

# Hereditaire hemochromatose

**Auteurs** E. Rombout-Sestrienkova, W.J.G. Loots, C.Th.B.M. van Deursen en G.H. Koek

**Trefwoorden** aderlating, erythrocytaferese, hereditaire hemochromatose, *HFE*-gen

## Samenvatting

Hereditaire hemochromatose, ook wel primaire hemochromatose genoemd, is een autosomaal recessief overervende aandoening, die gekenmerkt wordt door een toegenomen ijzerabsorptie vanuit de dunne darm. Het lichaam is niet in staat de overmaat aan ijzer uit te scheiden. Dit leidt tot stapeling van ijzer in parenchymcellen, met een beschadiging van weefsels tot gevolg. Hierdoor kan functieverlies van verschillende organen optreden, met name van de lever, de pancreas, het hart en de gewrichten.

De 2 meest voorkomende mutaties in het *HFE*-gen zijn C282Y en H63D. In de Kaukasische populatie is ongeveer 10-15% heterozygoot, en ongeveer 0,25-0,50% homozygoot voor de C282Y-mutatie. Aanvankelijk werd op grond van studies aangenomen dat ongeveer 50% van de mannen en 25% van de vrouwen die homozygoot zijn voor deze mutatie, daadwerkelijk ziektever-

schijnselen ontwikkelen. De percentages lijken echter veel lager te zijn. Het klinische beeld van hereditaire hemochromatose is zeer divers. De diagnose wordt daarom vaak te laat vastgesteld. Een verhoogde nuchtere transferrinesaturatie van 45% of hoger is suggestief voor hereditaire hemochromatose. Aanvullend onderzoek in de vorm van serumferritine en DNA-diagnostiek is aangewezen. De therapie van eerste keuze is op dit moment aderlaten. Een in Maastricht verricht pilotonderzoek liet zien dat selectieve machinale afname van erythrocyten, erythrocytaferese, een goed alternatief is en als initiële therapie leidt tot een vermindering van het totale aantal behandelingen met 64% en de totale behandelduur met 63%. Deze methode is in het bijzonder geschikt voor de behandeling van oudere en cardiovasculair instabiele patiënten.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:89-97)

## Inleiding

Hereditaire hemochromatose (HH) is een autosomaal recessief overervende aandoening, waarbij ijzerstapeling kan optreden in verschillende organen als gevolg van toegenomen ijzeropname in de dunne darm.

Feder identificeerde in 1996 het *HFE*-gen dat gelegen is op de korte arm van chromosoom 6.<sup>1</sup> De meest voorkomende mutaties zijn die waarbij op locatie 282 het cysteïne vervangen is door tyrosine (C282Y) en op locatie 63 het histidine vervangen is door aspartaat (H63D). Later zijn andere mutaties ontdekt. Deze zijn echter zeldzaam en de klinische betekenis is nog onduidelijk. Behalve de aan het *HFE*-gen gerelateerde vorm van primaire hemochromatose, ook wel type 1 genoemd, zijn er diverse andere erfelijke vormen beschreven die zeldzaam zijn in Europa (zie *Tabel 1*).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de epidemiologische, klinische, pathofysiologische, diagnostische en therapeutische aspecten van HH.

## Epidemiologie

*HFE*-gerelateerde hemochromatose is geen zeldzame aandoening. In de Kaukasische populatie is ongeveer 10-15% heterozygoot en ongeveer 0,25-0,50% homozygoot voor de C282Y-mutatie. Bij Europese patiënten met het uitgesproken klinische beeld van HH is 64-100% homozygoot voor de C282Y-mutatie. Bij ongeveer 5% van de Noord-Europese HH-patiënten wordt de H63D-mutatie gevonden in combinatie met C282Y.<sup>1-4</sup> Dit wordt compound-heterozygotie genoemd.

Aanvankelijk werd op grond van studies aangenomen

**Tabel 1. Verschillende vormen van hereditaire hemochromatose.**

Type 1	HFE-gerelateerde hemochromatose
Type 2	juvenile hemochromatose
Type 3	TfR2-gerelateerde hereditaire hemochromatose
Type 4	ferroportinegerelateerde hemochromatose

*TfR2=transferrine-2-receptor.*

dat ongeveer 50% van de mannen en 25% van de vrouwen die homozygoot zijn, ziekteverschijnselen ontwikkelen.<sup>5</sup> Andere studies hebben een lager percentage aangetoond.<sup>6,7</sup> De verschillen worden verklaard door onder andere diversiteit in de onderzochte populaties, maar ook door verschillende definities van de ziekte.

Binnen de groep van homozygoten voor de C282Y-mutatie is een grote heterogeniteit in de ernst van ijzerstapeling en de klinische verschijnselen. Deze fenotypische heterogeniteit is hoogst waarschijnlijk het resultaat van een complexe interactie tussen genetische (oorzakelijke en modifiergenen), epigenetische (leeftijd, geslacht) en omgevingsfactoren (voeding, alcoholgebruik, bloedverlies, bloeddonorschap). Heterozygoten voor de C282Y-mutatie zouden een partieel biochemisch afwijkend fenotype tonen, maar geen significante ijzerstapeling hebben. Leverafwijkingen bij deze groep zijn eerder het gevolg van alcoholgebruik, hepatitis of porfyrie dan van ijzerstapeling.<sup>8</sup> De kans op klinische verschijnselen is zeer gering (0,13%).<sup>9</sup> Bij 2% van de compoundheterozygoten worden klinische verschijnselen gevonden.<sup>9,10</sup>

### Pathogenese

Het lichaam heeft 1-2 mg ijzer per dag nodig om goed te functioneren, de rest wordt opgeslagen. In het bloed wordt het ijzer gebonden aan transferrine. Door interactie met transferrinereceptoren wordt het ijzer opgenomen in de cellen. Ongeveer de helft van de hoeveelheid ijzer in het lichaam bevindt zich in het hemoglobine. Het teveel aan ijzer wordt opgeslagen in een proteïne, ferritine, dat tot 4500 ijzerionen kan binden.

De rol van de *HFE*-mutaties bij de toegenomen ijzerabsorptie wordt in 2 verschillende modellen verklaard: 1) het duodenumcryptemodell en 2) het hepcidinemodel.

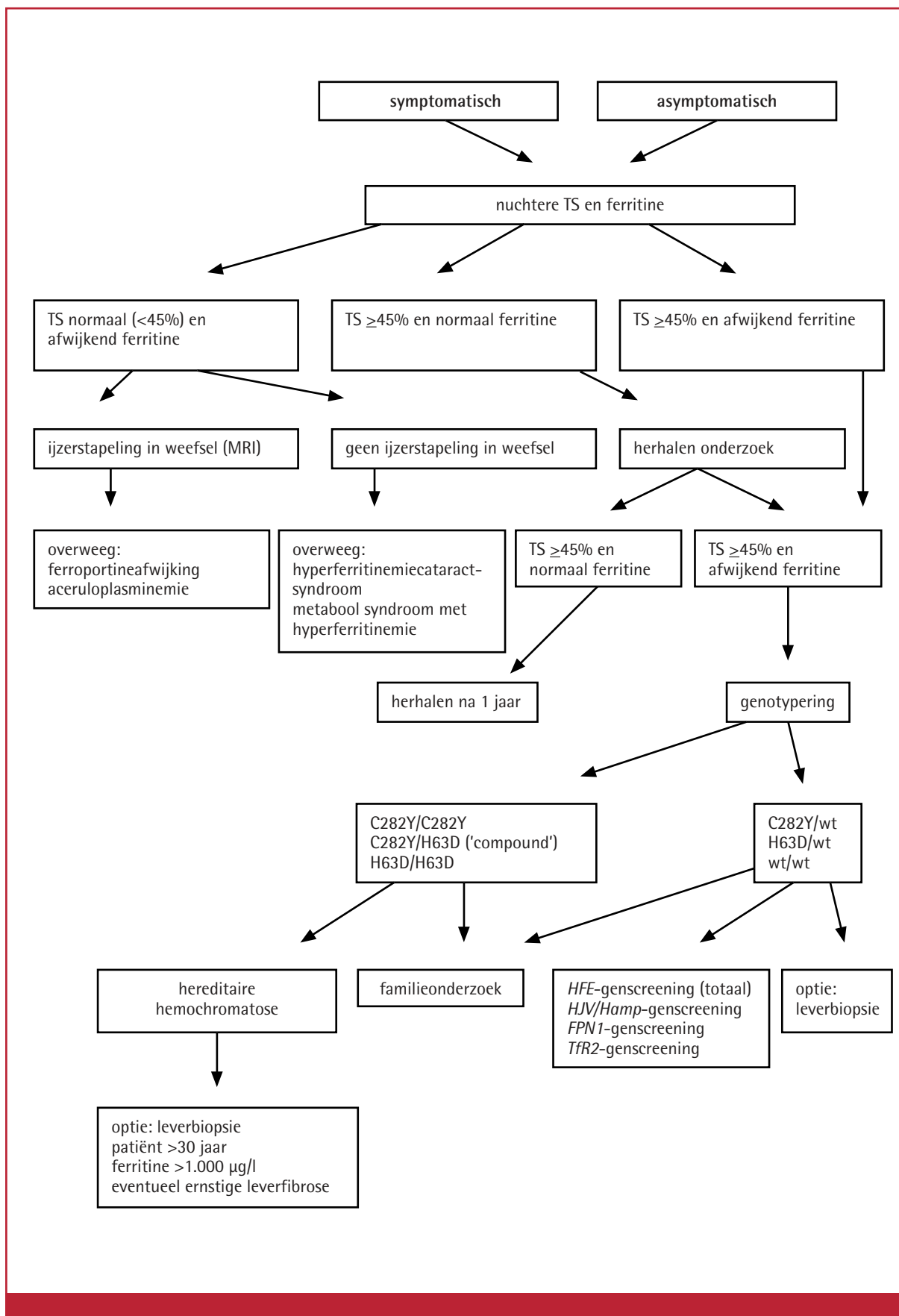
#### *Duodenumcryptemodell*

Onder normale omstandigheden nemen ongedifferentieerde cellen uit de duodenumcrypten ijzer

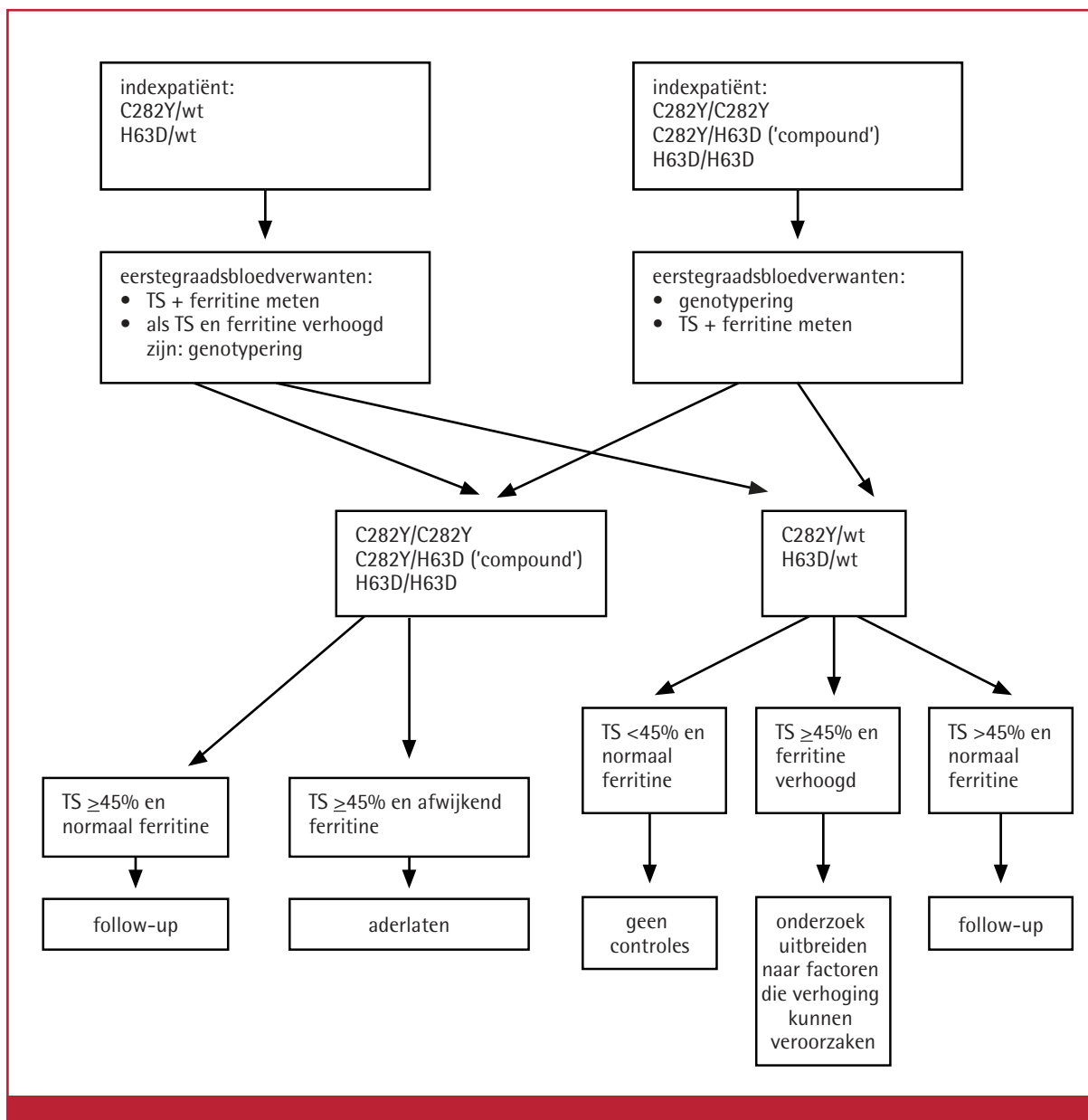
op uit de bloedstroom. Dit proces verloopt via de transferrine-1-receptor (TfR1), die gelokaliseerd is aan de basolaterale membraan en wordt gemoduleerd door de ijzerverzadiging van het circulerende transferrine en de interactie tussen de TfR1 en het normale HFE-eiwit. De hoeveelheid ijzer die op deze manier in de cel terechtkomt, programmeert de opnamecapaciteit voor ijzer van de rijpe cel wanneer deze zich op de top van de villus bevindt. Dit gebeurt door modulatie van de activiteit van gespecialiseerde ijzertransporteiwitten aan de luminale kant, zoals 'divalent metal transporter 1' (DMT1), en aan de basolaterale kant, zoals ferroportine. Onder normale omstandigheden absorberen de duodenumcellen een klein percentage van het ijzer in de voeding en voeren de hoeveelheid ijzer die benodigd is om het dagelijks verlies te compenseren, naar het plasma. De rest wordt in de cel in ferritine opgeslagen.<sup>11-13</sup> In het geval van de C282Y-mutatie kan het HFE-eiwit geen interactie met de TfR1 aangaan, wat leidt tot een ijzertekort in de cryptcellen. De duodenumcellen zijn dan geprogrammeerd voor hyperactieve en voortdurende ijzeropname vanuit het darmlumen naar de circulatie, ongeacht de ijzerbehoefte voor de erythropoëse.

#### *Hepcidinemodel*

In het hepcidinemodel is de mate van ijzeropname in het plasma afhankelijk van de activiteit van hepcidine. Wanneer de ijzerspiegel in plasma hoog is, neemt de synthese van hepcidine toe. Hierdoor komt minder ijzer vrij uit enterocyten en macrofagen, mogelijk door interactie met ijzertransporteiwitten zoals ferroportine. Als de ijzerspiegel in het plasma daalt, neemt de synthese van hepcidine af, waardoor deze cellen meer ijzer kunnen afgeven.<sup>14</sup> Waarschijnlijk speelt het *HFE*-gen een rol bij de modulatie van de hepcidinesynthese door hepatocyten. De mutatie kan de synthese van hepcidine bevorderen en daarmee leiden tot een ongecontroleerde afgifte van ijzer uit macrofagen en duodenumcellen.



Figuur 1. Diagnostisch protocol hereditaire hemochromatose. TS=transferrinesaturatie.



**Figuur 2.** Diagnostisch protocol familieonderzoek hereditaire hemochromatose. TS=transferrinesaturatie.

### *Gevolgen ijzeroverbelading*

De chronisch verhoogde ijzerabsorptie leidt uiteindelijk tot een progressieve ijzeraccumulatie die zelfs 15 tot 40 gram kan bedragen. Het ijzer wordt voornamelijk opgenomen in de lever, het hart en de pancreas. Gezien het feit dat ijzer een katalysator is (reageert zeer sterk met zuurstof), ontstaat een overproductie van oxiderende moleculen (hydroxylradicalen). Dit leidt tot oxidatieve stress, waardoor een inflammatoire cascade in gang wordt gezet met fibrosevorming als gevolg. Progressieve fibrose leidt tot cirrose van de lever en uiteindelijk tot portale hypertensie.

### **Kliniek**

De patiënt kan zich presenteren met klachten van malaise, moeheid, gewrichts- en buikpijn. Bijna 70% van de patiënten krijgt de eerste verschijnselen tussen het 40<sup>e</sup> en 60<sup>e</sup> levensjaar. Klachten treden bij vrouwen 10 jaar later op als gevolg van ijzerverlies door menstruatie, zwangerschap, bevalling en borstvoeding. Orgaanspecifieke symptomen wijzen op een verder voortgeschreden ziekte. Daar de lever een belangrijke rol speelt bij de ijzeropslag in de vorm van ferritine, ontstaan klachten en symptomen van leverlijden zoals levertestafwijkingen, hepatomegalie en de complicaties van voortschrijdende

Tabel 2. Counseling familieleden.

Genotype patiënt	Ijzerstatus patiënt	Counselingadvies
C282Y/C282Y C282Y/H63D H63D/H63D	ijzerstapeling	patiënt met symptomen heeft hemochromatose start behandeling screen familieleden op TS en genotypering
C282Y/C282Y C282Y/H63D H63D/H63D	normaal	patiënt heeft een groter risico op hemochromatose ijzerstatusscreening elke 2-5 jaar screen familieleden op TS en genotypering
C282Y/normaal	normaal	patiënt is drager patiënt ontwikkelt wellicht geen hemochromatose geen familiescreening
H63D/normaal	normaal	patiënt is drager geen familiescreening

*TS=transferrinesaturatie.*

leverfibrose, zoals cirrose en in zeldzame gevallen hepatocellulair carcinoom.

De endocriene disfunctie (diabetes mellitus) van de pancreas ontstaat door de chronische inflammatie als reactie op de overmatige ijzerstapeling. Gewrichtsklachten worden frequenter gezien. Het exacte pathofysiologisch mechanisme is nog onduidelijk. Veelal staan atypische gewrichtsklachten van met name de metacarpofalangeale gewrichten van wijs- en middelvinger op de voorgrond. Pas in een later stadium kunnen de voor hemochromatose specifieke radiologische afwijkingen worden aangetoond. Soms treedt vervolgens een progressieve polyartritis op van de polsen, de heupen en de knieën. Het lijkt erop dat de gewrichtsklachten het slechtst reageren op de therapie. Cardiale betrokkenheid in de vorm van congestieve cardiomyopathie en/of ritmestoornissen komt bij 15% van de patiënten voor. Symptomen kunnen plotseling ontstaan en snel tot de dood leiden. Veelal zijn er geen symptomen van hartlijden, maar worden wel ECG-veranderingen gevonden. Testisatrofie kan optreden als gevolg van een verminderde gonadotrofine uitscheiding door de hypofyse door ijzerneerslag. Hypofysaire disfunctie kan ook aanleiding geven tot libidoverlies, impotentie bij de man en amenorroe bij vrouwen. Een ernstige ijzerstapeling kan de kans op infecties vergroten en in zeldzame gevallen leiden tot bijnierinsufficiëntie, hypothyreoïdie en hypoparathyreoïdie.

### Diagnostiek

In de diagnostische strategie (zie *Figuur 1* en *2* op pagina 91 en 92 en *Tabel 2*) kunnen 3 fasen worden onderscheiden.<sup>15</sup>

#### Fase 1: 'case finding'

Ofschoon de klinische verschijnselen vaak niet specifiek zijn voor HH, is de triade van asthenie, artralgie en aminotransferasestijging suggestief voor HH (de zogenoemde 3 A's van Brissot).<sup>16</sup>

#### Fase 2: biochemisch onderzoek

Bij alle patiënten bij wie op grond van klinische symptomen of een positieve familieanamnese HH wordt vermoed, wordt gestart met biochemisch onderzoek. De gevoeligste laboratoriumparameter is de ijzerverzadigingsfractie of de transferrinesaturatie (TS). De TS is bij HH bijna altijd verhoogd, ook als de ferritineconcentratie in het serum nog normaal is, zoals het geval is bij vrouwen met veel menstrueel bloedverlies en bij kinderen. Als er een verhoogde TS wordt gevonden, dient in verband met variaties gedurende de dag een bevestiging plaats te vinden met bloed dat is afgenomen als de patiënt nuchter is.

Bij een nuchtere TS boven 50% voor vrouwen en 60% voor mannen is de sensitiviteit 0,92, de specificiteit 0,93 en wordt een positieve voorspellende waarde van 86% gevonden voor de diagnose HH.<sup>17-19</sup> Een verlaging van de TS naar 45% identificeert correct 97,9% homozygoten zonder fout-positieven in de gezonde populatie. Er worden echter slechts 22,2% heterozygoten gevonden, die waarschijnlijk geen ijzerstapeling krijgen als er geen andere cofactoren zoals alcoholmisbruik en chronische hepatitis C aanwezig zijn.<sup>20</sup> Op basis van deze gegevens is een TS  $\geq 45\%$  gekozen als diagnostisch criterium. De TS kan ook verhoogd zijn bij het gebruik van ijzertabletten, vitamine C of multivitaminereparaten en bij overmatig alcoholgebruik.

**Tabel 3. Vergelijking tussen erythrocytaferese- en aderlatinggroep.**

	Aderlatinggroep (n=6)	Erythrocytaferesegroep (n=5)
Leeftijd (jaar)	53	55
Initiële ferritinewaarde (µg/l)	1.346	1.688
Laatste ferritinewaarde (µg/l)	43	72
Totale ferritinereductie (%)	96,8	95,7
Verwijderde hoeveelheid ijzer per procedure (mg)	200-250	524
Aantal behandelingen	32	11
Behandelingsduur (maanden)	17	6

*Alle vermelde waarden zijn gemiddelden.*

Tevens wordt de serumferritineconcentratie (ferritine) bepaald. Deze is minder sensitief voor de vaststelling van HH en heeft dus geen toegevoegde waarde voor de eerste screening (verhoogd ferritine wordt ook gevonden bij ontstekingen, infecties, hepatitis, alcoholisme en maligniteiten), maar het ferritine correleert sterk met de mate van ijzerstapeling. Daarom wordt het ferritine gebruikt voor het vaststellen en vervolgen van de mate van ijzerstapeling bij HH-patiënten.

De bepaling van de leverenzymen wordt verricht om leverbeschadiging op het spoor te komen. In het bijzonder de activiteit van ALAT in combinatie met ferritine kan een goede inschatting geven over de mate van ijzerstapeling, respectievelijk de mate van leverschade.<sup>21</sup> Verder wordt de glucosespiegel gemeten met het oog op diabetes mellitus. Bij een verlaagd hemoglobinegehalte dient een secundaire hemochromatose als oorzaak van de ijzerstapeling te worden uitgesloten.

#### *Fase 3: genetisch onderzoek gevolgd door familieonderzoek*

Bij een sterke verdenking op HH, gebaseerd op biochemische afwijkingen, wordt in de derde fase DNA-diagnostiek verricht naar de C282Y- en H63D-mutaties. Veelal vindt genetische counseling plaats, zodat familieonderzoek bij eerstegraadsverwanten wordt uitgevoerd.<sup>22</sup> Familieonderzoek dient bij voorkeur te worden uitgevoerd door speciaal daartoe opgeleide genetische consulenten. In de multidisciplinaire polikliniek te Maastricht worden patiënten en familieleden gezien door een maag-darm-leverarts, een internist en een klinisch geneticus. Patiënten worden zonder al te lange wachttijd gezien, er wordt een inventarisatie gemaakt van de problemen en er vindt praktische voorlichting plaats ten aanzien van de te screenen

verwanten. Tevens wordt de behandeling besproken, die in de meeste gevallen een week na de diagnose start. Familieonderzoek is kosteneffectief. Bijna 40% van alle individuen met een risico op HH worden via familiestudies (eerste-, tweede- en derdegraadsfamilieleden) opgespoord. Deze strategie kan 50 maal efficiënter zijn dan screening in de algemene bevolking.<sup>15</sup>

In de meeste gevallen is in de diagnostiek geen plaats meer voor een leverbiopsie. Geadviseerd wordt een biopsie uit te voeren om de mate van fibrose/cirrose te bepalen en daarmee een idee te krijgen over de progressie naar gecompliceerde leverziekte. Criteria zijn: gestegen transaminasen, ferritine >1.000 µg/l en aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals alcoholgebruik en/of virale hepatitis.

#### **Therapie**

De therapie van eerste keuze is nog steeds aderlating. Het is aangetoond dat wanneer de behandeling gestart is voordat levercirrose of diabetes zich ontwikkeld heeft, dit leidt tot een verlaging van de morbiditeit en mortaliteit.<sup>23</sup> Door een effectieve behandeling kan de progressie van weefselschade door hemochromatose voorkomen worden. Bij een preventieve behandeling is de levensverwachting zelfs normaal.

De initiële therapie wordt bepaald door de hoogte van het ferritinegehalte. Bij patiënten met veel klachten, gestegen transaminasen en een hoog ferritinegehalte wordt gestart met een wekelijkse aderlating. De frequentie wordt bepaald naar de draagkracht van de patiënt. Het einddoel van de therapie is een ferritinewaarde tussen 20-50 µg/l. Bij patiënten met een totale lichaamsijzer voorraad van meer dan 30 gram is een intensieve behandeling gedurende 2-3

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met gewrichtsklachten, algemene malaise en verhoogde leverenzymen moet hereditaire hemochromatose (HH) worden uitgesloten.
2. Een verhoogde transferrinesaturatie (nuchter)  $\geq 45\%$  is sterk verdacht voor HH.
3. Aderlaten is de behandeling van eerste keuze, totdat een ferritinewaarde rond 50  $\mu\text{g/l}$  is bereikt.
4. Onderhoudsbehandeling: aderlating 1-6 keer per jaar.
5. Behandeling door middel van erythrocytaferese is effectiever en minder belastend voor de patiënt en in het bijzonder geschikt voor de behandeling van ouderen en cardiovasculair instabiele patiënten.

jaar noodzakelijk. Door levenslange onderhoudsbehandeling met een frequentie van 1 keer per maand tot 1 keer per jaar (meestal 1 keer per 3 maanden), wordt dit niveau behouden.

In principe worden geen dieetadviezen gegeven. Wel wordt de patiënt gewezen op het feit dat in rood vlees relatief veel ijzer zit dat gemakkelijk wordt geabsorbeerd, en dat het gebruik van hoge dosis vitamine C de opname van ijzer uit de darm vergemakkelijkt. Bij sommige HH-patiënten die een strikt vegetarisch dieet volgen, is gebleken dat ze geen aderlatingen meer nodig hadden. Het merendeel van de patiënten kiest voor een normaal eetpatroon en eventueel een extra aderlating.

Onlangs zijn nieuwe ontwikkelingen opgetreden in de behandeling van HH. Een selectieve machinale afname van erythrocyten, erythrocytaferese genoemd, biedt een elegant alternatief voor de behandeling van deze patiënten.<sup>24,25</sup> Per keer kan namelijk 400-1.000 ml erythrocyten afgenomen worden, waardoor zowel het aantal procedures als de totale duur van de behandeling drastisch afnemen. Verder behoudt de patiënt eigen plasma inclusief alle eiwitten en stollingsfactoren, leukocyten en trombocyten en wordt er tijdens de procedure fysiologisch zout als compensatievloeistof toegediend. Hierdoor is deze methode ook uitermate geschikt voor cardiovasculair instabiele en oudere patiënten. In samenwerking met Sanquin Bloedbank Regio Zuidoost, het academisch ziekenhuis Maastricht en het Atrium medisch centrum te Heerlen is een on-

derzoek van start gegaan waarin de effectiviteit en de kosten van aderlatingen worden vergeleken met erythrocytaferese. Een voorafgaand pilotonderzoek, waarin de resultaten van 5 patiënten die behandeld werden met erythrocytaferese, werden vergeleken met een historische groep van 6 patiënten die behandeld werden met aderlating (zie *Tabel 3* op pagina 94), toonde dat erythrocytaferese: 1) een bijzonder veilige behandeling is voor oudere en cardiovasculair instabiele patiënten; 2) als initiële therapie leidt tot een vermindering van het totale aantal behandelingen met 64% en de totale behandelingsduur met 63%; 3) ondanks hogere kosten per procedure kostenneutraal blijft of zelfs leidt tot een kostenbesparing.<sup>26</sup>

### Conclusie

HH is een frequent voorkomende genetische aandoening met wisselende penetrantie. Het klinische beeld van HH is zeer divers. Dit leidt tot een verlate diagnose, waardoor ernstige orgaanschade kan zijn opgetreden. De gevoeligste laboratoriumparameter is de TS bij een nuchtere patiënt. Indien de TS  $\geq 45\%$  is, is dat suggestief voor HH. Bevestiging vindt plaats met DNA-diagnostiek naar de C282Y- en H63D-mutaties.

De therapie van eerste keuze is aderlaten. Erythrocytaferese is een elegant alternatief, omdat het effectiever en minder belastend is voor de patiënt en in het bijzonder geschikt voor de behandeling van ouderen en cardiovasculair instabiele patiënten.

## Correspondentieadres

Mw. drs. E. Rombout-Sestriekova, internist-  
bloedtransfusiespecialist

Sanquin Bloedbank Regio Zuidoost  
Unit Onderzoek en onderwijs  
Gaetano Martinolaan 95  
6229 GS Maastricht

Drs. W.J.G. Loots, moleculair geneticus

Academisch ziekenhuis Maastricht  
Klinische Genetica Zuidoost Nederland  
Jozeph Bechlaan 113  
6229 GR Maastricht

Dr. C.Th.B.M. van Deursen, internist

Atrium medisch centrum  
Afdeling Interne Geneeskunde/Maag-Darm-Leverziekten  
Kochstraat 2  
6442 BE Brunssum

Dr. G.H. Koek, internist, maag-darm-leverarts

Academisch ziekenhuis Maastricht  
Afdeling Interne Geneeskunde, sectie Maag-Darm-  
Leverziekten  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Tel.: 043 387 50 21  
E-mailadres: gkoe@sint.azm.nl

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

## Referenties

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
2. Swinkels DW, Marx JJ. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1404-8.
3. Risch N. Haemochromatosis, HFE and genetic complexity (letter). *Nat Genet* 1997;17:375-6.

4. Burke W, Imperatore G, McDonnell SM, Baron RC, Khoury MJ. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Gen Med* 2000;2:271-7.
5. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000;32:48-62.
6. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
7. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Kannelonning K, Fjosne U, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-15.
8. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1996;335:1799-805.
9. Olynyk J, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-24.
10. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Le Gall JY, David V, Deugnier Y. Phenotypic expression of the HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron overload patients and relatives. *Gastroenterology* 1999;116:372-7.
11. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G403-14.
12. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000;96:4020-7.
13. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
14. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2000;102:783-8.
15. Vereniging voor Klinische chemie en Laboratoriumgeneeskunde. *Richtlijn Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose*. Nijmegen, 2002.
16. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loreal O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* 1998; 28:14-8.
17. Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984;87:628-33.
18. Borwein S, Ghent CN, Valberg LS. Diagnostic efficacy of screening tests for hereditary hemochromatosis. *Can Med Assoc J* 1984;131:895-901.
19. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988;318:1355-62.
20. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SL, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to



- the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543-9.
21. Hengeveld P, Zuyderhoudt FM, Jobsis AC, Van Gool J. Some aspects of iron metabolism during acute viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1982;29:138-41.
22. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LB, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Eng J Med* 2000;343:1529-35.
23. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
24. Mariano M, Baldini GM, Milanti G, Pietrangelo A, De Palma M. Therapeutic erythrocytapheresis in the treatment of genetic hemochromatosis. XIII congress of the European Society for Haemapheresis. 16-19 September, 2001. Rivedal Garda-Trento, Italy. Abstract 148.
25. Kohan A, Noborski R, Daruich J, Rey J, Bastos F, Amerise G, et al. Erythrocytapheresis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy : a new alternative. *Vox Sang* 2000;79:40-5.
26. Rombout E, Van Deursen CT, Francken E, Nillissen A, Van Noord P. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in hereditary hemochromatosis therapy; an ongoing study in a donor center. *Transfus Apher Sci* 2005;33:213.
- Ontvangen 23 november 2005, geaccepteerd 30 mei 2006.