

# Hereditäre Hämochromatose – molekulargenetische Analyse und klinische Aspekte

---

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Özlem Bayindir  
aus Arapkir/Türkei

Gießen 2009

Aus der Abteilung Rheumatologie,  
Klinische Immunologie, Physikalische Medizin und Osteologie  
der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim  
Ärztlicher Direktor : Prof. Dr. med. U. Müller- Ladner

Gutachter: Prof. Dr. med. U. Lange

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Erdogan

Tag der Disputation: 28.04.2010

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Krankheitsbild der Hämochromatose .....	1
1.2	Prävalenz .....	2
1.3	Genetik- und Vererbungsmodus .....	3
1.4	Pathogenese und klinische Manifestation .....	3
1.5	Diagnostik .....	4
1.6	Therapie .....	5
2	Fragestellung .....	7
3	Patienten / Methodik .....	9
3.1	Patientengut .....	9
3.2	Methodik .....	9
3.2.1	Anamnesebogen .....	9
3.2.2	Klinische Untersuchung .....	10
3.2.3	Laboruntersuchungen .....	10
3.2.4	Röntgendiagnostik .....	18
3.2.5	Elektrokardiographie/ Echokardiographie .....	18
3.2.6	Leberstaterhebung .....	18
3.2.7	Knochendichtemessung (DXA) .....	18
3.2.8	Molekulargenetische Analyse - Isolierung genomischer DNA aus menschlichen Leukozyten .....	19
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Resultate des Gesamtkollektivs .....	28

4.2	Differenzierung bezüglich Klinik, Organmanifestation und Manifestation am Bewegungssystem zwischen homozygoten und Compound-heterozygoten HFE-Genträger.....	39
4.3	Bilder zu verschiedenen Organmanifestationen bei Hämochromatose.....	41
5	Diskussion.....	45
5.1	Klinische Manifestationen .....	46
5.1.1	Hautmanifestation (“Bronzediabetes“)	48
5.1.2	Arthropathie / Arthritis .....	48
5.1.3	Radiologische Manifestationen der HH .....	51
5.1.4	Leberbeteiligung.....	51
5.1.5	Diabetes mellitus.....	52
5.1.6	Herzbeteiligung .....	53
5.1.7	Hypogonadism/Hypothyreose .....	54
5.1.8	Extrahepatisches Karzinomrisiko .....	54
5.1.9	Osteoporose .....	55
5.2	Manifestationen bei heterozygoter vs. homozygoter Hämochromatose.....	55
6	Zusammenfassung .....	57
7	Summary .....	59
8	Literaturverzeichnis.....	61
9	Danksagung.....	74

# 1 Einleitung

## 1.1 Krankheitsbild der Hämochromatose

Die Hämochromatose ist eine Eisenspeicherkrankheit aufgrund einer vermehrten Eisenabsorption mit konsekutiven Eisenablagerungen in Zellen parenchymatöser Organe. Im Gegensatz zu den Hämosiderosen durch häufige Bluttransfusionen, bei denen die Eisenüberlagerungen vordergründig das retikuloendotheliale System betreffen, führt die Eisenüberladung bei der Hämochromatose in den betroffenen parenchymatösen Organen zu Gewebeschäden und Funktionseinschränkungen. Mögliche funktionelle und strukturelle Veränderungen betreffen die Leber (Leberenzym erhöhungen, Leberzirrhose), das Herz (Kardiomyopathie, Erregungsrückbildungsstörungen), die Haut (Hyperpigmentation, „Bronzediabetes“) und endokrine Drüsen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypogonadismus). Durch die Fehlregulation der intestinalen Eisenresorption erhöht sich die tägliche Eisenaufnahme von ca. 1-2 mg auf ca. 4-5 mg. Dieses überschüssige Eisen kann nicht ausgeschieden werden und lagert sich deshalb in verschiedenen Geweben ab. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen manifestiert sich zudem eine Arthropathie (Powell 2009, Allen et al. 2008, Barton et al. 1998, Gottschalk et al. 1997).

### **Hereditäre genetisch bedingte Hämochromatose**

Bei der Hämochromatose besteht eine erbliche Disposition (Assoziation mit HLA-A3, -B7 und -B14), durch die Weitergabe eines mutierten Gens, des sogenannten „HFE-Gens“, das eng mit dem HLA des Major-Histokompatibilitätskomplexes auf Chromosom 6p assoziiert ist. Dabei resultiert eine Störung der Eisenbilanz (durch gesteigerte intestinale Resorption) mit massiver Hämosiderinablagerung in zahlreichen Organen (Pietrangelo 2007, Piperno et al. 2007).

Seltenere genetische Formen der Hämochromatose werden durch Mutationen anderer Schlüsselgene verursacht und werden als nicht HFE-assoziierte Hämochromatose zusammengefasst. Die genetische Erkrankung kann bereits in frühen Stadien erkannt werden, wo

Eisenüberladung und Organschädigung noch diskret ausgeprägt sind (Allen et al. 2008, Merryweather-Clarke et al. 1997, Roberts et al. 1997, Jazwinska et al. 1996, Jouanolle et al. 1996).

## 1.2 Prävalenz

Die HFE-assoziierte Hämochromatose ist eine der häufigsten Erbkrankheiten. Die Frequenz für das Hämochromatosegen wird auf 0,05-0,12 geschätzt. Die Prävalenz variiert in den ethnischen Gruppen. Am häufigsten zeigt sich die Genfrequenz in Nordeuropa: Hier sind etwa 10 % heterozygote Träger der Mutation, 0,3 bis 0,5 Prozent sind homozygot. In der kaukasischen Bevölkerung liegt die Prävalenz bei 4-7 / 1000 Einwohner. Die jährliche Inzidenz an Neuerkrankungen wird mit 2-4 pro 100.000 Einwohner angegeben (Powell 2009, Genth 2001).

Der Ausprägungsgrad der Erkrankung wird durch verschiedene exogene Faktoren beeinflusst. So spielen z. B. Alkoholkonsum, Eisenaufnahme mit der Nahrung und Blutverluste durch Menstruation, Schwangerschaft und Blutspenden eine Rolle (Nielsen et al. 1998, Barton et al. 1997, Gottschalk et al. 1997, Niederau et al. 1996).

Männer sind etwa 4x häufiger betroffen als Frauen. Bei fast 70 Prozent der Patienten treten die ersten Symptome im Alter von 40 bis 60 Jahren auf. Bei den unter 20-jährigen ist die Krankheit nur selten symptomatisch, obwohl man beim Familienscreening asymptotische Personen mit einer Eisenüberladung finden kann, einschließlich junger Frauen mit Menstruation. In einer durchgeführten europäischen Untersuchung an einer Population die nicht aus Blutspendern bestand, wiesen mindestens 30 % der Homozygoten keine Zeichen einer Eisenüberladung auf. Dies spricht für eine variable Penetration der Erkrankung (Powell 2009, Powell et al. 2006, Nielsen et al. 1995).

Im Gegensatz zur HFE-assoziierten Hämochromatose sind die nicht HFE-assoziierten hereditären Formen der Hämochromatose sehr selten. Die juvenile Hämochromatose ist nicht mit dem HFE-Gen assoziiert und wird autosomal-rezessiv vererbt, wobei beide Geschlechter gleichhäufig betroffen sind (Powell 2009).

### **1.3 Genetik-und Vererbungsmodus**

Das Gen für die häufigste Form der Hämochromatose wurde 1996 kloniert und als HLA-H-Gen („HFE- Gen“) bezeichnet. Die meisten Patienten weisen eine Punktmutation des HFE-Gens auf, bei der eine Transition von Guanin 845 nach Adenin vorliegt. Dies führt im korrespondierenden Polypeptid zu einem Aminosäuretausch: Cystein 282 zu Tyrosin (Cys282Tyr beziehungsweise C282Y). In Nordeuropa weisen 85 bis 90 Prozent der Patienten mit hereditärer Hämochromatose diese genetische Änderung auf, hingegen nur etwa 60 Prozent der Mittelmeerbevölkerung (z. B. in Süditalien) und nur 3 Prozent der Gesunden (Genth 2001, Carella et al. 1997, Roberts et al. 1997).

Eine weitere Mutation im HFE-Gen ist die Substitution von Histidin durch Asparaginsäure an Position 63 (H63D). Homozygote für H63D imponieren eher durch eine klinisch weniger relevante Eisenüberladung (Merryweather-Clarke 1997, Feder et al. 1996, Jazwinska et al. 1996, Jouanolle et al. 1996).

Einige Compound-Heterozygote (d. h. mit je einer Kopie von C282Y und H63D) weisen eine leicht bis mäßig verstärkte Eisenspeicherung auf, sie können aber bei Kofaktoren wie übermäßigen Alkoholkonsum und Steatosis hepatis typische Symptome einer Hämochromatose entwickeln (Roberts et al. 1997, Powell et al. 1994 ).

Demgemäß wird die HFE-assoziierte Hämochromatose autosomal rezessiv vererbt und Heterozygote weisen eine nicht oder nur geringfügig erhöhte Eisenspeicherung auf (Carella et al. 1997, Feder et al. 1997).

### **1.4 Pathogenese und klinische Manifestation**

Der Mechanismus der pathologisch erhöhten Eisenresorption ist im einzelnen noch unbekannt. Das seltenere Vorkommen der Hämochromatose bei Frauen wird durch den physiologisch erhöhten Blutverlust während der Menstruation erklärt (Adams et al. 2005, Yang et al. 1998, Niederau et al. 1996).

Die Eisenüberladung in den betroffenen Zellen geht mit Zellschädigung und Funktionsstörungen in den verschiedenen Organen einher, so wird u. a. in der Haut die Melaninbildung stimuliert, mit klinisch braunen Kolorit (Allen et al. 2008, Piperno et al. 2007). Die Eisenüber-

ladung der Leberzellen führt zum Parenchymschaden mit Erhöhung der Transaminasen (sGPT und sGOT), wobei im weiteren Verlauf ein zirrhotischer Umbau auftreten kann (Pietrangelo 2007, Powell et al. 2006, Barton et al. 1997, Villeneuve et al. 1996).

Endokrine Manifestationen betreffen die B-Zellen vom Pankreas, die Gonaden und die Schilddrüse. Ein Diabetes mellitus tritt meist erst als eine Spätmanifestation auf. Ein Hypogonadismus manifestiert sich in verminderter Libido, Impotenz, Amenorrhoe und spärlicher sekundärer Körperbehaarung (Barton et al. 1997, Gottschalk et al. 1997, Fischer et al. 1992). Zu den seltenen Manifestationen zählen eine manifeste Hypothyreose und eine myokardiale Involvierung (Fibrose mit nachfolgender Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz) (Allen et al. 2008, Pietrangelo et al. 2007, Powell et al. 2006).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten manifestiert sich eine Gelenkbeteiligung. Diese kann sowohl nach einer Organmanifestation auftreten als auch in 30 % einer solchen vorausgehen. Besonders häufig betroffen sind die Fingergrundgelenke II und III (symmetrisch) mit derben, nicht sehr dolenten Verdickungen (i. d. R. ohne akute Entzündungszeichen). Aber auch die Interphalangeal-, Hand-, Knie-, Hüft-, Sprunggelenke sowie die Schultern können betroffen sein. Charakteristische Beschwerden sind Steifigkeit und ziehende Schmerzen in den Händen, v.a. nach Belastung. Bei 30-50 % der Patienten ist gleichzeitig eine Chondrokalzinose objektivierbar (Allen et al. 2008, Gottschalk et al. 1997, Powell et al. 1994, Huaux et al. 1986, Schumacher 1982 + 1964).

## **1.5 Diagnostik**

### **Labor:**

Die labormedizinische Diagnose der Eisenüberladung des Organismus erfolgt durch den Nachweis einer erhöhten Transferrin-Sättigung (> 55 % ; > 75 % beweisend), Erhöhung des Serumferritins (meist > 300 ng/ml), das Serumeisen ist häufig (> 170 µg/100 ml), jedoch nicht obligat erhöht, die Eisenbindungskapazität erniedrigt. Die Diagnose einer Hämochromatose als Ursache der Eisenüberladung wird durch den homozygoten, seltener auch

heterozygoten Nachweis Hämochromatose assoziierter MHC-Allele, insbesondere des C282Y-Allels gesichert (Powell et al. 2006, Paulsen et al. 1991, Brittenham et al. 1982).

Die labormedizinische Organdiagnostik ist zum Nachweis Hämochromatose-bedingter Organschäden erforderlich, insbesondere der Leber (sGOT, sGPT), und des endokrinen Pankreas (Glucosestoffwechsel) (Genth 2001, Villeneuve et al. 1996).

### **Bildgebende Verfahren:**

Die Röntgendiagnostik bei Verdacht auf Hämochromatosearthropathie zeigt häufig ein typisches Befallsmuster an den Händen mit Beteiligung insbesondere der Fingergrundgelenke II und III beidseits: Radiomorphologisch finden sich Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Zysten und osteophytäre Randveränderungen („degeneratives Bild“). Bei 30-50 % der Patienten zeigt sich eine begleitende Chondrocalcinose, insbesondere im Bereich der Knie-, Handgelenke, Zwischenwirbelscheiben und Symphysis pubis (Genth 2001).

## **1.6 Therapie**

Die Therapie der Hämochromatose besteht in der Verminderung des Körpereisens durch regelmäßige Aderlässe. Die Aderlaßtherapie ist bis zur Absenkung des Ferritins und der Eisensättigung des Transferrins in den niedrig-normalen Bereich fortzuführen (Optimal: Ferritin < 50 µg/l). Zum Einsatz kann ebenfalls Desferrioxamin kommen („Chelatbildner“). Unter dieser Therapiemaßnahme sind Leistungsminderung, Schwäche, Veränderungen an der Leber und am Herzen in einem frühen Stadium rückbildungsfähig (Piperno et al. 2007, Barton et al. 1998, McDonnell et al. 1998).

Die Arthropathie bessert sich nur bei einem kleinen Teil der Patienten. Die zusätzliche Behandlung der Gelenkbeschwerden mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum ist daher meistens erforderlich (Piperno et al. 2007, Barton et al. 1997, Gottschalk et al. 1997).

## **Diagnose und Differenzialdiagnose**

Bei arthropathischen Veränderungen der MCP-Gelenke II und III beidseits, Leberschädigung und einem Diabetes mellitus sowie bräunlicher Pigmentierung der Haut sollte an eine Hämochromatose gedacht werden. Der Nachweis von erhöhter Eisensättigung (Transferrin > 55 %) und des Ferritins (> 300 µg/l) in Verbindung mit typischer Organbeteiligung ist diagnostisch hilfreich, ebenso der Nachweis des homozygoten Hämochromatoseallels C282Y (Powell et al. 2006, Merryweather-Clarke et al. 1997, Jazwinska et al. 1996, Jouanolle et al. 1996).

Differenzialdiagnostisch kommen Eisenüberladungen des Organismus durch Polytransfusion, parenterale Eisensubstitution, ernährungsbedingte Eisenüberladung oder bestimmte Anämieformen (Thalassämie, sideroblastische Anämie) in Betracht (Genth 2001).

## **2 Fragestellung**

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die sich zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der rheumatologischen Ambulanz der Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Physikalische Medizin und Osteologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim im Zeitraum 2001-2005 vorstellten, und bei denen die Diagnose einer Hämochromatose gesichert wurde. In der vorliegenden Untersuchung galt das Interesse folgenden Fragestellungen:

### **Welche Laborkonstellationen lassen sich bei diesen Patienten erheben?**

Laborchemisch waren die Eisenstoffwechselfparameter (Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Eisensättigung), die Leberwerte (sGOT, sGPT, sGGT), der nüchtern Blutzucker und das HbA1c von Interesse.

Zudem wurde bei allen Patienten eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, dabei war von Interesse, wie viel Prozent der untersuchten Hämochromatose Patienten eine Homozygotie für C282Y bzw. eine Compound-Heterozygotie (d. h. mit je einer Kopie von C282Y und H63D) aufweisen.

### **Welche klinischen Aspekte lassen sich im Rahmen der Hämochromatose objektivieren?**

### **Zeigen sich möglicherweise Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten Trägern des HFE-Gens?**

Die Patienten wurden nach einer möglichen Organmanifestation der Hämochromatose gescreent, wie Diabetes mellitus, Arthropathie, Leberbeteiligung, kardiale Manifestation (Erregungsrückbildungsstörungen, Kardiomyopathie), Bronzediabetes und Osteoporose.

### **Welche Hämochromatose-typischen radiologischen Manifestationen lassen sich detektieren?**

Bei allen Patienten wurde eine Röntgenuntersuchung der Hände durchgeführt. Bei anamnestisch vorhandenen Beschwerden anderer Gelenke wurden auch diese ergänzend radiologisch untersucht. Ferner wurde zum Ausschluss bzw. zum Nachweis einer Chondrocalcinose eine zusätzliche Röntgenuntersuchung der Kniegelenke in 2 Ebenen veranlasst.

### **Abklärung einer familiären Hämochromatose-Disposition**

Die Patienten wurden anamnestisch nach einer familiär bekannten Hämochromatose befragt. Soweit möglich, wurden noch lebende Familienangehörige 1. Grades ebenfalls molekulargenetisch untersucht.

## 3 Patienten / Methodik

### 3.1 Patientengut

Es wurden insgesamt 33 Patienten aus der ambulanten rheumatologischen Sprechstunde eingeschlossen, die sich im Zeitraum 2001-2005 mit V. a. eine Hämochromatose vorstellten und bei denen letztendlich die Diagnose gesichert werden konnte.

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den Männern (n = 23) 50 Jahre und bei den Frauen (n = 10) 60 Jahre.

### 3.2 Methodik

#### 3.2.1 Anamnesebogen

Mit den Patienten wurde folgender Anamnesebogen gemeinsam erarbeitet:

Bestehen (bzw. bestanden) die folgenden Symptome oder Erkrankungen?

JA, NEIN, WELCHER ART?, SEIT WANN?

Müdigkeit :

Konzentrationsstörungen :

Arthralgien :

Hautpigmentierung :

Leberwertserhöhungen :

Herzvergrößerung, Rhythmusstörungen :

Diabetes mellitus :

Osteoporose :

Schilddrüsenunterfunktion :

Sonstige Erkrankungen :

Sind Sie mit einer Gelenkendoprothese versorgt? :

Haben Sie Blutsverwandte mit Hämochromatose? :

### 3.2.2 Klinische Untersuchung

Neben einer Untersuchung des Bewegungssystems auf entzündlich exsudative Manifestationen und Funktionseinschränkungen, erfolgte eine allgemein internistische Untersuchung (Pulmones / Cor mit Perkussion und Auskultation), abdominelle palpatorische als auch auskultatorische Untersuchung und eine Inspektion der Haut zu Erfassung eines Bronzediabetes.

### 3.2.3 Laboruntersuchungen

Bei den Patienten wurde eine venöse Blutentnahme durchgeführt, anschließend zentrifugiert und bis zur Bestimmung eingefroren (-20° C). Folgende Testverfahren wurden angewandt:

#### **TSH (Normwert: 0,27 - 4,20 µU/ml)**

Methode: ECLIA

Gerät: cobas e 601

Reagenz: TSH für elecsys und cobas e (Fa. Roche)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma (Li-, Na-, NH<sub>4</sub>-Heparin, K<sub>3</sub>-EDTA, Na-Flourid/K-Oxalat)

7 Tage bei 2 - 8° C

1 Monat bei -20° C

Testeinschränkungen:

Hämoglobin > 1000 mg/dl,

Bilirubin > 41 mg/dl,

Lipide > 1500 mg/dl.

Kalibratoren:

TSH CalSet (Fa. Roche)

Kalibriert wird bei Chargenwechsel und wenn die Qualitätskontrollen außerhalb der angegebenen Bereiche liegen.

Kontrollen: PreciControl Universal 1 und 2 (Fa. Roche)

**Glucose (Normwert: 70 - 115 mg/dl)**

Methode : UV-Test, Hexokinase-Reaktion

Gerät: cobas c 501

Reagenz: GLU3 für cobas c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma (Li-Heparin, K2-EDTA, Flourid)

8 Stunden bei 15 - 25° C

72 Stunden bei 2 - 8° C

Testeinschränkungen:

Hämolyse stört!

Hämoglobin > 1000 mg/dl,

Bilirubin > 60 mg/dl,

Lipide > 1000 mg /dl.

Kalbiratoren: S1: H2O

S2: C.f.a.s. (Fa. Roche)

Kalibriert wird bei Chargenwechsel und wenn die Qualitätskontrollen außerhalb der abgegebenen Bereiche liegen.

Kontrollen : Precinorm U und Precipath U (Fa. Roche)

**Ferritin (Normwert: 30 - 400 ng/ml , < 50 Jahre 15 – 150 ng/ml, > 50 Jahre 30 - 400 ng/ml)**

Methode: Partikelverstärkter immunologischer Trübungstest  
(Turbidimetrisch)

Gerät: cobas c 501

Reagenz: FERR3 (Tina-Quant-Ferritin Gen.3 ) für COBAS c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma (Li-Heparin , K2-EDTA)

7 Tage bei 15 – 25° C

7 Tage bei 2 - 8° C

1 Jahr bei -15 bis -25° C

Testeinschränkungen:

Hämoglobin > 400 mg/dl,

Bilirubin > 60 mg/dl,

Lipide > 500 mg/dl,

Rheumafaktor > 1200 IU/ml.

Kalibratoren: S1: H2O

S2-6: C.f.a.s. Proteins (Fa. Roche)

Kontrollen: Precinorm Protein und Precipath Protein (Fa.Roche )

**Eisen (Normwert: Männer 56 - 158 µg/dl, Frauen 37 - 145 µg/dl )**

Methode: Farbttest Ferrozin-Methode

Gerät: cobas c 501

Reagenz: IRON2 für cobas c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum hämolysefrei!

Li-Heparin-Plasma hämolysefrei!

Überstand vom Blutkuchen innerhalb einer Stunde trennen!

7 Tage bei 15 - 25° C

3 Wochen bei 2 - 8° C

mehrere Jahre bei -15 bis -25° C

Testeinschränkungen:

Hämolyse

Hämoglobin > 200 mg/dl,

Bilirubin > 60 mg/dl,

Lipide > 1500 mg/dl.

Kalibratoren: S1: H2O

S2: C.f.a.s. (Fa. Roche)

Kontrollen: Precinorm U und Precipath U (Fa. Roche)

## **Transferrin (Normwert: 200 - 360 mg /dl)**

Methode: Immunologischer Trübungstest turbidimetrisch gemessen

Gerät: cobas c 501

Reagenz: TRSF2 für cobas c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma(Li-Heparin)

8 Tage bei 15 - 25° C

8 Tage bei 2 - 8° C

6 Monate bei -15 bis -25° C

Testeinschränkungen:

Hämoglobin > 1000 mg/dl,

Bilirubin > 60 mg/dl,

Lipide > 500 mg/dl,

Rheumafaktor > 1200 IU/ml.

Kalibratoren: S1: H2O

S2: C.f.a.s. (Fa. Roche)

Kontrollen: Precinorm Protein und Precipath Protein (Fa. Roche)

**GGT (Normwert: Männer 10 - 71 U/l , Frauen 6 - 42 U/l)**

Methode: Enzymatischer Farbttest

Gerät: cobas c 501

Reagenz: GGT-2 für cobas c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma (Li-Heparin, K2-EDTA)

7 Tage bei 15 - 25° C

7 Tage bei 2 - 8° C

1 Jahr bei -15 bis -25° C

Testeinschränkungen:

Hämoglobin > 200 mg/dl,

Bilirubin > 20 mg/dl,

Lipide > 1500 mg/dl.

Kalibratoren: S1: H2O

S2: C.f.a.s. (Fa. Roche)

Kontrollen: Precinorm U und Precipath U (Fa. Roche)

**GPT (Normwert: Männer 10 - 50 U/l, Frauen 10 - 35 U/l)**

Methode: IFCC 37° C (mit Pyridoxalphosphat)

Gerät: cobas c 501

Reagenz: ALTLP für cobas c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma (Li-Heparin, K2-EDTA)

3 Tage bei 15 – 25° C

7 Tage bei 2 – 8° C

>7 Tage bei -70° C

Testeinschränkungen:

Hämoglobin > 700 mg/dl,

Bilirubin > 60 mg/dl,

Lipide > 150 mg/dl.

Kalibratoren: S1: H2O

S2: C.f.a.s. (Fa. Roche)

Kontrollen: Precinorm U und Precipath U (Fa. Roche)

**GOT (Normwert: Männer 10 - 50 U/l, Frauen 10 - 35 U/l)**

Methode: IFCC 37° C (mit Pyridoxalphosphat)

Gerät: cobas c 501

Reagenz: ASTLP für cobas c (Fa. Roche)

(Lagerung bei 2 - 8° C)

Material und Stabilität:

Serum und Plasma (Li-Heparin, K2 EDTA)

24 Stunden bei 15 - 25° C

7 Tage bei 2 - 8° C

Testeinschränkungen:

Hämoglobin > 20 mg/dl,

Bilirubin > 60 mg/dl,

Lipide > 150 mg/dl.

Kalibratoren: S1: H2O

S2: C.f.a.s. (Fa. Roche)

Kontrollen: Precinorm U und Precipath U (Fa. Roche)

### **3.2.4 Röntgendiagnostik**

Es wurden Röntgenaufnahmen der Hände d.v. durchgeführt und optional bei weiteren Gelenkbeschwerden entsprechende Aufnahmen angefertigt, sowie eine Aufnahme beider Kniegelenke in 2 Ebenen. Das Interesse galt dem Nachweis eines typischen Befallsmuster an den Händen mit Beteiligung insbesondere der Fingergrundgelenke II und III (Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Zysten, osteophytäre Randveränderungen und Zeichen einer Chondrocalcinose insbesondere im Bereich der Knie- und Handgelenke), bzw. degenerativen Manifestationen i. S. einer Fingerpolyarthrose.

### **3.2.5 Elektrokardiographie/ Echokardiographie**

Zum Nachweis von Erregungsrückbildungsstörungen und Erregungsleitungsstörungen erfolgte die Anfertigung eines Ruhe-EKGs.

Bei allen Patienten wurde zum Ausschluß bzw. Nachweis einer kardialen Beteiligung im Sinne einer Kardiomyopathie eine Echokardiographie durchgeführt. Die echokardiographische Standarduntersuchung beinhaltete die parasternale lange Achse (B-Mode und M-Mode), den apikalen 3-, 2-, und 4-Kammer-Blick. Dabei wurden folgende Parameter analysiert: Aortenklappenseparation, Aortenwurzeldurchmesser, linker Vorhof, linker Ventrikel, Septum-breite, rechter Vorhof, re. Ventrikel und eine Klappenbeurteilung.

Als pathologisch wurden eingestuft: Durchmesser LV-enddiastolisch > 42 mm, endsystolisch > 56 mm, LV-Septumdicke > 12 mm und RV-enddiastolisch und endsystolisch > 20 mm.

### **3.2.6 Leberstaterhebung**

Bei allen Patienten wurde neben der laborchemischen Analyse (Transaminasen), mittels Abdomensonographie und MRT eine Leberscreening zum Nachweis von Eisenablagerungen durchgeführt. Dabei konnte zudem eine Mitbeurteilung einer Eisenüberladung von Milz und Pankreas erfolgen.

### **3.2.7 Knochendichtemessung (DXA)**

Zur Bestimmung der Knochendichte wurde die duale Photonabsorptionsmetrie (DXA, Prodigy Lunar) am gesamten linken Schenkelhals und der LWK 1-4 durchgeführt. Ein T-Score

< -2,5 SD wurde dabei als osteoporotisch eingestuft, ein T-Score von -1 bis -2,5 als osteopenisch (gemäß WHO-Kriterien).

### **3.2.8 Molekulargenetische Analyse - Isolierung genomischer DNA aus menschlichen Leukozyten**

DNA kann aus jedem Gewebe nach immer dem gleichen Prinzip isoliert werden. Die Zellen werden durch Kälteeinwirkung, durch osmotischen Druck, durch enzymatische Einwirkung und Behandlung mit lytischen Detergentien aufgebrochen. Zusätzlich müssen die Nukleinsäuren von zellulären Bestandteilen und deren Proteinen getrennt werden. Durch die Zugabe der proteolytischen Enzyme Pronase oder Proteinase K wird ein Proteinabbau einschließlich der freiwerdenden Nukleasen erreicht. Durch verschiedene Reinigungsschritte (Phenol, Isoamylalkohol, Chloroform, Salze) erfolgt dann eine Extraktion der DNA.

Angewandt wurde die Aussalzmethode, um die toxischen Substanzen Phenol etc. zu vermeiden.

#### **Durchführung :**

##### **1. Tag:**

In ein Falconröhrchen

10 ml EDTA-Blut + 30 ml eiskalten RCLB-Puffer

(RCLB = Red cell lysis puffer)

10 Minuten auf Eis stellen, zwischendurch Röhrchen mehrmals gut durchmischen (Lysieren der Erythrozyten)

10 Minuten Zentrifugieren (3000 rpm) bei 4° C

dekantieren des Überstandes aus lysierten Erythrozyten, Pellet erneut in 20 ml kaltem RCLB-Puffer resuspendieren, Zentrifugation bei 4° C und 3000 rpm

Überstand dekantieren, Pellet in 5ml SE- Puffer, 2,5 µl Pronase (100mg/ml) und 500 µl 10 % SDS resuspendieren

bei 37° C im Schüttelwasserbad über Nacht inkubieren oder bei 55° C für 3-4 Stunden

##### **2. Tag:**

5ml SE-Puffer zugeben, erneut 5 Minuten im 55° C Wasserbad inkubieren

2ml 5M NaCl-Lösung zugeben, sofort per Hand mischen und 15-20 Sekunden vortexen

10 Minuten Zentrifugation (3000 rpm) bei Raumtemperatur

Überstand in ein neues Falconröhrchen überführen, ein Salzpellet mit Zelltrümmern bleibt zurück

30 ml eiskalten 96 % Alkohol zugeben, und DNA unter vorsichtigem Schwenken des Röhrchens fällen

beschriften von Eppendorf-Röhrchen, Herstellen von „Haken“ aus Pasteurpipetten

DNA herausfischen, in 70 % Alkohol waschen und je nach DNA – Menge in 300-600 µl TE-Puffer lösen

vollständiges Lösen der DNA auf einem Rotator oder durch Stehenlassen bei 4° C im Kühlraum.

#### Lösungen:

Zell-Lysispuffer (RCLB)	10 mM Tris. Cl, pH 7.6 5 mM MgCl <sub>2</sub> 10 mM NaCl
Zellkern-Lysispuffer	75 mM NaCl
SE-puffer	25 mM Na <sub>2</sub> EDTA pH 8.0
TE-Puffer	0,1 mM EDTA 10 mM tris.Cl , pH 7.6
Proteinase K	100 mg/ml
Pronase	100 mg/ml
SDS (Natriumdodecylsulfat)	10 % (w/v)

### ***3.2.8.1 Photometrische Konzentrationsbestimmung der extrahierten DNA***

Die Konzentration der extrahierten genomischen DNA wurde durch die Messung der optischen Dichte (OD) im Spektralphotometer bestimmt. Das Absorptionsmaximum der DNA liegt bei 260 nm, das für Proteinverunreinigungen bei 280 nm. Bei einer Messung von doppelsträngiger DNA entspricht eine OD 260 von 1 etwa 50 µg DNA/ml. Der A260/A280 Quotient sollte größer als 1,75 sein. Ein geringeres Verhältnis spricht für eine hohe Verunreinigung mit Proteinen.

#### **Durchführung :**

5µl der in TE-Puffer gelösten DNA werden in 995 µl TE-puffer verdünnt. Mit der hier beschriebenen Aussalzmethode zur DNA Extraktion werden aus 10 ml EDTA Blut zwischen 400-600 µg DNA isoliert. Die Fragmentgröße liegt um 80 kb. Das Endverhältnis des A260/A280 Quotienten liegt erfahrungsgemäß bei 1.8-1.9.

### ***3.2.8.2 Nachweis der häufigsten Mutation im HFE-Gen***

Das Vorliegen der Erkrankung bzw. des Genträgerstatus kann durch einen einfachen molekulargenetischen Test diagnostiziert werden. Erkrankte weisen im HFE-Gen (Chromosom 6p) eine Punktmutation im homozygotem Zustand auf. Auf DNA-Ebene findet sich in der mutierten Sequenz an der Stelle 6722 ein Guanin zu Adenin Basenaustausch. Dadurch entsteht eine neue RsaI-Restriktionsstelle, die einen unkomplizierten Nachweis der Mutation erlaubt.

Die Punktmutation betrifft das Kodon 282 im HFE-Protein. Bei Gesunden findet sich an Stelle 282 die Aminosäure Cystein (tgc=Cys, C), beim Erkrankten die Aminosäure Tyrosin (tac=Tyr, Y) auf beiden Allelen.

Eine zweite HFE1-Mutation, die eine Assoziation zu primären Hämochromatose zeigt, ist der Aminosäureaustausch Histidin (His, H) zu Asparaginsäure (Asp, D) an der Stelle 63 des HFE1-Proteins. Auf DNA-Ebene findet sich in der mutierten Sequenz an der Stelle 4762 (GenBank AccNo Z92910) in Exon 2 ein Cytosin zu Guanin Basenaustausch (4762C\_\_G). Dadurch fällt eine MboI-Restriktionsschnittstelle (gatc) weg, die erlaubt einen unkomplizierten Nachweis auch dieser Mutation (cat=His, Gat= Asp).

### Genotypen :

CC282 = homozygoter gesunder Mensch, C282Y = heterozygoter Anlagenträger, 282YY = homozygoter Anlagenträger (erkrankt).

### Genotypen :

HH63 = homozygot    H63D = heterozygot    63DD = homozygot

Tabelle 3.2.1: Genotypverteilung der Polymorphismen H63D + C282Y in der deutschen Population. K = Kontrollen (gesund) (n=211), P = Patienten (n=115).

Genotyp		HH63	H63D	63DD
CC282	K	66,8 %	25,6 %	0,5 %
	P	< 4,0 %	0,0 %	0,0 %
C282Y	K	5,7 %	1,4 %	-
	P	1,0 %	4,0 %	-
282YY	K	0,0 %	-	-
	P	95,0 %	-	-

C-Allel =96,5% Y-Allel=3,5
----------------------------------

H-Allel=86% D-Allel=14%
----------------------------

#### 3.2.8.3 DNA-Analyse zum Nachweis der Punktmutation H63D in Exon 2 von HFE1

Um DNA von Probanden auf die Punktmutation untersuchen zu können, muss der entsprechende DNA-Abschnitt in Exon 2 aus genomischer DNA mittels PCR vervielfältigt werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Kontrollreaktion ohne Zugabe von DNA durchgeführt wird („Leerwert“), um Kontaminationen mit DNA im Reaktionsansatz zu erkennen. Nach der

Amplifikation wird das PCR-Produkt mit dem Restriktionsenzym Mbol inkubiert, das die Sequenz an definierten Stellen schneidet.

**Tabelle 3.2.2: PCR-Amplifikation der Exon 2 Sequenz im HFE1-Gen**

		Programm :	
Gesamtumsatz	50,0 µl		
PCR-Puffer(10x)	5,0 µl	95° C	5 min
dNTPs (2mM each)	1,0 µl	-	-
Taq DNA Polymerase	1,0 µl	95° C	30 sec
Forward Primer	0,5 µl 35 x	60° C	30 sec
Reverse Primer	0,5 µl	72° C	30 sec
Genomische DNA (50ng/µl)	2,0 µl	72° C	5 min
A.dest	40,0 µl	4° C	∞

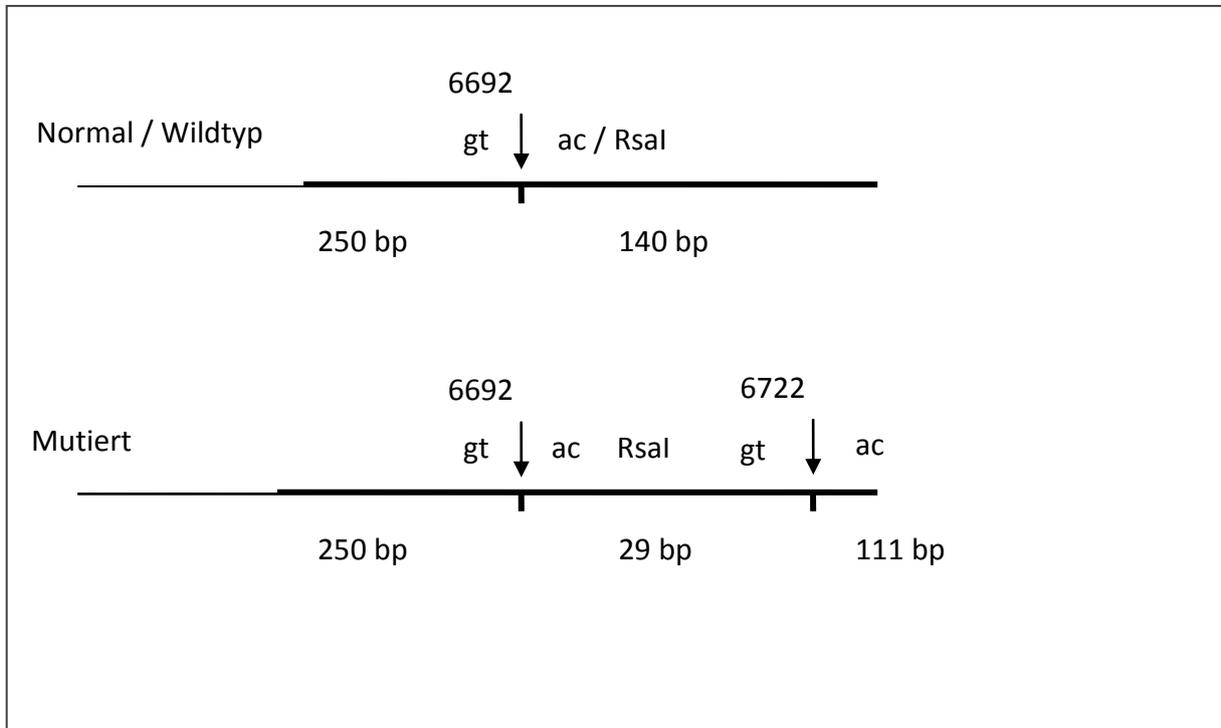
6301	tgatctgact	gctctccaag	tgacactgtg	ttagagtcca	atcttaggac	acaaaatggt
6361	gtctctcctg	tagcttgttt	tttctgaaa	agggtatttc	cttcctcaa	cctatagaag
6421	gaagtgaaag	ttcagtcctt	cctggcaagg	gtaaacagat	cccctctct	catccttct
6481	cttcctgtc	aagtcctcc	tttgggaag	gtgacacatc	atgtgacctc	ttcagtgacc
6541	actctacggt	gtcgggcctt	gaactactac	ccccagaaca	tcacatgaa	gtggctgaag
6601	gataagcaga	caatggatgc	caaggagttc	gaacctaaag	acgtattgcc	caatggggat
6661	gggacctacc	agggctggat	aaccttggtc	gtaccccctg	gggaagagca	gagatatacg
6721	tgccaggtgg	agcaccagg	cctggatcag	cccctcattg	tgatctgggg	tatgtgactg

```

6781   atgagagcca  ggagctgaga  aaatctattg  ggggttgaga  ggagtgcctg  aggagagtaat
6841   tatggcagtg  agatgaggat  ctgctctttg  ttaggggatg  ggctgaggggt  ggcaatcaaa

```

**Abbildung 3.2.1: Ausschnitt aus HFE-Sequenz (GenBank ACC No Z92910), Exon 4 (6494bp-6769bp)**



RsaI-Schnittstelle gt↓ac Mutation 6722G→A

tgc = Cystein, tgc = Tyrosin

PCR-Produkt Wildtyp → 250 bp, 140 bp = 390 bp

PCR-Produkt mutiert → 250 bp, 29 bp, 111 bp = 390 bp

```

4561   ctgatggat  gagttgatgc  aggtgtgtgg  agcctcaaca  tctgctccc  ctctactac
4621   acatggtaa  ggctgtgtgc  tctgtctcca  gttcacact  ctctgacta  cctctcatg
4681   ggtgcctcag  agcaggacct  tggctttcc  ttgtttgaag  ctttgggcta  cgtggatgac
4741   cagctgttcg  tgttctatga  tcatgagagt  cgccgtgtgg  agccccgaac  tccatgggtt
4801   tccagtagaa  ttcaagcca  gatgtggctg  cagctgagtc  agagtctgaa  agggtgggat

```

4861	cacatgttca	ctgttgactt	ctggactatt	atggaaaatc	acaaccacag	<u>caagggtatg</u>
4921	tggagagggg	gcctcacctt	cctgaggttg	tcagagcttt	tcatcttttc	atgcatcttg

Abbildung 3.2.2: Ausschnitt aus HFE1-Sequenz (GenBank AccNo Z92910), Exon 2(4652bp-4915bp)

Mbol Schnittstelle gatc

Mutation 4762C → G

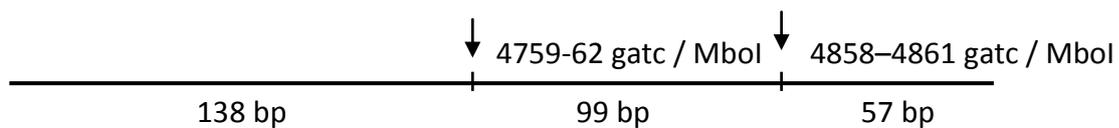
PCR-Produkt :wt → 138 bp, 99 bp, 57 bp

**cat** : Histidin, H, Position = 63

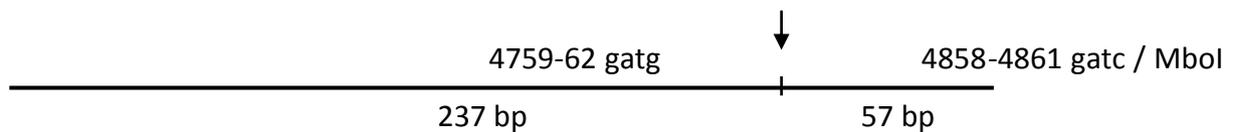
PCR-Produkt mut → 237 bp, 57 bp

**gat**: Asparaginsäure, D,

normal / Wildtyp

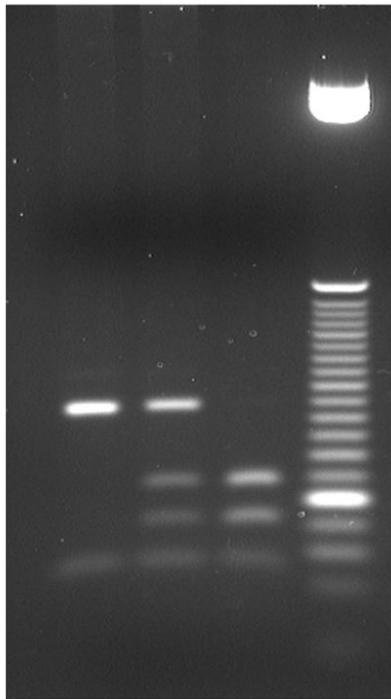


mutiert



PCR-Produkt 294 bp

**25 bp -Marker**



**125 bp**

**DD HD HH**

**HFE1-Gen  
Exon 2 - H63D  
*MboI*-Verdau**

*Abbildung 3.2.3: 25bp-Marker*

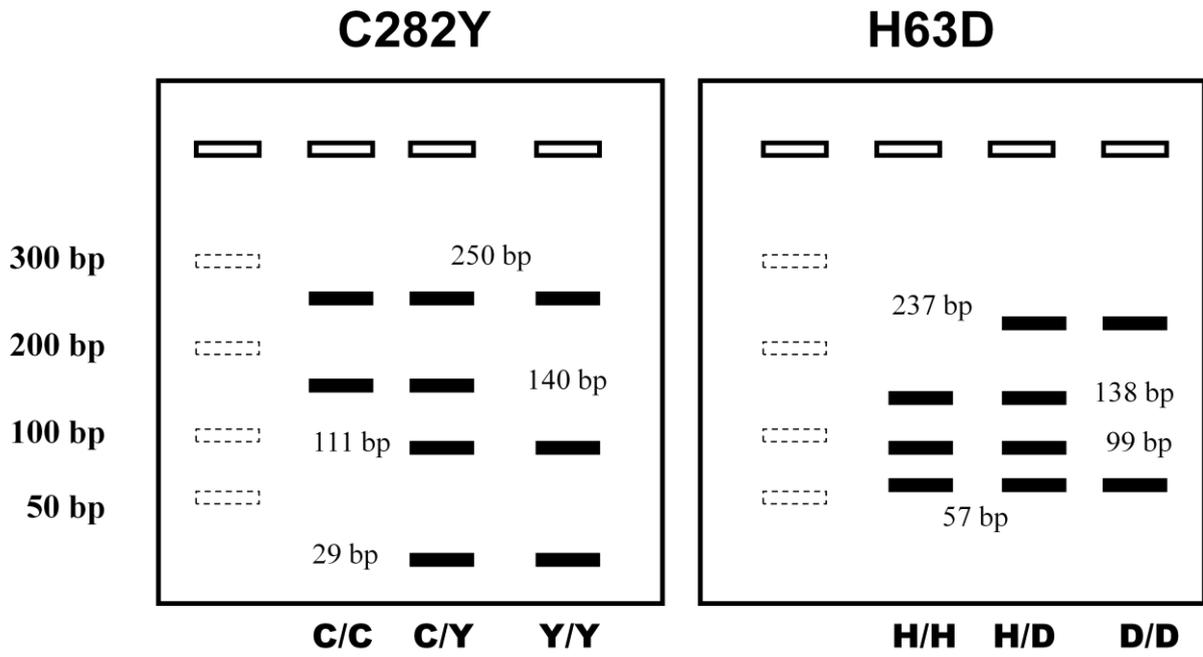


Abbildung 3.2.4: Schemagel für die HFE1-Mutationen C282Y und H63D

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Resultate des Gesamtkollektivs

Es wurden insgesamt 33 Patienten mit gesicherter Hämochromatose ausgewertet, davon 10 Frauen und 23 Männer. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 50,6 Jahren, das der Frauen bei 60,6 Jahren (siehe Tabelle 4.1.1, Abbildung 4.1.1 und Abbildung 4.1.2). Somit war die Gruppe der Männer um 10 Jahre jünger als die Gruppe der Frauen mit Hämochromatose.

Eine positive Familienanamnese bzgl. einer Hämochromatose konnte bei 5 Patienten (3 Männer, 2 Frauen) erhoben werden (siehe Tabelle 4.1.1). Zusätzlich wurden bei 11 Patienten die Familienangehörigen molekulargenetisch untersucht. Neun dieser Patienten waren homozygote Anlagenträger (282YY), bei den Angehörigen (untersucht wurden teilweise die Ehefrauen, Kinder, Geschwister und die Eltern) fand man überwiegend die Konstellation von heterozygoten Anlagenträger (C282Y/H63D). Zwei der Patienten hatten molekulargenetisch keinen pathologischen Befund (CC282/HH63), bei einem von diesen waren die Angehörigen ebenso homozygot gesund (CC282/HH63), bei dem zweiten Patienten waren die getesteten Angehörigen heterozygote Anlagenträger (C282Y/HH63).

Die laborchemische Analyse der Eisenstoffwechselfparameter enthält Tabelle 4.1.3, ebenso die Analyse vom Hb und den Leberwerten (sGOT, sGPT und sGGT). Dabei konnten folgende Mittelwerte erhoben werden (siehe Tabelle 4.1.4): Eisen 165,5 µg/dl, Ferritin 848,7 µg/dl, Transferrin-Sättigung 71 %, Hb 14,7 g/dl, sGOT 26,4 U/l, sGPT 42,4 U/l und sGGT 49,6 U/l. Eine pathologische Erhöhung der sGPT-Werte war bei 13 Patienten, der sGOT-Werte bei 4 Patienten und sGGT-Werte bei 6 Patienten gegeben.

Mittels Abdomensonographie bzw. MRT konnte bei 10 Patienten eine Eisenüberladung der Leber festgestellt werden. Nur bei 2 Patienten war auch eine Eisenüberladung der Milz und des Pankreas gegeben.

Die molekularbiologische Analyse ergab, dass 21 Patienten (63,6 %) homozygote Anlagenträger (282YY) für das HFE-Gen waren, eine Compound-Heterozygotie (C282Y/H63D) zeigte

sich bei 10 Patienten (30,3 %) und bei 2 (6 %) der Betroffenen konnte keine Mutation im HFE-Gen detektiert werden (Tabelle 4.1.1, Abbildung 4.1.3).

Anamnestisch ließen sich folgende Symptome eruieren (Tabelle 4.1.2, Abbildung 4.1.4, Abbildung 4.1.5, Abbildung 4.1.6):

Arthralgien bei 26 Patienten (78,8 %), Konzentrationsstörungen bei 23 Patienten (69,7 %), eine Unterfunktion der Schilddrüse (Hormonsubstitutionstherapie) bei 6 Patienten (18,2 %). Alle Patienten zeigten laborchemisch das TSH im unteren Normbereich, einen Gelenkprothetischen-Ersatz hatten 7 Patienten (21,2 %).

Aufgrund der durchgeführten Organdiagnostik konnten folgende Resultate gefunden werden (siehe Tabelle 4.1.2, Abbildung 4.1.7):

Leberbeteiligung bei 13 Patienten (39,4 %), eine Herzbeteiligung bei 4 Patienten (12,1 %, davon 2x eine Kardiomyopathie und 2x Erregungsleitungsstörungen), ein manifester Diabetes mellitus bei 8 Patienten (24,2 %), eine Hautpigmentierung („Bronzediabetes“) bei 10 Patienten (30,3 %) und eine Osteoporose bei 8 Patienten (24,2 %).

Mittels radiologischer Diagnostik konnte bei 26 Patienten (78,8 %) eine Arthrose mit den klassischen radiomorphologischen Manifestationszeichen einer HH an den MCP II und/oder III bds. objektiviert werden, eine Fingerpolyarthrose fand sich bei 23 Patienten (69,7 %) (Tabelle 4.1.5, Abbildung 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10). Degenerative Veränderungen an anderen Gelenken ließen sich in folgender Häufigkeit finden: Gon- und Coxarthrose bei jeweils 13 Patienten (39,4 %), Omarthrose bei 4 Patienten (12,1 %) und eine Chondrocalcinose bei 5 Patienten (15,2 %).

**Tabelle 4.1.1: Patientendaten und molekulargenetische Diagnostik.**

<sup>1</sup>: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

<sup>2</sup>: HFE Gen / C282Y/H63D: Compound-Heterozygotie. 282YY: Homozygote GA-Mutation. HH63/CC282: keine Mutation.

<sup>3</sup>: Vorkommen bei Eltern und / oder Geschwistern

Pat.Nr.	Initialien	Geschlecht	Alter (Jahren) <sup>1</sup>	Genotyp <sup>2</sup>	Fam.Anamnese <sup>3</sup> (positiv)
1	I.O.	W	68	282YY	0
2	K.G.	M	58	C282Y/H63D	0
3	S.M.	M	43	C282Y/H63D	0
4	P.J.	M	32	C282Y/H63D	0
5	W.G.	M	58	C282Y/H63D	0
6	M.P.	M	52	C282Y/H63D	0
7	G.K.	M	80	282YY	0
8	F.E.	W	50	282YY	0
9	M.W.	M	45	HH63/CC282	0
10	K.R.	M	67	282YY	0
11	N.E-H	M	48	282YY	0
12	S.G.	M	45	282YY	0
13	W.H.	M	52	282YY	0
14	H.R.	M	49	282YY	0
15	G.W.	M	35	HH63/CC282	0
16	J.U.	W	50	282YY	0
17	B.S.	M	56	282YY	0
18	W.R.	M	47	282YY	0
19	L.D.	W	50	282YY	0
20	F.H.	M	50	282YY	0
21	P.K.	M	52	282YY	X
22	H.R.	M	49	282YY	0
23	D.A.	W	59	282YY	0
24	D.P.	M	50	C282Y/H63D	X
25	W.G.	M	62	282YY	0
26	M.T.	W	54	C282Y/H63D	0
27	P.G.	W	72	C282Y/H63D	0
28	K.I.	W	73	C282Y/H63D	X
29	N.I.	W	69	C282Y/H63D	0
30	K.R.	W	61	282YY	X
31	W.S.	M	20	282YY	X
32	P.H-Y	M	46	282YY	0
33	H.G.	M	67	282YY	0

**Tabelle 4.1.2: Anamnese und Organbeteiligung**

Pat. Nr.	Müdigkeit	Konzentrationsstörung	Arthralgien	Gelenkendothese	Substituierte Hypothyreose	Hauptpigmentierung	Leberbeteiligung	Kardiomyopathie/Erregungsleitungsstörungen	Diabetes mellitus	Osteoporose
1	X	X	X	0	X	0	0	0	X	X
2	X	X	0	0	X	0	0	0	0	0
3	0	0	X	0	0	0	0	0	0	0
4	X	X	X	0	X	0	0	0	0	0
5	X	X	X	0	0	0	0	0	0	0
6	X	X	X	0	0	X	X	X	X	X
7	X	X	X	0	0	0	X	0	0	0
8	X	X	X	0	0	0	X	0	0	0
9	X	X	X	0	0	X	0	0	0	0
10	X	0	0	0	0	0	X	0	X	0
11	X	X	X	0	0	X	X	0	0	X
12	X	X	X	0	X	X	X	0	X	0
13	X	X	X	0	0	X	X	X	0	X
14	0	0	X	X	0	0	X	X	0	0
15	0	0	X	0	0	0	X	X	0	0
16	X	0	X	0	0	X	0	0	0	0
17	0	0	X	0	0	0	X	0	X	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	X	X	X	0	0	0	0	0	0	0
20	X	X	X	0	0	0	X	0	0	0
21	X	X	X	X	0	0	0	0	0	0
22	X	X	0	X	0	0	0	0	X	0
23	X	X	X	0	0	0	0	0	0	0
24	X	X	X	X	0	X	X	0	0	X
25	X	X	0	0	0	0	0	0	X	0
26	0	0	X	X	X	0	X	0	0	X
27	X	X	0	0	0	0	0	0	X	0
28	X	X	X	0	X	X	0	0	0	X
29	X	X	X	X	0	0	0	0	0	X
30	0	0	X	0	0	0	0	0	0	0
31	X	X	X	0	0	X	0	0	0	0
32	0	0	0	X	0	0	0	0	0	0
33	X	X	X	0	0	X	0	0	0	0

**Tabelle 4.1.3: Einzelne Laborparameter bei der Diagnosestellung**

Pat.Nr.	Eisen (µg/dl)	Ferritin (ng/ml)	Transferrin- Sättigung (%)	Hb (g/dl)	sGOT (U/l)	sGPT (U/l)	sGGT (U/l)
1	243,0	766,0	65,0	14,4	28,0	41,0	130,0
2	154,0	138,0	70,0	14,9	19,0	23,0	63,0
3	42,0	234,0	65,0	14,9	33,0	32,0	73,0
4	132,0	441,0	55,0	14,0	19,0	23,0	20,0
5	167,0	1200,0	75,0	14,4	21,0	21,0	23,0
6	213,0	1000,0	75,0	13,0	18,0	30,0	14,0
7	216,0	397,0	76,0	15,9	30,0	48,0	48,0
8	172,0	1299,0	68,0	13,6	8,0	9,0	15,0
9	61,0	1168,0	78,0	14,9	10,0	16,0	19,0
10	212,0	3800,0	90,0	15,6	32,0	65,0	40,0
11	204,0	38,0	76,0	15,4	15,0	16,0	19,0
12	66,0	20,0	55,0	14,6	14,0	18,0	33,0
13	170,0	218,0	55,0	14,2	30,0	58,0	43,0
14	155,0	372,0	75,0	15,7	24,0	27,0	32,0
15	24,0	1550,0	79,0	16,7	32,0	63,0	21,0
16	203,0	3377,0	92,0	14,3	107,0	170,0	32,0
17	261,0	593,0	74,0	13,5	17,0	28,0	27,0
18	210,0	926,0	68,0	14,6	17,0	23,0	23,0
19	220,0	410,0	85,0	15,4	19,0	16,0	17,0
20	211,0	161,0	85,9	14,2	11,0	12,0	12,0
21	211,0	754,0	81,0	14,9	29,0	61,0	61,0
22	39,0	446,0	55,0	14,3	13,0	23,0	49,0
23	133,0	231,0	70,0	13,5	39,0	43,0	26,0
24	126,0	389,0	75,0	15,6	29,0	38,0	41,0
25	143,0	496,0	76,0	15,2	21,0	62,0	298,0
26	199,0	495,0	60,0	14,0	41,0	59,0	49,0
27	78,0	356,0	74,0	13,3	23,0	24,0	202,0
28	169,0	387,0	76,0	14,5	14,0	21,0	27,0
29	173,0	356,0	76,0	14,8	14,0	11,0	24,0
30	211,0	2396,0	82,0	14,1	27,0	71,0	27,0
31	172,0	1193,0	78,0	15,5	24,0	71,0	23,0
32	268,0	1200,0	78,0	14,4	37,0	69,0	72,0
33	203,0	1200,0	75,0	16,1	55,0	108,0	35,0

**Tabelle 4.1.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter bei Diagnosestellung.**

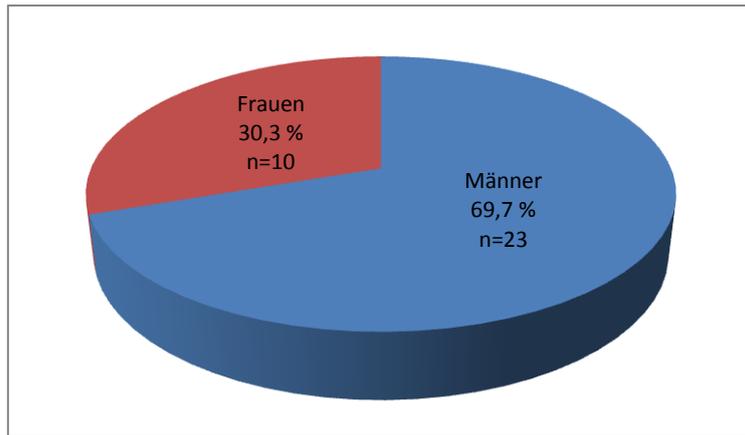
	Eisen (µg/dl)	Ferritin (µg/dl)	Transferrin—Sättigung (%)	Hb (g/dl)	sGOT (U/l)	sGPT (U/l)	sGGT (U/l)
Mittelwert	165,5	848,7	71,0	14,7	26,4	42,4	49,6
Standardabweichung	64,6	874,7	9,8	0,9	17,7	32,8	57,9

**Tabelle 4.1.5: Radiologische Gelenkbeteiligung**

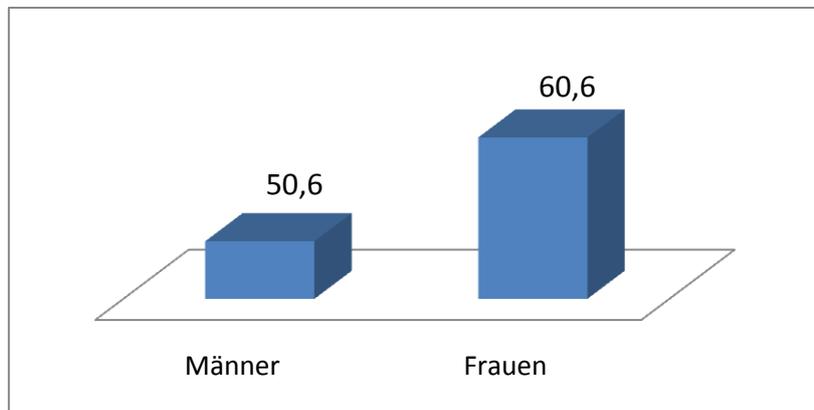
<sup>1</sup>:Metocarpophalangealgelenke II-III

<sup>2</sup>:Fingerpolyarthrose

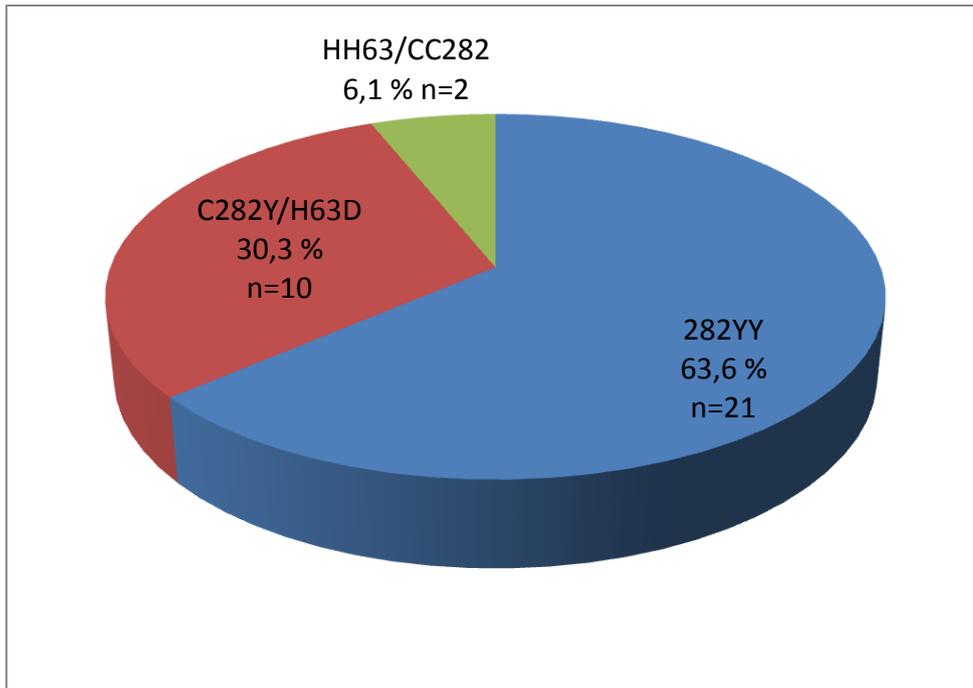
Pat.Nr.	MCP II/III <sup>1</sup>	FPA <sup>2</sup>	Gonarthrose	Coxarthrose	Omarthrose	Chondrocalcinose
1	0	0	0	X	0	X
2	0	X	0	0	X	0
3	X	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	X	0	0
6	X	0	X	0	0	0
7	X	X	X	0	X	X
8	X	X	X	0	X	0
9	X	X	X	0	0	X
10	X	X	0	0	0	0
11	X	0	0	X	0	0
12	X	0	X	X	0	0
13	X	X	X	0	0	0
14	X	X	0	0	0	0
15	X	X	0	0	0	0
16	X	X	X	0	0	0
17	X	X	X	0	0	0
18	X	X	X	X	0	0
19	X	X	X	X	0	0
20	X	X	X	X	0	0
21	X	X	0	X	0	0
22	X	X	0	X	0	0
23	X	X	X	0	0	X
24	X	X	0	X	0	X
25	X	X	0	0	0	0
26	X	0	0	X	0	0
27	0	X	0	0	0	0
28	X	X	0	X	X	0
29	X	X	0	0	0	0
30	X	X	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0
32	X	X	X	X	0	0
33	0	0	0	0	0	0



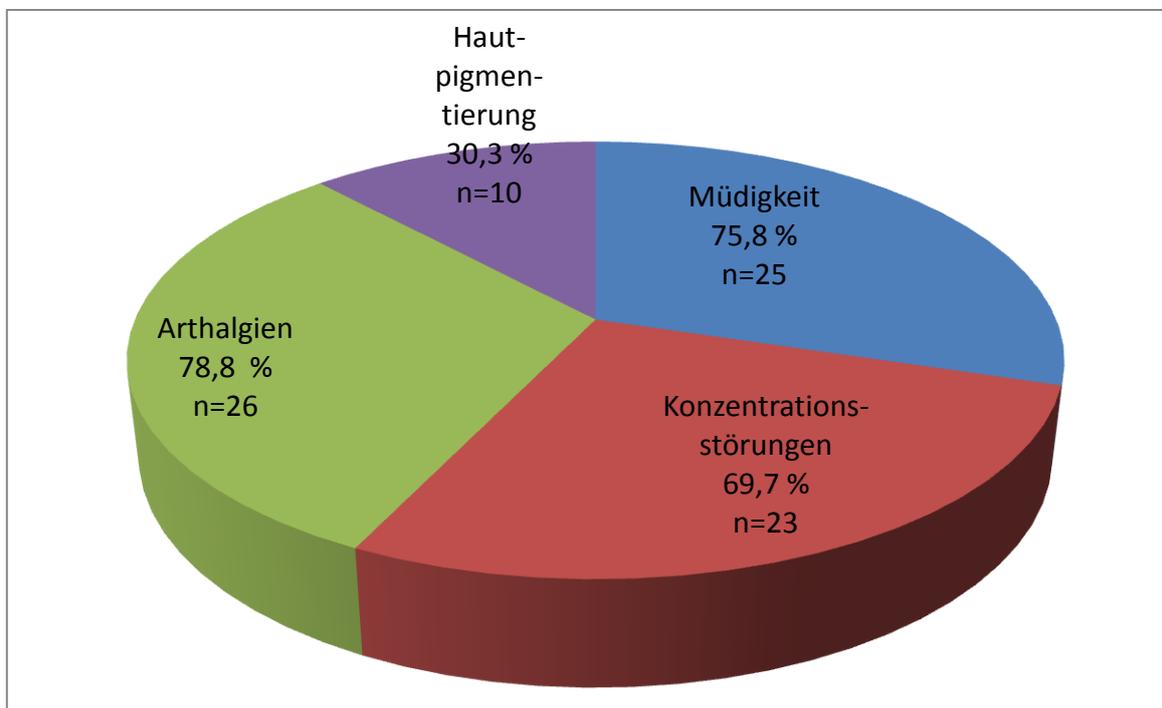
**Abbildung 4.1.1: Geschlechtsspezifische Manifestation der hereditären Hämochromatose (in Prozent). Männer sind mit 69,7 % deutlich mehr betroffen als Frauen mit 30,3 %.**



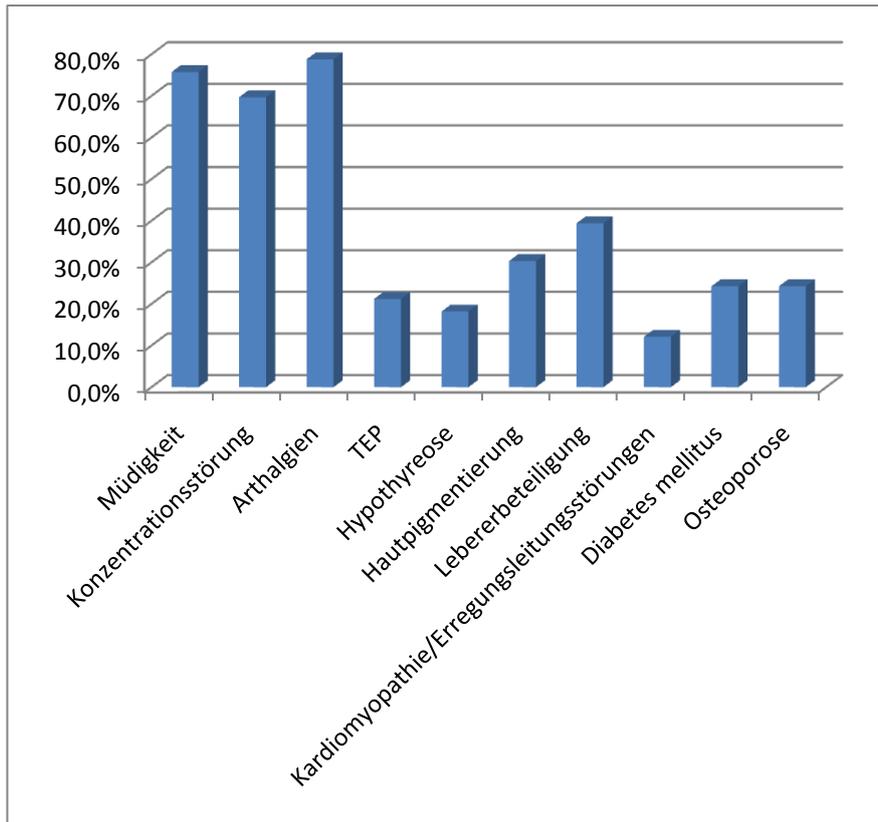
**Abbildung 4.1.2: Durchschnittsalter (in Jahren) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Frauen sind bei der Diagnosestellung im Durchschnitt 10 Jahre älter als Männer.**



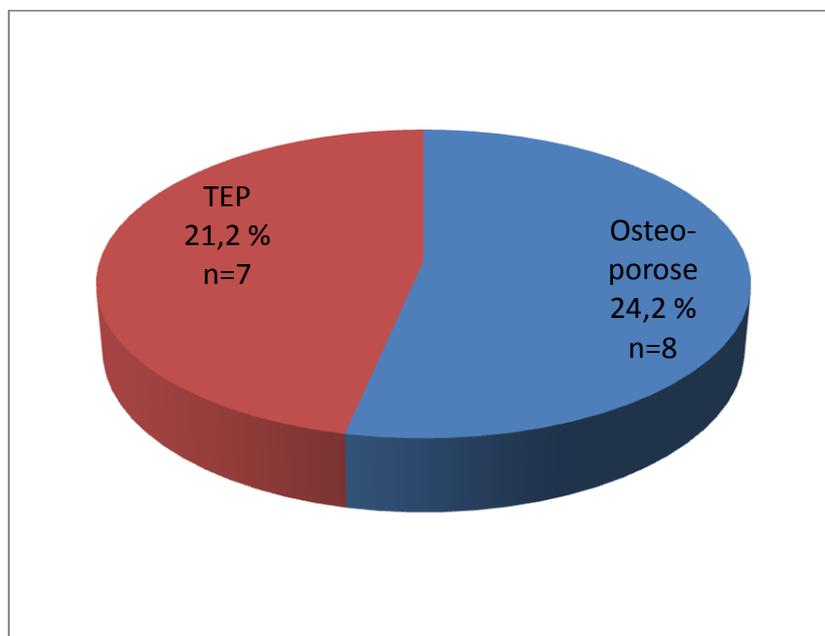
**Abbildung 4.1.3: HFE Gen. C282Y/H63D: Compound-Heterozygotie. 282YY: Homozygote GA-Mutation. HH63/CC282: keine Mutation. 63,6 % der Patienten sind homozygote Anlagenträger für das HFE-Gen.**



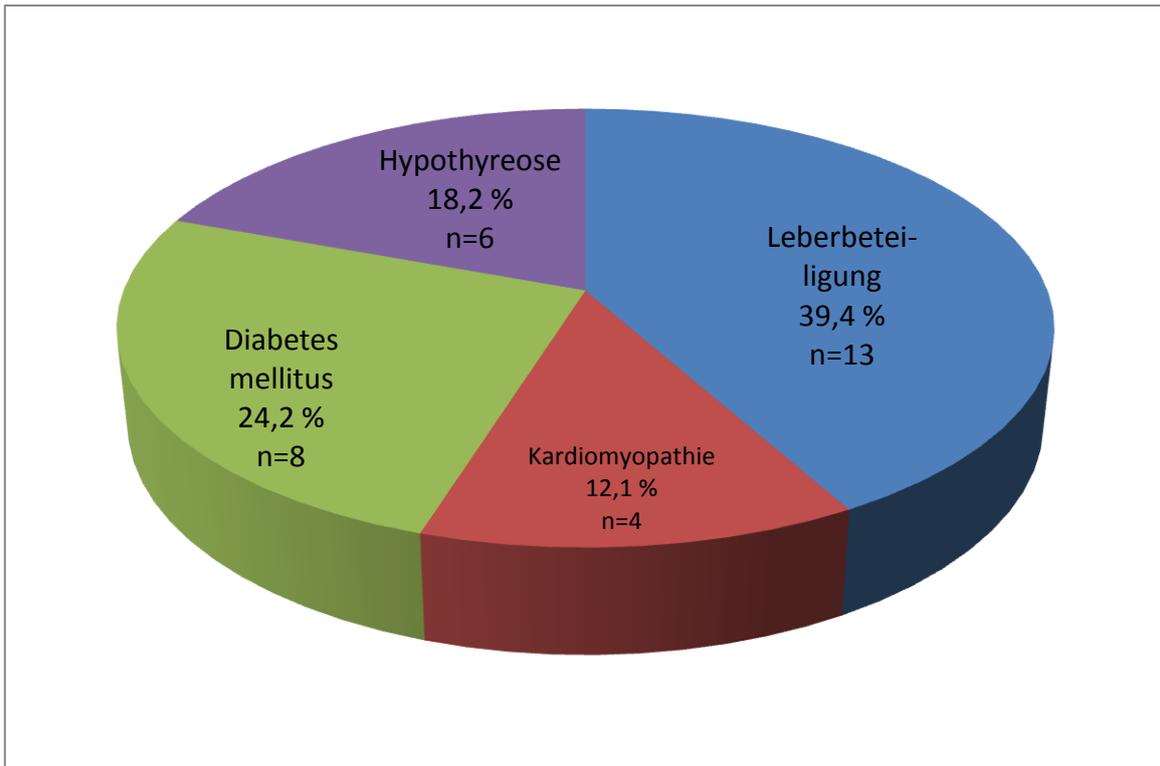
**Abbildung 4.1.4: Klinische Symptomatik der Hämochromatose (in Prozent).**



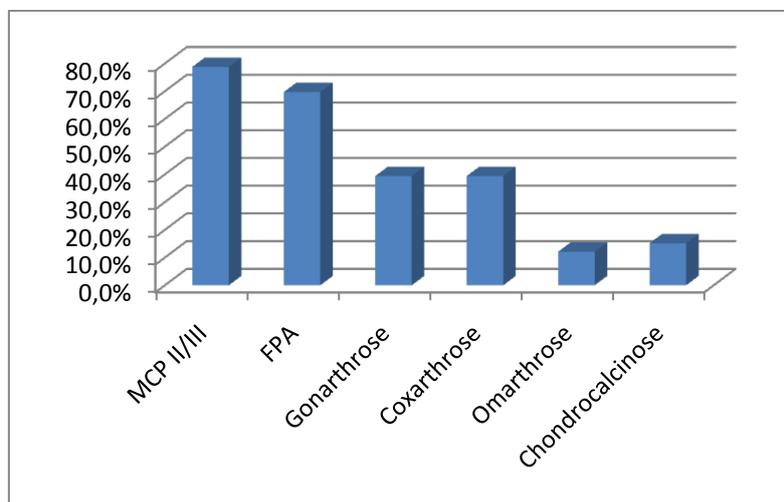
**Abbildung 4.1.5:** Übersicht der prozentualen Beteiligung anhand klinischer Symptomatik und Organbeteiligung und Involvierung am Bewegungssystem. Die führenden klinischen Symptome der hereditären Hämochromatose sind mit 78,8 % Arthralgien und in 75,8 % Müdigkeit.



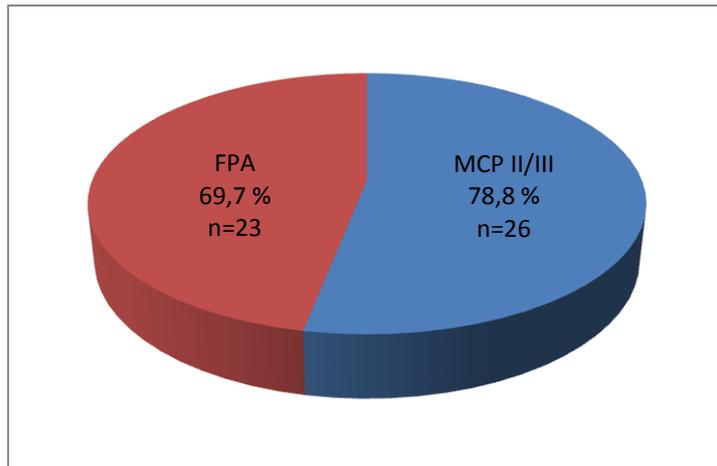
**Abbildung 4.1.6:** Manifestation der Hämochromatose am Bewegungssystem (in Prozent). Eine Osteoporose lässt sich bei 24,2 % der Patienten nachweisen, eine totalendoprothetische Versorgung war bei 21,2 % erfolgt.



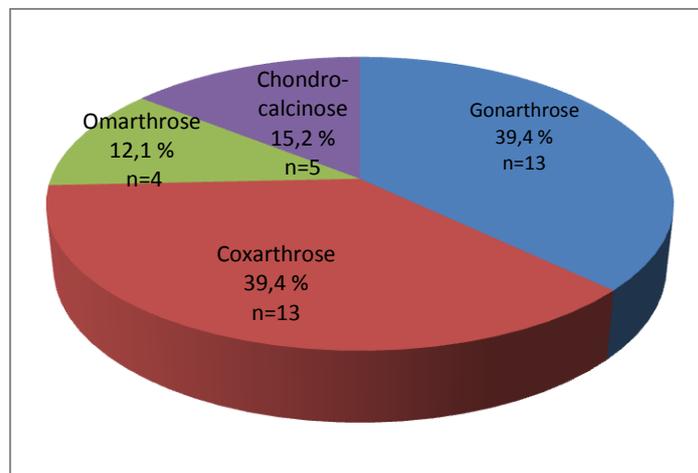
**Abbildung 4.1.7: Organmanifestation bei Hämochromatose (in Prozent). Die Leber ist mit 39,4 % das Hauptmanifestationsorgan bei den untersuchten Patienten.**



**Abbildung 4.1.8: Radiologisches Manifestationsmuster der untersuchten Patienten mit Hämochromatose. Die meist betroffenen Gelenke sind mit 78,8 % die MCP-Gelenke II-III, gefolgt von der Fingerpolyarthrose mit 69,7 %.**



**Abbildung 4.1.9: Prozentualer Anteil der Fingerpolyarthrose der untersuchten Patienten.**



**Abbildung 4.1.10: Prozentualer Anteil der Hämochromatosemanifestation am Bewegungssystem (ausgenommen Hände). Die Coxarthrose ist mit 39,4 % genauso häufig wie eine Gonarthrose.**

## **4.2 Differenzierung bezüglich Klinik, Organmanifestation und Manifestation am Bewegungssystem zwischen homozygoten und Compound-heterozygoten HFE-Genträger**

Während man bei den klinischen Symptomen keine signifikanten Unterschiede zwischen homo- und heterozygoten Anlagenträger feststellen kann, zeigt sich vor allem in Bezug auf die Hämochromatosearthropathie und Organmanifestationen ein Unterschied (Tabelle 4.2.2).

Von den homozygoten Anlagenträger zeigen 85,7 % der Patienten eine Beteiligung der MCP-Gelenke II und III und 71,4 % eine Fingerpolyarthrose, der Anteil unter den Compound-Heterozygoten liegt bei 60 % (Tabelle 4.2.1). Auch eine Gon- und eine Coxarthrose kommt bei homozygoten Anlagenträger deutlich häufiger vor. Hinsichtlich der Manifestation einer Omarthrose und Chondrocalcinose zeigt sich entgegen der Erwartungen eine Mehrbeteiligung bei den Compound-Heterozygoten (Tabelle 4.2.1).

Eine Beteiligung der Leber ist bei homozygoten Anlagenträgern häufiger gegeben. Hinsichtlich einer Herzbeteiligung und eines Diabetes mellitus sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Bei einer substituierten Hypothyreose zeigt sich wiederum eine überwiegende Mehrheit bei Compound-Heterozygoten, ebenso auch in Bezug auf eine Osteoporose (Tabelle 4.2.2).

**Tabelle 4.2.1: Unterschiede bezüglich der Gelenkbeteiligung bei Hämochromatose zwischen compound-heterozygoter und homozygoter Mutation. Bei homozygoter Mutation ist die Gelenkbeteiligung ausgeprägter.**

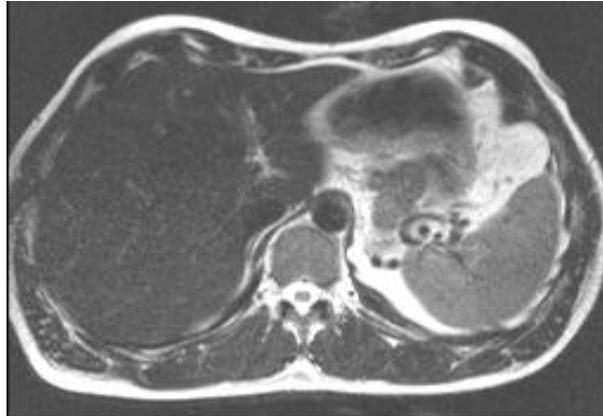
Genotyp	MCP II/III <sup>1</sup>	FPA <sup>2</sup>	Gonarthrose	Coxarthrose	Omarthrose	Chondrocalcinose
compound-heterozygot	60,0 %	60,0 %	10,0 %	30,0 %	20,0 %	10,0 %
homozygot	85,7 %	71,4 %	52,4 %	47,6 %	9,5 %	14,3 %

**Tabelle 4.2.2: Unterschiede bezüglich der klinischen Symptome und Organmanifestation bei Hämochromatose zwischen compound-heterozygoten und homozygoten Mutationen. Hauptunterschiede zwischen compound-heterozygoten und homozygoten Mutationen zeigen sich bei der Organbeteiligung, insbesondere zur Lebermanifestation.**

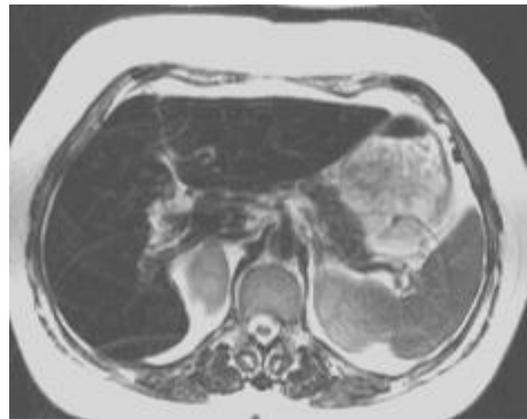
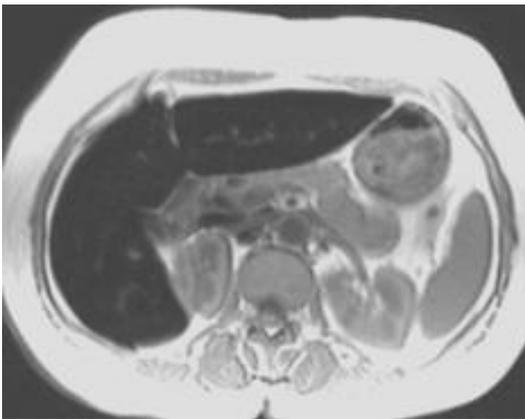
Genotyp	Müdigkeit	Konzentrationsstörung	Arthralgien	Gelenk-endo-prothese	Substituierte Hypothyreose	Hautpigmentierung	Leberbeteiligung	Kardiomyopathie/Erregungsleitungsstörungen	Diabetes mellitus	Osteoporose
compound-heterozygot	90,0 %	90,0 %	70,0 %	20,0 %	30,0 %	30,0 %	20,0 %	10,0 %	30,0 %	40,0 %
homozygot	71,4 %	61,9 %	81,0 %	23,8 %	14,3 %	28,6 %	47,6 %	9,5 %	23,8 %	19,0 %

### 4.3 Bilder zu verschiedenen Organmanifestationen bei Hämochromatose

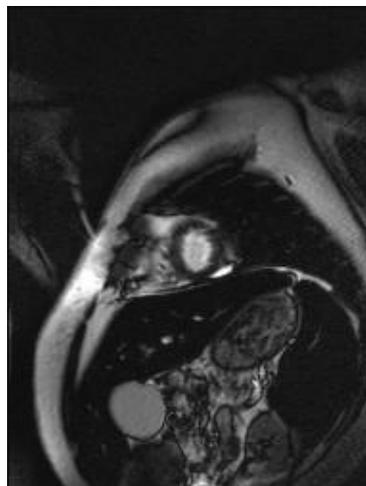
Leber:



*4.3.1: T2-gew. Spinechosequenz: Die Leber ist schwarz, Milz und Knochenmark haben ein normales Signal, typisch für die Hämochromatose, dass Eisen in Leber- und Pankreaszellen gespeichert wird.*

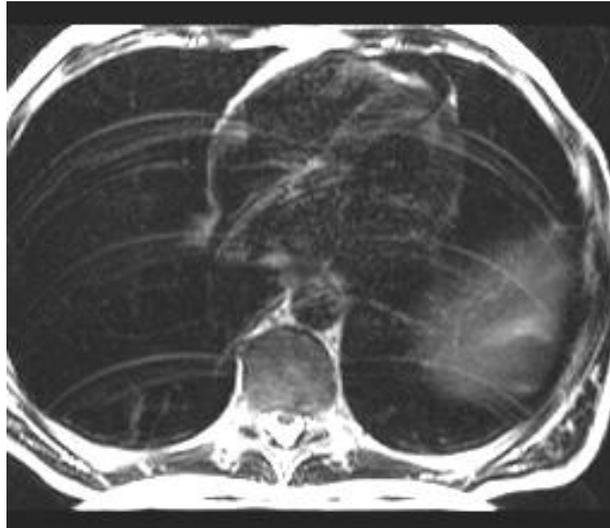


*4.3.2: Vergleich von T1-gew. FLASH und T2-gew. Spinechosequenz: In der T1-Wichtung ist nur die Leber schwarz wegen massiver Eisenüberladung, in der T2-gew TSE sind Leber und Pankreas schwarz, die Milz hat ein normales Signal (Patient Nummer 6).*

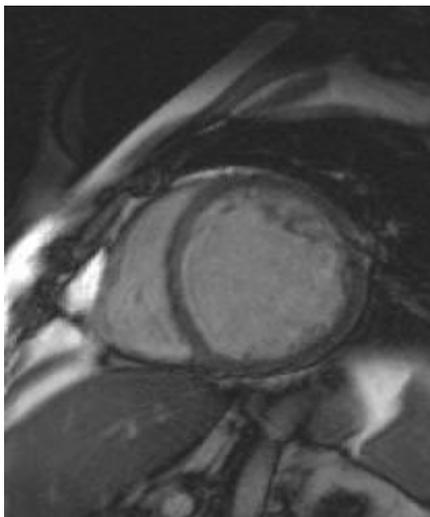


*4.3.3: tiefschwarze Leber*

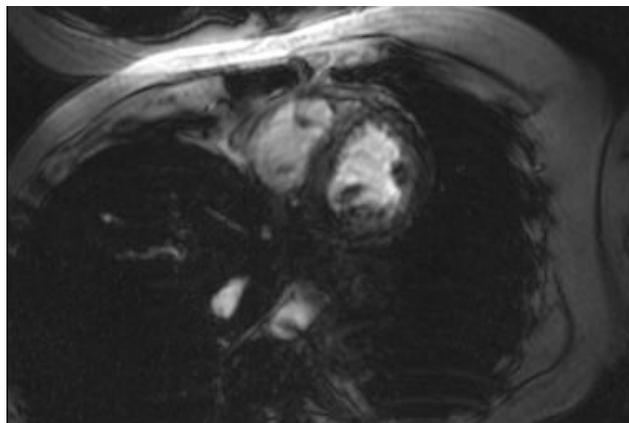
**Herz:**



**4.3.4: Eisenablagerungen im Herzmuskel bei Hämochromatose.**

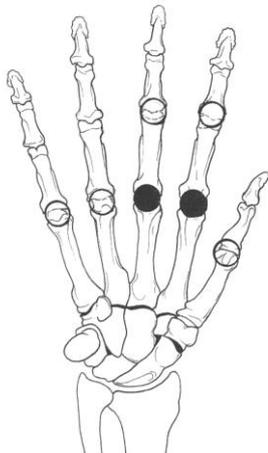


**4.3.5: Kardiomyopathie bei Hämochromatose (Patient Nummer 13).**



**4.3.6: T2-gewichtete Sequenz zum Nachweis der kardialen Beteiligung.**

**Bewegungssystem:**

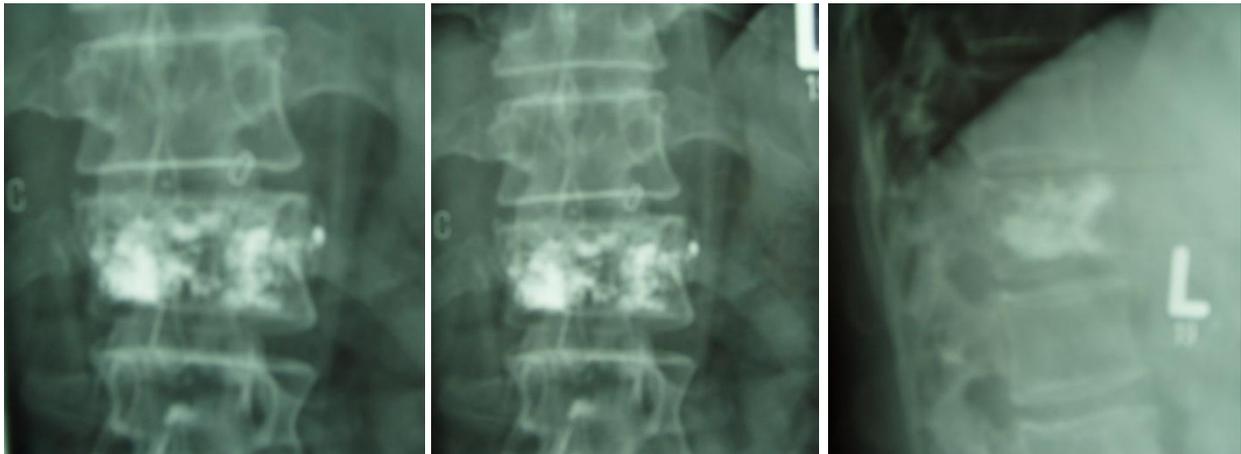


**4.3.7: Beteiligung der Hände bei Hämochromatose. Oben: Klassischer Befall der MCP-Gelenke II + III. Unten: Neben einem Befall der MCP-Gelenke II+III bds. auch Zeichen der Fingerpolyarthrose (Patient Nummer 29).**



**4.3.8: Degenerative Befunde an den großen Gelenken bei Hämochromatose (Patient Nummer 7).**

## Osteoporose:



**4.3.9: Osteoporotische Veränderungen der Wirbelsäule bei einem Patienten mit Hämochromatose. (oben Patient Nummer 26 und unten Patient Nummer 6).**



## Chondrocalcinose:



**4.3.10: Chondrocalcinose der Kniegelenke: Streifenförmige Kalzifizierung vom Außen- und Innenmeniskus (Patient Nummer 24).**

## 5 Diskussion

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine genetisch determinierte Erkrankung mit Störung der Eisenbilanz infolge einer Mutation des HFE-Gens oder des Transferrin-Rezeptor (TRF)- 2 Gens (Camaschella et al. 2000, Bodmer et al. 1997, Feder et al. 1996, Jouanolle et al. 1996). Bisher gibt es keine fundierten Kenntnisse zur Interaktion zwischen dem HFE-Gen und dem TRF-2-Gen (Roy et al. 1999, Salter-Cid et al. 1999, Feder et al. 1998). Inzwischen wurden weitere genetische Defekte entdeckt, die mit einer Hämochromatose einhergehen können (Pietrangelo 2004, Vaiopoulos et al. 2003, De Gobbi et al. 2002, Camaschella et al. 1999 + 1997, Kelly et al. 1998):

<u>Typ</u>	<u>Erbgang</u>	<u>klinische Charakteristika</u>	<u>genetischer Defekt</u>
I	AR	geringe Penetranz, späte Manifestation <b>klassische hereditäre Hämochromatose (HH)</b>	HFE-Gen
II	AR	rasche Eisenüberladung, hohe Penetranz, früh Hypogonadismus, kardiale Komplikationen, geringe hepatische Manifestation <b>„juvenile Hämochromatose“</b>	Hemojvelin (IIA)
III	AR	selten, weltweit in 8 Familien beschrieben, klinisch der HH vergleichbar	TRF-2
IV	AD	lediglich bei 4 von 7 Familienangehörigen einer japanischen Familie beschrieben	H-Ferritin
V	AD	hohes Ferritin in Assoziation mit bilateralem kongenitalen Katarakt, keine Eisenablagerungen!	L-Ferritin

AR = autosomal rezessiver Erbgang, AD=autosomal dominanter Erbgang

Eine seltene Form der HH manifestiert sich bereits im Kindesalter, die sog. juvenile Hämochromatose, die ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt wird. Die Erkrankung zeigt bereits eine frühe klinische Manifestation mit Hypogonadismus, diabetischer Stoffwechsellage und kardialen Manifestationen, und wurde bisher vorwiegend in Italien beschrieben (Pietrangelo 2004, Vaiopoulos et al. 2003, De Gobbi et al. 2002, Camaschella et al. 1999 + 1997, Kelly et al. 1998).

In der vorliegenden Arbeit galt das Interesse Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz, die durch eine Störung des Eisenstoffwechsels auffielen, u. a. eine erhöhte Transferrin-Sättigung (Männer > 60 %, Frauen > 50 %) boten. Bei diesen wurde neben der genetischen Analyse einer HH (homozygot-heterozygot) eine Erhebung von klinischen Manifestationen durchgeführt und etwaige Gruppenunterschiede detektiert. Bei der klassischen HH liegt eine Mutation des HFE-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 vor mit Assoziation zum HLA-A-Lokus (HLA-A3 in 70 %) und –B7 sowie –B14 (Pippard 1997, Edwards et al. 1993). Populationsstudien belegen eine heterozygote Frequenz der HH von 10 % in der kaukasischen Bevölkerung der USA und in West-Europa, mit einer Frequenz von 0,5 % für Homozygotie (Edwards et al. 1988, Niederau et al. 1998). Es ist inzwischen bestens belegt, dass bei der Homozygotie eine C282Y-Mutation des HFE-Gens vorliegt (Bodmer et al. 1997, Feder et al. 1996, Jouanolle et al. 1996).

In der durchgeführten Arbeit zeigte sich bei den 33 Patienten in 63,3 % eine homozygote HH, bei 30,3 % eine sog. Compound-Heterozygotie und bei 6 % ließ sich keine Mutation des HFE-Gen detektieren.

## **5.1 Klinische Manifestationen**

Die klinischen Manifestationen der Hämochromatose resultieren durch die Störungen des Eisenstoffwechsels und konsekutiven Eisenablagerungen in diversen Organen, u. a. Leber, Pankreas und Herz. Die Eisenüberladung bei der HH findet sich primär in parenchymatösen Zellen, erst im späteren Krankheitsstadium kommt es zur Akkumulation in retikuloendothelialen Zellen. Hierin unterscheidet sich die Eisendeposition eindeutig von der Posttransfusionsbedingten, die primär in retikuloendothelialen Zellen und danach erst in parenchymatösen Zellen auftritt (Cairo et al. 1997). Die klinischen Manifestationen der Ei-

senüberladung betreffen vorwiegend die Leber, Haut („Bronze-Diabetes“) und das Herz (Überleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie).

In einer Studie an 251 Patienten mit HH (Zeitraum 1959-1992) fanden sich folgende Organabnormalitäten (Niederau et al. 1994): Störungen der Leberfunktion in 75 %, allgemeine Schwäche/Lethargie in 74 %, Hautpigmentierung in 70 %, Diabetes mellitus in 48 %, Arthralgien in 44 %, Impotenz in 45 % und elektrokardiographische Abnormalitäten in 31 %.

Eine andere Studie an 2851 Personen zeigte, dass einige klinische Symptome, wie z. B. Müdigkeit (46 %), Arthralgien (44 %) und Libidoverlust (26 %) schon bis zu 10 Jahren vor der Diagnosestellung auftraten (Mc Donnell et al. 1999).

Das klinische Bild der HH hat sich durch eine Art „Früherkennung“ durch laborchemisches Screening der Eisenstoffwechselfparameter in den letzten Jahren grundlegend geändert (Niederau et al. 1994, Adams et al. 1991). In 2 Studien wurde gezeigt, dass annähernd 75 % der Patienten mit auffälligen Eisenstoffwechselerumparametern asymptomatisch waren und eine niedrige Inzidenz (< 25 %) von Zirrhose, Diabetes oder Hautpigmentierung boten (Bacon et al. 1997, Adams et al. 1991). Ferner spiegelte sich als ein interessantes Resultat heraus, dass sich zwischen den verschiedenen Hämochromatose-Genotypen und den klinischen Manifestationen keine signifikanten Korrelationen ergaben (Ellervik et al. 2007).

Eine weitere Untersuchung an 214 Patienten mit homozygoter HH ergab, dass eine Eisenüberladung des Organismus bei 85 % der Männer und 68 % der Frauen vorlag, wobei eine Organbeteiligung lediglich bei 38 % der Männer und 10 % der Frauen detektiert werden konnte (Bulaj et al. 2000, Powell et al. 1996). Hieraus lässt sich eindeutig die Forderung nach einer frühen Diagnose ableiten, um bei rechtzeitiger Erkennung und rascher adäquater Therapie eine drohende Organinvolvierung zu vermeiden.

In der vorliegenden Studie waren bei den 33 Patienten mit HH folgende klinische Manifestationen gegeben: Arthralgien, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen in bis zu 80 % als führenden Symptome, eine Hautbeteiligung („Bronze-Diabetes“) in 30 %, eine Leberbeteiligung in 39,4 %, Diabetes mellitus in 24,3 %, Kardiomyopathie in 12,1 %, Osteoporose in 24,2 % und Hypothyreose in 18,1 %.

Allerdings differierten die klinischen Symptome zwischen homozygoten und heterozygoten HH-Patienten (siehe 5.2).

### **5.1.1 Hautmanifestation („Bronzediabetes“)**

Die Hautpigmentierung resultiert durch eine Kombination von Eisenablagerung und Melanin. Die klassische Trias „Zirrhose, Diabetes mellitus und Hautpigmentierung“ des Bronzediabetes manifestiert sich erst im späten Krankheitsstadium, meist dann, wenn die Eisenüberladung des Körpers um die 20 g (über dem 5fachen Normwert) liegt (McDonnell et al. 1999, Bacon et al. 1997, Adams et al. 1991). In der durchgeführten Untersuchung konnte bei 30 % der Patienten mit HH ein „Bronzediabetes“ diagnostiziert werden.

Das Serumeisen in der durchgeführten Untersuchung zeigte für die Gesamtgruppe einen Durchschnittswert von 165,5 µg/dl, das Ferritin war mit 848 µg/dl deutlich erhöht, die Transferrinsättigung lag bei 71 %.

### **5.1.2 Arthropathie / Arthritis**

Etwa 50 % der Betroffenen mit HH entwickeln eine Arthropathie (Männer : Frauen = 5-10 : 1), wobei die Erstmanifestation in 70 % zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr liegt (Dymock et al. 1970, Dorfmann et al. 1969). In 30 % gehen Gelenkbeschwerden einer Organmanifestation um Jahre voraus (M'Seffar et al. 1977, Gordon et al. 1973). Dabei kann insbesondere die Arthropathie bei HH die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen (Adams et al. 1996). Die zugrundeliegende Ursache einer Arthritis bei HH ist bis heute unbekannt. Eisenablagerungen mit Defektbildungen im Knorpel sowie immunologische Reaktionen werden vordergründig diskutiert (→ „Eisenablagerungen triggern pathologische Veränderungen wie Generierung von freien Radikalen und Kristallablagerungen“; „freie Radikale bewirken Veränderungen der Kohlenhydrat-Synthese mit Einfluss auf Immunkomplexformationen und Entzündungsprozesse“) (Axford et al. 1991, Lunec et al. 1985, Schumacher 1982 + 1972, Muirden et al. 1968).

Eine Arthritis im Rahmen der HH zeigt keine Spezifität zur Eisenablagerung oder erhöhten Transferrinspiegeln (Sinigaglia et al. 1997, Mathews et al. 1987, Collins 1951). Bei der juvenilen Hämochromatose ist eine Gelenkmanifestation sehr selten (Cazzola et al. 1983, Charlton

et al. 1967). Auch bei vielen anderen rheumatischen Erkrankungen lassen sich Eisenablagerungen in der Synovialmembran nachweisen, so u. a. bei der rheumatoiden Arthritis (Muirden et al. 1968, Collins 1951), degenerativen Gelenkveränderungen (Schumacher 1972), pigmentierter villonodulärer Synovitis (Wyllie 1969, Muirden et al. 1968), Hämophilie (Key 1932) und einem Hämarthros (Roy et al. 1966). Wie auch immer, die pathologischen Veränderungen die bei diesen Erkrankungen in den Gelenken zu finden sind, differieren erheblich von denen bei einer HH.

Die Arthropathie bei HH zeigt klinische Übereinstimmungen mit Erkrankungen, die nicht mit einer Eisenüberladung einhergehen, wie z. B. der „Pseudogicht“ mit ihren Calciumpyrophosphatablagerungen (Axford et al. 1991, Resnick et al. 1974, Berry et al. 1973, Martel et al. 1970).

Eine zusätzliche - vom Eisenmetabolismus unabhängige - metabolische Abnormalität wird bei der Knorpeldegeneration der HH diskutiert, und ebenso bei der Entwicklung einer Arthritis (De Seze et al. 1972, Schumacher 1964). Unterstützt wird dieser Mechanismus durch die Beobachtung, dass die Arthritis bei HH klinisch ähnlich imponiert wie bei anderen metabolischen Knochenerkrankungen, die mit einer Arthritis einhergehen können, wie z. B. beim Hyperparathyreoidismus, der Ochronose und dem Morbus Wilson (Hamilton 1976). So ist u. a. bekannt, dass erhöhte Fragmentspiegel vom Parathormon bei der HH vorkommen, die möglicherweise eine zentrale Rolle im Pathomechanismus bei der osteoartikulären Manifestation haben (Pawlotsky et al. 1999). Das gleiche Phänomen ist auch bei der Pseudogicht ohne Koexistenz einer HH bekannt (von Kempis 2001).

Eine abnorme Immunzellfunktion wird ebenfalls als Auslöser einer Arthritis bei der HH diskutiert. So wurden u. a. eine Reihe von immunologischen Dysfunktionen bei Patienten mit sekundärer Eisenüberlagerung festgestellt. Allerdings ist unklar, ob diese abnormen Zellfunktionen durch eine „immune modifying“-Therapie resultieren, wie z. B. einer Bluttransfusion oder Splenektomie (De Sousa 1989). Die beschriebenen Abnormalitäten umfassen u. a. eine Verminderung der Superoxid-Anionen Produktion neutrophiler Zellen (De Sousa 1989, de Martino et al. 1984), eine Reduktion der CD4-Zellen und sowohl eine Expansion wie Verminderung positiver CD8-Zellen (Arosa et al. 1994, Porto et al. 1994, Dwyer et al. 1987, Kapadia et al. 1980). Zudem zeigen zytotoxische CD8+ T-Zellen eine verminderte Aktivität (Arosa et al. 1997).

Die Synovialis zeigt Zellen mit phagozytiertem Eisen, eine Intima-Hypoplasie und villöse Formationen (Walker et al. 1972). Der Knorpel imponiert durch eine Abtrennung vom subchondralen Knochen mit einer schwarzen Randzone im kalzifizierenden Knorpelanteil (Axford et al. 1991). Apatid und Calciumpyrophosphatkristalle können zusammen mit Eisenablagerungen gesehen werden (Schumacher 1972, Bywaters et al. 1971). Eine chronische inflammatorische Zellinfiltration ist selten anzutreffen. Elektronenoptisch zeigen sich die Eisenablagerungen dominierend im rauhen endoplasmatischen Retikulum der Lining-Zellen.

Die arthritischen Manifestationen bei der HH sind manifold (De Jonge-Bok 1987): Charakteristisch sind Schmerzen bei der Flexion in den Fingergrundgelenken II und III bds., hingegen sind die klinischen Zeichen der Entzündung meist nur gering ausgeprägt (Hamilton et al. 1981, Budiman-Mak et al. 1977, Dymock et al. 1970). Arthritische Manifestationen sind eher an den großen Gelenken wie Hüften, Knie und Schultern zu sehen (Axford 1991). Der seltene arthritische Befall der Fingerrundgelenke II und III bds. kann klinisch dem Bild einer rheumatoiden Arthritis ähneln, an den großen Gelenken kann die klinische Manifestation der einer Kristallarthropathie gleichen (Ines et al. 2001, Schumacher 1998, Jones et al. 1992, Adamson et al. 1983). Bei einigen Patienten kann der Gelenkbefall einer HH auch nur durch eine milde Schmerzsymptomatik am Morgen mit geringer Morgensteifigkeit imponieren (De Seze et al. 1972).

In einer Studie an 25 Patienten mit HH zeigten sich folgende klinische Manifestationen (Faraawi et al. 1993): Arthritis in 64 %, bei 2 asymptomatischen Patienten konnten radiologisch klassische Veränderungen an den Gelenken detektiert werden. Am häufigsten waren die Hand- und Fingergrundgelenke betroffen, eine Hüftbeteiligung fand sich bei 6 von 25 Patienten. Bei 9 Patienten (36 %) konnte eine klinisch meist asymptomatische Chondrocalcinose objektiviert werden.

Im Vergleich zu vielen anderen klinischen Manifestationen der HH, zeigt sich unter einer Aderlasstherapie nicht generell auch eine Besserung der arthritischen Manifestationen. In einer Studie an 129 Patienten zeigten nur 20 % unter einer solchen Therapie eine Besserung der Gelenkprobleme (Smith 1990).

Im untersuchten Patientengut der vorliegenden Arbeit konnte eine Arthropathie bei 78,8 % d. F. diagnostiziert werden. Sehr wahrscheinlich hierdurch bedingte degenerative Manifesta-

tionen an den großen Gelenken waren wie folgt gegeben: 12,1 % boten eine Omarthrose, 39,4 % eine Coxarthrose und 39,4 % eine Gonarthrose. Veränderungen i. S. einer Chondrocalcinose waren bei 15,2 % gegeben. Interessant war, dass bei 21,2 % der Patienten bereits ein Gelenkersatz vorlag.

### **5.1.3 Radiologische Manifestationen der HH**

Radiomorphologisch lassen sich bei der HH folgende charakteristische Veränderungen finden (Axford et al. 1991, Adamson et al. 1983, De Seze et al. 1972): Isolierte Chondrocalcinose (in 20-50 % d. F.), hypertrophe degenerative Veränderungen (die sich nicht immer von denen der Calcium-Pyrophosphat-assoziierten Arthropathie differenzieren lassen), und als Krankheitsspezifische Manifestationen an den MCP II und III bds. subchondrale Sklerosen und Zysten, Gelenkspaltverschmälerung und Unregelmäßigkeit mit hackenförmigen Osteophyten. Selten findet sich auch eine Bandscheiben-Chondrocalcinose. Bereits im frühen Manifestationsstadium der HH zeigen sich an den MCP-Gelenken II und III bds. schmale, kleine zystische Strukturunruhen von 1-3 mm Größe (Dymock et al. 1970, Hamilton et al. 1968).

In der durchgeführten Untersuchung zeigten 78,8 % d. F. eine radiologische Manifestation der MCP-Gelenke II und/oder III bds., Zeichen einer Fingerpolyarthrose waren bei 69,7 % gegeben und Zeichen einer Chondrocalcinose bei 15,2 %. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die radiomorphologischen Manifestationen höher lagen, als die klinischen Manifestationen der Hämochromatosearthropathie, was wie oben beschrieben zu den Literaturangaben passt.

### **5.1.4 Leberbeteiligung**

Die progressive Eisenüberladung der Leber resultiert in einer Hepatomegalie, Erhöhung der Leberenzyme sowie der Entwicklung einer Leberfibrose und –zirrhose (Adams et al. 1997, Fracanzani et al. 1995). Eine Rückbildung dieser Veränderungen kann im Frühstadium unter einer adäquaten Therapie resultieren, im späteren Stadium der HH (mit Zirrhose und Ösophagusvarizenausbildung) ist dies jedoch nur noch selten möglich (Falize et al. 2006).

Bei einer Studie an 120 Patienten mit Zirrhose und HH und 120 Patienten mit postnekrotischer Leberzirrhose, zeigten sich bei 25 % der Fälle Ösophagusvarizen (Fracanzani et al.

1995). Bei den Patienten, die eine Zunahme der portalen Hypertension bei HH hatten, zeigte sich parallel eine virale Hepatitis-Infektion (Typ B und C) in 16 von 22 Fällen.

Durch die Eisenüberladung der Leber bei HH wird die Entwicklung einer alkoholtoxischen Lebererkrankung potenziert (Stal et al. 1993, Irving et al. 1988). Diskutiert wird hier die Fähigkeit des Eisens als Elektron-Donor (Beeinflussung der Bildung von instabilen reaktiven Sauerstoffradikalen, mit potentieller Schädigung der Zellmembran). Erhöhte freie Radikale erzeugen zudem eine erhöhte Chemotaxis von neutrophilen Zellen, mit konsekutivem Einfluss auf „Entzündungsreaktionen“ (Hultcrantz et al. 1991). Bei Patienten mit HH bewirkt die Eisenüberladung der Leber ebenso einen negativen Effekt auf die Entwicklung einer Leberfibrose bei gleichzeitiger Hepatitis C-Infektion (Diwakaran et al. 2002, Thorburn et al. 2002). Das hepatozelluläre Karzinom ist die gefürchtetste Komplikation einer exzessiven Eisenüberladung der Leber (Fargion et al. 1994, Niederau et al. 1996 + 1985, Deugnier et al. 1993). Einige Studien belegen ein erhöhtes Risiko für das hepatozelluläre Karzinom bei HH (Yang et al. 1998, Hsing et al. 1995, Bradbear et al. 1985, Niederau et al. 1985). Eine der zu dieser Fragestellung bisher durchgeführte Studie belegt ein etwa 20fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung, mit Dominanz bei den Männern (Elmberg et al. 2003).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Lebermanifestation im Rahmen der HH in 39,4 % (Nachweis von Eisenablagerungen mittels MRT) und liegt damit deutlich unter den bisherigen Literaturangaben. Zehn von dreiunddreißig Patienten zeigten laborchemisch pathologisch erhöhte Transaminasen.

### **5.1.5 Diabetes mellitus**

Etwa 50 % der Fälle mit HH entwickeln eine diabetische Stoffwechsellage im Rahmen der Eisenüberladung des Pankreas (Yaouang 1995, Dymock et al. 1972). Es kommt vordergründig zu einem selektiven Befall der  $\beta$ -Zellen, die Insulin- und C-Peptid-Sekretion wird reduziert, hingegen bleibt die Funktion der  $\alpha$ -Zellen größtenteils erhalten, belegt wird dies durch nachweisbare erhöhte Glukagon-Spiegel wie beim Typ 1 Diabetes (Nelson et al. 1979). Interessant sind 2 weitere Studien bei Patienten, die klinisch zunächst mit einem Diabetes mellitus imponierten und dann auf eine HH hin gescreent wurden. In einer italienischen Studie (n = 894) zeigte sich eine Prävalenz der HH von 1,3 % und in einer dänischen Studien (n = 716) von 1,26 % für die homozygote C282Y-Mutation (Ellervik et al. 2001, Conte et al. 1998). Of-

fen bleibt derzeit die Frage, ob alle Patienten mit einem Diabetes mellitus nach einer HH gescreent werden sollten, da 2 andere Studien bei Typ 2 Diabetes keine erhöhte Inzidenz der HH fanden (Sampson et al. 2000, Frayling et al. 1998). Hilfreich ist hierbei möglicherweise folgender Aspekt: Patienten mit einem Diabetes mellitus im Rahmen einer HH zeigen auch andere Symptome, wie Leberbeteiligung und Hautmanifestation (O'Brien et al. 1990). Heterozygote Patienten mit Hämochromatose haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Manifestation eines Diabetes mellitus. In einer finnischen Studien (population-based, n = 555) konnte in 6,9 % ein erhöhtes Risiko für einen Typ 2 Diabetes ermittelt werden (Salonen et al. 2000).

Ein manifester Diabetes mellitus war im untersuchten Patientengut bei 25 % der Patienten objektivierbar, damit liegt diese Organmanifestation ebenfalls wie die Leberbeteiligung unter den bisherigen Literaturangaben.

### **5.1.6 Herzbeteiligung**

Eine HH kann zu einer dilatativen Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz und Erregungsleitungsstörungen (z. B. Sick-Sinus-Syndrom) durch die Eisenablagerung im Myokard (Olson et al. 1987, Rivers et al. 1987, Rahko et al. 1986, Easley et al. 1972) führen. In der Vergangenheit zeigte sich eine kardiale Involvierung bei der HH in etwa 15 % der Fälle. Hilfreich bei der Diagnosestellung ist die Anamnese, klinische Untersuchung und nicht-invasive Bildgebung. Die Eisenüberladung des Myokards kann sehr gut mittels Kernspin (MRT) detektiert werden. Eine irreversibel myokardiale Dysfunktion wird meist erst im fortgeschrittenen Stadium der HH gesehen. Diskutiert wird durch die Eisenüberladung auch die Möglichkeit der Entwicklung einer Atherosklerose. Die Datenlage hierzu ist bisher allerdings widersprüchlich (Ellervik et al. 2005, Waalen et al. 2002, Pereira et al. 2001, Roest et al. 1999, Tuomainen et al. 1999, Franco et al. 1998, Manttari et al. 1994, Miller et al. 1994, Salonen et al. 1992). Beschrieben ist in der Literatur eine Besserung der linken kardialen Herzfunktion durch eine adäquate Aderlasstherapie oder auch medikamentösen Behandlung mit Chelatbildnern (Rivers et al. 1987, Rahko et al. 1986, Easley et al. 1972).

Hinweise für Erregungsleitungsstörungen konnten in der durchgeführten Untersuchung mittels EKG nicht gefunden werden. Eine Kardiomyopathie konnte mittels Echokardiographie und z. T. mittels Kardio-MRT in 12 % der Fälle diagnostiziert werden.

### **5.1.7 Hypogonadism/Hypothyreose**

Ein sekundärer Hypogonadismus stellt die häufigste endokrine Manifestation einer HH dar, bei den Männern mit Libidoverlust und Impotenz, wobei andere endokrinologische Störungen eher selten auftreten (Kelly et al. 1984, Walton et al. 1983). Ein Hypogonadismus kann zudem eine geringe Knochendichte bewirken, in einer Studie an 22 Männern mit HH zeigte sich bei 50 % eine Osteoporose, dabei war die Knochendichte insbesondere bei den hypogonadalen Männern erniedrigt (Diamond et al. 1989). In drei Studien an insgesamt 89 Männern boten 26 Männer verminderte Serumwerte für Testosteron, FSH und LH, als Hinweis für einen zentralen Hypogonadismus (Kelly et al. 1984, Walton et al. 1983, Charbonnel et al. 1981). Ein testikulär bedingter Hypogonadismus durch Eisenablagerungen in den Testes kann sich ebenfalls, wenn auch selten, manifestieren (Kelly et al. 1984). Durch suffiziente Behandlung der Eisenablagerungen kann es zu einem Rückgang der hypogonadalen Symptome kommen (Cundy et al. 1993, Siemons et al. 1987, Kelly et al. 1984). Bei Frauen mit HH kann eine Amenorrhoe auftreten. In einer Studie an 23 Frauen mit homozygoter HH zeigte sich jedoch in keinem Fall eine Libidoverlust bzw. eine Alterierung der Menstruation vor dem 45. Lebensjahr (Kelly et al. 1984).

In einer Studie an 34 Männern mit HH wurden lediglich 3 hypothyreot getestet (Edwards 1983). Bei diesen Fällen fanden sich zudem Schilddrüsen-Autoimmunantikörper.

Aussagen zu einem Hypogonadismus können in der durchgeführten Studie nicht gemacht werden, da keine spezielle laborchemische Analyse und auch keine anamnestiche Erhebung zu dieser Fragestellung erfolgte. Allerdings gaben 18 % der Untersuchten anamnestiche an, dass aufgrund einer diagnostizierten Hypothyreose eine Substitutionstherapie erfolgte. Schilddrüsen-Autoantikörper wurden ebenfalls nicht bestimmt.

### **5.1.8 Extrahepatisches Karzinomrisiko**

Mehrere Studien belegen durch die erhöhten Eisenablagerungen eine Assoziation zu erhöhten extrahepatischen Karzinomraten (Zacharski et al. 2008, Fracanzani et al. 2001, Nelson et al. 1995, Stevens et al. 1988), ohne dass sich eine Dominanz eines bestimmten Karzinomtyps herauskristallisierte.

In der vorliegenden Untersuchung wurde dieser Aspekt ebenfalls nicht berücksichtigt.

### **5.1.9 Osteoporose**

Eine signifikante Verminderung der Knochendichte ist bei Patienten mit HH und anderen Erkrankungen, die eine Eisenüberladung des Organismus bewirken, insbesondere bei begleitendem Hypogonadismus, bekannt (Diamond et al. 1989, De Seze et al. 1972, Wardle 1969, Delbarre 1960). Die Inzidenz variiert zwischen 25-50 % bei HH (Diamond et al. 1989, De Seze et al. 1972, Hamilton et al. 1968, Schumacher 1964). Die Osteoporose präsentiert sich klinisch asymptomatisch, wobei erwartungsgemäß die Knochendichte bei hypogonadalen Patienten niedriger imponiert, wenngleich auch bei eugonadalen Fällen eine Osteoporose beschrieben ist, was darauf hindeutet, dass auch andere Faktoren an der Entwicklung der Osteoporose beteiligt sind (Delbarre 1960). Kinetische Studien legen den Verdacht einer Calcium-Malabsorption nahe (De Seze et al. 1972). Ein osteologisches Screening empfiehlt sich generell bei der HH, auch bei Abwesenheit eines Hypogonadismus oder einer Leberzirrhose.

Mittels Knochendichtemessung (DXA-Prodigy Lunar am gesamten rechten Schenkelhals und der Lendenwirbelsäule) konnte gemäß der WHO-Kriterien eine Knochendichteminderung i. S. einer Osteoporose bei 25 % d. F. festgestellt werden. Inwieweit diese möglicherweise durch einen begleitenden Hypogonadismus mit verursacht wurde, bleibt aufgrund fehlender Untersuchung dieses Aspektes unklar.

## **5.2 Manifestationen bei heterozygoter vs. homozygoter Hämochromatose**

Die klinischen Manifestationen der Organeisenüberladung sind bei Patienten mit heterozygoter anders als bei homozygoter HH (Bulaj et al. 1996, Powell et al. 1996) gegeben. So zeigte eine Studie an 1058 Patienten mit heterozygoter HH, dass nur 10 % eine Transferrin-Sättigung wie Patienten mit homozygoter HH boten (Bulaj et al. 1996). Eine Leberbiopsie wurde bei 39 Fällen durchgeführt, dabei zeigte sich in 6 Fällen ein entsprechender pathologischer Befund, davon bei 5 mit sekundären Assoziationen (z. B. Hepatitis, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). Abschlie-

ßend wird in dieser Studie festgehalten, dass eine alleinige Lebermanifestation bei heterozygoter HH selten auftritt. Andere Studien zeigen, dass die heterozygote Form der HH häufiger mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus, kolorektalem Karzinom und hämatologischen Systemerkrankungen vergesellschaftet ist (Nelson et al. 1995). Diese Resultate sind allerdings noch durch weitere Untersuchungen zu bestätigen. Unklar ist bis heute ob die heterozygote HH ein erhöhtes Risiko für (Roest et al. 1999, Tuomainen et al. 1999) oder gegen (Waalén et al. 2002) kardiovaskuläre Erkrankungen bedeutet.

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnten Differenzen zwischen homozygoten und heterozygoten HH-Patienten detektiert werden. Eine Leberbeteiligung war häufiger bei der homozygoten HH gegeben, ebenso zeigten radiomorphologisch 80 % eine Beteiligung der MCP-Gelenke II/III und 70 % eine Fingerpolyarthrose. Zudem waren eine Gon- und Coxarthrose häufiger gegeben. Bei heterozygoter HH war hingegen eine Omarthrose, Osteoporose und Chondrocalcinose häufiger diagnostizierbar, ebenso wurde anamnestisch eine Hypothyreose häufiger angegeben. Insbesondere das häufigere Vorkommen einer Osteoporose bei Compound-Heterozygoten ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Keine signifikanten Unterschiede ließen sich bzgl. der Häufigkeit eines Diabetes mellitus und einer kardialen Manifestation detektieren.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit galt das Interesse Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz der Kerckhoff-Klinik, die durch eine Störung des Eisenstoffwechsels auffielen und u. a. eine erhöhte Transferrin-Sättigung (Männer > 60 %, Frauen > 50 %) boten. Insgesamt wurden 33 Patienten (23 Männer, Durchschnittsalter 50,6 Jahre; 10 Frauen, Durchschnittsalter 60,6 Jahre) untersucht. Bei der molekulargenetischen Analyse waren 63,6 % homozygote Anlagenträger (282YY) für das HFE-Gen, eine sog. Compound-Heterozygotie (C282Y/H63D) fand sich bei 30,3 % und bei 6,1 % ließ sich keine Mutationen des HFE-Gens detektieren.

Bei der Organbeteiligung waren folgende Manifestationen (mittels Fragebogen, klinische Untersuchung, Labor, MRT, EKG, Echokardiographie, Kardio-MRT, Röntgen und Knochendichtemessung) objektivierbar:

Müdigkeit 70 %, Konzentrationsschwäche 65 %, Arthropathie 78,8 %, Leberbeteiligung 39,4 %, „Bronzediabetes“ 30,3 %, Osteoporose 24,2 %, Diabetes mellitus 24,2 %, Kardiomyopathie 12,1 %. Radiologische Befunde: Beteiligung der MCP II und/oder III bds. 78,8 %, Fingerpolyarthrose 69,7 %, Gonarthrose 39,4 %, Coxarthrose 39,4 %, Omarthrose 12,1 % und Chondrocalcinose 15,2 %. Ein Gelenkersatz lag bei 21,2 % vor. Anamnestisch wie auch aktuell (Substitutionstherapie) fanden sich Hinweise für eine Hypothyreose bei 18,2 %.

Beim Vergleich heterozygoter versus homozygoter Anlagenträger der Hämochromatose konnten folgende Unterschiede herausgearbeitet werden:

Bei Compound-Heterozygotie war radiomorphologisch im Vergleich zur homozygoten Hämochromatose eine Beteiligung der MCP-Gelenke und eine Fingerpolyarthrose weniger häufig nachweisbar (50 % / 50 % homozygot vs. 80 % / 70 % heterozygot). Eine Omarthrose und eine Osteoporose waren bei Compound-Heterozygotie häufiger gegeben, ebenso eine Hypothyreose, während eine Gon- und Coxarthrose sowie Leberbeteiligung häufiger bei homozygoten Anlagenträgern vorkam.

Keine Unterschiede ließen sich bei der Manifestation einer Kardiomyopathie und eines Diabetes mellitus objektivieren.

Da die vorherrschenden Todesursachen Herzversagen, Leberveränderungen (Leberzirrhose, Leberzellkarzinom) und Pfortaderhochdruck sind, ist eine frühe Diagnosestellung mit adäquater Therapie und ein Familienscreening besonders wichtig. Nur ein frühzeitiger Therapiebeginn kann bei der hereditären Hämochromatose eine Organmanifestation mit ihren Folgen nachhaltig verhindern.

## 7 Summary

Out-patients with disorders of their iron-metabolisms and increased transferrin-saturation (males > 60%, females > 50%) attending the Department of Rheumatology and Clinical Immunology were included in the present study. A total of 33 patients were examined (23 males, mean age 50.6 years; 10 females, mean age 60.6 years). Genetic analysis detected homozygous mutations of the HFE-gene (282YY) in 63.6 %, compound-heterozygous mutations (C282Y/H63D) in 30.3%. In 6.1%, there was no mutation of the HFE-gene.

Clinical manifestations (evaluated by a standardized questionnaire, clinical examination, laboratory analysis, MRI, electrocardiogram, echocardiography, cardiac-MRI, X-ray and osteodensitometry) of hereditary hemochromatosis were noted at presentation: 70 % weakness and lethargy, 65 % lack of concentration, 78.8 % arthralgia, 39.9 % liver disease, 30.3 % skin hyperpigmentation, 24.2 % osteoporosis, 24.2 % diabetes mellitus, 12.1 % cardiomyopathy. Radiologic findings: 78.8 % squared-off bone end and hook-like osteophytes in the metacarpophalangeal (MCP) joints II and/or III, osteoarthritis (69.7 % hands, 39.4% knee, 39.4% hip, 12.1% shoulder joints), 15.1 % chondrocalcinosis. An arthroplasty was seen in 21.1%. Hypothyroidism (evidenced by active medication and / or in the history) was found in 18.2 %.

Comparison between patients with heterozygous and homozygous hemochromatosis revealed the following differences: Compound-heterozygous patients presented less frequently with osteoarthritis of the MCP-joints and hands (50 % / 50 % homozygotes vs. 80 % / 70 % heterozygotes). Osteoarthritis of the shoulder joints and osteoporosis as well as hypothyroidism were more frequent in compound-heterozygotes, whereas osteoarthritis of the knee and hip joints as well as liver disease were more common in homozygotes patients.

No differences were seen with regard to the clinical manifestations of cardiomyopathy and diabetes mellitus in both groups.

Prevalent causes of death in hereditary hemochromatosis are heart failure and liver disease (cirrhosis, hepatocellular carcinoma). Therefore an early diagnosis, adequate therapy and genetic screening of family members is of great importance. Only if initiated at an early stage

medical treatment will prevent deleterious organ involvement and its complications effectively.

## 8 Literaturverzeichnis

**Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al.** Hemochromatosis and iron overload screening in a racially diverse population.

N Engl J Med 2005; 352(17): 1769-78

**Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P.** The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis.

Hepatology 1997; 25(1): 162-6

**Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS.** Clinical presentation of hemochromatosis: A changing scene.

Am J Gastroenterol 1997; 92(5): 784-9

**Adams PC, Speechley M.** The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis

J Rheumatol 1996; 23(4): 707-10

**Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS.** Clinical presentation of hemochromatosis: A changing scene.

Am J Med 1991; 90: 445-9

**Adamson TC, Resnik CS, Guerra J Jr, et al.** Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: Distinct radiographic features.

Radiology 1983; 147(2): 377-81

**Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al.** Iron- overload- related disease in HFE hereditary hemochromatosis.

N Engl J Med 2008; 358(3): 291-2

**Arosa FA, Oliveira L, Porto G, et al.** Anomalies of the CD8+ T cell pool in haemochromatosis: HLA-A3-linked expansions of CD8+CD28-T cells.

Clin Exp Immunol 1997; 107(3): 548-54

**Arosa FA, de Silva AJ, Godinho IM, et al.** Decreased CD8-p561ck activity in peripheral blood T-lymphocytes from patients with hereditary haemochromatosis.

Scand J Immunol 1994; 39(5): 426-32

**Axford JS, Bomford A, Revell P, et al.** Hip arthropaty in genetic hemochromatosis. Radiographic and histologic features.

Arthritis Rheum 1991; 34(3): 357-61

**Axford JS, Hay FC.** Oligosaccharides, just the icing on the protein or are they of functional relevance?

Br J Rheumatol 1991; 30(3): 196-9

**Bacon BR, Sadiq SA.** Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(5): 784-9

**Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al.** Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998; 129(11): 932-9

**Barton JC, Shih WWH, Sawada-Hirai R, et al.** Genetic and clinical description of hemochromatosis probands and heterozygotes: Evidence that multiple genes linked to the major histocompatibility complex are responsible for hemochromatosis. *Blood Cells Molecules Dis* 1997; 23(8): 135-45

**Berry EM, Miller JP.** Hereditary spherocytosis, haemochromatosis, diabetes mellitus and chondrocalcinosis. *Proc R Soc Med* 1973; 66(1): 9-10

**Bodmer JG, Parham P, Albert ED, Marsch SG.** Putting a hold on „ HLA- H”. The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. *Nat Genet* 1997; 15(3): 234-5

**Branbear RA, Bain C, Siskind V, et al.** Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver diseases. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75(1): 81-4

**Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al.** Magnetic susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982; 307(27): 1671-5

**Budiman-Mak E, Weitzner R, Lertratanakul Y.** Arthropathy of hemochromatosis (letter) *Arthritis Rheum* 1977; 20(7): 1430-2

**Bulaj ZJ, Ajioka RS, Philips JD, et al.** Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343(21): 1529-35

**Bulaj ZJ, Griffin LM, Jorde LB, et al.** Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1996; 335(24): 1799-805

**Bywaters EG, Hamilton EB, Williams R.** The spine in idiopathic haemochromatosis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30(5): 453-65

**Cairo G, Recalcati S, Montosi G, et al.** Inappropriately high iron regulatory protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis. *Blood* 1997; 89(7): 2546-53

**Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al.** The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22.  
Nat Genet 2000; 25(1): 14-5

**Camaschella C, Fargion S, Sampietro M, et al.** Inherited HFE-unrelated hemochromatosis in Italian families.  
Hepatology 1999; 29(5): 1563-4

**Camaschella C, Roetto A, Cicilano M, et al.** Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders.  
Eur J Hum Genet 1997; 5(6): 371-5

**Carella M, D-Ambrosi L, Totaro A, Piperno A, Girelli D, et al.** Mutation analysis of the HLA-H-Gene in Italian Hemochromatosis patients.  
Am J Hum Genet 1997; 60(4): 828-32

**Cazzola M, Ascari E, Barosi G.** Juvenile idiopathic hemochromatosis: A life threatening disorder presenting as hypogonadotropic hypogonadism.  
Hum Genet 1983; 65(2): 149-54

**Charbonnel B, Chupin M, Le Grand A, et al.** Pituitary function in idiopathic haemochromatosis: Hormonal study in 36 male patients.  
Acta Endocrinol 1981; 98(2): 178-83

**Charlton RW, Abrahams C, Bothwell TH.** Idiopathic hemochromatosis in young subjects. Clinical, pathological, and chemical findings in four patients.  
Arch Pathol 1967; 83(2): 132-40

**Collins DH.** Haemosiderosis and haemochromatosis of synovial tissues.  
J Bone Joint Surg Br 1951; 33(3): 436-41

**Conte D, Manachino D, Colli A, et al.** Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus.  
Ann Intern Med 1998; 128(5): 370-3

**Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R.** Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis.  
Clin Endocrinol 1993; 38(6): 617-20

**De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, Mariani R.** Natural history of juvenile haemochromatosis.  
Br J Haematol 2002; 117(4): 973-9

**De Jonge- Bok JM.** The articular diversity of early haemochromatosis.  
J Bone Joint Surg Am 1987; 69(1): 41-4

**Delbarre F.** Haemosiderosis and haemochromatosis of synovial tissues.  
J Bone Joint Surg 1960; 33(3): 436-41

**De Martino M, Rossi ME, Resti M, et al.** Changes in superoxide anion production in neutrophils from multitransfused beta-thalassemia patients: correlation with ferritin levels and liver damage.  
Acta Haematol 1984; 71(15): 289-98

**Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al.** Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases.  
Gastroenterology 1993; 104(4): 228-34

**De Seze S, Solnica J, Mitrovic D, et al.** Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis.  
Semin Arthritis Rheum 1972; 2(1): 71-94

**De Sousa M.** Immune cell functions in iron overload.  
Clin Exp Immunol 1989; 75(1): 1-6

**Diamond T, Stiel D, Posen S.** Osteoporosis in haemochromatosis: Iron excess, gonadal deficiency, or other factors?  
Ann Intern Med 1989; 110(6): 430-6

**Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, et al.** Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C.  
Gut 2002; 51(2): 248-52

**Dorfmann H, Solnica J, Di Menza C, de Seze S.** The arthropathies of hemochromatosis. Results of a prospective study of 54 patients.  
Sem Hop 1969; 45(8): 516-23

**Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, et al.** Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis.  
Am J Med 1972; 52(2): 203-10

**Dymock IW, Hamilton EB, Laws Williams R.** Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload.  
Ann Rheum Dis 1970; 2(5): 469-76

**Dwyer J, Wood C, McNamara J, et al.** Abnormalities in the immune system of children with beta-thalassemia.  
Clin Exp Immunol 1987; 68(3): 621-9

**Easley RM, Schreiner BF, Yill PN.** Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis.  
N Engl J Med 1972; 287(17): 866-7

**Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al.** Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably health blood donors.  
N Engl J Med 1988; 318(21): 1355-62

**Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, et al.** Thyroid disease in hemochromatosis: Increased incidence in homozygous men.  
Arch Intern Med 1983; 143(10): 1890-3

**Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.** Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: Meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls.  
Hepatology 2007; 46(4): 1071-80

**Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, et al.** Hereditary hemochromatosis and risk of ischemic heart disease: A prospective study and a case-control study.  
Circulation 2005; 112(2): 185-93

**Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, et al.** Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: A retrospective study.  
Lancet 2001; 358(9291): 1405-9

**Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, et al.** Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives.  
Gastroenterology 2003; 125(6): 1733-41

**Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al.** Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: A study of 36 cases.  
Hepatology 2006; 44(2): 472-7

**Faraawi R, Harth M, Kertesz A, Bell D.** Arthritis in hemochromatosis.  
J Rheumatol 1993; 20(3): 448-52

**Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, et al.** Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis.  
Hepatology 1994; 20(6): 1426-31

**Feder JN, Penny DM, Irrinki A, et al.** The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding.  
Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(4): 1472-7

**Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinke A, Mapa FA, et al.** The hemochromatosis founder mutation in HLA-h disrupts b2-microglobulin interaction and cell surface expression.  
J Biol Chem 1997; 272(22): 14025-28

**Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, et al.** A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis.  
Nature Genetics 1996; 13(4): 399-408

**Fischer R, Engelhardt R, Nielsen P, et al.** Liver iron quantification in the diagnosis and therapy control of iron overload patients. In: *Advances in Biosusceptims`91. Clinical Aspects*, ed by Hoke M, et al, Elsevier, Amsterdam pp 585-8, 1992

**Fracanzani AL, Conte D , Fraquelli M, et al.** Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease.  
*Hepatology* 2001; 33(3): 647-51

**Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, et al.** Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis.  
*Hepatology* 1995; 22(4): 1127-31

**Franco RF, Zago MA, Trip MD, et al.** Prevalence of hereditary haemochromatosis in premature atherosclerotic vascular disease.  
*Br J Haematol* 1998; 102(5): 1172-5

**Frayling T, Ellard S, Grove J, et al.** C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes.  
*Lancet* 1998; 351(9120): 1933-4

**Genth E.** Arthropathie bei Hämochromatose. In:  
*Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*. Zeidler H, Zanger J, Hiepe F (Hrsg), Springer pp 758-761, 2001

**Gordon DA, Little HA.** The arthropathy of hemochromatosis without hemochromatosis.  
*Arthritis Rheum* 1973; 16(3): 305-12

**Gottschalk R, Neck G, Wigand R, Kaltwasser JP.** Die hämochromatotische Arthropathie. Eine frühe Manifestation genetischer Hämochromatose .  
*Z Rheumatol* 1997; 56: 156-62

**Hamilton EB, Bomford AB, Lows JW, Williams R.** The natural history of arthritis in idiopathic haemochromatosis: Progress of the clinical and radiological features over ten years.  
*Q J Med* 1981; 50(199): 321-9

**Hamilton EB.** Diseases associated with CPPD deposition disease.  
*Arthritis Rheum* 1976; 19(3): 353-57

**Hamilton E, Williams R, Barlow KA, Smith PM.** The arthropathy of idiopathic haemochromatosis.  
*Q J Med* 1968; 37(145): 171-82

**Hsing AW, McLaughlin JK, Olsen JH, et al.** Cancer risk following primary hemochromatosis: A population-based cohort study in Denmark.  
*Int J Cancer* 1995; 60(2): 160-2

**Huaux JP, Geubel B, Koch MC, et al.** The arthritis of hemochromatosis: A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls.  
Clin Rheumatol 1986; 5(3): 317-21

**Hultcrantz R, Bissell DM, Roll FJ.** Iron mediates production of a neutrophil chemoattractant by rat hepatocytes metabolizing ethanol.  
J Clin Invest 1991; 87(1): 45-9

**Ines LS, da Silva JA, Malcata AB, Porto AL.** Arthropathy of genetic hemochromatosis: A major and distinctive manifestation of disease.  
Clin Exp Rheumatol 2001; 19(1): 98-102

**Irving MG, Halliday JW, Powell LW.** Association between alcoholism and increased hepatic iron stores.  
Alcohol Clin Exp Res 1988; 12(1): 7-13

**Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pyper WR, Powell LW, et al.** Haemochromatosis and HLA-H.  
Nature Genetics 1996; 14(3): 249-51

**Jones AC, Chuck AJ, Arle EA, et al.** Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease.  
Semin Arthritis Rheum 1992; 22(3): 188-202

**Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, Blayau M, Campion ML, Yaouanq J, et al.** Haemochromatosis and HLA-H.  
Nature Genetics 1996; 14(3): 251-2

**Kapadia A, de Sousa M, Markenson A, et al.** Lymphoid cell sets and serum immunoglobulins in patients with thalassemia intermedia: Relationship to serum iron and splenectomy.  
Br J Haematol 1980; 45(3): 405-16

**Kelly AL, Rhodes DA, Roland JM, et al.** Hereditary juvenile haemochromatosis: A genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease.  
QJM 1998; 91(9): 607-18

**Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, et al.** Hypogonadism in hemochromatosis: Reversal with iron depletion.  
Ann Intern Med 1984; 101(5): 629-32

**Key JA.** Hemophilic arthritis.  
Ann Surg 1932; 95(2): 198-25

**Lunec J, Black DR, McCleary SJ, et al.** Self-perpetuating mechanism of immunoglobulin G aggregation in rheumatoid inflammation.  
J Clin Invest 1985; 1085(76): 2084-89

**Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, et al.** Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors.

Eur Heart J 1994; 15(12): 1599-603

**Martel W, Champion CK, Thompson GR, Carter TL.** A roentgenologically distinctive arthropathy in some patients with the pseudogout syndrome.

Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970; 109(3): 587-605

**Mathews JL, Williams HJ.** Arthritis in hereditary hemochromatosis.

Arthritis Rheum 1987; 30(10): 1137-41

**McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al.** A survey of 2851 patients with hemochromatosis: Symptoms and response to treatment.

Am J Med 1999; 106(6): 619-24

**McDonnell SM, Witte DL, Cogswell ME, McIntyre R.** Strategies to increase detection of hemochromatosis.

Ann Intern Med 1998; 129(11): 987-92

**Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearmann JD, Robson KJH.** Global prevalence of putative haemochromatosis mutations.

J Med Genet 1997; 34(4 ): 275-8

**Miller M, Hutchins GM.**

Hemochromatosis, multiorgan hemosiderosis and coronary artery disease.

JAMA 1994; 272(3): 231-3

**M` Seffar A, Fornasie VL, Fox IH.** Arthropathy as the major clinical indicator of occult iron storage disease

JAMA 1977; 238(17): 1825-8

**Muirdin KD, Senator GB.** Iron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases.

Ann Rheum Dis 1968; 27(1): 38-48

**Nelson RL, Davis FG, Persky V, Becker E.** Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis.

Cancer 1995; 76(5): 875-9

**Nelson RL, Baldus WP, Rubenstein AH, et al.** Pancreatic alpha-cell function in diabetic hemochromatotic subjects.

J Clin Endocrinol Metab 1979; 49(3): 412-6

**Niederrau C, Niederrau CM, Lange S, et al.** Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in western Germany.

Ann Intern Med 1998; 128(5): 337-45

- Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al.** Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis.  
Gastroenterology 1996; 110(4): 1107-19
- Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W.** Epidemiology, clinical spectrum, and prognosis of hemochromatosis.  
Adv Exp Med Biol 1994; 356: 293-302
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al.** Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis.  
N Engl J Med 1985; 313(20): 1256-62
- Nielsen P, Benn HP, Peters C, Fischer R, Darda D, Knoedler B, et al.** Iron status in prospective blood donors.  
Infusionsther Tranfusionsmed 1995; 22: 142-4
- O'Brien T, Barrett B, Murray DM, et al.** Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for haemochromatosis.  
Diabetes Care 1990; 13(5): 532-4
- Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, et al.** Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: Histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy.  
Am Coll Cardiol 1987; 10(6): 1239-43
- Paulson DN, Fagaly RL, Toussaint RM, Fischer R.** Biomagnetic susceptometer with SQUID instrumentation.  
IEEE Trans Magnetics 1991; 27: 3249-52
- Pawlotsky Y, Le Dantec P, Moriand R, et al.** Elevated parathyroid hormone 44-68 and osteoarticular changes in patients with genetic hemochromatosis.  
Arthritis Rheum 1999; 42(4): 799-806
- Pereira AC, Cuoco MA, Mota GF, et al.** Hemochromatosis gene variants in patients with cardiomyopathy.  
Am J Cardiol 2001; 88(4): 388-91
- Pietrangelo A.** Hemochromatosis: An endocrine liver disease.  
Hepatology 2007; 46(4): 1291-301
- Pietrangelo A.** Non – HFE hemochromatosis.  
Hepatology 2004; 39(1): 21-9
- Piperno A, Girelli D, Nemeth E, et al.** Blunted hepticin response to oral iron challenge in HFE-hemochromatosis.  
Blood 2007; 110(12): 4096-100
- Pippard MJ.** Detection of iron overload.  
Lancet 1997; 349(9045): 73-4

**Porto G, Reimaso R, Goncalves C, et al.** Haemochromatosis as a window into the study of the immunological system: A novel correlation between CD8+lymphocytes and iron overload.

Eur J Haematol 1994; 52(5): 283-90

**Powell LW.** In Dietel M, Sutorp N, Zeitz M (Hrsg)

Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage: ABW Wissenschaftsverlag; pp 2999-3003, 2009

**Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, et al.** Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history.

Arch Intern Med 2006; 166(3): 294-301

**Powell LW, Jazwinski EC.** Hemochromatosis in heterozygotes.

N Engl J Med 1996; 335(24): 1837-9

**Powell LW:** Primary iron overload. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW.

Iron metabolism in health and disease.

London: Saunders; pp 227-270, 1994

**Rahko PS, Sclerni R, Uretsky BF.** Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload.

J Am Coll Cardiol 1986; 8(2): 436-40

**Resnick D, Utsinger PD.** The wrist arthropathy of „pseudogout“ occurring with and without chondrocalcinosis.

Radiology 1974; 113(3): 633-41

**Rivers J, Garrahy P, Robinson W, Murphy A.** Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis.

Am Heart J 1987; 113(1): 216-7

**Roberts AG, Whatlet SD, Morgan RR, Worwood M, Elder HE.** Increased frequency of the haemochromatosis Cys28Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda.

Lancet 1997; 349(9048): 321-323

**Roest M, van der Schouw YT, de Valk B, et al.** Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in woman.

Circulation 1999; 100(12): 1268-73

**Roy CN, Penny DM, Feder JN, Enns CA.** The hereditary hemochromatosis protein, HFE, specifically regulates transferrin-mediated iron uptake in HeLa cells.

J Biol Chem 1999; 274(13): 9022-8

**Roy S, Ghadially FN.** Pathology of experimental haemarthrosis.

Ann Rheum Dis 1966; 25(5): 402-15

**Salonen JT, Tuomainen TP, Kontula K.** Role of C282Y mutation in haemochromatosis gene in development of type 2 diabetes in healthy men: Prospective cohort study.  
BMJ 2000; 320(7251): 1706-7

**Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, et al.** High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men.  
Circulation 1999; 100(12): 1268-73

**Salter-Cid L, Brunmark A, Li Y, et al.** Transferrin receptor is negatively modulated by the hemochromatosis protein HFE: Implications for cellular iron homeostasis.  
Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(10): 5434-9

**Sampson MJ, Williams T, Heyburn PJ, et al.** Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes.  
J Lab Clin Med 2000; 135(2): 170-3

**Schumacher HR Jr.** Arthropathy in hemochromatosis.  
Hosp Pract (Off Ed) 1998; 33(3): 81-6

**Schumacher HR.** Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis.  
Arthritis Rheum 1982; 25(12): 1460-8

**Schumacher HR Jr.** Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic haemochromatosis.  
Ann Rheum Dis 1972; 31(6): 465-73

**Schumacher HR.** Hemochromatosis and arthritis.  
Arthritis Rheum 1964; 7: 41-50

**Siemons LJ, Mahler C.** Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: Recovery of reproductive function after iron depletion.  
J Clin Endocrinol Metab 1987; 65(3): 585-7

**Sinigaglia L, Fargion S, Facanzani AL, et al.** Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: Role of cirrhosis and iron overload.  
J Rheumatol 1997; 24(9): 1809-13

**Smith LH Jr.** Overview of hemochromatosis.  
West J Med 1990; 153(3): 296-308

**Stal P, Hultcrantz R.** Iron increases ethanol toxicity in rat liver.  
J Hepatol 1993; 17(1): 108-15

**Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR.** Body iron stores and the risk of cancer.  
N Engl J Med 1988; 319(16): 1047-52

**Thorburn D, Curry G, Spooner R, et al.** The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C.  
Gut 2002; 50(2): 248-52

**Tuomainen TP, Kontula K, Nyysönen K, et al.** Increased risk of acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation: A prospective cohort study in men in eastern Finland.  
Circulation 1999; 100(12): 1274-9

**Vaiopoulos G, Papanikolaou G, Politou M, et al.** Arthropathy in juvenile hemochromatosis.  
Arthritis Rheum 2003; 48(1): 227-30

**Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefevre M.**  
Variability in hepatic iron concentration measurements from needle-biopsy specimens.  
J Hepatol 1996; 25(2): 172-7

**Von Kempis J.** Arthropathy in hereditary hemochromatosis.  
Curr Opin Rheumatol 2001; 13(1): 80-3

**Wahlen J, Felitti V, Gelbart T, et al.** Prevalence of coronary heart disease associated with HFE mutations in adults attending a health appraisal center.  
Am J Med 2002; 113(6): 472-9

**Walker RJ, Dymock IW, Ansell ID, et al.** Synovial biopsy in haemochromatosis arthropathy. Histological findings and iron deposition in relation to total body iron overload.  
Ann Rheum Dis 1972; 31(2): 98-102

**Walton C, Kelly WF, Laing I, Bullock DE.** Endocrine abnormalities in idiopathic haemochromatosis.  
Q J Med 1983; 52(205): 99-110

**Wardle EN, Patton JT.** Bone and joint changes in haemochromatosis.  
Ann Rheum Dis 1969; 28(1): 15-23

**Wyllie JC.** The stromal cell reaction of pigmented villonodular synovitis. An electron microscopic study.  
Arthritis Rheum 1969; 12(3): 205-14

**Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, et al.** Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: An analysis of multiple-Cause Mortality Data.  
Ann Intern Med 1998; 129(11): 946-53

**Yaouang JM.** Diabetes and haemochromatosis: Current concepts, management and prevention.  
Diabete Metab 1995; 21(5): 319-29

**Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, et al.** Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: Results from a randomized trial.  
J Natl Cancer Inst 2008; 100(14): 996-1002

## 9 Danksagung

Ich bedanke mich bei den Patienten und deren Angehörigen für ihr entgegenkommendes Verhalten, ohne dass die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Lange, der mir stets bei der Fortführung der Arbeit eine große Hilfe war. Die ständige Bereitschaft, die guten Ratschläge und die kompetente wissenschaftliche Anleitung hat mir die Abfassung der Arbeit deutlich erleichtert.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Bruder für seine wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken.