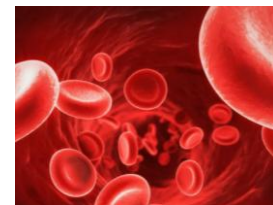


Hereditaire hemochromatose state-of-the-art 2023

dr. Marten R. Nijziel, internist-hematoloog Catharina Kanker Instituut, Eindhoven

Hemochromatose Vereniging Nederland, Hapert, 4 november 2023

**Gedreven
door het
leven.**

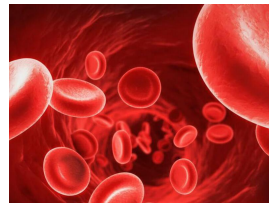


catharina
ziekenhuis

Wat gaan we doen ?

10 vragen over hemochromatose die u altijd al wilde stellen

interactief



1. Wat is hemochromatose?



Hemochromatose

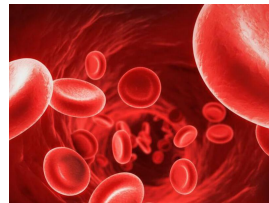
te veel ijzer in het lichaam

stapelt in organen (“ijzerstapelingsziekte”)

lever, hart, gewrichten, hersenen, alvleesklier, huid

kan niet uitgescheiden worden

maakt organen kapot en geeft daardoor klachten



2. Wat is de oorzaak ?



oorzaken ?

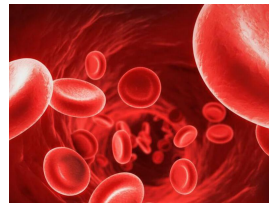
2 grote oorzaken:

erfelijke vorm: teveel opname van ijzer uit de voeding

hereditaire (primaire) hemochromatose

niet erfelijke vorm: teveel toediening van ijzer, b.v.
door bloedtransfusies

secundaire ijzerstapeling



3. Wat weten we van hereditaire hemochromatose (HH)?



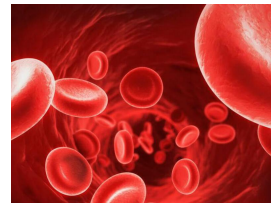
Hereditaire Hemochromatose (HH)

1865: Armand Trousseau: diabète bronzé

suikerziekte en gebruide huid

1935: verdenking erfelijke ziekte

1996: 2 mutaties in het HFE-gen gevonden (Feder et al)

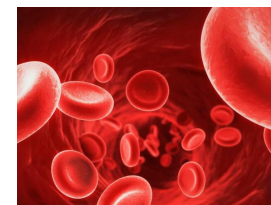
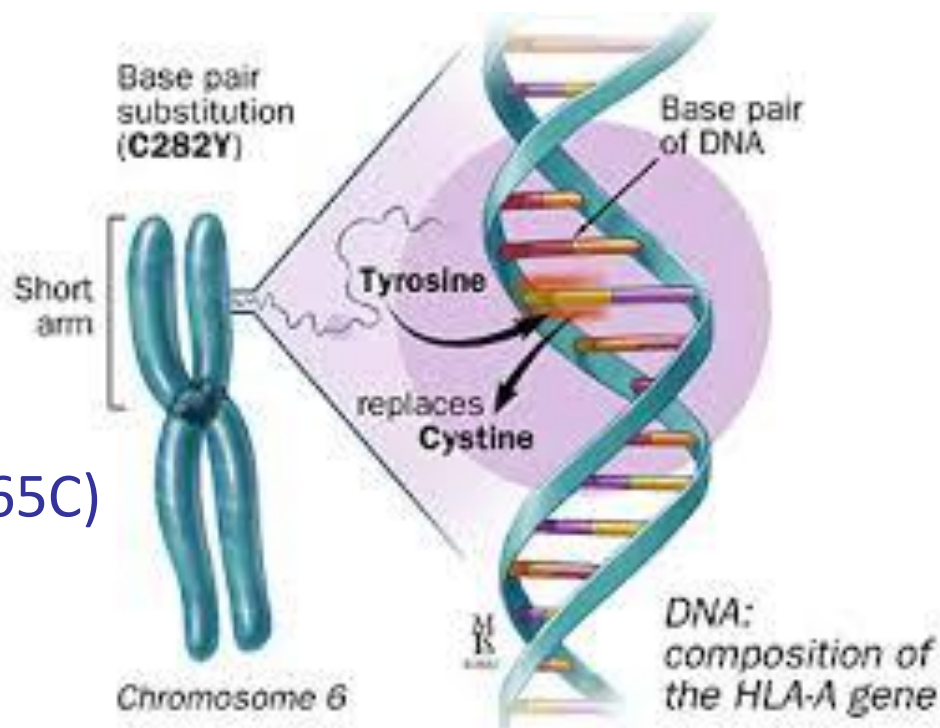


belangrijke mutaties in het DNA

cys282tyr (C282Y)

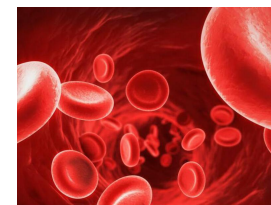
his63asp (H63D)

zeldzame mutaties (o.a. S65C)



indeling hereditaire hemochromatose

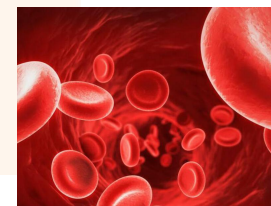
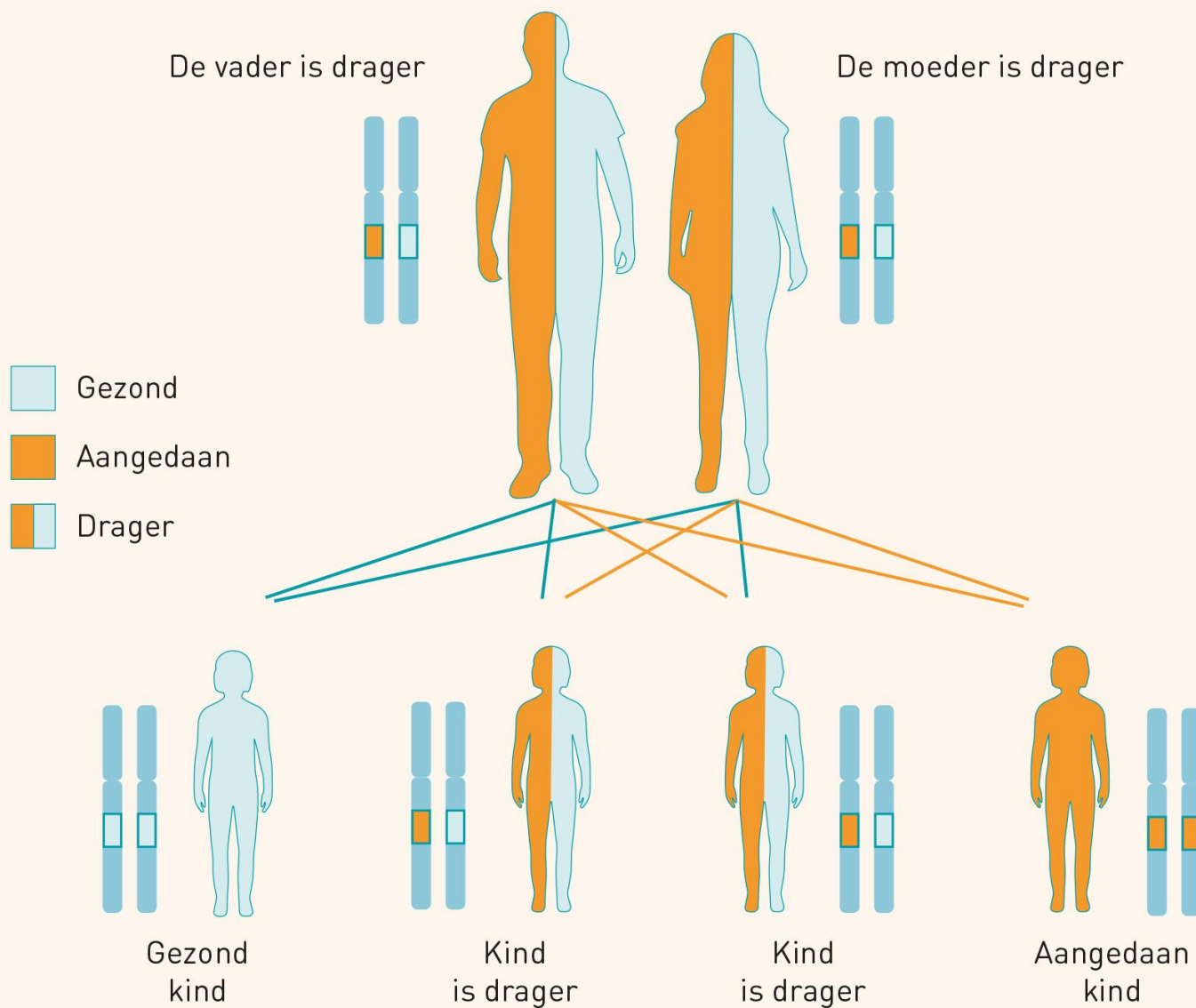
HFE-gerelateerde hemochromatose (type 1)	C282Y homozygotie
	C282Y/H63D samengestelde genotype*
Non-HFE-gerelateerde HH	Type 2A hemojuveline mutaties
	Type 2B hepcidine mutaties
	Type 3 transferrine receptor-2 mutaties
	Type 4A en 4B ferroportine mutaties
Overige	Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndroom (HHCS)
	Hemoxygenase tekort
	Neonatale ijzerstapeling
	BMP6 mutaties



4. Hoe is de overerving ?



AUTOSOMAAL RECESSIEVE OVERERVING



wanneer krijg je hemochromatose ?

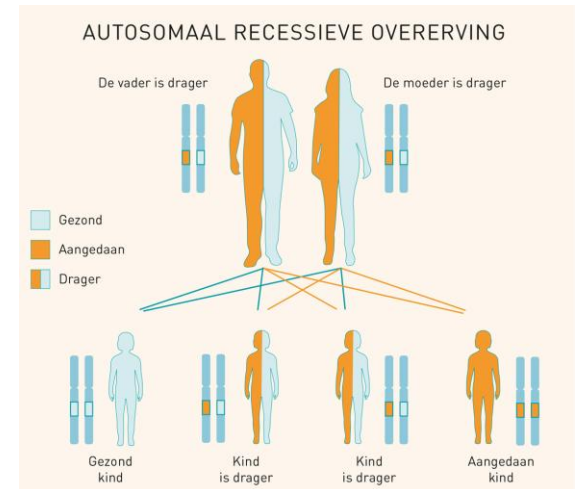
C282Y/geen: nee (heterozygoot)

C282Y/C282Y: ja (homozygoot)

H63D/geen: nee (heterozygoot)

H63D/H63D: nee (homozygoot)

C282Y/H63D: ja (compound heterozygoot)



nog ingewikkelder

2 afwijkende genen leiden niet altijd tot ijzerstapeling:

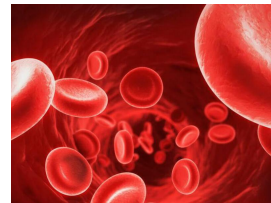
bij homozygoot C282Y:

40 - 90 % van mannen ijzerstapeling

25 - 70 % van de vrouwen ijzerstapeling

bij C282Y/H63D: 1 - 5 % ijzerstapeling

andere factoren mede van belang



Hoe vaak komt het voor ?

Europa (Kaukasiërs):

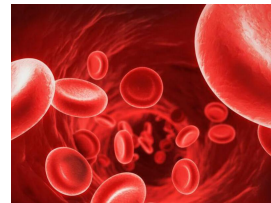
C282Y bij 10 % van de bevolking

meer in Noord- dan Zuid-Europa

C282Y: 0.5 % homozygoot

compound heterozygoot C282Y/H63D: 1 %

C282Y: niet bij Aziaten of Afrikanen



screening 1^e graad familieleden



Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie

5. Wat gebeurt er bij hemochromatose?



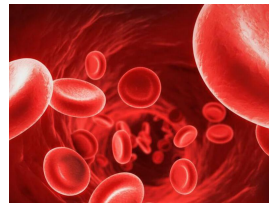
meer ijzeropname uit de darm

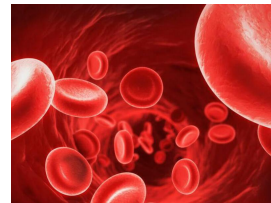
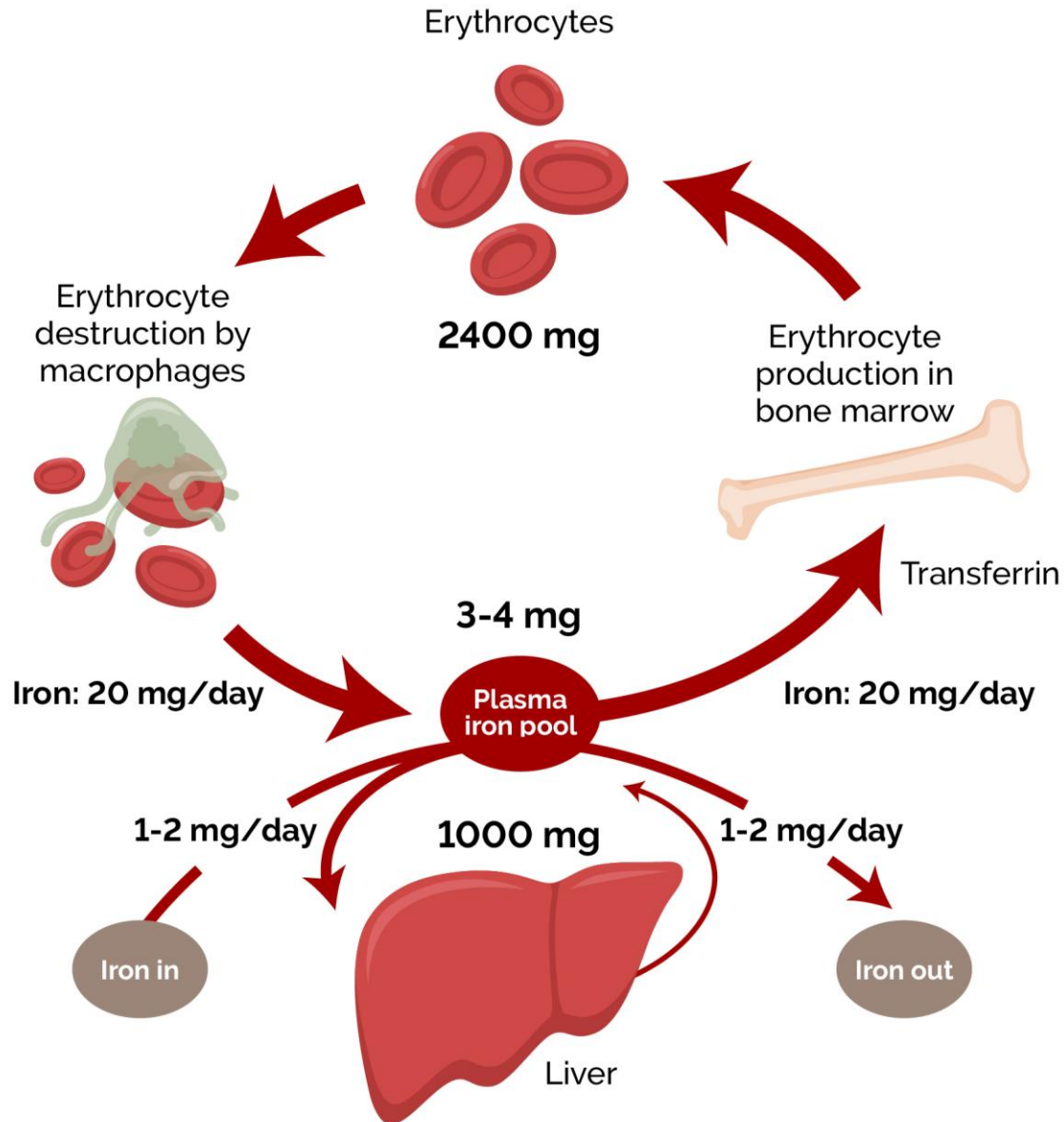
normaal ongeveer 5 % ijzer opgenomen uit de voeding

bij hemochromatose tot 30 %

lichaam kan het ijzer niet uitscheiden: stapeling in organen

ijzerregulatie via het hepcidine is gestoord





Hepcidine speelt centrale rol

wordt gemaakt in de lever

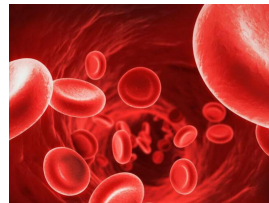
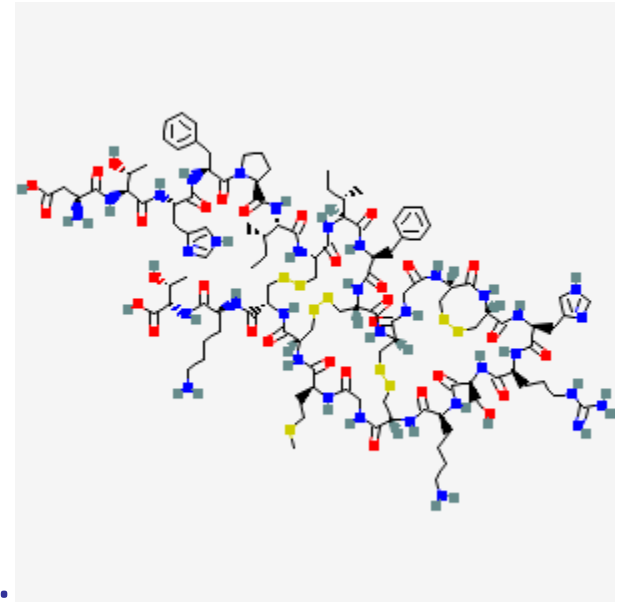
reguleert de opname uit de darm

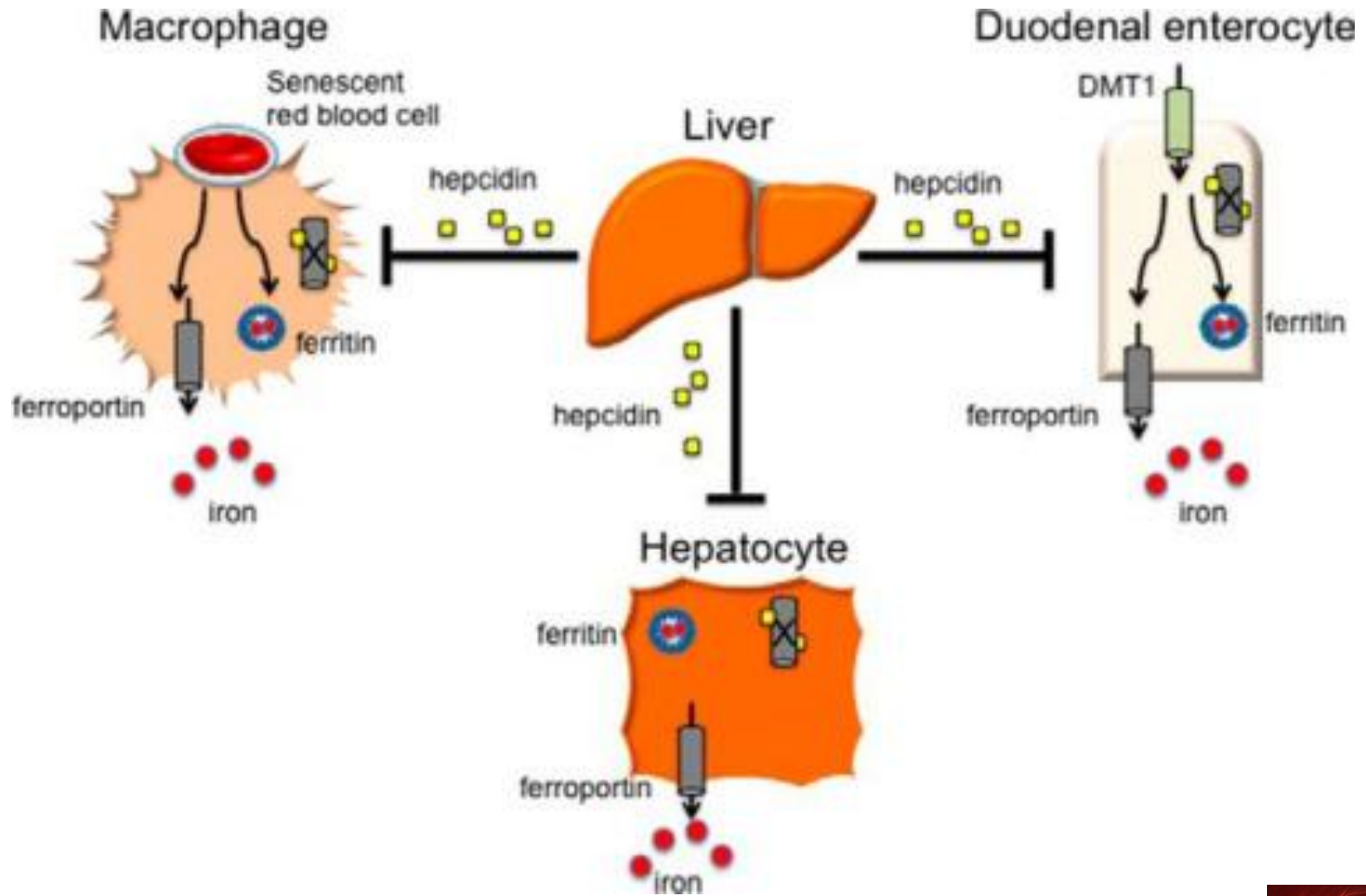
reguleert de verdeling in het lichaam

zorgt ervoor dat de balans in evenwicht is:

niet teveel ijzer (gif), niet te weinig ijzer (nuttig)

ijzerregulatie via het hepcidine is gestoord

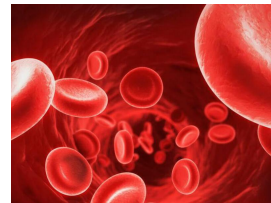
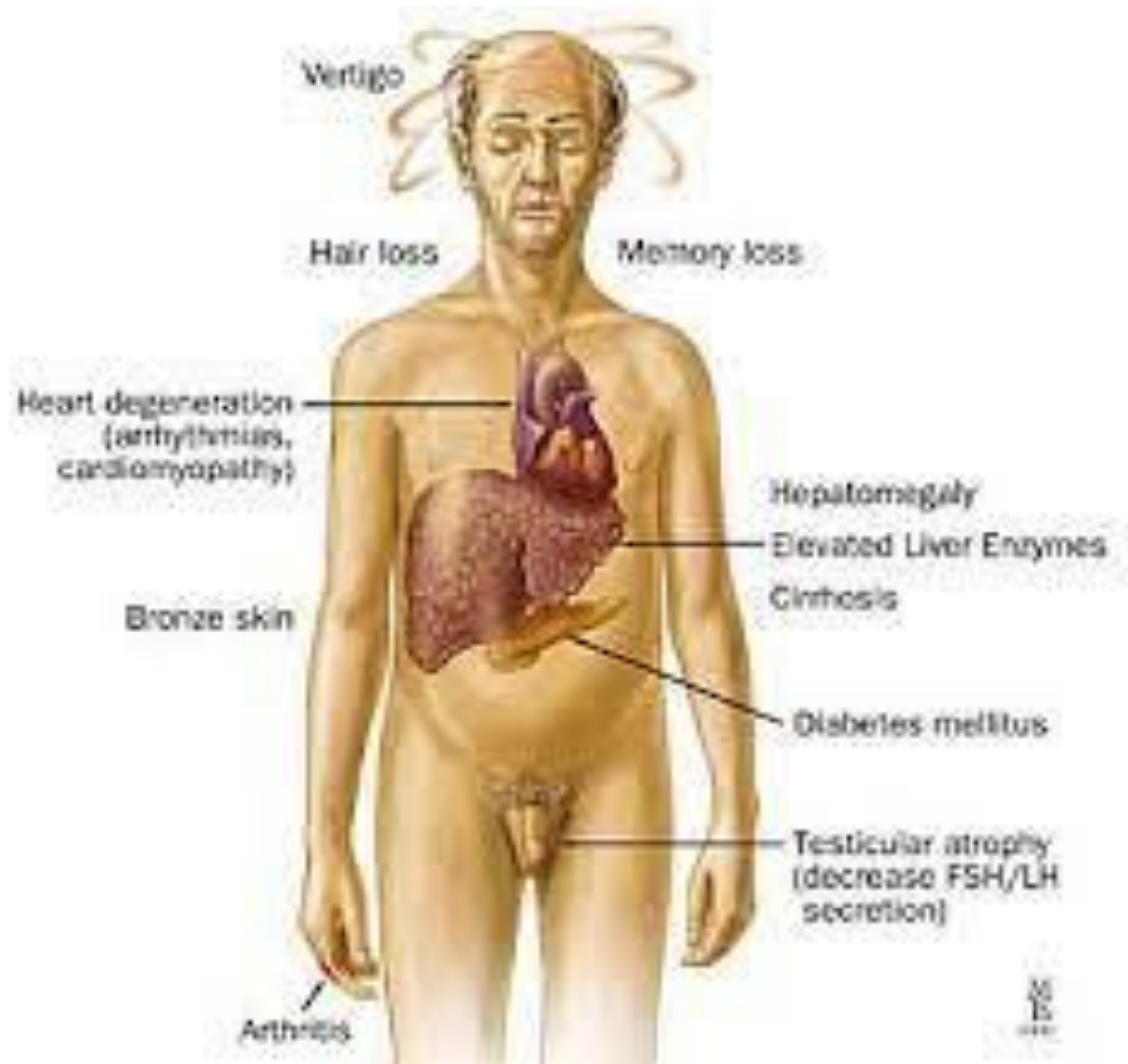




6. Wat voor klachten krijg ik van hemochromatose?



stapeling in organen



stapeling in organen

lever: leverfunctiestoornissen, cirrose, hepatocellulair carcinoom

hart: hartfalen, ritmestoornissen

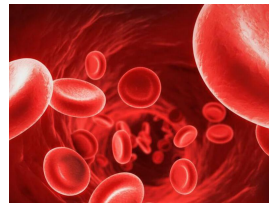
gewrichten: reumatische klachten, gewrichtsontsteking (handen)

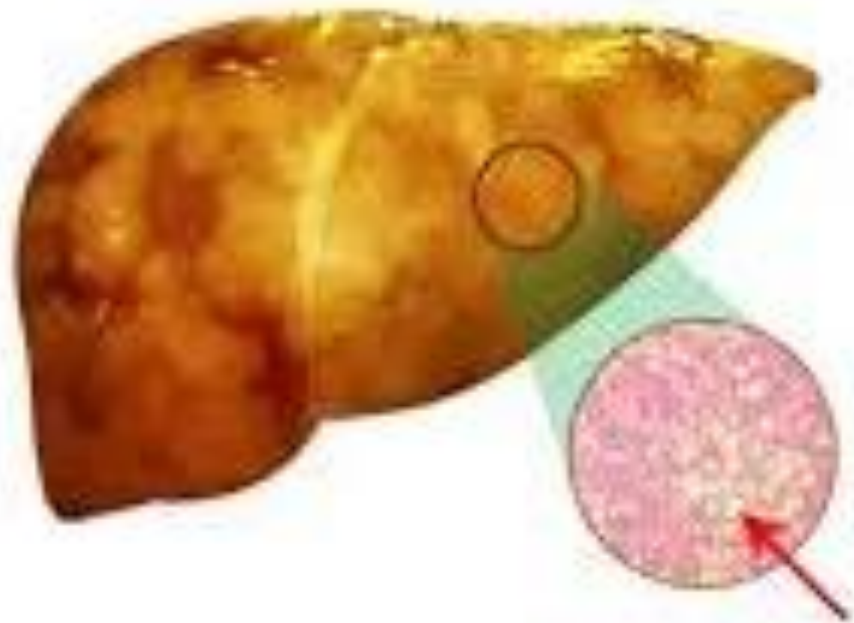
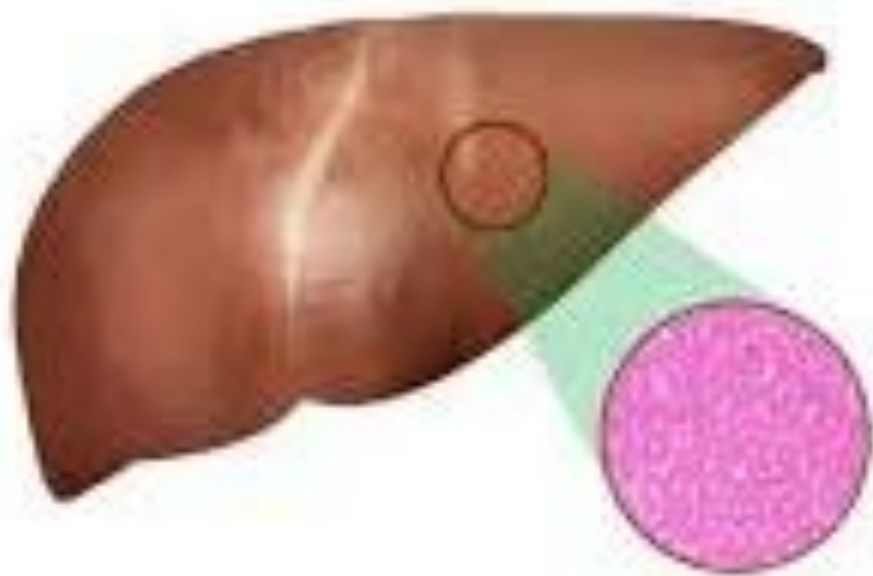
alvleesklier: diabetes mellitus

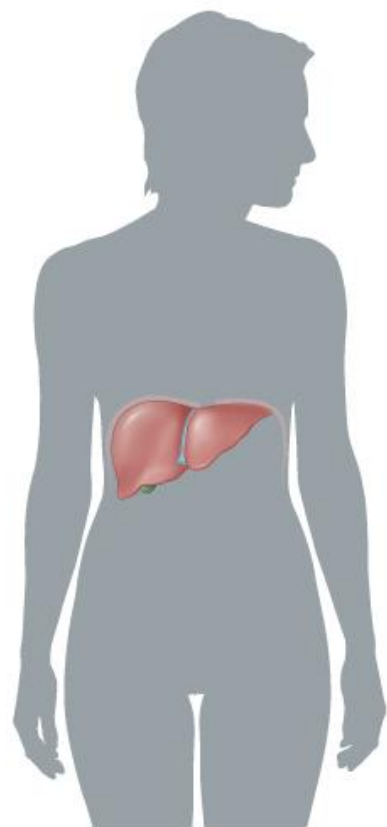
(bij)schildklier: trage werking (hypothyreodie)

hersenen: hypofysestoornissen hormonaal (groei, potentie)

huid: stapeling ijzer kleurt de huid bruin







rechter leverlob

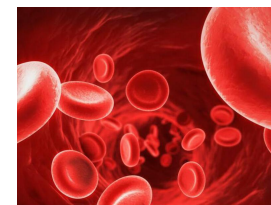
linker leverlob

gezonde lever

galblaas

primaire leverkanker
(hepatocellulair carcinoom)

Lever met cirrose en
hepatocellulair carcinoom



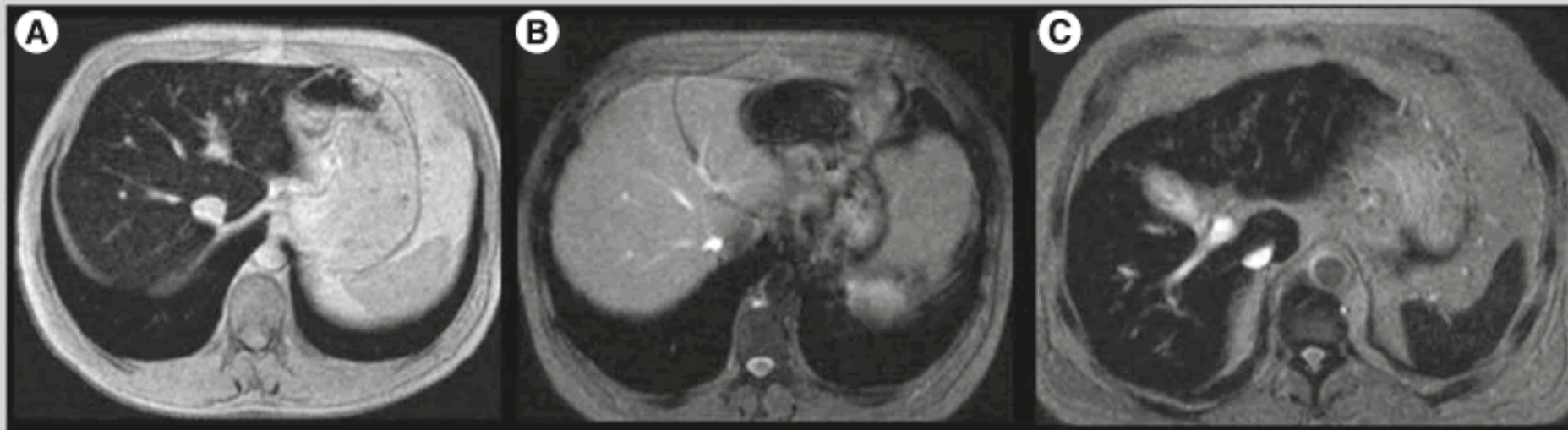
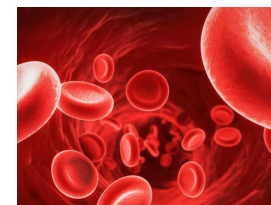
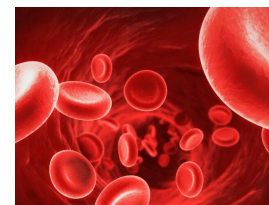
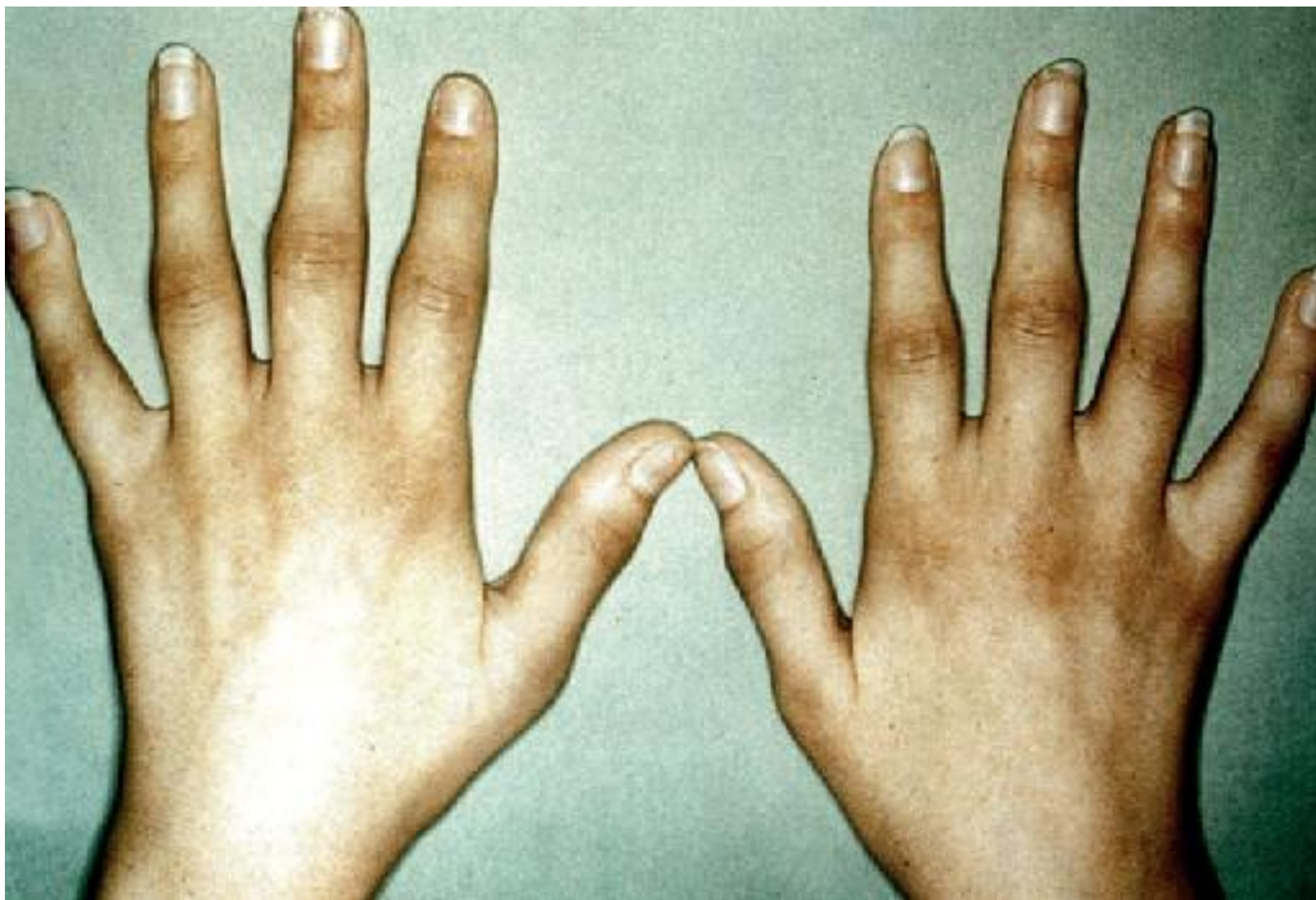
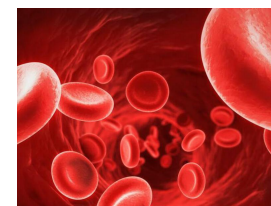


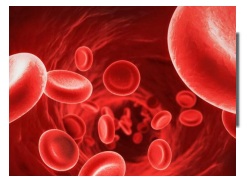
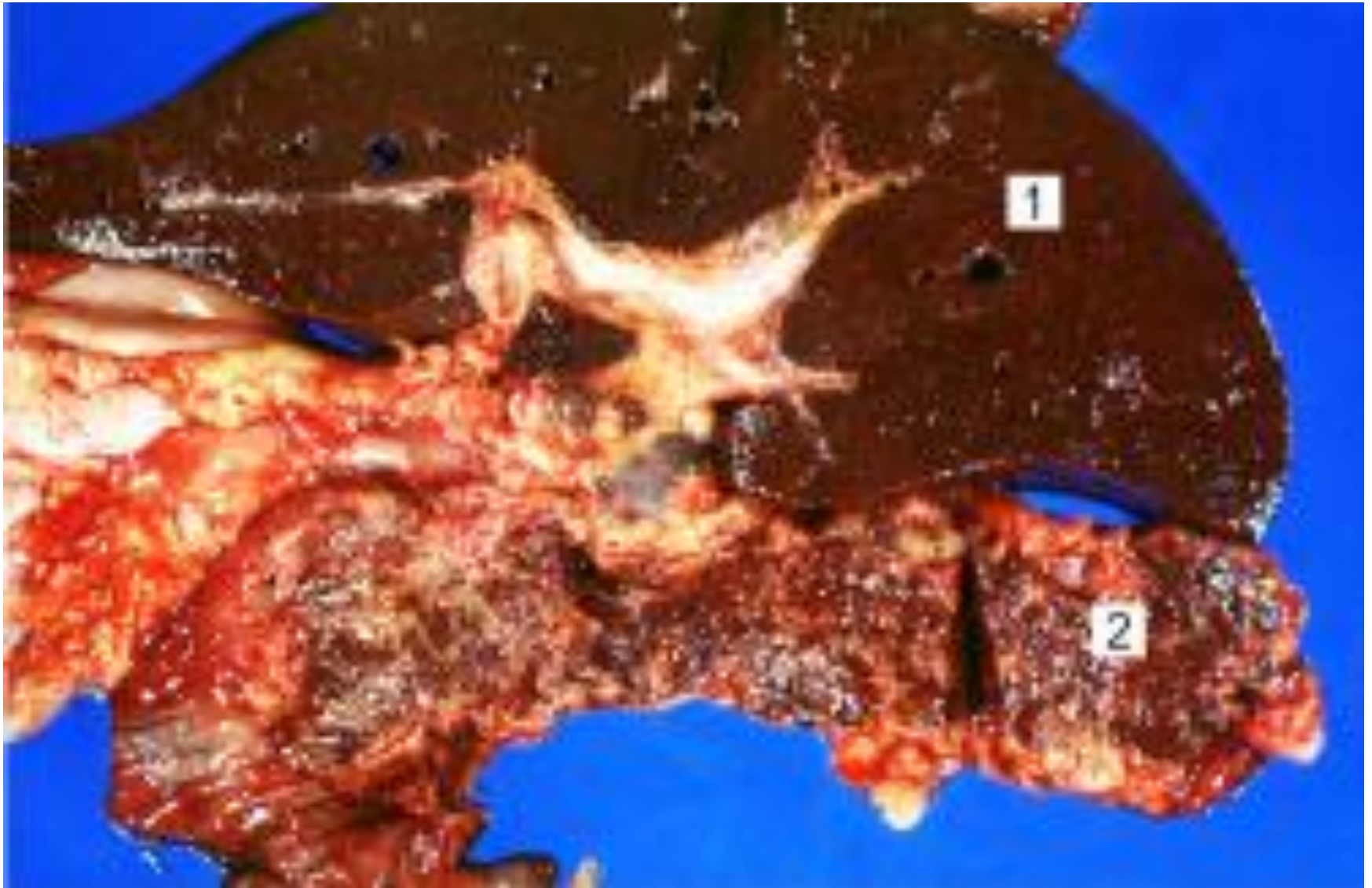
Figure 1. Quantification of liver iron concentration by MRI. (A) Important reduction in signal intensity from the liver: hemochromatosis. **(B)** Normal liver signal intensity: prolongs treatment with phlebotomies. **(C)** Reduction in signal intensity in the liver and the spleen in secondary hemochromatosis.

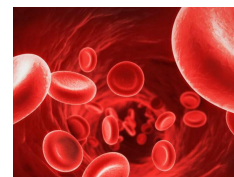
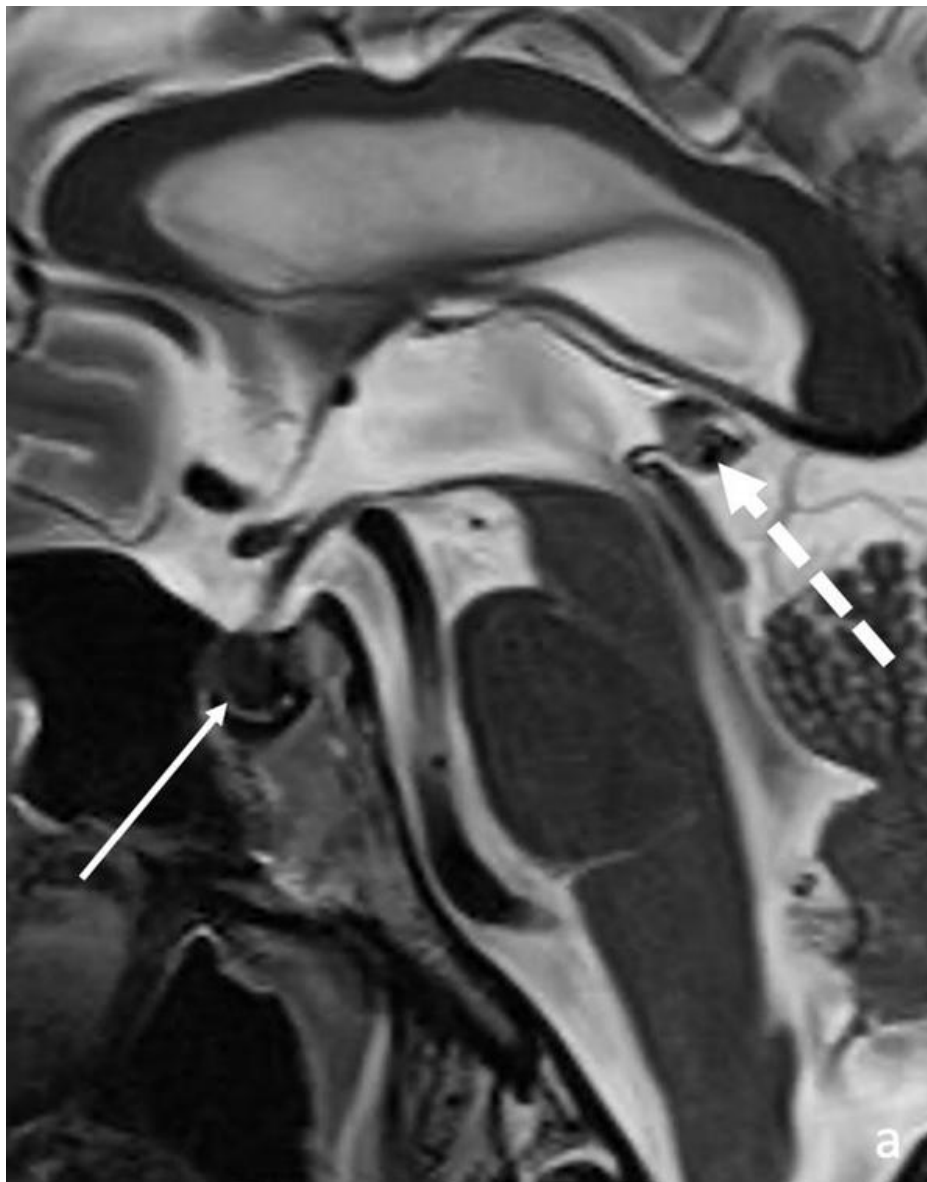


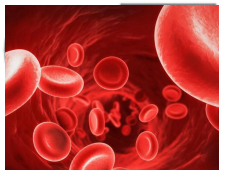












7. Hoe wordt de diagnose gesteld?



stapeling in organen

lever: via de MDL arts

hart: via de cardioloog

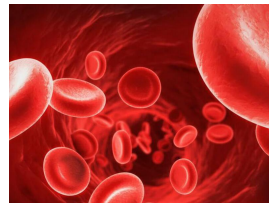
gewrichten: via de reumatoloog

alvleesklier: via de internist (-endocrinoloog)

(bij)schildklier: via de internist (-endocrinoloog)

hersenen: via de neuroloog

huid: via de dermatoloog



“simpel”

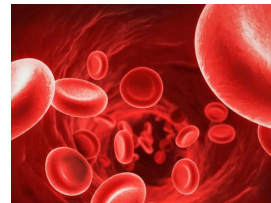
Bloed prikken:

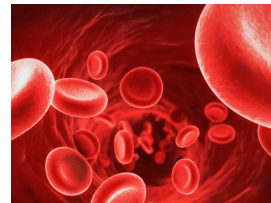
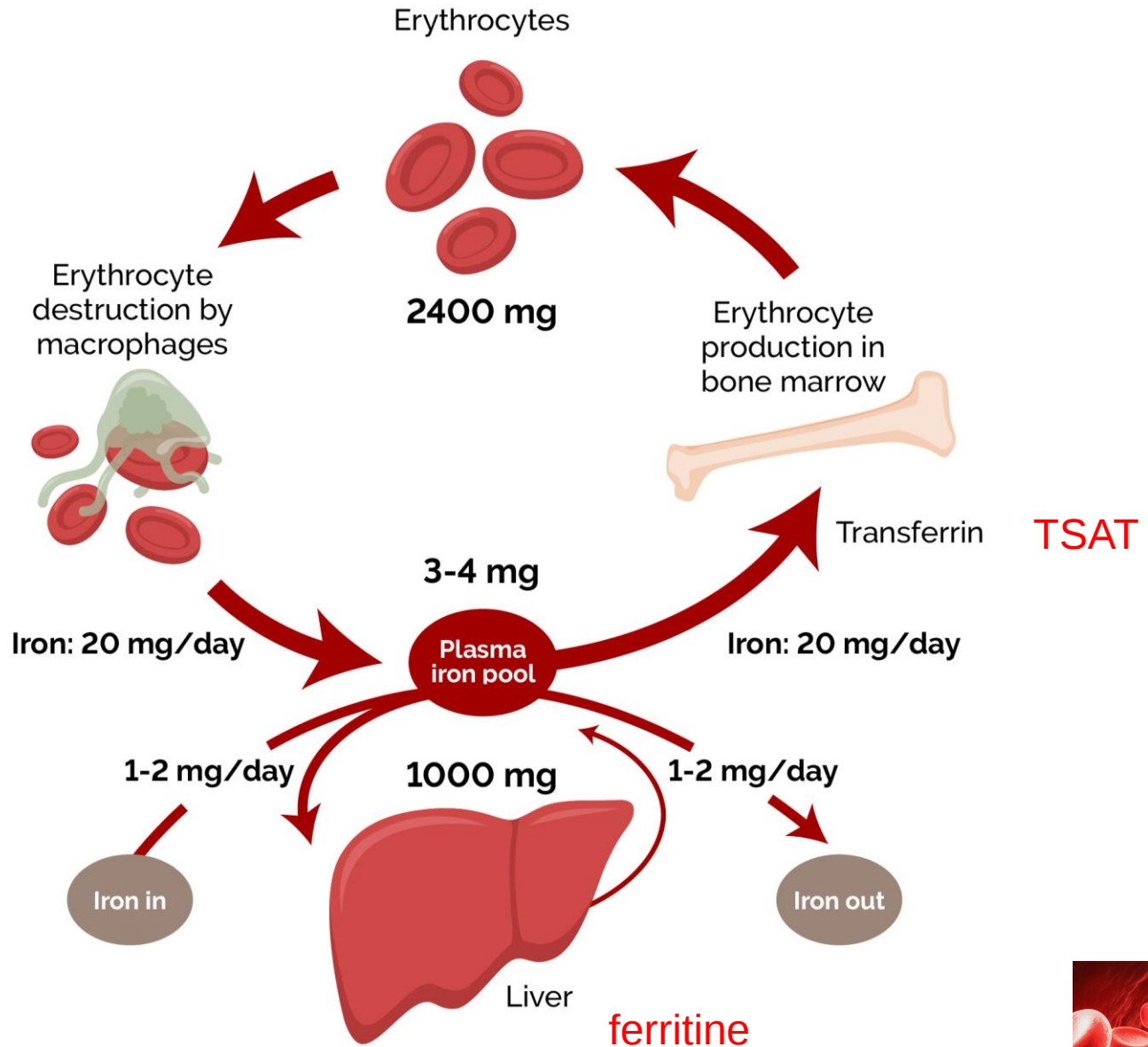


ferritine, transferrine saturatie (TSAT)

Vaak “toevalsbevinding”:

röntgenfoto, echo lever/hart, CT of MRI



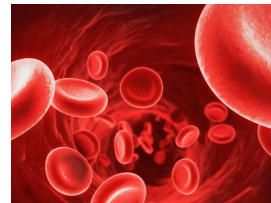
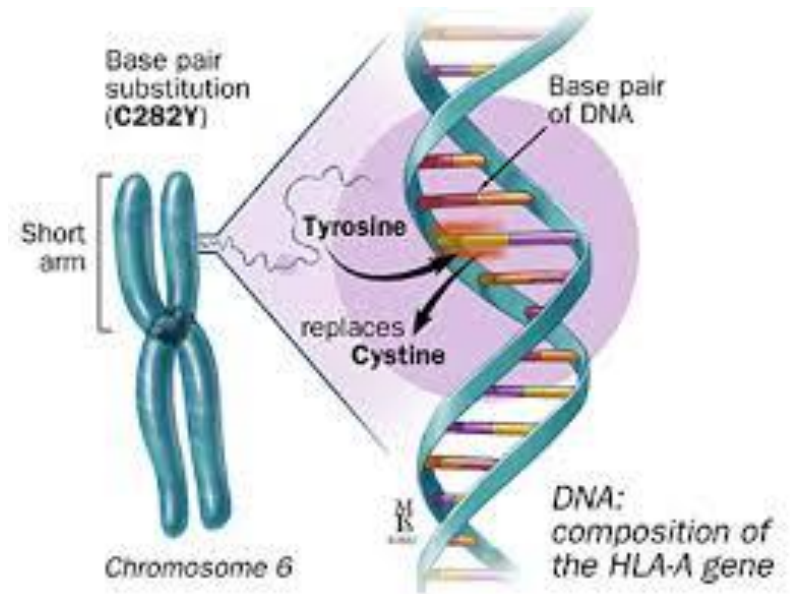


Bij verdenking hemochromatose

Aanvullend DNA onderzoek:

cys282tyr mutatie

his63asp mutatie



8. Welk onderzoek moet er gedaan worden voor start van behandeling ?



onderzoek voor start behandeling

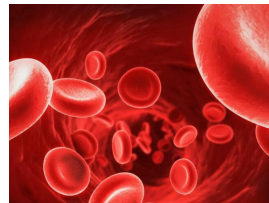
Bloedonderzoek: ferritine, transferrine saturatie (TSAT)

DNA onderzoek hemochromatose (mutatie)

Geen leverbiopsie meer in de richtlijn

MRI lever te overwegen

Op indicatie: hartfunctieonderzoek



Klassieke uitslagen bij nieuwe hemochromatose patiënt

Man, 1969: Via huisarts lab geprikt wegens warmteaanvallen (in kleine ruimtes, vliegtuigen, vergaderingen). Verder geen spontane klachten. Geen botpijn, buikpijn of dyspnoe. Geen B-symptomen. Voelt zich verder fit en gezond. Bij doorvragen toenemende gewrichtsklachten aan de handen.

donderdag 11 april 2019

Hemoglobine: 8.8 mmol/L [8.5-11.0]

Hematocriet: 0.43 L/L [0.40-0.50]

IJzer: 37 (H) $\mu\text{mol/L}$ [14-35]

Transferrine: 1.6 (L) g/L [2.2-3.6]

Transferrineverzadiging: 90 (H) % [20-50]

Ferritine: 2748 (H) $\mu\text{g/L}$ [30-400]

Transferrine / log ferritine: 0.474 [<1.700]

Vitamine B12: 430 pmol/L [140-700]

Foliumzuur: 30 nmol/l [>10]

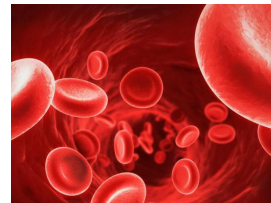
T4 (vrij): 12.1 pmol/L [9.0-24.0]

TSH: 2.5 mU/L [0.27-4.2]

AFP (alfa-foetoproteïne): 4.6 ng/mL [<7.0]

MRI-lever volgens hemochromatose

protocol: Er is een zeer ernstige ijzerstapeling, ijzer concentratie 351 $\mu\text{mol/g}$, normaalwaarde is $< 36 \mu\text{mol/g}$. Er is geen ijzerstapeling in de milt. Conclusie: Zeer ernstige ijzerstapeling.



9. Wanneer moet ik behandeld worden
en hoe is die behandeling anno 2023 ?

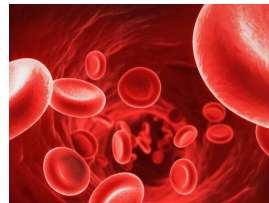


Hoe kan ik het ijzer kwijt ?

We kunnen ijzer niet uit poepen of uitplassen

Grootste voorraad ijzer in het bloed

Behandeling dus ouderwets: aderlatingen = flebotomie (500 ml)



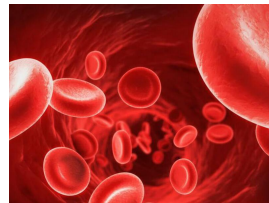
Richtlijn hemochromatose oktober 2018

Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose (HH) én een serumferritine concentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.

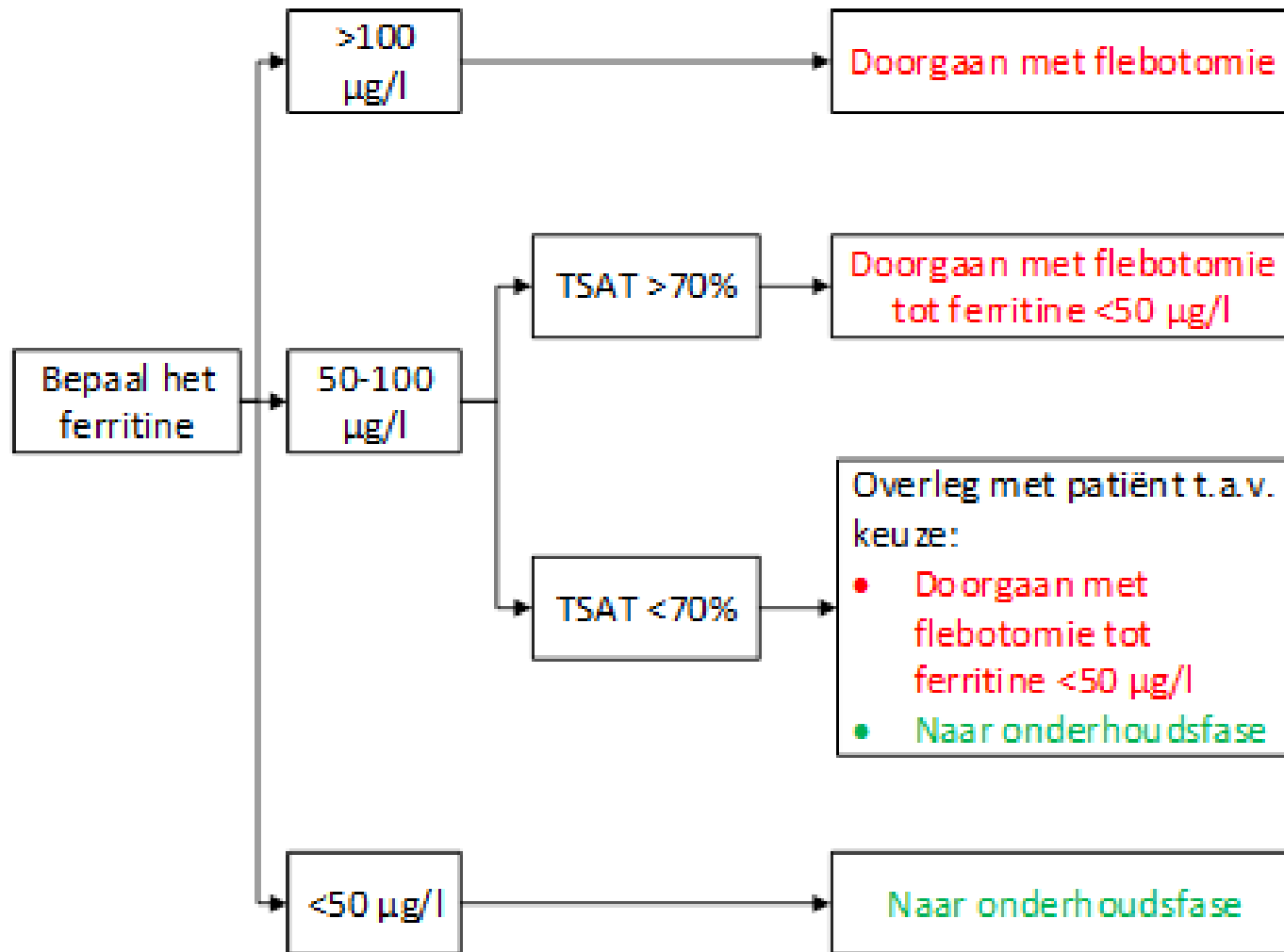
Er is beperkt bewijs beschikbaar over de ideale drempel voor het starten met aderlaten bij patiënten met HH.



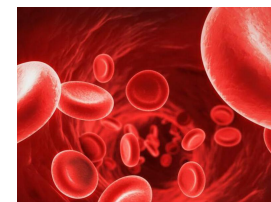
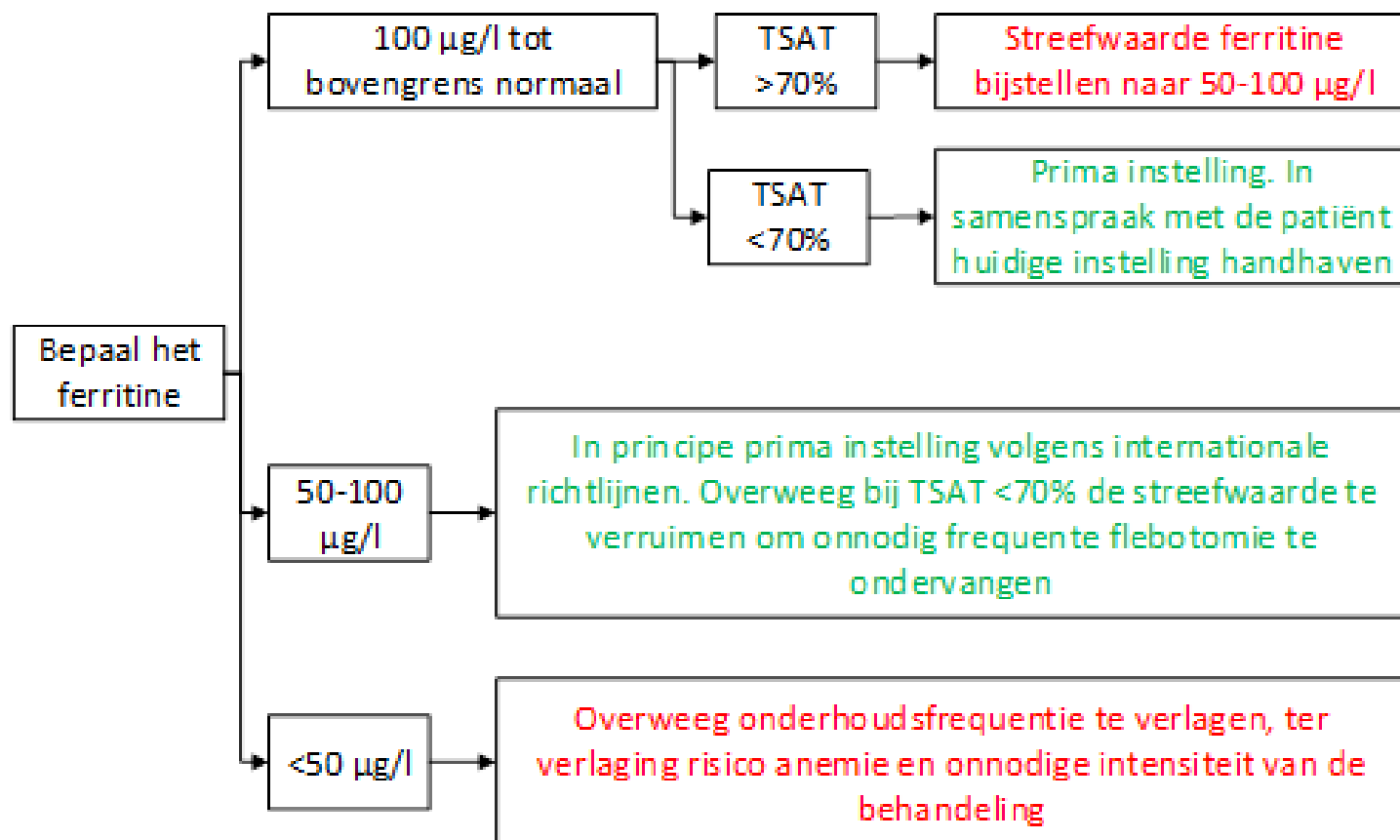
Richtlijnen
database



Richtlijn: start ontijzeren = depletiefase



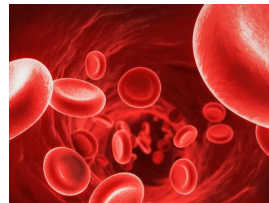
Richtlijn: ijzer beperkt houden = onderhoudsfase



Richtlijn hemochromatose oktober 2018

Op basis van de literatuur search is er geen hard bewijs voor een optimale streefwaarde van het ferritine voor het aderlaten in de depletie- en onderhoudsfase, en voor TSAT als biomarker om individueel maatwerk te leveren.

Een langdurige blootstelling aan een TSAT > 50% in de onderhoudsfase van behandeling van HH is mogelijk geassocieerd met (verergering van) gewrichtsklachten, vermindering van het libido en belastbaarheid.



onze hemochromatose patiënt na aderlaten

donderdag 11 april 2019

Hemoglobine: 8.8 mmol/L [8.5-11.0]

Hematocriet: 0.43 L/L [0.40-0.50]

IJzer: 37 (H) $\mu\text{mol/L}$ [14-35]

Transferrine: 1.6 (L) g/L [2.2-3.6]

Transferrineverzadiging: 90 (H) % [20-50]

Ferritine: 2748 (H) $\mu\text{g/L}$ [30-400]

Transferrine / log ferritine: 0.474 [<1.700]

Vitamine B12: 430 pmol/L [140-700]

Foliumzuur: 30 nmol/l [>10]

T4 (vrij): 12.1 pmol/L [9.0-24.0]

TSH: 2.5 mU/L [0.27-4.2]

AFP (alfa-foetoproteïne): 4.6 ng/mL [<7.0]

dinsdag 24 mei 2022

Hemoglobine: 8.8 mmol/L [8.5-11.0]

Hematocriet: 0.43 L/L [0.40-0.50]

IJzer: 26 $\mu\text{mol/L}$ [12-31]

Transferrine: 2.6 g/L [2.0-3.6]

Transferrineverzadiging: 39 % [20-50]

Ferritine: 28 (L) $\mu\text{g/L}$ [30-400]

Transferrine / log ferritine: 1.817 (H) [<1.700]

2-3-2023, 08:37, MRI Lever hemochromatose: Het leversignaal is normaal.

De ijzerconcentratie is 21 $\mu\text{mol/g}$ droog levergewicht ($<36 \mu\text{mol/g}$).

CONCLUSIE: Geen ijzerstapeling in de lever.



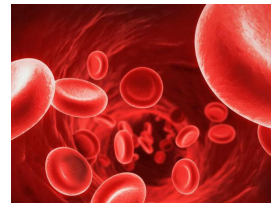
10. Zijn er nog andere belangrijke dingen die ik moet weten ?



Bloeddonatie bij bloedbank mag weer (richtlijn 2018)

In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden hiervoor is voldaan

Er zijn aanwijzingen dat het bloed van hemochromatosepatiënten die aan de normale criteria voor bloeddonorschap voldoen geen extra risico met zich meebrengt.



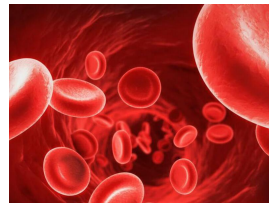
Voorwaarden voor iedereen

Absolute contra-indicaties voor bloedafname:

Hart- en vaatziekten: ernstige hartritmestoornissen, linker hoofdcoronairarterie stenose, ernstige aortastenose, angina pectoris, decompensatio cordis, CVA of TIA

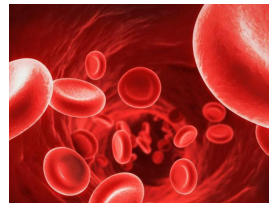
Neurologische ziektebeelden: epileptisch insult binnen 3 maanden voorafgaand aan donatie

Infectieziekten: HBV, HCV, HIV-1/2, HTLV-I/II of andere ziektekiemen



Voorwaarden voor iedereen

- bij aanmelden jonger dan 65 jaar
- niet meer doneren als ouder dan 70 jaar
- mannen maximaal 5 keer per jaar, vrouwen maximaal 3 keer per jaar
- minimaal gewicht van 50 kg
- na 1980 geen bloedtransfusie of bloedproducten ontvangen
- geen orgaan- of weefseltransplantatie ondergaan
- tussen 1-1-1980 en 31-12-1996 niet $\geq$ 6 maanden in het Verenigd Koninkrijk geweest
- geen drugsgebruik met behulp van spuiten in het verleden
- geen diabetes waarvoor insuline injecties
- bij chronische ziekte nadere informatie
- altijd ter beoordeling van de keuringsarts van Sanquin



Specifieke voorwaarden voor HH

Aanmelding als donor door de behandelend arts (hematoloog)

Donatie in de onderhoudsfase en als het ferritine gehalte $< 100 \mu\text{g/l}$ is

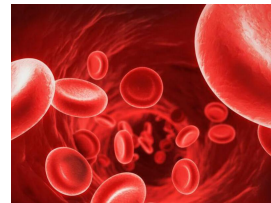
Jaarlijks een bewijs van voortzetting met een recente ferritine bepaling

De eigen behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle

Voorafgaand aan bloedafname wordt donor door keuringsarts Sanquin beoordeeld

Wees een held
Word bloeddonor
en red 3 levens per donatie.

Meld je nu aan!



belangrijke voorwaarden voor HH

alleen in de stabiele fase

ferritine moet < 100 zijn (geweest)

starten met doneren mag tot 65 jaar

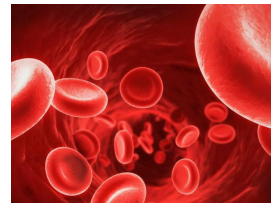
gezond en voldoen aan alle voorwaarden voor overige donoren

minimaal 8 weken tussen twee donaties

Wees een held

Word bloeddonor
en red 3 levens per donatie.

Meld je nu aan!



Alternatief aderlatingen: erythrocytenafereze

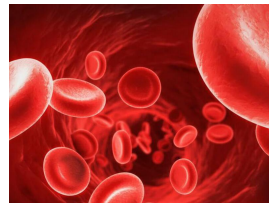
bij Sanquin (bloedbank)

alleen de rode bloedcellen (erythrocyten) worden verwijderd

andere bloedcellen, eiwitten en het vocht worden teruggegeven

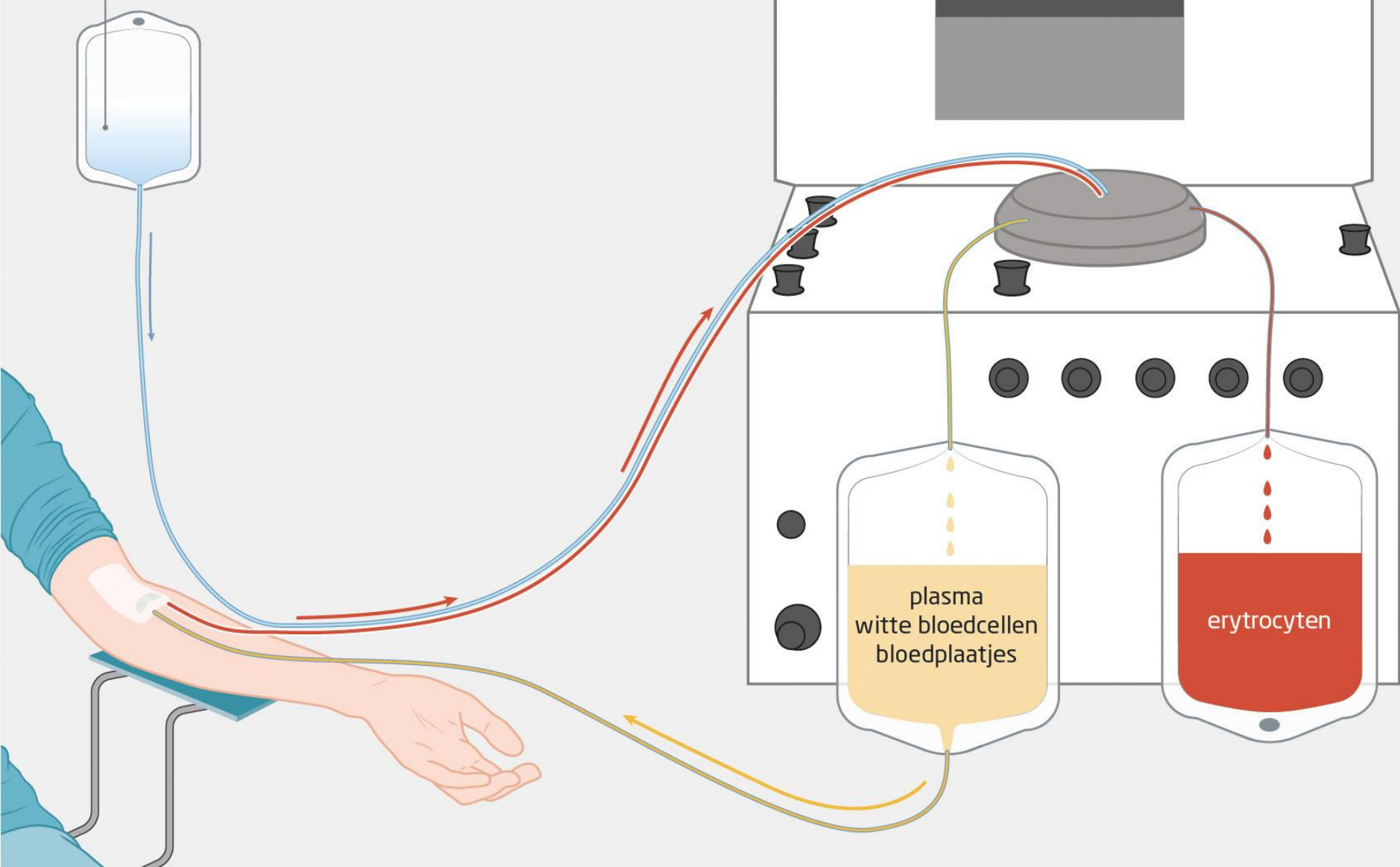
geen vocht uit de bloedbaan: minder klachten

duur



antistollingsmiddel

aferese-apparaat



Andere adviezen in richtlijn

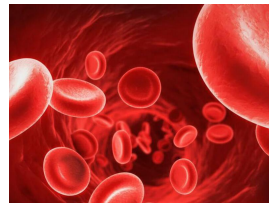
eten van (veel) rood vlees af te raden

vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden

terughoudend met het nuttigen van alcoholhoudende dranken

geen hard bewijs voor de effecten van protonpompremmers om de ijzeropname te verminderen

niet in richtlijn: groene en zwarte thee verminderen ijzeropname



ijzerbinders (chelatoren)

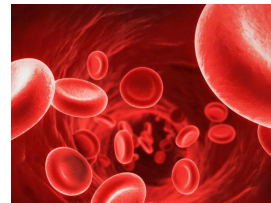
veel gebruikt bij secundaire hemochromatose door transfusies

niet gebruikt bij hereditaire hemochromatose (HH)

studies HH: wel werkzaam

ook veel bijwerkingen

alleen bij patiënten met een heel slecht hart die geen aderlatingen of erythrocytenafereze kunnen verdragen



genezing hereditaire hemochromatose ?

Gentherapie: nog in de kinderschoenen

reparatie van de defecte genen (C282Y en H63D)

vervanging van de defecte genen

Hepcidine:

kunstmatig hepcidine om de ijzeropname te remmen (muizen)

upregulatie van het hepcidine (niet succesvol)



Conclusie hereditaire hemochromatose

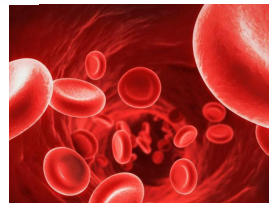
een van de meest voorkomende erfelijke ziektes

vroegtijdige ontdekking van belang om schade te voorkomen

begrip van hoe de ziekte ontstaat en welke factoren betrokken zijn

makkelijk te behandelen

nog geen genezing mogelijk



Verdere informatie

Catharina Ziekenhuis Eindhoven, Catharina Kanker Instituut

Hematologen: Marjan Cruijssen, Dennis Willemsen, Marten Nijziel

Verpleegkundig Specialist: Marieke van den Berg

Researchverpleegkundigen: Carla Bakx-van Baal, Eva de Jong, Ramon Bax

Telefoon: 040-2396622

Email: marten.nijziel@catharinaziekenhuis.nl

