



Over de vroege diagnostiek van erfelijke hemochromatose

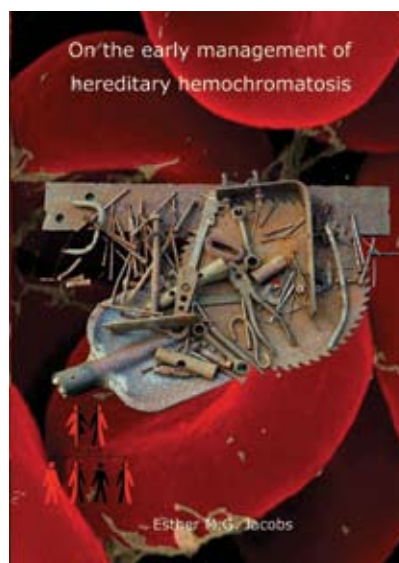
Auteur E.M.G. Jacobs

Trefwoorden diagnostiek, hereditaire hemochromatose, ijzerstapeling

Samenvatting

Op 12 december 2007 promoveerde mw. drs. E.M.G. Jacobs aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het promotieonderzoek getiteld 'On the early management of hereditary hemochromatosis'. Zij deed dit onder begeleiding van promotor dhr. prof. dr. A.L.M. Verbeek, dhr. prof. dr. A.F.H. Stalenhoef en de copromotoren mw. dr. D.W. Swinkels, dhr. dr. J.C.M. Hendriks en dhr. dr. R.A. de Vries. In deze bijdrage wordt een samenvatting van het proefschrift gegeven.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2008;1:24-6)



Doel

Het doel van dit proefschrift was tweeledig: allereerst onderzoek verrichten naar de mogelijke pathofysiologische rol van het niet-transferrinegebonden ijzer ('non-transferrin bound iron'; NTBI) en daarnaast komen tot een optimale strategie waarmee hereditaire hemochromatose (HH) in een vroeg stadium kan worden opgespoord en behandeld.

NTBI

De aanwezigheid van NTBI wordt gezien als een potentieel pathologische omstandigheid, waarbij het ijzer in het lichaam gebruikt kan worden om redoxreacties te versnellen, wat kan zorgen voor orgaanschade. De structuur waarin NTBI in het bloed aanwezig is, is onvoldoende bekend. In het verleden zijn diverse meetmethoden ontworpen om de hoeveelheid NTBI te kwantificeren.

In dit proefschrift zijn voor het eerst verschillende

van deze meetmethoden met elkaar vergeleken, waarbij bleek dat de methoden een aanzienlijke variatie vertoonden in hun uitkomsten. Er was een grote spreiding in de gemiddelde serum-NTBI-waarden, zowel voor de waarden van de diverse monsters gemeten door de verschillende laboratoria, als voor de waarden van een specifiek monster gemeten per laboratorium. Kortom, voordat het gebruik van NTBI kan worden toegepast in de kliniek, dienen er beter uitgewerkte kwantificatiemethoden voor het meten van NTBI te worden ontworpen. Daarnaast dient er meer bekendheid te komen over de precieze samenstelling van het NTBI in het bloed.

Een van de beschreven mechanismen waarmee ijzer in het lichaam kan bijdragen aan atherosclerose, is via 'low density lipoprotein' (LDL)-oxidatie.¹ Bij diverse patiënten die voor HH werden gescreend, is gekeken naar de relatie tussen de verschillende hoeveelheden plasma-ijzerparameters, waaronder

NTBI, en de plasmamarkers voor inflammatie en geoxideerd LDL. De plasmaspiegel van het oplosbare intracellulaire adhesiemolecuul-1 ('soluble intercellular adhesion molecule-1'; sICAM-1) bleek, in tegenstelling tot in-vivo-LDL-oxidatie, positief gecorreleerd te zijn met ferritine en NTBI, en negatief gecorreleerd met de totale ijzerbindingscapaciteit. De verhoogde gang van ontstekingscellen naar het extravasculaire compartiment, door de verhoogde endotheliale expressie van sICAM-1, draagt mogelijk bij aan het veronderstelde verhoogde risico op cardiovasculaire ziekten bij een overmaat aan lichaamsijzer.

De vroege detectie van hereditaire hemochromatose

Hoewel HH eerder gezien werd als een veel voorkomende, autosomaal recessieve aandoening met een hoge morbiditeit en mortaliteit, wordt de ziekte tegenwoordig meer gekarakteriseerd door de aanwezigheid van de frequent voorkomende homozygote C282Y-mutatie met een zeer wisselende penetrantie, die uiteindelijk maar bij een deel van de gemuteerde populatie leidt tot ijzerstapeling, orgaanfalen en overlijden.² Deze veranderde kijk op de aandoening komt ook tot uiting in de strategie die wordt voorgesteld om de *HFE*-gerelateerde HH vroegtijdig te ontdekken. Voorheen werd bevolkingsonderzoek als de meest adequate vorm van screening genoemd ter preventie van ziekte en overlijden, maar op dit moment gaat de voorkeur uit naar familiescreening. Voor een optimale screeningsstrategie is echter gedegen achtergrondinformatie nodig over de relevantie van het gezondheidsprobleem in de doelpopulatie en de klinische penetrantie van de gescreende ziekte. Eind jaren 60 van de vorige eeuw hebben Wilson en Junger, en begin jaren 70 ook Whitby, een aantal criteria beschreven die behulpzaam zijn bij de beslissing of, en zo ja, welke vorm van screening geïmplementeerd zou moeten worden.^{3,4}

In dit proefschrift werd allereerst de relevantie van het met ijzerstapeling gerelateerde gezondheidsprobleem bestudeerd in families met HH. Via 5 Nederlandse ziekenhuizen werden 280 patiënten met bewezen erfelijke hemochromatose (probandi) benaderd, waarvan er 224 meededen aan de studie. Via hen werden 972 eerstegraadsfamilieleden (ouders, broers/zussen en kinderen) benaderd, waarvan er 735 deelnamen. Van alle deelnemers werden een uitgebreide vragenlijst en uitslagen van bloedonderzoek ontvangen.

De klinisch gediagnosticeerde probandi en al hun eerstegraadsfamilieleden (allen voortkomend uit de beschreven HEMochromatose FAMILIE Studie; HEFAS) werden vergeleken met voor leeftijd en geslacht gematchte personen uit de algemene bevolking (uit de Nijmegen Biomedische Studie; NBS). De vergelijking betrof 'body mass index' (BMI), algehele gezondheid, medicatiegebruik, ziekten en doodsoorzaken. Aangetoond kon worden dat de hemochromatosegerelateerde ziekten significant vaker voorkwamen in de HH-families dan in de algehele bevolking. In tegenstelling hiermee waren de mortaliteitscijfers voor beide populaties vergelijkbaar.

Vervolgens werden factoren beschreven die van invloed zijn op de fenotypische expressie van ijzerstapeling in Nederlandse families met HH. De ijzerparameters van de eerstegraadsfamilieleden uit de HEFAS werden gecorreleerd met verscheidene mogelijk ijzerstapeling bepalende factoren. Multivariate logistische regressieanalyse liet zien dat de hoeveelheid gestapeld ijzer voornamelijk wordt bepaald door C282Y-homozygotie, 'compound' heterozygotie, ernst van de ijzerstapeling bij de probandus en de leeftijd waarop het serumferritine bepaald werd. Van de omgevingsinvloeden bleek de inname van ijzertabletten de ijzerstapeling te verergeren, terwijl een lage BMI (<20 kg/m²) een beschermend effect had. Daarnaast is een model ontworpen, waarmee voorspeld kan worden welke eerstegraadsfamilieleden een verhoogd risico hebben op ijzerstapeling en derhalve dienen te worden gevolgd en zo nodig behandeld.

Naast de fenotypische expressie werd de ernst van de morbiditeit bij de C282Y-homozygote broers en zussen gekwantificeerd. Er was duidelijk meer morbiditeit bij de homozygote broers en zussen, vergeleken met de niet-homozygote broers en zussen, wat betreft gewrichtsklachten, leverziekten, reumatische klachten, vermoeidheid en hart- en vaatziekten. Voorspellend voor een hogere penetrantie zijn genotype, leeftijd en geslacht. De serumferritinespiegels zijn alleen voorspellend voor ijzerstapeling bij een oudere leeftijd (boven 55 jaar). Er konden geen verschillen in levensstijl worden aangetoond die bijdroegen aan de ontwikkeling van HH-gerelateerde ziekte.

Conclusie

Na deze uitkomsten wordt in het proefschrift een perspectief gegeven voor de realisatie van de vroege diagnostiek van HH. Gebaseerd op de uitkomsten



van de HEFAS blijkt er een groot gezondheidsprobleem te bestaan in families met *HFE*-gengerelateerde HH. Er is een verhoogde ijzerstapeling en een verhoogde ziektelast. Daarnaast bestaat er een adequate en effectieve screeningstest om de ziekte te ontdekken. Het voorstel is dan ook om nu te kijken naar factoren die noodzakelijk zijn voor een succesvolle implementatie van familiescreening.

Het proefschrift is in volledige vorm te lezen op de website http://webdoc.ubn.ru.nl/monof/jacobs_elon_theam.pdf

Referenties

1. De Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1542-8.
2. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
3. Wilson JM, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO, 1968.
4. Whitby LG. *Screening for disease: Definitions and criteria*. *Lancet* 1974;2:819-22.

Ontvangen 6 januari 2008, geaccepteerd 18 januari 2008.

Correspondentieadres



Mw. dr. E.M.G. Jacobs, internist-hematoloog

Elkerliek ziekenhuis
Afdeling Inwendige Geneeskunde
Postbus 98
5700 AB Helmond
E-mailadres: ejacobs@elkerliek.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Nederlandse Hartstichting (project 2001.137), the Austrian Science Fund (FWF, project P147842-PAT), the Health Insurance Council of the Netherlands (grant No 00231) en het ZonMw preventieprogramma, subprogramma I: Innovatief onderzoek op het gebied van preventie (No. 2100.0088).