



Dr. Esther MG Jacobs,
Internist-Hematoloog,
Specialist
Ouderengeneeskunde i.o.

BELANGENVERKLARING

Naam: Dr. E. Jacobs
Organisatie: Proteion

Type van verstrengeling/financieel belang	Name van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research	Geen
Ontvangst van honoraris of adviseursfee	Geen
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau'	Geen
Financieel belang in een bedrijf (aandelen of opties)	Geen
Andere ondersteuning (specificatie)	Geen
Wetenschappelijke adviesraad	Geen



IJZER METABOLISME

26

Fe

iron

55.845

Absorptie

Alle weefsels

Levercel

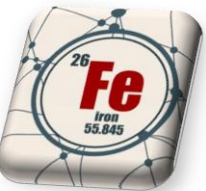
DI-FERIC Transferrine

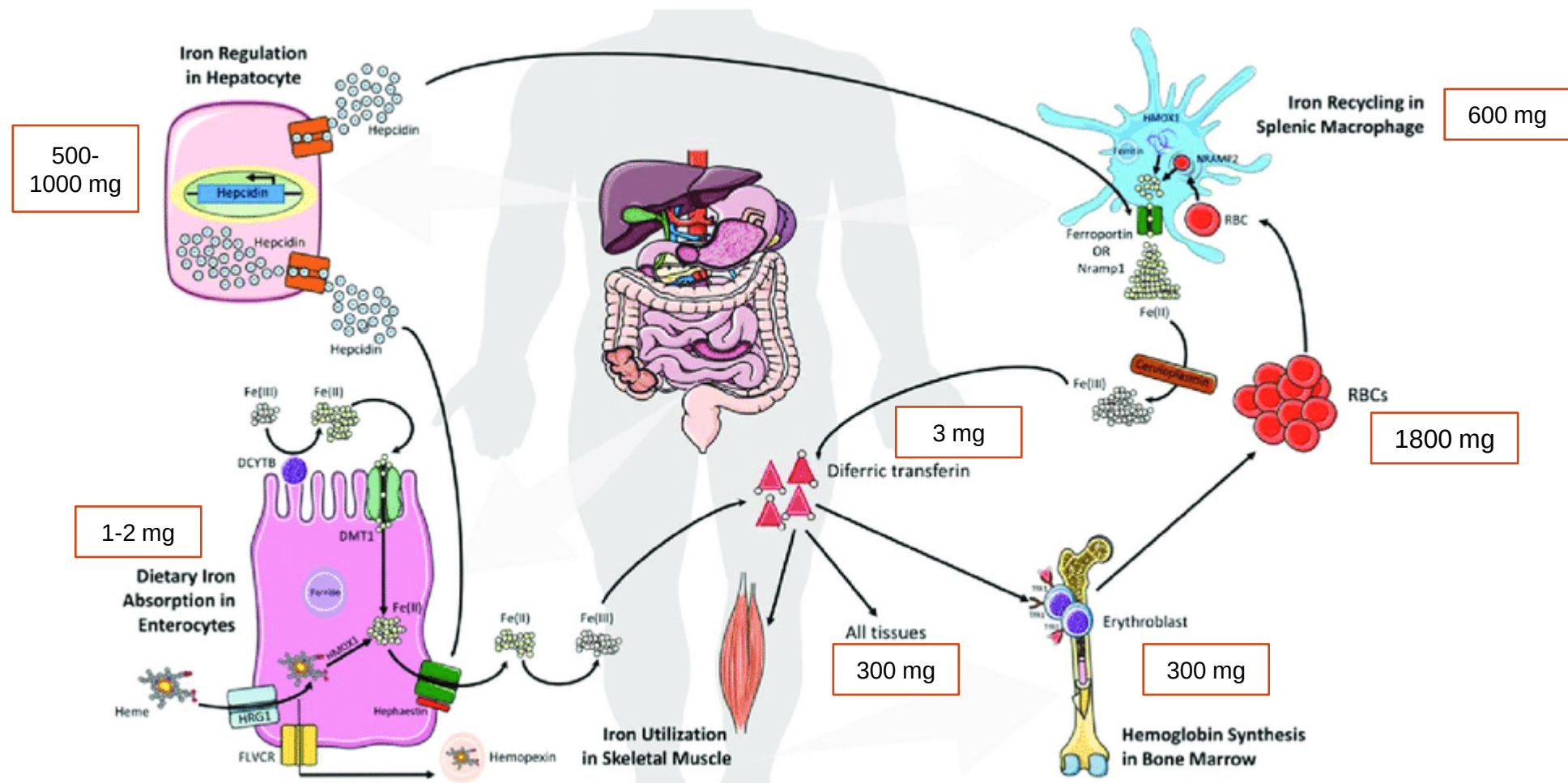
Rode bloedcellen

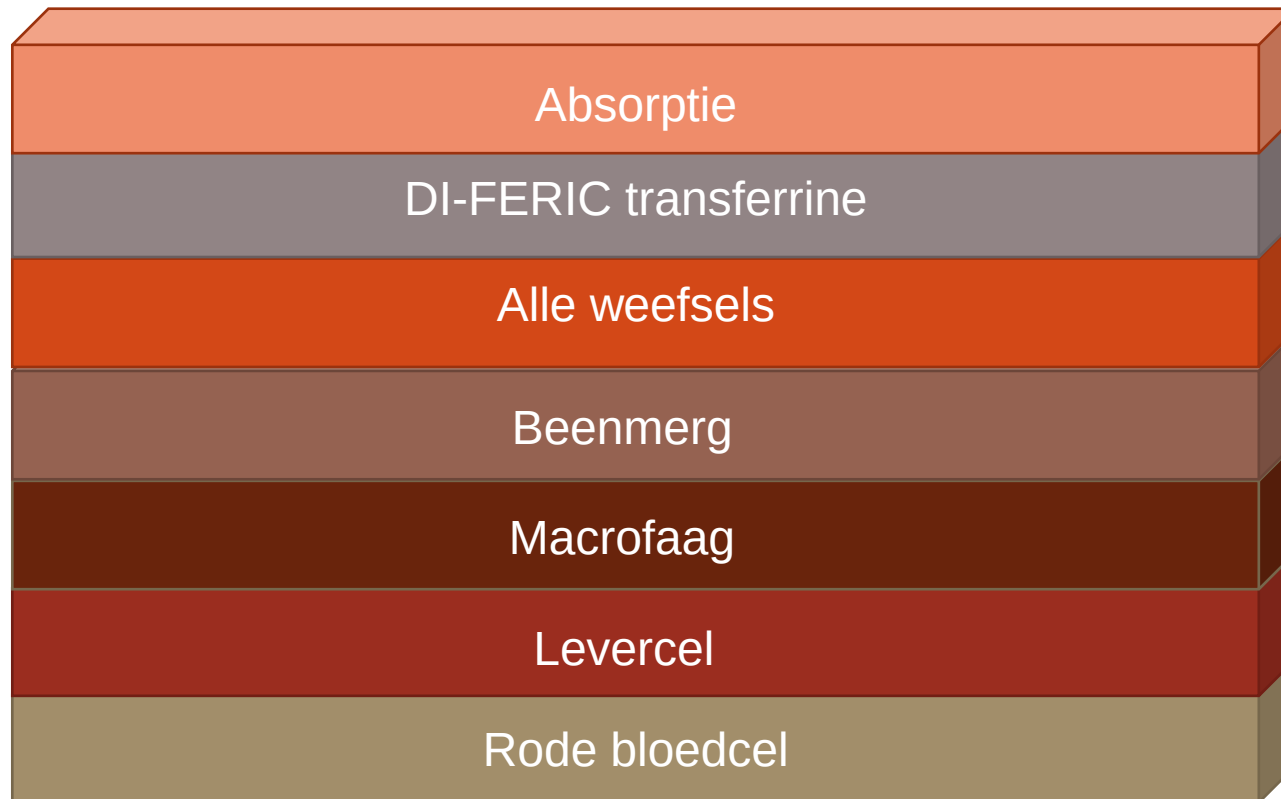
Beenmerg

Macrofaag

Waar is het?



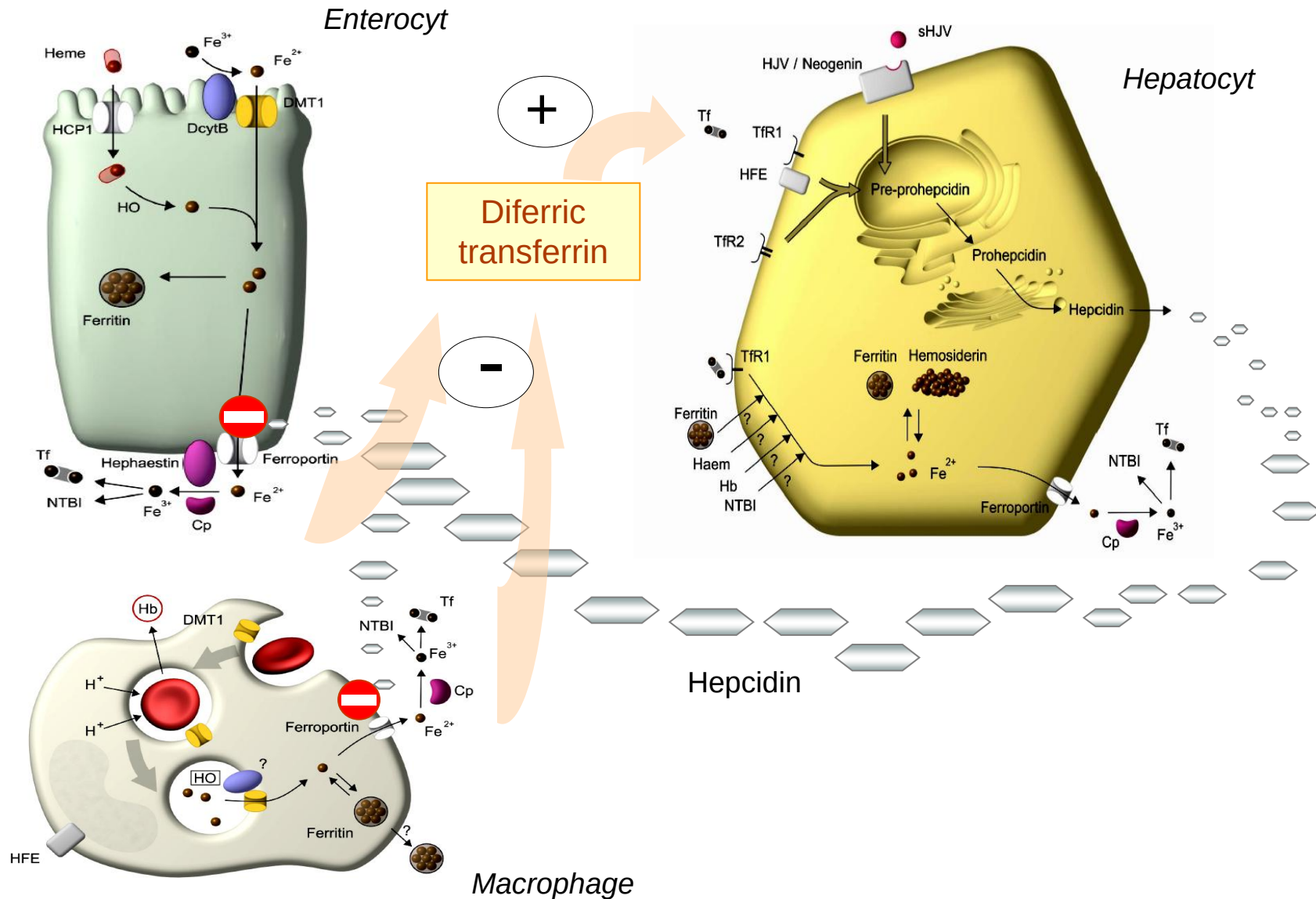




IJzervoorraad



Pathofysiologie; Hepcidin en ferroportin: werking



Swinkels *et al.* Clin Chem 2006; Nemeth *et al.* Science 2004



Hepcidin is de
insuline van de
ijzerhuishouding



HEMOCHROMAT OSE

Fe

iron
55.845

HISTORISCH PERSPECTIE



1713: Lemery
Fe in bloed

1889: von
Recklinghausen
liver staining, iron;
hemochromatosis

1976: Simon
HLA-A

2000 hepcidin,
ferroportin



1865: Trousseau
Trias (DM,
pigmentatie,
hepatomegalie)

1935: Sheldon
aangeboren
ziekte

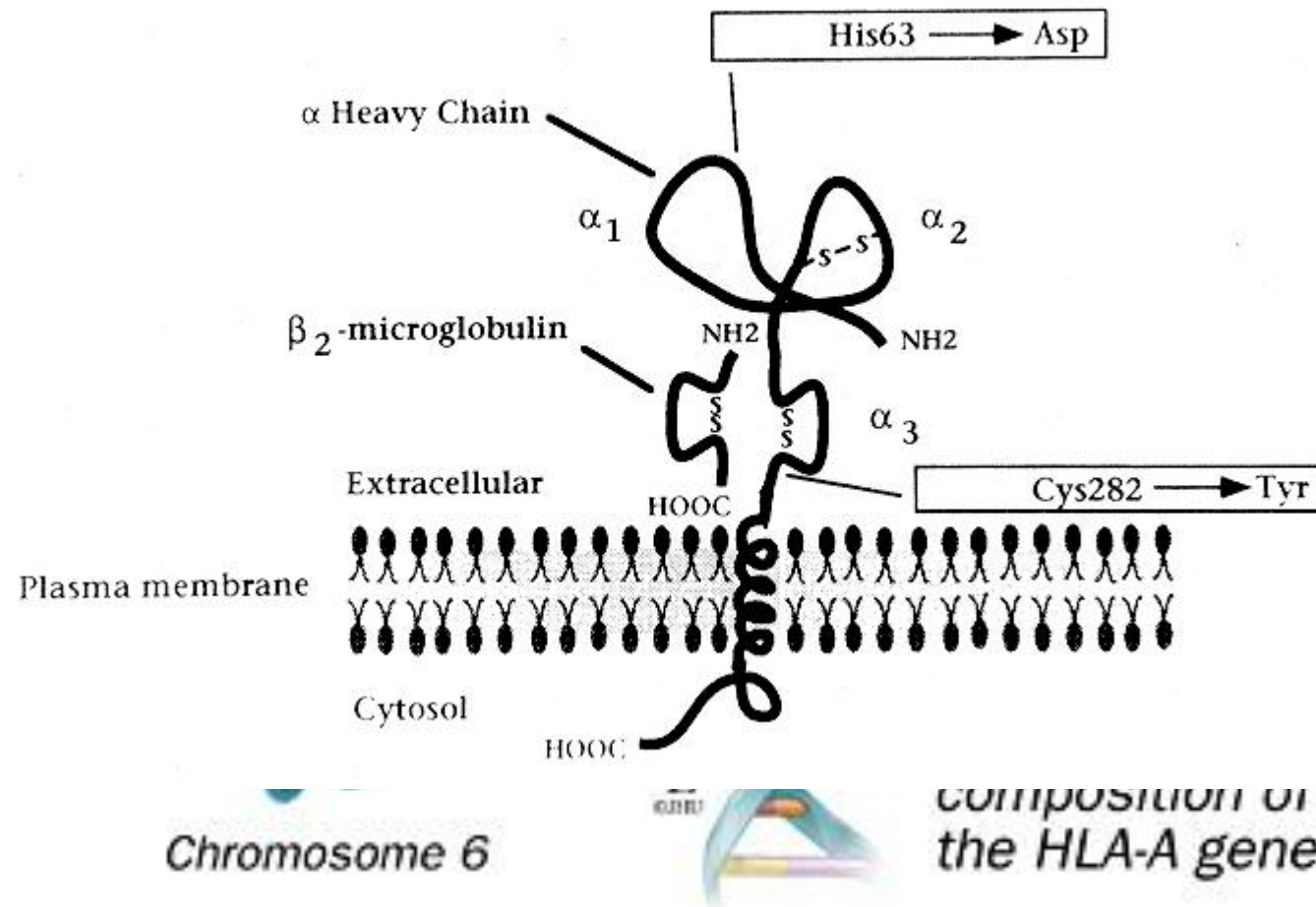
1937:
Laufberger,
ferritine

1947: Laurell
Transferrin

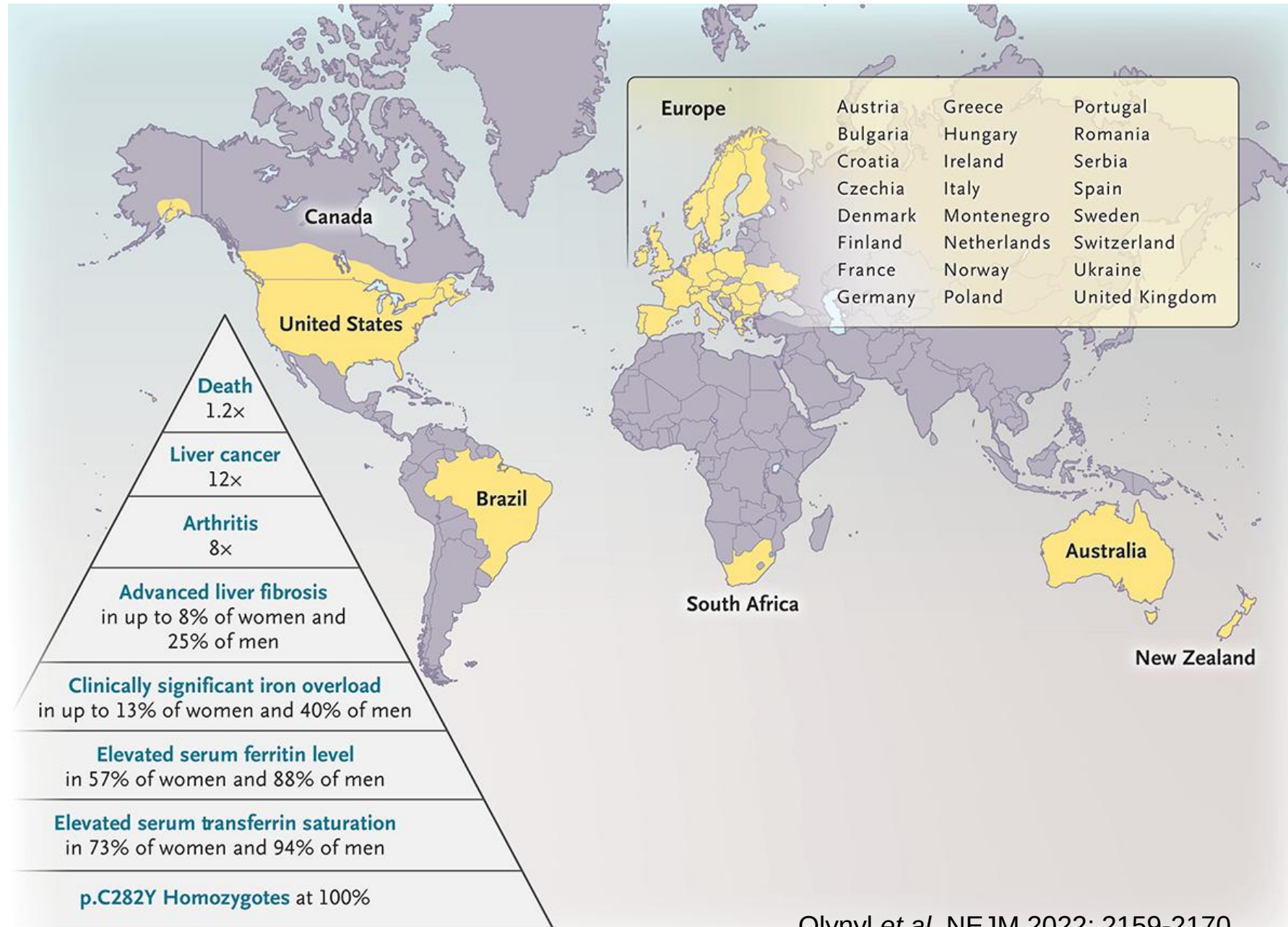
1996: Feder
C282Y



MUTATIE HEREDITAIRE HEMOCHROMATOSE



IRE



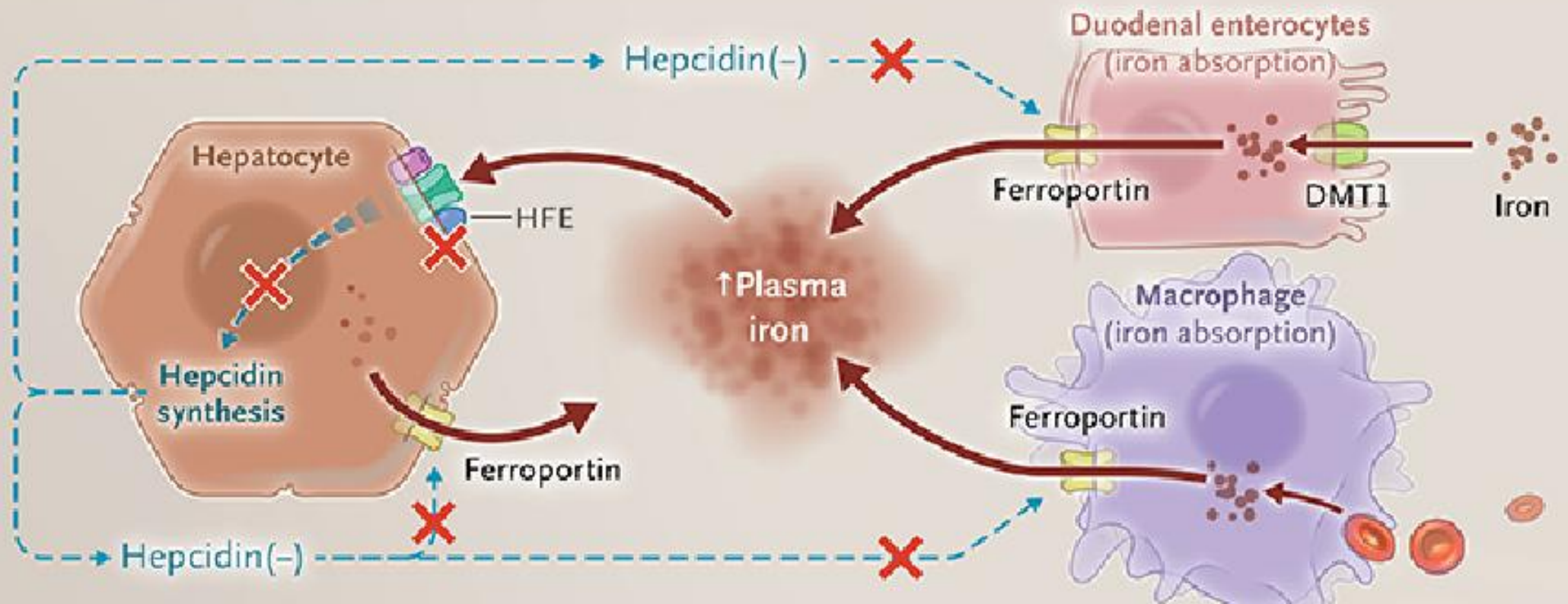
Olynyl et al. NEJM 2022; 2159-2170



WAT GAAT ER MIS?

A

HFE Hemochromatosis





SYMPTOMEN VAN IJZERSTAPELI NG?



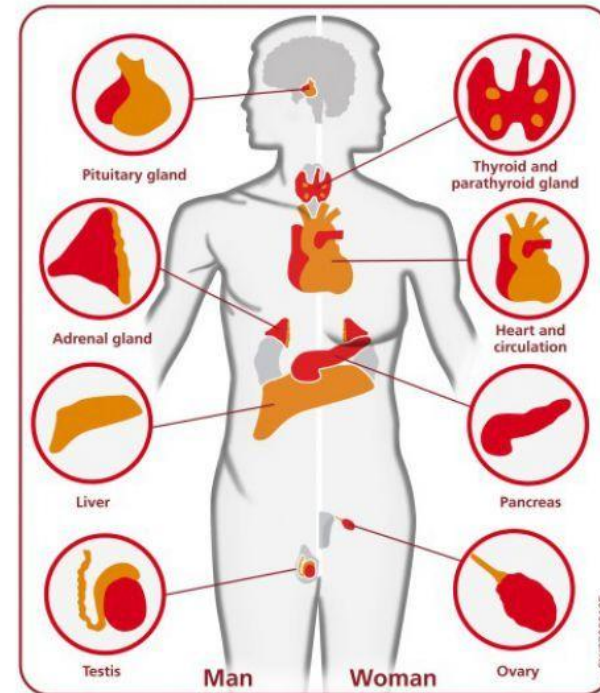
IJZER OVERSCHOT, PRIMAIRE HEMOCHROMATOSE

Moeheid,
Buikklasten,
Gewrichtsklasten,
Diabetes mellitus,
Hart- en vaatziekten,
Impotentie,
Huidpigmentatie

Evidence based?

Combinatie van klachten... denk
aan hemochromatose!

Organs that may be affected by
iron overload



Toxic iron builds up across the body and can cause serious damage to vital organs, including the heart and liver.



WAT IS BEWEZEN? ZIEKTE IN CIJFERS

C2828Y = Cys 282 Tyr homozygoot

- Verhoogde kans op overlijden aan leverkanker i.v.m. leeftijd en sexe gematchte bevolking
- Klinisch significante ijzerstapeling bij 13% vrouw, 40% mannen
- SF > 200 µg/L 57% vrouw
- SF > 300 µg/L 88% man
- STsat >45% 73% vrouw
- STsat >45% 94% man
- Verhoogd risico op voortijdig overlijden voor mannen
- Verhoogd risico op leverkanker voor mannen
- Verhoogde kans op leverfibrose bij 8% vrouw, 25% man
- Athropathie passende bij HH kans 8 maal verhoogd mannen én vrouwen



Start je behandeling
voordat er
orgaanschade is,
dan is er een
normale
levensverwachting



DIAGNOSTI EK, WANNEER?

- Bij klachten, onverklaard, 6 maanden, Europeese origine
- Onverklaarde chronische leverziekte

Dus DNA onderzoek! Toch??



BETEKENIS DNA ONDERZOEK

Homozygoot C282Y:

- 40-50% krijgt biochemisch verhoogde ijzerwaarden
- 20-30% krijgt werkelijk ijzerstapeling
- << 20% ernstige ijzer gerelateerde klachten

Compound heterozygoot:

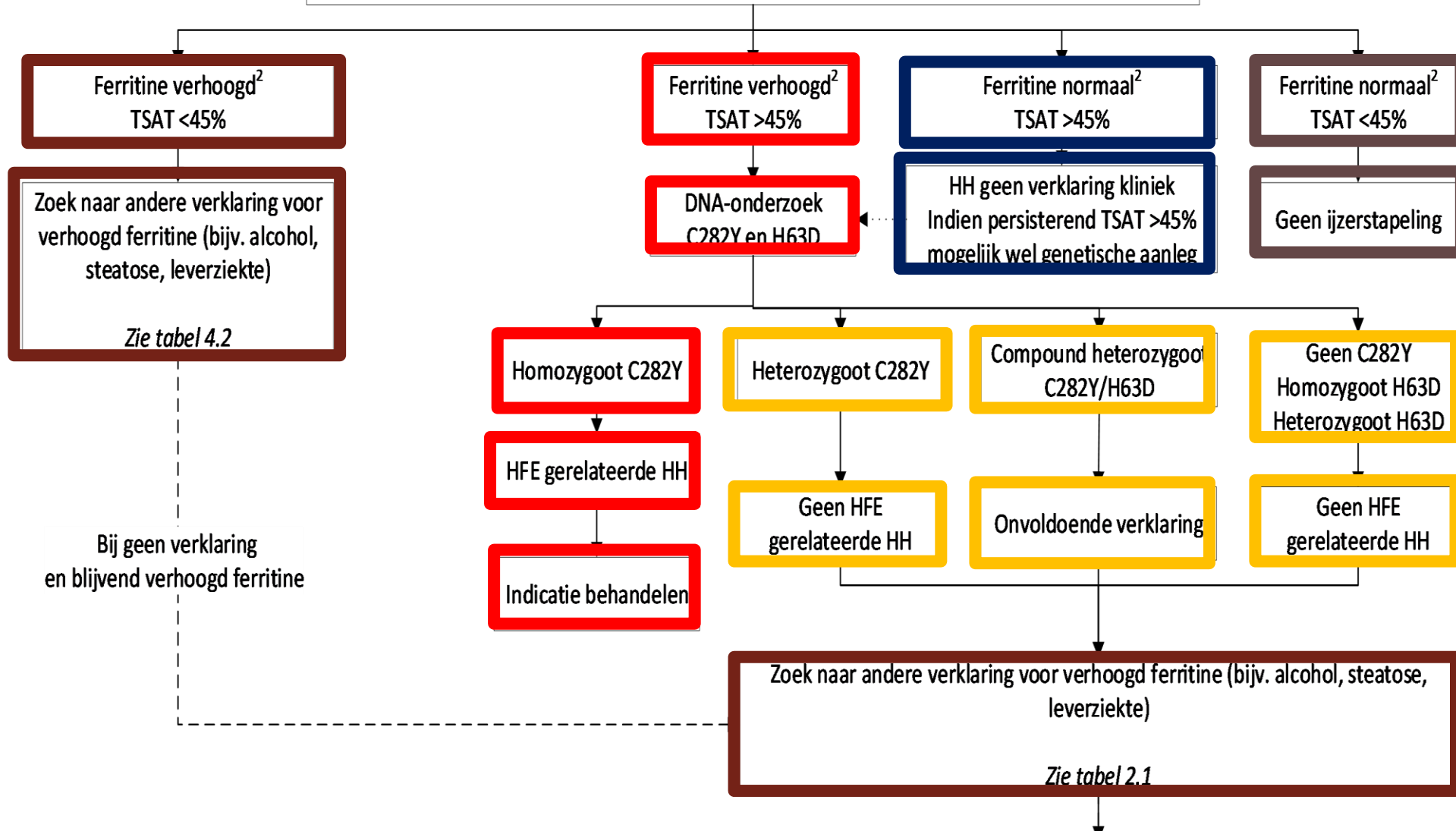
5-10% krijgt werkelijk ijzerstapeling

► Onvolledige penetrantie en wisselende expressie



MAAR DAN

Klinische verdenking hereditaire hemochromatose (geen familiale screening¹)
Deze flowchart is niet van toepassing bij patiënten met anemie



Tabel 4.2. Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TSAT (<45%)

TSAT <45%

Zoek naar
verhoogd
steat

*Serumferritine 300 tot 1000 µg/l**

Metabool syndroom/niet-alcoholische leververvetting

Alcohol

Ontstekingsreactie

Maligniteit

M. Gaucher

*Serumferritine 1000 tot 5000 µg/l**

Alcoholisch leverlijden

Virale hepatitis

Secundaire ijzerstapeling

Multipale bloedtransfusies

Ineffectieve erytropoëse

Ferroportin Type 4A HH (zeldzaam)

Aceruloplasminemie

Hereditaire hyperferritinemie – cataract syndroom (HHCS)

*Serumferritine > 5000 µg/l**

Adult-onset M. Still

HLH/MAS (hemophagocytic lymphohistiocytosis / macrophage activation syndrome)

Fulminant leverlijden

Bij
en blijven

atose,

3-6



Tabel 4.2. Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TSAT (<45%)

TSAT <45%

Zoek naar
verhoogd
steat

*Serumferritine 300 tot 1000 µg/l**

Metabool syndroom/niet-alcoholische leververvetting

Alcohol

Ontstekingsreactie

Maligniteit

M. Gaucher

Bij
en blijven

*Serumferritine 1000 tot 5000 µg/l**

Alcoholisch leverlijden

Virale hepatitis

Secundaire ijzerstapeling

Multipale bloedtransfusies

Ineffectieve erytropoëse

Ferroportin Type 4A HH (zeldzaam)

Aceruloplasminemie

Hereditaire hyperferritinemie – cataract syndroom (HHCS)

*Serumferritine > 5000 µg/l**

Adult-onset M. Still

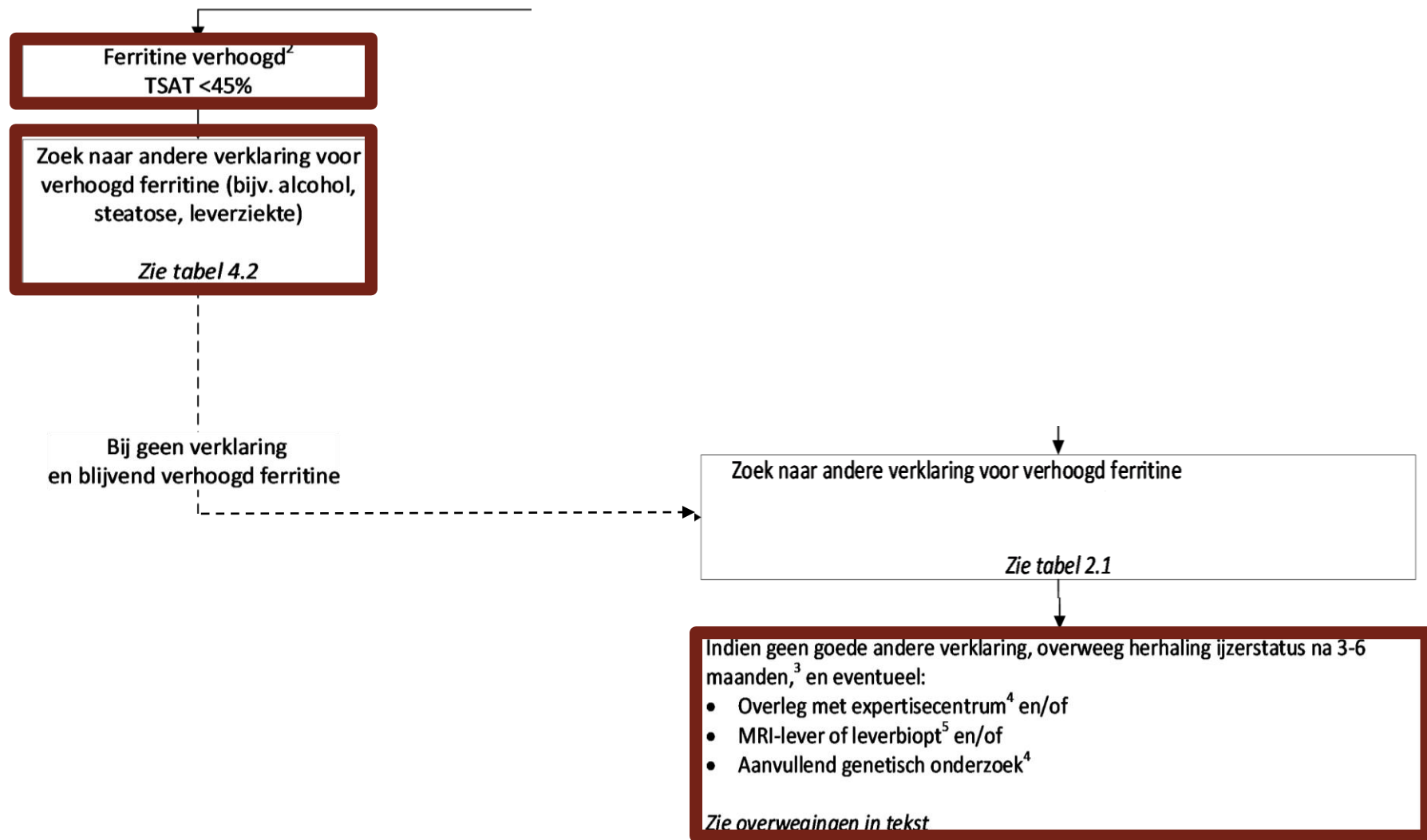
HLH/MAS (hemophagocytic lymphohistiocytosis / macrophage activation syndrome)

Fulminant leverlijden

atose,

3-6

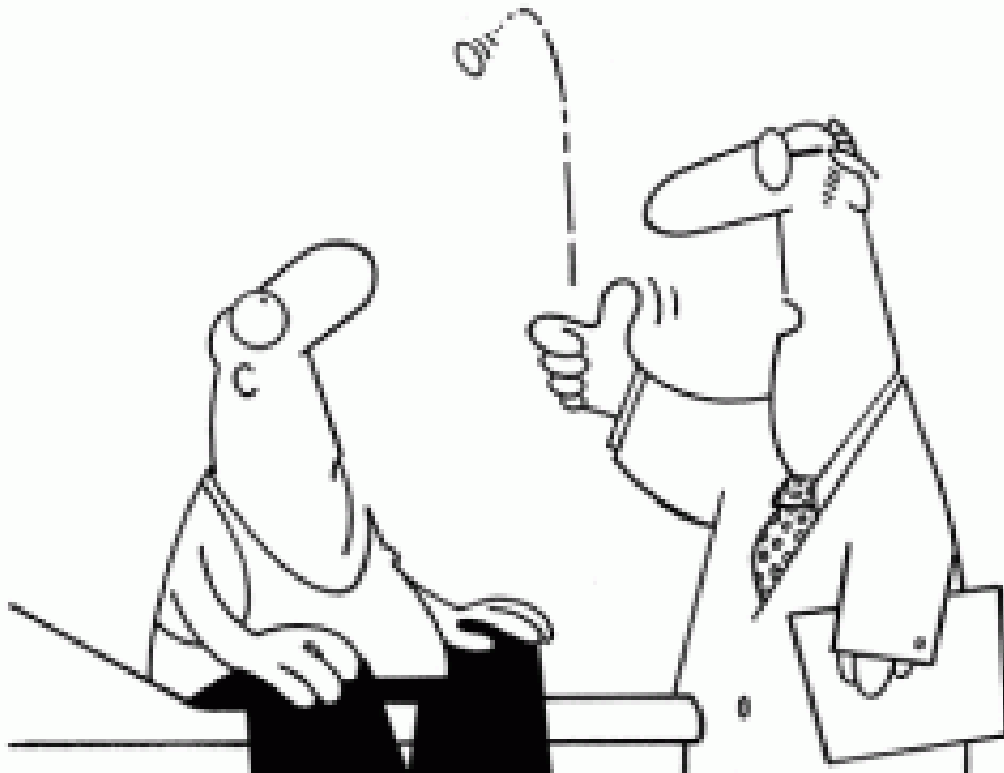




De mutatie alleen is
bewijzend voor de **aanleg**
voor de ziekte
hereditaire
hemochromatose, maar
voorspelt niet de ernst
van ijzerstapeling en
weefselschade



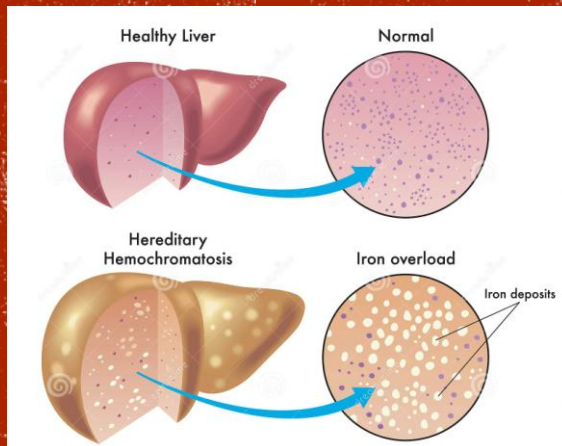
WELKE DIAGNOSTIEK?



- IJzerverzadigingsfractie = TSAT = transferrine verzadiging
 - > 45%
 - nuchter ?
- Ferritine
 - > normaal waarden eigen lab
- HFE mutatie onderzoek
 - Bovenstaande afwijkend



PLAATS VAN MRI



Indien patiënt: biochemische criteria voor een teveel aan ijzer én

- bij DNA onderzoek geen HH heeft én
- geen alternatieve verklaring heeft voor een verhoogde ferritine

Twee mogelijke technieken voor MRI van de lever:

- 1) het meten van signaalintensiteitsratio's (SIR) tussen de lever en de paravertebrale spieren
- 2) het meten van de T2*-relaxatietijd.

In het hart wordt alleen gebruikgemaakt van T2*-metingen.



PLAATS LEVERBIOP SIE

- Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH.
- Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie $> 1000 \mu\text{g/l}$ bedraagt.
- De fibroscan is een non-invasieve manier om leverschade vast te stellen. De fibroscan is niet gevalideerd voor hereditaire hemochromatose.





FAMILIE ONDERZOEK BIJ WIE?

- Alleen de HFE homozygote patiënt of op indicatie



FAMILIE ONDERZOEK BIJ WIE?

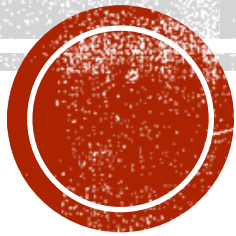
- Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie.
- Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar
- Het DNA onderzoek in de academisch genetische laboratoria kent een tarief van 516,49 Euro (eind 2017).





BEHANDELING





BEHANDELING, ONDERHOUDSFASE



Behandeling:
navigeer op de
ferritine én
transferrine
saturatie





BEHANDELIN
G, ...DUURT
LANG...

ERYTHROCYT AFERESE

- Therapeutische erythrocytaferese is een procedure, waarbij rode bloedcellen worden afgenomen en vervangen door fysiologische zout of eiwit oplossing.
- Per procedure wordt 300-1000 ml erythrocyten verwijderd (aangepast aan bloedvolume van patiënt)
- Er wordt plasma eiwitten, bloedplaatjes en witte bloedcellen teruggegeven.
- De procedure duurt gemiddeld 30 - 45 minuten.



ERYTHROCYTAFERESE

- Erythrocytaferese effectief om teveel aan ijzer te verminderen bij patiënten met hereditaire hemochromatose. Met name in onttrekkingsfase.
- Kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn in vergelijking met aderlaten, ondanks dat de directe kosten van erythrocytaferese hoger zijn.
- Voor het gehele behandeltraject is een verschil in effectiviteit en bijwerkingen met aderlaten niet aangetoond.
- Niet overal beschikbaar; mn bloedbanken en HAGA ZH.
- M.b.t. bloedbanken; behandelovereenkomst afsluiten met het ZH. Specialist blijft verantwoordelijk voor behandeling.



BLOEDDONOR SCHAP?

- Specifieke voorwaarden voor personen met HH
- Aanmelding als donor moet worden gedaan door de behandelend arts
- Donatie kan slechts plaatsvinden in de onderhoudsfase en als het **ferritinegehalte < 100 µg/l** is
- Jaarlijks dient door de behandelend arts een bewijs van voortzetting met een recente ferritine bepaling te worden verstrekt
- De behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle van zijn patiënt
- Voorafgaand aan elke bloedafname wordt de donor door een keuringsarts van Sanquin beoordeeld. Voor criteria zie website Sanquin.



BLOEDDONOR SCHAP?

- Kan het bloed ***niet*** worden gebruikt voor transfusiedoeleinden dan worden de kosten van bloedafname in rekening gebracht bij het ziekenhuis waaraan de behandelend arts die voor de verwijzing verantwoordelijk is, is verbonden.
 - (aderlating €73,20, erythrocytaferese €271,80 prijspeil 2017).



