

HEMOCHROMATOSE

onze antwoorden op jouw vragen

Vertaald en bewerkt in het Nederlands door de
Hemochromatose Vereniging Nederland (HVN) vanuit het
document van Haemochromatosis International en EFAPH.





INHOUDSOPGAVE

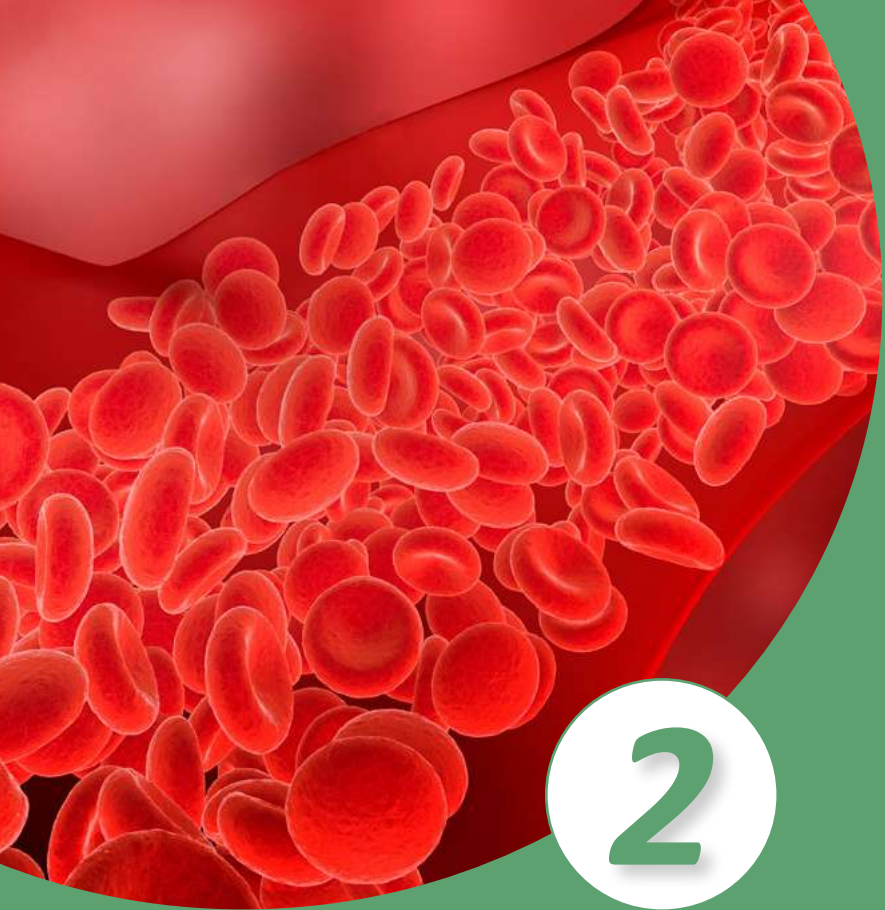
1. Hemochromatose, enkele feiten	4
2. Wat is en hoe ontdek je hemochromatose?	6
3. De erfelijkheid van hemochromatose	10
4. Klinische symptomen	14
5. Behandeling	18
6. Familiezaken	24
7. Verklarende woordenlijst	26



1

**Hemochromatose,
enkele feiten**

- Hemochromatose is een van de meest voorkomende genetische aandoeningen bij mensen van Europese afkomst, met een risico van ongeveer 1 op elke 200-500 personen.
- Een persoon met hemochromatose neemt, indien onbehandeld, te veel ijzer op uit de voeding. Dit overmatige ijzer kan zich ophopen in verschillende delen van het lichaam en schade veroorzaken bij volwassenen.
- Symptomen zoals vermoeidheid, buikpijn en gewrichtspijn kunnen optreden rond de leeftijd van 40 jaar. Maar het kan ook zijn dat een vroege ijzerstapeling helemaal geen symptomen veroorzaakt, zelfs als er al orgaanschade optreedt.
- Organen die door ijzerstapeling schade kunnen oplopen, zijn de lever, het hart, de alveesklier, gewrichten en de hypofyse/geslachtsorganen.
- IJzerstapeling kan worden opgespoord door eenvoudige bloedonderzoeken.
- De genetische aandoening hemochromatose kan ook worden vastgesteld door een bloedtest.
- Hemochromatose is gemakkelijk te behandelen. Overtollig ijzer wordt uit het lichaam verwijderd door bloed af te staan op dezelfde manier als bij een bloeddonatie in een bloedbank.
- Hemochromatose kan niet alleen met een dieet worden behandeld.
- Vroege diagnose en behandeling voorkomen complicaties en zorgen voor een normale gezondheid en levensverwachting.



2

Wat is en hoe ontdek je
hemochromatose?

Wat is hemochromatose?

Hemochromatose is een erfelijke genetische aandoening. Het wordt gekenmerkt door de ophoping van ijzer in de lever (ijzerstapeling) en hoge percentages van “transferrineverzadiging”, een maat voor het ijzergehalte in het bloed.

Veruit de meest voorkomende oorzaak van hemochromatose is een genetische variant in een enkel gen. Deze variant wordt *C282Y* genoemd en het gen heet *HFE*. Hemochromatose treedt alleen op als de *C282Y*-variant aanwezig is op beide kopieën van het *HFE*-gen (één geërfd van elke ouder). Bij mensen met een hoge transferrineverzadiging en aanwijzingen voor ijzerstapeling in de lever kan de diagnose van *HFE*-gerelateerde hemochromatose eenvoudig worden bevestigd door een genetische test die de *C282Y*-variant vaststelt.

Wat betekent ‘Transferrineverzadiging?’

In de bloedbaan wordt ijzer vervoerd door een molecuul genaamd ‘transferrine’, dat fungeert als een vrachtschip en ijzer naar plekken transporteert waar het nodig is. Op elk moment wordt het percentage transferrine dat ijzer draagt, aangeduid als ‘transferrineverzadiging’. Normaal gesproken is transferrine slechts voor ongeveer een derde van zijn capaciteit gevuld (of ‘verzadigd’), met andere woorden, de normale transferrineverzadiging is ongeveer 30%. Bij hemochromatose wordt er meer ijzer uit de voeding in de bloedbaan opgenomen. Dit extra ijzer wordt vervolgens door transferrine vervoerd, waardoor de transferrineverzadiging toeneemt en soms waarden van meer dan 100% kan bereiken.

Mijn transferrineverzadiging is 80%:

Betekent dit dat mijn lichaam bijna vol zit met ijzer?

Nee, het betekent simpelweg dat het systeem dat ijzer door je lichaam transporteert voor 80% van zijn capaciteit benut is. Het duurt jaren voordat bij een zeer hoge transferrineverzadiging er sprake is van ijzerstapeling in het lichaam, en nog langer voordat overtollig ijzer schadelijk wordt voor de organen en ziekten veroorzaakt.

Je kunt dus lange tijd een hoge transferrineverzadiging hebben zonder dat organen zoals de lever, de alvleesklier en het hart overbelast raken met ijzer. De transferrineverzadiging laat ons alleen zien dat er te veel ijzer wordt opgenomen.

Om na te gaan of overtollig ijzer zich in de organen heeft afgezet, moet je naast transferrineverzadiging ook het serum ferritine meten, omdat dit de hoeveelheid overtollig ijzer in de organen weerspiegelt. In combinatie met transferrineverzadiging kan ferritine zeer nuttige informatie geven over de mate van ijzerstapeling in het lichaam bij hemochromatose, mits er geen andere factoren zijn die de ferritinewaarden kunnen verhogen.

Bijvoorbeeld: als de transferrineverzadiging 80% is en het ferritine 50 µg/L, dan is er geen sprake van ijzerstapeling in het lichaam. Maar als het ferritine >1000 µg/L is, kan er sprake zijn van een aanzienlijke ijzerstapeling.

Ik heb verhoogde ferritinewaarden:

Betekent dit dat ik hemochromatose heb?

Niet per se, hoge ferritinewaarden in het bloed komen zeer vaak voor in de bevolking en zijn in de meeste gevallen **niet** het gevolg van ijzerstapeling. De meest voorkomende oorzaak van een verhoogde

ferritinewaarde is het metabool syndroom, dat wordt gekenmerkt door een verhoogd gewicht (vooral een grotere buikomvang), hoge bloeddruk, hoge bloedsuikerspiegels, verhoogde bloedlipiden (cholesterol, triglyceriden) en soms een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hart- of vaatziekten.

In deze situatie is de transferrineverzadiging meestal niet verhoogd. Andere veelvoorkomende oorzaken van verhoogde ferritinewaarden zijn ontstekingen en alcoholgebruik. In dergelijke gevallen zullen de ferritinewaarden dalen zodra de ontsteking afneemt of bij onthouding van alcohol.

Conclusie: een ijzerstapeling door hemochromatose wordt vermoed wanneer zowel de ferritinewaarde als de transferrineverzadiging verhoogd zijn.





3

De erfelijkheid van hemochromatose

Ik heb hemochromatose:

Heb ik deze aandoening geërfd van mijn ouders?

Ja, hemochromatose is een genetische aandoening en wordt geërfd van je ouders. Onze genen zijn gerangschikt op chromosomen, en we erven één chromosoom van elke ouder. Hierdoor hebben we twee kopieën van elk gen (één van elke ouder).

Om *HFE*-gerelateerde hemochromatose te hebben, moet een persoon de *C282Y*-variant in beide kopieën van het *HFE*-gen hebben. Dit betekent dat deze variant van beide ouders is geërfd. Dit type genetische aandoening, waarbij je twee kopieën van het variant-gen nodig hebt om de ziekte te ontwikkelen, wordt “autosomaal recessief” genoemd.

Mensen die de *C282Y*-variant in beide *HFE*-genen hebben, worden “homozygoot” voor de variant genoemd. Daarentegen worden mensen die de *C282Y*-variant slechts in één van hun *HFE*-genen hebben “heterozygoot” genoemd, of dragers. Je ouders kunnen homozygoot zijn voor de *C282Y*-variant, maar vaker zijn ze heterozygoot. In dat laatste geval hebben ze zelf geen hemochromatose.

Hoe beïnvloedt het hebben van twee kopieën van de *C282Y*-variant de ontwikkeling van ijzerstapeling?

De lever produceert een hormoon genaamd hepcidine, dat reageert op de ijzerbehoefte van het lichaam door de hoeveelheid ijzer die uit de voeding wordt opgenomen en in de bloedbaan wordt vrijgegeven, te reguleren. Als het lichaam bijvoorbeeld meer ijzer nodig heeft, worden de hepcidine-niveaus verlaagd en wordt er meer ijzer uit de voeding opgenomen. Als het lichaam echter te veel ijzer bevat, stijgen de hepcidine-niveaus en wordt de opname van ijzer beperkt.

Het *HFE*-gen speelt een belangrijke rol in hoe hepcidine reageert op de ijzerbehoefte van het lichaam. Wanneer de ijzerniveaus in het lichaam hoog zijn, werkt HFE als een ijzersensor en geeft het een signaal aan de lever om meer hepcidine te produceren, waardoor de ijzeropname vermindert. De *C282Y*-variant verhindert echter dat het HFE-eiwit goed functioneert, waardoor het zijn vermogen verliest om de productie van hepcidine te beïnvloeden.

Dit vormt geen probleem voor mensen met slechts één kopie van de *C282Y*-variant, omdat de tweede, normale kopie van het *HFE*-gen deze disfunctie kan compenseren. Maar als beide kopieën van het *HFE*-gen de *C282Y*-variant bevatten, faalt het ijzersensor mechanisme van HFE en blijft het lichaam te veel ijzer uit de voeding opnemen. Na verloop van tijd leidt dit tot een ophoping van ijzer in de lever en andere delen van het lichaam.

Is hemochromatose altijd *HFE*-gerelateerd?

Nee, in zeer zeldzame gevallen kan hemochromatose worden veroorzaakt door disfunctie van andere genen, zoals hemojuveline, transferrinereceptor 2 of hepcidine, die ook de productie of functie van hepcidine beïnvloeden. Deze zeldzame vormen van hemochromatose worden niet-*HFE*-gerelateerde hemochromatose genoemd.

Ze volgen meestal een autosomaal recessief overervingspatroon en zijn ernstiger, met symptomen die al op jonge leeftijd verschijnen. In het bijzonder worden de gevallen die verband houden met hemojuveline en hepcidine ook wel “juvenile hemochromatose” genoemd.

Wat, als ik het *C282Y/C282Y*-genotype heb maar geen ijzerstapeling?

Veel mensen met de *C282Y*-variant in beide kopieën van het *HFE*-gen (d.w.z. het *C282Y/C282Y*-genotype) ontwikkelen geen ijzerstapeling. Het is nog niet goed begrepen waarom sommige mensen met dit genotype ernstige ijzerstapeling en ziekte ontwikkelen, terwijl anderen dat niet doen. Niettemin verhoogt het *C282Y/C282Y*-genotype het risico op ijzerstapeling, en het is daarom belangrijk dat uw arts hiervan op de hoogte is en uw ijzerwaarden controleert. Als deze binnen de normale grenzen blijven, is geen verdere actie nodig.

Mijn genetische test toont *C282Y/H63D*: Heb ik hemochromatose?

Nee, *H63D* is een andere variant in het *HFE*-gen die zeer vaak voorkomt in de algemene bevolking en niet dezelfde afname van de functie van het gen veroorzaakt als de *C282Y*-variant. Mensen met compound heterozygotie zonder andere risicofactoren worden niet langer geïdentificeerd als *HFE*-gerelateerde hemochromatosepatiënten. Hoewel mensen met een *C282Y/H63D*-genotype enige toename in hun ijzerwaarden kunnen vertonen, vooral in combinatie met risicofactoren zoals overmatig alcoholgebruik, chronische leverziekte of metabool syndroom, worden hun ijzerwaarden meestal niet hoog genoeg om hemochromatose te veroorzaken.

Mensen met het *C282Y/H63D*-genotype hebben doorgaans geen ijzer-verlagende behandelingen met aderlatingen (de standaardbehandeling voor hemochromatose) nodig en krijgen meestal het advies om leverijzerstapeling te voorkomen door een gezonde levensstijl te handhaven.



4

Klinische
symptomen

Welke symptomen kan ik ervaren bij hemochromatose?

Als u *HFE*-gerelateerde hemochromatose heeft, kan het zijn dat u helemaal geen symptomen hebt, vooral als jongvolwassene. Symptomen verschijnen meestal na de leeftijd van 40 jaar (bij de man) en 50 jaar (bij de vrouw) en kunnen zeer uiteenlopend en aspecifiek zijn. Ze kunnen bestaan uit:

- Onverklaarbare chronische vermoeidheid
- Seksuele disfunctie (impotentie)
- Gewrichtspijn (vooral in de wijsvingers, middelvingers en enkels)
- Soms een abnormaal gebruide huidskleur (hoewel dit geen vroeg symptoom is)

In de meest gevorderde of ernstige vormen van hemochromatose kunnen andere problemen optreden, zoals:

- Diabetes
- Hartschade (hartritmestoornissen, kortademigheid bij inspanning)
- Leverproblemen (zoals een vergrote lever en aanwijzingen van leverschade bij laboratoriumonderzoek)

In zeldzame gevallen van niet-*HFE*-gerelateerde hemochromatose (bijv. juveniele hemochromatose) kunnen patiënten deze ernstigere symptomen al in de adolescentie vertonen.

Ik ben vroeg gediagnosticeerd en behandeld, loop ik nog risico op complicaties?

Als u vroeg werd gediagnosticeerd, voordat er onomkeerbare schade aan organen zoals de lever, alvleesklier of het hart optrad, en

als u veilige ijzerniveaus handhaaft door regelmatige bloeddonaties of aderlatingen, kunt u in principe een gezond leven leiden zonder complicaties door ijzerstapeling.

Het is echter belangrijk om uw ijzerniveaus gedurende uw hele leven te blijven controleren. De enige complicatie die niet effectief kan worden behandeld door aderlating is gewrichtsaandoeningen (zoals artrose). Als dit optreedt, moet het afzonderlijk worden beoordeeld en behandeld.







5

Behandeling

Hoe werkt het verwijderen van bloed door aderlatingen om het opgeslagen ijzer uit het lichaam te verwijderen?

Ons lichaam bevat ongeveer 5 liter bloed. Het beenmerg is verantwoordelijk voor de aanmaak van bloed, en ijzer is een essentiële voedingsstof voor dit proces. Rode bloedcellen hebben een levensduur van slechts 3 maanden, waardoor voortdurend nieuwe bloedcellen worden aangemaakt om de oude te vervangen.

Wanneer rode bloedcellen via aderlating worden verwijderd (op dezelfde manier als bij een bloeddonatie), verhoogt het beenmerg de productie van nieuwe rode bloedcellen om dit verlies te compenseren. Voor dit proces wordt ijzer uit de opslag in de lever verplaatst naar het beenmerg, waar het wordt gebruikt om nieuwe rode bloedcellen te maken.

Bij hemochromatose kunnen de rode bloedcellen die door aderlating worden verwijderd gemakkelijk worden vervangen zolang er een overschot aan ijzer in de lever aanwezig is. Dit proces kan herhaald worden totdat al het overtollige ijzer uit de lever is verdwenen.

Zijn aderlatingen de enige behandeling voor hemochromatose?

Ja, op dit moment is de geaccepteerde behandeling voor hemochromatose het verlagen van het ijzergehalte door middel van aderlatingen. Na de diagnose van hemochromatose bestaat de behandeling uit twee fasen:

1. Onttrekkingsfase: In deze eerste fase worden aderlatingen (flebotomieën) intensief uitgevoerd (meestal wekelijks) om overtollig ijzer zo snel en veilig mogelijk uit de organen te verwijderen. Deze fase

kan enkele maanden tot jaren duren, afhankelijk van de ernst van de ijzerstapeling. Sommige ziekenhuizen bieden een alternatieve behandelingsoptie genaamd “erythrocytaferese”, waarbij alleen rode bloedcellen (en niet het volledige bloed) worden verwijderd. Dit kan het aantal benodigde aderlatingen voor ijzeronttrekking verminderen en kan de voorkeur hebben van mensen met een bijzonder hoge ijzerbelasting. Deze behandeling is echter niet in alle ziekenhuizen beschikbaar.

2. Onderhoudsfase: Zodra de ijzerverwijdering is bereikt en de ijzerniveaus binnen het normale bereik liggen, worden aderlatingen bij de meeste patiënten op een regelmatige maar minder intensieve basis voortgezet (2-6 keer per jaar) om nieuwe stapeling van ijzer te voorkomen.

Dieetadviezen

Naast aderlating wordt mensen met hemochromatose aangeraden om een gezond en voedzaam dieet te volgen. Over het algemeen kunnen zij eten wat ze willen, maar ze moeten vermijden:

- Voedingsmiddelen verrijkt met ijzer
- IJzer- en vitamine C-supplementen
- Overmatige consumptie van rood vlees en alcohol

Vruchtensappen, vooral citrusvruchten, kunnen het beste met mate worden geconsumeerd en niet in combinatie met andere voedingsmiddelen. Deze voedingsrichtlijnen zijn bedoeld om de opname van ijzer uit de darm te verminderen, maar moeten nooit worden beschouwd als een alternatief voor aderlating. Door een overmatige ijzerinname te vermijden, kan het aantal noodzakelijke aderlatingen mogelijk iets worden verminderd.



Voedingsmiddelen om te vermijden

Vanwege een verhoogd risico op infectie door de schadelijke bacterie *Vibrio vulnificus* moeten mensen met hemochromatose het eten van rauwe of onvoldoende verhitte zeevruchten vermijden (vooral in subtropische gebieden) en contact tussen open wonden en zeewater voorkomen. Deze voorzorgsmaatregelen gelden met name in de ontrekkingsfase, maar niet in de onderhoudsfase bij een normale transferrineverzadiging.

Toekomstige behandelingen

Recente vooruitgang in de kennis over de regulatie van ijzeropname heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe experimentele medicijnen die momenteel in klinische proeven worden getest. In de toekomst kunnen deze medicijnen mogelijk nieuwe behandelingsopties bieden voor hemochromatose door de opname van ijzer uit voedsel te verminderen. Op dit moment zijn deze medicijnen echter nog niet goedgekeurd voor gebruik.

Waar kan ik mijn aderlating laten uitvoeren?

Uw huisarts of de specialist naar wie u bent doorverwezen zal een behandelplan opstellen. Aderlaten is een gestandaardiseerde procedure die door elke arts of verpleegkundige met voldoende ervaring kan worden uitgevoerd in een ziekenhuis of medisch centrum.

Als u complicaties heeft die verband houden met hemochromatose, kan het verstandig zijn een specialist (zoals een internist/hematooloog of mdl-arts) te raadplegen.

In Nederland kunt u bloed doneren via een bloedtransfusiedienst, mits u voldoet aan de algemene acceptatiecriteria voor bloeddonatie. Uw bloed kan worden gebruikt voor transfusie, zoals goedgekeurd door de Raad van Europa. Uw behandelaar moet u wel elk jaar aanmelden als donor.

Hoe weet ik of mijn behandeling werkt?

U moet uw ijzerniveaus regelmatig laten controleren in overleg met uw arts. De serum ferritinespiegel is de beste maat voor de hoeveelheid ijzer in het lichaam.

Zodra uw serum ferritine door intensieve behandeling is verlaagd tot een veilig niveau ($< 100 \mu\text{g/L}$), is het belangrijk om veilige niveaus te handhaven door regelmatige aderlatingen of bloeddonaties. Voor mannen wordt een maximum van $300 \mu\text{g/L}$ en voor vrouwen een maximum van $200 \mu\text{g/L}$ aanbevolen.

Tijdens de behandeling moeten uw bloedwaarden, zoals uw hemoglobinegehalte, binnen het normale bereik blijven. De enige fase waarin ze kunnen dalen, is aan het einde van de intensieve behandeling. Als uw hemoglobinegehalte onder de referentiewaarde daalt, kan uw arts uw flebotomieschema moeten aanpassen om bloedarmoede te voorkomen.

Ik bevind me nu in mijn onderhoudsfase en mijn transferrineverzadiging is teruggekeerd naar 80%:

Betekent dit dat mijn lichaam weer teveel ijzer bevat?

Nee, je transferrineverzadiging kan hoog blijven, zelfs wanneer je serum ferritineniveau laag is. Dit betekent niet dat je een ijzeroverbelasting in het lichaam hebt. Zoals hierboven vermeld, vertelt de transferrineverzadiging ons alleen dat er te veel ijzer wordt opgenomen vanwege je genetische aandoening. In Nederland proberen we de transferrinewaarde te verlagen tot onder 70%. Bij sommige patiënten lukt dat niet omdat de transferrineverzadiging pas sterk daalt vlak voordat er bloedarmoede ontstaat. In die gevallen wordt een wat hogere transferrinewaarde geprefereerd boven bloedarmoede. Momenteel is er geen sterk klinisch of wetenschappelijk bewijs om streefwaarden voor transferrineverzadiging aan te bevelen.



6

Familiezaken

Welke familieleden moet ik informeren en hoe ga ik dat doen?

Als je hemochromatose hebt, zijn de familieleden met het hoogste risico om de aandoening te hebben je broers en zussen. Je zou hen moeten informeren over je diagnose en hen aanmoedigen om zich te laten testen.

In sommige gevallen kan het ook passend zijn om je ouders te testen, hoewel zij een lager risico hebben. De leeftijd en de algemene gezondheid van je ouders moeten zorgvuldig worden overwogen voordat dit wordt uitgevoerd.

Je kinderen hebben ook een lager risico, maar het wordt aanbevolen dat, wanneer ze in staat zijn om daarvoor toestemming te geven (vanaf 18 jaar), zij ook getest worden. Bij het overwegen van het risico voor de kinderen bieden sommige artsen aan om de partner van de patiënt (d.w.z. de andere ouder van het kind) te testen. Als hij/zij de hemochromatosevariant niet draagt, zijn hun kinderen niet in gevaar, maar zullen ze wel drager zijn. Als het kind nog steeds als risicovol wordt beschouwd, wordt aanbevolen dat het getest wordt zodra het in staat is om hiervoor toestemming te geven.



7

Verklarende woordenlijst

Wat sommige woorden betekenen

- **HEMOCHROMATOSE**
Komt van de Griekse termen “haemo” (bloed) en “chroma” (kleur); verwijst naar de kleurveranderingen die geassocieerd worden met ijzeraccumulatie in het lichaam.
- **CHROMOSOOM**
Draadachtige structuur binnen de kern van cellen, die genetische informatie draagt.
- **GEN**
Eenheid van erfelijke informatie, die een vaste plaats op een chromosoom inneemt.
- **HFE GEN**
Gen dat het HFE-eiwit codeert, dat een cruciale rol speelt in het ijzermetabolisme.
- **GENOTYPE**
Genetische samenstelling van een organisme (de samenstelling in DNA).
- **FENOTYPE**
Waarneembare expressie van een genotype. In wezen de “ziekte” of aandoening veroorzaakt door een genetische variant.
- **FERRITINE**
Eiwit waarmee ijzer wordt opgeslagen in organen en weefsels
- **TRANSFERRINE**
Eiwit waarmee ijzer in het bloed wordt getransporteerd
- **HEPCIDINE**
Eiwit hormoon, geproduceerd in de lever, waarmee de ijzeropname in de darm wordt geregeld
- **FLEBOTOMIE**
Ander woord voor aderlating