

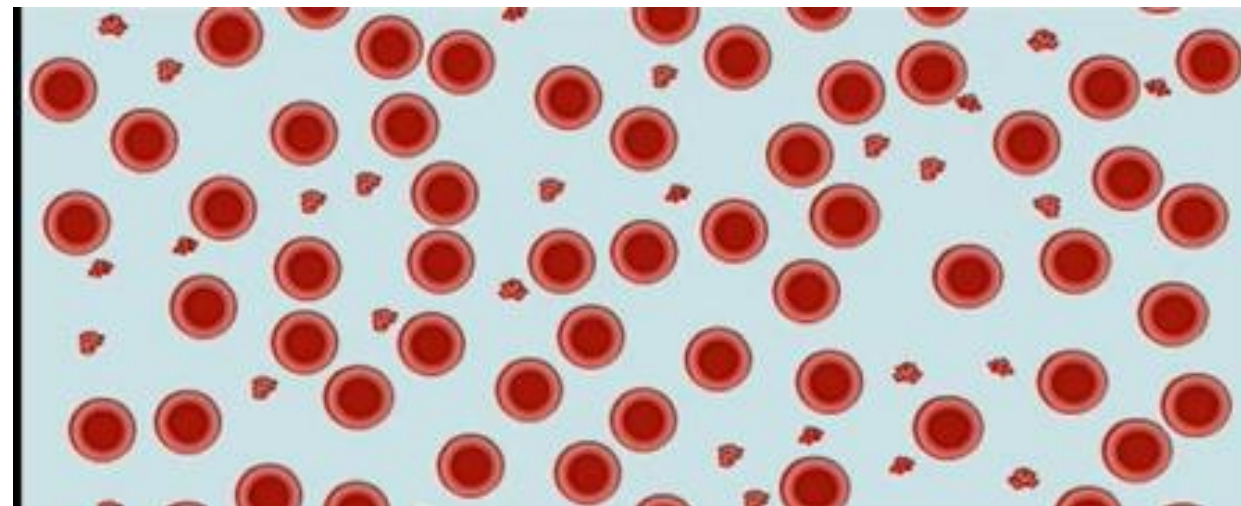
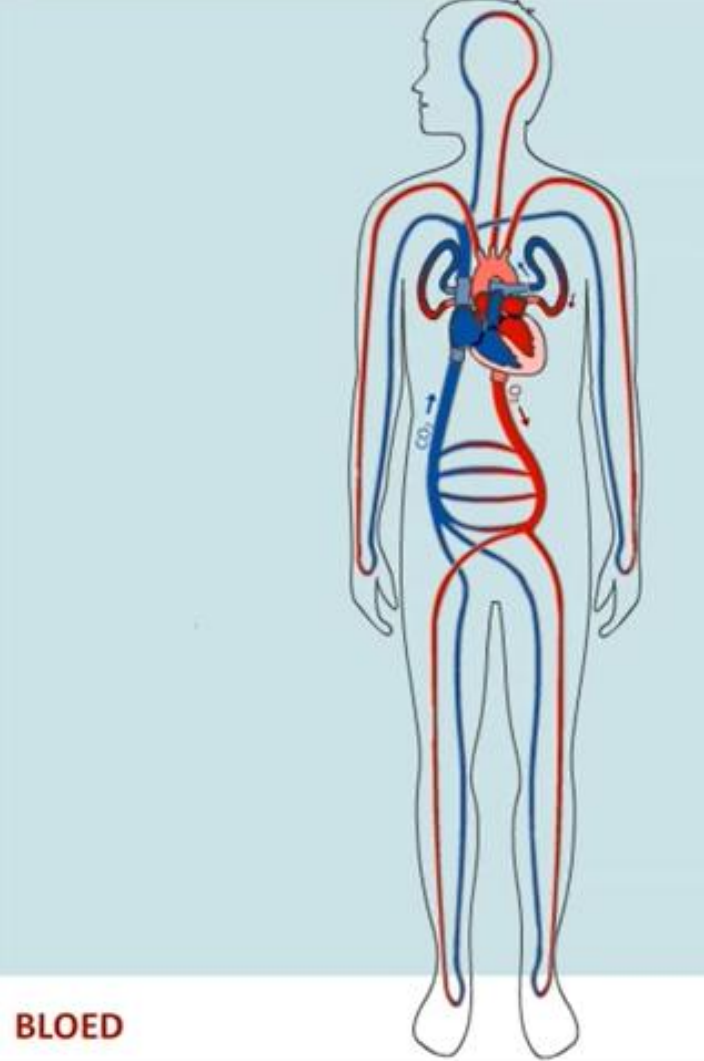


Een tocht
door de tijd met

Hemochromatose

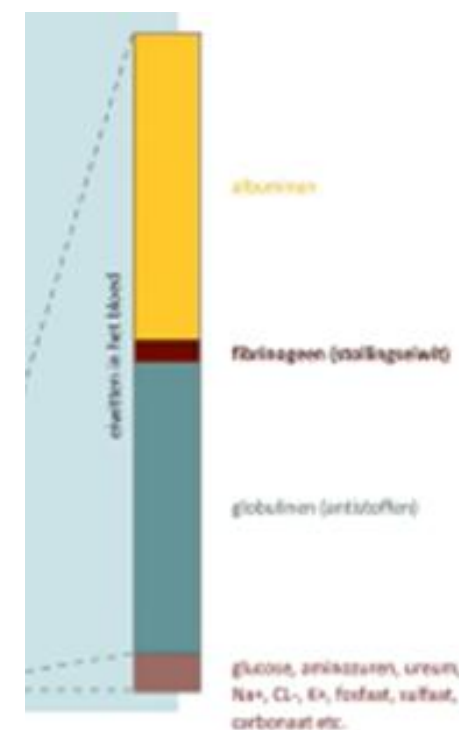
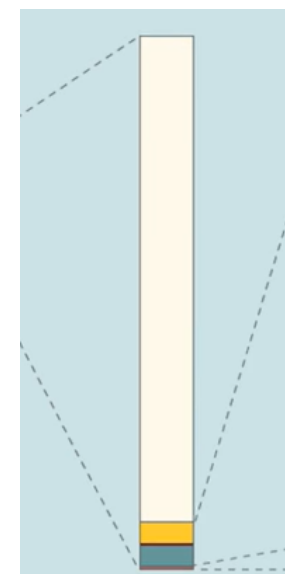
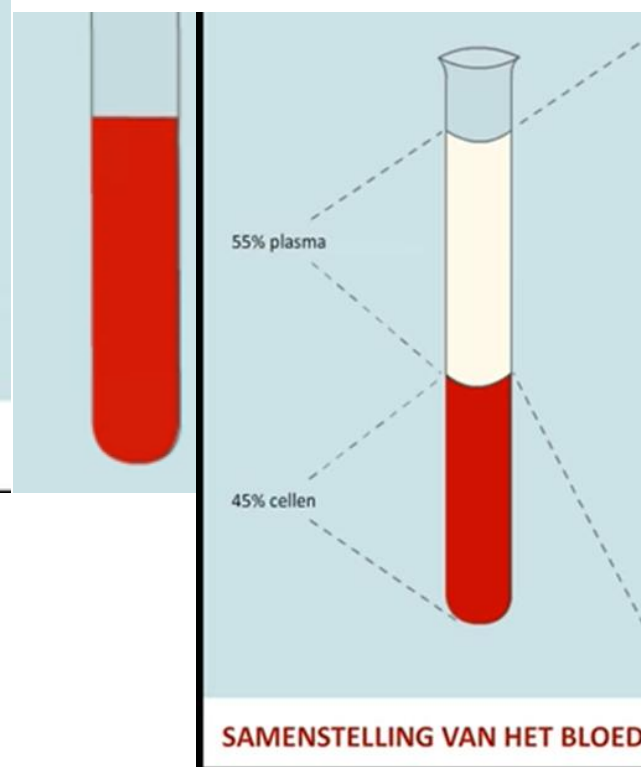
“wat is er nieuw”?

Herman G. Kreeftenberg sr
Interne Kliniek UMCG
20220618

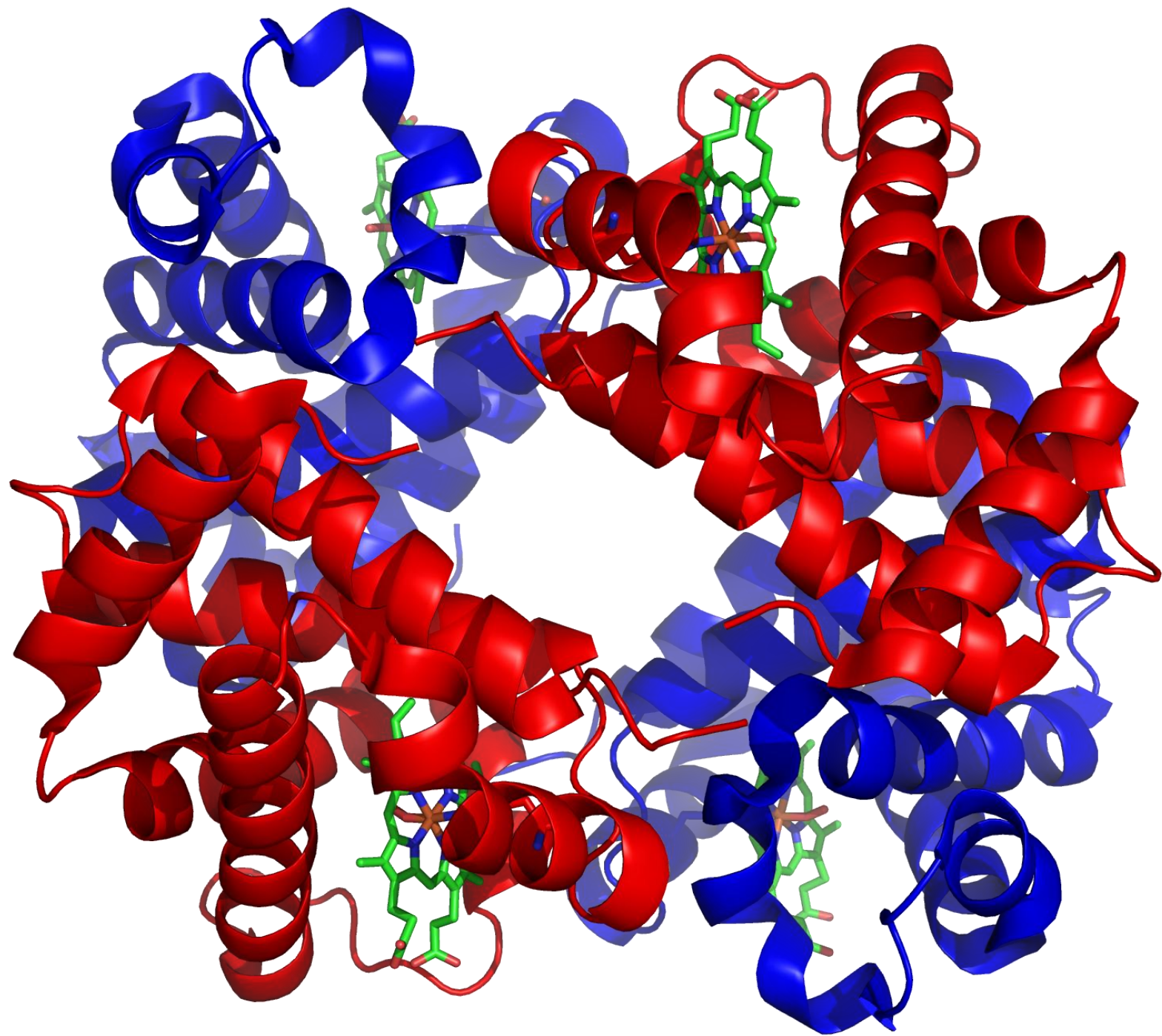


In 1 ml bloed zitten ongeveer:

- 5 miljard rode bloedcellen,
- 4-10 miljoen witte bloedcellen en
- 300 miljoen bloedplaatjes.



Eerst even de basis....



IJzer (Fe) in ons lichaam:

- in hemoglobine (Hb) in rode bloedcellen: 2.500 mg
- ijzer in andere eiwitten (bijv. myoglobin, cytochromes, catalase) 400 mg
- ijzer in plasma (aan transferrine) 5 mg

IJzer “reserve / buffer” (als ferritine in lever, milt en beenmerg) 1.000 mg

Het gewicht van spijkers berekenen met een rekenmachine

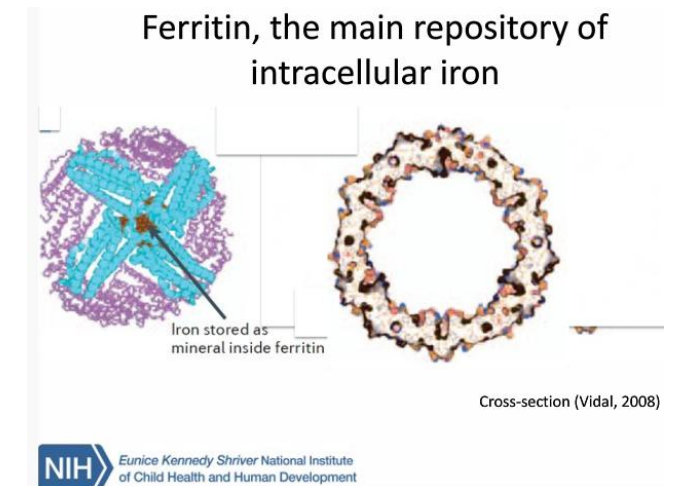
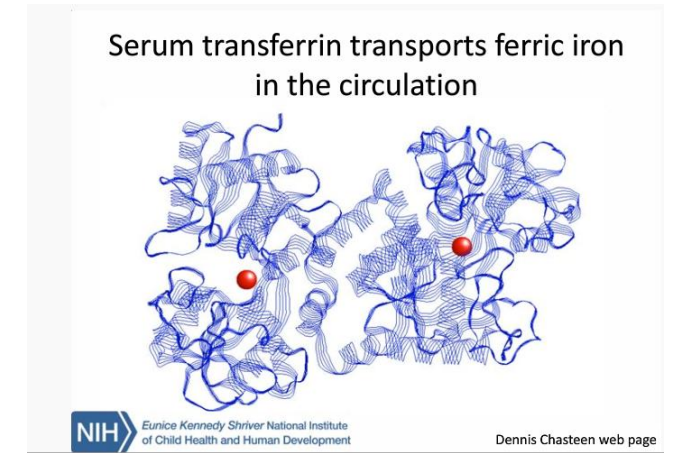
[Add comment](#) [1 min read](#)

Deze calculator is ontworpen om het gewicht, de massa van spijkers te vinden (berekening van spijkergewicht door hoeveelheid en berekening van spijkerhoeveelheid door gewicht).

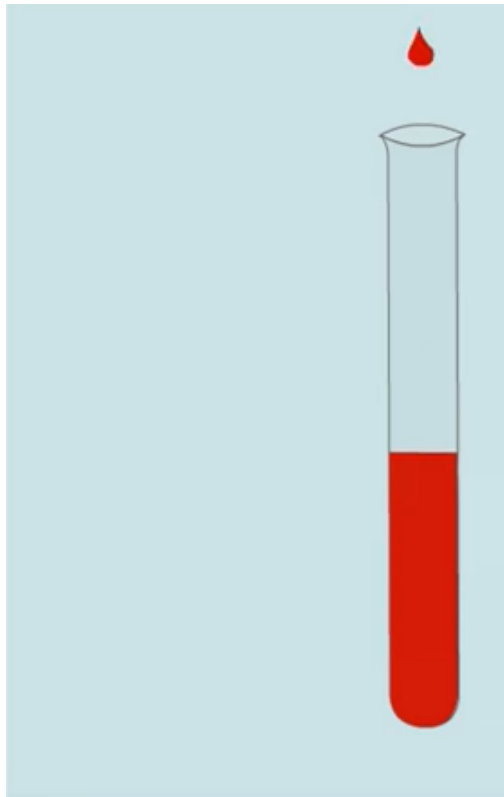
Soort nagels	Ronde nagels
Nagel grootte, mm	1,8x60
Aantal spijkers, stuks.	1
Gewicht van de spijkers, kg	0.00116
Berekening	

transport

opslag in de cel

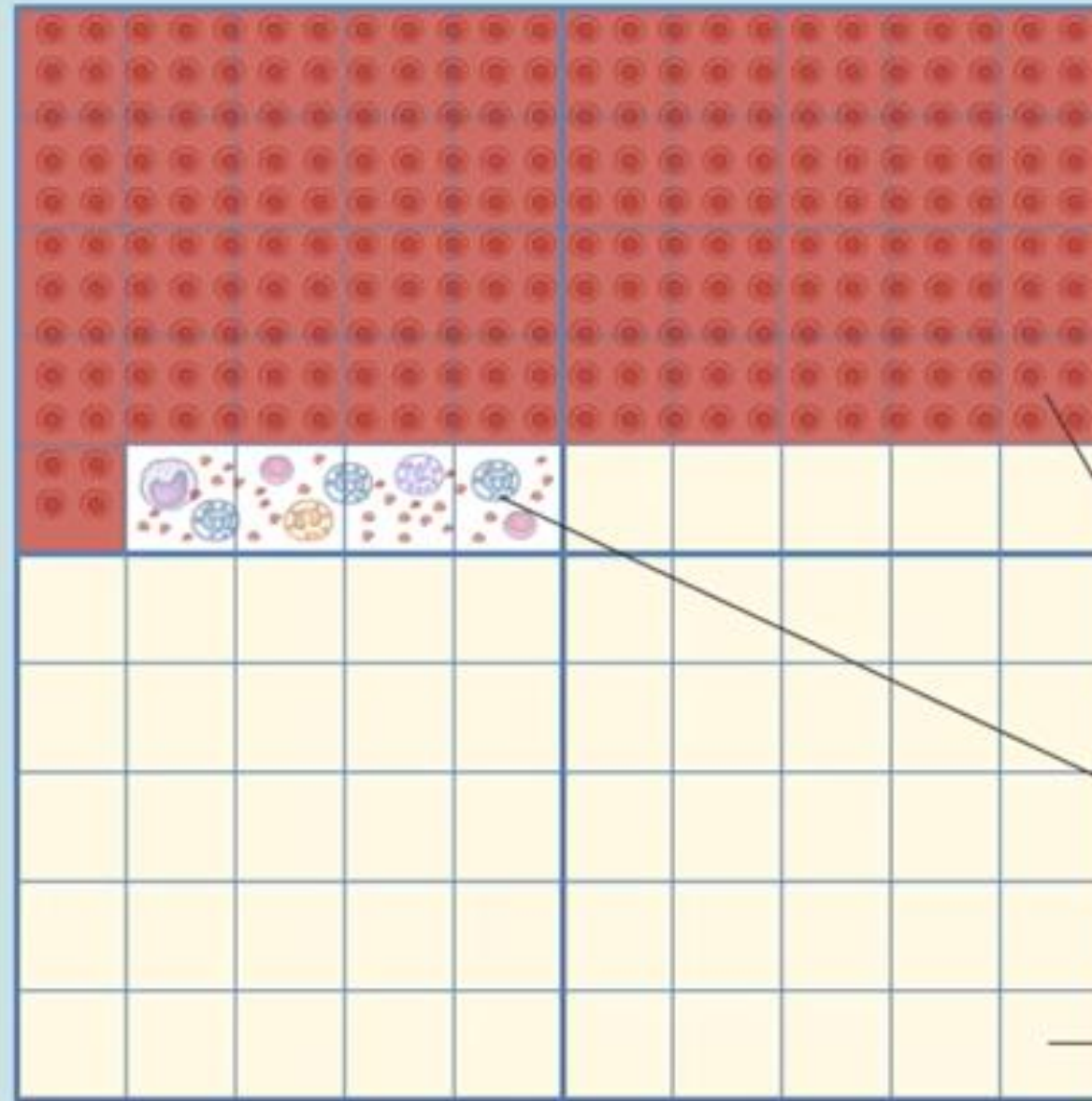


2.500 mg ijzer >



SAMENSTELLING VAN HET BLOED

5 mg ijzer >



Bloed bestaat voor 55% uit plasma en voor 45% uit bloedcellen.

Ongeveer 41% van het totale bloedvolume bestaat uit rode bloedcellen. De overige 4% bestaat uit witte bloedcellen en bloedplaatjes.

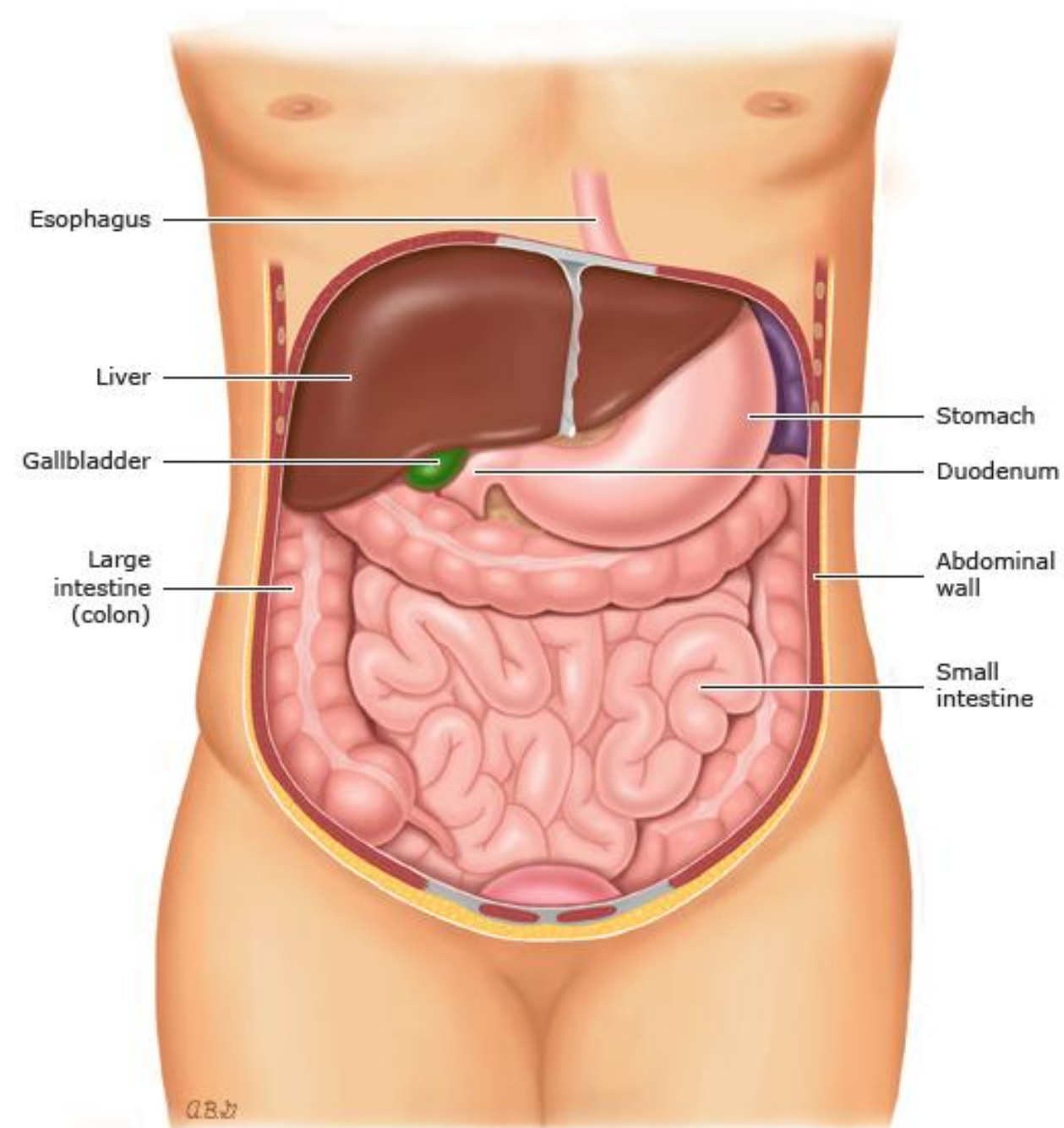
Plasma bestaat voor het grootste deel uit water en voor 7% uit eiwitten (zoals albumine, antistoffen, stollingseiwitten), suikers, zouten, vetten, vitaminen en hormonen.

41% rode bloedcellen

4% witte bloedcellen en bloedplaatjes

55% plasma = water + 7% eiwitten

BLOED



Anatomie

Ijzer in ons voedsel 15 mg per dag
opname via de darm 2 mg per dag

opgeslagen in lever en beenmerg

Bij hemochromatose: ijzeropname 3-5 mg per dag

Normale ijzerstofwisseling bij de mens

Plasma / serum Fe
transferrine

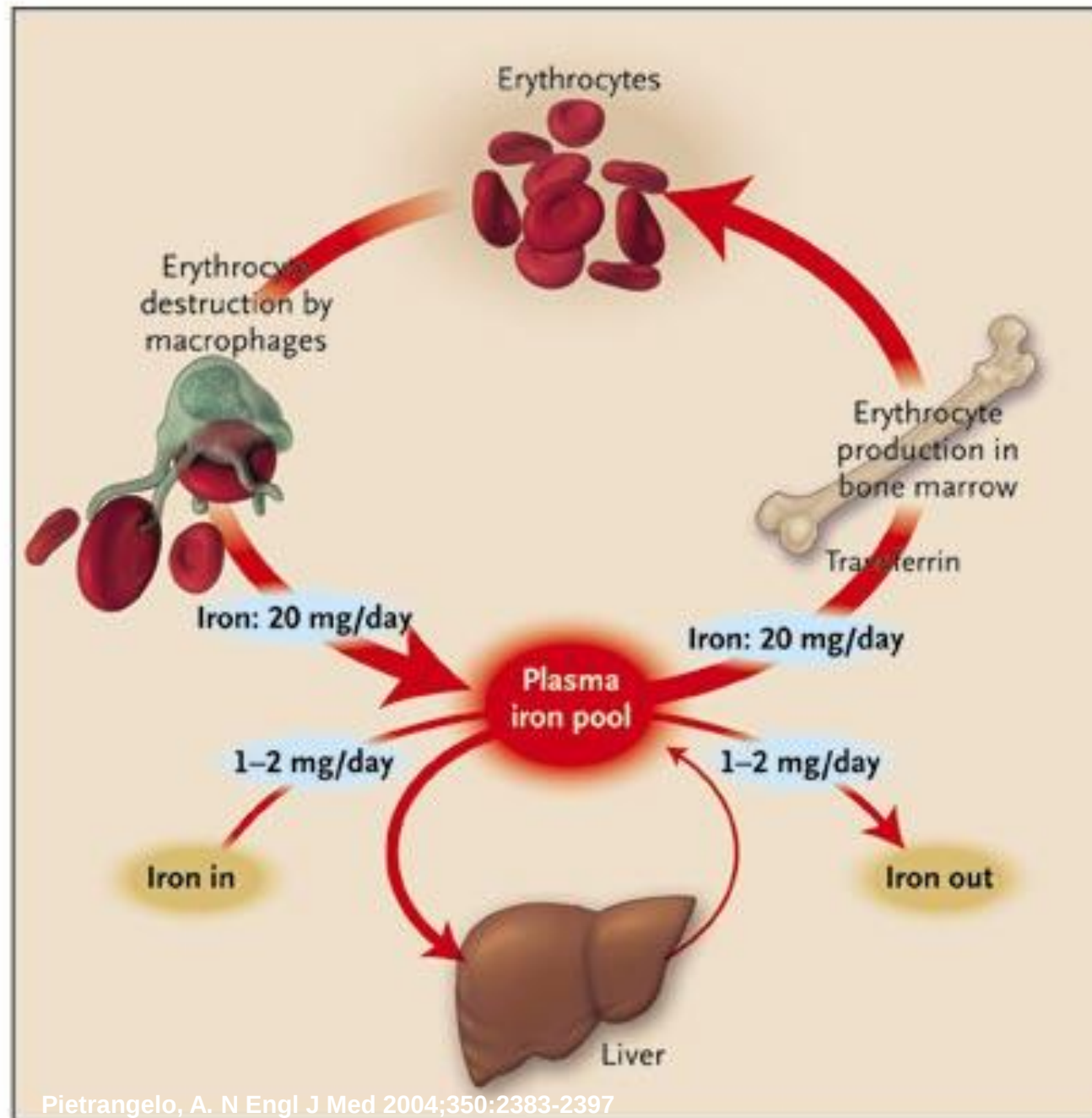
5mg ijzer

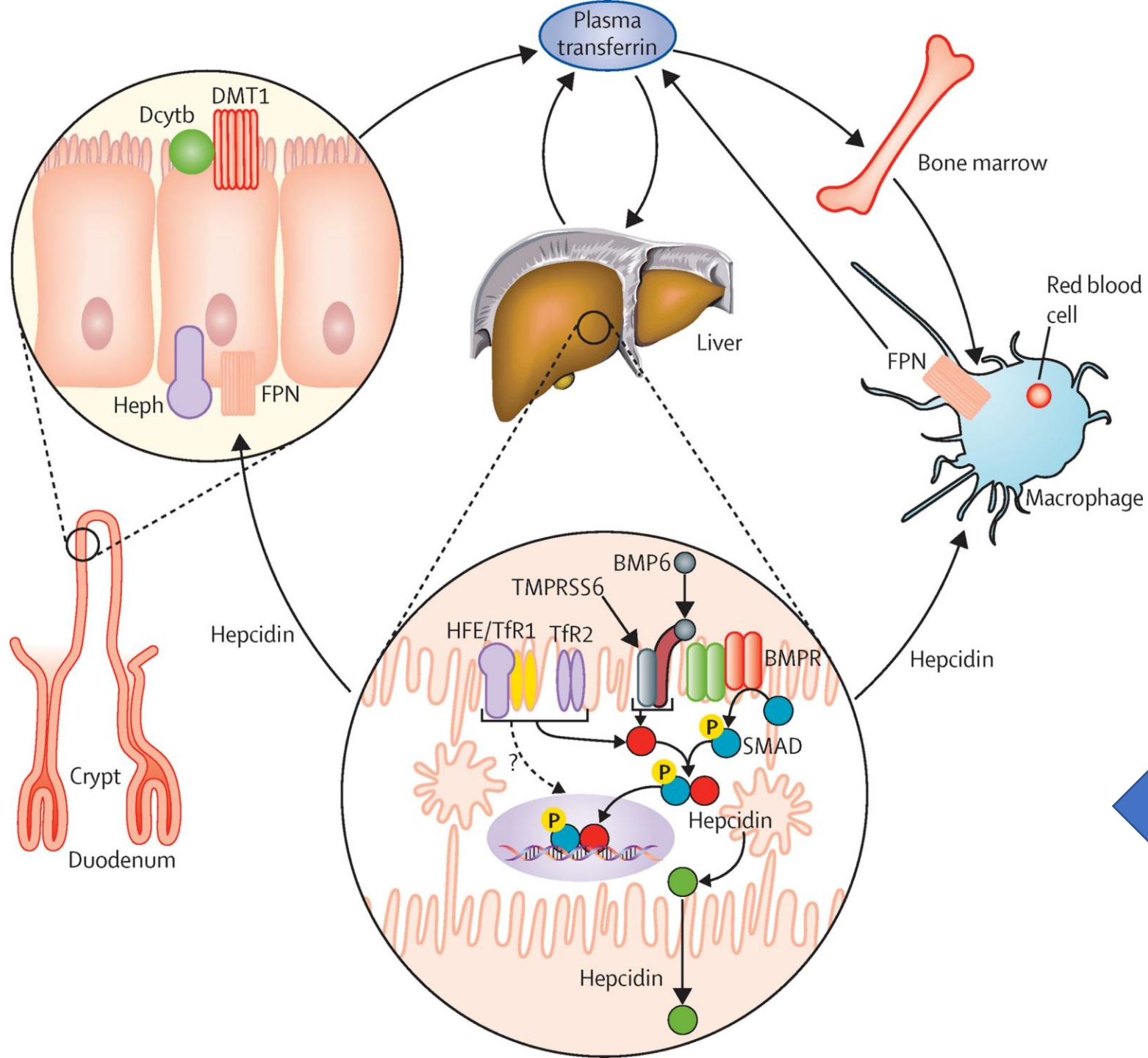
rode
bloed
cellen
Hemoglobine
=Hb

250 mg ijzer

in

500ml bloed





transferrine voor
Fe-transport

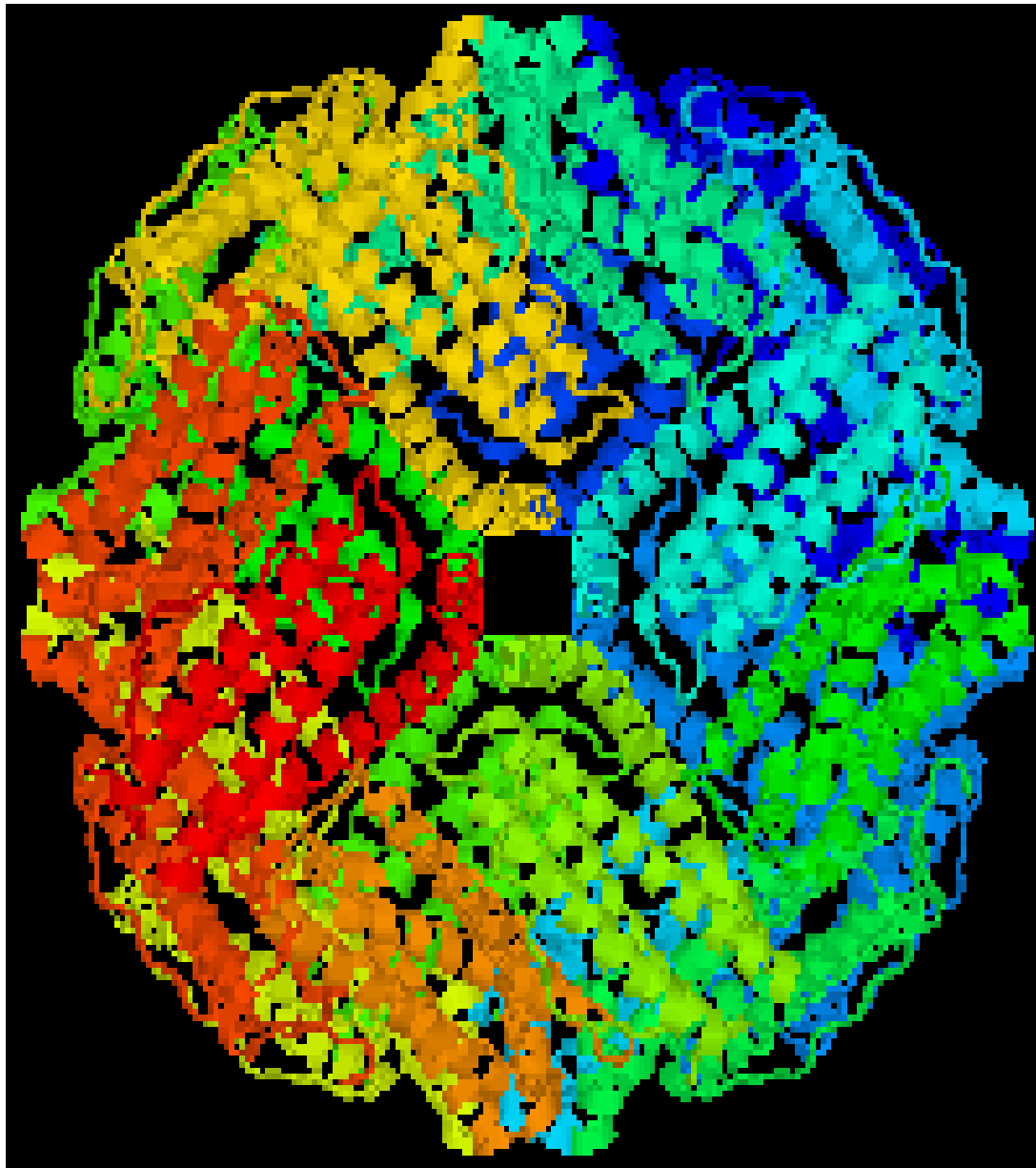
Fe in hemoglobine
rode bloedcel voor
zuurstoftransport

ferritine
Fe-voorraad/opslag

hepcidine (Hp)
regelt ("remt")
Fe-opname in darm
en macrofaag

← Erythroferron
(ERFE) onderdrukt
Hp

ontsteking (IL6)
verhoogt Hp



FERRITINE

Is eiwitmolecuul met holte

Hierin kunnen 4500 ijzeratomen opgeborgen worden

Functie:

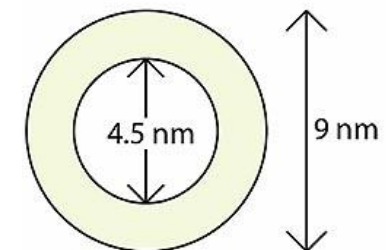
Opslag van ijzer in de cellen

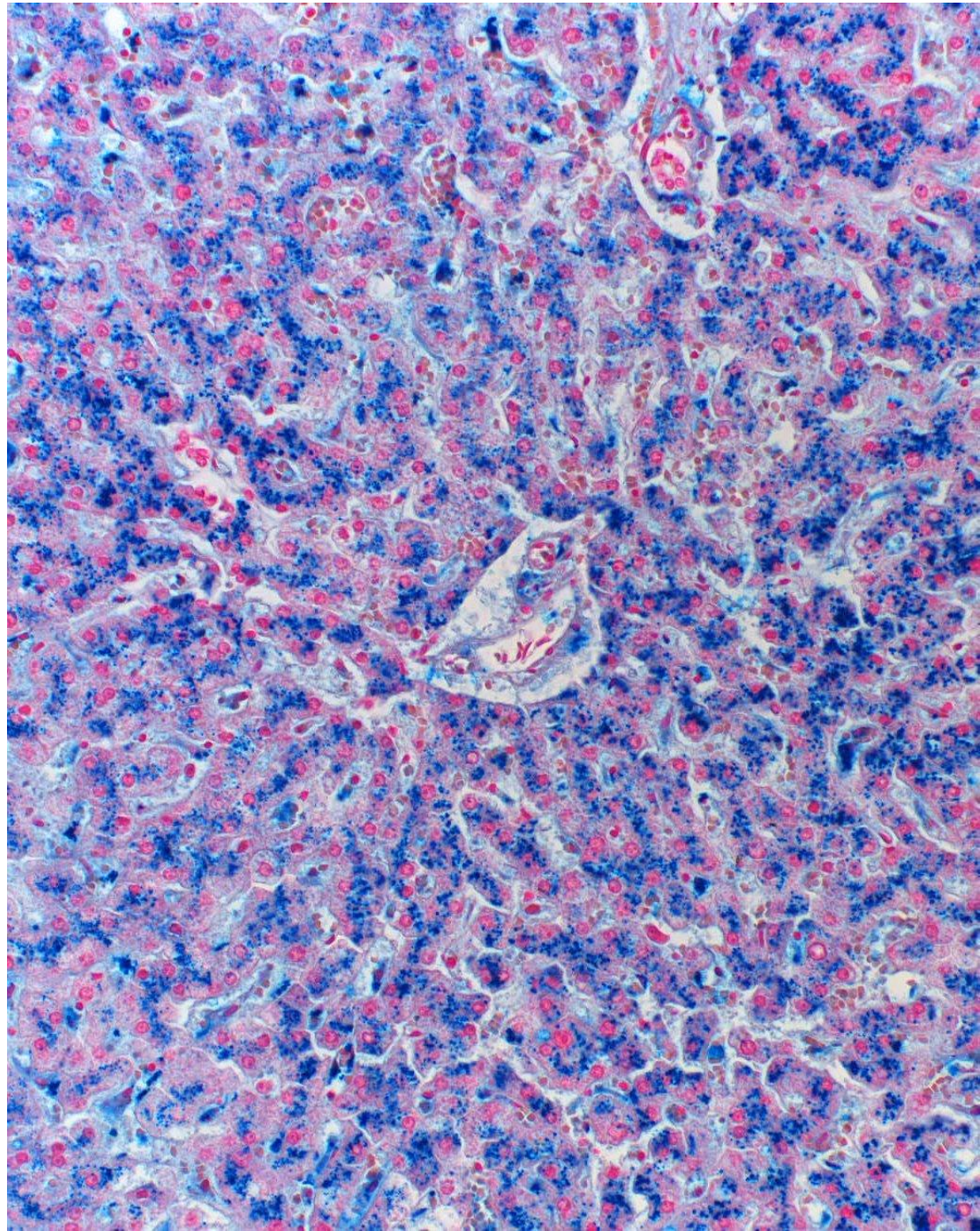
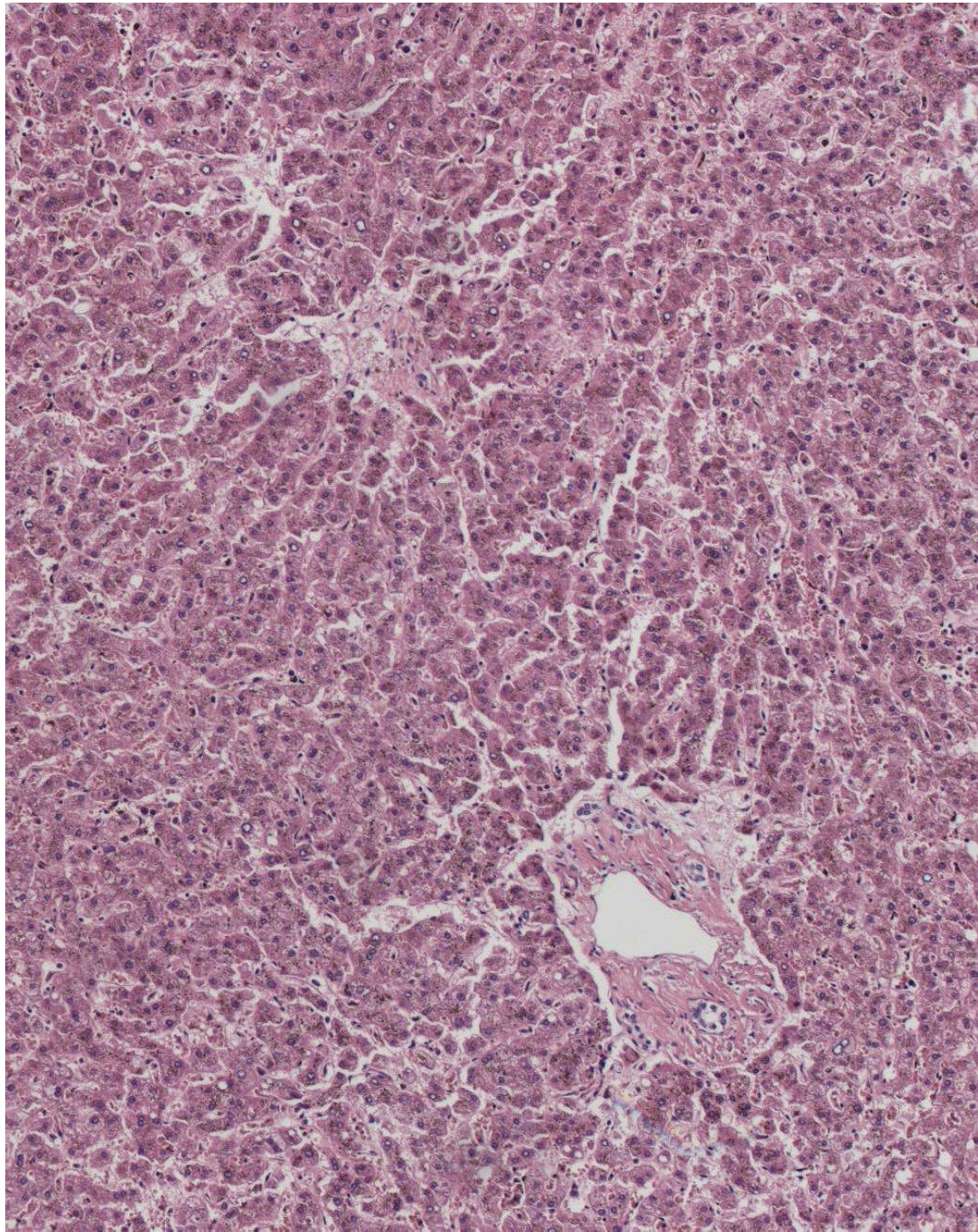
Beschermt cel tegen (vrij) ijzer

Er lekt ook een beetje ferritine naar het plasma

Normale waarde 50-200 ug/l

geeft een fraaie afspiegeling ijzervoorraad







**EM opname
van het inwendige
van een levercel**

**De zwarte puntjes
zijn allemaal
ferritine moleculen
en
hemosiderine
klompjes**

HEMOCHROMATOSE

diagnostiek vroeger en nu

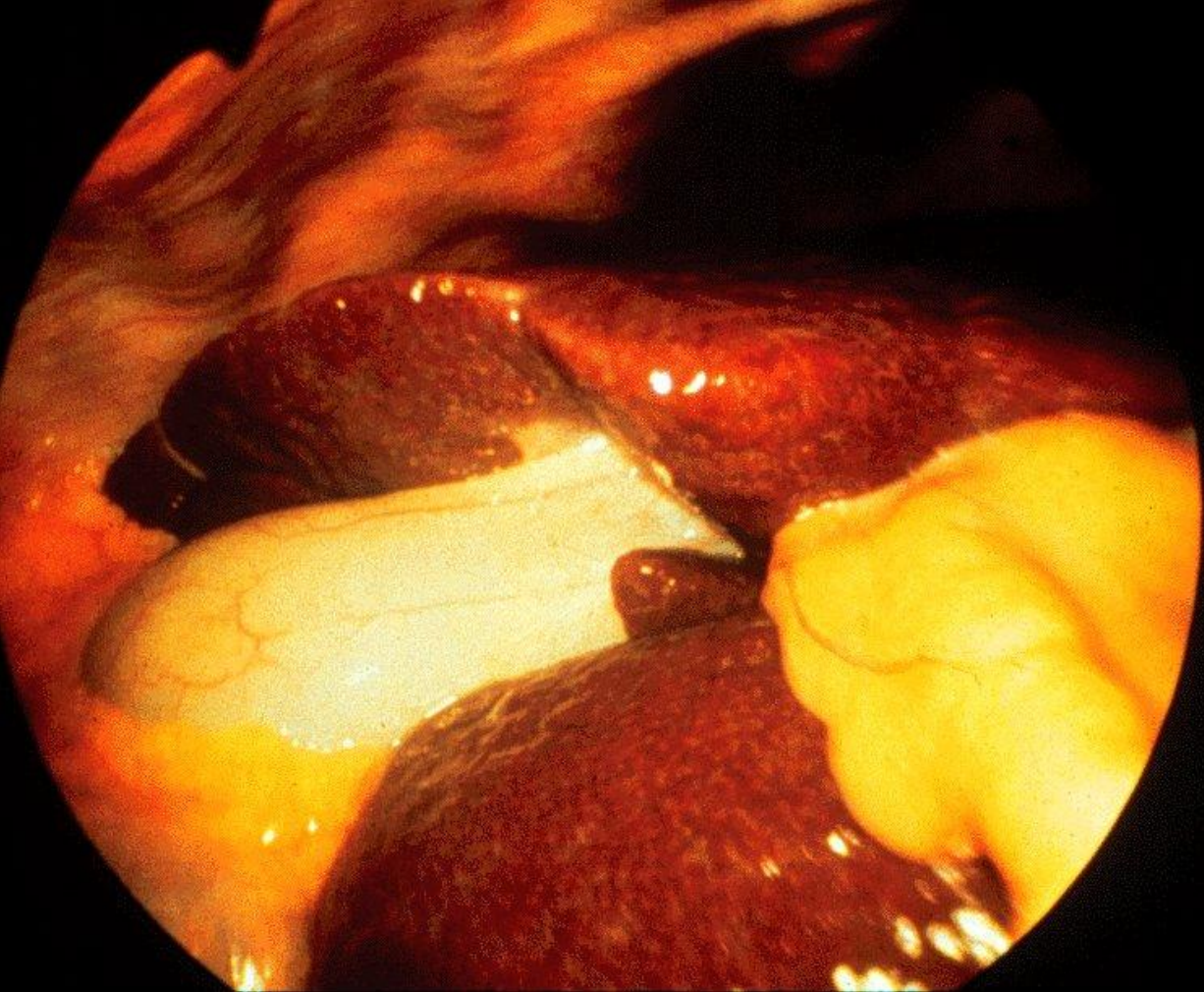


le diabète bronzé

de “typische” hemochromatose patiënt
presenteerde zich “vroeger” met:

- . diabetes mellitus
- . pigmentatie van de huid
- . levercirrose





Wat veranderde er in de loop de jaren?

Enkele feiten:

- 1. Ernstige symptomen komen pas als er al behoorlijk wat ijzer is gestapeld dus op latere leeftijd (> 40 jaar bij mannen en bij vrouwen nog later).*
- 2. In het verleden, voor de genetische test voor hemochromatosis, werd de diagnose dus pas (te) laat gesteld op het moment dat de patient soms al (tientallen) jaren symptomen had en medische hulp zocht.*
- 3. Tegenwoordig worden de meeste personen met hereditaire hemochromatose al op jongere leeftijd ontdekt omdat ze getest zijn nadat een familielid positief bevonden is.*
- 4. Het goede nieuws is dat tegenwoordig ongeveer driekwart van de hemochromatose patiënten al gediagnostiseerd worden voor ze symptomen hebben en de meeste mensen hebben geen ernstige complicaties ten tijde van het vaststellen van de diagnose.*

Maar..... hoe zit het met die andere 25% ?

patientenkenarakteristieken

Symptomen (%)

- moeheid (82)
- onbegrepen buikklachten (56)
- gewrichtsklachten (44)
- impotentie (36)
- menstruatiestop (15)
- kortademigheid bij inspanning (12)

Patiëntenreis Hemochromatose



maar

Lange periode met klachten zoals vermoeidheid en gewrichtspijnen en andere klachten, die niet specifiek zijn voor 1 aandoening, en die meerdere organen kunnen betreffen, waardoor het moeilijk is om een samenhang te zien.

Verwijzing naar een specialist, meestal omdat de klachten blijven of toenemen.

Afhankelijk van de ernst en de aard van de klachten kan de patiënt bij diverse specialisten belanden.

Uiteindelijk wordt de diagnose gesteld: ijzerstapeling. Dan volgt nog verder onderzoek naar erfelijkheid en orgaanschade.

Daarna volgt de onderhoudsfase van de behandeling. Deze duurt in principe levenslang. Het aantal aderlatingen is dan ongeveer 2 tot 4 per jaar, om de ijzervoorraad op peil te houden.

Deze eerste fase van de behandeling kan ½ tot 1 à 2 jaar duren. Er is opluchting dat er eindelijk een diagnose is, maar intussen kunnen de klachten van vermoeidheid en gewrichtspijnen afnemen, maar ook blijven bestaan.

Er wordt begonnen met aderlatingen of erythrocytaferese om het overschot aan ijzer uit het lichaam te verwijderen. Dat gaat steeds gepaard met aanprikken van bloedvaten, en als dat lastig wordt, kan het vooruitzicht van de behandeling al stress veroorzaken.

Hemochromatose is een erfelijke ziekte, de diagnose wordt meestal gesteld na het 40ste levensjaar. Je hebt de aandoening van je ouders geërfd en je hebt het mogelijk ook doorgegeven aan je kinderen, terwijl je je er niet van bewust was. Dit kan schuldgevoel met zich meebrengen.

Wegens het erfelijke karakter van hemochromatose moeten eerstegraads familieleden op de hoogte worden gebracht. Niet altijd makkelijk, maar wel belangrijk.

Hemochromatose is een zeldzame aandoening. Bij professionals ontbreekt de kennis hierover nogal eens en er is vaak ook weinig begrip in de persoonlijke omgeving. Dit is nog een extra last.

Men zal een balans moeten vinden tussen belasting en belastbaarheid. In de loop van de jaren kunnen klachten verergeren, en het is niet altijd duidelijk wat de bijdrage is van de hemochromatose en wat het effect is van leeftijd, behandeling e.d.

Ondanks de intensieve behandeling blijven vaak beperkingen bestaan. Dit is voor de omgeving vaak moeilijk te begrijpen. Persoonlijke contacten, werk en inkomen worden hierdoor bemoeilijkt.

De diagnose kennen is de diagnose stellen

verhoogd ferritine? ook andere oorzakenmogelijk!

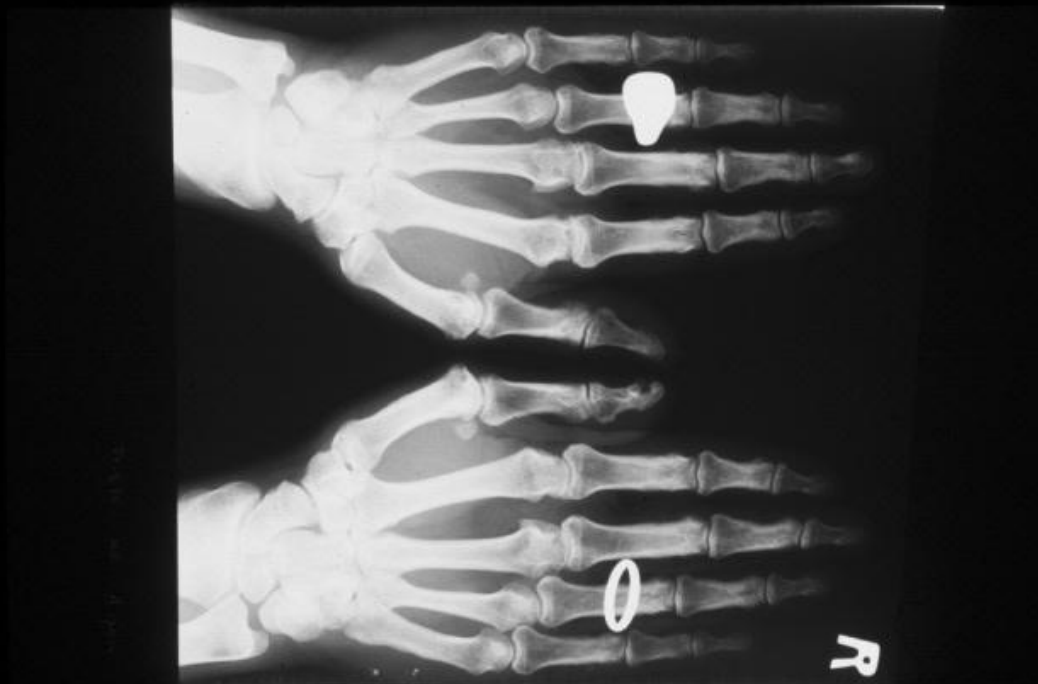
N.B. meerdere oorzaken verhoogd ferritine (DD):

dus bij voorkeur combineren met Tf-saturatie (TSAT) meting

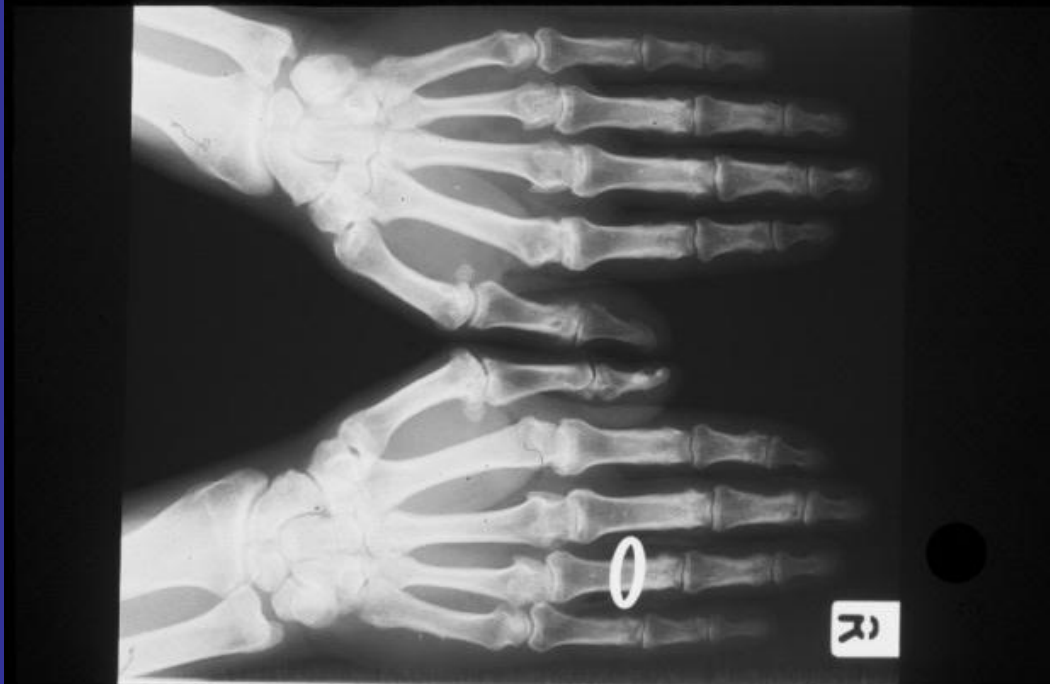
Box 1: Causes of hyperferritinemia.¹⁻⁴

- Alcohol use
- Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease
- Chronic kidney disease
- Hematologic causes
 - Thalassemia
 - Chronic hemolytic anemia
 - Sickle cell anemia
 - Parenteral iron overload or red blood cell transfusions
 - Myelodysplastic syndromes
- Hemochromatosis
- Infectious causes
 - Viral hepatitis
 - HIV
 - Osteomyelitis
- Inflammatory causes
 - Connective tissue disorders
 - Rheumatoid arthritis
- Metabolic syndrome
- Neoplastic causes
 - Solid organ and hematologic malignant diseases

1975



1981



Hip arthritis in hemochromatosis



Hip radiograph from a patient with hereditary haemochromatosis. The most prominent abnormality is a zone of subchondral radiolucency in the superior pole with some adjacent sclerosis. There is also modest overall hyaline cartilage thinning and minor osteophytosis.

Courtesy of John S Axford, BSc, MD, FRCP.

UpToDate®

Hemochromatosis of the ankle



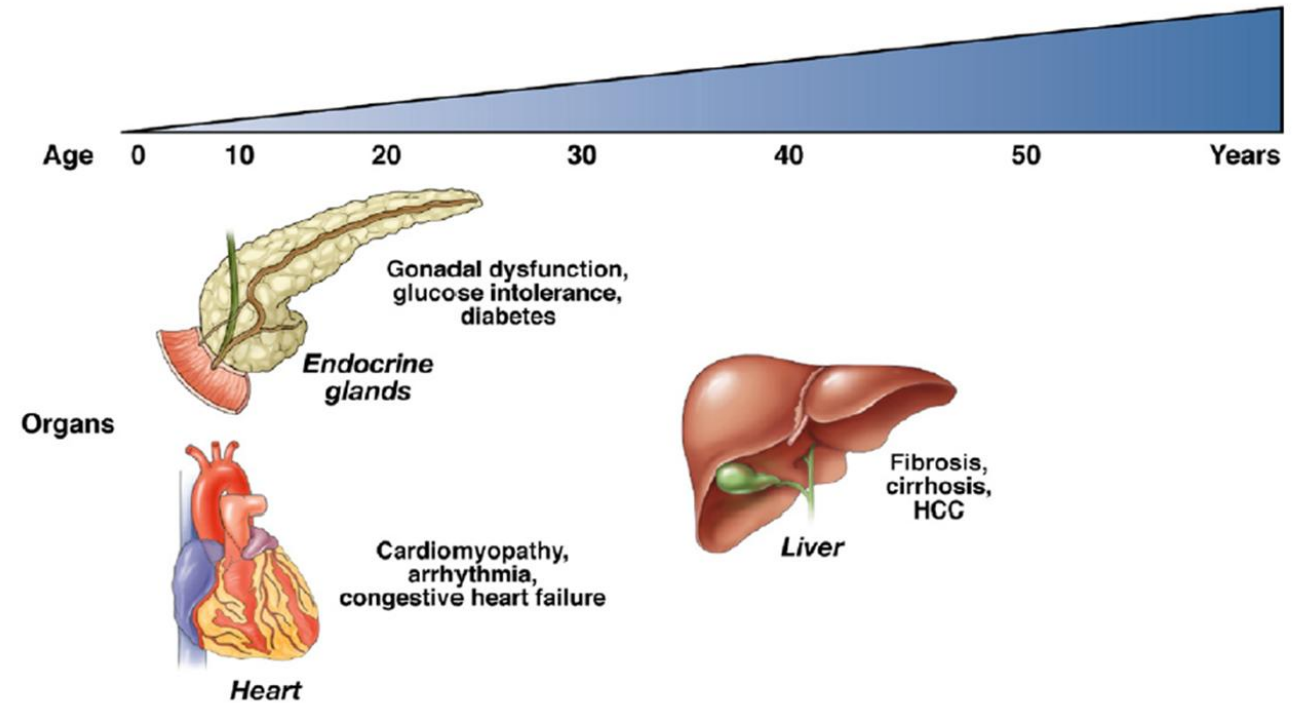
Plain radiograph of the ankle in a 45-year-old man with hemochromatosis shows marked destruction of the tibiotalar joint space, with loss of joint space and erosions of adjacent bone surfaces (arrows).

Courtesy of Jonathan Kruskal, MD.

UpToDate®

Stoornissen / afwijkingen die het gevolg kunnen zijn van **overmatige ijzerstapeling** door welke oorzaak dan ook:

1. donkere huid (ijzer stimuleert melaninevorming)
2. pijnlijke gewrichten
3. osteoporose
4. diabetes mellitus (suikerziekte)
5. hormonale stoornissen van hypofyse of schildklier
6. hartproblemen
7. infecties

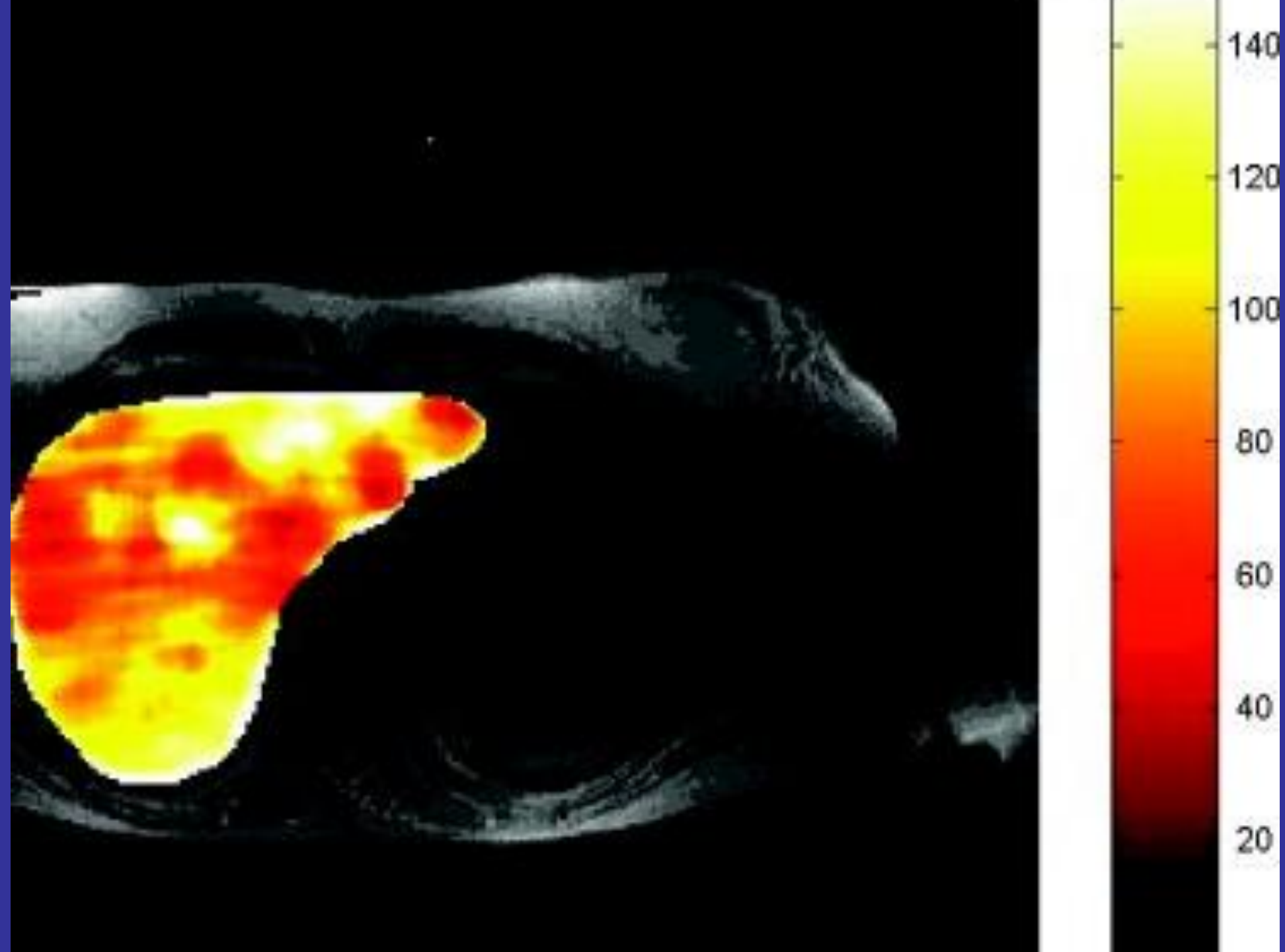


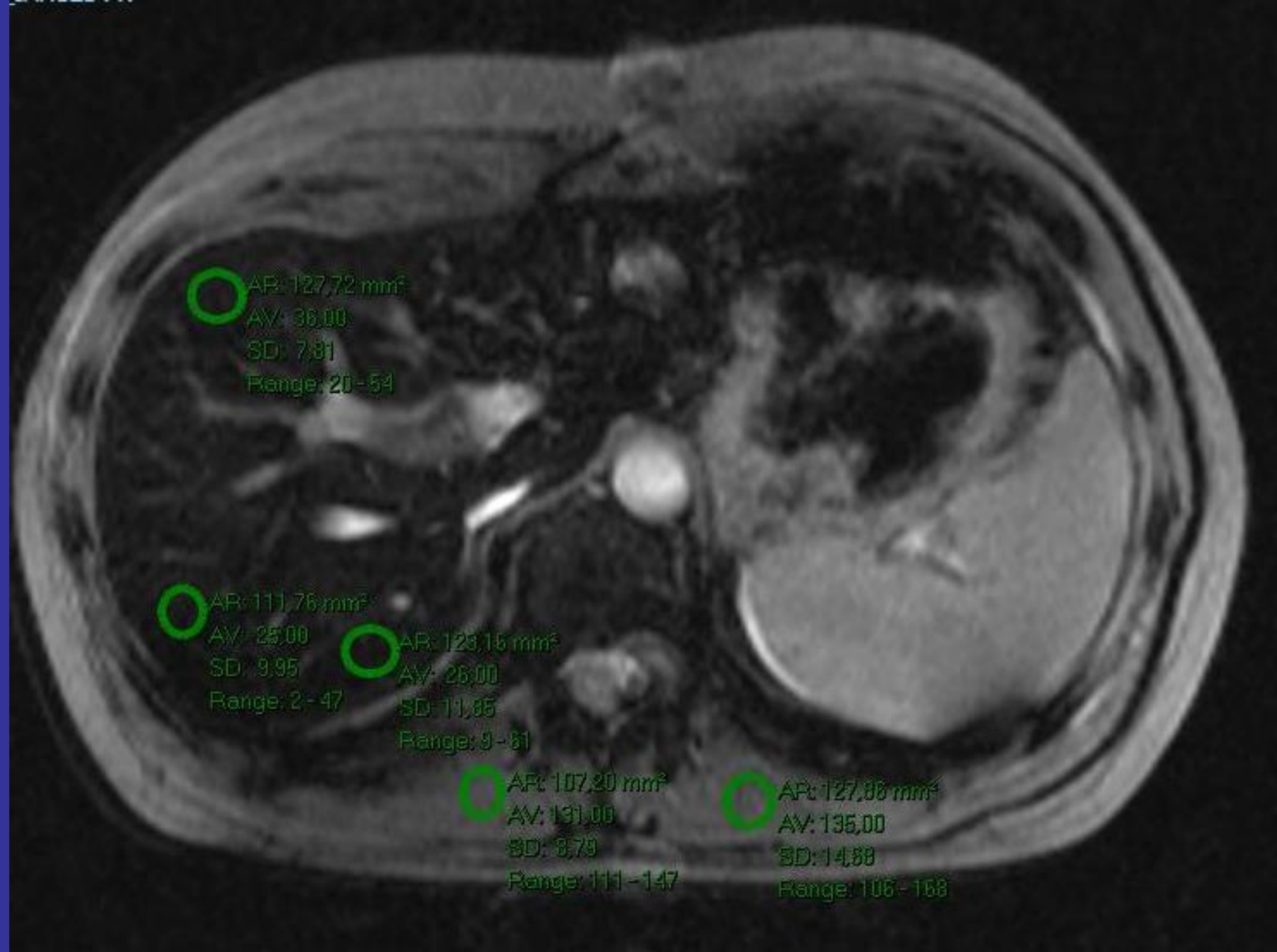
sommige van deze problemen verbeteren bij (vroegtijdige) behandeling
sommige zijn irreversibel

Hemochromatose “diagnostisch arsenaal”

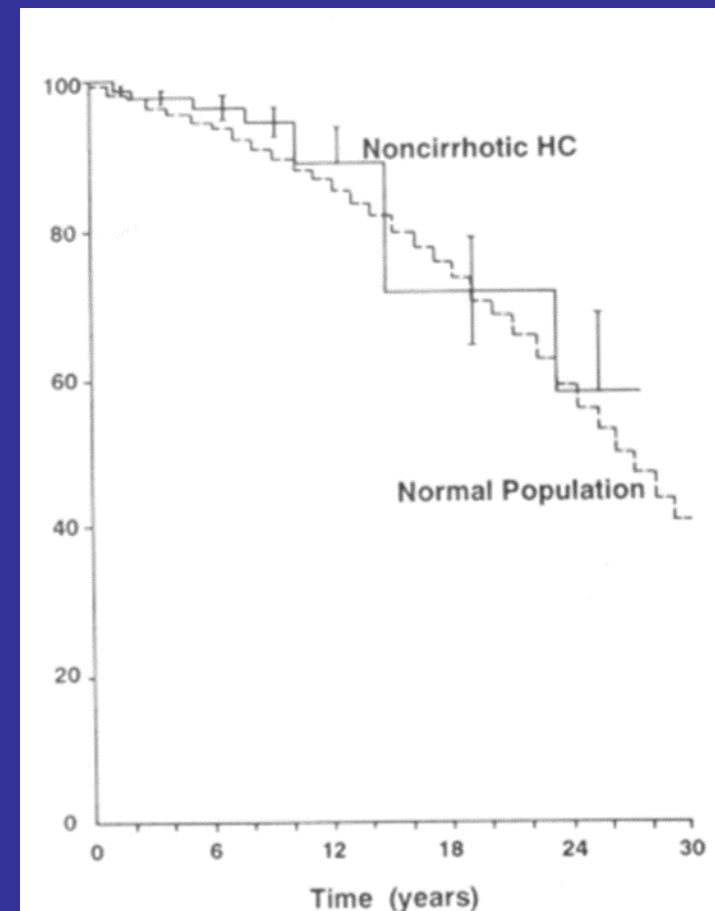
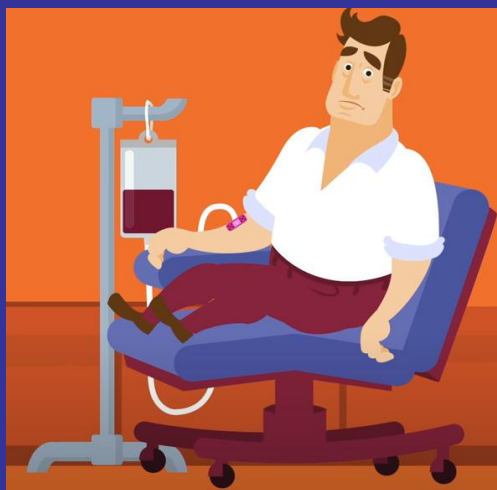
- serum ijzer / TIJBC is Tf – saturatie (de benutte bindingscapaciteit) 45 – 60 % of hoger
- serum ferritine 300 ug/l of (veel) hoger
- leverproefstoornissen (ASAT, ALAT)
- HFE mutatie (C282Y) homozygoot
- Leverijzermeting (MRI, Biopsie) verhoogd
- Mobiliseerbare ijzervoorraad (aantal aderlatingen) bevestiging







hemochromatose therapie



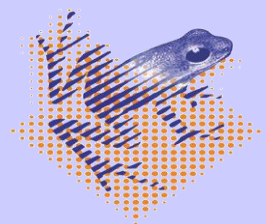
Bij vroegtijdige behandeling: normale overleving !

Is er bewijs dat aderlatingen zinvol zijn en is de prognose ook beter?

Voelt de patiënt zich ook beter?

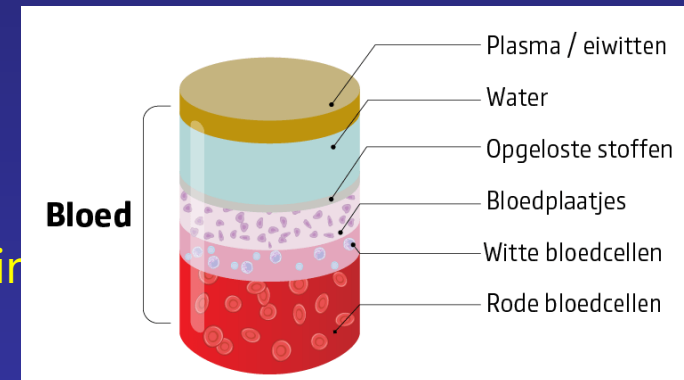
Klinisch effect van de aderlatingen

- Moeheid, onwelbevinden neemt af / verdwijnt
- Leverproefstoornissen normaliseren
- Cirrose stabiel
(normale leverproefwaarden sluiten cirrose niet uit)
- Arthropathie onvoorspelbaar
- Cardiomyopathy soms verbetering
- Diabetes mellitus soms verbetering



Behandeling

- Phlebotomie (aderlating)
 - 500 ml per week (200-250 mg ijzer)
 - ferritine 100-200 $\mu\text{g/l}$ / Tf-Sat < 50%
 - daarna: onderhoud (1-6x / jr) N.B. kan nu ook bij Sanguir

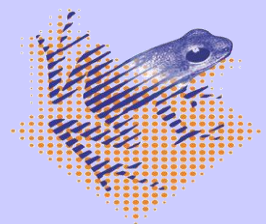


Alternatief: erythrocytaferese (equivalent van 3 aderlatingen)

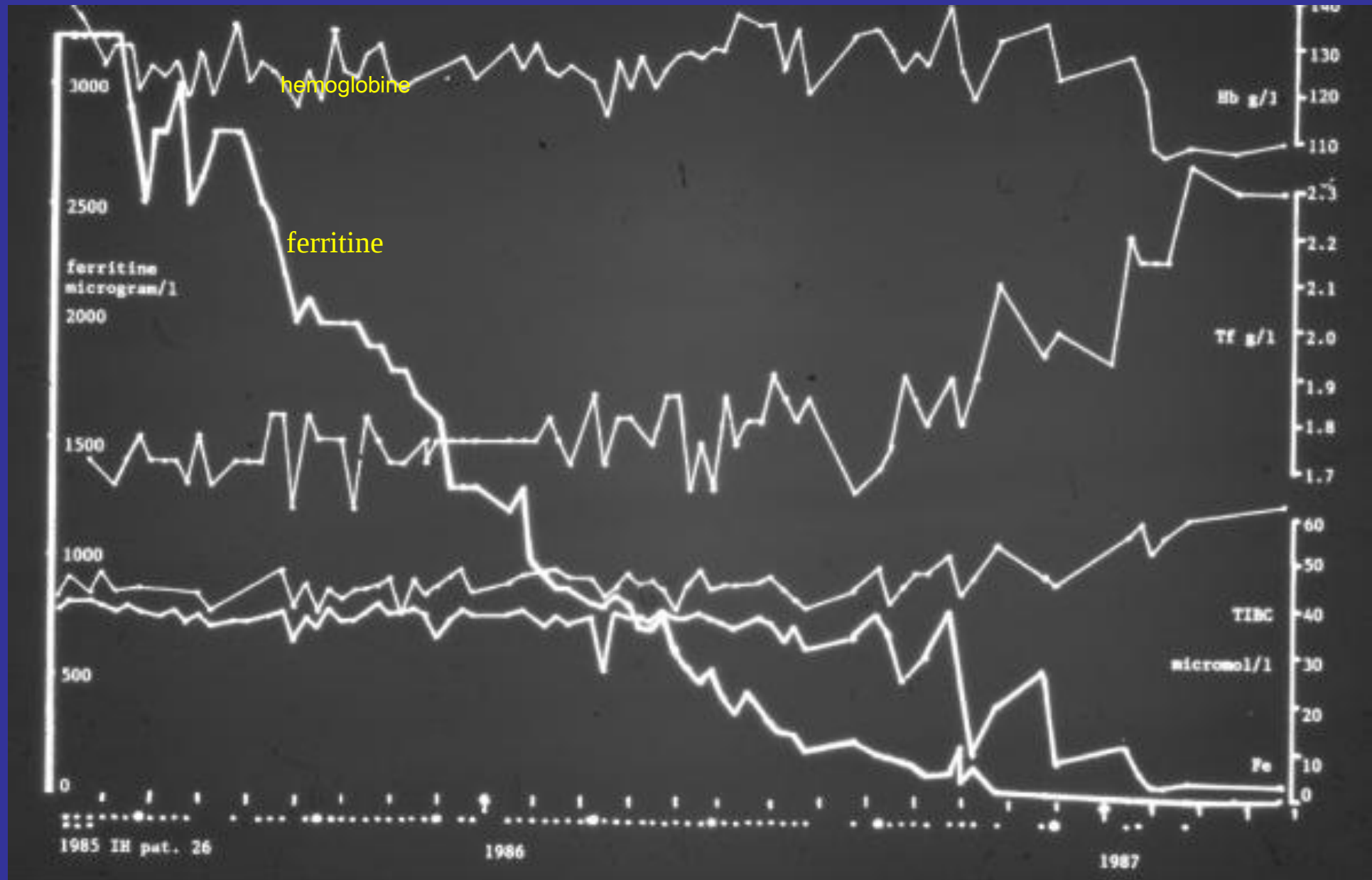
NB
is

1. ijzerarm diëet is niet zo nodig; er is geen bewijs dat normale vleesconsumptie nadelig is
2. vermijd alcohol en ijzer and vitamine C supplementen
3. vaccineer tegen hepatitis A en B

NB bij levercirrose: periodiek echo controle



Patiënt met hemochromatose en levercirrose



Therapie: secundaire hemochromatose:

(polytransfusé, thalassemie, en andere ijzerstapeingsanemieën)

Aderlatingen 

Chelatie therapie:

Deferoxamine (parenteraal)

Deferipron (oraal)

Deferasirox (oraal)

hemochromatose / ijzerstofwisseling

“ontwikkelingsgeschiedenis”

Geschiedenis van de belangrijkste ontdekkingen

1865: de diabète bronzé (Trousseau)

1889: haemochromatose (von Recklinghausen)

1935 hemochromatose is erfelijk (Sheldon)

1950: aderlating helpt (Davis)

1972: ferritinebepaling (Addison)

1975: HLA-linked: erfelijkheid autosomaal recessief (Simon)

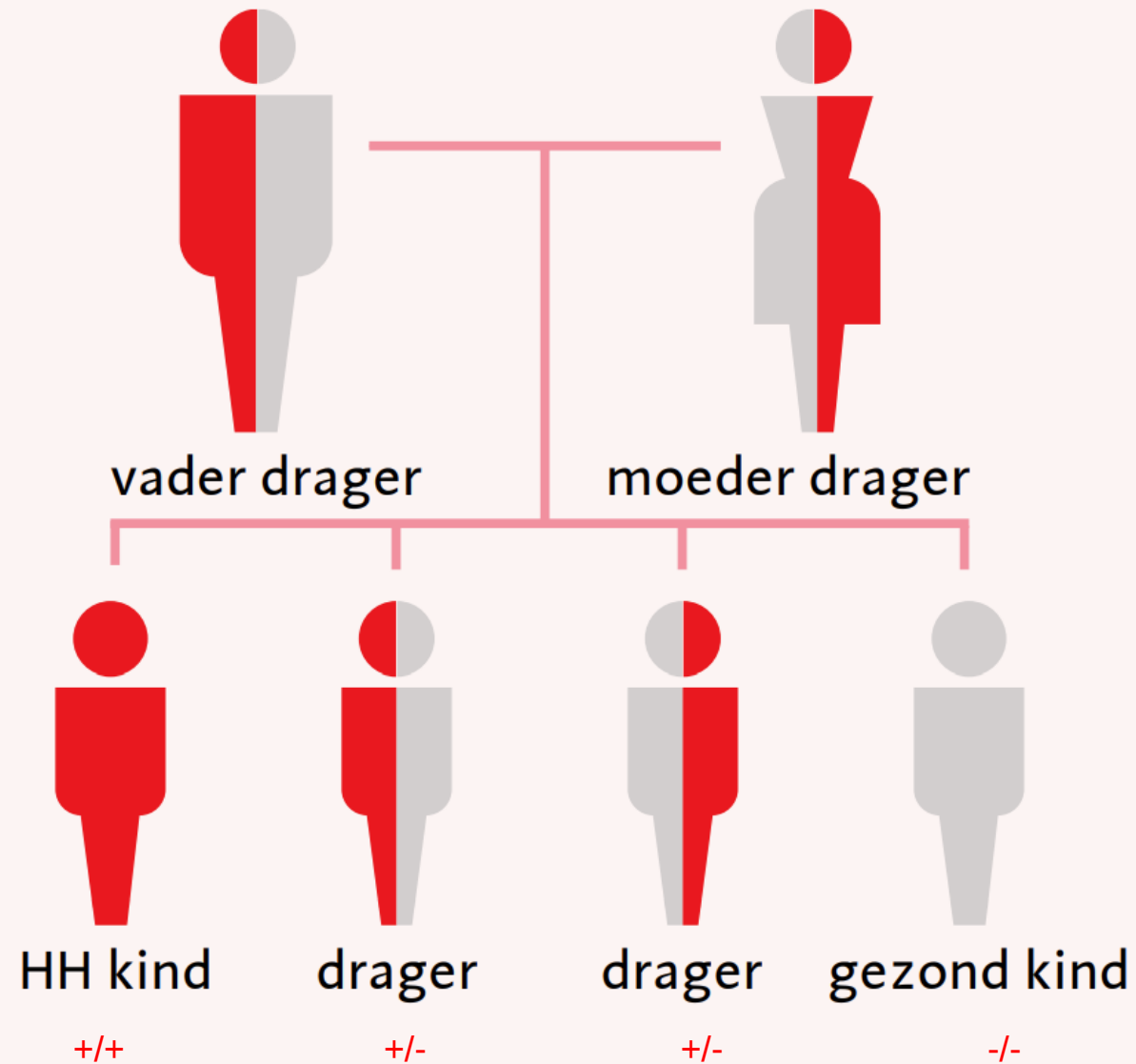
1985: Prognose normaal bij vroegtijdige behandeling (Niederau)

1996: HFE-gen mutatie C282Y (Feder)

2000: Hepcidin ontdekt (Krause)

2015: Erythroferrone

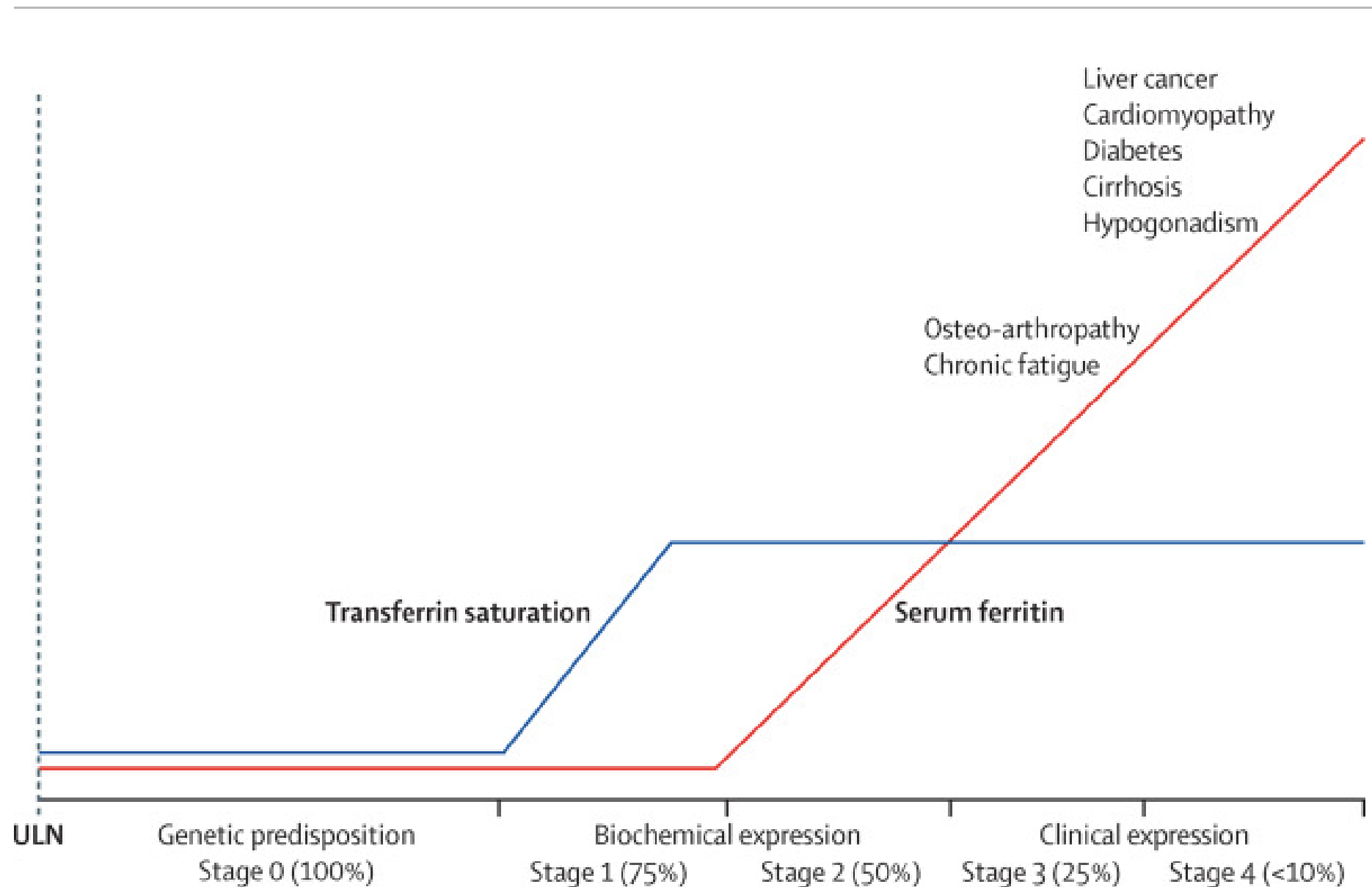
autosomaal recessief



gaat elke homozygoot ijzer stapelen ? hoe is klinische penetrantie?

25%

Different stages of the haemochromatosis phenotype. Not all patients will develop the full disease. Only Cys282Tyr homozygosity can result in fully expressed disease (stage 4).⁸
ULN=upper limit of normal.

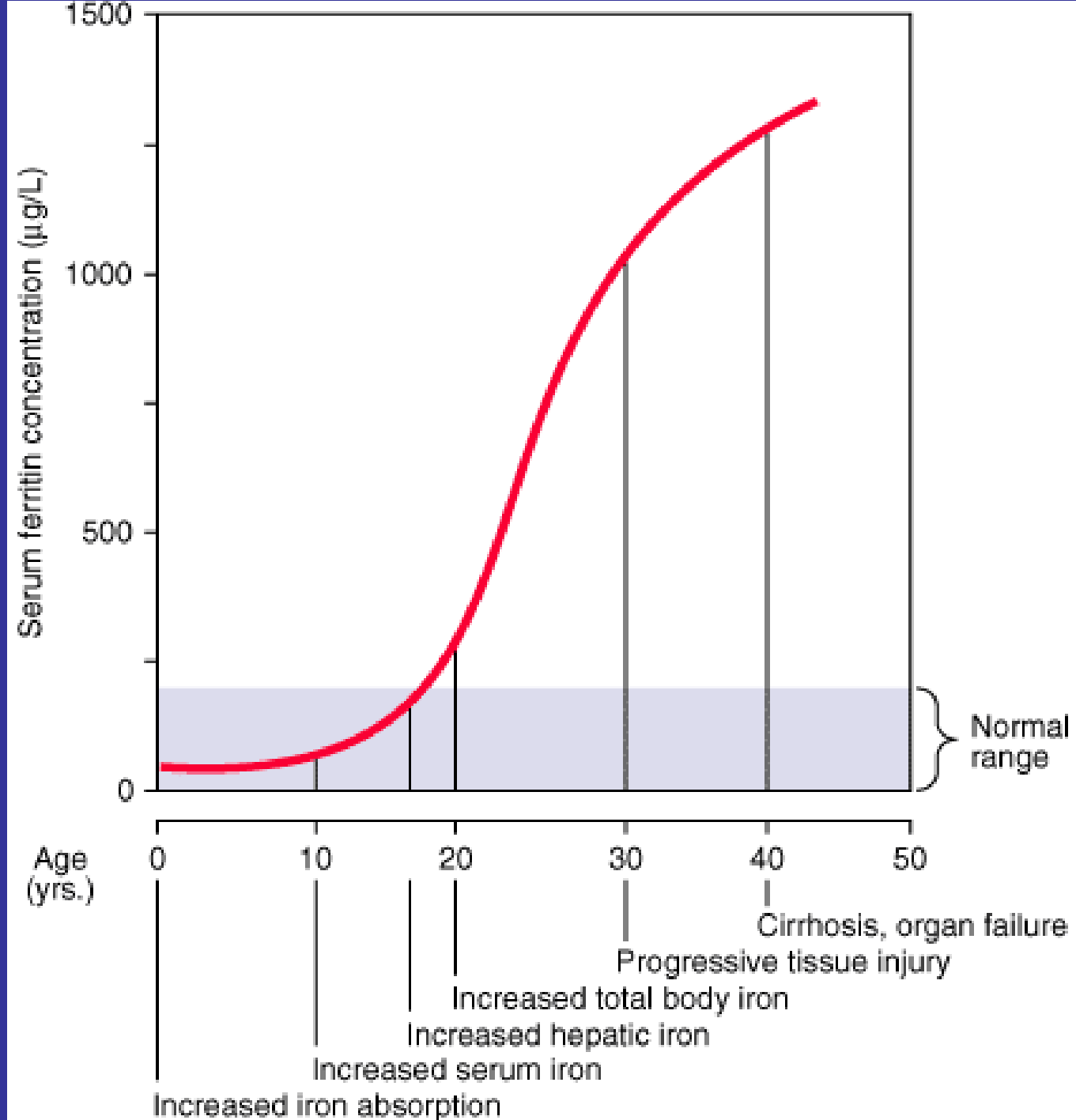


Levensbedreigend:

levercirrose, tumor
diabetes,
hartafwijkingen

Kwaliteit van leven:

moeheid, pigmentatie,
gewrichten



Hemochromatose diagnostiek: take home message

- sFe / TIJBC (transferrineverzadiging) > 45 %
- serum ferritine (maat voor ijzervoorraad) > 300-600 microg/l
- HFE mutatie C282Y +/-
- Leverijzer: (maat voor ijzervoorraad) >30 umol/gdw
- fibrose /cirrose ? MRI (evt. fibroscan)
- “Mobiliseerbare ijzervoorraad” >5 gram Fe
- Vroege opsporing en behandeling: normale levensverwachting !

WAT U WILT WETEN OVER
HEMOCHROMATOSE
(IJZERSTAPELING)



EEN VOORLICHTINGSBROCHURE

ADVIEZEN / INFO

<https://hemochromatose.nl/>



dank voor uw aandacht

Vragen?

Einde van de tocht
door de tijd

graag leggen we via deze weg de volgende vragen voor:

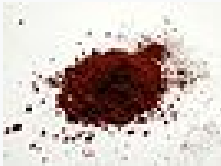
- als je levenslang medicatie zou moeten gebruiken waaraan ijzeroxide is toegevoegd, kan die ijzeroxyde (op de lange duur) een nadelig effect hebben op/bij ijzerstapeling?
- is het bekend/mogelijk dat mensen met hemochromatose niet alleen ijzer stapelen, maar ook andere stoffen (die zich aan ijzer binden)?
- is het bekend/mogelijk dat mensen met hemochromatose niet zoals gewenst/verwacht reageren op de werking van medicatie/sedatie?
- mijn zoon is drager van het gen c28FY . Hij heeft een ferritine van ruim 500. Kan dat te maken hebben met het drager zijn? Of is er waarschijnlijk iets anders aan de hand?

De antwoorden zien we met belangstelling tegemoet en alvast dank hiervoor.

Met vriendelijke groet, Ed en Julia de Boer

Kleurstof voor levensmiddelen

De code [E172](#) geeft een ijzeroxide aan dat wordt gebruikt als [kleurstof voor levensmiddelen](#) .

E172	IJzeroxide en hydroxide	Wit, rood, zilver, goud (divers)
E172 (i)	Ijzeroxide	Zwart
E172 (ii)	IJzer (III) oxide	 Rood
E172 (iii)	Ijzeroxide	Geel

Heterozygotes

Iron overload is extremely rare in individuals who are heterozygous for HFE C282Y or H63D.

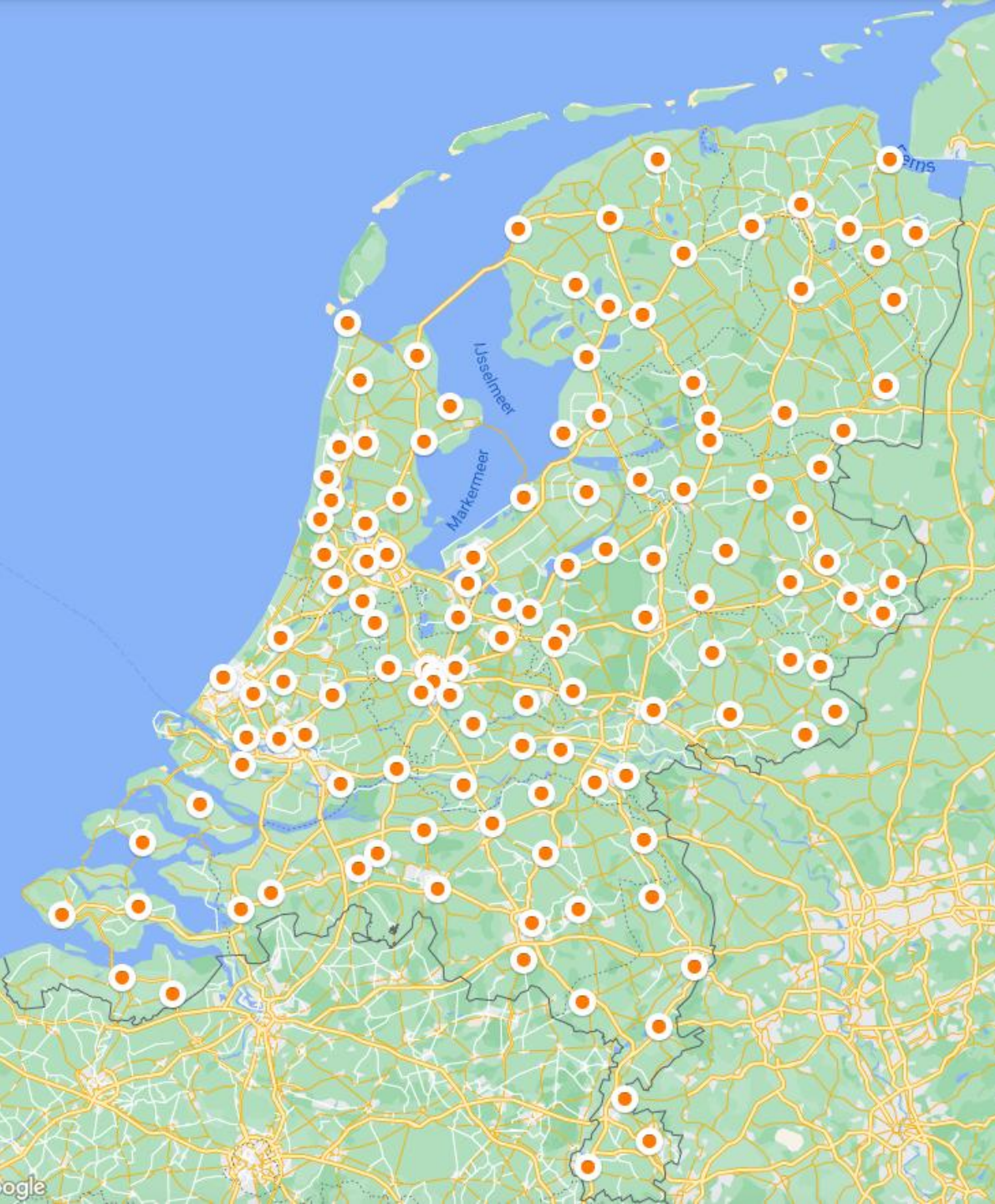
However, a finding of a moderately increased ferritin level in heterozygotes (above normal but <1000 ng/mL) is relatively common.

In many cases there is concomitant alcoholic or non-alcoholic liver disease.

Management in these individuals is not well established, and we individualize our approach depending on their clinical status and presence of comorbidities that could contribute to (or be caused by) abnormal iron studies.

If we are unsure of the degree of iron overload, we often obtain an MRI study of the liver or ultrasound-based hepatic elastography to determine the presence of iron deposition and/or fibrosis.

Alternatively, liver biopsy can be performed



Bloed

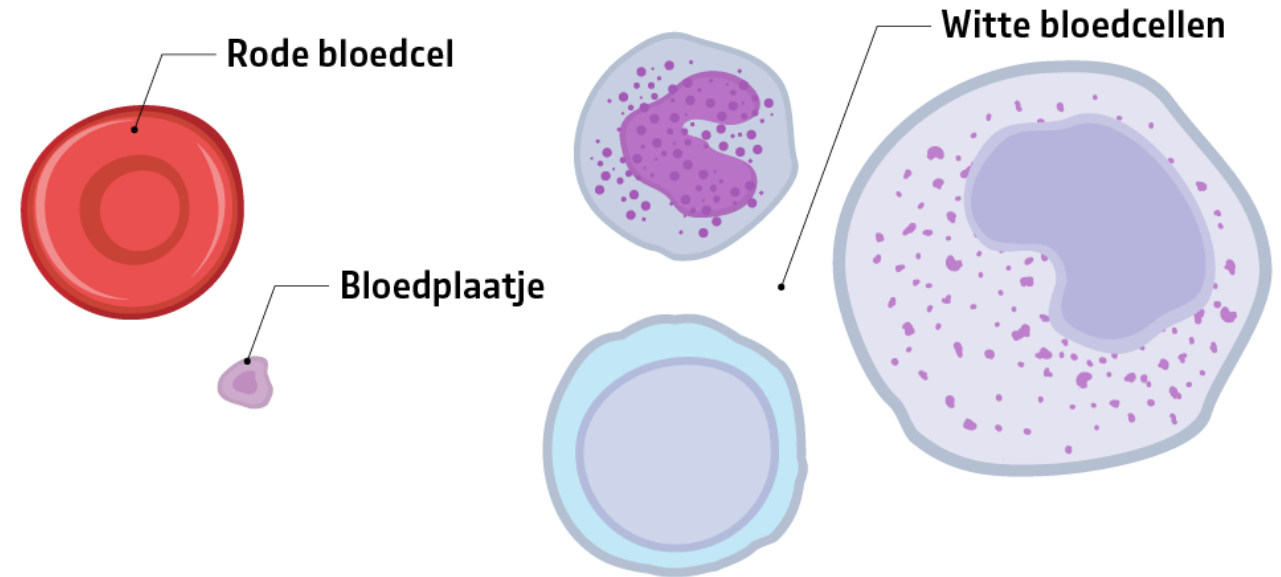
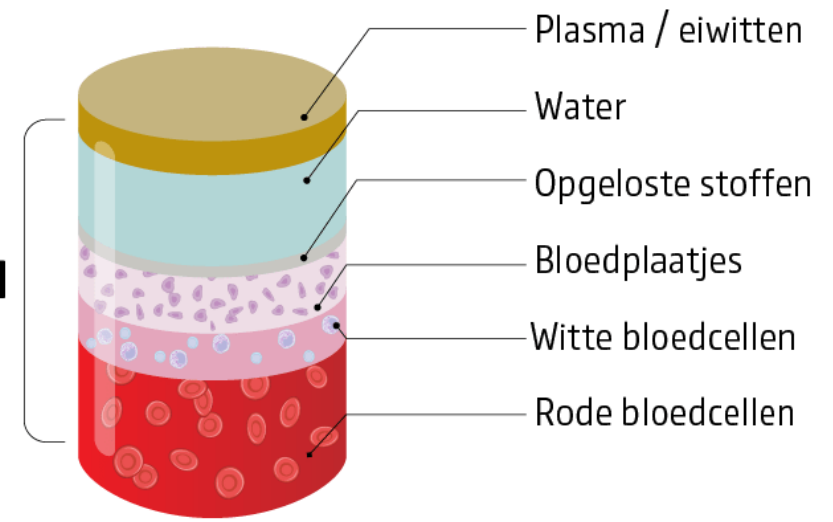


TABLE 414-1

Classification of Iron Overload States

Hereditary Hemochromatosis
Hemochromatosis, <i>HFE</i> -related (type 1)
C282Y homozygosity
C282Y/H63D compound heterozygosity

Hemochromatosis, non- <i>HFE</i> -related
Juvenile hemochromatosis (type 2A) (hemojuvelin mutations)
Juvenile hemochromatosis (type 2B) (hepcidin mutation)
Mutated transferrin receptor 2, <i>TFR2</i> (type 3)
Mutated ferroportin 1 gene, <i>SLC40A1</i> (type 4)

Acquired Iron Overload	
Iron-loading anemias	Chronic liver disease
Thalassemia major	Hepatitis C
Sideroblastic anemia	Alcoholic cirrhosis, especially when advanced
Chronic hemolytic anemias	Nonalcoholic steatohepatitis
Transfusional and parenteral iron overload	Porphyria cutanea tarda
Dietary iron overload	Dysmetabolic iron overload syndrome
	Post-portacaval shunting

Miscellaneous
Iron overload in sub-Saharan Africa
Neonatal iron overload
Aceruloplasminemia
Congenital atransferrinemia

