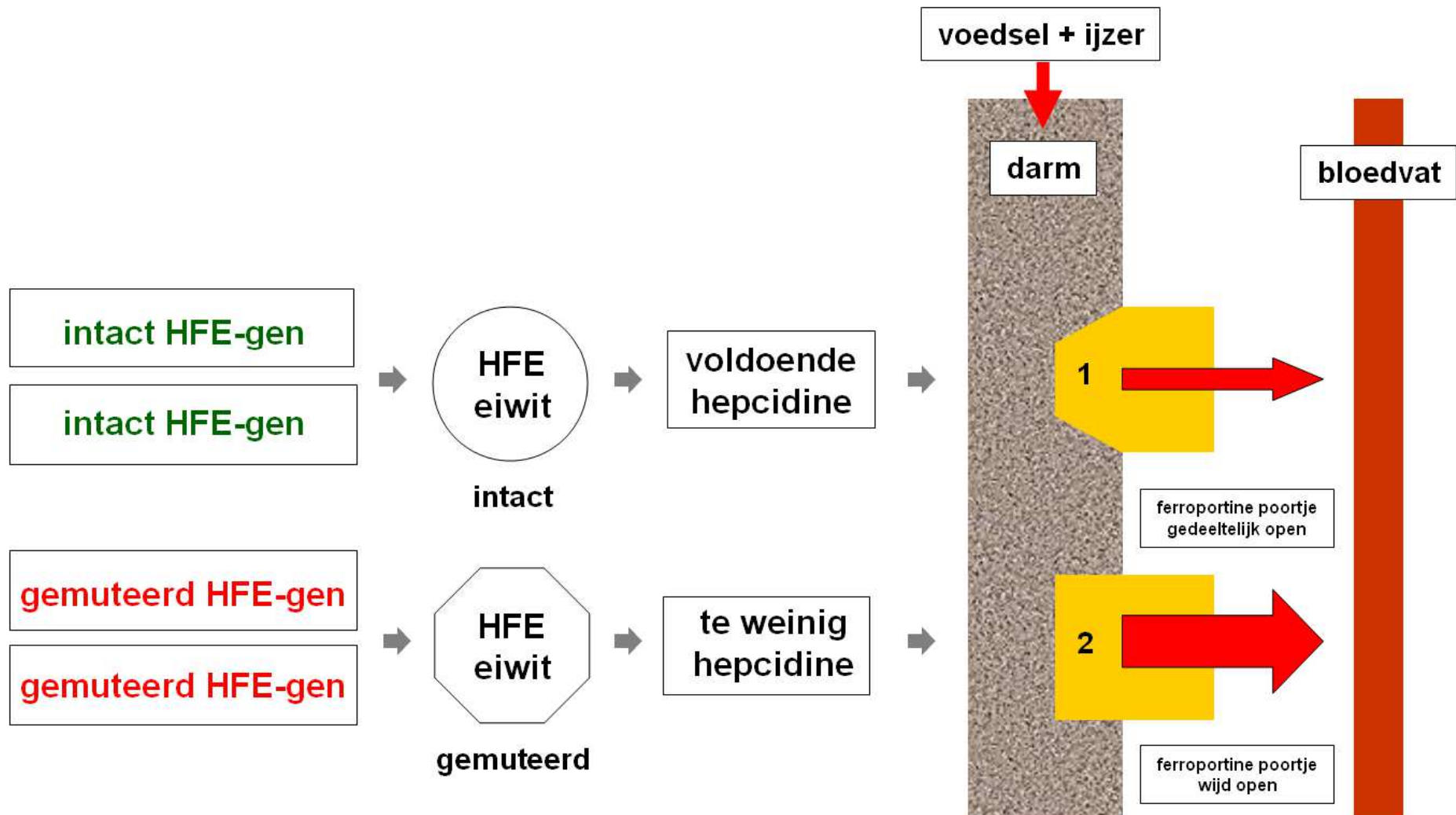
## Een lesje biologie hemochromatose patiënt



## IJzeropname in een gezond lichaam

- IJzeropname staat onder controle van een aantal eiwitten:
  - HFE-eiwit
  - Hepcidine
  - Ferroportine
  - Transferrine
- HFE-eiwit, samen met andere eiwitten, regelen hepcidine aanmaak in de lever
- Hepcidine gaat naar de dunne darm
- In de dunne darm zit ferroportine, een sluisje waardoor ijzer in het bloed komt
- Als teveel ijzer dreigt binnen te komen zorgt hepcidine voor uitschakeling van ferroportine, de sluis gaat dicht
- Bij hemochromatose patiënten is door de dubbele mutatie de hepcidine productie verstoord en blijft de sluis open staan

## Effect HFE-mutatie op ijzeropname



## IJzeropname bij hemochromatose patiënt

- HFE-gen is in beide chromosomen gemuteerd, d.w.z. gewijzigd
- Deze mutatie heet C282Y/C282Y: de patiënt is homozygoot
- Een (zeldzame) variatie is C282Y/H63D; levert milde hemochromatose op
- Door deze mutaties wordt HFE-eiwit veranderd
- Daardoor wordt de hepcidine aanmaak in de lever afgeremd
- Door te weinig hepcidine blijft de ferroportine sluis in de dunne darm open staan
- Daardoor wordt ijzer meer dan nodig opgenomen in het bloed

# erfelijkheid



### ➤ **Primaire (erfelijke) hemochromatose**

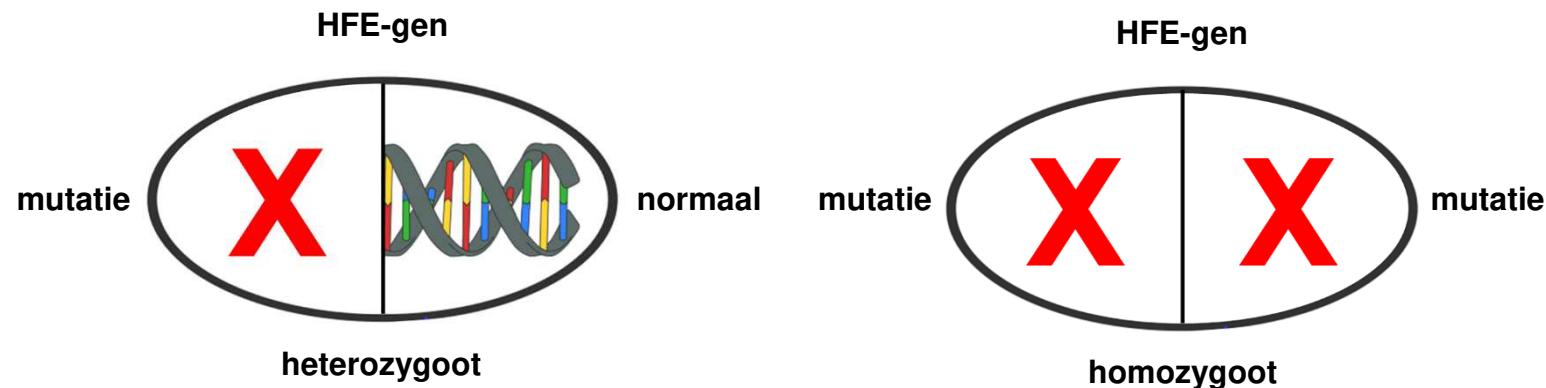
- HFE geassocieerd: C282Y/C282Y of C282Y/H63D
- Niet-HFE geassocieerd: door mutaties in genen die coderen voor hepcidine, ferroportine, transferrine, hemojuveline (leidt tot hemochromatose bij jongeren)
- Een aantal andere, meer zeldzame, ziektebeelden

### ➤ **Secundaire hemochromatose**

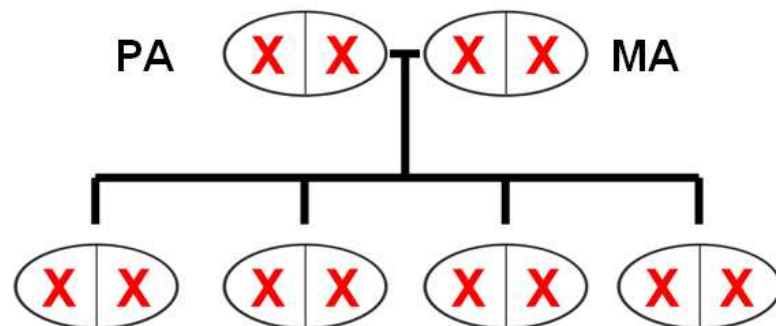
- Stapeling als gevolg van bloedtransfusie vanwege anemie (“bloedarmoede”): problemen met de aanmaak, afbraak of vorm van erythrocyten
- Diverse andere oorzaken: metabool syndroom, chronische leverziektes

## Hoe word je homozygoot?

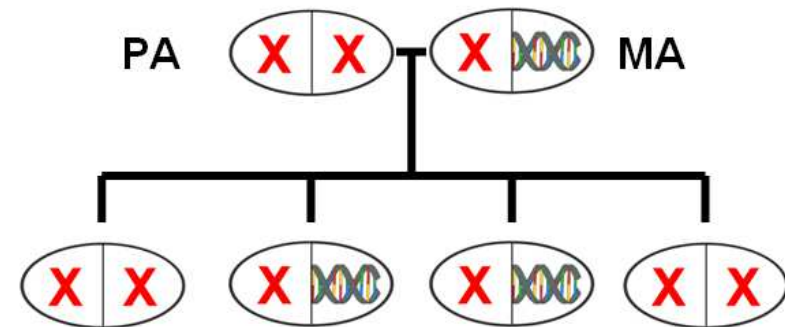
- Door overerving van gemuteerd HFE-gen van vader én moeder
- Deze vorm van overerving heet autosomaal recessief
- Vader én moeder hebben in één of beide HFE-genen een mutatie
- Als er sprake is van één mutatie is de drager “heterozygoot”
- Een heterozygoot (10% van de Nederlandse bevolking) kan zelf nooit hemochromatose krijgen
- Heterozygote ouders kunnen de ziekte wel aan hun kinderen doorgeven



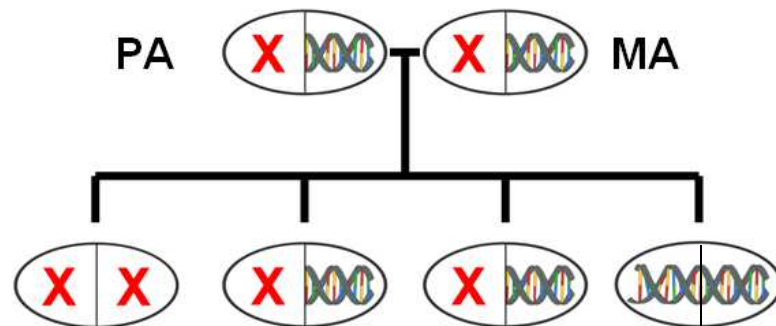
## Overdracht van HFE-mutatie van ouder naar kind



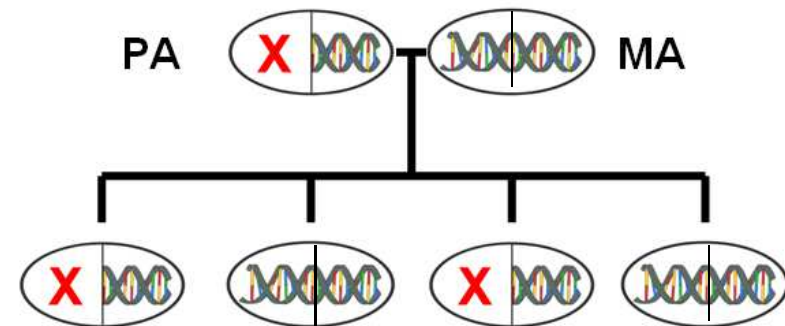
100% kans op homozygoot



50% kans op homozygoot



25% kans op homozygoot



0% kans op homozygoot







## Familiescreening van homozygoten

- DNA onderzoek van partner: indien geen hetero- of homozygotie wordt gevonden lopen kinderen geen risico op homozygotie
- Indien partner wel hetero- of homozygoot is kunnen kinderen homozygoot zijn; na hun 18<sup>e</sup> jaar DNA screening laten doen
- Broers en zussen van homozygoot kunnen óók homozygoot zijn; laat ze screenen
- Ouders, indien nog in leven, kunnen homozygoot zijn; laat ze screenen
- Geïdentificeerde homozygoten controleren op ijzerstapeling (bloedonderzoek); indien geen afwijkingen worden gevonden, bloedonderzoek elke 3 jaar herhalen
- DNA screening gebeurt in gespecialiseerde klinieken door klinisch genetici

# behandeling

## Behandeling van hemochromatose

- Eerste keus: aderlaten (flebotomie), vergelijkbaar met bloeddonatie
- Alternatief: erythrocytaferese, lijkt op nierdialyse
- Maagzuurremmers (protonpompremmers): hebben een remmend effect op ijzeropname
- Verstandig eten en drinken
- In bijzondere gevallen: toepassing van ijzervangers; deze middelen hebben veel bijwerkingen



## Aderlaten: ontijzeringsfase

- Als hemochromatose is vastgesteld wordt z.s.m. begonnen met aderlaten, bij voorkeur wekelijks, evt. om de andere week
- Door aderlaten wordt het teveel aan ijzer uit het lichaam verwijderd
- Per keer wordt (meestal) 0,5 liter bloed afgetapt en daarmee 200-250 mg ijzer verwijderd
- Na elke aderlating maakt het lichaam binnen een paar dagen nieuw bloed aan
- Daarbij wordt gebruik gemaakt van het gestapelde ijzer; de ijzervoorraad daalt, de ferritine waarde daalt ook
- De daling van het ijzer wordt gevolgd aan de hand van de ferritine bepaling
- Het aantal benodigde aderlatingen hangt af van de ernst van de stapeling; meestal een aantal maanden tot soms 1-2 jaar
- Aderlatingen gaan door totdat ferritine tussen 50 en 100 µg/liter is gekomen



## Aderlaten: onderhoudsfase

- Zodra ferritine tussen 50-100  $\mu\text{g/liter}$  is gekomen start de onderhoudsfase
- Sommige artsen houden als gewenste bovengrens 200-300  $\mu\text{g/liter}$  aan, anderen prefereren 100  $\mu\text{g/liter}$
- Als ondergrens wordt meestal 50  $\mu\text{g/liter}$  aangehouden
- In de meeste gevallen is aderlaten 2-3 keer per jaar voldoende, maar soms (veel) vaker



### ➤ **Van te voren Hb gehalte bepalen**

- mannen 8,5 – 10,5 mol/liter
- vrouwen 7,5 – 9,5 mol/liter
- indien te laag: bloedarmoede, aderlaten uitstellen

### ➤ **Bloeddruk voor en na aderlaten meten**

- bij voorkeur 120/80

### ➤ **Overige maatregelen**

- eventueel van te voren aspirine slikken: verdunt het bloed
- van te voren en na afloop extra drinken; 1,5-2 liter/dag
- eventueel paar dagen na aderlaten ferritine waarde laten controleren

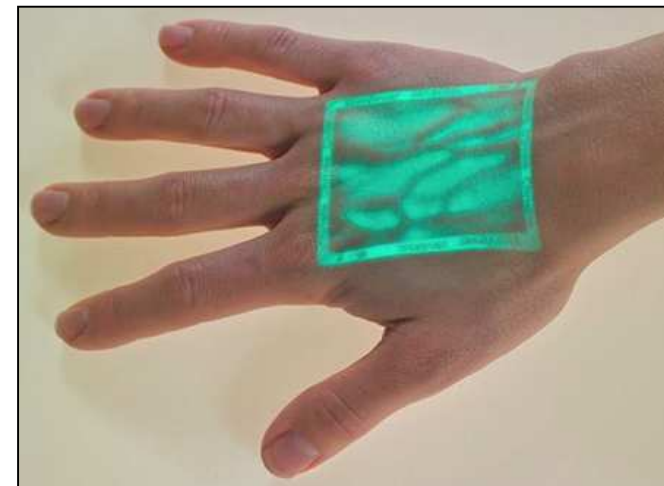
## Aderlaten: behandeling

- Aderlaten gebeurt in het ziekenhuis; kan ook bij de bloedbank
- Patiënt ligt of zit, ter keuze
- Behandeling duurt meestal 15-20 minuten
- Na afloop kan de patiënt direct naar huis
- Huidverdovende crème kan pijnlijk prikken verzachten; arm opwarmen helpt ook
- Bij veelvuldig prikken ontstaat littekenweefsel; dunnere naalden helpen
- Dunne aderen zijn moeilijk aan te prikken; een veinviewer kan helpen
- Gemiddeld wordt een halve liter per keer afgetapt; minder of meer kan, afhankelijk van het lichaamsgewicht
- Patiënt kan zich na aderlaten soms wat slap of moe voelen



## Veinviewer

- M.b.v. infrarood licht worden aderen tot 8 mm onder de huid zichtbaar
- Aanprikken wordt eenvoudiger, kans op misprikken kleiner
- Eenvoudige patiëntvriendelijke techniek



## Erythrocytaferese: alternatief voor aderlaten

- Bloed wordt afgetapt, rode bloedcellen worden verwijderd, rest gaat terug
- Er zijn twee prikken per keer nodig; soms kan met één prik worden volstaan
- Dunne naalden zijn niet mogelijk
- Behandeling langer dan aderlaten
- Door noodzakelijk gebruik van anti-stollings middelen soms bijwerkingen (tintelingen)
- Alleen in gespecialiseerde ziekenhuizen
- Circa driemaal zo effectief als aderlaten



## Effectiviteit van aderlaten vs erythrocytaferese \*

|                        | Aderlaten | Erythrocytaferese |
|------------------------|-----------|-------------------|
| Aantal patiënten       | 6         | 6                 |
| Ferritine start (µg/l) | 1698      | 2842              |
| Ferritine eind (µg/l)  | 104       | 83                |
| Aantal behandelingen   | 28        | 15                |
| Duur (weken)           | 36        | 42                |

\*) Rombout-Sestrienkova *et. al.*, Journal of Clinical Apheresis, ingediend 2016  
Gegevens tijdens ontijzeringsfase

## Effectiviteit maagzuurremmers in onderhoudsfase\*

|                      | aderlaten zonder en met remmers** |     |
|----------------------|-----------------------------------|-----|
|                      | zonder                            | met |
| Patiënten (n)        | 12                                | 12  |
| Leeftijd (jaar)      | 70                                | 70  |
| Aderlaten (per jaar) | 3,2                               | 0,5 |
| Onderzoektijd (jaar) | 3                                 | 3   |

\*) Aerts *et al.*, Clin. Gastroenterology and Hepatology, **14**, 147, 2016

\*\*) Diverse producten; 20-40 mg/dag



# Eten en drinken



## Verstandig eten en drinken

- Een zeer streng ijzer-arm dieet helpt (een beetje): 1-2 aderlatingen per jaar minder
- IJzer in dierlijk voedsel wordt beter opgenomen dan ijzer in plantaardig voedsel
- Vermijd rood en orgaanvlees, neem veel groenten en fruit
- Drink geen vitamine C rijke dranken (sinaasappelsap) bij het eten; zuur stimuleert ijzeropname
- Drink liever thee bij het eten; remt ijzeropname
- Gebruik geen vitamine preparaten met een hoog ijzergehalte
- Beperk het nuttigen van alcoholhoudende dranken
- Maar: blij vooral genieten van het leven!



## IJzer in voedsel (mg/100 g)

- Vlees
  - kippenlever 9,7
  - kip 0,8
- Vis/schelpdier
  - oesters 7,0
  - tonijn 1,9
- Groenten
  - basilicum 9,0
  - spinazie 2,0
  - broccoli 0,6



- Brood
  - tarwezemel 11,5
  - volkoren 2,0
- Fruit
  - abrikozen 4,0
  - aardbei 0,5
- Noten
  - sesamzaad 8,0
  - pinda's 1,9
- Peulvruchten
  - kidneybonen 6,4
  - snijbonen 0,5



# conclusies

## Hemochromatose: toekomstverwachting

- Hemochromatose is een chronische ziekte, het vereist levenslang onderhoud
- Sommige klachten kunnen verdwijnen na ontijzering
  - vermoeidheid
  - buikpijn
  - huidverkleuring
  - milde leverklachten
- Sommige klachten blijven maar worden niet erger
  - hart
  - gewrichten
  - sexuele klachten
  - ernstige leverklachten
- Sommige klachten kunnen verminderen, maar niet altijd
  - suikerziekte
  - leveraandoeningen
- Mits tijdig en goed behandeld is de levensverwachting gelijk aan die van ieder ander

## **Hemochromatose: samenvatting**

- Hemochromatose kent geen specifieke klachten en/of ziekteverschijnselen
- De diagnose wordt vaak te laat gesteld, hetgeen kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen
- Belangrijke indicatoren zijn het ferritine gehalte en de transferrine verzadiging
- Hemochromatose treedt bij mannen meestal na hun 40<sup>e</sup> en bij vrouwen na hun 50<sup>e</sup> levensjaar op
- Behandeling vindt meestal plaats door aderlaten
- Een alternatief voor aderlaten is erythrocytaferese
- Er zijn medicijnen maar met veel bijwerkingen
- Het is een chronische ziekte die levenslange behandeling noodzakelijk maakt
- Mits tijdig en adequaat behandeld is de levensverwachting gelijk aan die van ieder ander