

Diagnostiek, screening en behandeling van primaire en secundaire hemochromatose

Diagnosis, screening and treatment of primary and secondary hemochromatosis

dr. Y.M. Bilgin¹, dr. A.W. Rijnveld² en dr. P.A.W. te Boekhorst²

Samenvatting

Hemochromatose kan orgaanschade veroorzaken en daardoor de overleving negatief beïnvloeden. De voornaamste klinische manifestaties van hemochromatose zijn leverfibrose en levercirrose, hartfalen, endocrinopathieën, artropathieën en een bruine verkleuring van de huid. Er zijn twee vormen van hemochromatose: primaire (ereditaire) en secundaire (verworven) hemochromatose. Ter voorkoming van orgaanschade is het belangrijk om primaire hemochromatose in een vroeg stadium te diagnosticeren; hiervoor wordt gebruik gemaakt van de ijzerstatus (ijzergehalte, ferritine, ijzerverzadiging en totale ijzerbindingscapaciteit) en op indicatie DNA-analyse naar bekende mutaties. Indien sprake is van primaire hemochromatose, is er een indicatie om de eerstegraadsfamilieleden te screenen door de ijzerstatus te bepalen en eventueel aanvullend DNA-analyse te verrichten. Secundaire hemochromatose wordt vooral gezien bij bloedtransfusieafhankelijke patiënten na 20 of meer eenheden erythrocytentransfusies per jaar. Vroegtijdig screenen op orgaanschade bij patiënten met een hemochromatose is essentieel en vroegtijdig starten met de behandeling van ijzerstapeling kan orgaanschade beperken en de overleving verbeteren. In dit artikel wordt ingegaan op de diagnostiek, screening en behandeling van primaire en secundaire hemochromatose en worden aanbevelingen voor de praktijk gegeven.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:11-20)

Summary

Hemochromatosis can cause organ damage and thereby negatively affect survival. The main clinical manifestations of hemochromatosis are liver fibrosis and cirrhosis, cardiac failure, endocrinopathies, arthropathies, and bronzing of the skin. There are two types of hemochromatosis: primary (hereditary) and secondary (acquired). It is important to diagnose primary hemochromatosis as early as possible to prevent organ damage, therefore the iron-status (amount of iron, ferritin, iron-saturation and total iron-binding capacity) and at indication DNA-analysis for known mutations are used. If primary hemochromatosis is confirmed, the first degree relatives should be screened by iron-status and if indicated DNA-analysis. Secondary hemochromatosis is mainly seen in transfusion-dependent patients after more than 20 erythrocyte transfusions in a year. In patients with hemochromatosis it is important to screen for possible organ damage, and early iron chelation can limit organ damage and improve survival. This article discusses the diagnosis, screening and treatment of primary and secondary hemochromatosis and recommendations for common practice are provided.

¹internist-hematoloog, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Goes/Vlissingen, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Centrumlocatie, Erasmus MC, Kanker Instituut. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. Y.M. Bilgin, internist-hematoloog, Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Postbus 3200, 4380 DD Vlissingen, tel.: 0113 23 40 00, e-mailadres: y.bilgin@adrz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ijzerchelatie, primaire en secundaire hemochromatose, screening

Keywords: iron chelation, primary and secondary hemochromatosis, screening

Inleiding

Ijzer heeft belangrijke functies in het lichaam, het is onder andere van belang voor zuurstoftransport door hemoglobine dat zich in de erythrocyten bevindt. Hemoglobine bevat 4 subunits met in ieder subunit een heemgroep. Ieder heemgroep bevat één ijzeratoom en kan één zuurstofmolecuul binden.

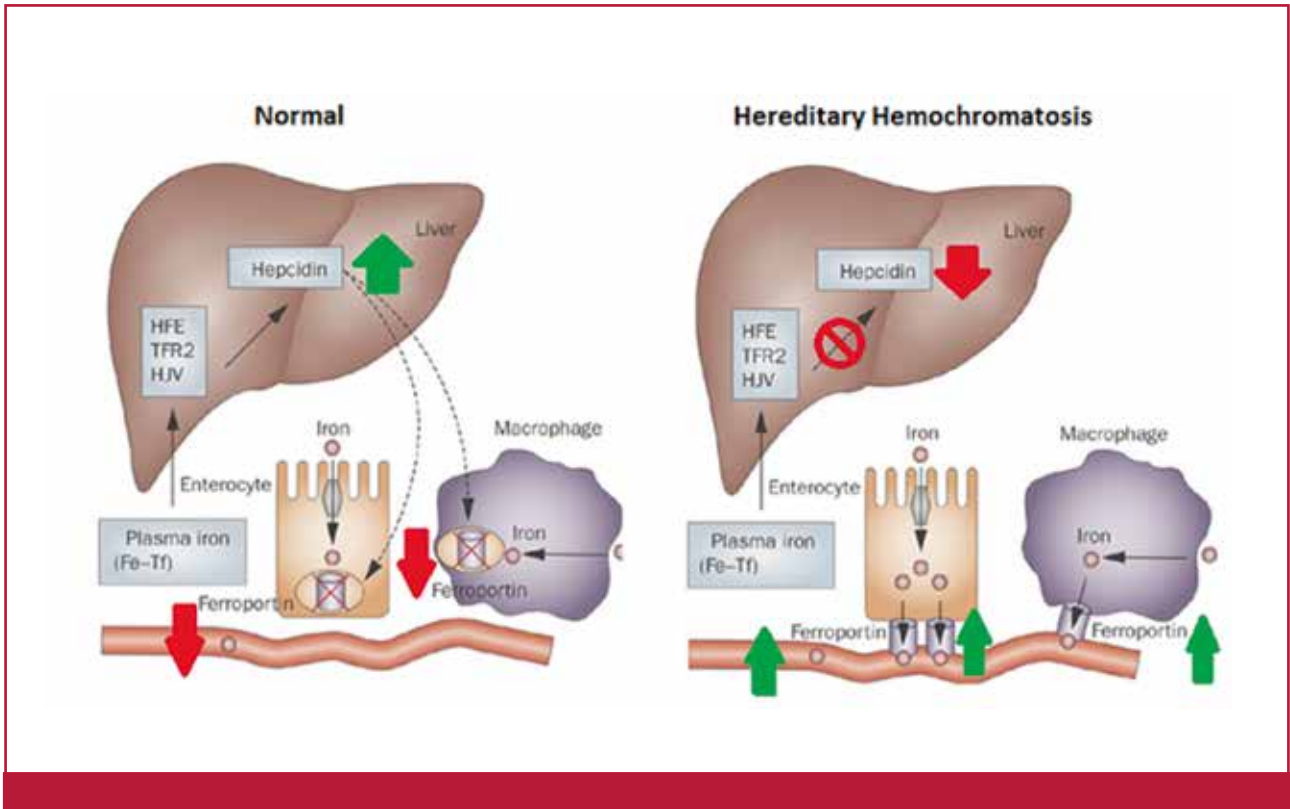
Onder normale omstandigheden bevat het lichaam 30-40 mg ijzer per kilogram lichaamsgewicht. Door de enterocyten in het duodenum wordt ijzer uit de voeding opgenomen en wordt in een normale situatie dagelijks 1-2 mg ijzer afgegeven aan het bloed. Hiervoor worden de ijzerionen in de voeding eerst aan het oppervlak van het duodenum door 'duodenal cytochrome beta-like protein' (Dcytb) omgezet van ferri (Fe^{3+}) in ferro (Fe^{2+}). Fe^{2+} wordt via 'divalent-metal-transporter-1' (DMT1) op het celmembraan aan de lumenale zijde van de mucosacel opgenomen. Na absorptie wordt een deel van het ijzer intracellulair opgeslagen als ferritine, een oplosbaar ijzer-eiwitcomplex, dat ongeveer 4.500 ijzerionen kan binden. Het overige ijzer wordt uit de darmcel aan de basolaterale zijde door hephaestine weer geoxideerd tot Fe^{3+} en via het transmembraaneiwit ferroportine weer afgegeven aan de bloedbaan. In het plasma wordt Fe^{3+} gebonden aan transferrine, zodat het kan worden getransporteerd. Heparidine, een peptidehormoon dat wordt gesynthetiseerd in de lever, is de belangrijkste regulator van de ijzerhuishouding. Heparidine bindt aan ferroportine en breekt het af, waardoor er downregulatie plaatsvindt van ferroportine en dat leidt tot remming van ijzerafgifte vanuit de enterocyten en macrofagen naar de bloedbaan. Het heparidinegen (HAMP) bevindt zich op chromosoom 19q13.1. De heparidineconcentratie in plasma wordt gereguleerd door een multi-proteïnecomplex, bestaande uit HFE, TfR2 en hemojuvelin-eiwitten, die zich op de levercel bevindt. Het HFE-eiwit bindt aan de BMP-receptor type 1 (ALK3) op de levercel, waardoor transcriptie van heparidine wordt geactiveerd (zie *Figuur 1*).¹ Naast de totale ijzervoorraad in het lichaam kunnen hypoxie en anemie de expressie van heparidine remmen en ontstekingsprocessen kunnen door de productie van cytokinen heparidine juist stimuleren.

In een normale situatie is het transferrine voor 20-30% verzadigd met ijzer. Het menselijk lichaam heeft geen fysiologische mechanismen om het overtollige ijzer uit te scheiden. Het overtollige ijzer wordt opgeslagen als ferritine. Een hoge ferritinespiegel in het bloed kan een aanwijzing zijn voor te veel ijzer in het lichaam. Ferritine is echter ook een acute-fase-eiwit en kan ook verhoogd

zijn bij infecties, maligniteiten en leveraandoeningen. Als het verhoogde ijzer in het bloed de totale ijzerbindingscapaciteit van transferrine overschrijdt, wordt het ijzeroverschot opgeslagen in verschillende organen zoals lever, hart en milt. Het vrije ijzer, dat in de bloedbaan circuleert en niet aan ferritine is gebonden, wordt 'non-transferrin-bound iron' (NTBI) genoemd. NTBI speelt een belangrijke rol bij hemochromatose; het kan het celmembraan passeren en kan onder invloed van oxidatieve stress voor de vorming van vrije radicalen zorgen, waardoor schade aan de celmembranen en aan het DNA kan ontstaan.²

Primaire hemochromatose

Primaire (hereditaire) hemochromatose is in Noord-Europa een van de meest voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen met een prevalentie van 0,4%, echter de klinische penetrantie is veel lager. Als gevolg van verschillende mutaties in genen betrokken bij het ijzermetabolisme wordt meer ijzer opgenomen via de darmen, terwijl het lichaam niet in staat is om dit ijzeroverschot uit te scheiden. Primaire hemochromatose kan worden onderverdeeld in HFE-gerelateerde hemochromatose (type 1) en de meer zeldzame vormen (non-HFE-gerelateerde hemochromatose; type 2-4). Primaire hemochromatose type 1 komt het meest voor en wordt veroorzaakt door mutaties in het HFE-gen, dat gelokaliseerd is op de korte arm van chromosoom 6. De meest voorkomende mutatie is op locatie 282, waarbij cysteïne wordt vervangen door tyrosine (C282Y). De mutatie op locatie 63, waarbij histidine wordt vervangen door aspartaat (H63D), wordt ook frequent gevonden. Bij Europese patiënten met primaire hemochromatose is ongeveer 85-90% van de patiënten homozygotie gevonden voor de C282Y-mutatie en ongeveer 5% heeft de compound heterozygote C282Y/H63D-mutatie.³ Homozygotie voor C282Y-mutatie is bewijzend voor de aanleg voor primaire hemochromatose, maar geeft geen indicatie voor het optreden en de ernst van de ijzerstapeling. Van alle individuen met een homozygote C282Y-mutatie blijkt slechts 1,2% van de vrouwen en 28,4% van de mannen tekenen van hemochromatose te hebben.⁴ De penetrantie van C282Y-homozygotie wordt voor een deel bepaald door genetische factoren, maar ook omgevingsfactoren (zoals alcoholgebruik, infecties en bloedverlies) kunnen het optreden van hemochromatose beïnvloeden. Mogelijk spelen ook polymorfismen in ijzerregulerende genen in de heemsynthese een rol, zoals wordt gezien bij sideroblastaire anemie. Hierbij is er sprake van een mutatie in het ALAS2-gen dat leidt



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

tot een verstoorde heemsynthese, waardoor er geen ijzer uit de mitochondriën wordt getransporteerd en ijzerstapeling kan optreden.⁵

Bij patiënten met compound heterozygotie of homozygote *H63D*-mutaties wordt hemochromatose zelden gezien, respectievelijk 2% en 1%, en predisponeren deze mutaties voor een lichte vorm van hemochromatose.⁶ Daarnaast zijn de laatste jaren andere mutaties in het *HFE*-gen gevonden; hiervan is de mutatie op locatie 65, waarbij serine is vervangen door cysteïne (*S65C*), het meest bekend. Deze mutatie leidt tot een lichte vorm van ijzerstapeling in de lever, maar niet tot ernstige orgaan schade.

Bij hereditaire hemochromatose is er een tekort aan hepcidineproductie. Hierbij wordt meer ijzer geabsorbeerd vanuit de darmen. Zoals eerder genoemd is de productie van hepcidine in de lever onder invloed van interactie van een multi-eiwitcomplex (bestaande uit *HFE*, *HJV* en *TFR2*). In *Figuur 1* wordt getoond hoe de relatie is tussen het optreden van hereditaire hemochromatose en de verminderde hepcidineproductie in de lever.⁷

De overige vormen van primaire hemochromatose zijn zeldzaam. Hereditaire hemochromatose type 2 (juvenile

hemochromatose) wordt veroorzaakt door mutaties in het hemojuvelinegen (type 2a) of het hepcidinegen (type 2b). Het wordt vaak al op jonge leeftijd gediagnosticeerd (<30 jaar), kenmerkt zich door cardiale en endocriene disfunctie, en kan een progressief en ernstiger beloop hebben. Primaire hemochromatose type 3 wordt veroorzaakt door mutaties in het transferrinereceptor-2-gen (*Tf-R2*) en de klinische manifestatie is vergelijkbaar met primaire hemochromatose type 1, maar komt wel op jongere leeftijd voor. Primaire hemochromatose type 4 (ook bekend als ferroportineziekte) is de enige autosomaal dominant overerfelijke vorm van de hemochromatosen en wordt veroorzaakt door mutaties in het ferroportinegen. In tegenstelling tot de andere primaire hemochromatosen gaat het gepaard met normale of verhoogde hepcidineconcentraties. Primaire hemochromatose type 4 komt na type 1 het meest voor en kent een milder beloop.⁸ Bij families met een verhoogd ferritine zonder andere vormen van primaire hemochromatose, en bij uitsluiting van andere oorzaken voor een verhoogd ferritine, kan aan ferroportineziekte worden gedacht. De verschillende typen hereditaire hemochromatose met de betrokken genen zijn weergegeven in *Tabel 1*, pagina 14.

Tabel 1. Typen van primaire hemochromatose.

Type hemochromatose	Betrokken gen	Overerving	Hepcidineconcentratie
Klassieke hemochromatose (type 1)	HFE	Recessief	Verlaagd
Juveniele hemochromatose (type 2)	HJV (type 2a) HAMP (type 2b)	Recessief	Verlaagd
Transferrine-2-receptor (TfR2) (type 3)	TfR2	Recessief	Verlaagd
Ferroportineziekte (type 4)	SLC40A1	Dominant	Normaal of verhoogd

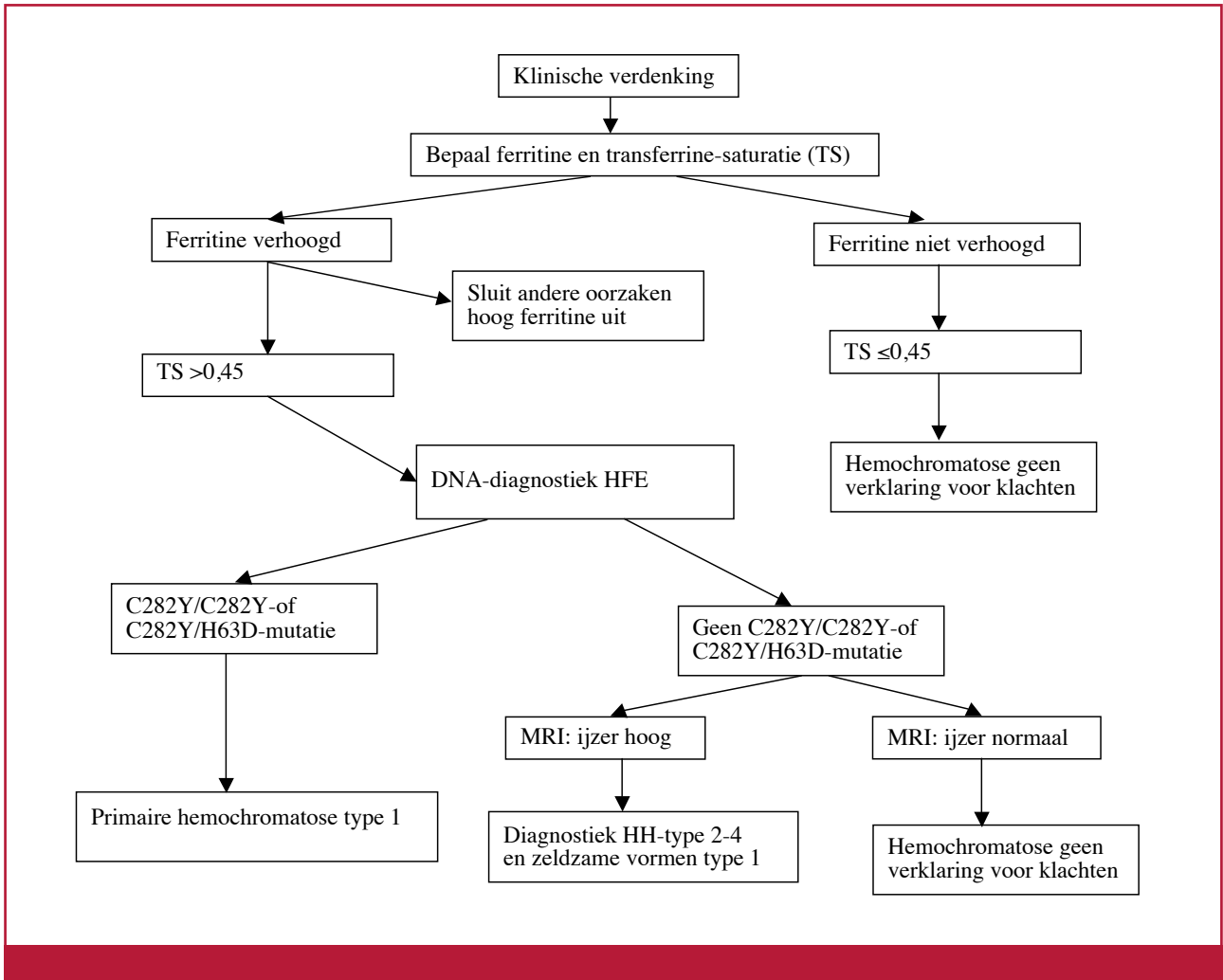
Symptomen van primaire hemochromatose

Primaire hemochromatose kan zich op verschillende manieren manifesteren. Bij de meeste patiënten met primaire hemochromatose treden de eerste ziekteverschijnselen tussen het 40^e en 60^e levensjaar op. Ten gevolge van bloedverlies tijdens de menstruatie treden de eerste verschijnselen bij vrouwen later op dan bij mannen. Patiënten met primaire hemochromatose kunnen zich presenteren met gewrichtsklachten, leverenzymstoornissen, moeheid, diabetes mellitus, buikklachten, impotentie, hart- en vaatziekten en/of huidpigmentaties. De meest voorkomende klachten bij presentatie zijn afwijkende leverwaarden, moeheid en artralgieën. Aangezien de klachten aspecifiek zijn, wordt in eerste instantie vaak niet gedacht aan ijzerstapeling en wordt de diagnose pas in een vergevorderd stadium gesteld. Het is belangrijk de diagnose in een vroeg stadium te stellen, zodat een behandeling kan worden gestart en orgaanschade kan worden voorkomen of beperkt. Voor diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose is in 2007 door het CBO een richtlijn opgesteld die tot op heden niet is gerevisieerd.⁹ Volgens de richtlijn wordt geadviseerd bij onbegrepen klachten zoals boven beschreven (alleen of in combinatie) die langer dan 6 maanden bestaan bij patiënten van Noord-Europese afkomst primaire hemochromatose te overwegen.

Diagnostiek naar primaire hemochromatose

Hoewel er geen duidelijke relatie bestaat tussen de bovengenoemde klachten en het optreden van primaire hemochromatose, wordt op basis van theoretische gronden geadviseerd onderzoek naar hemochromatose

te verrichten. Als eerste wordt geadviseerd de ijzerstatus (serumijzer, transferrine, transferrinesaturatie en ferritine) te bepalen. Een normale ferritinespiegel en een transferrinesaturatie <45% heeft een negatief-voorspellende waarde van 97% op de incidentie van primaire hemochromatose, en verdere diagnostiek naar primaire hemochromatose is dan ook niet nodig. Indien de ferritinespiegel hoger is dan de referentiewaarden, moeten eerst andere oorzaken van een verhoogde ferritinespiegel, zoals infecties, alcoholmisbruik, leveraandoeningen, maligniteiten en het metabool syndroom worden uitgesloten. Indien er geen andere oorzaak voor de verhoogde ferritinespiegel en transferrinesaturatie is gevonden, is het verrichten van DNA-analyse naar mutaties die primaire hemochromatose kunnen veroorzaken nodig (zie *Figuur 2*). Deze diagnostiek is bedoeld om primaire hemochromatose te bevestigen en niet om uit te sluiten.⁹ Indien een homozygote of compound heterozygote mutatie wordt gevonden, kan de diagnose primaire hemochromatose worden gesteld. Als zowel de ferritinespiegel als de transferrinesaturatie verhoogd zijn, geen andere verklaring voor ijzerstapeling wordt gevonden en er ook geen homozygote C282Y-mutatie of gecombineerde C282Y/H63D-mutatie aanwezig is, dan wordt geadviseerd ijzerstapeling in de lever te onderzoeken. Tegenwoordig is het mogelijk met een MRI-T2*-scan van de lever de mate van ijzerstapeling vast te stellen en is een leverbiopt niet nodig. Alleen voor het vaststellen van de mate van fibrose bij patiënten met een levercirrose is een biopt nodig. Indien ijzerstapeling in de lever wordt aangetoond, kan er sprake zijn van non-HFE-gerelateerde primaire hemochromatose en dient te worden gescreend op zeldzame mutaties.⁹ Deze mutaties kunnen in gespecialiseerde centra worden aangevraagd; op de website www.dnadiagnostiek.nl/docs/LODlijst.pdf kunt



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

u verdere informatie vinden. Bij verhoogde ferritinespiegels dient ook te worden gedacht aan het zeldzame familiäre hyperferritinemie - congenitaal - cataractsyndroom en aceruloplasminemie. Deze ziekten vallen buiten het bestek van dit artikel.

Bij aanwezigheid van een C282Y-homozygotie is de kans dat een van de ouders of kinderen homozygoot is 5%. De kans dat een broer of zus een levercirrose krijgt is ongeveer 1%, terwijl dit voor een van de ouders of kinderen 0,2% bedraagt. Daarom wordt aanbevolen om bij eerstegraadsfamilieleden van C282Y-homozygote patiënten en patiënten met een C282Y/H63D-combinatie DNA-analyse in te zetten. Voor families van patiënten met heterozygote mutaties is dit niet nodig en is driejaarlijkse bepaling van ferritine en ijzerverzadiging om na te gaan of zich ijzerstapeling ontwikkelt voldoende. Van de non-HFE-gerelateerde mutaties is geen aangetoond voordeel van familieonderzoek.⁹

Secundaire hemochromatose

Secundaire hemochromatose kan ontstaan als gevolg van ineffektieve erythropoëse, zoals bij myelodysplastisch syndroom (MDS), sideroblastaire anemie en verschillende hemoglobinopathiën. Bij ineffektieve erythropoëse is sprake van toegenomen apoptose van voorlopers van erythrocyten, dat meestal al in het beenmerg optreedt, waardoor meer ijzer vrijkomt. Dit leidt tot onderdrukking van de hepcidineproductie in de lever, waardoor de absorptie van ijzer vanuit de darmen toeneemt. De hepcidineconcentratie bij deze patiënten is hierdoor relatief laag ten opzichte van de aanwezige ijzervoorraad. In tegenstelling tot sikkelcelziekte, kan bij thalassemie intermedia en hemoglobine-H-ziekte ijzerstapeling optreden zonder dat deze patiënten erythrocytentransfusies krijgen. De meest voorkomende vorm van secundaire hemochromatose ontstaat echter bij patiënten die frequent erythrocytentransfusies ontvangen. Een eenheid

erythrocytenconcentraat bevat ongeveer 250 mg ijzer (meer dan 100 keer de dagelijkse ijzerbehoefte), bij patiënten die chronisch worden getransfundeerd kan al na 20 eenheden erythrocytentransfusies ijzerstapeling optreden. Getransfundeerde erythrocyten worden afgebroken en opgeslagen in het reticulo-endotheliale systeem (RES). Als het RES verzadigd is, wordt het overtollige ijzer opgeslagen in het parenchym van verschillende organen, wat aanleiding kan geven tot orgaanschade. Zo worden bij MDS-patiënten die regelmatig worden getransfundeerd ook meer complicaties (zoals diabetes mellitus, hartfalen en leverfalen) gezien dan bij niet-getransfundeerde MDS-patiënten.¹⁰ Deze orgaanschade beperkt dan de uiteindelijke levensverwachting van deze patiënten.¹¹

Bij patiënten met thalassemie major is het bekend dat na 15 jaar patiënten met een ferritinespiegel boven 2.500 µg/l de overleving nog maar 21% was, terwijl dit bij patiënten met een ferritinespiegel onder 2.500 µg/l 91% was.¹² Ook bij MDS-patiënten met een ferritinespiegel van boven 1.000 µg/l werd een hogere sterfte gezien ten gevolge van hart- en leverfalen. Elke stijging van 500 µg/l bij een ferritinespiegel hoger dan 1.000 µg/l bleek geassocieerd te zijn met 30% toename in risico op sterfte.¹¹ MDS-patiënten zijn echter ouder en hebben meer comorbiditeit hebben dan patiënten met thalassemie, daardoor is het moeilijk om het effect van ijzerstapeling te correleren aan mortaliteit.

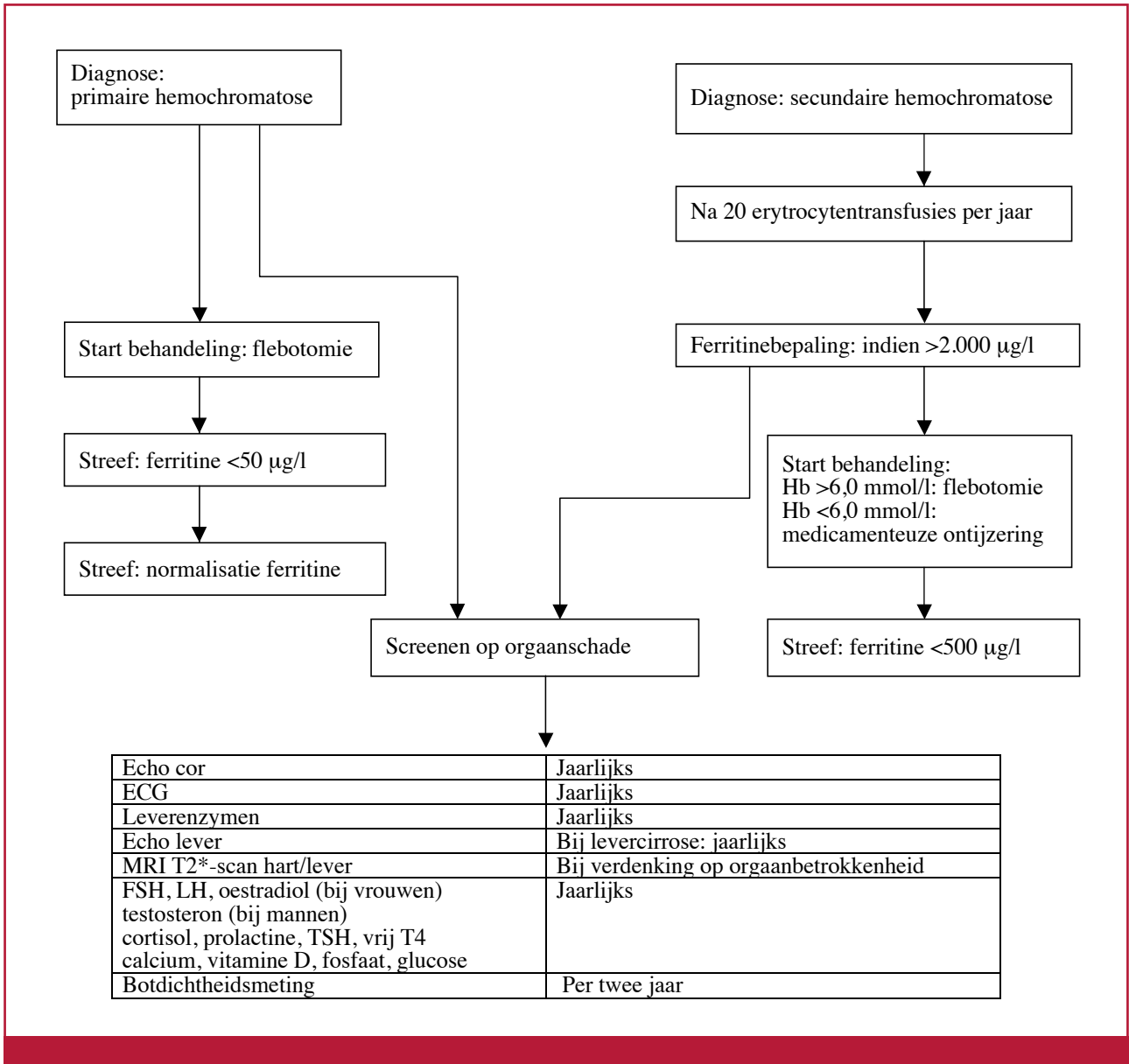
Ook bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ontvangen, is gebleken dat het aantal erythrocytentransfusies voor een transplantatie onafhankelijk was geassocieerd met verhoogde mortaliteit na een stamceltransplantatie. Een verhoogde pretransplantatie ferritinespiegel bleek gecorreleerd te zijn aan verhoogde 'non-relapse' mortaliteit na een allogene stamceltransplantatie.¹³ Verhoogde ferritinespiegels na een allogene stamceltransplantatie kunnen echter meerdere oorzaken hebben (zoals infecties en graft-versus-hostziekte), daarom is het lastig om deze met complicaties en overleving te associëren.¹⁴

Screening op orgaanschade bij hemochromatose

Ijzerstapeling kan in verschillende organen aanleiding geven tot orgaanschade; vooral het hart, de lever en endocriene organen kunnen aangedaan zijn. Patiënten met een primaire hemochromatose dienen bij diagnose te worden gescreend op disfunctioneren van verschillende organen en systemen. Na adequate behandeling is het niet nodig regelmatig te screenen op orgaanschade (zie

Figuur 3). Afhankelijk van de prognose en ernst van ijzerstapeling dienen ook patiënten met een secundaire hemochromatose te worden gescreend op orgaanschade. Ijzerstapeling ontstaat geleidelijk en in eerste instantie vaak zonder symptomen. Indien geen ontijzering wordt gestart, zullen na verloop van tijd klinische verschijnselen optreden. Daarom wordt geadviseerd om bij patiënten die chronisch worden getransfundeerd en meer dan 20 eenheden erythrocytentransfusies in een jaar hebben ontvangen de ferritinespiegel te bepalen. Bij een ferritinespiegel van meer dan 2.000 µg/l dient ontijzering te worden gestart. Omdat het risico op orgaanschade is toegenomen, is het dan ook raadzaam te screenen op orgaanschade (zie *Figuur 3*).¹⁵ Jaarlijks screenen van deze patiënten is niet altijd nodig, tenzij er sprake is van voortdurende chronische transfusiebehoefte en/of onvoldoende respons op de behandeling. Indien patiënten met zowel primaire als secundaire hemochromatose adequaat ontijzerd zijn, is het niet nodig verder te screenen op orgaanschade. De volgende adviezen zijn dan ook gericht op patiënten die niet adequaat worden behandeld of niet responderen op de ingestelde therapie. Ijzerdepositie in het hart wordt gezien als er in de lever al ijzerstapeling aanwezig is. Meest voorkomende hartschade is congestieve cardiomyopathie, dat aanleiding kan geven tot diastolische disfunctie en kan leiden tot hartritmestoornissen en uiteindelijk een gedilateerde cardiomyopathie. Ijzerstapeling in het hart kan bij thalassemie al in een vroeg stadium optreden.¹⁶ Hartschade kan verbeteren als vroegtijdig met ontijzering wordt gestart, voordat er tekenen zijn van hartfalen en ritmestoornissen. Voor het beoordelen van de hartfunctie is het nuttig jaarlijks een echo (of op indicatie MRI-T2*-scan) van het hart te verrichten. Hierbij moet ook de diastolische functie worden beoordeeld, omdat dit juist in het beginstadium van ijzerstapeling kan optreden. Het jaarlijks verrichten van een ECG kan behulpzaam zijn bij het opsporen van hartritmestoornissen.

Ijzerstapeling in de lever kan uiteindelijk leiden tot fibrose en cirrose. Leverfalen is dan ook de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met hemochromatose. Ongeveer 6% van de patiënten met hereditaire hemochromatose en levercirrose ontwikkelt een hepatocellulair carcinoom; dit betekent een 20 maal hoger risico dan in de normale populatie.¹⁷ Adequate ijzerchelatie kan de beschadiging aan de lever verminderen. Het verdient aanbeveling om jaarlijks de leverenzymen te bepalen en als deze afwijkend zijn het ijzergehalte in de lever te bepalen. Met MRI-T2*-scan van de lever is het mogelijk om op niet-invasieve wijze het ijzergehalte te kwanti-



Figuur 3. Screening en behandeling van patiënten met primaire en secundaire hemochromatose (gedeeltelijk geadapteerd van referentie 15).

ficeren. Hiermee kan ook het effect van ontijzering worden vervolgd in de tijd.¹⁸ De introductie van de MRI-T2*-scan heeft duidelijk gemaakt dat orgaanschade door ijzerstapeling al vroeg kan worden gezien. Er wordt daarnaast ook geadviseerd bij patiënten met ijzerstapeling en levercirrose ieder jaar te screenen op hepatocellulair carcinoom door middel van echografie van de lever.⁹

Endocrinopathieën komen ook frequent voor bij ijzerstapeling.¹⁹ Hypogonadisme kan optreden als gevolg van ijzerstapeling in de gonaden (hypergonadotroop hypogonadisme) of door ijzerstapeling in de hypofyse (hypogonadotroop hypogonadisme). Bij jongeren kan

dit leiden tot een uitgestelde puberteit. Bij volwassenen kan dit leiden tot impotentie, infertiliteit, libidoverlies en secundaire amenorroe. Door ijzerstapeling in de bètacellen van de pancreas en door insulineresistentie door ijzerstapeling in de lever kan diabetes mellitus ontstaan. Verder kan door ijzerdepositie in de schildklier hypothyreoïdie optreden. Bij patiënten met een verhoogd risico op orgaanschade door hemochromatose dienen de gonadale functies (door middel van FSH, LH en oestradiol bij vrouwen, testosteron bij mannen en prolactine), bijnierfunctie (cortisol), bij schildklierfunctie (calcium, vitamine D en fosfaat), endocriene functie van de pancreas (glucose) en de schildklierfunctie (TSH en

vrij T4) jaarlijks te worden gemeten. Bij functieverlies van een (of meerdere) van deze organen is, in overleg met een endocrinoloog, hormoonsuppletie noodzakelijk. Overtollig ijzer kan ook worden afgezet in de synovia en kraakbeen met als gevolg degeneratie van de gewrichten. IJzerdepositie kan in de gewrichten (vooral in de polsen, knieën en heupen) voorkomen, vooral de tweede en derde metacarpalofalyngeale gewrichten zijn aangedaan. Artropathie is meestal minder responsief op ontijzering, bij slechts ongeveer 20% treedt verbetering op.²⁰ Ook osteopenie en osteoporose komen, ten gevolge van activatie van osteoclasten en endocriene stoornissen, regelmatig voor. Daarom is het zinvol om bij patiënten die niet adequaat worden behandeld een keer per 2 jaar een botdichtheidsmeting te verrichten en waar nodig behandeling te starten.^{15,21} Haaruitval wordt soms in het genitale gebied gezien, echter bij ongeveer 12% kan volledige kaalheid optreden. Dit is soms met adequate ijzerchelatie omkeerbaar. IJzerstapeling in de macrofagen kan tevens leiden tot verminderde fagocytose en kan resulteren in bacteriële overgroei. Er bestaat vooral een verhoogd risico voor infecties met ijzerminnende bacteriën zoals *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* en *Vibrio vulnificus*.²²

Behandeling

De rationale van ontijzering is het verwijderen van overtollig ijzer om weefselschade door ijzerstapeling te voorkomen of te beperken. Bij de behandeling zijn de ferritinespiegel en tegenwoordig ook de MRI-T2*-scan belangrijke parameters voor de beoordeling van het effect van de behandeling. Indien vóór het optreden van orgaanschade wordt gestart met therapie, verbetert dit de overleving. Daarnaast kan al bestaande orgaanschade omkeerbaar zijn of worden verminderd. De eerste keuze van behandeling van primaire hemochromatose is flebotomie. De frequentie is afhankelijk van de ferritinespiegel en de leeftijd van de patiënt. Er kan wekelijks 250-500 ml bloed worden afgenomen en hierbij streeft men naar een ferritinespiegel <50 µg/l (zie *Figuur 3*). Hierna kunnen aderlatingen worden verricht indien het ferritine hoger is dan de normaalwaarde van het lokale laboratorium.⁹ In veel internationale richt-lijnen wordt een ferritinespiegel van lager dan 50 µg/l aanbevolen, hiervoor is echter geen bewijs en het leidt tot onderdrukking van hepcidine, dat aanleiding kan geven tot anemie. Op geleide van de ferritinespiegel kan de frequentie van aderlatingen in de onderhoudsfase worden bepaald. Meestal kan worden volstaan met enkele aderlatingen per

jaar om de ferritinespiegel binnen de normaalwaarden te houden.

Ook bij secundaire hemochromatose geldt dat het beter is om zo vroeg mogelijk te beginnen met ontijzering. Immers, een recente meta-analyse van 8 observationele studies liet zien dat de overleving van laagrisico-MDS-patiënten beter is bij patiënten die adequaat worden ontijzerd dan bij niet-ontijzerde MDS-patiënten.²³ Ook progressie naar acute myeloïde leukemie (AML) en hartfalen blijkt minder vaak voor te komen bij goed ontijzerde MDS-patiënten.²⁴ Voorheen werd geadviseerd te starten met de behandeling indien de overleving van de patiënt meer dan 1 jaar is en de ferritinespiegel boven 1.000 µg/l. Recentelijk adviseerden Cremers en anderen in dit tijdschrift om bij secundaire hemochromatose te starten met ontijzering bij een ferritinespiegel van meer dan 2.000 µg/l en een levensverwachting van meer dan 3 jaar.²⁵ Het doel is om de ferritinespiegel te verlagen tot minder dan 500 µg/l. Bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan, die veel erytrocytentransfusies ontvingen en een verhoogde ferritinespiegel hebben, zijn beperkte gegevens beschikbaar die suggereren dat ontijzering de overleving significant verbetert.²⁶ Deze studies zijn verricht bij patiënten die na een allogene stamceltransplantatie zijn ontijzerd. Meestal wordt gestart met ontijzering als de patiënt niet meer transfusieafhankelijk is en er geen immuunsuppressiva meer worden gegeven. Aangezien een lichte vorm van ijzerstapeling al gepaard kan gaan met een verhoogde mortaliteit na een allogene stamceltransplantatie, wordt aanbevolen om zo snel mogelijk na herstel van het bloedbeeld te ontijzeren.²⁷ Bij een Hb-gehalte boven 6,0 mmol/l kunnen op geleide van het Hb-gehalte aderlatingen plaatsvinden. Bij een lager Hb-gehalte of cardiovasculaire problemen kan voor medicamenteuze ontijzering worden gekozen (zie *Figuur 3*). Er zijn 3 middelen geregistreerd voor medicamenteuze ontijzering: deferoxamine, deferiprone en deferasirox. Deferoxamine is het oudste en in het verleden het meest toegepaste middel. Deferoxamine heeft echter een korte halfwaardetijd en kan alleen subcutaan of intraveneus worden toegediend. Daarom wordt het niet vaak meer voorgeschreven. Er kunnen lokale huidirritaties optreden, maar ook worden nogal eens artralgie en myalgie als bijwerkingen gezien. Deferiprone is een orale ijzerchelator. Deferiprone heeft de voorkeur bij cardiale ijzerstapeling en kan in combinatie met deferoxamine worden gegeven indien er onvoldoende effect is op monotherapie met deferoxamine. In verband met de korte halfwaardetijd wordt het driemaal daags gedo-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Indien er een klinische verdenking bestaat op primaire hemochromatose, zoals afwijkende leverwaarden, onbegrepen moeheid en artralgieën, dienen de transferrinesaturatie en de ferritinespiegel te worden gemeten.
2. Een hoge transferrinesaturatie (>45%) en ferritinespiegel (boven de referentiewaarde van het laboratorium) maken hemochromatose zeer waarschijnlijk. Als andere oorzaken voor hoge waarden van transferrinesaturatie en ferritinespiegel zijn uitgesloten, dient DNA-analyse naar primaire hemochromatose te worden ingezet.
3. Secundaire hemochromatose wordt gezien bij patiënten die chronisch worden getransfundeerd en meer dan 20 eenheden erythrocytentransfusies hebben ontvangen.
4. Orgaanschade bij hemochromatose wordt voornamelijk gezien in het hart, de lever en de endocriene organen. Patiënten met primaire hemochromatose dienen bij diagnose en patiënten met secundaire hemochromatose bij een ferritinespiegel hoger dan 2.000 µg/l te worden gescreend op orgaanschade.
5. Bij primaire hemochromatose is flebotomie de eerste keuze van behandeling. Bij secundaire hemochromatose kan flebotomie plaatsvinden indien het Hb-gehalte adequaat is. Indien flebotomie niet mogelijk is, kan voor medicamenteuze ontijzering worden gekozen.
6. Bij behandeling van hemochromatose wordt bij primaire hemochromatose gestreefd naar ferritine minder dan 50 µg/l, waarna er normalisatie van de ferritinespiegel dient te worden nagestreefd. Bij secundaire hemochromatose dient te worden gestreefd naar een ferritinespiegel van minder dan 500 µg/l.

seerd. Bijwerkingen zijn gering en bestaan uit neutropenie, artralgie en gastro-intestinale klachten. Deferasirox heeft een veel langere halfwaardetijd dan de andere 2 middelen. IJzeruitscheiding bij deferasirox vindt plaats via feces, terwijl bij de andere 2 middelen dit via de urine gaat. Deferasirox kan eenmaal daags worden gegeven en wordt in de laatste jaren steeds vaker voorgeschreven. Er zijn ook gegevens bekend dat ontijzering bij MDS-patiënten de hematopoëse bevordert, waardoor patiënten minder transfusies nodig hebben. Mogelijk komt dit door reductie van oxidatieve stress, dat een remmend effect heeft op de hematopoëse.²⁸ Nierfunctiestoornissen en gastro-intestinale klachten zijn frequent voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van deferasirox. Een creatinestijging wordt bij 36% van de patiënten gezien. Dit is vaak voorbijgaand en meestal volstaat dosisreductie. Deferasirox is gecontra-indiceerd bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 60 ml/min. Ook bij patiënten die na een allogene stamceltransplantatie immuunsuppressiva krijgen, wordt in verband met de kans op nierfunctiestoornissen deferasirox niet aanbevolen. Andere bijwerkingen van orale ontijzeringmedicatie zijn hoge tonen verlies, cata-

ractvorming en renale tubulopathie. Daarom wordt geadviseerd voor start van medicamenteuze ontijzering en jaarlijks een audiogram, funduscopie en urineonderzoek te verrichten. De startdosering van deferasirox is 20 mg/kg. Deze kan op geleide van bijwerkingen en respons worden aangepast. Een daling van de ferritinespiegel wordt na 3-6 maanden behandeling verwacht.

Conclusie

Het CBO heeft in 2007 een richtlijn opgesteld voor de diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. Bij patiënten die chronisch worden getransfundeerd treedt vaak secundaire hemochromatose op bij meer dan 20 erythrocytentransfusies. Hemochromatose kan gepaard gaan met orgaanschade, vooral schade aan de lever en het hart kunnen levensbedreigend zijn. Vroege opsporing is bij primaire hemochromatose van belang, echter hierbij is tot op heden geen goede methode beschikbaar. Mogelijk dat meer onderzoek inzicht zal geven naar de rol van hepcidine bij het ontstaan van primaire hemochromatose. Ook bij secundaire hemochromatose is het van belang om te starten met behandeling voordat er sprake is van orgaanschade. Bij secun-

daire hemochromatose kunnen aderlatingen worden verricht indien er herstel is van het bloedbeeld. Bij anemie of bij cardiovasculaire problemen is medicamenteuze ontijzering de keuze van behandeling. In de huidige CBO-richtlijn ontbreken de rol van hepcidine en de plaats van MRI-T2*-scan bij diagnostiek van hemochromatose en adviezen omtrent screening en behandeling van secundaire hemochromatose. Daarom is herziening van de CBO-richtlijn uit 2007 zinvol.

Referenties

1. Wu X, et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood* 2014;124:1335-43.
2. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin* 2005;19 (Suppl 1):7-12.
3. Swinkels DW, et al. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52:950-68.
4. Allen KJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30.
5. Bergmann AK, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia. *Pediatric Blood Cancer* 2010;54:273-8.
6. Walsh A, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1403-10.
7. Utschneider KM, et al. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nature Review Endocrinol* 2009;6:26-33.
8. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:450-60.
9. CBO Richtlijn Hereditaire Hemochromatose. 2007.
10. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31:S2-6.
11. Temraz S, et al. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(1):64-73.
12. Borgna-Pignatti C, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:40-7.
13. Armand P, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem-cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-8.
14. Bazuave GN, et al. Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:60-4.
15. Rijneveld AW, et al. Een praktische aanpak van ijzerstapeling. *Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:182-9.
16. Mavrogeni S. Comparison of myocardial and hepatic iron loading, assessed by MRI T2*, in patients with MDS, thalassemia major and controls. *Blood Transf* 2012;10:237-40.
17. Elmberg M, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41.
18. Noetzli LJ, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112:2973-8.
19. Fung EB, et al. Increased prevalence of iron-over-load associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006;135:574-82.
20. Ines LS, et al. Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:98-102.
21. Valenti L, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporosis Int* 2009;20:549-55.
22. Khan FA, et al. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis* 2007;11:482-7.
23. Mainous AG, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014;167:720-3.
24. Lyons RM, et al. Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leukemia Research* 2014;38:149-54.
25. Cremers EM, et al. Het myelodysplastisch syndroom: adviezen voor ijzerchelatie bij secundaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:215-21.
26. Majhail NS, et al. A prospective study of iron overload management in allogeneic hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:832-7.
27. Ades L, et al. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383:2239-52.
28. Gattermann N, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97:1364-71.

Ontvangen 5 februari 2013, geaccepteerd 15 december 2014.