

Onbegrepen refractaire ijzergebreksanemie: vijf klinische casussen

E.C. van DONGEN-LASES¹, K.L. van ROOIJEN¹, M. KOOPMAN², R.A.P. RAYMAKERS³, P.P.T. BRONS⁴
en D.W. SWINKELS¹

De moleculaire geneeskunde biedt nieuwe mogelijkheden op het gebied van de ijzerhomeostase. In de laatste decaden zijn nieuwe mechanismen ontdekt, zoals de rol van het ijzerregulerende eiwit hepcidine en genen die coderen voor verschillende transporteiwitten (1-3). Deze nieuwe inzichten hebben onze kennis van de verschillende defecten in het ijzermetabolisme en ook de diagnostische benaderingen van deze defecten veranderd. Het doel van dit onderzoek was het ontrafelen van de pathogeniciteit van tot nu toe onbegrepen refractaire ijzergebreksanemie in vijf patiënten.

Patiënten

Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten van de belangrijkste ijzerparameters gemeten bij de vijf patiënten. De vijf patiënten vertonen opvallende overeenkomsten. Alle vijf patiënten zijn jonge kaukasische vrouwen met microcytaire anemie. Ze presenteren zich met lage serumijzerconcentraties en normale ferritinewaarden. In alle vijf patiënten was orale ijzersuppletie niet effectief. Intramusculaire of intraveneuze toediening van ijzer resulteerde daarentegen in een stijging van de hemoglobine- en MCV-waarden tot lage en laagnormale waarden en verhoogde ferritinewaarden, maar de serumijzerconcentraties bleven laag. Tijdens deze therapie werden zowel normale als verhoogde urinehepcidinewaarden gevonden. Het beenmerg liet naast ijzergebrek geen andere afwij-

kingen zien. De ijzerkinetiekstudies toonden een lage orale ijzeropname en een verminderde inbouw tijdens erythropoïese. Verder hebben drie van de vijf patiënten familieleden met anemie. Alle bekende oorzaken van ijzergebreksanemie zijn uitgesloten.

Hypotheses

Gezien de mogelijkheid dat de vijf jonge patiënten met tot nu toe onbegrepen refractaire ijzergebreksanemie lijden aan een erfelijke afwijking, veronderstellen wij dat het defect in de ijzerhomeostase van deze patiënten een genetisch onderliggend mechanisme heeft. Waarschijnlijk leiden één of meer mutaties in de ijzerregulerende genen tot een defect in het ijzertransport door enterocyten en secretie van hepcidine. Ook een defecte inbouw van het ijzer in het hemoglobine in de erythrocyten is mogelijk.

Omdat alle patiënten een duidelijk betere respons vertonen op intraveneuze of intramusculaire ijzertoediening dan orale suppletie, vermoeden wij dat het probleem van ijzergebreksanemie zijn oorsprong kan hebben in de opname van ijzer in de darm. Er zijn verschillende eiwitten en transporters die een belangrijke rol spelen in het ijzertransport door de duodenale enterocyten (figuur 1). Wij veronderstellen dat een defect in de genen die coderen voor DMT1, HCP1, DcytB, ferroportine, hephaestine en ceruloplasmine verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor een defect in het ijzertransport van de darm naar het bloed. Deze genetische mutaties zouden de refractaire ijzergebreksanemie kunnen verklaren en ook de goede respons op intraveneuze of intramusculaire ijzersuppletie bij onze patiënten.

Afdeling Klinische Chemie¹, Hematologie³ en Kindergeneeskunde⁴, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen en Wilhelmina Kinderziekenhuis², Utrecht

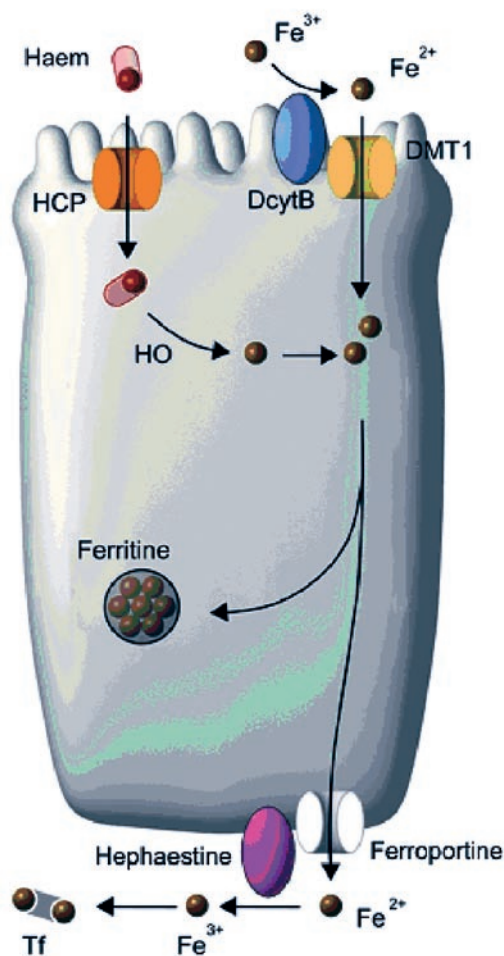
Tabel 1. Resultaten ijzerparameters

Patiënt (geboortejaar)	A (1968)	B (1968)	C (1972)	D (2003)	E (1991)
Leeftijd bij presentatie	4 m	30 j	neonaat	2 j	4 j
Hemoglobine (mmol/l)	4,3	5,9	5,4	4,3	4,4
MCV (fl)	54	73	76	54	65
IJzer (µmol/l)	5	2	5	3	4
Ferritine (µg/l)	–	–	–	43	44
IV- of IM-therapie					
Hemoglobine (mmol/l)	6,7	7,6	7,6	5,3	8,1
MCV (fl)	76	83	82	61	75
IJzer (µmol/l)	–	8	9	3	9
Ferritine (µg/l)	410	428	250	115	393
Urinehepcidine	5,18	12,60	1,95	0,71	14,80

(Mega-intensiteit / mmol creatinine)* (tijdens therapie)

*Referentiewaarden urinehepcidine: 0,09 - 2,97 Mega-intensiteit / mmol creatinine

Een ander probleem, naast dat van de ijzeropname in het duodenum, is dat het beenmerg een beperkte capaciteit blijkt te hebben om het ijzer effectief in te bouwen in het hemoglobine in de erythrocyten. De ijzerkinetiekstudies laten een gedeeltelijke respons in het beenmerg zien, terwijl bij anemie een zeer effectieve inbouw verwacht zou worden. De differentiële diagnose bestaat uit genetische defecten in het ijzertransport, opslag en regulatie eiwitten van de erythrocyt (en defecten in de heemsynthese of heemregulatie). Defecten zouden kunnen voorkomen in de genen die coderen voor glutaredoxine 5, mitoferrine, 'six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3' (Steap 3), DMT1 en 'feline leukemia virus subgroup C cellular receptor 1' (FLVCR).



Figuur 1. IJzertransport door de duodenale enterocyt. IJzer in voedsel komt voor in een anorganische vorm (Fe^{3+}) of in hemoglobine of myoglobine. Fe^{3+} in oplosbare ijzercomplexen wordt gereduceerd tot Fe^{2+} door duodenaal cytochroom B (DcytB) in de borstelzoon en wordt de enterocyt in getransporteerd met de dimetaaltransporter 1 (DMT1). Na enzymatische vertering van hemoglobine en myoglobine in het darm-lumen wordt heem door het celtransportproteïne voor heem, 'haem carrier protein' (HCP), de enterocyt in getransporteerd. In de enterocyt wordt heem gedegradeerd door hemoxygenase (HO) en komt Fe^{2+} vrij. Vervolgens wordt het ijzer opgeslagen als ferritine of over de basolaterale membraan naar de circulatie getransporteerd. Dit transport wordt gemedieerd door de ijzerexporter ferroportine, waarna Fe^{2+} tot Fe^{3+} geoxideerd wordt door hephaestine, een membraangebonden multikoperoxidase, vergelijkbaar met ceruloplasmine. Dit versnelt de binding aan transferrine (Tf) (3).

Bovendien vertoonden de ijzerkinetiekstudies een afwijkende verdeling van het ijzer in het lichaam. Veel van het toegediende ijzer blijft in de macrofagen in plaats van het beenmerg volledig te voorzien. Deze bevinding correspondeert met de relatief hoge hepcidinwaarden gemeten bij de vijf patiënten. Hepcidine veroorzaakt het vasthouden van ijzer in de macrofagen en remt de opname van ijzer in de darm (figuur 2) (3, 4). Hepcidine wordt afgegeven door de lever in geval van een ernstige infectie of sepsis. De vijf patiënten vertonen geen tekenen van infectie of inflammatie, terwijl de hepcidinwaarden onverwacht hoog waren. Dit suggereert een defect in de hepcidinregulatie in de afwezigheid van de normale triggers voor hepcidine-secretie. De regulatie van hepcidine is complex en tot nu toe onvoldoende opgehelderd.

Methoden

De diagnostische strategie voor patiënten die zich presenteren met refractaire ijzerebreksanemie bestaat uit verschillende laboratorium-bloedtesten, endoscopie, fecale occultbloedtesten, beenmergonderzoek en ijzerkinetiekstudies. Door de nieuwe ontwikkelingen in de ijzerhomeostase, kunnen de meting van urinehepcidinwaarden (5, 6) en genetische analyse toegevoegd worden aan deze lijst.

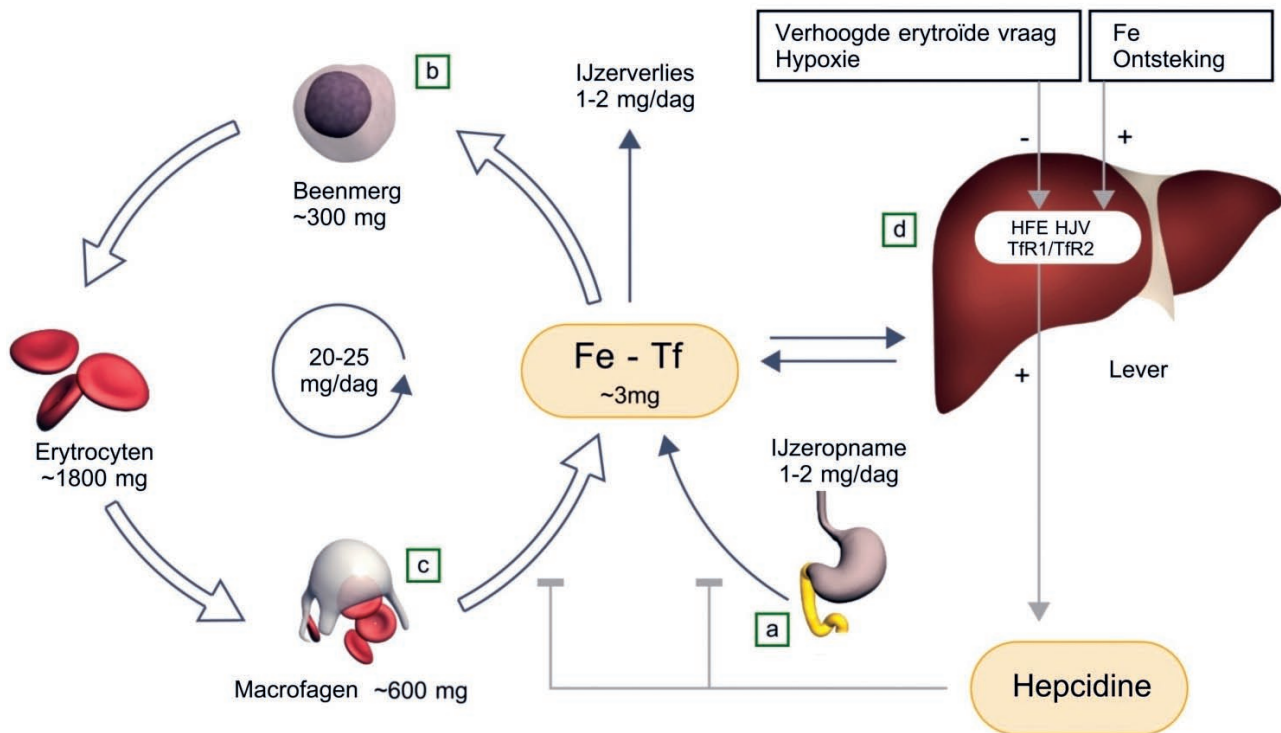
Resultaten

De resultaten van de urinehepcidinmetingen zijn weergegeven in tabel 1. Sequencing van de genen DMT1, HCP1, DcytB en ferroportine onthulden enkele mutaties en polymorfismen. Echter, alle geïdentificeerde mutaties en polymorfismen waren niet pathogeen en vormden derhalve geen verklaring voor het klinisch en biochemisch beeld van de vijf patiënten.

Conclusie

Dit artikel beschrijft vijf jonge vrouwelijke patiënten met een opvallende overeenkomstige klinische en biochemische presentatie van tot nu toe onbegrepen refractaire ijzerebreksanemie. Om een mogelijk moleculair defect te vinden werden verschillende nieuw ontdekte kandidaatgenen gesequenced. Geen functionele mutaties werden gevonden. De bevindingen kunnen daarentegen wel waardevol zijn voor de ontwikkeling van toekomstige diagnostische strategieën voor patiënten die zich presenteren met refractaire ijzerebreksanemie.

Ondanks dat er veel nieuwe kennis is op het gebied van de ijzerhomeostase en er vooruitgang wordt geboekt met betrekking tot diagnostische strategieën, is het van belang om meer van het complexe netwerk van de ijzerregulatie te ontrafelen, met name voor wat betreft de genetische predisponerende en modulerende factoren en de bijdrage van deze factoren aan het fenotype van de patiënten met ijzerebreksanemie en/of anemie van de chronische ziekte. Het is belangrijk om het genetische en biochemische onderzoek naar hepcidine en de ijzerregulatie in het algemeen te continueren. Enerzijds om meer kennis over deze zaken te verkrijgen en anderzijds om een passend klinisch advies te geven aan patiënten die lijden aan ijzerebreksanemie en/of anemie van de chronische ziekte.



Figuur 2. Schematische weergave van de ijzerstofwisseling: Hepcidine wordt afgescheiden door de lever en houdt de plasma-ijzerconcentratie in evenwicht door de ijzerexport vanuit de duodenale enterocyten en de reticulo-endotheliale macrofagen, die wordt verzorgd door ferroportine, te remmen. Hierdoor leidt een toename in de hepcidineproductie tot een afname in de plasma-ijzerconcentratie. Expressie van hepcidine wordt gereguleerd door de ijzerconcentratie in de hepatocyten, inflammatoire stimuli, de erythroïde ijzervraag en hypoxie. Bij deze verschillende regulatiewegen is de expressie van de genen hemochromatose (HFE), hemojuveline (HJV) en transferrinereceptoren (TfR) betrokken (3).

In dat kader zullen wij dan ook de komende jaren met name als partner binnen het 'European network dedicated to rare anemia's' (ENERCA) voor wat betreft de 'zeldzame aandoeningen van het ijzermetabolisme' onze activiteiten op het gebied van diagnostiek, kennisverspreiding en advisering onder professionals en patiënten verder uitbreiden.

Referenties

1. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: Genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006; 52: 950-68.
2. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 93-100.
3. Bergmans JPH, Kemna EHJM, Janssen MCH, Jacobs EMG, Stalenhoef AFH, Marx JJM, Swinkels DW. Hereditaire hemochromatose: nieuwe genen, nieuwe ziekten en hepcidine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1121-7.
4. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology* 2006: 29-35.
5. Kemna E, Tjalsma H, Laarakkers C, Nemeth E, Willems H, Swinkels D. Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry. *Blood* 2005; 106: 3268-70.
6. Kemna EHJM, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: Analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem* 2007; 53: 620-8.