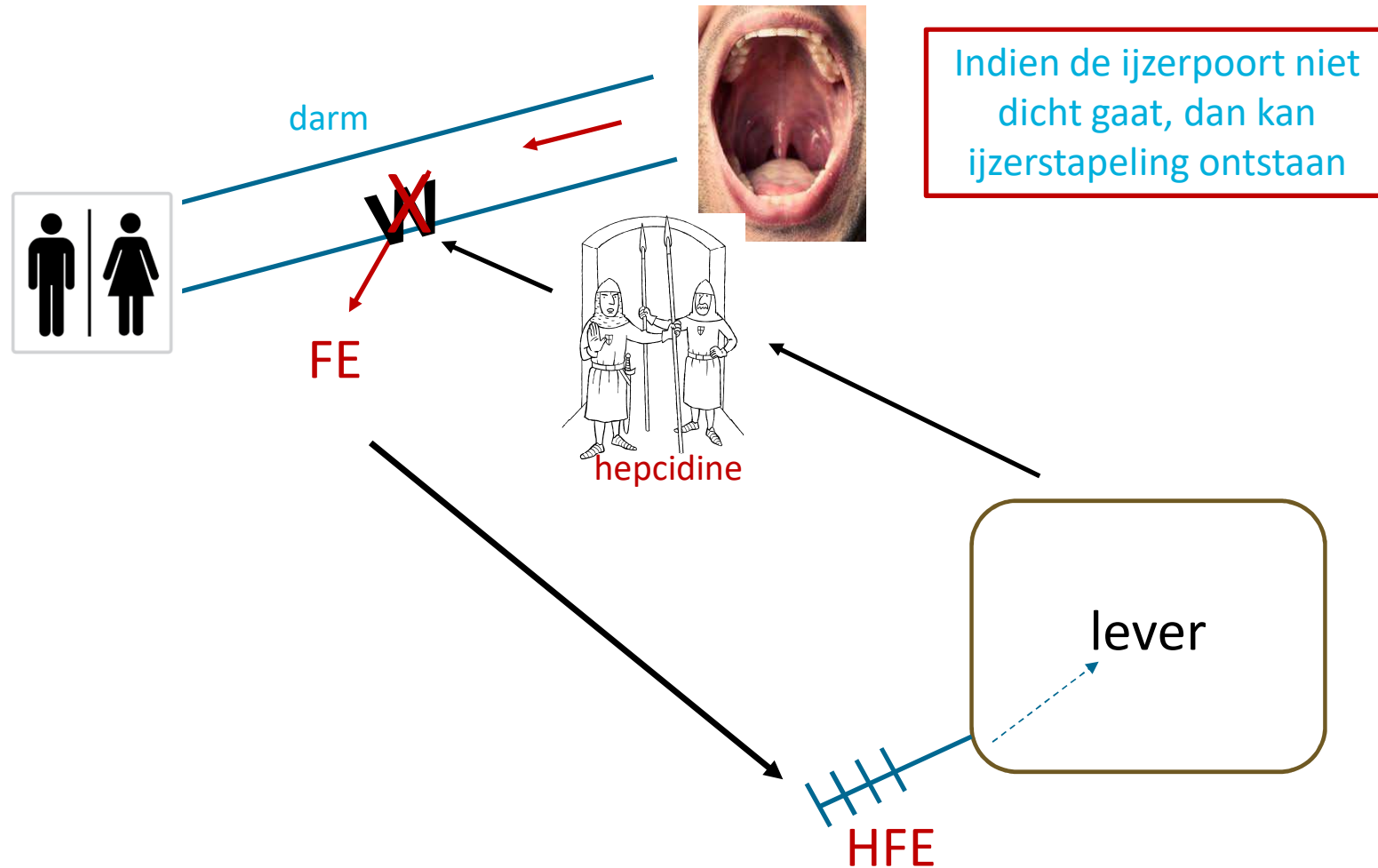


Ijzerstofwisseling



Diagnose, de basis

Indien:

Ferritine verhoogd **en**

TSAT > 45%

- ▶ andere cofactoren uitsluiten
- ▶ DNA onderzoek hemochromatose

Homozygoot HFE-gen C282Y:

Hereditaire hemochromatose

(HFE gerelateerde hereditaire hemochromatose= type 1)

Heterozygoot C282Y / Heterozygoot H63D (samengesteld):

Zoek naar een aanvullende (genetische) verklaring (alcohol, levercelvervetting)

IJzerstapeling: klachten & symptomen

Klachten

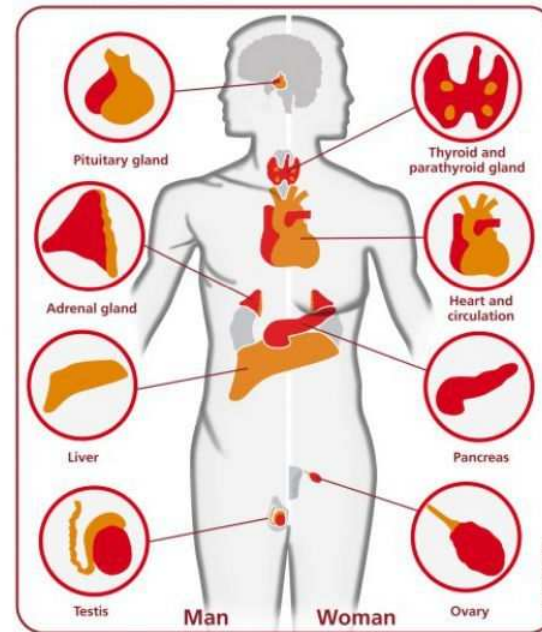
Moeheid,
Buikklachten,
Gewrichtsklachten,
Diabetes mellitus,
Hart- en vaatziekten,
Impotentie,
Huidpigmentatie

Experts zeggen:

Combinatie van klachten...
denk
aan hemochromatose!

Symptomen

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.

Intermezzo

The New England Journal of Medicine

VOLUME 201

AUGUST 1, 1929

NUMBER 5

INSULIN RESISTANCE AND BRONZE DIABETES*

BY HOWARD F. ROOT, M.D.†

Wanneer heb je de ziekte? Bij het syndroom, klachten,
ijzerstapeling of al bij slechts de genetische aanleg

Intermezzo II

Traditioneel:
'bronze diabetes'

Veel voorkomend

Weinig voorkomend

Alleen erfelijke aanleg,
geen verhoogd ferritine

Genafwijking **en** hoog
ferritine ± klachten

Diagnose II: Valkuilen ferritine & genetica

Verhoogd ferritine

Alcohol
Medicatie
Leverontsteking (hepatitis)
Andere ontsteking
Maligniteit
Leververvetting (steatose)
Metabool syndroom

HH alleen als er ook
transferrinesaturatie is

Genetica

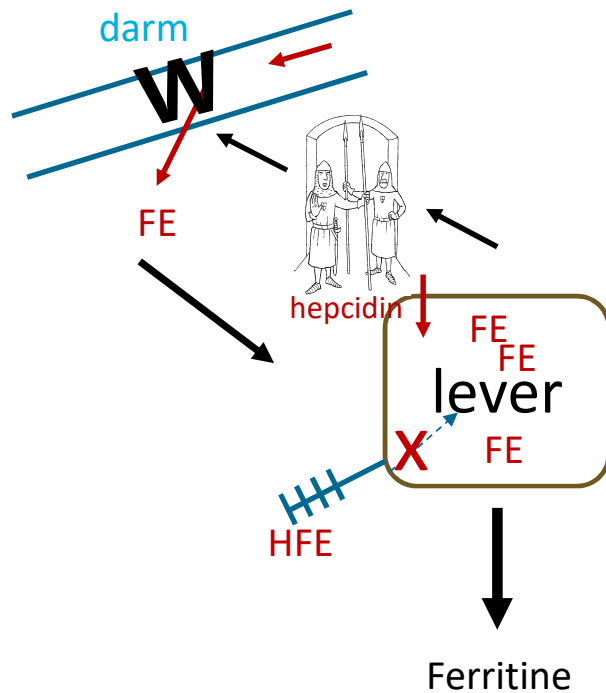
Non-HFE
hemochromatose

HFE: Onvolledige penetrantie (dus
wel erfelijke afwijking maar niet
verhoogd lichaamsijzer

Samengestelde
heterozygotie

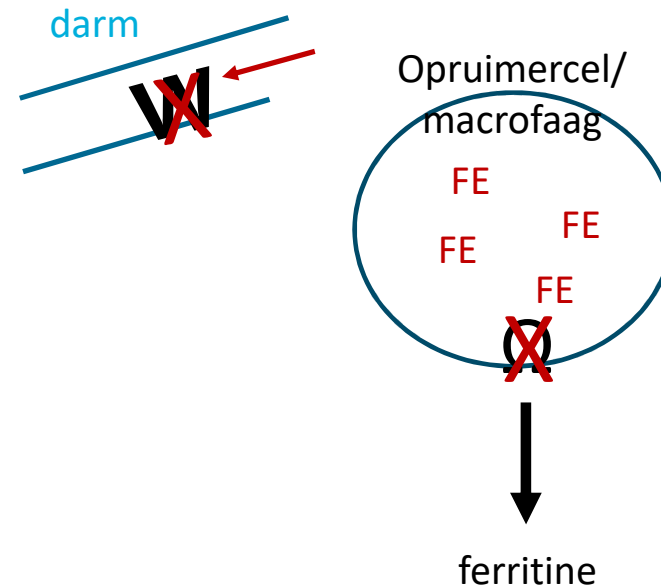
Diagnose III: De valkuil van hoog ferritine

Situatie I: open ijzerpoort



Open ijzerpoort, te veel aan ijzer in bloed (TSAT hoog) en in cel (ferritine hoog)

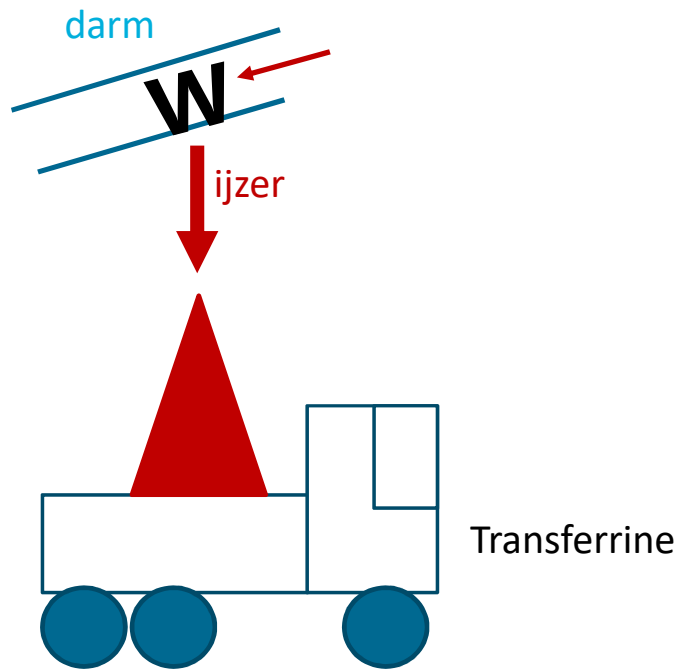
Situatie II: gesloten ijzerpoort



Gesloten ijzerpoort, ijzer tekort in bloed (normaal TSAT) en hoog ferritine

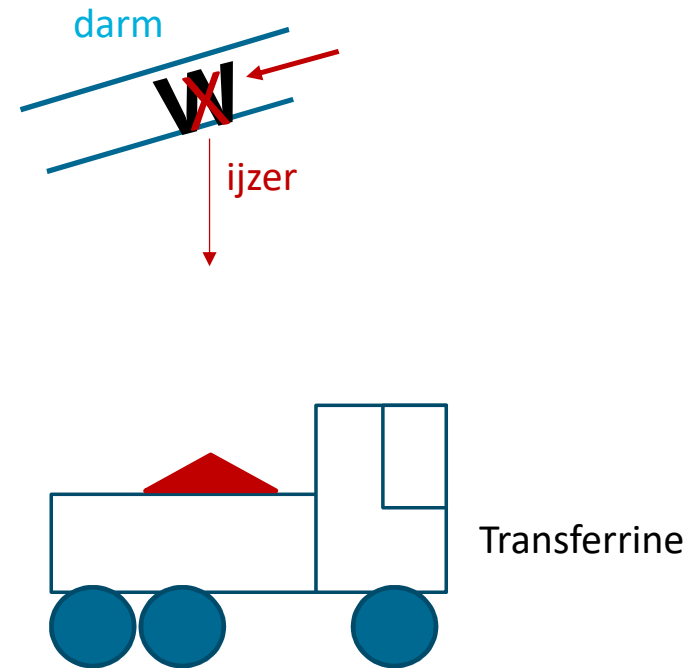
Diagnose IV: IJzerverzadiging (TSAT)

Situatie I: open ijzerpoort



Open ijzerpoort, hoog ferritine
& hoge verzadiging (TSAT)

Situatie II: gesloten ijzerpoort



Gesloten ijzerpoort, ferritine &
lage verzadiging (TSAT)

Ferritine $\neq$ ijzer. Hemochromatose zorgt voor de minderheid van de gevallen van hoog ferritine.

De behandeling I

Flebotomie

Aderlating of te wel omgekeerde bloedtransfusie. In het begin meestal 500 cc/ week



Basisprincipe: verwijder bloed, beenmerg moet nieuwe erythrocyten aanmaken, daarvoor is meer ijzer nodig dan in de voeding zit, voorraad in lever wordt aangesproken

De behandeling II

Erythrocytaferese

Anders dan bij aderlating worden alleen de bloedcellen verwijderd

Basisprincipe: als bij flebotomie, maar meer ijzer per keer te verwijderen

Indien ontdekt voordat er schade is ontstaan, dan hebben mensen met hemochromatose een normale levenverwachting.

HFE hemochromatose Richtlijn 2019



Inzoomen op Richtlijn 2019

- A. Diagnostiek (focus arts: Ferritine, MRI, genetica)
- B. Individualisering behandeling (focus patiënt)
 - streefwaarden & behandel mogelijkheden

A. Diagnostisch dilemma

Iedereen tijdig diagnosticeren,
schade door primaire hemochromatose de wereld uit

Overdiagnostiek, kosten en
medicalisering



Nadeel
Hoog ferritine komt vaak voor ook als er
geen ijzerstapeling is

Genetisch onderzoek bij
geboorte (hielprik)

Onderzoek bij symptomen,
klachten complicaties

Werkwijze compromis

Genetisch onderzoek bij familieleden
Laagdrempelig ferritine bepaling bij klachten

A. Diagnostische mogelijkheden

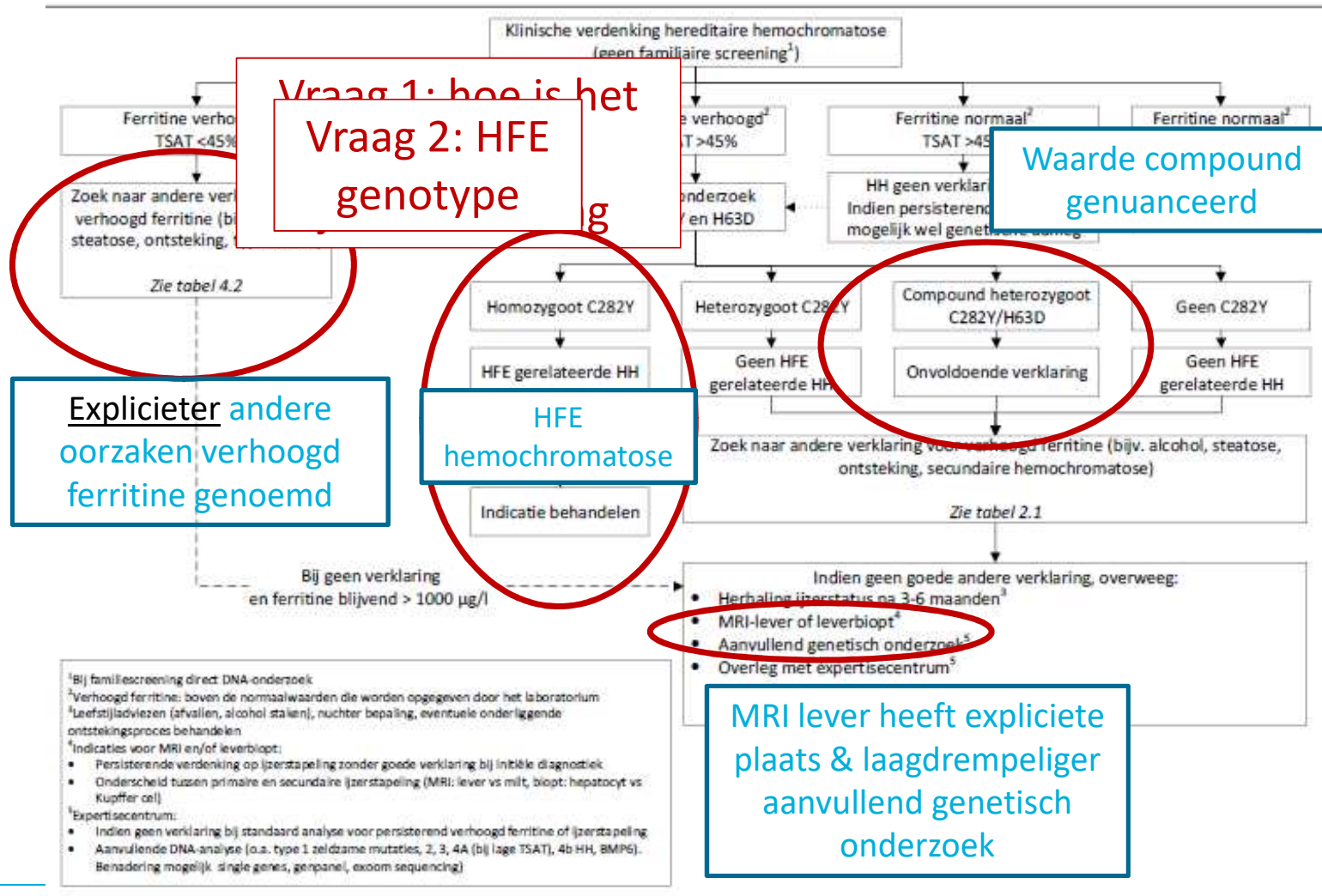
Soms kom je er op basis van ferritine, verzadiging en genetica niet uit. Van oudsher was dan ijzermeting in histologisch leverbiopt de Gouden standaard.

Vervangt MRI het leverbiopt?

A. Diagnostische mogelijkheden

Wanneer gebruik je uitgebreide nieuwe genetische diagnostiek?

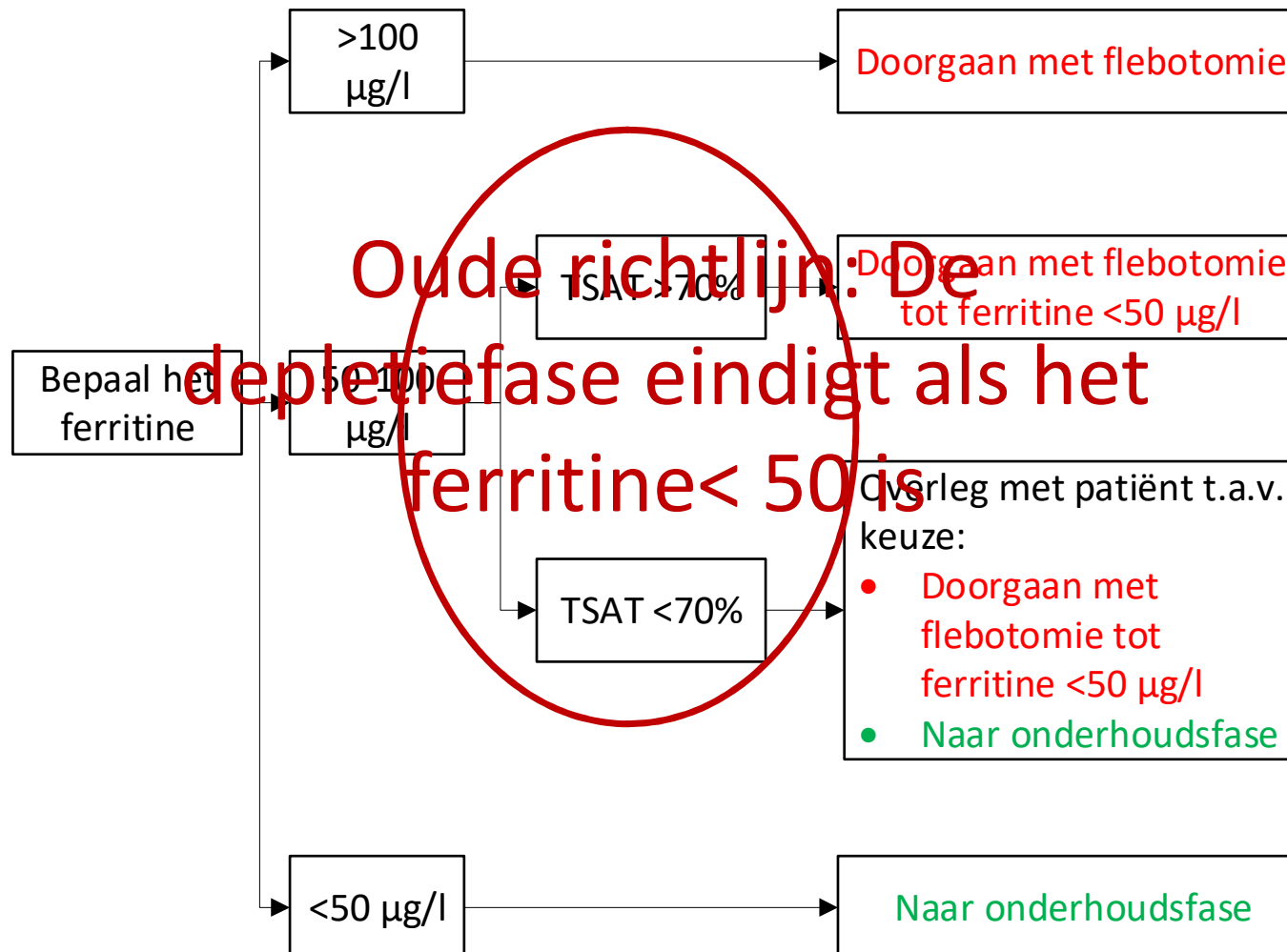
A. Richtlijn: Diagnostisch pad



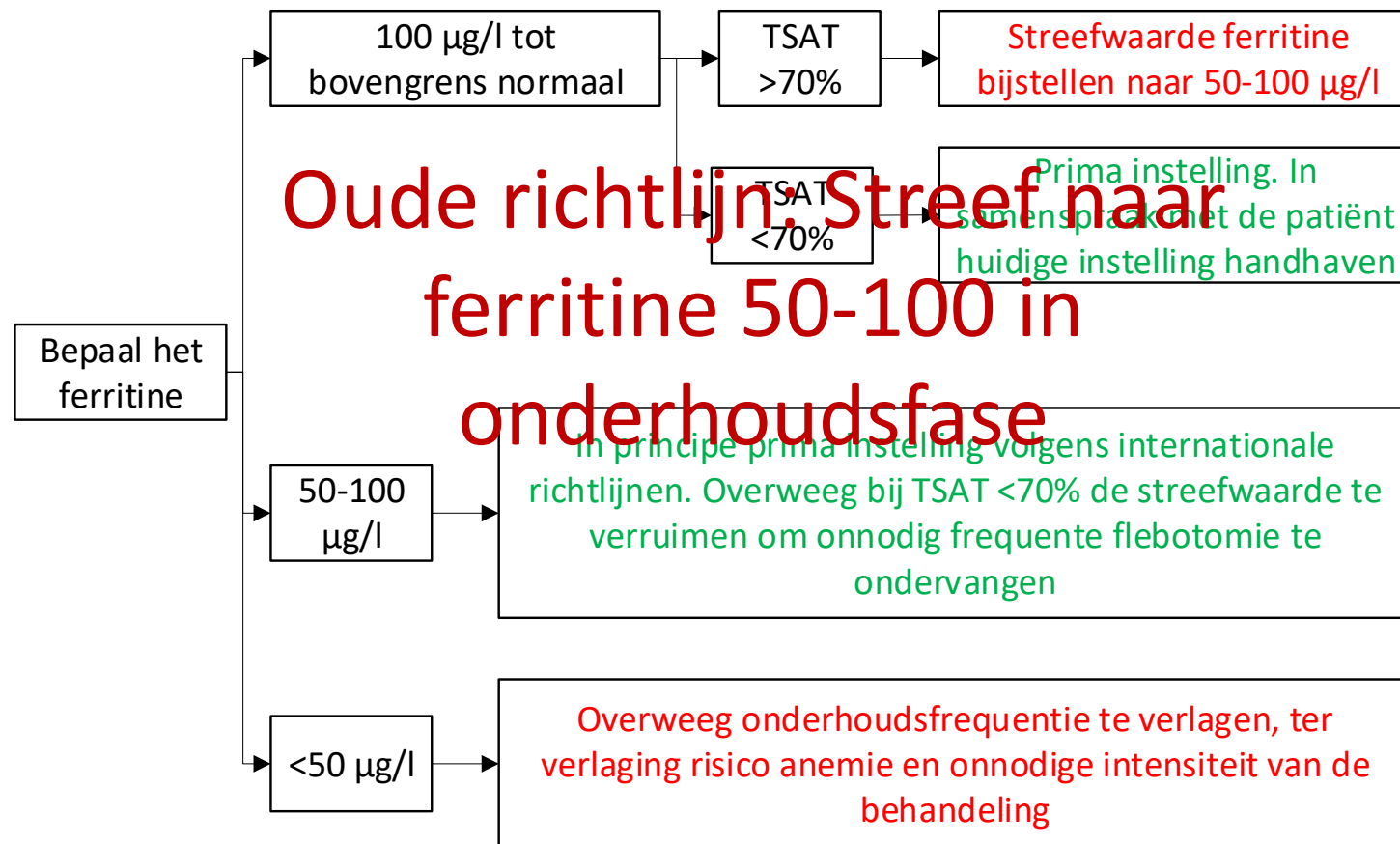
Kortom, leverbiopt praktisch nooit nodig voor
diagnosestelling

Nieuwe genetische diagnostische technieken
hebben een plekje gekregen in het diagnostisch
stroomschema

B Individualisering behandeling: Depletiefase



B. Individualisering behandeling: Depletiefase



B. Individualisering behandeling: Erythrocytaferese

Erythrocytaferese is effectief

Kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn

Voor het gehele behandeltraject is geen verschil in effectiviteit en bijwerkingen met aderlaten.

Probleem:

Niet overal beschikbaar

Voor ziekenhuis duurder (leidt er verlies op)

C. Ontwikkelingen mbt behandeling

Hepcidin- mimetic

- Firma La Jolla- LIPC-401
 - ontwikkeling in 2019 gestopt
- firma Protagonist- Rusfertide
 - Studie in HFE-HH patienten: ijzer in lever neemt niet toe in de tijd (nov 2021)
 - Studie in HJV-HH muizen: Rusfertide samen met aderlaten geeft een grotere ijzerreductie dan Rusfertide of aderlaten alleen (nov 2022)

Gentherapie

HFE terug in het lichaam brengen (studie in muizen in 2022 was succesvol)

IJzer uit laten plassen

We scheiden ijzer uit in de voor urine, maar resorberen we dat weer. Als we beter begrijpen hoe dat werkt kan dat nieuwe therapie opleveren.

Toxiciteit van ijzer verminderen.

Het is niet precies bekend hoe ijzer leidt tot weefselschade en welke processen in het lichaam daartegen beschermen. Als we dit beter begrijpen draagt dit bij aan ontwikkeling van medicatie. Bij Sanquin doen we hier onderzoek aan.

Waarom komt HFE-hemochromatose zo vaak voor?



Fe, evolutie & prevalentie hemochromatose

Houdt Fe weg van micro-organismen **of** verkrijgt Fe voor Hb en vitale functie

Hoog hepcidin

Jager

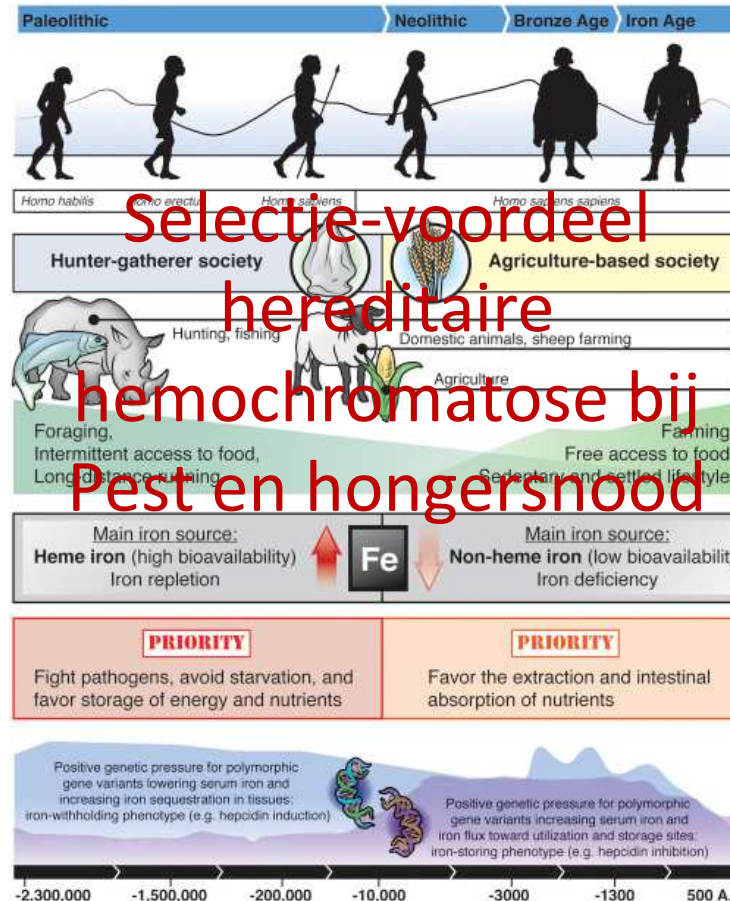
Voeding: hoge beschikbaarheid Fe

Veel Fe in RES, weinig in circulatie

Voordeel bij:

Extra-cellulaire Fe-minnende pathogenen

(*Yersinia enterocolica*,
Pseudotuberculosis;
Vibrio vulnificus)



Laag hepcidin

Boer

Voeding: lage beschikbaarheid Fe

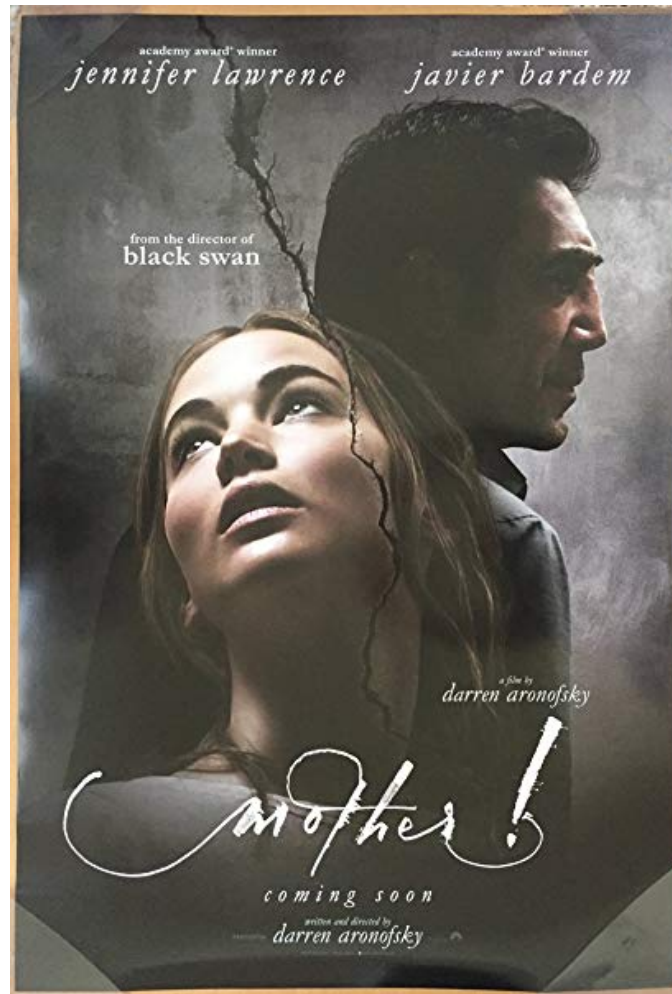
Weinig Fe in RES, meer in circulatie

Voordeel bij:

intra-cellulaire Fe-minnende pathogenen

(*Mycobacterium*,
Salmonella, *Yersinia pestis*)

Samenvatting/Take Home



Perspectief

- IJzerdeficiëntie zorgt voor de meeste ziektedagen wereldwijd, maar te veel is giftig
- Bij huidige leefwijze heeft een laag hepcidin mogelijk een overlevingsvoordeel
- Evolutionair 2 krachten die genetische ijzerstoornissen bepalen:
 - Fe weghouden van bacteriën
 - Fe vergaren voor vitale functies

Fysiologie

- Hoog Ferritine is niet altijd te veel ijzer
- Hoog ferritine wordt vaker veroorzaakt door overgewicht (TSAT N) dan door hemochromatose (TSAT verhoogd)



Oorzaak van hemochromatose

- Hemochromatose ontstaat door defecten in genen die coderen voor eiwitten die de hepcidine of ferroportine aanmaak beïnvloeden
- HFE-gerelateerde hemochromatose is de meest voorkomende vorm van hemochromatose in nederland en noord-west Europa
- Bij hemochromatose is er een te laag hepcidine (voor het lichaamsijzer) of een te actief werkend ferroportine
- Bij hemochromatose is er te veel ijzer in het bloed en in de parenchymale weefsels
- Hoog ferritine wordt vaker veroorzaakt door overgewicht (TSAT normaal) dan door hemochromatose (TSAT verhoogd)

IJzerparameters en gen diagnostiek

- TSAT (ijzerverzadiging) bepaling is zeer belangrijk voor diagnose hemochromatose
- Hoog ferritine en hoog TSAT → toxische ijzerstapeling
- Onderzoek de twee bekende puntmutaties in HFE
- Ijzerstapeling + homozygoot C282Y = HFE gerelateerde ijzerstapeling
- Samengesteld HFE genotype (C282Y/H63D) + andere risicofactoren → milde ijzerstapeling
- Indien ferritine en TSAT hoog en GEEN HFE homozygotie C282Y → consult in expert centrum kan zinvol zijn

hemochromatose

- Relatief veel voorkomende zeldzame ziekte
- Indien tijdig ontdekt normale levensverwachting
- Eerste keus behandeling: ijzer onttrekking door middel van flebotomie/erythrocytaferese
- Er loopt onderzoek doet naar behandeling met hepcidine-mimeticum, gentherapie en vermindering toxiciteit van ijzer

Vragen?



www.foksuk.nl