

Anemie op basis van stoornissen in de ijzerstofwisseling en heemsynthese

Auteur: Natasja Dors, Albertine Donker

Datum: juli 2019

Inleiding

Anemie op basis van een genetische stoornis in de ijzerstofwisseling of haemsynthese is zeldzaam (case-reports). In de afgelopen jaren is er steeds meer bekend geworden over de pathofysiologie en zijn ook genetische afwijkingen gevonden, waardoor ziektebeelden geclassificeerd kunnen worden en er ook zo mogelijk behandeld kan worden.¹

Pathofysiologie

De belangrijkste cellen betrokken bij het ijzermetabolisme zijn de enterocyt, de hepatocyt, de macrofaag en de erytroïde voorlopercel. Deze cellen spelen een rol bij de ijzeropname in de darm, een efficiënt hergebruik van ijzer uit de macrofagen en gereguleerde opslag van ijzer in het reticulo-endotheliale systeem en de lever en gebruik van ijzer voor de heemsynthese voor inbouw in het hemoglobine molecuul.²

Op alle niveaus kan er sprake zijn van een stoornis: bij opname van ijzer in de enterocyt, transport van ijzer van enterocyt naar circulatie, de regulatie van hepcidine (het ijzerregulerend hormoon, de export van ijzer van macrofaag naar de circulatie en vervolgens de erythroblasten en de inbouw van ijzer in heem.

Hepcidine

Hepcidin is het centrale regulerende molecuul van de systemische ijzer homeostase. Het is een 25-aminozuur peptide hormoon dat hoofdzakelijk wordt geproduceerd en afgescheiden door de hepatocyten en door de nieren wordt uitgescheiden. Door te binden aan de cellulaire ijzer exporter ferroportin en daarmee de internalisatie en degradatie hiervan te bewerkstelligen, reguleert hepcidin de ijzerpoorten van het lichaam. Een hoog hepcidine zorgt voor een laag ferroportin, waardoor er weinig ijzer wordt opgenomen vanuit de dunne darm en de afgifte van ijzer vanuit de macrofaag naar de erythroblast beperkt is. Andersom zorgt een laag hepcidine voor een hoog ferroportin met ijzerpoorten die maximaal open

staan, zodat het ijzer vrijelijk door de dunne darm kan worden opgenomen en vanuit de macrofagen worden afgegeven aan het beenmerg. Verschillende fysiologische en pathofysiologische processen sturen de productie van hepcidine. IJzergebrek, hypoxie en een toegenomen erythropoietische activiteit bij ziekten met een ineffectieve erythropoiese verlagen de hepcidine expressie waardoor er ijzer beschikbaar komt via de darm en de macrofagen. Voorbeelden van anemieën met een ineffectieve erythropoiese zijn bijvoorbeeld bèta thalassemie major, thalassemie intermedia, ernstige alfa thalassemie/HBH ziekte en sikkelcelziekte, waarbij er sprake is van hemolyse en een verkorte levensduur van de erythrocyten. IJzeroverschot en inflammatie verhogen juist de hepcidinespiegels resulterend in een beperkte ijzeropname door de darm en ijzersequestratie in de macrofagen. Dit fenomeen speelt een rol bij de Anemie van de chronische ziekte (ACD).

Kliniek

Een anemie op basis van een stoornis in de ijzerstofwisseling is zeldzaam. Hier moet vooral aan gedacht worden bij presentatie op jonge leeftijd en als de familieanamnese positief is voor anemie. De klachten zijn afhankelijk van de ernst van de anemie. Een van de genetische stoornissen in de ijzerstofwisseling die zich op jonge leeftijd kan presenteren, is Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA), gekenmerkt door een anemie met een laag MCV, laag serumijzer, lage ijzerverzadigingfractie en een laag-normaal ferritine, die niet/nauwelijks reageert op oraal ijzer.

De diagnose IRIDA wordt gesteld aan de hand van een hoog serum hepcidine (in afwezigheid van inflammatie!)⁴ en genetisch onderzoek van het *TMPRSS6* gen. Het is raadzaam om een kinderhematoloog te raadplegen indien aan een IRIDA wordt gedacht.

Belangrijk is om zich te realiseren dat sommige genetische stoornissen van de ijzerstofwisseling en haemsynthese kunnen resulteren in ijzerstapeling in plaats van een ijzertekort, met potentieel ernstige gevolgen op de volwassenleeftijd, zoals levercirrhose of een hepatocellulair carcinoom. Laagdrempelig overleg bij een onbegrepen microcytaire anemie en/of een afwijkende ijzerstatus is dan ook aan te bevelen.¹

Diagnostiek

Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan een microcytaire anemie op basis van malabsorptie (parasitaire infecties, *Helicobacter pylori* infectie, coeliakie), chronisch

bloedverlies (Meckel's Divertikel, hypermenorroe), of thalassemie. Deze ziektebeelden komen vaker voor en het is zinvol om deze eerst uit te sluiten voordat verdere diagnostiek naar een anemie op basis van een ijzerstofwisselingsstoornis wordt gedaan.

Een orale ijzerbelastingstest kan zinvol zijn om te zien of oraal ijzer opgenomen kan worden:

1. Patiënt komt 's ochtends nuchter op de dagbehandeling.
2. Op t=0 bloedafname voor ijzer, ferritine, transferrine en transferrine verzadiging
3. Orale inname 6 mg/kg ferrofumaraat (niet met melk of thee)
4. Na 2 uur bloedafname voor serumijzer.

Bij een oploop van het serumijzer met meer dan 50 $\mu\text{mol/l}$ is er een goede ijzerabsorptie. Indien de oploop minder dan 20 $\mu\text{mol/l}$ is, is sprake van malabsorptie. Tussen de 20 en 50 $\mu\text{mol/l}$ is de test niet conclusief.

Als oraal ijzer goed opgenomen kan worden, maar er toch een persisterend ijzergebrek is, kan er sprake zijn van een compliance probleem. Indien getwijfeld wordt aan de compliance voor ijzersuppletie, is het een optie om ijzer gecontroleerd toe te dienen onder toezicht op de polikliniek (eenmaal daags, in combinatie met vitamine C of sinaasappelsap en niet met thee en melk).

Als oraal ijzer niet goed opgenomen wordt, kan er sprake zijn van malabsorptie (zie boven) of van IRIDA.

Wanneer verwijzen naar een kinderhematoloog?

Kinderen met een microcytaire anemie, waarbij bovenstaande oorzaken zijn uitgesloten, kunnen een anemie hebben op basis van een genetische ijzerstofwisselingsstoornis. Doorverwijzing naar en/of overleg met naar een kinderhematoloog is dan geïndiceerd.

Als spijtmateriaal kan eventueel extra EDTA worden afgenomen voor DNA onderzoek, wat vaak de volgende stap is. (www.radboud-ironcenter.com)⁵

Behandeling

De behandeling van een anemie op basis van een afwijkende ijzerstofwisseling is divers en afhankelijk van de oorzaak. Indien de oorzaak bekend is, wordt behandeling door een kinderarts-hematoloog, samen met een kinderarts in een ziekenhuis in de buurt geadviseerd.

Valkuilen

De verwachting is dat er nu nog onderrapportage is van bovengenoemde ziekten.

Bij onverklaarde microcytaire anemie met een afwijkende ijzerstatus, een onbegrepen ijzerbehoefte of een niet adequate reactie op oraal ijzer, is het goed aan deze groep oorzaken te denken.

Websites

www.radboud-ironcenter.com⁵

www.hepcidinanalysis.com⁴

Literatuur

1. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*. 2014;123(25):3873-3886; quiz 4005.
2. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
3. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clinical chemistry*. 2011;57(12):1650-1669.
4. Swinkels DW. <http://hepcidinanalysis.com>
5. Swinkels DW. Radboud Iron Center.