

De betekenis van de hemochromatosegenmutatie voor de diagnose hemochromatose¹

D.W. SWINKELS²

Primaire hemochromatose, ook wel hereditaire hemochromatose (HH) genaamd, is een erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door een 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 en organen waardoor deze beschadigd raken en een deel van hun functies kunnen verliezen (1, 2).

Het klinisch beeld van hemochromatose is divers. De medicus moet alert zijn op het ziektebeeld hemochromatose bij chronische vermoeidheid, artralgieën en artrose, infertiliteit en impotentie, hartritmestoornissen, decompensatio cordis, diabetes mellitus, hepatomegalie, splenomegalie en afwijkende leverfuncties. De kans dat hemochromatose de oorzaak is van deze symptomen wordt groter indien deze lang voortduren terwijl de oorzaak onverklaard blijft (1).

Omdat men (nog) onvoldoende gewend is om hemochromatose op te nemen in de differentiële diagnose, wordt het ziektebeeld helaas vaak in een laat stadium onderkend. Ten onrechte, want primaire hemochromatose is geen zeldzame aandoening en zelfs de meest voorkomende autosomaal recessieve ziekte bij personen van Noord-Europese afkomst: de prevalentie voor het dragerschap is 10 tot 15% en bedraagt 0,25-0,50% voor homozygote personen met HH. Hoeveel van de homozygote personen ook daadwerkelijk de ziekte ontwikkelen wordt in de literatuur zeer wisselend opgegeven (1-70%) (3, 4, 5). De kans is aanwezig dat door het laat stellen van de diagnose de orgaanschade irreversibel is geworden (1, 2).

In 1996 werden twee puntmutaties beschreven in het hemochromatose (HFE)-gen, gelegen op de korte arm van chromosoom 6 (6). Bij de zogenaamde Cys282Tyr-mutatie wordt in positie 282 het aminozuur cysteïne vervangen door tyrosine. Bij 64-100%

van de patiënten van Europese afkomst met het klinische beeld van primaire hemochromatose wordt deze mutatie in homozygote vorm gevonden (1, 6-8). Bij de His63Asp-mutatie is het 63e aminozuur (histidine) vervangen door aspartaat. De aanwezigheid van deze His63Asp-mutatie in hetzelfde gen in het ene chromosoom, in combinatie met de Cys282Tyr-mutatie op het andere chromosoom ("compound" heterozygotie), komt voor bij ongeveer 5% van de van origine Noord-Europese patiënten (6-8). Er is sprake van HFE-gerelateerde hemochromatose indien de ijzerstapeling in de weefsels geassocieerd is met homozygotie van de Cys282Tyr-mutatie of Cys282Tyr-His63Asp-"compound" heterozygotie. Bij patiënten met HH komen homozygotie van de Cys282Tyr-mutatie en "compound" heterozygotie respectievelijk ongeveer 4000 en 30 maal vaker voor dan bij gezonde controles (8). IJzerstapeling is bij patiënten met een "compound" heterozygotie doorgaans milder dan bij Cys282Tyr-homozygote patiënten.

Bij de diagnostiek van primaire hemochromatose kunnen drie fases worden onderscheiden (1, 9, 10).

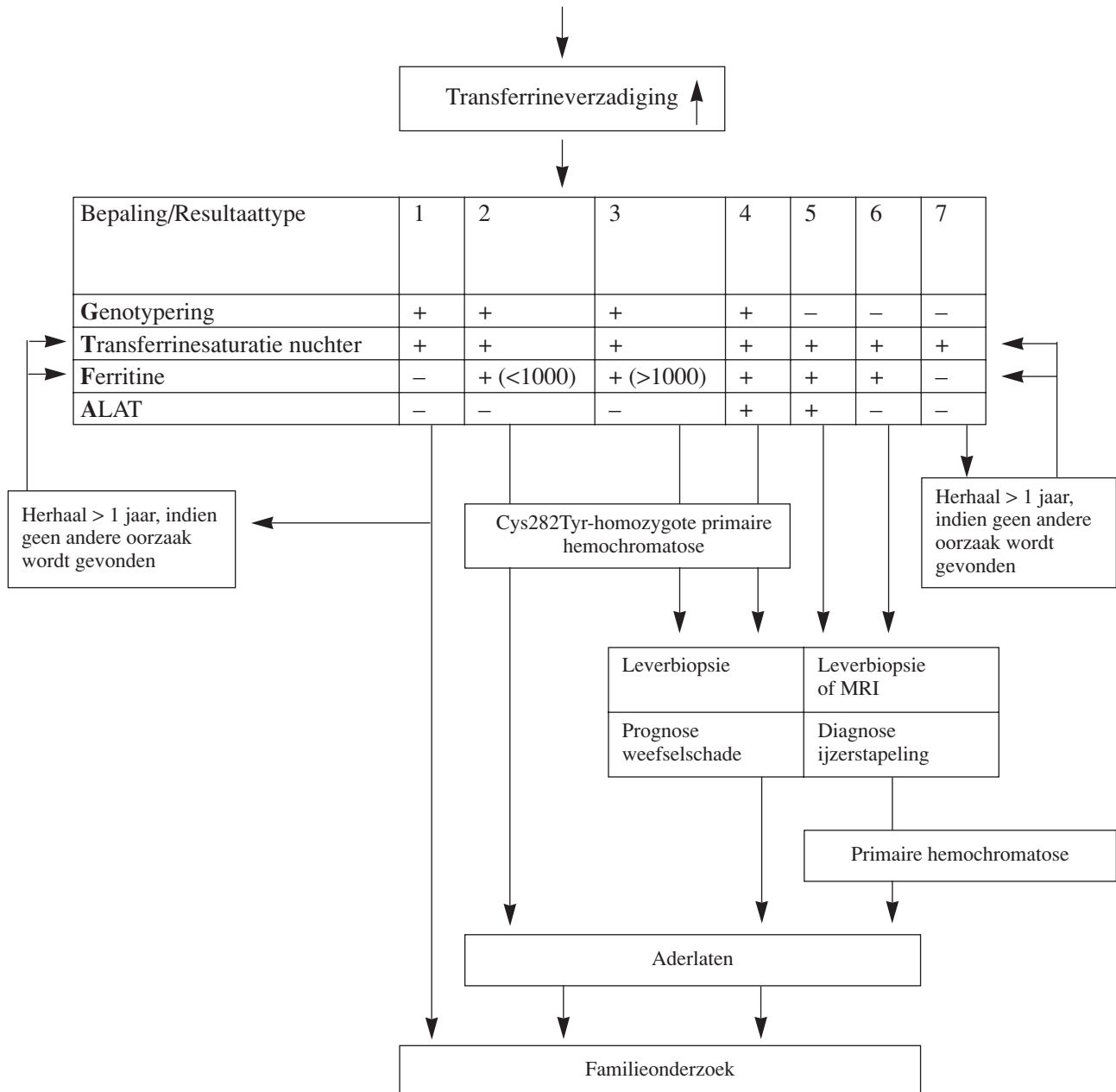
Eerste fase

In eerste instantie wordt bij alle patiënten waarbij op grond van de klinische presentatie, of bij toeval gevonden "verdachte" laboratoriumuitslagen, een vermoeden van hemochromatose bestaat onderzoek gedaan naar ijzerstapeling. Een patiënt met een bij herhaling gevonden verhoogde transferrineverzadiging (> 45%) én een te hoog serumferritine (> 280 µg/l) en een normaal hemoglobinegehalte heeft waarschijnlijk een primaire hemochromatose (Figuur 1) (1, 11).

¹ Dit artikel maakt deel uit van de "Richtlijnen diagnostiek en behandeling primaire hemochromatose". Een concept van deze richtlijn wordt u binnenkort per mail toegestuurd. Wij verzoeken u het concept op de conferentieruimte van de NVKC-website te becommentariëren. Uw commentaar zal in de werkgroep worden besproken en indien relevant bevonden in de eindversie van de richtlijn worden opgenomen. Deze eindversie zal aan het Bestuur van de NVKC ter accordering worden voorgelegd.

² Namens de werkgroep richtlijnen "hemochromatose" van de commissie richtlijnontwikkeling van de NVKC: dr. A. Castel, Klinisch Chemicus (KC), Ziekenhuis Bronovo Den Haag; mw.dr. C. Cobbaert, KC, Amphia Ziekenhuis Breda; dr. R. Dinkelaar, Arts Klinische Chemie (AKC), Albert Schweitzer Ziekenhuis Dordrecht; dr. J. ten Kate, KC, Maaslandziekenhuis Sittard; dr. R. Niessen, KC, Rijnlandziekenhuis Leiderdorp; dr. R. Slingerland, KC, Isalaklinieken Zwolle; dr. H. Storm, KC, Stichting KCL Leeuwarden; mw. dr. D. Swinkels, KC en AKC, UMC St Radboud, Nijmegen (voorzitter en secretaris); dr. F. Zuijderhoudt, KC, Stichting Deventer Ziekenhuizen, Deventer.

Patiënt met bij primaire hemochromatose passende klachten



Figuur 1. Beslisboom diagnostiek primaire hemochromatose bij symptotische patiënten van Noord-Europese afkomst. G +: Cys282Tyr-homozygotie; G -: alle HFE-genotypen, exclusief Cys282Tyr-homozygotie; T +: >45% (premenopausale vrouwen) en >50% (mannen en postmenopausale vrouwen); F +: > bovengrens referentiewaarde laboratorium. Indien niet bekend >280 µg/l; A +: >2x bovengrens referentiewaarde en/of hepatomegalie.

Tweede fase

Bij deze patiënt dient vervolgens de diagnose primaire hemochromatose te worden bewezen. Tot voor kort gold de leverbiopsie als de gouden standaard in de diagnostiek van hemochromatose. Sinds de "ontdekking" van het hemochromatosegen wordt HH waar mogelijk bevestigd aan de hand van de uitslag van de DNA-test. Er ontstaan daarbij 3 mogelijke situaties.

1. De patiënt is homozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie. Dit bevestigt de diagnose hemochromatose. Er is sprake van een HFE-gerelateerde hemochromatose.
2. De patiënt is "compound" Cys282Tyr-His63Asp-

heterozygoot of alleen heterozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie. Omdat beide genotypen zelden leiden tot een biochemische én symptotische ijzerstapeling dient hier gezocht te worden naar andere cofactoren van ijzerstapeling.

3. De patiënt heeft geen Cys282Tyr-mutatie. Dit maakt de diagnose primaire hemochromatose minder waarschijnlijk maar sluit deze niet uit.

De uitslag van de genetische test is dus van belang voor de bevestiging van de diagnose van een Cys282Tyr-homozygote (HFE-gerelateerde) primaire hemochromatose. Daarnaast vormt de uitslag van de test een indicatie voor het uitvoeren van genetisch familieonderzoek (1, 10).

Als de patiënt niet homozygoot is voor de Cys282Tyr-mutatie blijft leverbiopsie, net als voor de ontdekking van het HFE-gen, essentieel voor het stellen van de definitieve diagnose. Daarnaast blijft een leverbiopsie geïndiceerd om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen in die gevallen waar er gedacht wordt aan bijkomende pathologie zoals virale hepatitis en alcoholabusus, onafhankelijk van het genotype. Als alternatief voor het diagnostisch leverbiopt kan in daartoe gespecialiseerde centra ook met niet-invasieve beeldvormende technieken als bijvoorbeeld MRI (*magnetic resonance imaging*) een betrouwbare indruk worden verkregen van de hoeveelheid ijzer in de lever (12, 13).

Sinds de ontdekking van het HFE-gen is in veel gevallen de leverbiopsie dus niet meer essentieel voor het stellen van de diagnose hemochromatose, maar nog wel om de prognose vast te stellen. Een leverbiopt is derhalve ook geïndiceerd als er verdenking bestaat dat zich een aanzienlijke hoeveelheid ijzer in de organen heeft gestapeld, om vast te stellen of er reeds een fibrose of cirrose bestaat. Als criterium kan men onder meer aanhouden een serumferritineconcentratie van >1000 µg/l. Een Frans-Canadees onderzoek heeft immers laten zien er dat er slechts zelden leverfibrose aanwezig is bij patiënten homozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie én zonder hepatomegalie, met normale transaminasewaarden, én een ferritineconcentratie in het bloed kleiner dan 1000 µg/l, die jonger zijn dan 35 jaar en bij wie geen risicofactoren gevonden worden zoals een virale hepatitis of alcoholabusus (14). Men dient te weten of er reeds een (ernstige) fibrose of levercirrose bestaat omdat alleen onder die omstandigheden een kans van 15% bestaat op het ontstaan van een primair levercelcarcinoom (hepatoma).

Derde fase

In de derde fase vindt bij eerstegraadsverwanten van een indexpatiënt met primaire hemochromatose evaluatie van het hemochromatoserisico plaats. Deze evaluatie wordt uitgevoerd aan de hand van de ijzerparameters in het bloed en in geval van HFE-gerelateerde hemochromatose ook aan de hand van HFE-genotypering (1, 10).

Literatuur

1. Swinkels DW, Marx JJM. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1404-1408.
2. Gezondheidsraad: Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999, publicatie 1999/21.
3. Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for haemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials. *J Med Screen* 1996; 3: 178-184.
4. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
5. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845 G to A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutations in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211-218.
6. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
7. Risch N. Haemochromatosis, HFE and genetic complexity [letter]. *Nat Genet* 1997; 17: 375-376.
8. Burke W, Imperatore G, McDonnell SM, Baron RC, Khoury MJ. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Genetics in Medicine* 2000; 2: 271-277.
9. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis, *J Hepatol* 2000; 33: 485-504.
10. Brissot P, Guyader D, Loréal O, Lainé F, Guillygomarc'h A, Moirand R, Deugnier Y. Clinical aspects of haemochromatosis. *Transfusion Science* 2000; 193-200.
11. Swinkels DW, Marx JJM. Welke parameters (ferritine, transferrine) moet men hanteren bij de follow-up van hemochromatose? Welke waarden zijn na te streven bij behandeling? *Internisten Vademecum* 1999: 17.
12. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, David A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212: 227-234.
13. Kreeftenberg jr. HG, Mooyaart L, Huizenga JR, Sluiter WJ, Kreeftenberg HG. Quantification of liver iron concentration with magnetic resonance imaging by combining T1-, T2-weighted spin echo sequences and a gradient echo sequence. *Neth J Med* 2000; 56: 133-137.
14. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, David V, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 929-936.