

# Onverklaard ijzergebrek door *Helicobacter pylori*

Annechien van Hove, Rob P.R. Adang en Willi H.M. van Kuijk

## Dames en Heren,

Ijzerebreksanemie is een frequent voorkomend probleem in de dagelijkse praktijk van zowel de eerste als de tweede lijn. In Nederland bedraagt de prevalentie 11,9 per 1000 voor vrouwen en 2,8 per 1000 voor mannen.<sup>1</sup> Chronisch, vaak occult bloedverlies is een van de belangrijkste oorzaken. Bij ongeveer een derde van deze patiënten wordt echter ondanks uitgebreid, vooral endoscopisch onderzoek, geen bloedingsbron gevonden. Een interessante ontwikkeling in dit kader is dat er steeds meer bewijs komt voor een relatie tussen infectie met *Helicobacter pylori* en ijzergebrek. Hiermee kan men mogelijk tot circa 20% van de gevallen van onbegrepen ijzerebreksanemie verklaren.<sup>2-4</sup> Ter illustratie presenteren wij u drie casussen.

Patiënt A, een 20-jarige man met een blanco voorgeschiedenis, werd door de huisarts naar ons verwezen in verband met moeheid en anemie. De huisarts had hem in eerste instantie behandeld voor vermeend inspanningsgebonden astma, maar stelde later ijzerebreksanemie vast. De jongeman vertelde dat hij sinds 3 jaar last had van langzaam progressieve moeheid en dat hij de laatste maanden niet meer goed kon meekomen bij voetbaltrainingen. Hij vertelde geen macroscopisch bloedverlies bij de ontlasting en geen buikklachten te hebben, en een stabiel gewicht. Het voedingspatroon was normaal.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een bleke, maar verder vitale man met een lengte van 1,89 m en een gewicht van 76,6 kg. Hij had een bloeddruk van 120/80 mmHg met een polsfrequentie van 56 slagen/min. Onderzoek van thorax en abdomen was niet afwijkend.

Laboratoriumonderzoek toonde microcytaire anemie met een duidelijke ijzerdeficiëntie met tevens een marginale foliumzuurdeficiëntie (tabel 1). Serologisch onderzoek op *H. pylori* had een positieve uitslag met een titer van 86,1 U/ml (referentiewaarde: < 10,0). Een thoraxfoto was niet afwijkend. Het ecg toonde sinusbradycardie met linkerventrikelhypertrofie, die echografisch werd bevestigd. Er waren geen klepafwijkingen. Bij gastroscopie vonden wij geen afwijkingen. De maagbipten toonden een chronische, matig actieve ontsteking met atrofie en infectie met *H. pylori*. Duodenumbipten waren normaal. Bij een coloscopie en dunnedarmpassage zagen wij geen afwijkingen.

Bij de eerste consultatie waren we direct begonnen met

Maastricht Universitair Medisch Centrum,  
afd. Intensive Care, Maastricht.

Drs. A. van Hove, arts in opleiding tot intensivist.

VieCuri Medisch Centrum  
voor Noord-Limburg, Venlo.

Afd. Maag-Darm-Leverziekten:

dr. R.P.R. Adang, maag-darm-leverarts.

Afd. Interne Geneeskunde:

dr. W.H.M. van Kuijk, internist-nefroloog.

Contactpersoon: dr. W.H.M. van Kuijk

(whm.kuijk@planet.nl).

**TABEL 1** Laboratoriumonderzoek bij eerste consultatie van 3 patiënten met een onbegrepen ijzeregebrek of ijzeregebreksanemie, waarbij infectie met *Helicobacter pylori* een rol bleek te spelen

	patiënt A	patiënt B	patiënt C	referentie-waarden
hemoglobine	4,7	5,0	8,7	8,7-10,7 mmol/l
'mean corpuscular volume' (MCV)	65	60	88	83-104 fl
reticulocyten	33	–	–	2-20%
leukocyten	5,8	6,0	5,7	4,0-10,0 x 10 <sup>9</sup> /l
trombocyten	243	306	225	100-400 x 10 <sup>9</sup> /l
serumijzer	2	3	5	14-32 µmol/l
transferrine	3,6	–	2,8	2,0-36 g/l
transferrinesaturatie	2	–	7	20-50%
ferritine	2	3	9	20-275 µmol/l
vitamine B <sub>12</sub>	276	206	276	> 125 pmol/l
foliumzuur	5,2	–	12,3	7-45 nmol/l
lactaatdehydrogenase	259	–	276	< 470 U/l
haptoglobine	0,6	–	–	0,3-2,0 g/l
IgA-antilichamen tegen weefseltransglutaminase	0,05	–	0,14	< 1,40 g/l
anti- <i>Helicobacter pylori</i> -IgG	86,1	157	243	< 10,0 U/ml
gastrine	–	–	205	11-54 pmol/l

orale ijzersuppletie met ferrofumaraat 200 mg 3 dd. Hierop zagen wij slechts een lichte stijging in de hemoglobineconcentratie; de concentratie ferritine bleef onveranderd laag. Na afronding van de diagnostiek, 3 maanden later, met infectie met *H. pylori* als enige gevonden afwijking, gaven wij patiënt een eradicator. Direct hierna zagen wij een duidelijke stijging van zowel de hemoglobine- als de ferritineconcentratie. De echografisch bevestigde linkerventrikelhypertrofie duiden wij als een gevolg van de langer bestaande anemie. Voor de bradycardie vonden wij geen oorzaak.

Bij meting 6 maanden na de eradicatortherapie was zowel de ijzerstatus als de hemoglobineconcentratie genormaliseerd. De serologische titer van *H. pylori* was substantieel gedaald tot 11,8 U/ml (figuur). De patiënt kon de ijzersuppletie staken en bij controles tot 3 jaar na eradicator bleven ijzerstatus en bloedbeeld normaal.

Patiënt B, een 77-jarige vrouw, werd naar ons verwezen met klachten van moeheid sinds zeker 4 maanden. De huisarts stelde een microcytaire ijzeregebreksanemie vast en startte enkele weken voor het eerste consult op onze polikliniek met orale ijzersuppletie in de vorm van ferrofumaraat. De medische voorgeschiedenis bood geen aanknopingspunten voor een verklaring hiervan. De patiënte vertelde dat er geen sprake was van zichtbaar bloedverlies, van buikklasten of van gewichtsverlies.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een vitale, bleke vrouw; het onderzoek van thorax en abdomen leverde geen afwijkingen op.

Laboratoriumonderzoek toonde microcytaire anemie met een sterk verlaagde ferritineconcentratie. Het serologisch onderzoek op *H. pylori* had een positieve uitslag (zie tabel 1). Bij gastro- en coloscopie zagen wij normale mucosae. Jejunumbiopsies toonden geen afwijkingen en maagbiopsies werden niet genomen. Patiënte wenste geen onderzoek van de dunne darm, zodat we gastro-intestinaal bloedverlies niet volledig konden uitsluiten.

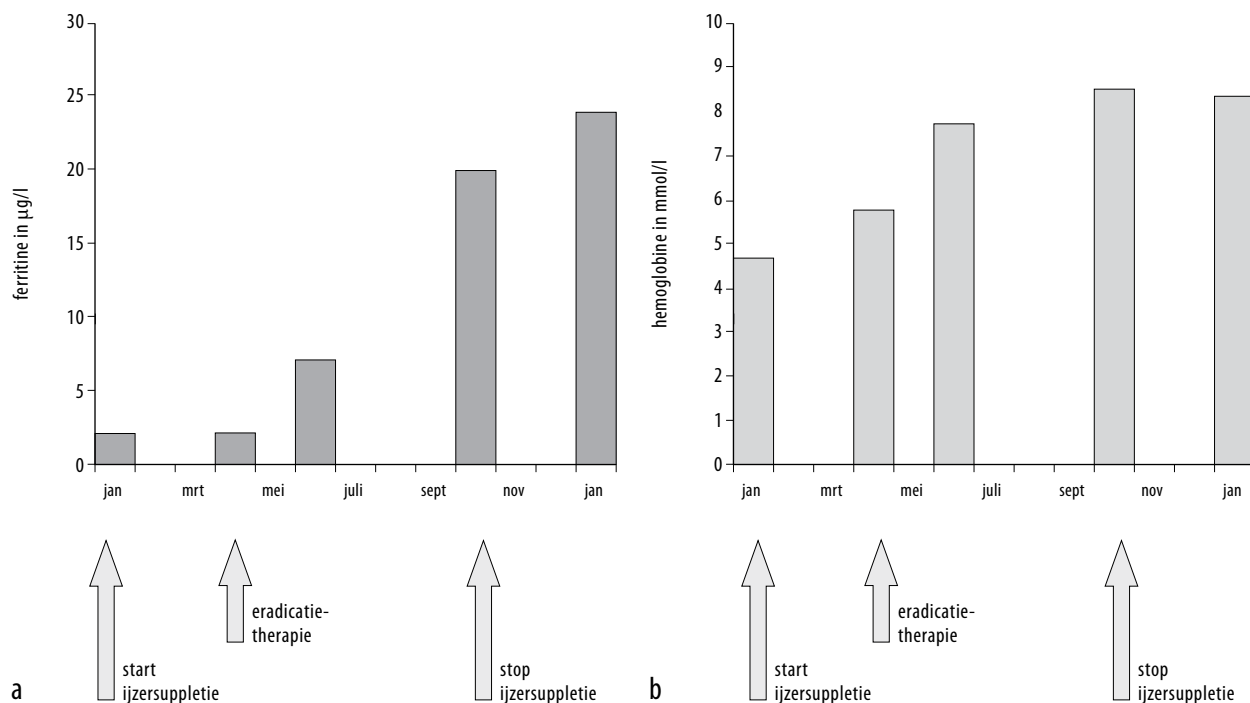
De toediening van ferrofumaraat 200 mg 3 dd werd na de scopieën hervat. In aansluiting hierop trad slechts een lichte stijging op van zowel de ferritine- als de hemoglobineconcentratie en er bleef een milde ijzerdeficiëntie met anemie bestaan. Hierop besloten wij tot *H. pylori*-eradicatetherapie. In de 5 maanden na de kuur trad er ondanks ijzersuppletie echter geen verdere stijging van de ijzerparameters op. Gezien de onveranderd verhoogde anti-*H. pylori*-IgG-titer van 168 U/ml concludeerden wij dat het moest gaan om een persisterende *H. pylori*-infectie en we gaven een tweede eradicator. Hierop daalde de *H. pylori*-titer tot 39,7 U/ml gemeten 4 maanden na therapie. Pas na succesvolle *H. pylori*-eradicatie normaliseerden de hemoglobine- en de ferritineconcentratie en konden wij de orale ijzersuppletie uiteindelijk staken. Bij controles tot 2 jaar na eradicator bleven de ijzerparameters en de hemoglobineconcentratie niet-afwijkend.

Patiënt C, een 62-jarige man met in de voorgeschiedenis alleen palpitations, was al 25 jaar bloeddonor. De transfusiearts constateerde een microcytaire ijzeregebreksanemie, waarna de huisarts startte met orale ijzersuppletie, naast het staken van de bloeddonaties. Na stoppen van de ijzersuppletie na 1 jaar ontstond opnieuw ijzeregebrek met een laag normale hemoglobineconcentratie, waarop patiënt naar ons werd verwezen. Hij had geen klachten en gebruikte geen medicatie.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een vitale man. Cardiopulmonaal en abdominaal vonden wij geen afwijkingen.

Laboratoriumonderzoek toonde een evidente ijzerdeficiëntie met een laag normale hemoglobineconcentratie (zie tabel 1). Bij ileocoloscopie zagen wij een kleine adenomateuze poliep zonder bloedingsstigmata, die werd gelist. Het slijmvlies toonde verder geen afwijkingen. Ook een gastroscopie toonde geen afwijkingen; maagbiopsies werden niet genomen. Aanvullend onderzoek toonde een verhoogde anti-*H. pylori*-IgG-titer en een verhoogde concentratie van gastrine.

Hierop ontstond bij ons het vermoeden van een *H. pylori*-gerelateerde, mogelijk atrofische, gastritis en we startten met eradicatortherapie. De patiënt kreeg daarbij geen



**FIGUUR** Beloop ferritine- en hemoglobineconcentraties bij patiënt A met een onbegrepen ijzergebreksanemie en actieve *Helicobacter pylori*-infectie, voor en na eradicietherapie.

orale ijzersuppletie. Bij controle 4 maanden na eradicietherapie was er een duidelijke stijging van de ijzerparameters, alsmede een normalisatie van de gastrineconcentratie en een daling van het anti-*H. pylori*-IgG-waarde naar 7,6 U/ml. Controles tot 2 jaar na eradicatie lieten een normale ijzerstatus zien.

## IJZERGEBREK

Ijzergebrek is een van de meest voorkomende deficiënties ter wereld. Typische kenmerken van ijzergebreksanemie zijn, naast een lage hemoglobinewaarde, een verlaagd 'mean corpuscular volume' (MCV), totaalserumijzer, een verlaagde ferritineconcentratie en transferrinesaturatie en een verhoogde concentratie transferrine. Ook een toename van het aantal hypochrome erythrocyten is kenmerkend.

In de ontwikkelde wereld is ijzergebrek in de meeste gevallen het gevolg van chronisch, vaak occult bloedverlies. In afwezigheid van macroscopisch bloedverlies moet aanvullend onderzoek dan ook gericht zijn op het aantonen, dan wel uitsluiten van een occulte bloedingsbron middels endoscopisch onderzoek van het bovenste en onderste deel van de tractus digestivus, naast afbeelding van de dunne darm met contrast of bij voorkeur met een

videocapsule.<sup>5,6</sup> Bij maximaal ongeveer 30% van de patiënten vindt men, ondanks dit aanvullende onderzoek, echter geen oorzaak. Men moet dan een stoornis in de ijzeropname overwegen.<sup>2,4</sup>

## OPNAME VAN IJZER

Onze dagelijkse behoefte aan geresorbeerd ijzer bedraagt 1-2 mg.<sup>5</sup> Een gemiddeld westers dieet bevat per dag ongeveer 1-5 mg haemijzer, vooral uit vlees en vis; 60-80% daarvan wordt opgenomen. Daarnaast bevat dit dieet 5-15 mg elementair ijzer uit granen, aardappelen en groenten; hiervan wordt 10% opgenomen. Aangezien er geen actieve uitscheiding van ijzer plaatsvindt, maar ijzerverlies alleen passief optreedt via huid en slijmvliezen of door bloedverlies, wordt de ijzerbalans vooral geregeld door een toe- of afname in de opname van het niet-haemijzer. Deze laatste kan een factor 2-3 toenemen.

De opname van ijzer vindt plaats in het duodenum, waarbij het proces van opname van haemijzer niet goed bekend is. Opname van vrij Fe<sup>2+</sup> vindt plaats na reductie van Fe<sup>3+</sup> door het enzym duodenaal cytochrom B, dat zich in de borstelzooam van de enterocyt bevindt. Dit laatste proces wordt gefaciliteerd door de lage intra-

## LEERPUNTEN

- Bij ijzergebreksanemie zonder macroscopisch bloedverlies is onderzoek naar een occulte bloedingsbron geïndiceerd.
- Als deze niet wordt gevonden, dient men een stoornis in de ijzeropname te overwegen.
- Infectie met *Helicobacter pylori* kan mogelijk op basis van een atrofische gastritis de opname van ijzer verstoren.
- Eradicatie van *H. pylori* kan leiden tot herstel van het ijzergebrek.

luminale pH door het maagsap, dat zorg draagt voor een protonrijk milieu, maar ook door de aanwezigheid van ascorbinezuur. Het transmembraantransport vindt plaats door het zogenaamde divalente metaaltransporteiwit 1. Dat transporteiwit is niet specifiek voor ijzer, zodat er competitie kan zijn in opname met andere divalente metaalionen, zoals magnesium, koper, zink en lood. Ijzer wordt in de enterocyten opgeslagen als ferritine of getransporteerd langs het basolaterale celmembraan om te worden opgenomen in het plasma.

Op grond van dit fysiologische proces kan men de verschillende oorzaken van een gestoorde ijzeropname beredeneren. In tabel 2 vindt u de belangrijkste differentiaaldiagnostische overwegingen.<sup>5,6</sup> Infectie met *H. pylori* moet hier als mogelijke oorzaak aan worden toegevoegd.

### RELATIE TUSSEN IJZERGEBREK EN *H. PYLORI*

In de literatuur is er in toenemende mate bewijs voor het bestaan van een relatie tussen ijzergebrek en infectie met *H. pylori*, maar grote gerandomiseerde studies ontbreken. Infectie met *H. pylori* bleek in een epidemiologisch onderzoek bij kinderen in Alaska onafhankelijk gerelateerd te zijn aan ijzergebrek.<sup>7</sup> Inmiddels zijn meerdere casuïstische beschrijvingen verschenen. Kleinere interventiestudies laten zien dat succesvolle *H. pylori*-eradicatie resulteert in een verbeterde respons op orale ijzer-

**TABEL 2** Oorzaken van een gestoorde ijzeropname<sup>5</sup>

deficiënte voeding
hoge pH maagsap
gebruik van antacida
na partiële maagresectie
verlies of disfunctie van de enterocyten van vooral het duodenum
coeliakie
inflammatoire darmziekten
competitie met andere metalen (o.a. lood en koper)
intrinsieke defecten van de enterocyten
congenitale hypotransferrinemie

therapie en ook dat na *H. pylori*-eradicatie zonder orale ijzersuppletie er een verbetering in ijzerparameters op kan treden.<sup>2-4,8,9</sup>

### ONDERLIGGEND MECHANISME

Ondanks de aanwijzingen voor het bestaan van een relatie tussen *H. pylori*-infectie en ijzerdeficiëntie, is het onderliggende pathofysiologische mechanisme nog onduidelijk. Een van de theorieën gaat uit van de opname en het verbruik van het beschikbare ijzer door de *H. pylori*. Eiwitten op het celmembraan van de bacterie zouden betrokken zijn bij de opname van ijzer. Ook bevat de bacterie intracellulaire, op ferritine lijkende, eiwitten. Met deze theorie is het echter moeilijk te verklaren dat niet iedereen met een *H. pylori*-infectie ook daadwerkelijk ijzergebrek krijgt.<sup>2,4</sup>

Een andere verklaring voor malabsorptie van ijzer is dat er een atrofische gastritis ontstaat bij infectie met *H. pylori*. Door een afname van de maagzuurproductie en de ascorbinezuurconcentratie in de maag, ten gevolge van de *H. pylori*-infectie, en de daardoor hogere pH in het duodenum, kan er minder Fe<sup>3+</sup> worden gereduceerd.<sup>9</sup> De normalisatie van de initieel verhoogde gastrinespiegel bij patiënt C na succesvolle *H. pylori*-eradicatie pleit voor deze theorie.

Verder valt de discrepantie op tussen de veel hogere prevalentie van infectie met *H. pylori* (> 80% voor het 50e jaar) en de veel lagere prevalentie (1%) van ijzergebreksanemie. Dit verschil kan misschien worden verklaard doordat de immuungemedieerde atrofische gastritis alleen optreedt bij bepaalde *H. pylori*-stammen.<sup>2,4,9</sup> Mogelijk ontstaat alleen bij patiënten die daarnaast een toegenomen verlies of behoefte aan ijzer hebben, uiteindelijk een ijzergebrek.

### TERUG NAAR DE CASUÏSTIEK

Alleen bij patiënt A is actieve infectie met *H. pylori* bewezen door middel van histologisch onderzoek. Routinematige maagbipten zijn bij de analyse van ijzergebrek echter niet geïndiceerd. Hoewel bij onze patiënten voor zowel het aantonen van infectie met *H. pylori* als de evaluatie van eradicatietherapie gebruik is gemaakt van serologisch onderzoek, kan uit de substantiële titerdaling bij alle patiënten achteraf worden uitgegaan van actieve infecties met succesvolle eradicatie, waarbij patiënt B geen reactie vertoonde op de eerste behandeling.

Bij geen van onze patiënten hebben we de dunne darm onderzocht met een videocapsule. Daarmee is bloedverlies door in het bijzonder angiodysplasieën als bijdragende factor niet uitgesloten. Echter, gezien de blijvende normalisatie van de ijzerstatus na eradicatietherapie kunnen we concluderen dat infectie met *H. pylori* een

belangrijke rol moet hebben gespeeld in de gestoorde ijzerbalans van onze 3 patiënten.

Dames en Heren, bij onbegrepen ijzergebrek, met of zonder anemie, waarbij occult bloedverlies onwaarschijnlijk is gebleken, dient men een stoornis in de ijzeropname te overwegen. Infectie met *H. pylori* is hierbij een van de differentiaaldiagnostische overwegingen, hoewel het onderliggende mechanisme op dit moment niet met zekerheid is vastgesteld. Het is de vraag of infectie met *H. pylori* alléén voldoende verklarend is, of dat we deze moeten zien als een bijdragende factor in een verstoorde ijzerbalans. In geval van een onbegrepen ijzergebrek

dient onderzoek naar en behandeling van infectie met *H. pylori* te worden verricht.<sup>10</sup> Eradicatie kan de ijzerbalans positief beïnvloeden, waardoor een deel van de patiënten succesvol kan worden behandeld.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 6 maart 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B350

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL; 2004.
- 2 Dubois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence. *Am J of Gastroenterol.* 2005;100:453-9.
- 3 Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong XbC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter.* 1999;4:135-9.
- 4 Hersko C, Hoffbrand AV, Keret D, Soroujon M, Maschler I, Monselise Y, et al. A. Role of auto-immune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica.* 2005;90:585-95.
- 5 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341:1986-95.
- 6 Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 1999;341:38-46.
- 7 Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD. Endemic iron deficiency associated with Helicobacter pylori infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics.* 2006;117:e396-e404.
- 8 Hersko C, Janculovich M, Souroujon M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of Helicobacter pylori eradication. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38:45-53.
- 9 Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with Helicobacter pylori gastritis and associated iron deficiency anemia. *Gut.* 2003;52:496-501.
- 10 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazolli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III consensus report. European Helicobacter Study Group (EHS). *Gut.* 2007;56:772-81.