

Diagnostiek bij 5 patiënten met mogelijk primaire hemochromatose

E.M.G.JACOBS, R.A.DE VRIES, L.D.ELVING, A.F.H.STALENHOEF EN D.W.SWINKELS

Hemochromatose (*HFE*)-gerelateerde primaire hemochromatose is een veelvoorkomende autosomaal recessieve vorm van ijzerstapeling in de weefsels bij personen van Noord-Europese afkomst (prevalentie: 1 per 200-400 personen). De aandoening gaat gepaard met mutaties in het *HFE*-gen: de homozygote vorm van de Cys282Tyr-mutatie op beide chromosomen of de samengestelde vorm van de His63Asp-mutatie op het ene chromosoom in combinatie met de Cys282Tyr-mutatie op het andere chromosoom.¹

Sinds de ontdekking van het *HFE*-gen in 1996,² wordt er ook in ons land steeds meer aan de aandoening gedacht. Diagnostiek wordt verricht aan de hand van de concentraties van de ijzerwaarden in het bloed en de aanwezigheid van mutaties in het *HFE*-gen. Aan de hand van de volgende ziektegeschiedenissen willen wij illustreren dat (a) een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie en serumferritineconcentratie niet altijd duiden op de aanwezigheid van primaire hemochromatose; en (b) niet bij elke pathologisch bewezen ijzerstapeling in de weefsels homozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie gevonden wordt.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 49-jarige man, werd naar ons verwezen door de dermatoloog voor verder onderzoek van progressieve gewrichtsklachten en vermoeidheid. Hij was onder behandeling bij de dermatoloog wegens erythema exsudativum multiforme. Lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen aan de gewrichten zien. Het hart was percutair niet vergroot. Lever en milt waren niet palpabel.

Bloedonderzoek gaf de volgende uitslagen: hemoglobine: 10,0 mmol/l (referentiewaarde: 8,1-10,7); hematocriet: 0,47 (0,39-0,51); 'mean corpuscular volume' (MCV): 92,7 fl (80-98); serumijzerconcentratie: 36,6 µmol/l (10-25); totale ijzerbindingscapaciteit: 36 µmol/l (45-75); serumijzerverzadigingsfractie: 100% (< 45). De serumferritineconcentratie bedroeg 1952 µg/l (mannen: 15-280); alkalische fosfatase (AF): 103 U/l (< 120); γ-glutamyltransferase (γGT): 37 U/l (mannen: < 50); aspartaataminotransferase (ASAT): 39 U/l (< 40); alanineaminotransferase (ALAT): 77 U/l (< 45); lactaatdehydrogenase (LDH): 679 U/l (< 450); BSE: 2 mm/l/e uur (2-12).

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Algemene Inwendige Geneeskunde: mw.E.M.G.Jacobs, assistent-geneeskundige; mw.dr.L.D.Elving en prof.dr.A.F.H.Stalenhoef, internisten.

Afd. Klinische Chemie: mw.dr.D.W.Swinkels, klinisch chemicus en arts klinische chemie.

Ziekenhuis Rijnstate, afd. Inwendige Geneeskunde/Maag-, Darm- en Leverziekten, Arnhem.

Dr.R.A.de Vries, internist en maag-, darm- en leverarts.

Correspondentieadres: mw.E.M.G.Jacobs (e.jacobs@aig.umcn.nl).

Zie ook het artikel op bl. 652.

SAMENVATTING

Bij een 49-jarige man en een 28-jarige vrouw, beiden met vermoeidheid als klacht, werd op grond van laboratoriumonderzoek van het bloed, DNA-onderzoek en histologisch onderzoek van een leverbiopt 'hemochromatose' gediagnosticeerd, die wel respectievelijk niet *HFE*-gerelateerd was. Na behandeling met aderlatingen namen de klachten af. Bij 3 vrouwen van 64, 61 en 46 jaar ontstond tevens het vermoeden van primaire hemochromatose. De twee laatstgenoemden presenteerden zich met klachten van moeheid en malaise, respectievelijk een hepatitis. Bij alledrie bleken de ijzerverzadigingsfractie en de serumferritineconcentratie verhoogd te zijn. Nader onderzoek toonde echter secundaire ijzerstapeling; de oorzaken waren respectievelijk overmatig alcoholgebruik, overgewicht en slecht gereguleerde diabetes mellitus type 2, en chronische hepatitis C. Hiervoor werd specifieke behandeling ingesteld. Primaire hemochromatose is een veelvoorkomende vorm van ijzerstapeling bij personen van Noord-Europese afkomst. De diagnose wordt gesteld op grond van de combinatie van een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie, een verhoogde serumferritineconcentratie en een homozygote Cys282Tyr-mutatie in het *HFE*-gen. Een verhoging van de serumijzerverzadigingsfractie in combinatie met een verhoogde serumferritineconcentratie is niet altijd voldoende, omdat beide beïnvloed kunnen worden door andere aandoeningen. IJzerstapeling kan ook worden veroorzaakt door een vorm van hematochromatose die niet aan het *HFE*-gen gerelateerd is. Bij twijfel aan de diagnose geldt histologisch onderzoek van een leverbiopt met kwalitatieve of kwantitatieve ijzerbepaling als de gouden standaard.

Echografisch onderzoek toonde geen leverafwijking. Bij DNA-onderzoek bleek homozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie te bestaan. Hiermee werd de diagnose '*HFE*-gerelateerde hemochromatose' bevestigd. De leverbiopsie toonde in de Perls-kleuring een evidente ijzerstapeling in de hepatocyten, met relatieve sparing van de Kupffer-cellen. Daarbij was er periportaal een lichte vezeltoename.

Er werd gestart met wekelijkse aderlatingen. Na 16 aderlatingen bedroeg de serumijzerconcentratie 24,2 µmol/l, de totale ijzerbindingscapaciteit 44,0 µmol/l en de serumferritineconcentratie 462 µg/l. De hemoglobineconcentratie bleef daarbij stabiel boven de 8,0 mmol/l. De huidafwijkingen van patiënt verdwenen. Er was nog geen effect merkbaar op de gewrichtsklachten en de vermoeidheid.

De aderlatingen worden wekelijks, met controle van de hemoglobineconcentratie, gecontinueerd tot een serumferritineconcentratie rond de 50 µg/l wordt bereikt. Daarna zal de frequentie van aderlatingen naar verwachting afnemen. Het doel is dan de serumferritineconcentratie rond de 50 µg/l te behouden.

Patiënt B, een 64-jarige vrouw, werd verwezen wegens vermoeden van *HFE*-gerelateerde hemochromatose op basis

van een verhoogde ijzerverzadigingsfractie en een verhoogde serumferritineconcentratie. Zij gebruikte al jaren grote hoeveelheden alcohol, de laatste tijd meer na het overlijden van haar echtgenoot. Patiënte meldde geen specifieke lichamelijke problemen.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een cachectische vrouw gezien met een lengte van 1,51 m en een gewicht van 39 kg. Bij onderzoek van de buik was de lever 3 cm onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel. Er waren geen tekenen van ascites of stigmata van chronisch leverlijden in de zin van spider naevi of erythema palmare.

Bloedonderzoek toonde: hemoglobine: 9,1 mmol/l (7,3-9,7); hematocriet: 0,42 (0,34-0,46); MCV: 103 fl (80-98); leukocyten: $7,5 \times 10^9/l$ ($3,5-11,0 \times 10^9$); trombocyten: $245 \times 10^9/l$ (120-350 $\times 10^9$). Er waren geen stollingsstoornissen. De serumijzerconcentratie bedroeg 51,4 $\mu\text{mol/l}$, de totale ijzerbindingscapaciteit 53 $\mu\text{mol/l}$, met een berekende ijzerverzadigingsfractie van 97% (< 45). De serumferritineconcentratie bedroeg 1038 $\mu\text{g/l}$ (postmenopauzale vrouwen: 15-190); bilirubine: 11 $\mu\text{mol/l}$ (< 3); AF: 243 U/l (< 120); γGT : 556 U/l (vrouwen: < 35); ASAT: 108 U/l; ALAT: 41 U/l; en LDH: 424 U/l. Gezien de persisterend verhoogde ijzerverzadigingsfractie in combinatie met de verhoogde serumferritineconcentratie bleef het vermoeden op het bestaan van een primaire hemochromatose aanwezig. DNA-onderzoek toonde echter geen Cys282Tyr- of His63Asp-mutatie.

Echografie van de bovenbuik leverde geen pathologische bevindingen op. Patiënte kreeg het advies het alcoholgebruik volledig te staken.

Bij bloedonderzoek 6 weken later was het ijzerspectrum genormaliseerd; serumijzerconcentratie: 18,8 $\mu\text{mol/l}$; totale ijzerbindingscapaciteit: 61 $\mu\text{mol/l}$; serumferritineconcentratie: 183 $\mu\text{g/l}$. De leverenzymwaarden waren sterk verbeterd; AF: 105 U/l; γGT : 133 U/l; ASAT: 23 U/l; ALAT: 10 U/l.

Patiënte had derhalve een verhoogde ijzerverzadigingsfractie én serumferritineconcentratie bij alcoholisch leverlijden, vermoedelijk steatohepatitis, waarbij de afwijkingen normaliseerden na het staken van het alcoholgebruik. Van een leverbiopsie werd afgezien.

Patiënt C, een 61-jarige vrouw, presenteerde zich met klachten van jarenlang bestaande moeheid, de laatste tijd progressief. Daarnaast bestonden er chronische gewrichtsklachten, vooral in handen, vingers en linker enkel. Er waren geen bloedtransfusies geweest, patiënte had nooit ijzertabletten gebruikt. Het alcoholgebruik bedroeg 2 eenheden per dag.

Het lichamenlijk onderzoek liet een adipeuze vrouw met een lengte van 1,66 m en een gewicht van 85 kg zien. Zij had geen stigmata van chronisch leverlijden en er was geen abnormale pigmentatie van de huid. De lever was 1 à 2 cm palpabel, met een onscherpe rand. De milt was niet palpabel. Er was geen ascites.

Nuchter afgenomen bloedonderzoek toonde: hemoglobine: 9,0 mmol/l; hematocriet: 0,43; MCV: 96 fl; γGT : 167 U/l; ASAT: 158 U/l; ALAT: 99 U/l; AF: 106 U/l; serumijzerconcentratie: 32,8 $\mu\text{mol/l}$; totale ijzerbindingscapaciteit: 58 $\mu\text{mol/l}$; ijzerverzadigingsfractie: 57%; serumferritineconcentratie: 1174 $\mu\text{g/l}$; glucose: 15,5 mmol/l; cholesterol: 5,96 mmol/l; triglyceriden: 3,87 mmol/l; HDL-cholesterol: 1,18 mmol/l; en geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}): 8,9%. Het DNA-onderzoek leverde geen Cys282Tyr-mutatie op, wel heterozygotie voor de His63Asp-mutatie. (Dragerschap van deze mutatie komt voor bij 20% van de Noord-Europese bevolking.)

MRI liet aan de lever en de milt geen afwijkingen zien, met name geen aanwijzingen voor ijzerstapeling. De leverbiopsie toonde steatosis hepatis met fibrose met een spoortje ijzer, passend bij niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). Er waren geen aanwijzingen voor primaire hemochromatose.

Besloten werd patiënte te behandelen met een laag calorisch

dieet en orale antidiabetische medicatie. Na betere regulatie van het overgewicht en de diabetes mellitus verbeterden de leverenzymwaarden duidelijk: γGT : 104 U/l; ASAT: 50 U/l; ALAT: 26 U/l. De ijzerwaarden normaliseerden: serumijzerconcentratie: 22,7 $\mu\text{mol/l}$; totale ijzerbindingscapaciteit: 58 $\mu\text{mol/l}$. De serumferritineconcentratie daalde tot 602 $\mu\text{g/l}$. Ook de klachten van moeheid namen sterk af.

Concluderend waren hier een verhoogde ijzerverzadigingsfractie én serumferritineconcentratie ten gevolge van een niet-alcoholische steatohepatitis bij overgewicht en een slecht gereguleerde diabetes mellitus type 2 met hyperlipidemie. Het dragerschap van de His63Asp-mutatie had geen klinische betekenis.

Patiënt D, een 46-jarige vrouw, werd verwezen voor eventuele behandeling van chronische hepatitis. Op 28-jarige leeftijd maakte zij een periode door van icterus na intraveneus heroïnegebruik, overmatig alcoholgebruik en wisselende seksuele contacten. Bij bloeddonatie enige jaren later was er een positieve uitslag van serologisch onderzoek naar hepatitis C.

Bij bloedonderzoek bleek: ASAT: 72 U/l; ALAT: 87 U/l; serumijzerconcentratie: 30,0 $\mu\text{mol/l}$; totale ijzerbindingscapaciteit: 56 $\mu\text{mol/l}$; ijzerverzadigingsfractie: 54%; en een serumferritineconcentratie van 466 $\mu\text{g/l}$ (premenopauzale vrouwen: 6-80). Bij DNA-onderzoek werden geen Cys282Tyr- of His63Asp-mutaties gevonden.

Het leverbiopt toonde een chronische actieve hepatitis met fibrose. Er waren geen aanwijzingen voor ijzerstapeling in de lever. De verhoogde serumwaarden van leverenzymen, ijzerverzadigingsfractie en ferritine werden geïnterpreteerd als passend bij een chronische hepatitis. Zij werd behandeld voor hepatitis C met ribavirine en interferon alfa.

Patiënt E, een 28-jarige vrouw, presenteerde zich elders met klachten van al enige tijd bestaande moeheid en malaise. Zij gebruikte geen ijzersuppletie. Zij had geen bloedtransfusies ondergaan. De familieanamnese was negatief voor hemochromatose. Bij onderzoek naar een oorzaak voor haar klachten bleken de leverenzymwaarden verhoogd te zijn.

De ijzerstatus werd bepaald: serumijzerconcentratie: 66,0 $\mu\text{mol/l}$; totale ijzerbindingscapaciteit: 66 $\mu\text{mol/l}$; en een ijzerverzadigingsfractie van 100%. De serumferritineconcentratie is ons niet bekend. Genetisch onderzoek toonde geen Cys282Tyr- en geen His63Asp-mutatie in het *HFE*-gen. Niet-*HFE*-gerelateerde hemochromatose werd overwogen en een diagnostische leverbiopsie vond plaats. Deze toonde geen cirrose. De 'hepatic index' bedroeg 13,96 (< 2). (Deze index is de hoeveelheid gemeten ijzer in de lever in μg , per gram drooggewicht van de lever, gedeeld door de leeftijd van de patiënt in jaren.)³

De diagnose werd gesteld op 'niet-*HFE*-gerelateerde primaire hemochromatose'. Gestart werd met wekelijks aderlatingen, waarmee de serumferritineconcentratie na ruim een jaar behandeling was gedaald naar 11 $\mu\text{g/l}$. De ijzerverzadigingsfractie bleef verhoogd met 97%. Tijdens de onderhoudsfase van de behandeling kwam patiënte naar onze polikliniek. De moeheid en malaiseklachten namen af. Conclusie: niet-*HFE*-gerelateerde primaire hemochromatose.

BESCHOUWING

HFE-gerelateerde hemochromatose is een erfelijke vorm van ijzerstapeling. De klachten zijn divers en specifiek, waardoor de aandoening vaak niet wordt onderkend.⁴ Daarbij openbaren de klachten zich vaak pas op latere leeftijd, bij mannen na het 40e en bij vrouwen na het 50e levensjaar. De expressie van de ziekte later in

het leven bij vrouwen is vermoedelijk het gevolg van natuurlijke ijzerverwijdering bij bloedverlies door menstruaties en bevalling. Als een nieuwe (index)patiënt met hemochromatose is gediagnosticeerd, is het belangrijk ook de eerstegraadsfamilieleden te onderzoeken op hemochromatose en, zo nodig, tijdig te behandelen om orgaanschade te voorkomen.

Diagnostisch onderzoek naar hemochromatose kan plaatsvinden door bepaling van de bij voorkeur nuchtere serumijzerverzadigingsfractie, ook wel de 'serumtransferrineverzadiging' genoemd (bij primaire hemochromatose > 45%), in combinatie met de serumferritineconcentratie. De serumferritineconcentratie stijgt bij primaire hemochromatose met de leeftijd en is verhoogd bij ijzerstapeling in de weefsels. Dat de interpretatie van de ijzerwaarden (combinatie van serumijzer, totale ijzerbindingscapaciteit, serumijzerverzadigingsfractie en ferritine) niet altijd eenvoudig is, blijkt uit de bovenstaande casussen.

Bij onderzoek naar primaire hemochromatose dient men met een aantal factoren rekening te houden. Bij gezonde mensen kan in de loop van de dag de serumijzerspiegel aanzienlijk variëren en op die grond ook de ijzerverzadigingsfractie, door voeding, ijzersupplementen en wisselende erytropoëseactiviteit.^{3,5} Hierdoor kunnen tijdelijk verhoogde ijzerverzadigingsfracties gemeten worden, die ten onrechte in de richting van een ijzerstapelingsziekte wijzen. Bij secundaire ijzerstapeling, bijvoorbeeld bij hemolyse, ineffektieve hemato-poëse en transfusie en bij chronisch of acuut leverlijden is de serumijzerverzadigingsfractie eveneens verhoogd (patiënt B, C en D) (tabel).^{3,6} Bij chronisch bloedverlies, infecties en maligniteiten daarentegen is de serumijzerverzadigingsfractie juist verlaagd.³

De serumferritineconcentratie is weliswaar minder specifiek en minder sensitief dan de serumijzerverzadigingsfractie voor het opsporen van primaire hemochromatose, maar correleert wel met de mate van ijzerstapeling in de weefsels. De serumferritineconcentratie is echter ook verhoogd tijdens ontstekingen, infecties en maligniteiten.⁷ Een gelijktijdige bepaling van C-reactieve proteïne of BSE is daarom noodzakelijk om de betrouwbaarheid van de serumferritineconcentratie als maat voor de ijzerstapeling te bepalen. De serumferritineconcentratie is voorts verhoogd bij leverschade met transaminasestijging door levercelverval, zoals bij virale of alcoholische hepatitis (patiënt B en D).^{3,6}

Soms is de serumijzerverzadigingsfractie normaal of relatief weinig toegenomen bij een verhoogde serumferritineconcentratie, zonder dat een van genoemde aandoeningen aanwezig is. Patiënten hebben dan vaak twee of meer van de volgende aandoeningen: overgewicht, hyperlipidemie, insulineresistentie, hypertensie en niet-alcoholische steatohepatitis (NASH).⁸ In het leverbiopt wordt daarbij een lichte tot matige ijzerstapeling gevonden.⁹ Dit zogenaemde polymetabolisch syndroom wordt niet veroorzaakt door mutaties in het *HFE*-gen.⁹ De aanwezigheid van *HFE*-mutaties kan de kans op weefselschade (met name in de lever) wel verhogen.¹⁰ Om de concentraties van de serumijzerwaarden te verlagen en de insulineresistentie te verminderen, is optimalisatie van de metabole conditie een voorwaarde (patiënt C). Ook aderlatingen zijn voorgesteld ter behandeling van deze groep patiënten.¹¹ Overigens wordt een relatief lage serumijzerverzadigingsfractie in combinatie met een verhoogde serumferritineconcentratie ook gevonden bij een autosomaal dominante vorm van niet-*HFE*-gerelateerde (type-4-)hemochromatose,^{4,12} en bij het

Veranderingen in ijzerparameters bij diverse aandoeningen en omstandigheden*				
	<i>serumijzerconcentratie</i>	<i>totale serumijzerbindingscapaciteit</i> †	<i>serumijzerverzadigingsfractie</i> †	<i>serumferritineconcentratie</i>
intra-individuele variatie	hoog	laag	als ijzer	laag
ijzerinname	↑	=	↑↑	= ↑
ijzercontaminatie van monster	↑	=	↑	=
anemie door ijzergebrek	↓	↑	↓	↓
anemie door ijzerinbouwstoornis	↑	=	= ↑	= ↑
bloedtransfusie	↑	=	↑	= ↑
hemolyse	= ↑	= ↓	↑	= ↑
acutefasereactie	= ↓	= ↓	↓	(=) ↑
chronische ontsteking	= ↓	= ↓	= ↓	(=) ↑
hepatitis	(=) ↑	= (↓)	(=) ↑	↑
niet-alcoholische steatohepatitis	= ↑	= (↓)	= ↑	(=) ↑
maligniteit	(=) ↓	= ↓	(=) ↓	= ↑
<i>HFE</i> -gerelateerde primaire hemochromatose	↑	= ↓	↑	↑
hemochromatose type 4‡	= (↓)	= (↓)	(=) ↑	↑

↑ : verhoogd; = : normaal; = ↑ : normaal of verhoogd; ↓ : verlaagd; = ↓ : normaal of verlaagd; (=) ↑ : soms normaal, meestal verhoogd; (=) ↓ : soms normaal, meestal verlaagd.

*Vaak spelen combinaties van ziektebeelden een rol, wat de uitkomsten van de ijzerwaarden minder voorspelbaar maakt.

†In plaats van 'serumijzerbindingscapaciteit' kan ook gelezen worden 'serumtransferrine', en daarbij in plaats van 'ijzerverzadigingsfractie': 'transferrineverzadigingsfractie'.

‡Een autosomaal dominante vorm van niet-*HFE*-gerelateerde hemochromatose.

autosomaal dominante hyperferritine cataract syndroom.¹³ Deze laatste vorm is niet ijzerstapelingsgerelateerd en dient dus niet met aderlatingen behandeld te worden, in tegenstelling tot de type-4-hemochromatose.

Sinds de ontdekking van het *HFE*-gen wordt de diagnose 'primaire hemochromatose' waar mogelijk ondersteund door de uitslag van de DNA-test. Bij ruim 10% van de gediagnosticeerde patiënten met een bewezen ijzerstapelings worden de met *HFE*-gerelateerde genotypen (Cys282Tyr-Cys282Tyr en Cys282Tyr-His63Asp) niet gevonden (patiënt E). Andere, soms nog onbekende, niet-*HFE*-gerelateerde mutaties kunnen hieraan ten grondslag liggen.⁴

Wanneer bij een patiënt met verhoogde serumijzerwaarden geen *HFE*-gerelateerde mutaties worden gevonden of wanneer er aanwijzingen voor andere leverafwijkingen bestaan, is leverbiopsie de gouden standaard voor het stellen of verwerpen van de diagnose 'ijzerstapelings' (patiënt D en E).¹⁴ Daarnaast dient de leverbiopsie eveneens ter bepaling van de prognose wanneer er onder meer een serumferritineconcentratie is van > 1000 µg/l of comorbiditeit, zoals chronische virale hepatitis of overmatig alcoholgebruik.¹⁵ Immers, een combinatie van een verhoogde ijzerstapelings met infectie of overmatig alcoholgebruik verhoogt de kans op cirrose.^{16,17} Men is vaak terughoudend bij het uitvoeren van deze biopsies uit angst voor de complicaties. In ervaren handen is de kans op complicaties echter klein.¹⁸ Als niet-invasieve methode om de hoeveelheid ijzer in de lever semi-kwantitatief te bepalen, kan MRI misschien een rol spelen.¹⁹ Echter, parameters als fibrose en andere aandoeningen van de lever die van belang zijn voor de prognose, zijn voornamelijk onvoldoende te classificeren met behulp van deze techniek.

HFE-gerelateerde primaire hemochromatose is waarschijnlijk een veelvoorkomend ziektebeeld in Nederland, dat nog regelmatig gemist wordt. De diagnose is vrij eenvoudig te stellen door bepaling van de ijzerstatus van het serum en het aantonen van mutaties in het *HFE*-gen. De ijzerstatus wordt echter ook beïnvloed door omgevingsfactoren en comorbiditeit en er kan niet-*HFE*-gerelateerde primaire hemochromatose bestaan. Het ten onrechte niet stellen van de diagnose 'primaire hemochromatose' leidt tot irreversibele weefselschade. Het ten onrechte wel stellen van de diagnose heeft niet-geïndiceerde, levenslange aderlatingen en onterechte familiescreening als consequentie. De leverbiopsie blijft, op indicatie, belangrijk in de differentiaaldiagnose en voor het bepalen van de prognose.

Prof.dr.J.J.M.Marx, internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht, gaf adviezen bij het totstandkomen van dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Diagnostics in 5 patients with possible primary haemochromatosis. – In a 49-year-old man and a 28-year-old woman, both of whom complained of fatigue, *HFE*-gen related respectively

non-*HFE*-gen related primary haemochromatosis was diagnosed, based on the elevated serum transferrin saturation, the elevated serum ferritin levels, DNA studies and liver biopsy with qualitative respectively quantitative iron measurements. Their complaints diminished after bloodletting. Three women respectively 64, 61 and 46 years of age, were also suspected of primary haemochromatosis. The latter two presented with complaints of fatigue and malaise and chronic hepatitis C respectively. All three showed an elevated serum transferrin saturation and serum ferritin concentration. Further investigation showed the presence of secondary iron overload. Causes for it being excessive alcohol consumption, overweight and a poorly regulated diabetes mellitus type 2, and chronic hepatitis C respectively. These patients received specific therapy. Primary haemochromatosis is a common disorder of iron metabolism in individuals of Northern European descent. Diagnosis is based on an elevated serum transferrin saturation in combination with both elevated serum ferritin levels and homozygosity for the Cys282Tyr-mutation in the *HFE*-gen. The presence of an elevated serum transferrin saturation in combination with an elevated serum ferritin level is not always sufficient for the diagnosis, since these may be affected by other disorders. Moreover, iron overload may be caused by a form of haemochromatosis that is not *HFE*-related. In case of doubt as to the diagnosis, histological examination of the liver with a qualitative or quantitative iron determination is the golden standard.

LITERATUUR

- Swinkels DW, Marx JJM. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:1404-8.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.
- Witte DL, Crosby WH, Edwards CO, Fairbanks VF, Mitros FA. Hereditary hemochromatosis. Clin Chim Acta 1996;245:139-200.
- Swinkels DW, Jacobs EMG. Van gen naar ziekte; *HFE*-mutaties bij primaire hemochromatose. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:652-6.
- Worwood M. Serum ferritin. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1979;10:171-204.
- Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Mol Aspects Med 2001;22:1-87.
- Lee MH, Means jr RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. Am J Med 1995;98:566-71.
- Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2448-55.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155-63.
- George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology 1998;114:311-8.
- Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Laine F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. J Hepatol 2001;35:344-9.
- Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, Dongen JW van, Breuning MH, et al. A mutation in *SLC11A3* is associated with autosomal dominant hemochromatosis. Nat Genet 2001;28:213-4.
- Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M. A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. Br J Haematol 1995;90:931-4.
- Nash S, Marconi S, Sikorska K, Naeem R, Nash G. Role of liver biopsy in the diagnosis of hepatic iron overload in the era of genetic testing. Am J Clin Pathol 2002;118:73-81.
- Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. Gastroenterology 1998;115:929-36.

- ¹⁶ Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
- ¹⁷ Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 36:687-91.

- ¹⁸ Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495-500.
- ¹⁹ Wang ZJ, Haselgrove JC, Martin MB, Hubbard AM, Li S, Loomes K, et al. Evaluation of iron overload by single voxel MRS measurement of liver T2. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:395-400.

Aanvaard op 19 december 2002

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Ileus na gebruik van loperamide bij een kind met acute diarree

J.DUDINK, L.M.MEARIN EN R.N.SUKHAI

Diarree als symptoom van een acute gastro-enteritis is een frequent voorkomend ziektebeeld en met name bij kinderen is de incidentie hoog. Dit leidt vaak tot huisartsenbezoek en heeft een belangrijk aandeel in de ziekenhuisopnamen.¹

Acute diarree kan veroorzaakt worden door verschillende micro-organismen of toxinen (bacteriële of chemische). In westerse landen, onder andere in Nederland, is acute diarree bij jonge kinderen meestal het gevolg van een gastro-enteritis door rota- of Norwalk-virus.^{2,3} De ziekte is meestal zelflimiterend, maar men moet alert zijn op de voornaamste complicatie: dehydratie.

Bij acute diarree bij zuigelingen en jonge kinderen, zonder klinische tekenen van invasieve micro-organismen zoals bloed of slijm bij de ontlasting, adviseert de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) behandeling die bestaat uit adequate suppletie met vocht en elektrolyten.⁴ Medicamenteuze interventie is niet aangewezen. Wij beschrijven een jong kind met ongecompliceerde acute diarree bij wie medicamenteuze interventie belangrijke bijwerkingen veroorzaakte.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een meisje van 2 jaar oud, werd door haar huisarts ter beoordeling naar de spoedeisendehulpafdeling van ons ziekenhuis gestuurd wegens persisterende klachten van buikpijn en braken. De ziektegeschiedenis begon met misselijkheid en braken. De huisarts die het kind een dag later zag, schreef domperidonzetpillen (10 mg) voor, tegen het braken, en gaf het advies om kleine beetjes te drinken. Er werd geen orale rehydratievloeistof voorgeschreven. Het meisje kreeg in totaal 3 zetpillen van 10 mg in 48 h. Deze dosering is binnen de geadviseerde richtlijnen van 3 tot 4 maal daags 10 mg. De dag erop kreeg zij koorts tot 39,5°C en produceerde zij waterige ontlasting, 7-10 keer per dag, zonder bloed- of slijmbijmenging. Zij bleef braken. De huisarts stelde de diagnose 'acute gastro-enteritis' en schreef loperamidedrank voor: 3 maal daags 1 mg van een 0,1 mg/ml-oplossing. Deze dosering is binnen de geadviseerde richtlijnen van maximaal 0,3 mg/kg/dag. De diarree

SAMENVATTING

Bij een meisje van 2 jaar werd acute gastro-enteritis vastgesteld, met hevige diarree, waarvoor zij loperamidedrank kreeg voorgeschreven. Daarop ontwikkelde zich een paralytische ileusbeeld. Zij werd vervolgens conservatief behandeld en kreeg vocht- en elektrolytensuppletie parenteraal. Na 48 h begon zij te herstellen. Bij jonge kinderen met acute diarree is er meestal geen plaats voor medicamenteuze interventie, en zeker niet met middelen die de diarree onderdrukken, zoals loperamide.

verdween hierop, maar het braken nam toe en het braaksel werd gallig van kleur. Tevens gaf het meisje hevige buikpijn aan. De huisarts besloot te verwijzen naar de kinderarts.

De voorgeschiedenis van het meisje vermeldde een eerder bezoek op de polikliniek Kindergeneeskunde ter evaluatie van café-au-laitvlekken; deze werden niet beoordeeld als aanwezig voor de ziekte van Von Recklinghausen.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een ziek, passief, niet meningeaal geprikkeld meisje. Zij woog 11,53 kg (P₅₀), had een goede huidturgor, droge slijmvliezen en diepliggende ogen. Haar temperatuur was 37,9°C, haar puls 132/min en de bloeddruk was 109/66 mmHg. De buik stond bol, bij auscultatie waren metaalachtige klanken hoorbaar en de buikpalpatie was pijnlijk. Er werden geen weerstanden gevoeld. Lever en milt waren niet vergroot. Bij rectaal toucher was de ampulla leeg en er werd geen bloed of slijm aan de handschoen waargenomen. Bij verder onderzoek waren er, behalve een waterige rinitis en de reeds bekende café-au-laitvlekken, geen andere afwijkingen.

Laboratoriumonderzoek bij opname toonde geen afwijkende uitslagen van elektrolyten, nierfunctiegraadmeters, bloedgassen en evenmin verhoogde uitslagen van infectieparameters. De buikoverzichtsfoto toonde gedilateerde darmen, met name was de dikke darm ernstig uitgezet (figuur). Er werden diverse vloeistofspiegels gezien, er was geen vrij gas. Bij echografie van het abdomen was er vocht rondom de dunne en de dikke darm en werden veel vergrote mesenteriale lymfeklieren gezien. Er waren bij beeldvormend onderzoek geen aanwijzingen voor invaginatie.

Op grond van de anamnese en de bevindingen bij het klinisch en aanvullend onderzoek luidde de diagnose: paralytische ileus bij acute gastro-enteritis na inname van loperamide. Tevens was er klinisch een lichte isotone dehydratie (5%). In overleg met de chirurg werd de patiënte conservatief behan-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

J.Dudink, assistent-geneeskundige; dr.L.M.Mearin, kinderarts-gastro-enteroloog; dr.R.N.Sukhai, kinderarts.

Correspondentieadres: J.Dudink (dudink@rdgg.nl).