

Teveel ijzer, niet alleen door DNA?



*Dr Fransien de Boer
Internist-Hematoloog Ikazia
HVN Delft 18 Mei 2018*

Statistiek Hemochromatose

- Noord-Europese bevolking
- 0,5-1,5% homozygoot
- 3,5-15% heterozygoot voor de C282Y mutatie
- 20% heterozygoot voor de H63D mutatie
- 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype
- De C282Y mutatie komt niet voor in individuen van Aziatische, Indische, Afrikaanse en Australische origine
- Bij mannen in de vierde decade en bij vrouwen in de vijfde decade

Verschuinselen Hemochromatose

3

- Vermoeidheid
- Gewrichtsklachten
- Leverfunctiestoornissen

Laat;

- Diabetes
- Hartklachten
- Hormonale stoornissen
- huidverkleuringen

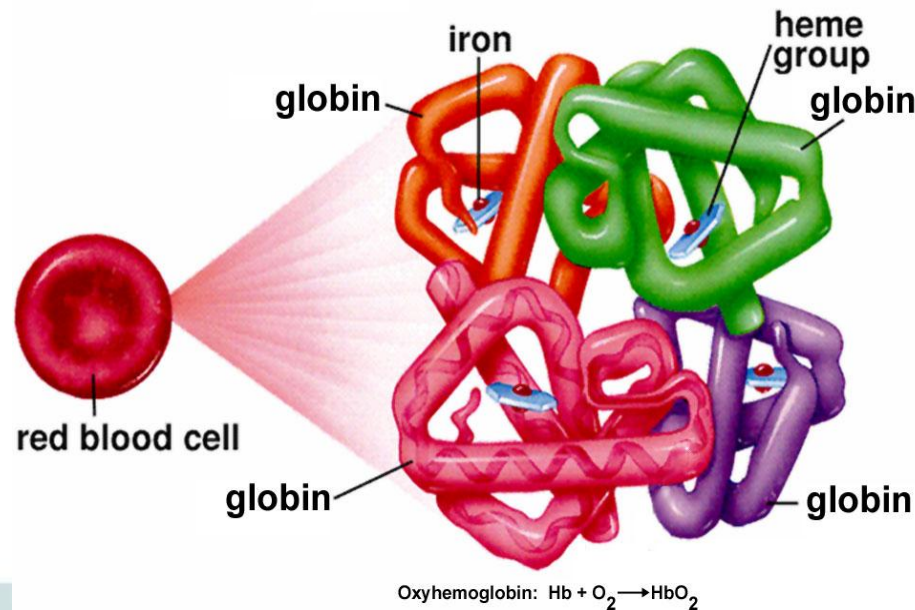
In top 10 klachten bij huisarts

- Vermoeidheid
- Gewrichtsklachten
- Leverfunctiestoornissen
- Diabetes
- Hartklachten
- Hormonale stoornissen/libido

Rol van ijzer in het lichaam

5

Zuurstoftransport: hemoglobine en myoglobine



Rol van ijzer

- *Elektronenoverdracht en katalyse tijdens oxidatief metabolisme/stofwisseling*
- *DNA-synthese (opbouw erfelijk materiaal)*
- *Detoxificatie in de lever: o.a. cytochroom P450*
- *Synthese van neurotransmitters (zenuwoverdrachtstoffen)*
- *Bactericide werking*
- *Zuurstof transport*

Opslag van ijzer

In de vorm van ferritine:

1. ijzeropslag in de lever, de milt, het beenmerg en in kleine hoeveelheden in het bloed (serumferritine)
2. opgeslagen ijzer beschikbaar maken voor transferrine

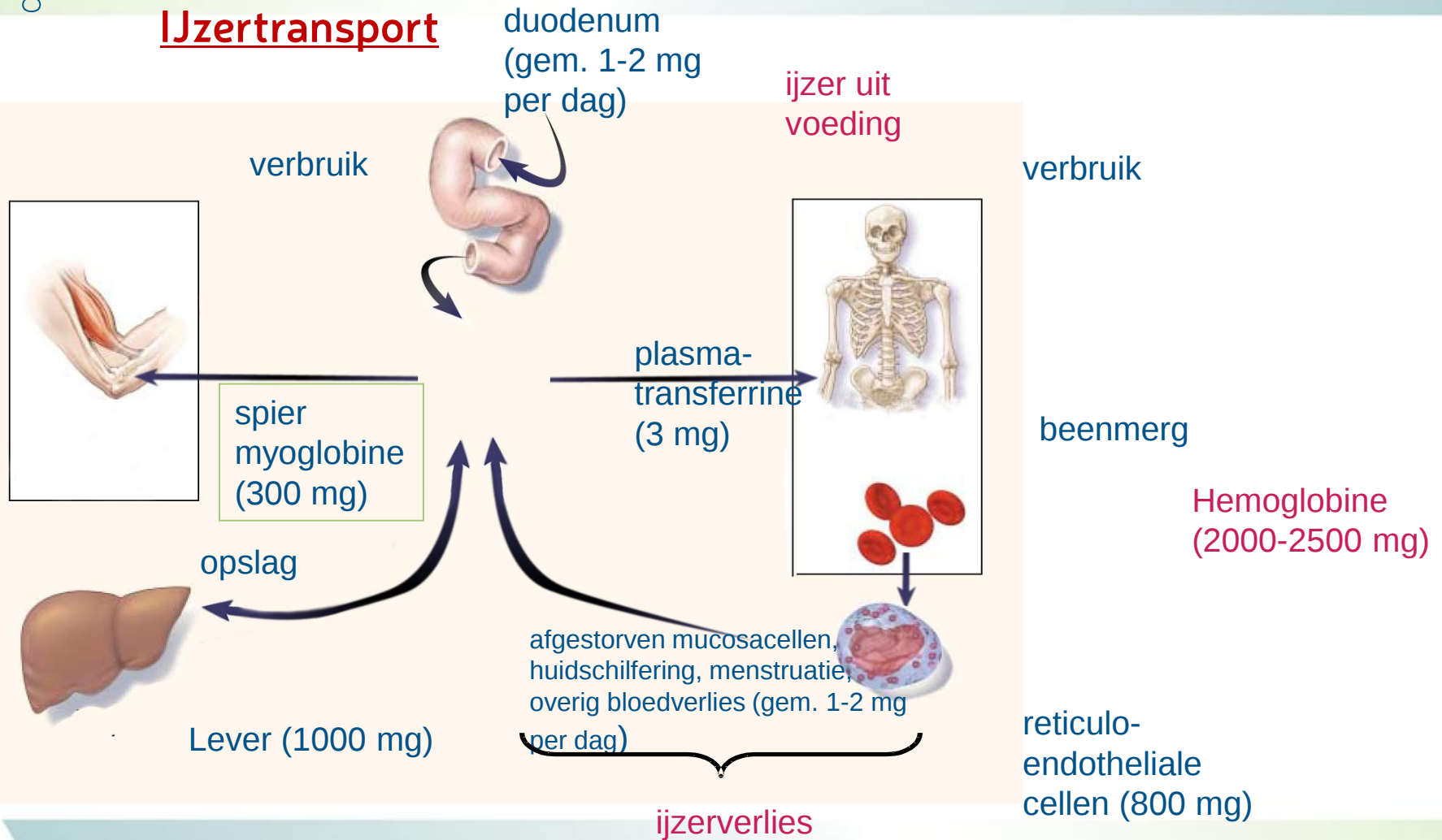
transferrine = transport

Wanneer dit verzadigd is ontstaat vrij ijzer

(NTBI= non transferrin bound iron)

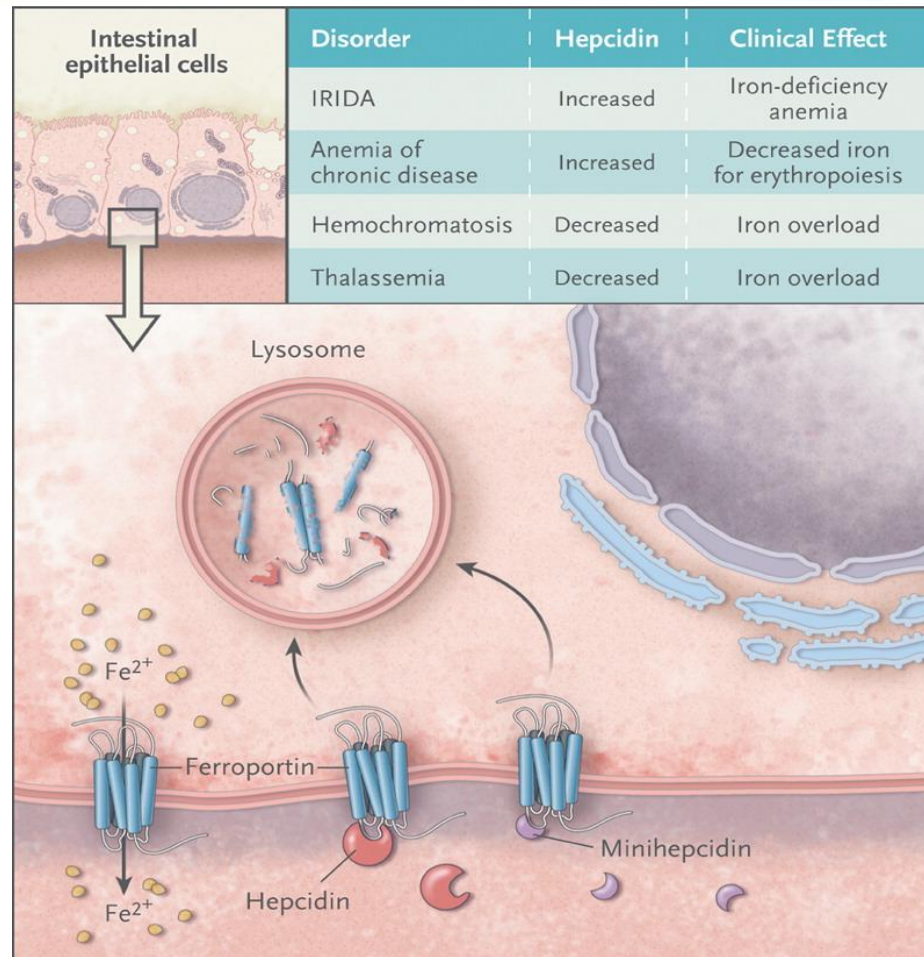
-

Ijzertransport



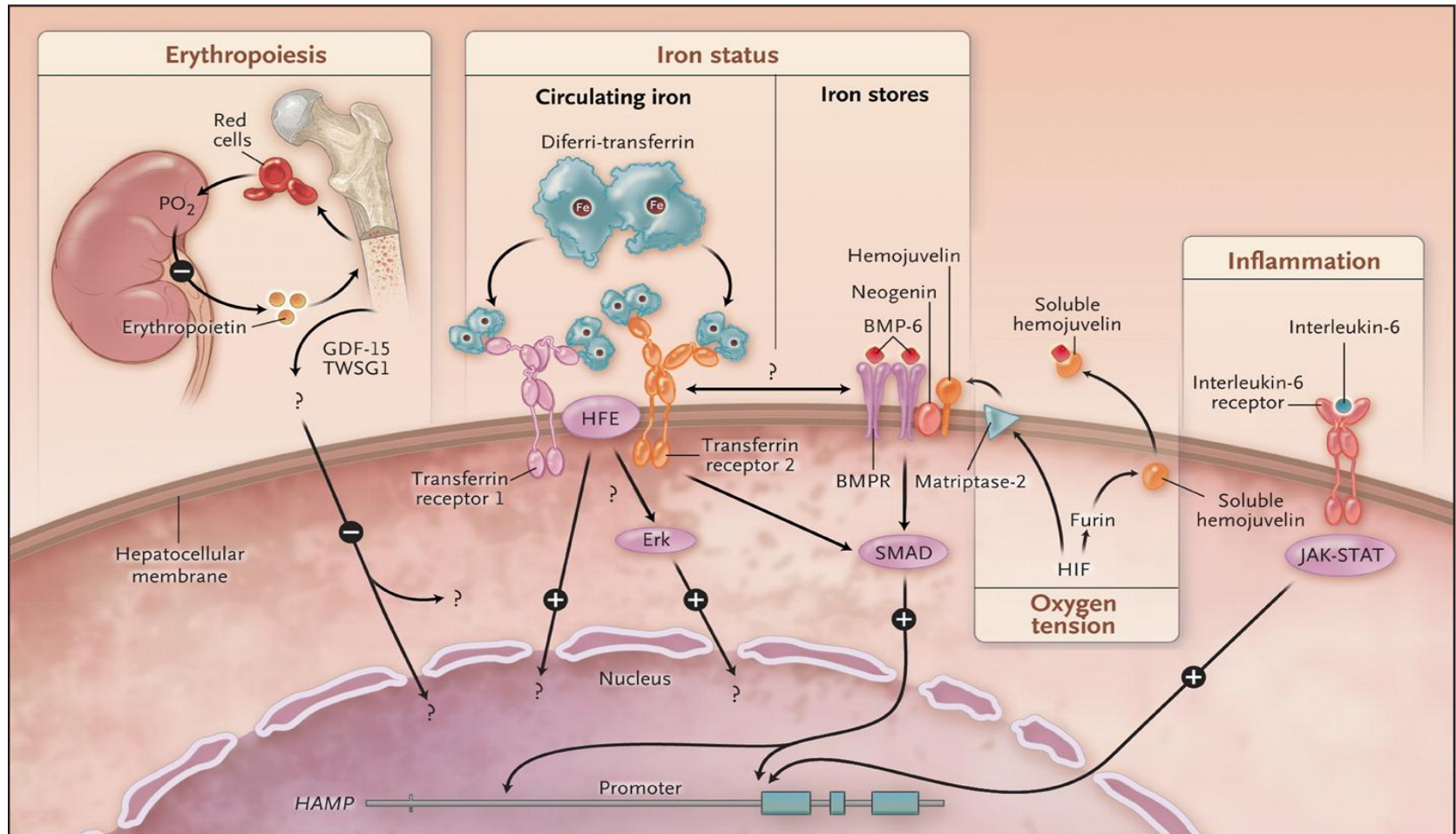
Onder normale omstandigheden: opname en circulerend ijzer in evenwicht

Hepcidin–Ferroportin Axis



Andrews NC. N Engl J Med. 2012;366:2376-2383.

Hepatocellular Hepcidin

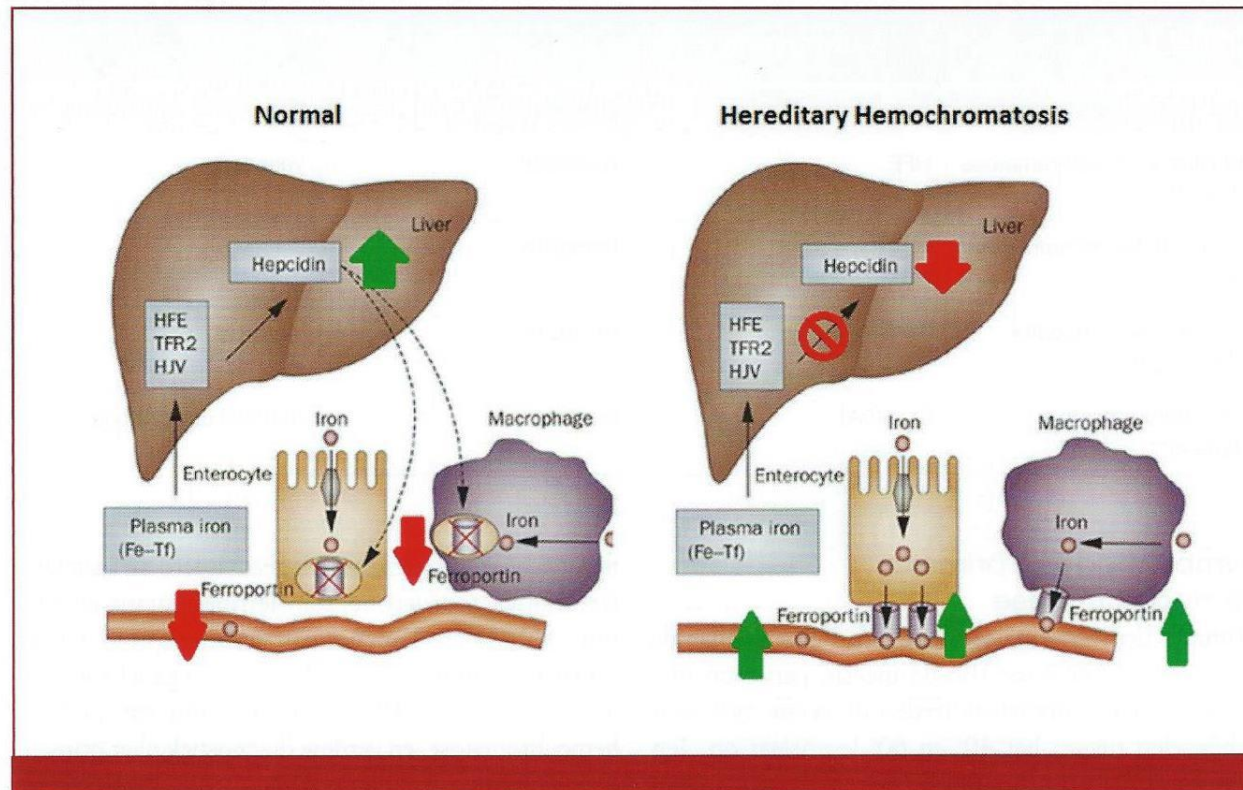


Fleming RE, Ponka P. N Engl J Med 2012;366:249-259

Dus

Hepcidine de Sleutel
Ferroportin de poort
Ferritine opslag cq Shurgard
Transferrine Transport ; TNT , Van Gend
en Loos

Als hepcidine niet goed aangemaakt, blijft
de poort open staan



Figuur 1. Hepcidineproductie onder normale omstandigheden en de relatie tussen verminderde hepcidineproductie en het optreden van primaire hemochromatose (met toestemming overgenomen van referentie 7).

Waarom de een symptomen, de ander niet?



genetische en omgevingsfactoren

- alcoholgebruik
- virale hepatitis
- ijzerinname
- overgewicht
- menstruatie en ander bloedverlies bloeddonatie
- zwangerschap
- geneesmiddelengebruik (maagzuurremming).

Het Metabool Syndroom

hoge bloeddruk

Suikerziekte

verhoogd cholesterol

overgewicht

Symptomen van het metabool syndroom

grote buikomtrek en daarnaast twee of meer van de onderstaande factoren:

Hoge bloeddruk, ongeacht of je er al voor wordt behandeld

Verhoogde nuchtere bloedsuikerspiegel of diabetes type 2

Te hoog LDL-cholesterol

Te veel bloedvetten: een verhoogd triglyceridengehalte

Bepalen Ijzerstapeling

Serumferritine (Shurgard)

Gemakkelijk

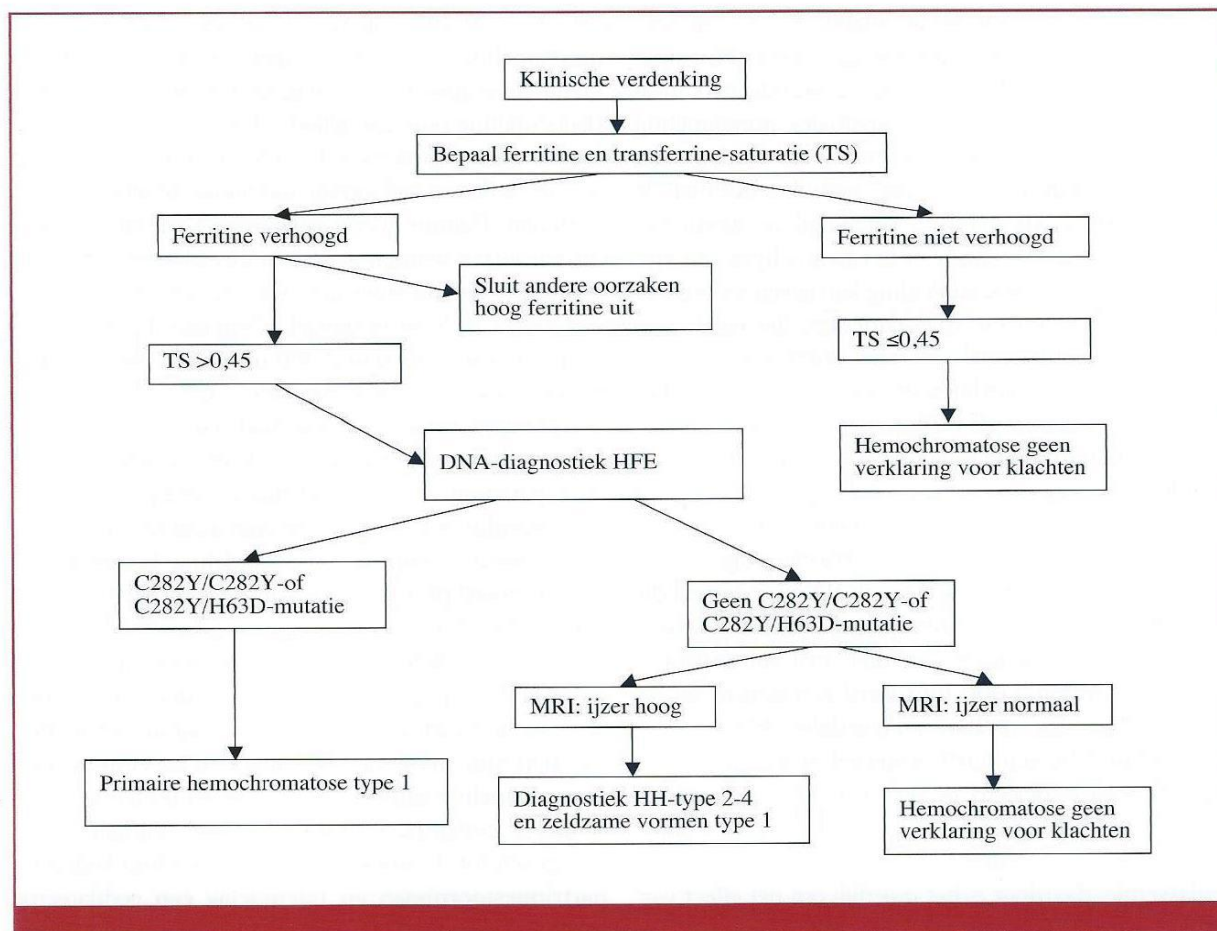
Herhaaldelijke bepalingen voor een goed beeld van ijzertoxiciteit

Kan fluctueren bij ontsteking en infecties

Transferrine (TNT)

MRI

Niet invasief, leverbiopt alleen bij twijfel onderliggende ziekte



Figuur 2. Diagnostiek bij verdenking op primaire hemochromatose (geadapteerd van CBO-richtlijn 'Hereditaire hemochromatose', referentie 9).

Hereditaire Hemochromatose

Onderverdeling in 4 typen op basis van specifiek genetisch defect

Type	Overerving	Gen	Eiwit	locus
1	Autosomaal recessief	HFE	HFE	6p21
2a	Autosomaal recessief	HJV	Hemojuveline	1q21
2b	Autosomaal recessief	HAMP	Hepcidine	19q13
3	Autosomaal recessief	TfR2	Transferrine - receptor 2	7q22
4	Autosomaal dominant	SLC40A1	Ferroportine	2q32

transfusie-gerelateerd

20



Porter JB. *Br J Haematol.* 2001;115:239–252

Oorzaken ijzerstapeling

Secundaire ijzerstapeling:

niet veroorzaakt door een defect in de primaire regulering van de ijzerbalans.

De belangrijkste oorzaken zijn frequente bloedtransfusies

Voorbeelden:

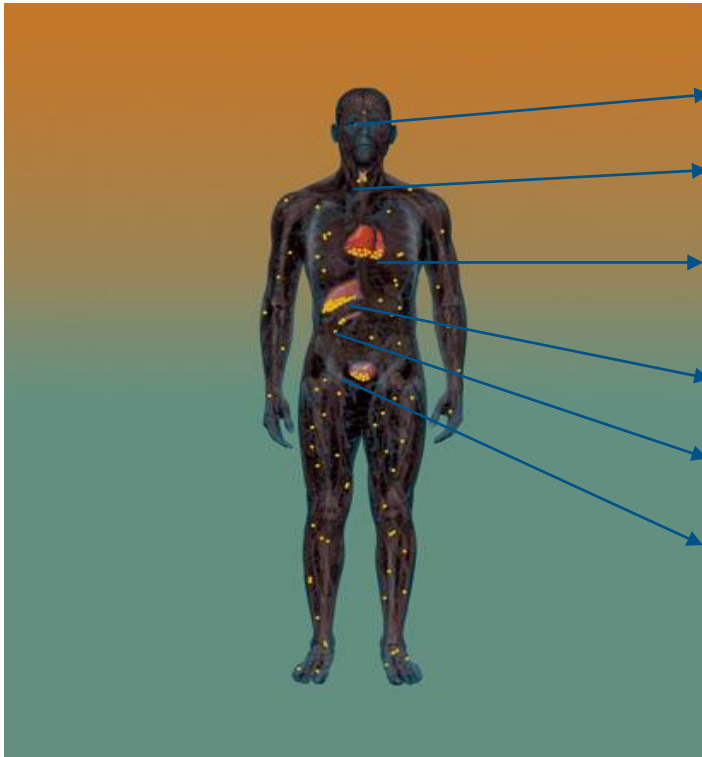
thalassemie

sikkelcelziekte

myelodysplastisch syndroom

chronische anemieën

Complicaties van ijzertoxiciteit



Hypofyse →

groeiachterstand

Schildklier →

hypo(para)thyreoïdie

Hart →

cardiomyopathie, hartfalen

Lever →

fibrose, cirrose

Pancreas →

diabetes mellitus

Geslachtsorganen →

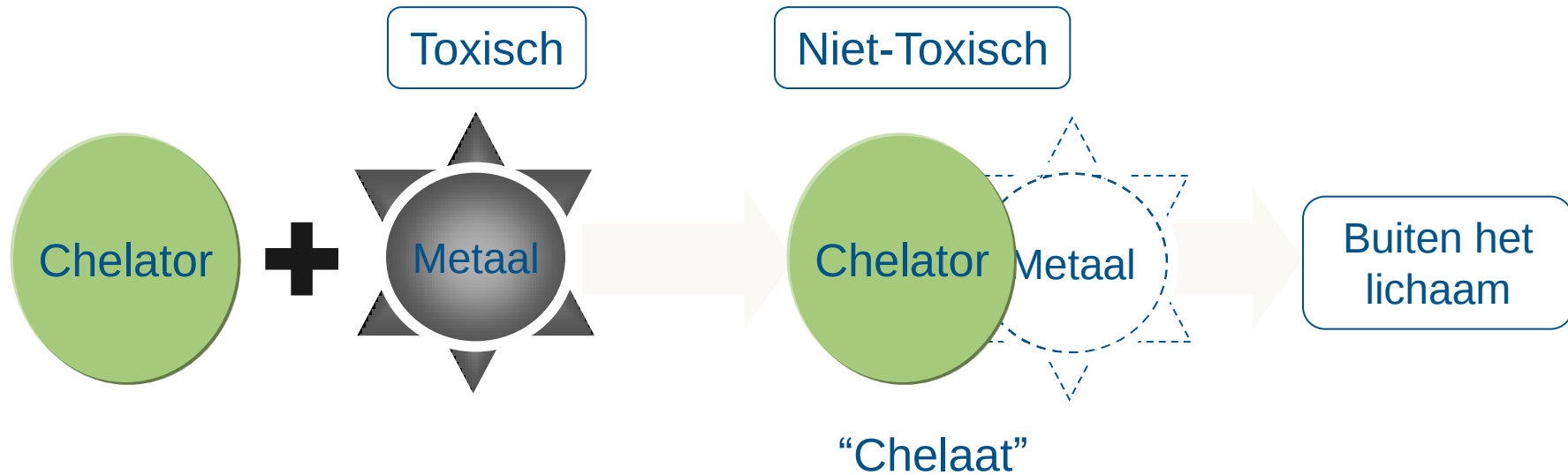
hypogonadisme, infertiliteit

Therapie



Ontijzeringstherapie

24



Vragen mail

wat voor problemen kun je in de onderhoud fase verwachten die misschien te maken hebben met hemochromatose, b.v. schildklier problemen, te laag testosteron en misschien andere nog meer klachten

Wegens pensionering van de betreffende arts kwam ik vorige week bij een andere hematoloog.

Die nam mijn bloeddruk op en luisterde naar mijn hartslag.

Dat laatste was niet in orde en er werd meteen een afspraak bij de cardioloog gemaakt en kreeg bloedverdunners voorgeschreven.

De oorzaak zou kunnen zijn, een beschadiging aan mijn hart door ijzer?

Hoe zou ik kunnen weten of mijn gewrichtsklachten komen door leeftijd, beginnende artrose, heup,???...of...als gevolg van ijzerstapeling?

In het zorgboek ijzerstapelingsziekte staat "als een arts hier voldoende ervaring mee heeft, kan hij of zij op basis van een MRI meestal goed bepalen of er sprake is van ijzerstapeling". Zijn specialisten op een Academisch Ziekenhuis beter in staat om de bloedsuitslagen te interpreteren? Of beter in staat om te beoordelen dat er sprake van ijzerstapeling is?

Hoe kan het dat er volgens het boek zoveel mensen hemochromatose hebben en dat artsen er niet bekend mee zijn?

Is er een arts of ziekenhuis in Nederland deskundig speciaal op het gebied van hemochromatose? wat kan ik doen om hoge ijzerwaarden te voorkomen of om te zorgen dat de waarden t.o.v. nu niet stijgen?

Is er echt nog geen andere oplossing dan aderlating?

pijn door hemochromatose?