

## **Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose**

### **Initiatief**

Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV)  
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde  
en Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (NVKC-VAL)

### **In samenwerking met**

Nederlands Genootschap voor Maag-Darm-Leverartsen (MDL)  
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)  
Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie (NVB)  
Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)  
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVR)  
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVvR)  
Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)  
Hemochromatose Vereniging Nederland (HVN)

### **Met ondersteuning van**

Commissie richtlijnontwikkeling van de NIV  
Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO

### **In het kader van**

Het EBRO (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) programma van de Orde van Medisch Specialisten

## Algemene inleiding

### Doel

De doelstelling van deze richtlijn is het bevorderen van tijdige, zorgvuldige en adequate diagnostiek en het ondersteunen van een zo goed mogelijke behandeling en monitoring van hereditaire hemochromatose.

### Doelgroepen

De richtlijn is van toepassing voor alle professionals die bij de zorg voor patiënten met hereditaire hemochromatose (HH) en hun familieleden zijn betrokken, zoals huisartsen, internisten, maag-darm-leverartsen, reumatologen, radiologen, hematologen, klinisch pathologen, klinisch chemici en klinisch genetici. Ook patiënten met HH kunnen kennis nemen van de richtlijn.

### Belangrijke uitgangsvragen

1. Welke diagnostiek dient te worden ingezet en wanneer?
2. Hoe dienen de diagnostische parameters te worden geïnterpreteerd?
3. Hoe wordt de prognose bepaald?
4. Waar bestaat de behandeling en de follow-up van HH uit?
5. Wanneer, hoe en bij wie dient familieonderzoek te worden uitgevoerd?

### Samenstelling van de werkgroep:

Leden van de werkgroep	Vertegenwoordigde vereniging
Mw.dr. D.W. Swinkels, klinisch chemicus en arts klinische chemie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, voorzitter	NVKC- VAL
Mw. drs. M.A. van Bokhoven, huisarts, Universiteit Maastricht, Maastricht	NHG
dr. A. Castel, klinisch chemicus, Ziekenhuis Bronovo, Den Haag	NVB
dr. C.T.B.M. van Deursen, internist, Atrium Medisch Centrum, Heerlen	NIV
dr. J.C. Giltay, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	VKGN
prof.dr. J.H.J.M. van Krieken, patholoog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NVVP
dr. J.D. Macfarlane, reumatoloog, MCDM Westeinde ziekenhuis, Den Haag	NVR
dr. R.A. de Man, maag-darm-leverarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	MDL
prof.dr. J.J.M. Marx, internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	NIV
dr. M.E.J. Pijl, radioloog, Martini Ziekenhuis, Groningen	NVvR
dr. R.A.P. Raymakers, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen	NVvH
drs. P. de Sterke, vertegenwoordiger patiëntenvereniging	HVN
dr. R.A. de Vries, maag-darm-leverarts, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem	MDL

### Begeleiding en advisering

- Mw. drs. A.T.M. Jorna, internist n.p., commissie richtlijnontwikkeling NIV
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO

### Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 2 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De uit 12 personen bestaande werkgroep werd onderverdeeld in 3 subgroepen, die afhankelijk van expertise en aandachtsgebied ieder een aantal uitgangsvragen hebben behandeld.

Het diagnostisch diagram werd gezamenlijk opgesteld.

Hoewel de afzonderlijke tekstgedeelten door individuele werkgroepleden of subwerkgroepen zijn voorbereid, is dit document nadrukkelijk geschreven uit naam van de gehele werkgroep. De

werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken.

De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn, die aan de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en aan de patiëntenvereniging is aangeboden voor commentaar. Het commentaar op de conceptrichtlijn is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de definitieve versie. Deze wordt aan de deelnemende wetenschappelijke verenigingen ter accordering voorgelegd.

### Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden verkregen door het verrichten van systematische zoekacties. Er is met MESH (/thesaurus)-termen en 'vrije tekst' gezocht in de databases Medline, Embase en Cochrane Library. Een overzicht van relevante MESH-termen en zoekacties is beschikbaar bij het CBO.

Naast de literatuur uit de systematische zoekacties werden overige artikelen via literatuurverwijzingen verkregen.

De systematische searches zijn verricht tot medio 2005. Enkele relevante onderzoeken die zijn gepubliceerd na deze termijn zijn ook meegenomen in de richtlijn. In de beschrijvende tekst wordt in die gevallen nadrukkelijk het jaartal vermeld.

Bij het ontwikkelen van deze richtlijn zijn tevens de volgende binnen- en buitenlandse richtlijnen bestudeerd:

#### Nederland:

- Swinkels DW et al. Diagnostiek en behandeling van Primaire Hemochromatose. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28(3): 125-45.

#### Groot-Brittannië:

- Genetic haemochromatosis. British Society for haematology. James Dooley en Mark Worwood. February 2000.
- British Committee for Standards in Haematology. Genetic Haemochromatosis. Abingdon: Darwin Medical Communications Ltd/BCSH 2000

#### Verenigde Staten:

- Qaseem A et al. Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2005;143:517-21
- Schmitt B et al. Screening of Primary Care Patients for Hereditary Hemochromatosis with Transferrin Saturation and Serum Ferritin Level: Systematic Review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2005;143:522-36
- Tavill AS for the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis. Hepatology 2001;33:1321-8
- Whitlock EP et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2006;145:209-23.

De conclusies zijn gebaseerd op geselecteerde artikelen met de hoogste bewijskracht. De mate van bewijs is bij de conclusies aangegeven. Hierbij is de volgende indeling gebruikt.

### INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR MATE VAN BEWIJSKRACHT

VOOR ARTIKELEN BETREFFENDE: INTERVENTIE (PREVENTIE OF THERAPIE)	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek

D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
VOOR ARTIKELEN BETREFFENDE DIAGNOSTIEK	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
VOOR ARTIKELEN BETREFFENDE ETIOLOGIE EN PROGNOSE	
B1	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek) van goede kwaliteit
B2	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek) van matige kwaliteit
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
NIVEAU VAN BEWIJS VAN DE CONCLUSIES	
Niveau 1	Gebaseerd op 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	Gebaseerd op tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
Niveau 4	Gebaseerd op de mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Om tot een aanbeveling te komen zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld organisatorische aspecten, patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van expertise of technieken, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden beschreven in de overige overwegingen. De conclusie op basis van de literatuur wordt hier in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst, er kan een afweging van voor- en nadelen plaatsvinden. De uiteindelijke aanbeveling is het resultaat van de geformuleerde 'evidence' in combinatie met deze overwegingen.

#### **Onafhankelijkheid werkgroepleden**

De leden van de werkgroep hebben geen financieel of zakelijk belang bij de aanbevelingen die in de richtlijn worden gedaan.

#### **Betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen, waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt aanbevolen dit beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt te doen.

**Herziening**

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken deze richtlijn te herzien, zal de richtlijn vóór de termijn van 5 jaar vervallen en zal een herzieningsprocedure worden gestart.

## **Inhoudsopgave**

**Samenvatting van de richtlijn** (in afzonderlijke pdf)

### **1. Afbakening en definities**

### **2. Pathogenese en epidemiologie**

### **3. Diagnostiek**

#### **3.1. Symptomatologie voor opname HH in de DD**

#### **3.2. IJzerstatus**

3.2.1. Vaststellen van pathologische ijzerstatus

3.2.2. Interpretatie

#### **3.3. Genetisch onderzoek**

#### **3.4. IJzer in de lever**

3.4.1. Leverbiopsie

3.4.2. MRI

### **4. Behandeling en follow-up**

#### **4.1. Algemene behandeling**

#### **4.2. Behandeling van specifieke complicaties**

#### **4.3. Leefstijladviezen aangaande dieet en alcoholintake**

#### **4.4. Zijn HH patiënten geschikt als bloeddonor?**

### **5. Familieonderzoek**

### **6. Verzekeraarbaarheid**

## **Bijlagen**

**Diagnostisch diagram**

**Ferritiewaarden, tussenlaboratoriumvariatie**

**Afkortingen**

**Evidence tabellen** (in afzonderlijke pdf)

## Hoofdstuk 1. Afbakening en Definities

Primaire Hemochromatose, internationaal als Hereditaire Hemochromatose (HH) aangeduid, is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door voortschrijdende ijzerstapeling met name in de lever, die op termijn leidt tot orgaanschade.

Hemochromatose wordt onderscheiden in primaire (hereditaire) en secundaire vormen. Er zijn diverse vormen van hereditaire hemochromatose (tabellen 1 en 2). In bevolking van Noord-Europese afkomst wordt 52-100% veroorzaakt door homozygotie voor de C282Y mutatie en 5% door een samengestelde heterozygotie voor de C282Y en de H63D mutatie in het HFE-gen op de korte arm van chromosoom 6 (Feder, 1996; Hanson, 2001). De afkortingen C282Y en H63D worden nog vaak gebruikt voor deze mutaties. Volgens de huidige nomenclatuur worden ze echter aangeduid met p.Cys282Tyr en p.His63Asp om de veranderingen in het HFE-eiwit aan te geven en met c.845G>A respectievelijk c.187C>G om de mutaties in het DNA aan te geven (Den Dunnen, 2000; Human Genome Variation Society, [www.hgvs.org](http://www.hgvs.org)). Om reden van eenvoud zal in deze richtlijn ook gebruik worden gemaakt van de afkortingen C282Y en H63D. Deze vorm van HH wordt HFE-gerelateerde HH genoemd. Alle andere vormen van HH zijn zeldzaam tot zeer zeldzaam (Pietrangelo, 2004; Swinkels, 2006). Secundaire hemochromatose kan worden onderverdeeld in 'verworven ijzerstapeling' en 'gemengde vormen van ijzerstapeling' (tabel 1).

Deze richtlijn zal zich verder concentreren op HFE-gerelateerde HH. Andere ziektebeelden die eveneens gepaard gaan met ijzerstapeling en/of afwijkende serumijzerparameters worden kort besproken in tabel 1 en in het diagnostisch diagram, figuur 1. Hieronder vallen ook hoogprevalente aandoeningen als het metabool syndroom, parenchymateuze leverziekten en alcoholabusus (Swinkels, 2006). In hoofdstuk 3 zal daar aandacht aan worden besteed.

De afbakening van de HFE-gerelateerde vorm van HH is lastig. Immers, niet iedere drager van de mutatie ontwikkelt ijzerstapeling en ijzerstapeling op haar beurt leidt niet bij iedereen tot symptomen en permanente orgaanschade (Beutler, 2003; Pietrangelo, 2004). Ook in de internationale literatuur bestaat over de definitie van HH geen consensus (Adams, 2000; Edwards, 2000; Tavill, 2001; Powell, 2005). Recent is wel een indeling van HH voorgesteld, die bestaat uit een 5-staps schaal die loopt van homozygotie voor de C282Y mutatie zonder biochemische afwijkingen en symptomatologie, via C282Y homozygotie met biochemische afwijkingen en zonder klinische verschijnselen tot *full blown* HFE-gerelateerde hemochromatose met orgaanschade en een verhoogde kans op vroegtijdig overlijden (Brissot, 2006). Een precieze afbakening van HH heeft echter geen gevolgen voor het te voeren beleid. In deze richtlijn wordt het in de tekst benoemd wanneer een genetische, een biochemische of een klinische vorm van hemochromatose wordt bedoeld.

### Tabel 1. Indeling oorzaken van verhoogde ijzerstapeling

#### **Hereditaire hemochromatose**

HFE-gerelateerde hereditaire hemochromatose (type 1)

C282Y homozygotie

C282Y/H63D samengestelde genotype

Non-HFE-gerelateerde hereditaire hemochromatose

Type 2A hemojuvelin mutaties

Type 2B hepcidin mutaties

Type 3 transferrin receptor-2 mutaties

Type 4 ferroportin mutaties

Overige

Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndroom (HHCS)

Heme oxygenase tekort

Neonatale ijzerstapeling

Aceruloplasminemie

Congenitale atranferrinemie of hypotransferrinemie

Dimetal transporter 1 mutaties

**Secundaire ijzerstapeling**

IJzerstapelende anemieën

- Ineffectieve erythropoïese
  - Thalassemie syndromen
  - Sideroblastische anemie
  - Myelodysplastisch syndroom
  - Congenitale dyserythropoïese

- Toegenomen erythropoïese
  - Chronische hemolytische anemie

Parenterale ijzertoediening (inclusief meervoudige bloedtransfusies)

**Andere vermeende oorzaken van ijzerstapeling**

Metabool syndroom

- Obesitas
- Hypertensie
- Insuline resistentie

Chronische leverziekten

- Hepatitis
- Alcoholabusus
- Non-alcoholische steatohepatitis (NASH)
- Porphyria cutanea tarda

Afrikaanse ijzerstapeling

**Tabel 2. Kenmerken van de diverse vormen van hereditaire hemochromatose**

Aandoening	Eiwit (gen)	OMIM type en overerving	Functie van het normale eiwit	Onderscheidende kenmerken
Klassieke hemochromatose (HH)	HFE (HFE)	Type 1 Autosomaal recessief (AR)	Onbekend, reguleert hepcidine	IJzerstapeling in lever primair in de hepatocyten
Juveniele hemochromatose	HJV HAMP	Type 2A (AR) Type 2B (AR)	Onbekend Reguleert ijzertransport uit macrofaag en intestinale epitheelcellen	Zie type 1, maar dan met versnelde ijzerstapeling. Overlijden in de 3 <sup>e</sup> decade
TfR2 hemochromatose	TfR2	Type 3 (AR)	Regulatie van ijzerabsorptie uit de voeding (mechanisme onbekend)	Als type 1
Ferroportin disease	Ferroportin1 (ook genoemd SLC11A3, IREG1, MTP1)	Type 4 Autosomaal dominant	Transmembraan export van ijzer uit intestinale epitheliale cellen en macrofagen, wordt gereguleerd door hepcidine	IJzerstapeling in lever vooral in macrofagen, verminderde tolerantie voor flebotomie



**Literatuur**

- Adams P, Brissot P, Powell L. EASL international consensus conference on hemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
- Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood* 2003;101:3347-50.
- Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;36-41.
- DenDunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat* 2000;15:7-12.
- Edwards CQ, Ajioka RS, Kushner JP. Hemochromatosis: a genetic definition, pag. 8-11 in Barton JC, Edwards CQ: Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis. Cambridge university press, 2000.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: A HuGE Review. *Am J Epidem* 2001;154:193-206.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
- Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:221-34.
- Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J et al. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52:950-68.
- Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33:1321-8.

## Hoofdstuk 2. Pathogenese en epidemiologie

Hereditaire hemochromatose is een erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een niet gereguleerde, te grote ijzerabsorptie uit de darm terwijl het lichaam niet in staat is om de overmaat aan ijzer uit te scheiden. Dit leidt tot overmatige ijzerstapeling in weefsels waardoor deze beschadigd kunnen raken en een deel van hun functies kunnen verliezen.

In 1996 werden twee puntmutaties beschreven in het hemochromatose(HFE)-gen, gelegen op de korte arm van chromosoom 6 (Feder, 1996). Bij de zogenaamde C282Y mutatie wordt in het HFE-eiwit het 282e aminozuur cysteïne vervangen door tyrosine. Bij 52-100% van de patiënten van Europese afkomst met het klinische beeld van primaire hemochromatose wordt deze mutatie in homozygote vorm gevonden (Hanson, 2001). Bij de H63D mutatie is het 63e aminozuur histidine in het HFE-eiwit vervangen door aspartaat. De aanwezigheid van deze His63Asp mutatie in hetzelfde gen in het ene chromosoom, in combinatie met de Cys282Tyr mutatie in het andere chromosoom ('compound' heterozygotie), komt voor bij ongeveer 5% van de van origine Noord-Europese primaire hemochromatosepatiënten (Feder, 1996; Swinkels, 2003). Er is daarnaast ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het HFE-gen. De meest bekende is de S65C mutatie (Mura, 1999). Zij komen echter zelden voor en de klinische betekenis is veelal niet duidelijk. Het gelijktijdig optreden van een C282Y en een H63D mutatie in één gen is zo onwaarschijnlijk dat daar klinisch geen rekening mee hoeft te worden gehouden (Lucotte, 2001; Best, 2001).

Mutaties in het HFE-gen blijken te leiden tot relatief lage hepcidineconcentraties, suggererend dat de HFE "stroomopwaarts" werkt van het recent ontdekte ijzerregulerende kleine hormoon hepcidine (Bridle, 2003; Nicolas, 2003; Ganz, 2005; Bergmans, 2007). Aangezien hepcidine in de lever wordt gesynthetiseerd, lijkt het er op dat HFE vooral in de lever werkzaam is. Het is op dit moment niet goed bekend hoe HFE de ijzervoorraad van het lichaam detecteert, maar het lijkt erop dat HFE door de regulatie van de hepcidineconcentratie in het lichaam betrokken is bij de ijzerhomeostase. Hepcidine reguleert het ijzermetabolisme door de werking van ferroportin als de transporteur van ijzer uit duodenale villicellen en macrofagen te verstoren (Nemeth, 2004). Dit model past in het beeld dat ijzerstapeling bij HH het resultaat is van excessief transport uit de enterocyten en de macrofagen. Sinds de ontdekking van het HFE-gen hebben er opvallende ontwikkelingen plaatsgevonden in ons begrip van ijzertransport en -opslag met de beschrijving van hepcidine, hemojuvelin, TfR2 en ferroportin (Tabel 2). Veranderingen in deze eiwitten kunnen leiden tot diverse vormen van ijzerstapeling (reviewed in Swinkels, 2006).

Nu het steeds duidelijker wordt dat niet HFE maar hepcidine de centrale rol in het ijzermetabolisme inneemt, kan de wisselende penetrantie van C282Y homozygotie ook wat beter worden begrepen. Bij hepcidine komen diverse multifunctionele routes bij elkaar (Bergmans, 2007 (in press)). Daarbij wordt de hepcidinesynthese ook gereguleerd door een veelheid van factoren waaronder bijvoorbeeld groeifactoren, cytokines en het glucosemetabolisme. In dit model bepaalt de optelsom van deze routes uiteindelijk of de ijzerhuishouding ontregelt en te veel ijzer uit de darm wordt opgenomen.

HFE-gerelateerde hemochromatose is geen zeldzame erfelijke aandoening. Van de Noord-Europese bevolking is 0,5-1,5% homozygoot, 3,5-15% heterozygoot voor de C282Y mutatie, ongeveer 20% heterozygoot voor de H63D mutatie en heeft 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype. De C282Y mutatie komt niet voor in individuen van Aziatische, Indische, Afrikaanse en Australische origine (Feder, 1996; Hanson, 2001). De aandoening komt bij personen van Noord-Europese afkomst doorgaans maar niet uitsluitend tot uiting bij mannen in de vierde decade en bij vrouwen in de vijfde decade (Finch, 1955; Moirand, 1997).

De visie op de klinische betekenis en penetrantie van C282Y homozygotie is gedurende de afgelopen jaren opvallend veranderd. In eerste instantie werd in studies van patiëntenpopulaties al snel een verband gelegd tussen klinisch beeld en gevonden mutaties. Uit recente onderzoeken, waarbij genotypering plaatsvond van niet-klinische populaties, blijkt dat de meerderheid van C282Y homozygote personen wel abnormale ijzerwaarden heeft (hoge biochemische penetrantie), terwijl slechts een klein aantal van hen aan HH toe te schrijven ziektesymptomen ontwikkelt (lage klinische penetrantie) (Beutler, 2002; Anderson, 2004; Asberg, 2001; Olynyk, 1999; Powell, 2006; hoofdstuk 5). De klinische penetrantie van C282Y homozygotie wordt voor een deel bepaald door matig gedefinieerde genetische en omgevingsfactoren, zoals alcoholgebruik, virale hepatitis, ijzerinname en de body mass index bij vrouwen. Veranderingen in andere genen die coderen voor eiwitten betrokken

bij de ijzerstofwisseling, zoals HJV (hemojuveline) en HAMP (hepcidine antimicrobieel peptide), kunnen de ijzerstapeling verergeren bij C282Y homozygotie, hoewel dit soort combinaties van genafwijkingen zeldzaam is en niet de aanzienlijke variatie in HFE penetrantie kan verklaren (Swinkels, 1996; van Dijk, 2007 (in press)).

De geringe klinische penetrantie van C282Y homozygotie roept vragen op over de kosteneffectiviteit van voorheen gepropageerd bevolkingsonderzoek (US Preventive Services Task Force, 2006). In plaats daarvan belooft detectie door middel van familiescreening en een grotere alertheid op de ziekte bij aanwezigheid van (een combinatie van) symptomen waarschijnlijk een grotere kans te geven op een vroege diagnose bij mogelijke patiënten (Powell, 2005; hoofdstuk 3.1 en hoofdstuk 5). De clinicus staat daarmee voor de uitdaging om HH te diagnosticeren voordat zich irreversibele weefselschade heeft ontwikkeld, terwijl tevens een voortschrijdende ijzerstapeling moet worden onderscheiden van in toenemende mate voorkomende aandoeningen met een verhoogd serumferritinegehalte zoals het metabool syndroom (Bergmans, 2007 (in press)).

## Literatuur

- Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M et al. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood* 2004;103:2914-9.
- Asberg A, Hveem K, Thorstensen K et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65.238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-15.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845 G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
- Bergmans JPH, Kemna EHJM, Janssen et al. Hereditaire hemochromatose: nieuwe genen, nieuwe ziekten en hepcidine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007, in press.
- Best LG, Harris PE, Spriggs EL. Hemochromatosis mutations C282Y and H 63D in 'cis' phase. *Clin Genet* 2001;60:68-72.
- Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003;361:669-73.
- vanDijk BA, Kemna EH, Tjalsma H et al. A new mutation in the Hemojuvelin-gene: analysis of penetrance effects on the HFE-related phenotype in an extended Dutch family with hereditary haemochromatosis. *Blood* 2007, in press.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- Finch SC, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis. *Medicine* 1955;34:381-430.
- Ganz T. Heparin -a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:171-82.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
- Lucotte G, Champenois T, Semonin O. A rare case of a patient heterozygous for the hemochromatosis mutation C282Y and homozygous for H63D. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:892-3.
- Moirand R, Adams PC, Bicheler V et al. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared to men. *Ann Intern Med* 1997;127:105-10.

- Mura C, Ragueneas O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-5.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
- Nicolas G, Viatte L, Lou DQ et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;34:97-101.
- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-24.
- Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:221-34.
- Powell LW, Dixon JL, Ramm GA et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006;166:269-70.
- Swinkels DW, Jacobs EMG. Van gen naar ziekte; HFE-mutaties bij primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:652-6.
- Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52:950-68.
- US Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation status. *Ann Intern Med* 2006;145:204-8.

## Hoofdstuk 3. Diagnostiek

De diagnostiek naar hereditaire hemochromatose wordt ingezet in de volgende situaties:

- Verdenking op HH op grond van de klinische symptomatologie van de patiënt
- Bij toeval gevonden laboratoriumuitslagen die kunnen wijzen op HH
- In het kader van familiescreening

### 3.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose

*Uitgangsvraag: Bij welke symptomen (klachten en verschijnselen) dient HH in de differentiaaldiagnose te worden opgenomen? Verschillen deze symptomen tussen de eerste en de tweede lijn?*

(Evidence tabel in afzonderlijke pdf)

#### Wetenschappelijke onderbouwing

In het algemeen kan over de gevonden literatuur worden gesteld dat de bronartikelen waarnaar wordt verwezen vaak zijn geschreven voordat genetische diagnostiek beschikbaar was, dat er geen eenduidige en soms helemaal geen definitie van hereditaire hemochromatose (HH) wordt gegeven en dat de methodologische kwaliteit veelal laag is (casereports, observationeel onderzoek zonder controlegroep, lage aantallen deelnemers en niet-geblindeerde of niet bij iedereen op dezelfde wijze toegepaste diagnostiek). Hieronder wordt de wetenschappelijke onderbouwing per symptoom beschreven. Onderzoek naar de voorspellende waarde van combinaties van symptomen werd niet gevonden. Alleen voor gewrichtsklachten werd onderzoek gevonden naar het onderscheidend vermogen van symptomen binnen een specialistische populatie. Dit onderzoek was methodologisch onvoldoende van opzet.

#### *Algemene gezondheid:*

Via populatiescreening opgespoorde C282Y homozygoten verschillen in hun algemene gezondheid niet van mensen zonder de genetische afwijking (Asberg, 2002). Ook in het aantal symptomen dat zij hebben, verschillen ze niet van de controlepopulatie (Beutler, 2002).

#### *Gewrichtsklachten:*

Gewrichtsklachten lijken niet vaker voor te komen bij patiënten met HH dan bij mensen zonder deze aandoening (Beutler, 2002; Mc Donnell, 1999), al komt bij patiënten met ongedifferentieerde artritis mogelijk wel meer homozygotie voor de C282Y mutatie voor (Cauza, 2005). Artropathie komt bij homozygote HH patiënten die weten dat ze deze aandoening hebben even vaak voor als bij homozygoten die de diagnose nog niet weten (Ryan, 2002). Over de vraag of de symptomen op jongere leeftijd optreden, verschillen de bevindingen (Beutler, 2002; Waalen, 2002; McDonnell, 1999; Sinigaglia, 1997). De lokalisaties van gewrichtsklachten, vingers of handen, polsen, heupen, knieën, enkels of rug, verschillen niet tussen patiënten met HH en mensen zonder HH (Waaen, 2002).

In de literatuur wordt meerdere malen gesproken over een kenmerkend klachtenpatroon, waarvan overigens wordt gezegd dat het varieert van osteoporose, artrose, pseudojicht, diffuse polsklachten tot reumatoïde artritis en dat bovendien de meeste HH patiënten niet het typische klinisch beeld hebben. Ook artritis van de metacarpophalangeale gewrichten van de tweede en derde straal, m.n. de MCP-gewrichten van de handen, wordt genoemd als kenmerkend symptoom, zowel in de literatuur als door experts. Naar deze kenmerkende symptomen is geen vergelijkend onderzoek verricht. (Hamilton, 1968; Dymock, 1970; Hirsch, 1976; Sinigaglia, 1997). Anderen twijfelen aan de mogelijkheid het patroon te onderscheiden van andere gewrichtsaandoeningen (Faraawi, 1993).

Het kenmerkende patroon wordt, eveneens in niet-vergelijkend onderzoek, ook gezien bij mensen met diabetes mellitus (Mc Carthy, 1996) en zware handenarbeid (Lasserre, 1949).

#### *Diabetes Mellitus (DM):*

Diabetes mellitus lijkt niet vaker voor te komen bij patiënten met hemochromatose in vergelijking tot mensen zonder hemochromatose (Asberg, 2002; McDonnell, 1999; Beutler, 2002; Dubois-Laforgue, 1998; Frayling, 1998; Turnbull, 1997; Mainous, 2002; Conte, 1998), hoewel dit onder slecht instelbare diabetes mogelijk wel het geval is (Cadet, 2003). Onder DM type 1 patiënten die deze ziekte later dan hun dertigste kregen, kwam HH vaker voor dan bij controles (1,26 vs 0,25%; OR 4.6 (95% CI 2.0-

10.1). (Ellervik, 2001). Mogelijk komt DM wel op jongere leeftijd voor dan bij mensen zonder HH (McDonnell, 1999).

De glucosetolerantie is gestoord, ook bij HH zonder fibrose. Deze is reversibel na flebotomie. Als er sprake is van cirrose of DM is de gestoorde glucosetolerantie niet reversibel (Hramiak, 1997).

*Moeheid:*

(Extreme) moeheid komt bij HH even vaak voor als in de controlepopulatie, maar de bevindingen verschillen over de vraag of de klachten op jongere leeftijd optreden (McDonnell, 1999; Beutler, 2002). Vrouwen die bekend zijn met HH zijn vaker moe dan homozygoten die hun diagnose nog niet hebben gehoord (Ryan, 2002), maar er is geen relatie met de hoogte van de ijzerparameters (Ryan, 2002).

*Buikklachten en leverziekten:*

Er is geen verschil in de prevalentie van buikklachten tussen C282Y homozygoten en controlepersonen, niet op het gebied van buikklachten in het algemeen en ook niet wat betreft obstipatie of diarree (Asberg, 2002; Waalen, 2002; Beutler, 2002). Ook door de patiënt gerapporteerde lever- of galblaaspathologie komt even vaak voor bij HH patiënten als in de algehele populatie, maar mogelijk wel op jongere leeftijd (McDonnell, 1999). HH patiënten hebben een relatief risico van 2.1 op het krijgen van leverpathologie (gedefinieerd als de informatie die de patiënt heeft gegeven dat een arts een diagnose van 'leverproblemen' of 'hepatitis' heeft gesteld, of ASAT stijging, in vergelijking tot de controlepopulatie) (Beutler, 2002). In een gezondheidscentrum bleek de prevalentie van C282Y homozygotie onder patiënten met verhoogde leverenzymen hetzelfde (bij vrouwen) of licht verhoogd (bij mannen 0,57% vs 0.28%) ten opzichte van personen met normale leverenzymen (Deugnier, 2002).

*Seksuele disfunctie/Infertiliteit:*

Impotentie en libidoverlies komen voor bij hemochromatose (McDonnell, 1999; Ryan, 2002), maar niet vaker dan in de controlepopulatie (Beutler, 2002; Waalen, 2002) en ook niet vaker dan bij homozygoten die de diagnose nog niet hebben gekregen (Ryan, 2002). Als mechanisme wordt genoemd ijzerneerslag in zowel gonaden als hypofyse met als gevolg niet detecteerbaar testosteron (in mannelijke patiënt) en LH en FSH (Tweed, 1998). Impotentieklachten zijn voor patiënten geen aanleiding om naar de dokter te gaan en zijn voor artsen ook niet de aanleiding om de diagnose HH te stellen (Adams, 1991).

*Hart- en vaatziekten:*

Palpaties worden ervaren door patiënten met HH, maar ze komen niet vaker voor dan bij controlepatiënten (Beutler, 2002; Waalen, 2002). In een casereport wordt ook decompensatio cordis genoemd als gevolg van HH (Charlton, 1967).

*Huidpigmentatie:*

Dit is één van de drie klassieke symptomen van HH. De klachten komen niet vaker voor dan in een controlepopulatie (Beutler, 2002; Waalen, 2002).

*Overige symptomen*

In de literatuur worden verder nog de volgende ziekten genoemd als passend bij of geassocieerd met HH: schildklierpathologie, maligniteiten, depressie, haaruitval. Gecontroleerd onderzoek hiernaar is echter niet beschreven.

*Combinaties van klachten*

In één studie zijn patiënten op een polikliniek Interne met een combinatie van artralgie en chronische moeheid en tevens een verhoogd ferritine vergeleken met gezonde controles. Patiënten bleken vaker C282Y homozygoot te zijn (odds ratio 103, confidence interval 22.9-469.7), maar de relatie met ijzerstapeling blijft onduidelijk (Cadet, 2003).

*Verschildt de symptomatologie van HH tussen de eerste en de tweede lijn?*

In de vergelijkende studies naar de symptomen van HH worden patiënten vergeleken met 'wild type' controles. Een deel van de studies betreft patiënten die zijn opgespoord via screening (Beutler, 2002; Asberg, 2002), één studie via familiescreening (Ryan, 2002) en een ander deel bekijkt bekende patiënten (Waalén, 2002; McDonnell, 1999; Cauza, 2005). Het resultaat is steeds dat symptomen bij patiënten niet verschillen van controles. Eén studie screende 120 eerstelijns patiënten met chronische moeheid op het voorkomen van HH (Vital Durand, 2004). In deze studie werd geen symptomatische

HH gevonden. Een andere studie vergeleek 60 patiënten met diabetes mellitus, artropathie, onbegrepen moeheid, buikpijn, leverziekte, afwijkende levertests, impotentie, premature amenorroe of ritmestoornissen uit de huisartsenpraktijk met gezonde controles (Cadet, 2003) en vond ook geen verschil.

#### *Casedetectie op basis van symptomen*

Hoewel evidence ontbreekt, adviseert een aantal richtlijnen om diagnostiek naar HH in te zetten bij de volgende klachten: onbegrepen leverfunctiestoornissen, laat ontstane DM, onbegrepen moeheid of zwakte, vroege artropathie of artritis, onbegrepen hartziekten, huidpigmentatie en (mannen met) seksuele disfunctie, (Tavill/ AASDL, 2001; NVKC, 2003; Gezondheidsraad, 1999; British Society, 2000; Schmitt, 2005). Deze richtlijnen voeren bij hun advies nauwelijks wetenschappelijk bewijs aan uit oorspronkelijk onderzoek met correcte methodologie. Andere overzichtsartikelen en richtlijnen bevestigen het door ons gevonden beperkte bewijs voor een hogere prevalentie van HH bij deze symptomen dan bij controles (Waalens, 2002; Quaseem, 2005; Whitlock, 2006)

### Conclusies

<b>Niveau 2/3</b>	<p>Algemene gezondheid, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, moeheid, buikkklachten, impotentie, hart- en vaatziekten en huidpigmentatie voorspellen afzonderlijk niet het bestaan van hemochromatose.</p> <p>Van geen enkele van deze symptomen is bewezen dat het vaker bij HH voorkomt dan bij controles.</p> <p>B1 Beutler 2002, Frayling 1998, Conte 1998, Ellervik 2001          B2 Asberg 2002, Cauza 2005, Ryan 2002, Waalens 2002, Dubois 1998, Hramiak 1997</p>
<b>Niveau 3</b>	<p>De voorspellende waarde van combinaties van symptomen voor het optreden van hemochromatose is nauwelijks onderzocht en toont geen duidelijke relatie tussen klachten en ijzerparameters.</p> <p>B2 Cadet 2003</p>

### Overige overwegingen

Hoewel er geen specifieke symptomen zijn die aanleiding geven tot diagnostiek naar HH, kunnen patiënten met HH wel ernstige complicaties krijgen, die een zo vroeg mogelijke opsporing wenselijk maken.

De prevalentie van symptomatische HH is te laag om screening van patiënten met één van bovengenoemde symptomen te rechtvaardigen, aangezien het risico op foutpositieve uitslagen te hoog is. Eerst zal er meer duidelijkheid moeten zijn over symptomen die discrimineren tussen HH en andere ziekten die gepaard gaan met onbegrepen klachten. In de eerste lijn zou vooralsnog alleen een betere bekendheid met het ziektebeeld de kans op opsporing van HH mogelijk kunnen verhogen. Wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt echter.

### Aanbevelingen

- Individuele symptomen van moeheid, buikkklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan mogelijk groter is.
- In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Europese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde klachten, diagnostiek naar hemochromatose middels bepaling van ijzerparameters kan worden overwogen.
- In de eerste lijn lijkt dit, gezien de prevalentie en lage penetrantie van HH en de hoge prevalentie van onbegrepen klachten, vooralsnog niet zinvol.

**Literatuur**

- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis : a changing scene. *Am J Med* 1991;90:445-9.
- Asberg A, Hveem K, Kruger O et al. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:719-24.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
- Cadet E, Capron D, Perez AS et al. A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med* 2003;253:217-24.
- Cauza E, Hanusch-Enserer U, Etemad M et al. HFE genotyping demonstrates a significant incidence of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:7-12.
- Charlton RW, Abrahams C, Bothwell TH. Idiopathic hemochromatosis in young subjects. Clinical, pathological and chemical findings in four patients. *Arch Path* 1967;83:132-40.
- Conte D, Manachino D, Colli A et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;128:370-3.
- Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I et al. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1371-2.
- Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW et al. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis* 1970;29:469-76.
- Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001;358:1405-9.
- Faraawi R, Harth M, Kertesz A et al. Arthritis in hemochromatosis. *J Rheumatol* 1993;20:448-52.
- Frayling T, Ellard S, Grove J et al. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998;351:1933-4.
- Hamilton E, Williams R, Barlow KA et al. The arthropathy of idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1968;145:171-82.
- Hirsch JH, Killien FC, Troupin RH. The arthropathy of hemochromatosis. *Radiology* 1976;118:591-6.
- Hramiak IM, Finegood T, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med* 1997;20:110-8.
- Lasserre C, Pauzat D, Derennes R. Osteoarthritis of the trapezio-metacarpal joint. *J Bone Joint Surg* 1949;31B: 534-6.
- Mainous AG 3rd, Gill JM, Pearson WS. Should we screen for hemochromatosis? An examination of evidence of downstream effects on morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 2002;162:1769-74.
- McCarthy GM, Rosenthal AK, Carrera GF. Hemochromatosis-like arthropathy in diabetes mellitus without hemochromatosis. *J Rheumatol* 1996;23:1453-6.



- McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106:619-24.
- Ryan E, Byrnes V, Coughlan B et al. Underdiagnosis of hereditary haemochromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut* 2002;51:108-12.
- Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997;24:1809-13.
- Turnbull AJ, Mitchison HC, Peaston RT et al. The prevalence of hereditary haemochromatosis in a diabetic population. *Q J Med* 1997;90:271-5.
- Tweed MJ, Roland JM. Haemochromatosis as an endocrine cause of subfertility. *BMJ* 1998;316:915-6.
- Vital Durand D, Francois S, Nove-Josserand R et al. Haemochromatosis screening in 120 patients complaining with persistent fatigue. *Rev Med Interne* 2004;25:623-8.
- Waalen J, Felitti V, Gelbart T et al. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo clin proc* 2002;77:522-30.

### Richtlijnen

- EASL. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504
- Qaseem A, Aronsen M, Fitterman N et al. Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143:517-21.
- Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening Primary Care Patients for Hereditary Hemochromatosis with Transferrin Saturation and Serum Ferritin Level: systematic Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143:522-36.
- British Committee for Standards in Haematology. Genetic Haemochromatosis. Abingdon: Darwin Medical Communications Ltd/BCSH 2000
- Swinkels DW. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschrift Klin Chem* 2003; 28:124-44.
- Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145:209-23.
- Gezondheidsraad. Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad 1999.

## 3.2. IJzerstatus

*Uitgangsvragen: Welke ijzerparameters dienen te worden bepaald, in welke volgorde, met welke testmethode? Hoe dienen de uitslagen van de ijzerparameters te worden geïnterpreteerd?*

### 3.2.1. Vaststellen van pathologische ijzerstatus

Om na te gaan of er bij een persoon sprake is van ijzerstapeling kan in eerste instantie aan de hand van biochemisch bloedonderzoek een indruk over de ijzerstatus worden verkregen. Daartoe worden het serumijzer, de transferrinespiegel of de totale ijzerbindingscapaciteit, en de serumferritinespiegel bepaald en de transferrineverzadiging berekend (EASL International Conference on HH 2000).

Serumijzer

De bepaling van het serumijzer is meestal colorimetrisch. Deze methode heeft een interlaboratorium variatie van < 5% en een intralaboratoriumvariatie van < 2% (SKML). De referentiewaarden zijn afhankelijk van het laboratorium waar de analyse plaatsvindt. De gehele voorraad ijzer in het plasma heeft een turnover van 10 – 20 keer per etmaal en er zijn grote schommelingen, die meer dan 20 % in 10 minuten kunnen bedragen (Cavill, 1986). De dag-tot-dag variatie is ongeveer 30% (Cavill, 1986; Statland, 1976; Statland, 1977). Bij 75% van de homozygote HH patiënten vertoont de spiegel ook schommelingen, maar de variaties zijn kleiner (Sinniah, 1969; Edwards, 1989). In het algemeen kan worden volstaan met een niet-nuchtere bloedafname voor de bepaling van de serumijzerconcentratie, maar bij een licht verhoogde uitslag is het raadzaam om het onderzoek te herhalen wanneer de patiënt nuchter is (zie ook hieronder) (Edwards, 1989; Olssen, 1984).

De serumijzerspiegel kan bij normale individuen voorbijgaand verhoogd zijn. Verder is het serumijzer verhoogd bij primaire ijzerstapeling of secundair aan aandoeningen van de erythropoiese, toegenomen hemolyse en weefselbeschadiging (met name levercelbeschadiging) (Cavill, 1986).

Serumtransferrine en totale ijzerbindingscapaciteit

Transferrine is een glycoproteïne. Het bestaat uit twee domeinen, elk met een bindingsplaats voor  $Fe^{3+}$ . Door deze binding wordt ijzer in een niet-toxische vorm via het bloed getransporteerd. Voor de bepaling van transferrine worden immunochemische methoden toegepast. De interlaboratorium variatie is < 5%, de intralaboratoriumvariatie is < 3% (SKML). De referentiewaarden zijn afhankelijk van het laboratorium waar de analyse plaatsvindt. De transferrine wordt in enkele Nederlandse laboratoria benaderd door de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).

Transferrine is een negatief acutefase eiwit en is dus verlaagd bij ontstekingen en maligniteiten. Lage plasmaspiegels worden ook gezien bij afgenomen synthese in het geval van chronische leverziekten en ondervoeding en bij eiwitverlies zoals bij het nefrotisch syndroom. Plasmatransferrine is verhoogd tijdens zwangerschap en bij ijzerdeficiëntie.

Transferrinesaturatie

De transferrineverzadiging of transferrinesaturatie geeft aan welk percentage van het serumeiwit transferrine is verzadigd met ijzer; het is geen afspiegeling van de verzadiging van het lichaam met ijzer. Er wordt in de literatuur een groot aantal methoden voor de bepaling van de transferrinesaturatie genoemd. De belangrijkste zijn:

- Berekening met behulp van de TIJBC. Hierbij wordt de gemeten serumijzerconcentratie gedeeld door de TIJBC en dit getal vervolgens vermenigvuldigd met 100.
- Berekening met behulp van transferrine. Dit is in Nederland het meest gangbaar. De serumijzerconcentratie wordt hierbij gedeeld door het serumtransferrine. Voor de omrekening van serumijzer in  $\mu\text{mol/l}$  en transferrine in g/l geldt dat 25  $\mu\text{mol}$  ijzer de bindingsplaatsen van 1 gram transferrine verzadigt. De transferrinesaturatie is dus:  $[(\text{serumijzer } (\mu\text{mol/l}) : 25) / \text{transferrine (g/l)}] \times 100\%$  (Gambino, 1997).

Het verzadigingspercentage van transferrine is normaal ongeveer 30%, maar varieert met de serumijzerspiegel, die bij gezonde mensen sterk kan schommelen. Vaak wordt geadviseerd om bij een verhoogde waarde een tweede bepaling uit te voeren, waarbij de patiënt nuchter is en gedurende 24 uur geen vitaminepreparaten en ijzertabletten heeft ingenomen.

Verhoogde waarden van transferrinesaturatie worden gevonden bij: ijzerstapeling, door gebruik van ijzertabletten en multivitaminenpreparaten, bij hepatitis en bij overmatig alcoholgebruik. Verlaagde waarden worden gevonden bij ijzergebrek.

Vooraf in de Angelsaksische landen wordt de afgelopen jaren gepleit voor invoering van de UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity). Als belangrijkste redenen worden daarbij aangevoerd de eenvoud van de test, de lagere kostprijs en het feit dat deze test in de medische wereld daar goed is ingeburgerd. De UIBC wordt berekend door het kwantificeren met behulp van ferrozine van niet-gebonden ijzer na verzadiging van alle bindingsplaatsen van transferrine door toevoeging van een vaste hoeveelheid exogeen ijzer. De gemeten kleurontwikkeling is proportioneel met de oorspronkelijke ijzerverzadiging van transferrine. In de Nederlandse situatie wordt vrijwel altijd de TS gemeten en zelden de UIBC. Bij een juiste kalibratie geven de bepaling van de UIBC en de TS equivalente informatie, zowel bij casefinding als bij screening, zelfs in aanwezigheid van leverfunctiestoornissen (Adams, Clin Chem 2000; Murtagh, 2002; Jackson, 2001; Adams, Hepatology 2000).

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de klinische informatie met betrekking tot hemochromatose voor UIBC en TS gelijk is. Met name bij grote screeningprogramma's zou het gebruik van de UIBC een kostenvoordeel kunnen opleveren ten opzichte van de TS. Bij casefinding valt dit potentiële kostenvoordeel grotendeels weg door de kleinere aantallen bepalingen. Bovendien is er binnen de Nederlandse laboratoria weinig animo voor invoering van de UIBC.

### Serumferritine

Ferritine is een oplosbaar eiwit met een holle kern.  $Fe^{2+}$  wordt door ferritine opgenomen, geoxideerd tot  $Fe^{3+}$  en in de kern opgeslagen. Ferritine kan ongeveer 4500 ijzeratomen in de kern bevatten. Op deze manier is ijzer in een niet-toxische vorm in de cel opgeslagen. De synthese van ferritine wordt gestimuleerd door ijzer. Voor de bepaling van ferritine worden immunochemische methoden toegepast, waarvoor diverse kits in gebruik zijn. De tussenlaboratoriumvariatie voor de ferritinebepalingen is afhankelijk van de methode en ligt in ons land meestal tussen 5 en 10%. Slechts een enkele keer worden percentages tussen 10 en 15% gevonden (SKML, 2005). De binnenlaboratoriumvariatiecoëfficiënt (VC) van de ferritinemethodieken bedraagt < 5%. Als alle methoden en laboratoria in Nederland worden samengenomen leidt dit tot een overall VC van 15-20% (SKML, 2005). Dat betekent dat een ferritine van 20  $\mu\text{g/L}$  verspreid over heel Nederland kan worden gemeten tussen 16 en 24  $\mu\text{g/L}$  of een ferritine van 200  $\mu\text{g/L}$  tussen 160 en 240  $\mu\text{g/L}$ . (Bijlage: Interlaboratoriumvariatie van ferritinewaarden in Nederland). Voor de praktijk binnen een ziekenhuis is dit geen probleem, dit speelt echter wel een rol bij vergelijkingen van uitslagen van verschillende ziekenhuizen en wetenschappelijke studies. De referentiewaarden zijn sterk afhankelijk van de bepalingsmethode en worden per laboratorium vastgesteld.

Verhoogde waarden van ferritine worden gevonden bij: ijzerstapeling, bloedtransfusie, verhoogde ijzerinname, ontstekingsprocessen, solide en hematologische maligniteiten, chronische hemolyse, leverziekten (alcohol, virusinfecties, geneesmiddeltoxiciteit, M. Gaucher) en bij het metabool syndroom (Halliday, 1984; Moirand, 1997; Fargion, 2001; Jehn, 2004; Mendler, 1999; Piperno, 2002; Rossi, 2001; Swinkels, 1999).

### **Conclusies**

---

Voor het beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd de serumijzer- en transferrinespiegel te bepalen, om hiermee de ijzerverzadigingsfractie of transferrinesaturatie te kunnen berekenen. De transferrinesaturatie is de meest gevoelige laboratoriumparameter voor de identificatie van de aanleg voor hemochromatose.

---

Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam.

---

### **Afkapwaarden**

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### *Transferrinesaturatie*

In de literatuur worden verschillende percentages opgegeven als afkapwaarde voor de transferrinesaturatie. Veelal gaat het hier om screeningsonderzoeken, waarbij een afkapwaarde wordt gekozen die sensitief genoeg is om de meeste personen met (de aanleg voor) hemochromatose te identificeren, zonder te veel foutpositieve resultaten te geven. Deze afkapwaarden in de literatuur variëren van 45 – 70% (McDonnell, 1998). De demografische karakteristieken van de onderzochte populatie kunnen de afkapwaarde voor de transferrinesaturatie en de prevalentie van hemochromatose beïnvloeden. Bij een relatief hoge afkapwaarde van 62% meet men 40% van de homozygote vrouwen niet positief, terwijl dit bij bijna 100% van de mannen wel het geval is. (McDonnell, 1998). Om in de situatie van casedetectie geen relevante afwijkende waarden te missen adviseren verschillende auteurs een TS afkapwaarde van 45% bij nuchtere bepaling. Bij deze afkapwaarde wordt 98% van de homozygoten correct geïdentificeerd, met weinig foutpositieve resultaten (Ryan, 2002; McCullen, 2000; Mc Laren, 1998). Ook Adams et al. adviseren 45% als afkapwaarde (Adams, (Hepatology) 2000). Phatak et al. hanteerden 45% als primaire actiegrens bij het onderzoek naar hemochromatose onder 16.031 patiënten van huisartsen (Phatak, 1998). De EASL International Concensus Conference on Hemochromatosis adviseert een afkapwaarde voor de

transferrinesaturatie van 45%, niet noodzakelijk nuchter afgenomen. Er wordt in sommige onderzoeken onderscheid gemaakt tussen mannen en (premenstruele) vrouwen.

Voor de eenvoud van de vuistregel wordt in deze richtlijn gekozen voor één TS afkapwaarde van 45% voor beide geslachten. De transferrinesaturatie is een goede maat voor detectie van de aanleg voor hemochromatose, maar het afkappunt is niet zonder meer een maat voor klinische ziekte. Daarbij zijn er ook geen gegevens over de sensitiviteit en specificiteit van de TS voor klinische ziekte.

#### *Ferritine*

De ferritinespiegel speelt een rol bij de besluitvorming over de in te zetten behandeling. Voor de afkapwaarden van de serumferritinespiegel worden in de literatuur ook diverse waarden genoemd. Er zijn geen prospectieve studies waarin onderzocht is wat in de populatie de best discriminerende waarden van het ferritine zijn. Bovendien zijn de referentiewaarden van ferritine per laboratorium verschillend.

Voor het vaststellen van verhoogde ferritiewaarden wordt geadviseerd uit te gaan van de referentiewaarden voor mannen en vrouwen van het eigen laboratorium.

### 3.2.2. Interpretatie

De gecombineerde bepaling van serumijzer, transferrine, transferrinesaturatie en serumferritine verschaft een simpele en betrouwbare eerste vaststelling van de hoeveelheid ijzer in het lichaam (Swinkels, 1999).

Deze richtlijn concentreert zich op HFE-gerelateerde hemochromatose. Andere ziektebeelden die eveneens gepaard gaan met ijzerstapeling en of afwijkende serumijzerparameters dienen te worden uitgesloten, alvorens genetisch te gaan testen. Bij hyperferritinemie en/of verhoogde TS moeten verworven oorzaken worden uitgesloten (tabel 1), waaronder leverziekten en de combinatie van aandoeningen die het metabool syndroom vormen (Rossi, 2001; Moirand, 1997; Fargion, 2001; Piperno, 2000; Jehn, 2004; Mendler, 1999; Aguilar-Martinez, 2005).

Een normale of licht verhoogde TS in combinatie met een verhoogd serumferritine kan, mits een secundaire acutefasereactie is uitgesloten, suggestief zijn voor HHCS, aceruloplasminemie of ferroportineziekte (Aguilar-Martinez, 2005; Swinkels, 2006).

Als secundaire oorzaken zijn uitgesloten, moet diagnostiek van erfelijke oorzaken van hemochromatose worden overwogen (figuur 1. Diagnostisch diagram bij verdenking ijzerstapeling).

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Een transferrinesaturatie van > 45% heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van de aanleg voor hereditaire hemochromatose, maar dit afkappunt is niet zonder meer een goede maat voor klinische ziekte.  A2 Adams Hepatology 2000; B Phatak 1998 C Ryan.
<b>Niveau 3</b>	De variatie van de transferrinesaturatie binnen een dag is in de algemene populatie groot, maar bij patiënten met HH is de transferrinesaturatie door de dag heen steeds verhoogd. Om deze reden hoeft bloedafname niet per se nuchter plaats te vinden.  C Olssen 1984, Edwards 1989, Witte 1996.
<b>Niveau 2</b>	De klinische informatie met betrekking tot hemochromatose is voor UIBC en TS gelijk.  A2 Adams Hepatology 2000
<b>Niveau 4</b>	In Nederland is geen draagvlak voor gebruik van de UIBC.  Mening van de werkgroep

<b>Niveau 4</b>	De interlaboratoriumvariatie van de ferritinebepaling is relatief hoog, 15-20%. Er zouden activiteiten in gang moeten worden gezet om deze bepaling beter te standaardiseren.
	Mening van de werkgroep
	De ferritineconcentratie in het serum wordt niet alleen beïnvloed door de ijzerstatus.
	Halliday 1984; Cavill 1986.
	Door het ontbreken van prospectieve studies naar de discriminerende waarde van de ferritinespiegel voor de diagnose van biochemisch penetrerende hemochromatose en door de interlaboratoriumvariatie van ferritine is het niet doenlijk om een eenduidige afkapwaarde voor ferritine aan te geven.

### Aanbevelingen

- Ter beoordeling van de ijzerstatus worden transferrinesaturatie (berekend uit serumijzer en transferrine of TIJBC) en serumferritine bepaald.
- Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van hereditaire hemochromatose wordt een transferrinesaturatie van > 45 % aangehouden.
- Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen laboratorium.
- Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde bepaling nuchter worden gedaan.

### Literatuur

- Adams PC, Bhayana V. Unsaturated Iron-binding Capacity: A Screening Test for C282Y Hemochromatosis? Clin Chem 2000;46:1870-1.
- Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE et al. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5211 voluntary blood donors. Hepatology 2000;31:1160-4.
- Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. Am J Gastroenterol 2005;100:1185-94.
- Cavill I, Jacobs A, Worwood M. Diagnostic methods for iron status. Ann Clin Biochem 1986;23:168-71.
- EASL International Conference on HC 2000 J of Hepatol 2000;33:485-504.
- Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J et al. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated and untreated haemochromatosis homozygotes. J Int Med 1989;226:373-9.
- Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2448-55.

- Gambino R, Desvarieux E, Orth M et al. The relation between chemically measured total iron-binding capacity concentrations and immunologically measured transferrin concentrations in human serum. *Clin Chem* 1997;43:2408-12.
- Halliday J, Powell LW. Ferritin metabolism and the liver. *Sem Liver Disease* 1984;4:207-16.
- Jackson HA, Carter K, Darke C et al. HFE mutations, iron deficiency and iron overload in 10500 blood donors. *Br J Haematology* 2001;114:474-84.
- Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2422-8.
- McCullen MA, Crawford DH, Dimeski G et al. Why there is discordance in reported decision thresholds for transferrin saturation when screening for hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2000;32:1410-1.
- McDonnell SM, Phatak PD, Feletti V et al. Screening for Hemochromatosis in Primary Care Settings. *Ann Int Med* 1998;129:962-70.
- McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW et al. Distribution of Transferrin Saturation in an Australian Population: Relevance to the Early Diagnosis of Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543-9.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- Murtagh LJ, Whiley M, Wilson S et al. Unsaturated Iron Binding Capacity and Transferrin Saturation Are Equally Reliable in Detection of HFE Hemochromatosis. *Am J Gastroenterology* 2002;97:2093-9.
- Olsson KS, Eriksson K, Ritter B et al. Screening for iron overload using transferrin saturation. *Acta Med Scand* 1984;215:105-12.
- Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF et al. Prevalence of Hereditary Hemochromatosis in 16 031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998;129:954-61.
- Piperno A, Trombini P, Gelosa M et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1513-8.
- Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK et al. Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem* 2001;47:202-8.
- Ryan E, Byrnes V, Coughlan B et al. Underdiagnosis of hereditary haemochromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut* 2002;51:108-12.
- Sinniah R, Daggart JR, Neill DW. Diurnal variations of the serum iron in normal subjects and in patients with haemochromatosis. *Br J Haematol* 1969;17:351-8.
- Statland BE, Winkel P, Bokelund H. Variation of serum iron concentration in young healthy men: within-day and day-to-day changes. *Clin Biochem* 1976;9:26-9.
- Statland BE, Winkel P. Relationship of day to day variation of serum iron concentration to iron binding capacity in healthy young women. *Am J Clin Pathol* 1977;67:84-90.
- Swinkels DW, Marx JJM. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1404-8.

- Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J et al. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem*. 2006; 52:950-68.
- Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ et al. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*. 1996;245:139-200.

### Richtlijnen

- Swinkels DW et al. Diagnostiek en behandeling van Primaire Hemochromatose. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2003;28:125-45.
- Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening Primary Care Patients for Hereditary Hemochromatosis with Transferrin Saturation and Serum Ferritin Level: systematic Review for the American College of Physicians. *An Intern Med* 2005;143:522-36.

### 3.3. Genetisch onderzoek

#### Achtergrond

De ziekte "idiopathische" hemochromatose veranderde in "hereditaire" hemochromatose (HH) met de waarneming, rond 1975, dat de aandoening opvallend frequent voorkwam bij broers en zussen van patiënten en bij kinderen uit consanguine huwelijken. Tevens bleek uit segregatieanalyse van stambomen dat de ziekte autosomaal recessief overerft (Saddi, 1974). Genetisch onderzoek bij patiënten met biochemische of klinische verdenking op HH werd pas mogelijk met de ontdekking, door Michel Simon en medewerkers, dat hemochromatose geassocieerd was met HLA serotype A3 (Simon, 1977). In een Deense studie bij HH patiënten was het relatieve risico (in vergelijking met een normale populatie) op HLA-A3 10,9 en op HLA-B7 4,1 (Milman, 1988). Bij patiënten met een klinisch kenmerkend homozygote vorm van HH werden daarna vele verschillende HLA haplotypen waargenomen die overigens identiek waren bij sibilings die eveneens klinische of biochemische expressie van ijzerstapeling hadden. HLA typering had derhalve geen betekenis voor de diagnostiek van hemochromatose bij patiënten maar wel bij familieonderzoek. Daarbij bleek overigens dat er grote verschillen bestonden in de fenotypische expressie van HH, zelfs bij personen met dezelfde HLA haplotypen (Valberg, 1980; Dadone, 1982).

Genetisch onderzoek als een zinvolle aanvulling van de diagnostiek bij ijzerstapeling werd pas mogelijk na isolatie van een met hemochromatose geassocieerd gen (HFE) in 1996 (Feder, 1996). Bij patiënten met de kenmerken van HH bleek een mutatie van het HFE-gen te bestaan die resulteerde in een 845G→A verandering (van cysteine naar tyrosine bij residu 282 van het HFE-eiwit): de C282Y mutatie. Dit genotype werd bij 52-100% van de patiënten met het fenotype van HH gevonden (Edwards, 1998; Beutler, 1996; Hanson, 2001). Van de niet-C282Y homozygote patiënten was een aantal compound heterozygoot voor C282Y en een tweede HFE mutatie, n.l. met een 187C→G verandering, resulterend in een H63D mutatie (Aguilar, 1997). Deze laatste mutatie is zeer frequent in populaties van Noord-Europese afkomst (ongeveer 20%), terwijl de C282Y frequentie in deze populaties ongeveer 10% is. Bij C282Y heterozygoten en H63D homozygoten wordt doorgaans geen ijzerstapeling gevonden. Opvallend is echter dat een klein deel van de patiënten met expressie van HH niet C282Y homozygoot of C282Y/H63D compound heterozygoot is. In Zuid-Europa bleek dat zelfs het geval bij meer dan 50% van de patiënten (DeMarco, 2004).

De afgelopen jaren is gebleken dat mutaties in een aantal andere genen verantwoordelijk zijn voor de non-HFE vormen van hemochromatose. Het betreft eiwitten die een rol spelen als ijzertransporter of ijzersensor zoals transferrinereceptor-2 (TfR2), hemojuveline (HJV), hepcidine (HAMP) en ferroportine (FPT) (Pietrangelo, 2005). De genetische afwijkingen van HH zijn hierdoor behoorlijk gecompliceerd geworden. Op basis van recent onderzoek werd echter een aantal typen gedefinieerd dat richting kan geven aan klinische, biochemische en genetische diagnostiek. Een bruikbare indeling werd gepubliceerd door Pietrangelo (Pietrangelo, 2005; Pietrangelo, 2004). HH type 1 betreft de klassieke mutaties van HFE. HH type 2 betreft de veel ernstiger ziekte juveniele hemochromatose (type 2a: mutaties hemojuveline, type 2b: mutaties hepcidine). Bij het zeer zeldzame

HH type 3 bestaan mutaties van TfR2 en bij het relatief minder ernstige HH type 4 mutaties van ferroportin (tabel 2).

*Uitgangsvragen: Wat is de indicatie voor genetisch onderzoek? Wanneer, welke genen, door wie, welke mutaties, welke volgorde? Hoe moet genetisch onderzoek worden geïnterpreteerd?*

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Omdat genetisch onderzoek, als onderdeel van de diagnostiek bij patiënten met ijzerstapeling, pas mogelijk werd na de ontdekking van HFE werden alleen publicaties vanaf 1996 betrokken bij de beoordeling van de indicatiestelling voor genetische diagnostiek. Voor de plaatsbepaling van genetisch onderzoek zijn vier overwegingen van belang: (i) bij alle vormen van HH bestaat de behandeling uit aderlatingen, (ii) momenteel is alleen diagnostiek van HFE mutaties algemeen beschikbaar, (iii) voor het bij HH obligate familieonderzoek moet de genetica van de probandus bekend zijn en (iv) indien bij mensen met slechts geringe biochemische tekenen van ijzerstapeling homozygotie voor de C282Y mutatie gevonden wordt, zal dat richting geven aan de planning van toekomstige controles.

Hoewel strikt genomen klinische en biochemische parameters bepalend zijn voor al dan niet instellen van behandeling met aderlatingen, zal onderzoek naar mutaties van het HFE-gen, op grond van bovenstaande overwegingen, moeten plaatsvinden bij alle patiënten met de combinatie van een verhoogde transferrinesaturatie, boven 45%, en een verhoogd ferritine, zie figuur 1. Indien onderzoek plaatsvindt op jeugdige leeftijd of bij vrouwen die nog menstrueren, dan kan het ferritine nog laag zijn maar met kans op een aanzienlijke stijging in een volgende levensfase. Het is daarbij zinnig naast de C282Y mutatie ook naar een H63D mutatie te zoeken, omdat in geval van het C282Y/H63D samengestelde genotype de kans dat er sprake is van een (milde vorm) van ijzerstapeling toeneemt ten opzichte van C282Y heterozygoten (Burke, 2000; Beutler, 1997). De kans dat deze vorm van samengestelde heterozygotie ook echt leidt tot klinische symptomatologie is laag, ook omdat deze voor C282Y homozygotie al laag is (Beutler, 2002). Er dient daarom in geval van samengestelde heterozygotie gezocht te worden naar co-factoren van ijzerstapeling (Walsh, 2006).

Een derde mutatie S65C, met een lage allelfrequentie van 1.6-2.0% heeft een klein maar consistent effect op de ijzerparameters in combinatie met de C282Y (Mura, 1999; Arya, 1999; Beutler, 1999). Tot nu toe zijn er echter geen overtuigende bewijzen dat S65C is geassocieerd met hemochromatose. Dit tesamen met de lage allelfrequentie maakt dat er onvoldoende argumenten zijn om ook voor S65C te testen om de aanwezigheid van hemochromatose te bevestigen.

Over het instellen van onderzoek naar mutaties van genen die betrokken zijn bij HH typen 1\*-4 bestaat geen consensus. Dergelijk onderzoek is kostbaar, bewerkelijk, nog niet geprotocolleerd en slechts mogelijk in enkele gespecialiseerde laboratoria. Voor dergelijk onderzoek dienen non-HFE HH patiënten vooralsnog verwezen te worden naar gespecialiseerde centra ([www.DNAdiagnostiek.nl](http://www.DNAdiagnostiek.nl))<sup>1</sup>. Daarbij dient al het routineonderzoek naar de aard en ernst van de ijzerstapeling reeds te zijn verricht en aanwijzingen te geven voor een HH type 1\*-4. Zie figuur 1. (\*: Met type 1\* worden hier zeldzame mutaties van het gen bedoeld, dus niet de veel voorkomende mutaties C282Y en H63D)

Alleen de interpretatie van onderzoek naar mutaties van het HFE-gen wordt hier besproken.

De mogelijkheden zijn: (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) homozygoot voor C282Y, (iv) heterozygoot voor H63D, (v) homozygoot voor H63D, (vi) compound heterozygoot voor C282Y/H63D.

De bevinding (iii) of (vi) past bij HH type 1.

De alternatieven i, ii, iv en v behoren niet bij biochemische of klinische expressie van ijzerstapeling.

<sup>1</sup> Volgens het planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidadviesing van januari 2003 (regeling klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing van 14 januari 2003, kenmerk IBE/1/23049476, op grond van artikel 2 van de wet op bijzonder medische verrichtingen) dient DNA-diagnostiek plaats te vinden binnen regionale netwerken van (klinisch chemische) laboratoria met de klinisch genetische centra.



## Conclusies

	Homozygotie voor de C282Y mutatie van het HFE-gen is bewijzend voor de aanleg voor de ziekte hereditaire hemochromatose, maar geeft geen indicatie of er ook ijzerstapeling zal optreden en kan de ernst van ijzerstapeling en weefselschade niet voorspellen.
<b>Niveau 3</b>	Bij patiënten met C282Y/H63D samengestelde heterozygotie is pas sprake van HFE-gerelateerde hemochromatose als co-factoren van ijzerstapeling (steatose, alcoholabusus, metabool syndroom) zijn uitgesloten.
<b>Niveau 4</b>	Genetisch onderzoek is niet bepalend voor de indicatie voor behandeling van HH.
<b>Niveau 4</b>	Onderzoek van DNA van patiënten met HH type 2-4 dient te geschieden in gespecialiseerde centra (website LOD voor het aanvragen van mutaties, <a href="http://www.dnadiagnostiek.nl/docs/LODlijst.pdf">http://www.dnadiagnostiek.nl/docs/LODlijst.pdf</a> )

## Overige overwegingen

Het bewijs dat samengestelde heterozygotie C282Y/H63D gecorreleerd is met HFE-gerelateerde hemochromatose is mager. In navolging van internationale richtlijnen kiest de werkgroep er voor om naast homozygotie voor de C282Y mutatie ook de samengestelde heterozygotie C282Y/H63D als bewijzend te beschouwen voor de aanleg van hereditaire hemochromatose.

## Aanbevelingen

- Onderzoek van HFE mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten met verhoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten.
- Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D met tekenen van (ernstige) ijzerstapeling kan verwijzing naar een gespecialiseerd centrum voor diagnostiek van HH type 1\*-4 worden overwogen na uitsluiting van oorzaken voor secundaire ijzerstapeling.  
( \*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D)
- Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D zonder tekenen van (ernstige) ijzerstapeling dient naar mogelijke infecties e.a. ontstekingsziekten, leverziekten, metabool syndroom en tumoren te worden gezocht.

## Literatuur (en bewijskracht)

- Aguilar MP, Biron C, Blanc F et al. Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? Blood Cells Mol Dis 1997;23:269-76. (C)
- Arya N, Chakrabarti S, Hegele RA et al. HFE S65C variant is not associated with increased transferrin saturation in voluntary blood donors. Blood Cells Mol Dis 1999;25:354-7.
- Beutler E, Gelbart T, West C et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. Blood Cells Mol Dis 1996;22:187-94. (B1)
- Beutler E. Genetic irony beyond haemochromatosis: clinical effects of HLA-H mutations. Lancet 1997;349:296-7.

- Beutler E, Felitti VJ, Ho NJ et al. Commentary on HFE S65C variant is not associated with increased transferrin saturation in voluntary blood donors by N Arya, S Chakrabarti, RA Hegele, PC Adams. *Blood Cells Mol Dis* 1999;25:358-60.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
- Burke W, Imperatore G, McDonnell SM et al. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Genet Med* 2000;2:271-7.
- Dadone MM, Kushner JP, Edwards CQ et al. Hereditary hemochromatosis. Analysis of laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. *Am J Clin Pathol* 1982;78:196-207. (C)
- De Marco F, Liguori R, Giardina MG et al. High prevalence of non-HFE gene-associated haemochromatosis in patients from southern Italy. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:17-24. (C)
- Edwards CQ, Griffen LM, Ajioka RS et al. Screening for hemochromatosis: phenotype versus genotype. *Semin Hematol* 1998;35:72-6. (D)
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
- Milman N, Graudal N, Nielsen LS et al. HLA determinants in 70 Danish patients with idiopathic haemochromatosis. *Clin Genet* 1988;33:286-92. (B1)
- Mura C, Ragueneas O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-5.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97. (D)
- Pietrangelo A. Non-HFE Hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:450-60. (D)
- Saddi R, Feingold J. Idiopathic haemochromatosis: an autosomal recessive disease. *Clin Genet* 1974;5:234-41. (C)
- Simon M, Bourel M, Genetet B et al. Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* 1977;297:1017-21. (B1)
- Milman N, Graudal N, Nielsen LS et al. HLA determinants in 70 Danish patients with idiopathic haemochromatosis. *Clin Genet* 1988;33:286-92. (B1)
- Valberg LS, Lloyd DA, Ghent CN et al. Clinical and biochemical expression of the genetic abnormality in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1980;79:884-92. (C)
- Walsh A, Dixon JL, Ramm GA et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1403-10.

### 3.4. IJzer in de lever

*Vraag: Wat is de beste methode om ijzerstapeling in de lever vast te stellen?*

#### 3.4.1. Leverbiopsie

*Uitgangsvraag: Wanneer is een leverbiopsie nodig om de diagnose te stellen en hoe dient deze te worden geïnterpreteerd?*

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Omdat de diagnostiek van hemochromatose eenvoudig en betrouwbaar is op basis van biochemische parameters en een leverbiopsie gepaard kan gaan met complicaties, heeft een leverbiopsie geen plaats in de diagnostiek van hemochromatose (Moody, 2002; Powell, 2005; Chapman, 1994; George, 1996), behalve indien aan de diagnose wordt getwijfeld bij een gecombineerde klinische etiologie bij presentatie van de patiënt. Wel wordt hemochromatose soms bij toeval vastgesteld indien in een leverbiopt als toevalsbevinding een hepatocellulair patroon van ijzerstapeling wordt gevonden (Brunt, 2000).

Lokalisatie van aankleuring in vooral de hepatocyten heeft een matige positiefvoorspellende waarde voor het stellen van de diagnose HFE-gerelateerde HH (Brunt, 2000). Een reticulo-endotheliaal patroon voorspelt echter de afwezigheid van HFE-gerelateerde HH betrouwbaar en is karakteristiek voor parenterale ijzerstapeling, waaronder die door herhaalde bloedtransfusies (Brunt, 2000).

Bij patiënten met hemochromatose kan een biopt van de lever worden genomen om de hoeveelheid opgeslagen ijzer te bepalen en om de mate van leverschade vast te stellen. Beide geschieden door een semi-kwantitatieve histochemische kleuring die door een patholoog wordt geëvalueerd. De mate van ijzerstapeling in de lever wordt bepaald met een Perlskleuring. De mate van aankleuring is een betrouwbare maat voor de hoeveelheid ijzer en wordt in 4 klassen ingedeeld (Deugnier, 1992; Brissot, 1981; Ortega, 2005) De gouden standaard voor de ijzerbepaling in de lever, de droogijzerbepaling heeft als nadeel in vergelijking met de Perlskleuring dat het niet met een naaldbiopt kan worden gedaan. Er is meer materiaal voor nodig.

Er is een goede correlatie tussen MRI en het ijzerniveau in het leverbiopt (Bonkovsky, 1999; St Pierre, 2005; Alustiza, 2004; MacFarlane, 1995; Ernst, 1997; Gandon, 1994). Dit wordt in paragraaf 3.4.2. behandeld.

De belangrijkste vorm van leverschade bij hemochromatose is levercirrose. Levercirrose kan op basis van klinische en serologische parameters (serumferritine, serumpro-collageen IV) worden vastgesteld met een sensitiviteit van 100%, echter de specificiteit is ongeveer 70% (Beaton, 2002; Guyader, 1998; George, 1999; Morrison, 2003). Levercirrose wordt voorafgegaan door een in de tijd toenemende fibrose. De mate van fibrose wordt in een leverbiopt bepaald door een histochemische kleuring op collageen (bij voorkeur van Giesson) die semi-kwantitatief wordt afgelezen door een patholoog. Een biopt heeft bij voorkeur minimaal 10 portadriehoekjes (Bravo, 2001). Er is geen alternatief voor een leverbiopt voor de bepaling van de mate van fibrose. Wel zijn er algoritmes in ontwikkeling, die echter nog onvoldoende zijn gevalideerd.

Aangezien de kans op ernstige leverschade minder dan 1% is bij een serumferritine van minder dan 1000 µg/l (Guyader, 1998; Morrison, 2003) is pas vanaf dat niveau een leverbiopt relevant voor stadiëring van de leverziekte. De ernst van leverfunctiestoornissen speelt geen rol bij de indicatie voor een leverbiopt.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	De leverbiopsie is zelden nodig om een diagnose hemochromatose te bevestigen.  B Chapman, George 1996 C Moody, D Powell  De leverbiopsie is geschikt om de mate van leverschade vast te stellen (stadiëring).
<b>Niveau 2</b>	De kans op ernstige leverschade is minder dan 1% bij een serumferritine lager dan 1000 µg/l.  B Guyader, Morrison

**Aanbeveling**

Een leverbiopsie is zelden nodig voor bevestiging van de diagnose hemochromatose, maar wel voor het vaststellen van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.

**Literatuur (en bewijskracht)**

- Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004;230:479-84. (B)
- Beaton M, Guyader D, Deugnier Y et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673-678. (B)
- Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212:227-34. (B)
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
- Brissot P, Bourel M, Herry D et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology*. 1981;80:557-65.
- Brunt EM, Olynyk JK, Britton RS et al. Histological evaluation of iron in liver biopsies: Relationship to HFE mutations. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95:1788-93. (B)
- Chapman BA, Horton DM, Burt MJ et al. Investigation of subjects with abnormal iron studies: role of the hepatic iron index. *N Z Med J* 1994;107:504-7. (B)
- Deugnier YM, Loreal O, Turlin B et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their biochemical correlations. *Gastroenterology* 1992;102:2050-9.
- Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997;168:1205-8. (B)
- Gandon Y, Guyader D, Heautot JF et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193:533-8. (B)
- George PM, Conaghan C, Angus HB et al. Comparison of histological and biochemical hepatic iron indexes in the diagnosis of genetic haemochromatosis. *Journal of Clinical Pathology* 1996;49:159-63. (B)
- George DK, Ramm GA, Walker NI et al. Elevated serum type IV collagen: A sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. *Journal of Hepatology* 1999;31:47-52. (B)
- Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115: 929-36. (B)
- Macfarlane JD, Vreugdenhil GR, Doornbos J et al. Idiopathic haemochromatosis: magnetic resonance signal intensity ratios permit non-invasive diagnosis of low levels of iron overload. *NETH.J MED* 1995;47:49-53. (B)
- Moodie SJ, Ang L, Stenner JMC et al. Testing for haemochromatosis in a liver clinic population: Relationship between ethnic origin, HFE gene mutations, liver histology and serum iron markers. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;14:223-9. (C)

- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138:627-33. (B)
- Ortega L, Ladero JM, Carreras MP et al. A computer-assisted morphometric quantitative analysis of iron overload in liver biopsies. A comparison with histological and biochemical methods. *Pathol Res Pract* 2005;201:673-7.
- Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-associated hereditary haemochromatosis. *Best Practice and Research in Clinical Haematology* 2005;18:221-34. (D)
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:379-85. (B)

### 3.4.2. MRI

*Uitgangsvraag: Is er een plaats voor MRI en zo ja, hoe dient deze te worden uitgevoerd?*

(Evidence tabel in afzonderlijke pdf)

#### Wetenschappelijke onderbouwing

MRI is in potentie een geschikte methode om het ijzergehalte van de lever op een non-invasieve manier semi-kwantitatief te bepalen (alle genoemde referenties). Het bestaan en de ernst van eventueel bijkomende fibrose en cirrose van het leverparenchym kunnen niet met MRI worden vastgesteld (Bonkovsky, 1999).

Indien ijzerbepalingen met MRI worden overwogen dient men zich het volgende te realiseren:

- **Veldsterkte**

MRI van de lever wordt bij voorkeur uitgevoerd met een 1,5T systeem, waardoor nauwkeurig gemeten kan worden bij (relatief) lage ijzerconcentraties (Kreeftenberg, 2000). Lagere veldsterktes, met geringe gevoeligheid voor susceptibiliteitsartefacten, laten het meten van hogere ijzerconcentraties toe, maar kennen een slechtere correlatie met de gouden standaard, het droogijzergehalte zoals bepaald met chemische technieken.

- **Sequentie**

T2\* gradiënt echo is de meest gevoelige sequentie, vooral bij lage ijzerconcentraties (Gandon, 1994). Een T1 spin echo of gradiënt echo sequentie is meer geschikt voor het meten bij hogere concentraties.

- **Eenheid**

De ratio signaalintensiteit lever/spier kent de hoogste correlatie met de gouden standaard (Gandon, 2004; Alustiza, 2004).

- **Bruikbaarheid vs. ijzergehalte**

Betrouwbare MRI metingen kunnen geschieden bij ijzerconcentraties in de lever van 60 – 375 µmol/g drooglever (Gandon, 2004).

Omdat de correlatie van de MRI bevindingen en de droogijzerbepalingen goed is maar er toch vaak, weliswaar “constante”, discrepanties bestaan tussen ijzerconcentraties bepaald met MRI en pathologisch onderzoek zouden MRI systemen voor exacte droogijzerbepalingen eigenlijk gekalibreerd moeten worden. Dit kan geschieden met leverbiopten (een aantal patiënten zowel MRI als biopt) of met fantomen (die mogelijk binnenkort beschikbaar zullen komen) (Alustiza, 2004; Personal communication Alustiza, 2006).

Een klinisch bruikbare, semi-kwantitatieve droogijzerbepaling is wel mogelijk met MRI indien het protocol van Gandon (Universiteit van Rennes, Frankrijk – [www.radio.univ-rennes1.fr/HomeEn.html](http://www.radio.univ-rennes1.fr/HomeEn.html)) wordt gebruikt (Gandon, 2004). Hiermee kan de minimaal gewenste differentiatie (figuur 1) tussen een normaal of een verhoogd ijzergehalte worden bepaald.

Voorts is er nog een commercieel beschikbare ijzerbepaling met MRI. Deze gekalibreerde methode gebruikt “tissue proton transverse relaxation rates” (R2) metingen (St. Pierre, 2005).

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Met MRI kan op non-invasieve wijze, een klinisch bruikbare, semi-kwantitatieve ijzerbepaling van de lever worden verkregen. (Gandon, 1994; Gandon, 2004; Alustiza, 2004).
<b>Niveau 2</b>	Voor een zeer nauwkeurige ijzerbepaling is een vorm van kalibratie benodigd. (Alustiza, 2004; St Pierre, 2005).

## Overige overwegingen

Het indicatiegebied om een ijzerbepaling van de lever te doen is beperkt. Voor alle patiënten bij wie met DNA onderzoek een HFE-gerelateerde HH is vastgesteld, heeft ijzerbepaling van de lever geen consequenties voor het beleid.

Alleen bij patiënten met ijzerparameters boven de norm (TS >45% en verhoogd ferritine), die bij daaropvolgend DNA onderzoek niet homozygoot voor C282Y of samengesteld heterozygoot voor C282Y/H63D blijken te zijn, is het zinvol om een ijzerbepaling van de lever te doen. Indien er ijzerstapeling is, is er reden diagnostiek naar HH types 1\*-4 te doen. Zijn er geen aanwijzingen voor ijzerstapeling in de lever, dan is er geen HH.

## Aanbevelingen

Een kwantitatieve schatting van ijzer in de lever door middel van MRI is alleen geïndiceerd voor patiënten met biochemische criteria voor ijzerstapeling, die bij DNA onderzoek geen HFE-gerelateerde HH hebben.

De methode van Gandon ([www.radio.univ-rennes1.fr/HomeEn.html](http://www.radio.univ-rennes1.fr/HomeEn.html)) geeft de mogelijkheid tot een klinisch bruikbare semi-kwantitatieve MRI ijzerbepaling. De website vermeldt zowel de parameters van de te gebruiken sequenties als aanwijzingen voor de metingen en uiteindelijk ook een link naar de internetcalculator ter kwantificatie.

## Literatuur

- Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A et al. MR Quantification of Hepatic Iron Concentration. *Radiology* 2004;230:479-84.
- Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE et al. Hepatic Iron Concentration: Noninvasive Estimation by Means of MR Imaging Techniques. *Radiology* 1999;212:227-34.
- Gandon Y, Guyader D, Heautot JF et al. Hemochromatosis: Diagnosis and Quantification of Liver Iron with Gradient-Echo MR Imaging. *Radiology* 1994;193:533-8.
- Gandon Y, Olivie D, Guyader D et al. Non-invasive Assessment of Hepatic Iron Stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-62.
- Kreeftenberg HG, Ligtenberg JJ, Arnold LG et al. Quantification of Liver Iron with Magnetic Resonance Imaging by Combining T1-, T2-weighted Spin Echo Sequences and a Gradient Echo Sequence. *Neth J Medicine* 2000;56:133-7.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusom W et al. Noninvasive Measurement and Imaging of Liver Iron Concentrations using Proton Magnetic Resonance. *Blood* 2005;105:855-61.

## Hoofdstuk 4. Behandeling en follow-up

*Uitgangsvragen: Wat is de optimale behandeling voor primaire hemochromatose?  
Welke parameters zijn zinvol om de effectiviteit te volgen? Welke waarden voor serumijzerindices worden nagestreefd?  
Wat zijn de prognostische factoren die de overleving bepalen?  
Wat is de behandeling van specifieke complicaties, met name levercomplicaties?  
Is er plaats voor leefstijladviezen: gewicht, alcohol, dieet?  
Zijn HH patiënten geschikt als bloeddonor?*

### 4.1. Behandeling

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De behandeling van ijzerstapeling impliceert het onttrekken van ijzer. De mogelijkheden zijn flebotomie of erythrocytaferese of in zeldzame gevallen het gebruik van ijzerbindende chelatoren. In het geval van primaire hemochromatose is in alle literatuur flebotomie de standaardbehandeling. Bij de **klassieke flebotomie**, worden, veel meer dan bij aferese, behalve ijzer in erythrocyten ook plasma, leukocyten en trombocyten verwijderd.

Over het nut van het onttrekken van ijzer zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Er zijn wel studies die laten zien dat complicaties van ijzerstapeling deels reversibel zijn (afname leverschade, cardiomyopathie, hypogonadotroop hypogonadisme en glucose-intolerantie) of vertraagd kunnen worden door flebotomie (leverfibrose) (Tiniakos, 1988), hetgeen de zin van ijzeronttrekking ondersteunt. Ook gewrichtsklachten kunnen reversibel zijn, maar veel minder evident. In een op een vragenlijst gebaseerd onderzoek van McDonnell (1999) had 43,5% van de respondenten gewrichtsklachten, waarbij verbetering optrad bij 9,2%, terwijl er bij 34% een toename van klachten was ondanks ijzeronttrekking. Het behandelen van hemochromatose met flebotomie kan regressie geven van levercirrose en oesofagusvarices (Muting, 1990).

Milman (2001) liet zien dat adequaat met flebotomie behandelde patiënten een significant betere overleving hadden. Dit gold zelfs voor patiënten die al cirrose of insulineafhankelijke diabetes mellitus hadden. Niederau et al. (1985,1996) hebben patiënten langdurig (mediaan > 14 jaar) gevolgd en vonden een relatie tussen overleving en de ernst van ijzerstapeling. Een verminderde overleving werd veroorzaakt door levercelcarcinoom, cardiomyopathie, levercirrose en diabetes mellitus (Milman, 2001; Niederau, 1985, 1996; Adams, 1991).

Het **aantal flebotomieën** nodig om het ferritine en de ijzerverzadiging binnen de door hen gestelde norm terug te brengen (TS < 50% en ferritine < 50 µg/l) is door Olynyk et al. (1998) gecorreleerd met de mate van ijzerstapeling, gemeten als de leverijzerconcentratie in een leverbiopt en het serumferritine. Zij vonden, zoals te verwachten, een correlatie voor deze beide parameters, maar voor de individuele patiënt was er op grond van de ijzerstapeling niet te voorspellen hoeveel aderlatingen nodig zouden zijn om normalisatie van de ijzerparameters te bereiken. Over de intensiteit van flebotomie, veelal empirisch eenmaal per week 500 ml, bestaan geen studies.

Een alternatief voor flebotomie is **erythrocytaferese**. Dit is alleen toegepast in kleine series patiënten. Conte et al. (1989) hebben 14 patiënten met erythrocytaferese behandeld voor primaire hemochromatose. IJzerdepletie, waarbij een daling van het ferritine optrad van 3164 naar 60 µg/l vergde gemiddeld 93 (+/- 61 afereses). Kellner et al. (1992) hebben vierwekelijks aferese gedaan bij 8 hemochromatosepatiënten. IJzerdepletie werd bereikt na gemiddeld 8,5 maand met aansluitend een onderhoudsbehandeling iedere 5-6 maanden. Muncunill et al. (2002) lieten in een prospectieve studie bij 13 patiënten zien dat er na een mediane periode van 6,7 maanden en 13,5 afereseprocedures een ferritine van <20 µg/l kon worden bereikt. In 5/13 patiënten zou de klassieke flebotomie onvoldoende effectief zijn gebleken. Er werd per procedure gemiddeld 463 mg ijzer onttrokken (bij een flebotomie 200-250 mg). De intensiteit van aferese was bijna 2x per maand.

Het belangrijkste voordeel van deze (veel duurdere) procedure lijkt dat het een snellere ijzeronttrekking mogelijk maakt, doordat er geen plasma en trombocyten, dus minder volume wordt onttrokken. Dit suggereert een snellere vermindering van symptomen en minder bijwerkingen, hoewel er geen direct vergelijkende studies zijn gedaan. In Nederland (Zuid-Limburg en Nijmegen) loopt op dit moment een vergelijkende studie, waarvan eind 2007 resultaten worden verwacht.

Flebotomie heeft om praktische redenen, geringere kosten en minder bijwerkingen de absolute voorkeur boven ijzerchelatie, die vooral een plaats heeft bij de behandeling van secundaire hemochromatose zoals optreedt bij thalassemieën en andere ijzerstapelende anemieën.

Bij patiënten waarbij om cardiovasculaire redenen aderlaten onwenselijk is kan het gebruik van chelatie als alternatief voor het aderlaten worden overwogen.

De **intensiteit van behandeling** met flebotomie is empirisch bepaald, en bestaat uit een depletiefase van eenmaal per week 450-500 ml. Veelal wordt op geleide van het Hb, het hematocriet en de serumferritineconcentratie besloten wanneer flebotomie kan worden uitgesteld of stopgezet. In de onderhoudsfase moet vervolgens met een beperkt aantal aderlatingen per jaar worden voorkomen dat de ijzerconcentratie opnieuw stijgt.

Als parameter voor de intensiteit van flebotomie is de combinatie van MCV en Hb onderzocht. Bolan (2001) vervolgde in een kleine studie (n = 9) het Hb, MCV, transferrinesaturatie en ferritine gedurende een periode met wekelijkse flebotomieën. Dit werd gedaan tijdens de “inductiefase” en gedurende de “onderhoudsfase”. Na een initiële stijging van het MCV (ten gevolge van reticulocytose) werd er na een periode van 8-50 weken een plotselinge daling in MCV gezien en dit werd beschouwd als teken van een ijzergelimeerde erythropoïese. Op dat moment was het gemiddelde Hb 7,25 mmol/l en het MCV 89 fl en werd met onderhoudsbehandeling gestart. Ook tijdens de onderhoudsbehandeling werd gestreefd naar een MCV van 5-10% onder de uitgangswaarde. Het gemiddelde interval van de flebotomie tijdens de onderhoudsfase was 7,5 week.

Harde laboratoriumparameters worden in de literatuur niet vermeld. Een ferritine streefniveau onder de 50 µg/l wordt in consensusrichtlijnen aanbevolen, een te lage ondergrens (20 µg/l) impliceert het risico van ferriprive anemie.

Adams et al. (1993) vervolgden 21 homozygoten na adequate ijzerdepletie om het effect van stapeling te bestuderen na het stoppen van flebotomie met het ferritine als parameter. In 10 patiënten was er na gemiddeld 3,8 jaar een stijging van het ferritine boven de norm. In 11 patiënten was er tijdens follow-up geen stijging die aanleiding gaf tot het hervatten van de aderlatingen. De auteurs suggereren jaarlijkse follow-up van ferritine en onderhoudsbehandeling alleen te starten indien het ferritine boven de referentiewaarde stijgt. Voor de helft van de onderzochte groep betekende dit een aderlatingsvrij interval van > 4 jaar.

Er is geen evidence voor c.q. weinig onderzoek gedaan naar de hoogte van de transferrinesaturatie tijdens behandeling. Er is derhalve geen uitspraak te doen over de streefwaarde van de TS bij behandeling; TS is geen maat voor de therapie.

In een studie naar het toxische redox actieve plasmajzer (onderdeel van het niet aan transferrine gebonden ijzer, NTBI) bij patiënten die homozygoot waren voor de C282Y mutatie, vonden Le Lan et al. dat dit verhoogd was wanneer de transferrinesaturatie boven 75% steeg. Zij concluderen dat zolang de TS onder 75% is, verwacht wordt dat er zich geen toxische ijzervormen in de circulatie bevinden (Le Lan, 2005).

De correlatie van TS en ferritine met de hoeveelheid verwijderd ijzer werd in bijvoorbeeld de studie van Pieroni bepaald. Ferritine correleerde beter dan TS,  $r = 0.473$  vs  $r = 0.345$ . Het streven in deze studie was een ferritine < 20 µg/l en TS < 20%.

Een andere maat voor ijzeronttrekking is de “soluble transferrin receptor” (sTfR), bestudeerd door Pieroni (2005) in 37 patiënten tijdens flebotomie, als alternatief voor parameters als transferrinesaturatie en ferritine. Hoewel ferritine en TS correleren met het verwijderde ijzer lijkt het sTfR voornamelijk een maat voor de daling in Hb-gehalte (functioneel ijzertekort) en kan van toegevoegde waarde zijn indien er een verhoogd ferritine wordt gemeten op basis van ontstekingsactiviteit.

**Therapietrouw** is een zorg tijdens de behandeling, bestudeerd door Hicken et al. (2003), zowel tijdens ijzerdepletie therapie (118 patiënten) als ook gedurende onderhoudstherapie. Een adequate depletie (ferritine < 50 µg/l) werd bereikt bij 96,6% van de patiënten. 84% was terapietrouw na een jaar vervolgen, daarna zag men een daling van 6,8% per jaar. C282Y homozygoten (60% van de populatie) bleken meer terapietrouw dan de andere HFE genotypes. Patiënten die bij screening werden gevonden en symptoomloos waren, vertoonden minder terapietrouw.



**Conclusies**

<b>Niveau 2</b>	Behandeling van HFE-gerelateerde ijzerstapeling resulteert, mits tijdig gestart, in een betere overleving. Complicaties van ijzerstapeling, zoals bijvoorbeeld leverfibrose, zijn deels reversibel of kunnen worden vertraagd.  Tiniakos, 1988; Milman, 2001; Niederau, 1996
<b>Niveau 2</b>	Levercirrose is de belangrijkste factor gecorreleerd met mortaliteit.  Milman, 2001; Adams, 1991; Niederau, 1985,1996
<b>Niveau 3</b>	Flebotomie is de eenvoudigste en goedkoopste behandeling van primaire hemochromatose. Erythrocytaferese is een alternatief, kan een snellere ijzeronttrekking geven, maar is duurder. Vergelijkende studies zijn niet gedaan.  Conte, 1989 ; Kellner, 1992; Muncumill, 2002
<b>Niveau 4</b>	De intensiteit van behandeling is empirisch bepaald, met tijdens de depletiefase veelal één flebotomie (500 ml) per week. De belangrijkste parameter voor voldoende ijzeronttrekking is de serumferritineconcentratie. De TS is geen parameter voor de therapie. Een ferritine onder 50 µg/l en/of een Hb onder de referentiewaarde en/of een MCV onder 89 fl dienen als grens om over te gaan op onderhoudsbehandeling.
<b>Niveau 3</b>	Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven of een jaarlijkse follow-up van ferritine worden gedaan, waarna onderhoudsbehandeling alleen wordt gestart indien het ferritine boven de referentiewaarde stijgt.  Adams, 1993; Hicken, 2003

**Overige overwegingen**

In veel internationale richtlijnen wordt aanbevolen het ferritine tijdens de onderhoudsbehandeling  $\leq 50$  µg/l te houden. Daar is echter geen evidence voor. In deze richtlijn wordt hiervan bewust afgeweken. De reden om niet te streven naar een ferritine  $\leq 50$  µg/l maar naar een ferritine binnen de referentiewaarden, is overbehandeling te voorkomen waardoor anemie zou kunnen ontstaan. Bij een ferritinespiegel die binnen de referentiewaarden blijft, is er geen risico voor weefselschade.

**4.2. Behandeling van specifieke complicaties**

Ten aanzien van **leverschade** leidend tot cirrose is er in een eindstadium de mogelijkheid van levertransplantatie. Nyckowski et al. (2003) beschrijven in hun levertransplantatiecohort van 178 patiënten 3 patiënten met hemochromatose, met een 100% overleving na 3 jaar. In een oudere serie is de overleving na levertransplantatie in de hemochromatosegroep (9 patiënten) slechter dan gemiddeld, 53% versus 89% in voor leeftijd gepaarde controles (Farell, 1994). Levercirrose kan tot primair levercarcinoom leiden. Van 37 patiënten uit verschillende centra werd na orthotopische levertransplantatie de lever nauwkeurig onderzocht. Men vond in 10 levers (27%) een carcinoom, wat bij 7 patiënten niet eerder was gediagnosticeerd. Ook werden er in deze levers foci van dysplasie gevonden bij nog eens 6 patiënten (Kowdley, 1995). De overleving in alle 37 patiënten was na 1 jaar 58%, met een kleinere kans in de groep met een carcinoom. Opvallend in deze series van levertransplantaties is dat bij een deel van de patiënten de diagnose hemochromatose pas na de transplantatie werd gesteld.

<b>Niveau 3</b>	In de verwijderde levers bij patiënten met HH en leverinsufficiëntie werd bij onderzoek in 27% van de gevallen alsnog een tevoren niet bekend levercelcarcinoom gevonden of werden foci van dysplasie gevonden.  Farell, 1994; Nyckowski, 2003; Kowdley, 1995
-----------------	---

Indien een leverbiopsie wordt verricht bij een patiënt met hemochromatose waarin cirrose wordt vastgesteld, dient de patiënt tweemaal per jaar een echo van de lever (en indien nodig MRI wanneer de lever met echo niet goed te beoordelen is) en bepaling van alfa-foetoproteïne te ondergaan vanwege de verhoogde kans op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom. Bij patiënten met alleen enige fibrose in het leverbiopt is deze kans niet significant verhoogd. Zij behoeven derhalve hiervoor niet systematisch te worden vervolgd.

### 4.3. Leefstijladviezen aangaande dieet en alcoholintake

#### Wetenschappelijke onderbouwing

**Dieet:** IJzer in de voeding speelt mogelijk een rol in de ernst van hemochromatose. Interessant is de studie van Olsson (1997), die het stoppen van ijzersuppletie in voeding (meel), standaard in Zweden tot 1995, heeft bestudeerd. In 15 mannen die in verband met primaire hemochromatose onderhoudsbehandeling met aderlatingen kregen, werd de ijzerabsorptie gemeten voor en na het stoppen van de ijzerverrijkte voeding. De opname van ijzer verminderde met 0,65 mg/dag (van 4,27 naar 3,63 mg/dag), waardoor het interval tussen de aderlatingen moest worden verlengd van 59 naar 69 dagen om geen ijzergebreksanemie te induceren. Deze studie suggereert dat zeker het overmatig gebruik van ijzer de opname en stapeling beïnvloedt, wat zich vertaalt in een ijzeronttrekkingsbehandeling die intensiever moet zijn.

Mainous (2004) heeft in een 12 jaar durende cohortstudie (1976-1980, 9229 personen, leeftijd 30-75 jaar, USA) het effect van hoge ijzerconsumptie en het eten van rood vlees bestudeerd. Twee reeds bekende hemochromatosepatiënten die aderlatingen kregen werden uitgesloten. Hij vond een relatie tussen hoge ijzerintake, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit (hazard ratio 2,9 (1,39-6,04)) en idem voor het eten van rood vlees (hazard ratio 2,26 (1,45-3,52)). Deze data laten zien dat ijzerstapeling op basis van hogere intake en hoge transferrineverzadiging gecorreleerd is met hogere mortaliteit. Het meest waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan de aanleg voor primaire hemochromatose bij een deel van de onderzochte populatie.

In 2000 is het RIVM rapport "Ijzertekort en ijzerstapeling in relatie tot voeding" verschenen. Hierin wordt benadrukt dat ijzertekort waarschijnlijk veel minder voorkomt dan gedacht, terwijl de prevalentie van ijzerstapeling groter is dan wordt aangenomen. Ijzersuppletie aan voedingsmiddelen is op grond hiervan niet aan te raden totdat de risico's van ijzerstapeling zijn vastgesteld (RIVM rapport, 2000)

De vraag is in hoeverre adviezen zijn te geven. Minder ijzer is zeker beter. Men dient op te passen voor multivitaminenpreparaten verrijkt met ijzer. Voor hemochromatosepatiënten is het eten van rood vlees een bron van ijzer met een hoge biologische beschikbaarheid (haem ijzer). Een mogelijkheid die genoemd wordt om tijdens de maaltijd de ijzeropname uit het voedsel te verminderen, is het drinken van zwarte thee. Het is echter niet duidelijk of het voordeel van deze dieetadviezen, namelijk een mogelijke afname in de frequentie van aderlatingen, opweegt tegen de afname van de kwaliteit van leven die het kan teweegbrengen.

**Alcohol:** Alcohol heeft een additief hepatotoxisch effect. Adams et al (1996) vonden in 105 hemochromatosepatiënten frequenter cirrose in leverbiopten bij de 15% patiënten met een alcoholconsumptie van > 80 g/dag, zonder dat er tussen de twee groepen een verschil was in ijzerconcentratie en leverijzerindex. Deze studie laat een significant verschil in overleving zien, mogelijk op basis van cirrose en niet alcoholgebruik op zichzelf. Cirrose is in eerdere studies van Adams (1991) en Niederau (1985) de belangrijkste factor die gecorreleerd is met mortaliteit. Rossi et al (2001) vonden in hun cross-sectionele populatiestudie 63% mannen en 28% vrouwen met een alcoholgebruik van > 10 g/dag. Bij zowel de mannen als de vrouwen vonden zij een hoger ferritine dan bij de gebruikers van < 10 gr alcohol per dag.

Een studie naar het effect van excessief alcoholgebruik in 33 (8,7% van de bestudeerde populatie) C282Y-homozygoten werd uitgevoerd door Scotet et al (2003). Zij vonden in deze subgroep hogere parameters voor ijzer, ijzerverzadiging en ferritine, naast meer afwijkende leverenzymen. Daarnaast zagen zij een toename van huidpigmentaties, diabetes en hepatomegalie. (Fletcher, 2002; Gertig, 2002).

**Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	IJzer in het dieet verhoogt het lichaamsijzer bij C282Y homozygoten, met als gevolg dat een hogere frequentie van aderlaten nodig is.  Olsson 1995
<b>Niveau 3</b>	Bevolkingsstudies tonen een relatie tussen een hoge ijzerintake, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit. Het is niet duidelijk of dit primair is toe te schrijven aan de individuen met aanleg voor hereditaire hemochromatose (C282Y homozygoten)  Mainous 2004
<b>Niveau 4</b>	IJzersuppletie in de voeding of door middel van voedingssupplementen lijkt ongewenst. IJzergebrek komt volgens een RIVM rapport in Nederland minder vaak voor dan gedacht. Het probleem van ijzerstapeling wordt waarschijnlijk onderschat.
<b>Niveau 4</b>	Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de kans op een lage therapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf een bijdrage te willen leveren aan het verminderen van ijzerstapeling is het vermijden van (veel) rood vlees en het drinken van zwarte thee tijdens de maaltijd zinvol.
<b>Niveau 3</b>	Alcohol heeft een additief toxisch effect op de lever.  Adams 1996, Scotet 2003, Fletcher/Gertig 2002

**4.4. Zijn HH patiënten geschikt als bloeddonor?**

Een vraag in de flebotomiebehandeling is of deze patiënten geschikte **bloeddonoren** zouden kunnen zijn. Leitman et al (2003) volgden 130 patiënten (74% homozygoot) voor mediaan 20 wekelijkse of tweewekelijkse flebotomieën. Op een totaal van 1402 donaties werd geen enkele seroconversie gezien van transfusieoverdraagbare ziektes. In de hele groep was 76% geschikt als donor, 31 patiënten met erkende risicofactoren werden uitgesloten, zoals medische complicaties, druggebruik, homofilie, hepatitis C, HIV. De voornaamste reden om HH patiënten te weigeren als bloeddonor is de overweging dat hun bloeddonatie niet als zuiver altruïstisch wordt beschouwd, dat wil zeggen dat hun primaire motivatie niet is gelegen in het helpen van anderen. De gedane suggestie, om alle kosten die zijn verbonden aan het aderlaten van hemochromatosepatiënten te elimineren, om zodoende deze groep donoren als vrijwillig en onbetaald te kunnen beschouwen is in landen als Canada, Australië, Zweden, Noorwegen en Zuid-Afrika ten uitvoer gebracht. Tot op heden is er geen aanwijzing gevonden, dat hierbij van enig nadelig effect sprake is.

In Nederland is er vooralsnog geen tekort aan bloeddonoren. De Medische Advies Raad en de Raad van Bestuur van Sanquin komen in hun notitie "Primaire hemochromatose en bloeddonatie" tot de conclusie dat bij medisch-ethische afweging de veiligheidswaarborgen voor ontvangers van bloed zwaarder wegen dan de wensen van hemochromatose patiënten, rekening houdend met een mogelijke precedentwerking voor wat betreft concessies aan het beginsel van vrijwillige, niet-beloonde donatie. Het bloed zou wel gebruikt kunnen worden om aan de toenemende vraag van de laboratoria naar (vooral) humaan plasma te voldoen. Dit plasma wordt dan gebruikt voor bijvoorbeeld controle- en kalibratiedoeleinden.

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen in de beschikbare studies dat het bloed van hemochromatosepatiënten die aan de normale criteria voor bloeddonorschap voldoen geen extra risico met zich meebrengt.  Leitman 2003
<b>Niveau 4</b>	In een advies van Sanquin wordt geconcludeerd dat flebotomie in Nederland <i>zou kunnen</i> plaatsvinden in bloedbanken. Het bloed kan dan voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt, echter niet voor infusie bij patiënten.

## Aanbevelingen

- Aanbevolen wordt om patiënten met serum ijzerindices boven de referentiewaarden en daarnaast genetisch aangetoond type 1-4 HH (en/of stapeling van ijzer in de lever) te aderlaten. Dit kan op geleide van het serumferritine wekelijks worden gedaan totdat het serumferritine is gedaald tot onder 50 µg/l. Indien het Hb voor die tijd onder de referentiewaarde daalt, dient de frequentie van aderlaten te worden teruggebracht.  
Vervolgens wordt geadviseerd om in de daaropvolgende onderhoudsfase een serumferritine binnen de referentiewaarden na te streven.  
Zolang de meerwaarde van de duurdere erythrocytaferese nog niet is bewezen, geniet aderlaten de voorkeur.
- Aanbevolen wordt om patiënten met HH en levercirrose tweemaal per jaar te screenen op het ontwikkelen van dysplastische foci middels echografie van de lever + alfa-foetoproteïnebepalings. Indien de lever niet goed in beeld is te krijgen of de veranderingen niet te beoordelen zijn, is screening met MRI aangewezen. Er is geen eensluidend advies te geven voor intervalscreening met MRI.
- Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van alcohol.

## Literatuur:

- Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991;101:368-72.
- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:207-10.
- Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: prevalence and clinical consequences among homozygous siblings. *Hepatology* 1996;23:724-7.
- Bolan CD, Conry CC, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis. *Transfusion* 2001;41:819-27.
- Conte D, Mandelli C, Cesana M et al. Effectiveness of erythrocytapheresis in idiopathic hemochromatosis: report of 14 cases. *Int J Artif Organs* 1989;12:59-62.
- Farrell FJ, Nguyen M, Woodley S et al. Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Hepatology* 1994;20:404-10.
- Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.

- Gertig DM, Fletcher A, Hopper JL. Public health aspects of genetic screening for hereditary haemochromatosis in Australia. *Aust N Z J Public Health* 2002;26:518-24.
- Hicken BL, Tucker DC, Barton JC. Patient compliance with phlebotomy therapy for iron overload associated with hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2072-7.
- Kellner H, Zoller WG. Repeated isovolemic large-volume erythrocytapheresis in the treatment of idiopathic hemochromatosis. *Z Gastroenterol* 1992;30:779-83.
- Kowdley KV, Hassanein T, Kaur S et al. Primary liver cancer and survival in patients undergoing liver transplantation for hemochromatosis. *Liver Transpl Surg* 1995;1:237-41.
- Le Lan C, Loréal O, Cohen T et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527-31.
- Leitman SF, Browning JN, Yau YY et al. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. *Transfusion* 2003;43:1538-44.
- Mainous AG 3rd, Wells B, Carek PJ et al. The mortality risk of elevated serum transferrin saturation and consumption of dietary iron. *Annals of Family Medicine* 2004;2:139-44.
- McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999;106:619-24.
- Milman N, Pedersen P, Steig T et al. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80:737-44.
- Muncunill J, Vaquer P, Galmes A et al. In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apheresis* 2002;17:88-92.
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-62.
- Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
- Nyckowski P, Dudek K, Skwarek A et al. Results of liver transplantation according to indications for orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:2265-7.
- Olsson KS, Vaisanen M, Konar J . The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:782-6.
- Olynyk JK, Luxon BA, Britton RS et al. Hepatic iron concentration in hereditary hemochromatosis does not saturate or accurately predict phlebotomy requirements. *Am J Gastroenterol* 1998;93:346-50.
- Pieroni L, Mekhloufi F, Thiolieres JM et al. Soluble transferrin receptor in hemochromatosis patients during phlebotomy therapy. *Clin Chim Acta* 2005;353:61-6.
- Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK et al. Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem* 2001;47:202-8.
- Scotet V, Merour MC, Mercier AY et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol* 2003;158:129-34.

- Spanjersberg MQI, Jansen EHJM. RIVM rapport 650250 004: IJzertekort en ijzerstapeling in relatie tot voeding. September 2000.
- Tiniakos G, Williams R. Cirrhotic process, liver cell carcinoma and extrahepatic malignant tumors in idiopathic haemochromatosis. Study of 71 patients treated with venesection therapy. Appl Pathol 1988;6:128-38.

## Hoofdstuk 5. Familieonderzoek

*Uitgangsvragen: Wat is de Indicatiestelling en logistiek van familieonderzoek?*

*Is bij inclusie van andere vormen dan HFE-gerelateerde hemochromatose ook een andere aanpak van familieonderzoek denkbaar?*

*Wie doet wat (behandelaar, klinisch geneticus/genetisch consulent); wat is de rol van de huisarts?*

*Hoe directief worden de familieleden benaderd?*

*Hoe uitgebreid moet het familieonderzoek zijn? Worden partners onderzocht?*

*Welke adviezen (t.a.v. controles, behandeling) krijgen familieleden bij welke afwijkingen?*

### Wetenschappelijke onderbouwing

Familieleden van een patiënt met biochemische en/of klinische hemochromatose en homozygotie voor de p.Cys282Tyr mutatie (C282Y++) in het HFE-gen hebben een verhoogde kans op het C282Y++ genotype en daarmee op hemochromatose. De kans om het C282Y++ genotype te hebben hangt af van de familierelatie tot de indexpatiënt.

Niet iedereen met het C282Y++ genotype krijgt verschijnselen van hemochromatose, en als deze verschijnselen er zijn kunnen deze zeer wisselend van ernst zijn. Er is derhalve sprake van onvolledige penetrantie en wisselende expressie.

Om te kunnen beoordelen hoe zinvol onderzoek bij familieleden van C282Y++ hemochromatosepatiënten is, zal moeten worden bepaald hoe groot voor hen de kans is om het genotype te hebben en hemochromatose te krijgen.

### *Kans op C282Y++ genotype voor familieleden*

De kans dat een broer of zus (sib) van een indexpatiënt ook homozygoot C282Y is, bedraagt in principe 1 op 4 (25%). De patiënt heeft van elk van zijn ouders een C282Y mutatie geërfd. De ouders zijn dus heterozygoot, maar omdat C282Y++ niet volledig penetrant is, is er een kleine kans dat een van de ouders of beide ook C282Y++ is. In dat geval is de kans voor sibs op het C282Y++ genotype natuurlijk hoger.

De kans dat kinderen van een indexpatiënt homozygoot zijn bedraagt ongeveer 1 (de kans om dezelfde mutatie als de indexpatiënt te hebben) maal 1/10 (de kans dat de andere ouder van het familielid mutatie drager is = de kans op dragerschap voor een willekeurig persoon in de bevolking) (Andersen, 2004; Bulaj, 2000; Olynyk, 1999) maal 1/2 (de kans dat deze ouder de mutatie heeft doorgegeven aan het kind) = 1/20. Voor de ouders van de indexpatiënt geldt deze zelfde kans.

### *Penetrantie en expressie van homozygotie voor C282Y mutatie.*

Er zijn diverse studies gepubliceerd waarin hier onderzoek naar werd gedaan. Onderling vergelijken van de resultaten van deze studies is moeilijk omdat de studieopzet steeds anders was.

### Onderzochte personen.

In sommige studies wordt een cohort C282Y++ personen onderzocht, in andere studies wordt een grote groep willekeurige personen (een willekeurige bevolkingsgroep, een serie personen die een ziekenhuis bezoeken, een serie bloeddonoren) onderzocht om C282Y++ op te sporen, in weer andere studies wordt onderzoek gedaan bij familieleden van C282Y++ patiënten.

### Onderzochte parameters

Ook de aard van de onderzochte parameters (zoals ijzerparameters, klinische verschijnselen, ijzerstapeling in lever) is niet uniform, met name het wel of niet verrichten van leverbiopsie (die geldt als referentiestandaard) om te bepalen of er aanwijzingen zijn voor levercirrose, een ernstige, irreversibele complicatie.

### Beloop

In enkele studies is ook het beloop in de tijd beoordeeld. Dergelijke studies zijn niet verricht bij personen met andere genotypes dan C282Y homozygoten.

Bij C282Y/H63D compound heterozygoten is aangetoond dat ze vaker verhoogde ferritinespiegels en verhoogde transferrinesaturatie hebben dan controles, maar minder vaak dan C282Y homozygoten (Olynyk, 1999; Andersen, 2004) Het is niet duidelijk of ze ook vaker klinische verschijnselen hebben dan controles.

Populatiestudies, onderzoek bij C282Y homozygoten die zijn opgespoord in grote groepen willekeurige personen.

Bij onderzoek van 10.500 bloeddonoren werden 72 C282Y++ personen gevonden (Jackson, 2001). Daarvan had 1 op de 5 ijzerstapeling, geen van de ondervraagde personen had klachten of familieleden met ijzerstapeling.

In een groot Deens bevolkingsonderzoek onder 9174 personen (Anderson, 2004) werden 23 C282Y homozygoten gevonden. Zij werden 25 jaar gevolgd. De ijzerverzadiging steeg naar 70% voor vrouwen respectievelijk 80% voor mannen (85/80 jr), terwijl het ferritine opliep naar 500 µg/l resp. daalde naar 400 µg/l. Van de 23 homozygoten kregen 3 HH-gerelateerde klachten (13%).

In een populatiestudie van Asberg werden uit 65.717 personen 297 genotypische en 269 fenotypische HH patiënten gevonden. Er waren geen duidelijke verschillen t.a.v. morbiditeit tussen deze 2 groepen en een controlegroep. Asberg vond bij 4 mannen levercirrose, dat is 2% van de homozygote mannen (Asberg, 2001).

Beutler (2002) vond onder 41.038 personen 152 C282Y homozygoten van wie er slechts 1 klachten had passend bij HH (0.7%).

Olynyk (1999) onderzocht 3011 mannen van wie er 16 C282Y homozygoot waren. Van hen had de helft (50%) HH-gerelateerde symptomen en 1 van de 11 (9%) bij wie leverbiopsie was gedaan had levercirrose.

Kritiek op de lage penetrantie in de studie van Beutler hield onder andere in dat er geen leverbiopsie was verricht, die mogelijk meer morbiditeit had aangetoond. Verder viel de hoge incidentie van klachten in de controlepopulatie op. Er was niet gecontroleerd in hoeverre bloeddonaties in het verleden in de C282Y++ groep bij hen verantwoordelijk konden zijn voor de geringe morbiditeit. Tot slot waren vooraf bekende C282Y++ patiënten uitgesloten van deelname. Daartegenover staat dat in andere studies wel leverbiopten werden verricht maar dat daarbij de onderzochte patiëntenpopulatie weer anders van samenstelling was en dat er geen controles werden onderzocht. Kortom, de ideale studie in een aselechte populatie met een goede controle groep, lange follow-up en voldoende onderzochte klinische parameters is nog niet verricht.

Familiestudies

Adams (1995) onderzocht 255 kinderen van HH homozygoten (toen nog HLA-type) en vond 11 homozygote kinderen van wie er 1 cirrose had. Hij adviseert screening op ijzerparameters bij kinderen van HH homozygoten vanaf 10 jaar.

Bulaj (2000) onderzocht ijzerstapeling en HH-gerelateerde klachten bij 214 homozygote verwanten van 291 probanden. Bij 40/214 (19%) homozygoten kwamen HH-gerelateerde klachten voor. Bij 17/118 (14%) bij wie leverbiopsie was verricht bestond leverfibrose en bij nog eens 16/118 (14%) levercirrose.

Lazarescu (2005) vond bij 148 homozygoten uit 53 families een kans van 80% op verhoogde ferritinespiegels.

McCune (2006) vergeleek ijzerstapeling en morbiditeit tussen verwanten van homozygoten die ofwel via bloeddonorscreening waren opgespoord ofwel via klachten. Men vond een hoge penetrantie ten aanzien van ijzerstapeling (32% bij vrouwen en 76% bij mannen) en geen aantoonbare hogere morbiditeit.

Powell (2006) onderzocht zowel homozygoten die waren ontdekt door familieonderzoek als via een health-check. Er waren geen duidelijke verschillen. Bij 143/672 (21%) bestonden HH-gerelateerde klachten. Bij 26/350 (7.4%) gebiopteerden werd levercirrose aangetoond. Alle personen met cirrose waren zonder klachten.

Hoewel de resultaten van de HEFAS (the Dutch HEMochromatosis FAMily Study) nog niet zijn gepubliceerd (en dus nog geen peer review hebben ondergaan) zijn ze naar het oordeel van de werkgroep dermate relevant voor dit onderdeel van de richtlijn dat ze hier worden besproken. De HEFAS (2006) laat zien dat hart-/vaatziekte, vermoeidheid, hypercholesterolemie, hypertensie en reumatische klachten vaker worden gerapporteerd (resp. 5,7%; 10,8%; 3,8%; 9,8% en 33,1% vaker) bij eerstegraads verwanten van C282Y++ probanden (HEFAS populatie) dan bij controles. Bij eerstegraads verwanten wordt in dit eerste HEFAS-rapport overigens geen onderscheid gemaakt naar genotype; aanvullende analyse van deze data moet duidelijk maken of de toename van de klachten voornamelijk voor rekening komt van de homozygote C282Y verwanten. Het is overigens mogelijk dat in de groep HH verwanten klachten die bij HH zouden kunnen passen vaker worden gerapporteerd omdat de personen uit die groep bekender zijn met het ziektebeeld. Diabetes, hypothyreoïdie en infertiliteit worden in beide groepen even vaak gerapporteerd. Ook mortaliteit is niet verschillend tussen de 2 groepen. Bij het beoordelen van het nut van familieonderzoek dient men zich te realiseren



dat het niet zeker is dat al deze klachten zullen afnemen tot het niveau van dat van de controlegroep als de C282Y homozygoten allemaal worden behandeld.

#### *Penetrantie*

Bij het beoordelen van de klachten/verschijnselen die met HH gepaard gaan, kan onderscheid worden gemaakt tussen (1) 'ziektegerelateerde klachten' zoals artropathie, diabetes, leverziekte/hepatomegalie, hypogonadisme en hartaritmie, (2) biochemische penetrantie zoals verhoogde transferrinesaturatie en verhoogd serumferritine, (3) leverijzerstapeling, (4) leverfibrose en (5) levercirrose. In vrijwel alle studies werd de penetrantie onderzocht in C282Y homozygoten, minder vaak in heterozygoten of compound heterozygoten C282Y/H63D.

Ondanks de vele studies die zijn verricht in random cohorten of in families is er nog steeds geen overeenstemming in de literatuur hoe groot de penetrantie van HH is. De hieronder vermelde gegevens over penetrantie gaan over C282Y homozygoten.

#### *Ziektegerelateerde klachten*

Volgens Beutler (2002) zijn er niet meer klachten bij C282Y homozygoten dan in een controlegroep, hoewel in beide groepen bij ongeveer 40% enige mate van beperking van de gezondheid wordt gevonden. Powell et al. (2006) vinden klachten bij 36.5% van de homozygoten, Bulaj et al. bij 52% van de mannen boven de 40 jaar. De meningsverschillen gaan vooral over *ascertainment bias* van de onderzochte personen, de controlepopulatie, leverbiopsiedata etcetera.

#### *Biochemische penetrantie*

Hierover bestaat wel redelijke overeenstemming in de literatuur. In het algemeen gaat men er van uit dat deze op hogere leeftijd minimaal 80% bedraagt (o.a. Adams, 2001; Anderson, 2004; Pietrangelo, 2004).

#### *Leverijzerstapeling*

Werd gevonden bij 56% van de mannen en 34.5% van de vrouwen van een totale groep van 672 personen van wie ruim de helft werd gebiopteerd (Powell, 2006). In een studie van Olynyk bij 11/11 (100%) (Olynyk, 1999).

#### *Leverfibrose*

Kwam voor bij 18.4% van de mannen en 5.4% van de vrouwen (Powell, 2006). Bij 13/78 (17%) mannen en 4/40 (10%) vrouwen (Bulaj, 2000). En bij 3/11 (27%) personen, mannen en vrouwen (Olynyk, 1999).

#### *Levercirrose*

Werd bij 5.6% van de mannen en 1.9% van de vrouwen vastgesteld (Powell, 2006). Bij 4 mannen (2%?) (Asberg, 2001). Bij 1 van de 11 (9%) (Olynyk, 1999). Bij 16/118 (14%) (Bulaj, 2000). Samengevat lijkt een getal van rond de 4% een redelijke inschatting van het werkelijke risico op levercirrose wanneer alle aspecten, zoals grootte van de onderzoeksgroep, worden meegewogen. Uitgaande van deze 4% bedraagt de kans dat een sib van een homozygoot de meest ernstige irreversibele complicatie (levercirrose) heeft, dus  $\frac{1}{4}$  maal (ongeveer) 4% = ongeveer 1%.

De kans dat een eerstegraads verwant uit een andere generatie (ouders of kinderen) homozygoot zal zijn en klachten van levercirrose zal hebben, bedraagt ongeveer 1 (de kans om dezelfde mutatie als de indexpatiënt te hebben) maal  $\frac{1}{10}$  (de kans dat de andere ouder van het familielid mutatie drager is/was) maal  $\frac{1}{2}$  (de kans dat deze ouder de mutatie heeft doorgegeven aan/doorgekregen van het familielid) =  $\frac{1}{20}$  maal 4% =  $\frac{1}{500}$ . Dit betekent dus dat vijfhonderd eerstegraads verwanten uit een andere generatie (ouders of kinderen) moeten worden onderzocht om één persoon met levercirrose op te sporen c.q. te voorkomen. Het is moeilijk om aan te geven of hiermee ook daadwerkelijk bij 1 op de 500 onderzochte personen een levercirrose wordt voorkomen of dat er bij een deel van de personen door het bekend worden van de aandoening in de familie mogelijke symptomen die op leverlijden wijzen eerder worden herkend, zodat via 'nieuwe' casefinding ook levercirrose wordt voorkomen. Bij het beoordelen van het nut van familiescreening zouden deze risico's als minimale risico's kunnen worden beschouwd. De werkelijke risico's liggen waarschijnlijk hoger omdat uit de literatuur niet helemaal duidelijk wordt hoeveel van de overige homozygoten (met name diegenen met fibrose) later ook nog cirrose zullen krijgen.

Verder is er dan nog een verhoogd risico op ziektegerelateerde verschijnselen, waarvan de hoogte in de verschillende publicaties nogal verschillend wordt ingeschat.

Reviews/comments

Het systematic review artikel van de American College of Physicians (Schmitt, 2005; Qaseem, 2005) acht populatiescreening niet zinvol: per miljoen fictief onderzochte personen zouden bij genetische screening 2 cirrosepatiënten en bij serumscreening 3 cirrosepatiënten zijn opgespoord.

Over de strategie van familiescreening bestaat een studie waarin screening bij partners wordt vergeleken met directe screening bij kinderen van patiënten, waarbij de eerste methode efficiënter en goedkoper zou zijn (El-Serag, 2000). Verder is een methode van familiescreening onderzocht op basis van gevonden afwijkingen bij neonatale screening (reverse cascade screening, Cadet, 2005). Maar de vraag hoe uitgebreid het familieonderzoek zou moeten zijn, komt eigenlijk niet aan bod.

De mogelijke rol van een tri-allelisch model wordt nog nauwelijks belicht in grotere studies. Het is voorstelbaar dat heterozygote mutaties in verschillende genen die betrokken zijn bij het ijzermetabolisme en die op zichzelf geen verstoring van het ijzermetabolisme geven, dit wel doen, wanneer ze tegelijkertijd bij iemand voorkomen. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat patiënten die homozygoot zijn voor C282Y ernstiger ijzerstapeling krijgen wanneer ze daarbij tevens een heterozygote mutatie in het HAMP of HJV gen hebben. (Le Gac, 2004). Vooralsnog lijkt de frequentie van deze non-HFE mutaties klein en niet verantwoordelijk te zijn voor het merendeel van de penetrantieverschillen van C282Y++ (Biasotto, 2003; Lee, 2002).

El-Serag vindt C282Y screening bij kinderen en sibs van probanden kosteneffectief. Hij gaat daarbij uit van 80% kans op ijzerstapeling en daarvan 50% kans op orgaanschade (refereert aan studie van Phatak, 1994). Ook wordt hierbij uitgegaan van kosten en morbiditeitscijfers uit de Amerikaanse gezondheidszorg.

Er is geen studie gedaan naar de optimale termijn voor controle van niet-penetrante personen met de aanleg voor HFE- en niet-HFE-gerelateerde HH. Evenmin zijn er duidelijke adviezen ten aanzien van familieonderzoek bij niet-HFE-gerelateerde HH.

**Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Niet iedereen met het C282Y++ genotype krijgt verschijnselen van hemochromatose en als deze verschijnselen er zijn kunnen deze zeer wisselend van ernst zijn. Er is derhalve sprake van onvolledige penetrantie en wisselende expressie.  Pietrangelo, 2004
<b>Niveau 2</b>	De kans dat een broer of zus van een C282Y homozygoot klachten krijgt van de meest ernstige irreversibele complicatie (levercirrose) bedraagt ¼ maal (ongeveer) 4% = ongeveer 1%.  Olynyk, 1999; Bulaj, 2000; Asberg, 2001; Powell, 2006
<b>Niveau 2</b>	De kans dat een eerstegraads verwant uit een andere generatie (ouders of kinderen) homozygoot zal zijn en bovendien klachten van levercirrose zal hebben bedraagt ongeveer 0,2%.  Olynyk, 1999; Bulaj, 2000; Asberg, 2001; Powell, 2006

**Overige overwegingen**

Bij de vraag welke familieleden (hoe ver verwijderd van de indexpatiënt) moeten worden onderzocht, is het zinvol om andere screeningprogramma's te raadplegen (al of niet uitgaand van indexpatiënten of van de hele bevolking) met de vraag hoe bij die screeningprogramma's wordt gedacht over de verhouding van het aantal te onderzoeken personen tot het aantal opgespoorde ziektegevallen.

Ter vergelijking: bij het bevolkingsonderzoek op borstkanker wordt een statistisch significante afname van sterfte door borstkanker als argument gezien om borstkankerscreening te rechtvaardigen (Nut van bevolkingsonderzoek naar borstkanker, Gezondheidsraad 2002). Literatuurstudie toont een marginaal significante afname (ongeveer 200 gevallen van sterfte door borstkanker minder bij een looptijd van

13 jaar in een groep van ongeveer 130.000 vrouwen). In een recent Gezondheidsraadrapport wordt gesteld dat binnen het huidige borstkankerscreeningprogramma 1500 onderzoeken nodig zijn om 1 sterfte aan borstkanker te voorkomen (kosten bijna 49 euro per onderzoek) (Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006, Gezondheidsraad). Bij baarmoederhalskanker moeten 1500-2000 uitstrijkjes worden verricht om 1 geval van baarmoederhalskanker op te sporen.

Tegen deze achtergrond lijken de hierna vermelde aanbevelingen redelijk met betrekking tot de kans dat het onderzochte familielid ernstige klachten passend bij hemochromatose zal krijgen.

Hoewel in de inleiding al staat vermeld dat soms van een richtlijn kan worden afgeweken, is het goed om te vermelden dat het niet altijd zinvol is om ouders van een indexpatiënt te onderzoeken als zij al zeer oud zijn en in het geheel geen klachten hebben die zouden kunnen wijzen op hemochromatose. Hierbij is het natuurlijk raadzaam om het oordeel van de indexpatiënt te laten meewegen.

Onderzoek van de partner.

Als een C282Y++ proband 2 of meer kinderen heeft is het uit logistiek oogpunt wenselijk de partner eerst te onderzoeken. Als deze geen HFE mutaties heeft is verder onderzoek bij de kinderen niet geïndiceerd.

### Aanbevelingen

- Vanwege een morbiditeitsrisico van minimaal 1% is het advies is om broers en zussen van C282Y-homozygoten te onderzoeken op DNA niveau om na te gaan of zij ook een C282Y homozygoot genotype hebben.
- Onderzoek bij ouders en kinderen lijkt redelijk vanwege een kans op morbiditeit van minimaal 1/500.
- Voor de familieleden van C282Y++ probanden met overige HFE genotypes zoals C282Y/-, H63D/H63D, H63D/- en -/- zijn er geen evidence based adviezen met betrekking tot familieonderzoek.  
Voor de families waarvan de proband een C282Y/H63D genotype heeft kan voor dezelfde screeningstrategie gekozen worden als voor de families van C282Y homozygoten.  
Voor de families van de overige probanden kan na 3 of 5 jaar eenmaal onderzoek van ferritine en ijzerverzadigingsfractie worden herhaald om na te gaan of zich een ijzerstapeling ontwikkelt.
- De andere vormen van primaire hemochromatose (niet-HFE-gerelateerd) zijn zeldzaam. Onderzoek bij familieleden dient te geschieden volgens de algemeen gebruikte methodes voor familieonderzoek bij mendeliaans overervende aandoeningen.

### Logistiek familieonderzoek.

Hoe directief moeten familieleden worden benaderd en door wie? Er kan voor gekozen worden om de proband de familieleden te laten informeren met het advies om zich bij de huisarts te melden om onderzoek te verrichten naar de aanleg voor hemochromatose. Het lijkt zinvol om de proband enige hulp te bieden door gezamenlijk een inventarisatie te maken van de eerstegraads familieleden die benaderd zouden moeten worden en hun huisartsen, en een brief met algemene informatie mee te geven c.q. te sturen naar die familieleden en een informatiebrief naar hun huisartsen. De logistiek voor dergelijk familieonderzoek is beschikbaar op een afdeling klinische genetica waarover ieder academisch ziekenhuis beschikt. De genetisch consulenten van deze afdelingen hebben expertise in het verrichten van dit type onderzoek. De meeste grote en middelgrote perifere ziekenhuizen hebben tegenwoordig spreekuren die worden gehouden door klinisch genetici en genetisch consulenten uit de academische ziekenhuizen waardoor de praktische bereikbaarheid voor vrijwel iedere patiënt en zijn of haar familie uitstekend is.

### Adviezen ten aanzien van follow-up.

Alle nieuw geïdentificeerde homozygoten krijgen het advies om onderzoek naar ijzerstapeling te laten verrichten. Indien er geen afwijkingen zijn dient dit onderzoek iedere 3 jaar te worden herhaald. Dit onderzoek kan door de huisarts worden verricht. Wanneer er aanwijzingen zijn voor ijzerstapeling

dient de patiënt te worden verwezen naar een internist, internist-hematoloog of MDL-arts voor verdere controles c.q. behandeling.

### Aanbevelingen

Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar ijzerstapeling te worden gedaan door middel van bloedonderzoek.  
Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.

### Literatuur

- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening for hemochromatosis in children of homozygotes: prevalence and cost-effectiveness. *Hepatology* 1995;22:1720-7.
- Adams PC. Hemochromatosis: the irony of population screening. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1009-10.
- Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M et al. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood* 2004;103:2914-9.
- Asberg A, Hveem K, Thorstensen K et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65.238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-15.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845 G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
- Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000;95:1565-71.
- Cadet E, Capron D, Gallet M et al. Reverse cascade screening of newborns for hereditary haemochromatosis: a model for other late onset diseases? *J Med Genet* 2005;42:390-5.
- El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:261-9.
- Jackson HA, Carter K, Darke C et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10.500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114:474-84.
- Jacobs EMG, Hendriks JCM, Marx JJM et al. First-degree Relatives of C282Y Homozygous Proband with Clinically Detected Hemochromatosis have Increased Morbidity Compared to the General Population. The HEMochromatosis FAmily Study (HEFAS) . Submitted
- Lazarescu A, Snively BM, Adams PC. Phenotype variation in C282Y homozygotes for the hemochromatosis gene. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1043-6.
- Le Gac G, Scotet V, Ka C et al. The recently identified type 2A juvenile haemochromatosis gene (HJV), a second candidate modifier of the C282Y homozygous phenotype. *Hum Mol Genet* 2004;13:1913-8.
- McCune CA, Ravine D, Worwood M et al. Screening for hereditary haemochromatosis within families and beyond. *Lancet* 2003;362:1897-8.
- McCune CA, Ravine D, Carter K et al. Iron loading and morbidity among relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. *Gut* 2006;55:554-62.

- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-24.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
- Powell LW, Dixon JL, Ramm GA et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006;166:269-70.
- Qaseem A, Aronsen M, Fitterman N et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann.Intern.Med.* 2005;143:517-21.
- Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;143:522-36.
- Biasiotto G, Belloli S, Ruggeri G et al. Identification of new mutations of the HFE, hepcidin, and transferrin receptor 2 genes by denaturing HPLC analysis of individuals with biochemical indications of iron overload. *Clin Chem* 2003;49:1981-8.
- Lee P, Gelbart T, West C et al. Seeking candidate mutations that affect iron homeostasis. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:471-87.

## Hoofdstuk 6. Verzekerbaarheid

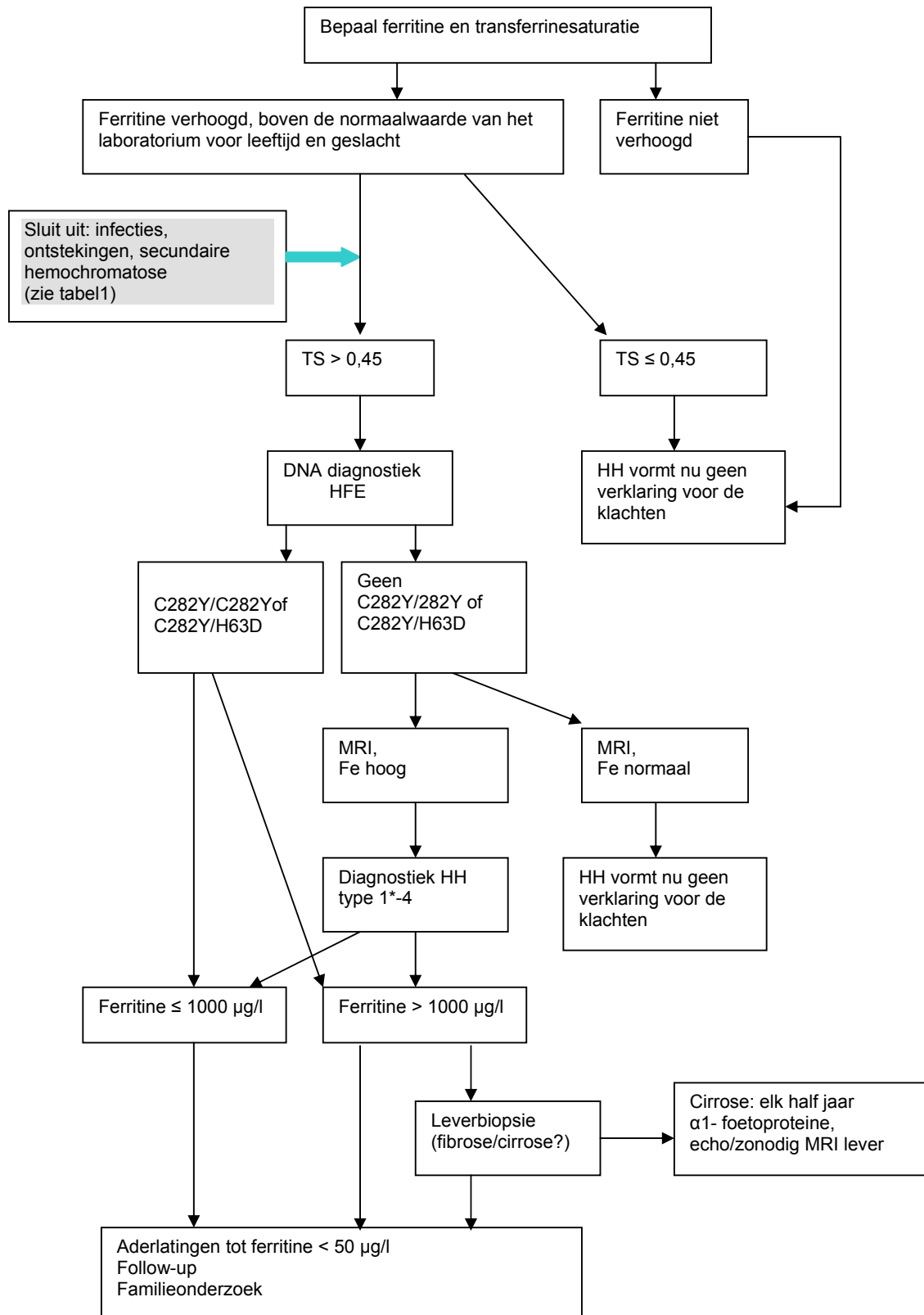
Voor het afsluiten van bijvoorbeeld levensverzekeringen of arbeidsongeschiktheidsverzekeringen mag de verzekeraar in bepaalde omstandigheden vragen of de betrokkene erfelijkheidsonderzoek heeft laten verrichten. Nu DNA onderzoek mogelijk is, maakt dit de situatie voor familieleden van een HH patiënt in alle gevallen gunstiger. Vroeger was er in theorie voor ieder familielid een verhoogde kans om hemochromatose te krijgen. Nu kunnen de personen die de aanleg hebben, worden geïdentificeerd. Voor hen is er eenvoudige preventieve behandeling beschikbaar. Voor de familieleden die de aanleg niet hebben, is een verhoogd risico uitgesloten.

In vergelijking met de tijd dat er nog geen DNA onderzoek mogelijk was, lijkt de situatie met betrekking tot het te verzekeren risico dus verbeterd, omdat de kans voor familieleden om klachten van HH te krijgen kan worden verkleind.

Het Breed Platform Verzekeren en Werk geeft informatie over consequenties van erfelijkheidsadvies voor verzekeringen en werk. Het adres is Postbus 69007, 1060 CA Amsterdam, tel 020 – 48 00 333. (Helpdesk van 12 tot 20 uur tel. 020 – 48 00 300, website: [www.bpv.nl](http://www.bpv.nl), emailadres [helpdesk@bpv.nl](mailto:helpdesk@bpv.nl)).

## Bijlagen

Fig.1: Diagnostisch diagram bij verdenking op ijzerstapeling



\* : Diagnostiek type 1 bestaat hier uit testen van het gen op zeldzame mutaties (dus niet op de veel voorkomende mutaties C282Y en H63D)

Naast de informatie in het diagram, kan de gevolgde diagnostische route ook afhankelijk zijn van:

- De klinische presentatie
- Het Hb (laag in secundaire vormen van ijzerstapeling en bij enkele vormen van ferroportin disease)
- Familieanamnese (erfelijke ziekte)
- Bijkomende ziektebeelden (hepatitis, alcoholabusus)
- Leeftijd bij presentatie (jong bij juveniele hemochromatose)

#### Bijlage

Externe consensuswaarden voor ferritine, tussenlaboratoriumvariatie (%) per methode(groep) (SKML)

	2005.1	2005.2	2005.3	2005.4	2005.5	2005.6	gem.
Abbott	6.1	12.1	10.7	8.9	8.2	5.2	8.5
Bayer	3.8	7.7	8.4	5.6	6.1	5.4	6.2
DPC	7.3	7.8	7.5	7.1	7.6	6.9	7.4
Roche	7.0	6.9	8.5	6.7	5.4	5.7	6.7
Beckman	7.3	5.3	8.8	8.3	8.9	5.5	7.4
Overall:							7.24



**Gebruikte afkortingen**

AR	Autosomaal recessief
DM	Diabetes Mellitus
FPT	Ferroportine
HCC	Hepato Cellulair Carcinoom
HAMP	Hepcidine antimicrobieel peptide
HFE	?
HHCS	Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome
HH	Hereditaire Hemochromatose
HIC	Hepatic iron concentration
HJV	Hemojuvelin
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NASH	Non-alcoholische steatohepatitis
NTBI	Non-Transferrin Bound Iron
SKML	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria
STfR	Soluble transferrin receptor
Tf	Transferrin
TfR	Transferrin receptor
TfR1	Transferrin receptor 1
TfR2	Transferrin receptor 2
TS	Transferrine saturatie
TIJBC	Totale IJzer Bindings Capaciteit
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity
VC	Variatiecoëfficiënt