

Idiopathische haemochromatose. Een onderzoek bij drie families.

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van
doctor in de geneeskunde
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam
op gezag van de Rector Magnificus
Prof. Dr. B. Leijnse
en volgens besluit van het college van dekanen.
De openbare verdediging zal plaats vinden op
woensdag 18 mei 1977 des namiddags
te 3.00 uur precies.

door

Jan Pieter Goossens

geboren te Tilburg

1977

Drukkerij Juten B.V., Bergen op Zoom

Promotor : Prof. Dr. M. Frenkel
Co-promotor : Dr. H. G. van Eijk
Co-referenten : Prof. Dr. J. Gerbrandy
J. H. P. Wilson, lector

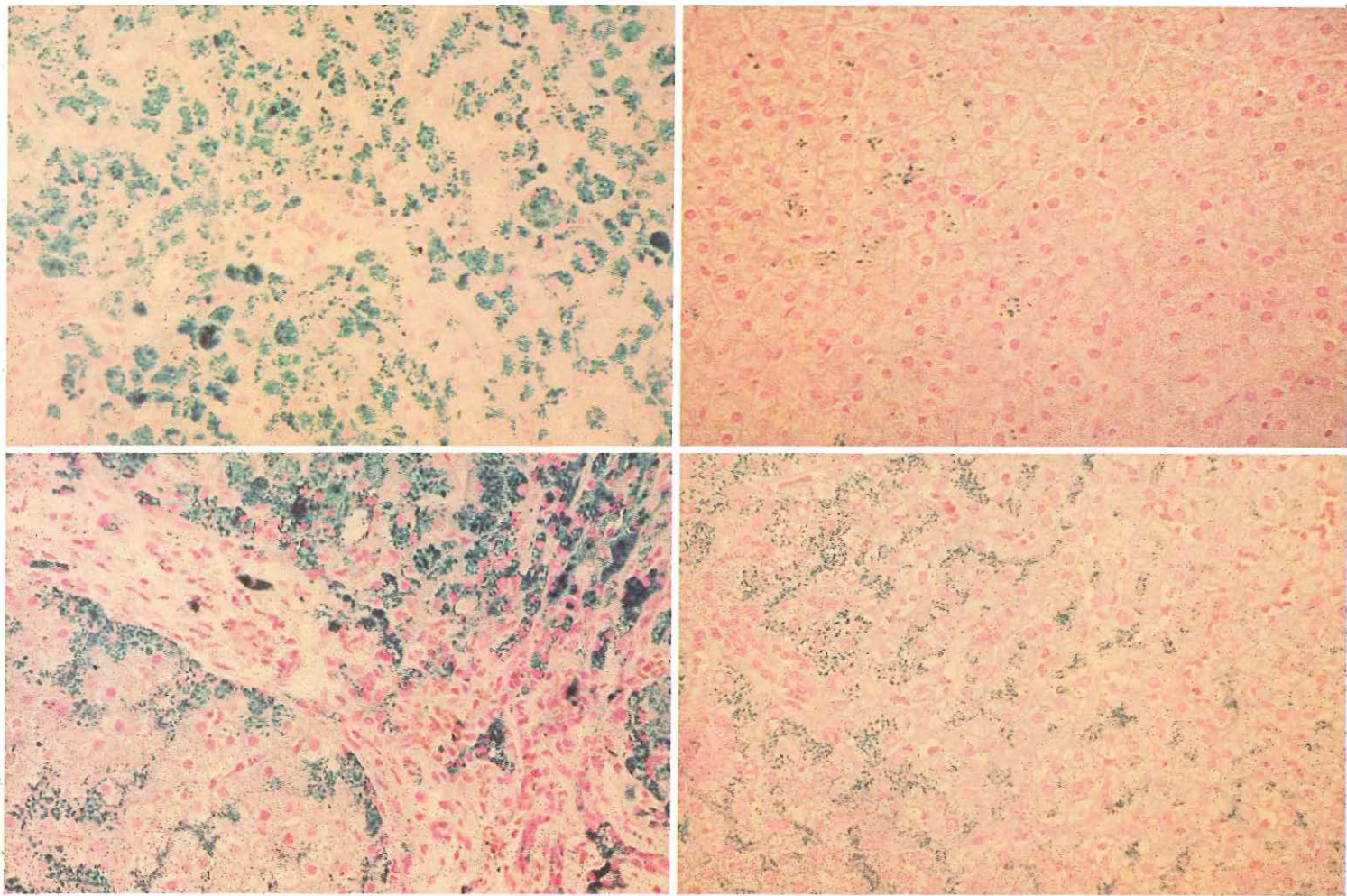


Fig. 1,1 Leverbiopsieën bij 3 familieleden met idiopathische haemochromatose. Kleuring volgens Perls, oorspronkelijke vergroting 80 maal.

1. Leverbiopsie bij patient Ba III,51. Graad IV haemosiderine afzetting vóór aderslatingen.
2. Leverbiopsie bij patient Ba III,51. Graad I haemosiderine afzetting, na aderslatingen.
3. Leverbiopsie bij patient Ba II, 8. Cirrhose en Graad IV haemosiderine afzetting.
4. Leverbiopsie bij patient Ba III,54. Sterke haemosiderine afzetting, maar overigens normale structuur van de lever (haemosiderose).

VOORWOORD

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling Inwendige Geneeskunde van het ziekenhuis „Lievensberg” te Bergen op Zoom en in de afdelingen II en III van het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam (hoofden Prof. Dr. M. Frenkel en Prof. Dr. J. Birkenhäger).

De bepalingen van ijzer in leverweefsel en urine werden verricht door Mej. Gré Bos in het laboratorium van de chemische pathologie en afdeling Interne Geneeskunde I (hoofd Prof. Dr. J. Gerbrandy) van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Het merendeel van de andere bepalingen werden verricht in het chemisch laboratorium te Bergen op Zoom (hoofd Dr. J. Mighorst).

De aanzet tot het onderzoek werd gegeven door Dr. W. F. Wiltink †: zijn enthousiaste medewerking en kennis van de ijzerstofwisseling waren van grote waarde.

Prof. Dr. M. Frenkel, Drs. J. H. P. Wilson en Dr. H. G. van Eijck gaven waardevolle adviezen tijdens het onderzoek en bij de bewerking van het proefschrift.

Het microscopisch onderzoek van de leverbiopsieën werd verricht door Dr. A. K. Vos, Dr. A. Blok en Drs. A. S. Jacobs. Drs. J. H. van Eijck en Dr. F. Vaas verrichtten de chirurgische leverbiopsieën.

Mijn associé's - Drs. H. J. Bekkers, Drs. Th. J. Pilaar en Drs. A. Huith - hebben mij de gelegenheid gegeven om tijd vrij te maken voor het bewerken van deze studie.

Het manuscript werd getypt door Mevr. S. J. W. J. Sanders-Schuurman en Mevr. E. M. Loriér-Funcken.

Tot slot dank ik mijn vrouw en kinderen voor het geduld dat zij opbrachten.

LIJST VAN AFKORTINGEN

		gebruikte eenheden en uiterste waarden
B.S.P.	Broomsulfaleïne (retentie na 45 minuten van)	<10%
DFO test	IJzeruitscheiding in de urine na 1000 mg desferrioxamine i.m.	<30.3 $\mu\text{mol}/24$ uur
DTPA test	IJzeruitscheiding in de urine na 500 mg diaethyleentriamino penta acetaat i.v.	<2.87 $\mu\text{mol}/6$ uur
FSH	Follikel Stimulerend Hormoon	U/l
GTT	Glycose Tolerantie Test	mmol/l
Hb	Haemoglobine concentratie	mmol/l
Ht	Haematocriet	l/l
I.H.	Idiopathische Haemochromatose	
LDH	Melkzuurdehydrogenase	<160 U/l
Leverijzer	IJzergehalte in de lever	0.22-3.0 mmol/100 g d.g.
LH	Luteïniserend hormoon	U/l
LHRH	Luteïnising Hormone-Releasing Hormone	
p	Overschrijdingskans	
PBI	Proteïn Bound Iodine	0.32-0.64 $\mu\text{mol}/l$
r	Correlatiecoëfficiënt	
R.E. systeem	Reticulo-Endotheliaal systeem	
SeFe	Serum IJzer	16-35 $\mu\text{mol}/l$
SGOT	Serum Glutaminezuur-Oxaalazijnzuur Ttransaminase	<11,4 U/l
SGPT	Serum Glutaminezuur-Pyrodruivenzuur Transaminase	<12,1 U/l
Tetracosactrin	Synthetisch ACTH	
TSH	Thyroid stimulerend hormoon	U/l
TIJBC	Totale IJzerbindingscapaciteit van het Serum	45-77 $\mu\text{mol}/l$
T ₄	Thyroxine	2.8-5.6 $\mu\text{g}^0/0$

IDIOPATHISCHE HAEMOCHROMATOSE

Inhoudsopgave

Inleiding en definities	9
Probleemstelling	10
I Gegevens uit de literatuur	11
1. Historisch overzicht	11
2. Pathologische anatomie	13
3. Klinisch beeld van de idiopathische haemochromatose	17
A. Voorkomen, leeftijd en geslacht	17
B. Leverafwijkingen	19
C. Pigmentatie van de huid	21
D. Diabetes	22
E. Andere endocriene afwijkingen	24
F. Hartafwijkingen	26
G. Gewrichtsafwijkingen	28
H. „Pseudo-Addison shock”	30
I. Anaemie	31
J. Neurologische afwijkingen	31
K. Juvenile haemochromatose	32
4. Differentiaal diagnose	35
5. Aetiologie	43
6. Methoden om vergrote ijzervoorraad aan te tonen	54
A. Serumijzer en ijzerbindingscapaciteit	54
B. Desferrioxamine test	55
C. Diaethyleentriamino penta acetaat test	57
D. Serum ferritine	57
E. Huidbiopsie	58
F. Sternumpunctaat	58
G. Leverpunctaat	59
H. Mobiliseerbare ijzervoorraad	59

7. Behandeling van idiopathische haemochromatose . . .	61
8. Prognose	64
II Eigen onderzoek	65
1. Methoden	65
2. Patienten met idiopathische haemochromatose . . .	69
3. Resultaten	75
4. Bespreking van de resultaten	87
III Samenvatting	92
IV Summary	96
V Literatuur	100
VI Bijlage: Patienten met idiopathische haemochromatose en hun familieleden	135

INLEIDING EN DEFINITIES

Haemochromatose kan op verschillende wijzen worden gedefinieerd.

Zo verstaat de klinicus onder haemochromatose en haemosiderose vaak iets anders dan de patholoog-anatoom.

In dit proefschrift wordt onder haemochromatose verstaan een syndroom, waarbij cirrhose of fibrose van de lever gepaard gaat met een vergrote ijzervoorraad.

Onder idiopathische haemochromatose (I.H.) verstaat men die ijzerstapelingsziekte die overblijft, nadat bekende oorzaken van ijzerstapelings zijn uitgesloten (zie hoofdstuk I, 4).

Onder haemosiderose wordt vergrote ijzervoorraad zonder weefselbeschadiging verstaan.

Uit de overzichtsartikelen van Sheldon (412), Finch and Finch (140), Darnis (107), Barry (28), Walker en Williams (468), Grace en Powell (175), Bourel en Simon (60) en Powell (373) blijkt, dat het klinisch beeld op zichzelf onvoldoende zekerheid biedt bij het stellen van de diagnose.

Diabetes, pigmentatie van de huid en testisatrofie komen vaak voor bij de alcoholische levercirrhose en verschillende graden van ijzerstapelings kunnen voorkomen bij refractaire anaemieën, porphyria cutanea tarda of na porto-cavale anastomosen.

Voor de diagnostiek is men dus aangewezen op de leverbiopsie en op methoden om een vergrote ijzervoorraad aan te tonen (zie hoofdstuk I, 6).

In dit proefschrift zijn na een overzicht van de literatuur de gegevens verwerkt van familieleden van 3 patienten met I.H. De nadruk zal hierbij vallen op de betrouwbaarheid van niet-invasieve screening methoden voor ijzerstapelings. Vroegtijdige herkenning van ijzerstapelings bij familieleden van patienten met I. H. zal kunnen leiden tot vroegtijdige behandeling en het voorkomen van weefselbeschadiging.

PROBLEEMSTELLING

In 1971 werd in het ziekenhuis „Lievensberg” te Bergen op Zoom bij een patient (Be II,5) een leverbiopsie verricht vanwege gestoorde leverproeven en de diagnose haemochromatose gesteld. Deze patient was het uitgangspunt van ons onderzoek. De prognose van I.H. is zeer ongunstig, maar uit het onderzoek van Williams e.a. (489) en van Powell e.a. (372) blijkt, dat vele symptomen van I.H. gunstig beïnvloed worden en het leven van patienten met I.H. verlengd wordt door frekwent toegepaste aderslatingen. Aangezien I.H. vaak erfelijk voorkomt, is men dan ook verplicht, familieleden van patienten met I.H. te onderzoeken op ijzerstapeling (8).

De hoeksteen bij de diagnostiek wordt gevormd door de leverbiopsie (412, 413), temeer daar ijzerstapeling in de lever voor kan komen bij een normaal gehalte aan serum ijzer (64, 148, 485).

Vanwege de gevaren van leverbiopsie heeft men behoefte aan een niet-invasieve screening test op ijzerstapeling, maar het was uit de literatuur niet duidelijk, of de bepalingen van ijzer in de urine na parenterale toediening van ijzerchelerende stoffen dan wel de bepaling van ijzer in het serum de meest betrouwbare screening test was. Mac Donald (300) heeft aangetoond, dat ijzer voorkomt in leverweefsel bij personen met een normale ijzervoorraad.

Frey e.a. (149) en Weinfeld e.a. (481) hebben dan ook aanbevolen, bij familie-onderzoek van patienten met I.H. gebruik te maken van kwantitatieve bepaling van ijzer in naaldbiopsieën van de lever.

Aangezien deze suggestie in 1971 nog niet was opgevolgd, werd besloten, te onderzoeken, welke waarde de kwantitatieve bepaling van ijzer in leverweefsel heeft bij I.H. Aan 5 punten hebben wij in dit proefschrift bijzondere aandacht besteed:

1. De vergelijking van het klinisch beeld bij 3 onderzochte families met I.H. met de gegevens uit de literatuur (hoofdstuk I, 3).
2. Het uitwerken van een eenvoudige en betrouwbare methode om ijzer in naaldbiopsieën van de lever kwantitatief te bepalen (hoofdstuk II, 1).
3. De vergelijking van kwantitatieve met kwalitatieve ijzerbepaling in leverweefsel bij patienten met I.H. en controle personen (hoofdstuk II, 3).
4. De vergelijking tussen screeningsmethoden op ijzerstapeling - bepalingen van serumijzer, saturatie percentage van transferrine, van ijzeruitscheiding in de urine na parenterale toediening van desferrioxamine en diaethyleen triamino penta acetaat - met het ijzergehalte van de lever (hoofdstuk II, 3).
5. De analyse van bovenstaande gegevens in het kader van de erfelijkheid van I.H. (hoofdstuk II, 3).

I. GEGEVENS UIT DE LITERATUUR

I. 1 HISTORISCH OVERZICHT

In 1865 beschrijft Armand Trousseau (447) in zijn lessen over suikerziekte de ziektegeschiedenis van een 28-jarige man met diabetes mellitus:

„... il est bon d'ajouter que cet homme m'avait frappé, dès son entrée, par la coloration presque bronzée de son visage et la couleur noirâtre de son pénis. A l'autopsie nous ne trouvâmes aucune altération des capsules surrénales. Il n'en était pas ainsi du foie, qui avait au moins doublé de volume. L'organe était granuleux dans toute sa surface; sa couleur était d'un gris jaunâtre uniforme, sa densité considérable: il résistait à la pression et ne se laissait pas pénétrer par le doigt. Il criait sous le scalpel et la surface de la coupe, au lieu d'être lisse, était granuleuse elle-même. Il y avait une cirrhose évidente, mais une cirrhose hypertrophique”.

Trousseau meende, dat de vergroting van de lever veroorzaakt werd door een hoog glucose-gehalte van de lever.

In 1871 wordt door Troisier (446) een 51-jarige man beschreven, die opgenomen werd vanwege somnolentie en vermagering. Enige weken tevoren was suiker in de urine aangetoond. Bij het lichamenlijk onderzoek viel de vergrote lever op en de bronskleurige pigmentatie van de huid. Evenals bij de patient van Trousseau bestond er een sterke vermagering, zodat latere franse auteurs over „cachexie pigmentaire” schrijven.

Bij obductie van Troisier's patient vertoonden lever, pancreas en hart een chocoladebruine kleur. De lever woog 2650 gram. Bij microscopisch onderzoek werden verbrede interlobaire ruimten gezien. In de parenchymcellen van de lever werden vele pigmentkorrels aangetroffen.

Troisier heeft zich niet gerealiseerd dat er melding gemaakt wordt van een tot dan toe onbekend syndroom. Het ziektebeeld van de haemochromatose werd pas in 1882 erkend door Hanot en Chauffard (190). Zij beschreven onder de titel „Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré” de leverafwijkingen bij twee diabeten. Hanot en Chauffard beeindigden dit artikel met de woorden: „dans nos observations il était impossible de rattacher la sclérose hépatique à une autre cause; elle semblait en rapport indiscutable avec le diabète, et nous espérons avoir établi, d'une part pourquoi cette lésion est exceptionnelle, et d'autre part la valeur diagnostique et pronostique qu'acquiert le faisceau de ces trois éléments morbides, hypertrophie du foie, mélanodermie et diabète”. De term „diabète bronzé” is afkomstig van Pierre Marie (288). Letulle ontdekte reeds in 1885, dat diabetes niet obligaats is bij haemochromatose (260). Voor haemochromatose-patienten zonder diabetes reserveert men in de franse literatuur de term „cirrhose pigmentaire”. Met „cirrhose pigmentaire” bedoelt men dan niet de hyperpigmentatie van de huid, die immers ook kan ontbreken, maar de pigmentafzetting van de interne organen (104). Al met al een ongelukkige nomenclatuur.

Met de buiten Frankrijk gebruikte term „haemochromatose” is het weinig beter gesteld. Von Recklinghausen (385) definieert de haemochromatose als een polyviscerale sclerose die gepaard gaat met de afzetting van twee pigmenten: haemosiderine en haemofuscine, en nam aan, dat het ijzerbevattende haemosiderine afkomstig was van de afbraak van erythrocyten.

De term haemochromatose wordt zo algemeen gebruikt, dat vervanging door een op zich juistere term als „idiopathische ijzerstapeling” de verwarring op het gebied van de terminologie alleen maar zou vergroten.

Aan de klassieke trias, bestaande uit hepatomegalie, melanodermie en diabetes mellitus werden cardiale afwijkingen zoals insufficiëntia cordis toegevoegd door Dutournier (127) en endocriene afwijkingen zoals testisatrofie door Claude en Sourdel (89). Sinds 1935 is de meest complete vorm van I.H., zoals die vooral bij jeugdige patienten voorkomt, en waarbij cardiale en endocriene symptomen op de voorgrond staan, bekend als „syndrôme endocrino-hépatomyocardique” (394).

Pas in 1964 werd aan het symptomencomplex van I.H. een progressieve arthropathie, die vaak gepaard gaat met chondrocalcinose, toegevoegd door Schumacher (406).

Nu, ruim honderd jaar na de eerste beschrijving door Trousseau en Troisier, is de aetiologie van I.H. nog steeds onduidelijk. Sheldon (412) opperde als eerste de veronderstelling, dat I.H. erfelijk bepaald is. Anderen menen, dat I.H. een verworven ziekte is, veroorzaakt door een hoog ijzergehalte in de voeding (300, 419).

Mac Donald (299, 300, 303, 305) gaat uitvoerig in op deze controverse en voert diverse argumenten aan voor de stelling, dat I.H. geen ziekte sui generis is, maar een selectie van die cirrhose-patienten, waarbij de ijzervoorraad vergroot is en dat ijzer geen weefselbeschadiging veroorzaakt. Hij schrijft:

„... iron is not the cause of hemochromatosis, but merely colours our livers and our thinking ...” (300).

Voor de aanhangers van de genetische pathogenese van I.H. is het nuttig, de monographie van Mac Donald (300) te lezen, omdat hij tekortkomingen constateert in de meeste publicaties over erfelijke I.H. De laatste jaren zijn echter vrijwel alle auteurs aanhangers van de genetische theorie. In hoofdstuk I, 5 wordt dieper op deze materie ingegaan. Tenslotte is het goed, de woorden aan te halen van Ingelfinger in „Controversy in Internal Medicine”: „one hardly hears anybody arguing any more that hemochromatotics got that way because they drank too much iron-containing wine. Those interested in this view have seemed to stop writing about it so that the issue commands little interest. All of which shows, that controversy depends not only on the existence of contradictory scientific data, but also on the availability of vociferous protagonists willing to espouse a cause”. (212).

I. 2 PATHOLOGISCHE ANATOMIE

IJzer komt in het lichaam in verschillende vormen voor. De eerste vorm is gebonden aan haem, de tweede niet. Het niet aan haem gebonden ijzer bevindt zich als ferritine en haemosiderine in het reticulo-endotheliale systeem van lever, milt en beenmerg.

Ferritine is water-oplosbaar en is alleen bij elektronen-microscopisch onderzoek zichtbaar. Haemosiderine is onoplosbaar in water en is onder de microscoop zichtbaar als geel-bruine korrels. Met pruisisch blauw kleurt haemosiderine zich, in tegenstelling tot lipofuscine, donkerblauw.

Bij de man is de ijzervoorraad in de lever ongeveer 400 mg (480) en in het beenmerg ongeveer 300 mg (154). Bij vergroting van de ijzervoorraad neemt de hoeveelheid haemosiderine sterker toe dan de hoeveelheid ferritine (417).

De lever

Door toepassing van de leverbiopsie is meer bekend geworden over de vroege afwijkingen van de lever bij I.H. (44, 74, 196). De afzetting van haemosiderine begint in de periferie van het leverkwabje en gaat ter plaatse gepaard met degeneratieve afwijkingen van de hepatocyten en met fibrose. Degeneratieve afwijkingen bestaan uit samenklontering van chromatine rond de nucleoli en bleekheid van het cytoplasma.

Hierdoor zien de hepatocyten er soms uit als een „koeienoog” (136). Haemosiderine - mogelijk afkomstig van verloren gegane hepatocyten - wordt opgenomen door macrophagen in de periportale gebieden. De periportale gebieden vertonen bindweefseltoename en galgangproliferatie, maar weinig ontstekingsinfiltraat.

Bij I.H. vertoont het centrolobulair gebied weinig afwijkingen, behalve de aanwezigheid van haemosiderine. In het eindstadium vindt men een grote, roestbruine lever met een micronodulaire, soms macronodulaire cirrhose. Microscopisch bestaat er dan massale afzetting van haemosiderine in hepatocyten, cellen van Kupffer en periportaal bindweefsel, die gepaard gaat met fibrose of cirrhose. In het eindstadium is het moeilijk, I.H. te onderscheiden van secundaire haemochromatose. Het is dan van belang, op het volgende te letten:

1. Bij I.H. gaat ijzerstapeling vooraf aan cirrhose. Het vinden van met ijzer beladen macrophagen in de periportale gebieden wijst hier op en pleit voor I.H. (239).
2. Haemosiderine in de Kupffer-cellen pleit meer voor haemochromatose secundair aan anaemieën, bloedtransfusies (236) of de later te bespreken Bantoe-siderose (214).
3. Het ijzergehalte van de lever is bij I.H. kwantitatief hoger dan bij portale cirrhose met ijzerstapeling. IJzergehalte in een cirrhotische lever beneden 1.5% droog gewicht (<27 mmol/100 g) pleit tegen I.H. (412, 414).

Na aderlatingen blijft slechts weinig haemosiderine, in de vorm van grove korrels en gelocaliseerd in perifere hepatocyten, in de lever over (44). Hoewel de fibrose vermindert, verdwijnt de cirrhose waarschijnlijk niet (489). Er zijn enkele patienten beschreven, waarbij de cirrhose in de leverbiopsie na aderlatingen verdwenen was (244, 369, 479), maar macronodulaire levercirrhose geeft kans op „sampling error” bij blinde leverbiopsie en kan gemist worden (489).

IJzerstapeling in andere organen dan de lever treedt pas op als er levercirrhose bestaat (214, 238, 304).

Het pancreas

Het pancreas vertoont een bruinrode of roestbruine kleur en is meestal vergroot (200, 425). Haemosiderine komt voor in de parenchymcellen van het pancreas en de eilandjes van Langerhans. De afzetting van haemosiderine gaat gepaard met fibrose, atrophie van de eilandjes en degranulatie van beta-cellen.

Fibrose van het pancreas komt echter ook voor bij 50% van de patienten met portale cirrhose (298, 425). Bij I.H. kan diabetes bestaan, terwijl de eilandjes van Langerhans geen haemosiderine vertonen (70) en er zelfs normaal uitzien (34, 425).

De milt

De milt is meestal licht vergroot (136). De afzetting van haemosiderine is wisselend en gelocaliseerd in de cellen van het R.E. systeem (136).

Het beenmerg

Na de lever is het beenmerg het belangrijkste ijzerdepot (154, 480). Er bestaat een grove relatie tussen het ijzergehalte van het beenmerg en dat van de lever (480). Een overmaat haemosiderine is vaak aantoonbaar in het beenmerg van patienten met I.H. (412, 460).

Grove haemosiderine korrels in het beenmerg wijzen op verminderde ijzerutilisatie, bijvoorbeeld bij refractaire anaemie. Fijne haemosiderine korrels wijzen op verhoogde turnover van ijzer zoals voorkomt bij haemolyse en I.H. (330).

Het hart

Het gewicht van het hart is groter dan 300 gram, de kleur is roestbruin en de consistentie is meestal slapper (45, 208, 262, 412), maar soms vaster dan normaal (478). Afzetting van haemosiderine begint om de kern van de hartspiercel, later gevolgd door massale ijzerafzetting in en buiten de hartspiercel (37, 195, 327). De hartspiercellen vertonen oedeem, verlies van dwarsstreping en later fragmentatie, necrose en vacuolisering. Tenslotte ontstaat interstitiële fibrose (327).

In snel verlopende gevallen kan interstitiële fibrose ontbreken.

Endocriene organen

In de hypofyse kan meestal ijzer worden aangetoond (200, 298), vaak gepaard gaande met geringe fibrose (200). IJzerstapeling vindt vooral in de gonadotrope cellen plaats (344). Necrose van de hypofyse voorkwab is zeldzaam (200, 344).

De testes zijn klein en atrophisch. Haemosiderine wordt slechts in kleine hoeveelheden en gelocaliseerd in de bloedvaatwanden van de testis aangetroffen (161, 200, 412, 431). Achtereenvolgens verdwijnen de cellen van Leydig, neemt het interstitiële bindweefsel toe, verdwijnen de spermatogoniën en neemt de diameter van de tubuli seminiferi af, terwijl de basaalmembraan en de tunica propria dikker worden (161).

In de schildklier, de bijschildklieren en de zona glomerulosa van de bijnierschors wordt vaak haemosiderine aangetroffen.

Histologische veranderingen in genoemde organen zijn zeldzaam.

De huid

Hyperpigmentatie van de huid ontstaat niet door afzetting van haemosiderine, maar door afzetting van melanine.

Haemosiderine kan soms in zweetklieren of bindweefsel van het corium worden aangetoond (136).

Tabel I, 1. VERZAMELSTUDIES

jaartal	aantal patienten	auteur(s)
1906	34	Rössle, in Mc Donald (300)
1911	51	Potter, in Mc Donald (300)
1927	126	Althausen, T. L. en W. J. Kerr (10)
1928	111	Bork, K. (51)
1935	311	Sheldon, J. H. (412)
1953	533	Houston, J. C. in Mc Donald (300)
1954	574	Stauffer, M. H. en M. B. Dockerty in Mc Donald (300)
1955	929	Finch, S. C. en C. A. Finch (140)
1960	1100	Mac Donald, R. A. en G. K. Mallory (298)
1964	1500	Wöhler, F. (494)

Tabel I, 2. GROTE PERSOONLIJKE SERIES

jaartal	aantal patienten	auteur(s)
1945	70	Boulin, R. (57)
1951	23	Althausen, T. L. e.a. (9)
1951	30	Marble, A. en C. C. Bailey (286)
1954	27	Stauffer, in Mc Donald (300)
1955	26	Kleckner, M. S. e.a. (240)
1960	26	Mühler, in Mc Donald (300)
1961	38	André, J. in Mc Donald (300)
1972	74	Darnis, F. (107)
1972	115	Dymock, I. W. e.a. (129)
1973	120	Simon, M. e.a. (421)

**Tabel I, 3. AANTAL PATIENTEN MET HAEMOCHROMATOSE
PER 100.000 OPNAMEN**

jaartal	auteur(s)	aantal	stad of land
1935	Darnall, J. R. (103)	3	U.S.A.
1955	Finch, S. C. en Finch, C. A. (140)	5	
1965	Mac Donald, R. A. (302)	9.5	U.S.A.
1965	Mac Donald, R. A. (302)	400	Parijs
		1200	Rennes
1969	Althausen, T. L. (8)	14.0	U.S.A.

I. 3 KLINISCH BEELD VAN DE IDIOPATHISCHE

HAEMOCHROMATOSE (I.H.)

I. 3. A Voorkomen, leeftijd en geslacht.

I.H. wordt altijd beschouwd als een zeldzaam ziektebeeld. In het begin van deze eeuw waren er slechts enkele tientallen patiënten met een I.H. beschreven. Geleidelijk is dit aantal toegenomen tot meer dan 1500 (zie tabel I. 1). Het werkelijk aantal patiënten met I.H. is vermoedelijk veel groter, getuige de grote series patiënten die de laatste jaren zijn gepubliceerd (zie tabel I. 2). Er is geen reden om een reële toename van het aantal patiënten met I.H. aan te nemen. De ijver waarmee de klinicus familieleden van patiënten met I.H. onderzoekt en het toenemend gebruik van leverbiopsie zullen wel niet vreemd zijn aan de toename van het aantal geregistreerde patiënten met I.H.

Per 100.000 ziekenhuisopnamen worden in de U.S.A. tussen 3 en 14 gevallen van I.H. gevonden (zie tabel I. 3). In Frankrijk en vooral in de omgeving van Rennes komt I.H. veel vaker voor (302). Takaç (438) vond bij 12.150 diabeten 17, Marble (286) bij 30.000 diabeten 47 en Boulin (57) bij 4.266 diabeten 70 patiënten met I.H. De hoge frequentie van I.H. in Frankrijk is opvallend (57). Mac Donald publiceerde gegevens over het geografisch voorkomen van I.H., die hij verkreeg door een vragenlijst te zenden naar 579 artsen in verschillende landen (302). Uit dit onderzoek bleek, dat in de U.S.A. op 100.000 obducties gemiddeld 178 maal I.H. werd gevonden. In Frankrijk werd op 100.000 obducties 2.770 maal I.H. gevonden. I.H. is zeldzaam in Zuid-Amerika, Hongarije en Nederland. De gegevens over Nederland zijn onvolledig, omdat Mac Donald slechts aan één ziekenhuis de vragenlijst zond. De Stichting Medische Registratie (directeur: Dr. O. Fokkens) verstrekte ons de volgende gegevens: in 1974 werd in Nederland bij 1.044.799 ziekenhuisopnamen 21 maal de diagnose haemochromatose gesteld.

I.H. komt voornamelijk voor bij mannen van middelbare leeftijd. Finch en Finch (140) geven aan, dat 90% van de patiënten met I.H. ouder is dan 35 jaar.

Tabel I, 4. GESLACHT EN HAEMOCHROMATOSE

jaartal	auteur		man : vrouw
1928	Bork, K.	(51)	10 : 1
1935	Sheldon, J. H.	(412)	9 : 1
1945	Boulin, R.	(57)	6 : 1
1955	Finch, S. C. en Finch, C. A.	(140)	9 : 1
1972	Darnis, F.	(107)	4 : 1
1972	Dymock, I. W. e.a.	(129)	16 : 1
1972	Simon, M. e.a.	(421)	5 : 1

Uit tabel I. 4 blijkt, dat I.H. ongeveer 10 maal vaker voorkomt bij de man. Tengevolge van fysiologisch ijzerverlies bij menses, zwangerschap en lactatie, verliest de vrouw in haar geslachtsrijpe periode in totaal 10 tot 35 gram ijzer (364). Bij de vrouw wordt I.H. meestal pas na de menopauze ontdekt. Moeheid en vermagering zijn de meest voorkomende initiële symptomen, minder vaak buikpijn, braken of diarree (140). Spontaan wordt zelden over testisatrofie of pigmentatie van de huid geklaagd, maar bij navraag blijken dit toch vroeg optredende verschijnselen te zijn. Cardiale en endocriene insufficiëntie zijn bij jeugdige patiënten met I.H. initiële symptomen. Diabetes, het primair levercelcarcinoom en arthropathie zijn laat optredende verschijnselen.

I. 3. B Leverafwijkingen.

De lever wordt vroegtijdig en obligaatschadigd bij I.H. (140). De lever kan vergroot zijn bij afwezigheid van andere symptomen of bij afwezigheid van leverfunctiestoornissen (140).

Een vergrote lever wordt bij meer dan 90% van patienten met I.H. gevonden (140, 373, 414). De lever is vast en het oppervlak glad (140). De afwezigheid van een palpabele lever pleit tegen I.H. Als voorbeeld diene de ziektegeschiedenis van een onlangs geobserveerde patient:

Patient: een 61-jarige man werd in 1976 opgenomen wegens sinds 4 weken bestaande icterus. Hij had verder geen klachten. Het alcoholgebruik werd geschat op 40 gram per dag.

Onderzoek: icterische sclerae. De huid van het gelaat en van de inguinaal- en anaalplooien was bronskleurig. Tensie: 150/90 mmHg, pols 80 slagen per minuut. Aan hart en longen werden geen bijzonderheden gevonden. Lever en milt waren niet vergroot.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen bilirubine en een spoor urobiline Hb 8.6 mmol/l. De glucose-tolerantie test was gestoord.

Cortisol 5.5 $\mu\text{g}^{\circ}/\text{o}$, 30 minuten na 0.250 mg Synacten[®]: 16 $\mu\text{g}^{\circ}/\text{o}$.

Bilirubine 91 mmol/l (\nearrow), na 1 minuut 29 mmol/l. Alkalische fosfatase tussen 31 en 51 U/l (\nearrow). SGPT tussen 13 en 16 U/l (\nearrow). Totaal eiwit 62 g/l met diffuse verhoging van het gamma-globuline. SeFe 36 en 47 $\mu\text{mol/l}$ (\nearrow). TIJBC 48 en 63 $\mu\text{mol/l}$. Verzadigingspercentage van „transferrine”: 76 en 75%. DFO test: 128 $\mu\text{mol}/24$ uur (\nearrow). DTPA test: 25.5 $\mu\text{mol}/6$ uur (\nearrow). Serum ferritine: 270 ng/ml (normaal 0-250 ng/ml).

Antilichamen tegen parietale cellen, gladspiercellen en mitochondriën negatief. Bij Tc 99m zwavelcolloïdscintigrafie was de lever niet vergroot en nam weinig radioactiviteit op. De milt was duidelijk vergroot.

Ijzerkinetisch onderzoek (59-Fe-citraat): normale plasmalijzerklaring, ijzerutilisatie en normale curves boven hart, lever, milt en sacrum. Bij laparoscopie bleek de lever kleiner te zijn dan normaal en een bleke kleur en hobbelig oppervlak te vertonen. De milt was duidelijk vergroot. Portale vaten over de maag, in het omentum en ligamentum falciforme waren uitgezet.

Bij microscopisch onderzoek werd het beeld van een micronodulaire levercirrhose gezien. De ijzerkleuring was negatief.

Samenvattend leek bij deze patient een idiopathische haemochromatose te bestaan op grond van klinische en biochemische gegevens. Er bestond echter geen hepatomegalie.

Door middel van leverbiopsie kon I.H. worden uitgesloten.

De vergrote lever gaat vaak gepaard met doffe pijn in de leverstreek (414). Splenomegalie wordt beschreven in 12.5 à 50% van de patienten (107, 140, 494). Ascites komt bij 14 à 33% van de patienten voor (136, 140). Slechts bij uitzondering ontstaan haematemesis en coma hepaticum (414).

Leverfunctieproeven, zoals bilirubine-gehalte, alkalische fosfatase, eiwitspectrum en retentie van broomsulfaleïne, zijn slechts bij 20 à 40% van de patienten met I.H. afwijkend (140). Het gehalte aan alkalische fosfatase en transaminasen in het serum is vaak licht verhoogd en normaliseert na aderlatingen (468).

Een complicatie van I.H., die waarschijnlijk niet beïnvloed wordt door behandeling met frekvent toegepaste aderlatingen, is het primaire levercarcinoom. Primair levercarcinoom ontstaat bij 5.4 à 25% van de patienten met I.H. (zie tabel I.5) en zou bij I.H. vaker voorkomen dan bij andere vormen van cirrhose (306, 372, 476).

Tabel I. 5. FREKWENTIE VAN PRIMAIR LEVERCARCINOOM BIJ HAEMOCHROMATOSE

jaartal	percentage	auteur(s)
1931	11.5 ^o %	Stewart, M. J. in Le Poole (257)
1935	5.8 ^o %	Sheldon, J. H. (412)
1937	10.0 ^o %	Gustafson, E. in Le Poole (257)
1941	7.3 ^o %	Berk, J. E. en Lieber, M. M. (36)
1951	18.9 ^o %	Warren, S en Drake, W. J. (476)
1955	11.5 ^o %	Kleckner, M. S. e.a. (240)
1957	8.4 ^o %	Mac Donald, R. A. (297)
1971	25.0 ^o %	Powell, L. W. e.a. (372)
1972	6.7 ^o %	Darnis, F. (107)

Zo vonden Berk en Lieber (36) in de literatuur, daterend uit de periode vóór 1941, dat bij 7.3^o% van 436 gevallen van haemochromatose en bij 4.5^o% van 1.989 gevallen van levercirrhose een primair levercarcinoom ontstond.

Recent gaf Mc Sween (307) aan, dat bij 22^o% van de patienten met I.H. en bij 12.2^o% van de patienten met levercirrhose een primair levercarcinoom gevonden werd.

Het frekwent voorkomen van primair levercelcarcinoom bij I.H. heeft vermoedelijk te maken met de langere overlevingsduur bij I.H. (468). Bij een patient met I.H. moet men aan de ontwikkeling van een primair levercarcinoom denken wanneer:

1. pijn in de bovenbuik ontstaat
2. er een tumor in de lever wordt gepalpeerd
3. de lever ondanks aderlatingen groter wordt
4. er gewichtsverlies, ascites, koorts of erythrocytose ontstaan
5. er een onverklaarde daling van het serumijzer ontstaat.

De diagnostiek is verbeterd door scintigrafie en arteriografie van de lever en door bepaling van alpha-foetoproteïne in het serum.

De behandeling is meestal slechts palliatief (414). De toekomst zal moeten leren of aderlatingen in het precirrhotische stadium van I.H. het ontstaan van primair levercarcinoom zal kunnen voorkomen (468).

I. 3. C Pigmentatie van de huid.

Bij ongeveer 90% van de patienten met haemochromatose is de huid donkerder dan normaal (140, 468). Door het langzame ontstaan en de gelijkenis met zonnebrand gaat de pigmentatie van de huid meestal ongemerkt aan de patient voorbij (140). Volgens Darnis (105) zou zelfs bij 25% van de patienten de pigmentatie van de huid reeds vanaf de geboorte bestaan. Meestal neemt de pigmentatie toe op het moment, dat andere symptomen van haemochromatose manifest worden. Soms is de huidskleur zo afwijkend, dat het de omgeving opvalt en er bijnamen worden bedacht. Voorbeelden hiervan in de engels-talige literatuur zijn: „Blue Mary” (2), „Blacky” (10), „Dusty” (99) en „the foreigner” (245). In de frans-talige literatuur vonden wij: „Bicot” of „Noiraud” (394). Zo schrijft Murie (322): „... il était confondue avec les Nord-Africains dans les rafles parisiennes”; Modigliani (314): „... on le prend pour un Algérien”. Ten onzent: „de mulat” (315). De huidskleur bij haemochromatose wordt meestal omschreven als vaalbruin, gelijkend op zonnebrand en minder vaak als leisteekleurig (140).

De voorkeursplaatsen zijn de aan de zon blootgestelde plaatsen, vooral het gelaat en de huidplooiën. Bij 10 à 15% van de haemochromatose-patienten worden pigmentaties van de mondholte gevonden (140). De huid is vaak dun en kan een ichthyosis-achtige indruk maken. Het dunner worden van de epidermis wordt veroorzaakt door hormonale veranderingen tengevolge van testisatrofie en levercirrhose (81). Bij microscopisch onderzoek wordt soms haemosiderine aangetoond in de talgklieren en het bindweefsel van het corium. De huidbiopsie heeft weinig waarde voor de diagnostiek van de haemochromatose (zie hoofdstuk I. 6. E.). Zoals reeds vermeld wordt de pigmentatie van de huid niet veroorzaakt door de afzetting van haemosiderine maar door toename van melanine (140,468). In dit verband is de waarneming van Perdrup en Poulsen (345) interessant. Een patient met I.H. met een donkere huid had vitiligo plekken. Zowel in de gepigmenteerde huid als in de vitiligo plekken konden zij haemosiderine aantonen, maar in de vitiligo plekken ontbrak het melanine.

Het effect van de afzetting van melanine op de kleur van de huid wordt versterkt door het dunner worden van de epidermis (81).

Spiegels van melanocyten stimulerend hormoon (M.S.H.) zijn normaal bij patienten met levercirrhose en pigmentatie van de huid (3). Bij patienten met I.H. zijn geen onderzoeken verricht over de spiegels van M.S.H., maar het is te verwachten, dat deze normaal zijn. Hypofunctie van de bijnierschors is immers zeldzaam bij I.H. (zie hoofdstuk I. 3. E) en de vaak voorkomende hypofunctie van de hypofyse gaat niet gepaard met pigmentatie van de huid of verhoogde spiegels van M.S.H.

Onder invloed van frekwent toegepaste aderlatingen verbleekt de pigmentatie bij patienten met I.H. (468).

I. 3. D Diabetes.

In de oudere literatuur wordt het voorkomen van diabetes gezien als obligaatsverschijnsel bij haemochromatose (57, 286).

Letulle toonde in 1885 al het tegendeel aan (260). De frekwentie van diabetes bij I.H. wordt in oudere verzamelstudies opgegeven als 78% (412), respectievelijk 82% (140) en 76% (494). In recent gepubliceerde patientenseries wordt de incidentie van diabetes bij I.H. opgegeven als 61% (107), respectievelijk 63% (129) en 59% (424). De lagere frekwentie van diabetes bij I.H. in de laatste drie publicaties kan als volgt verklaard worden:

1. Slechts bij 26% tot 48% (9, 129, 140, 240) van de patienten is diabetes het eerste verschijnsel van I.H. Hoe vroeger de diagnose gesteld wordt, hoe lager het percentage van diabetes bij I.H. is. Het onderzoek van Dymock e.a. (129) geeft geen steun voor deze hypothese.

Zij vonden, dat noch de leeftijd waarop het eerste symptoom van I.H. ontstond, noch de leeftijd waarop de diagnose gesteld werd, verschilde tussen I.H. patienten zonder diabetes en I.H. patienten met diabetes.

2. „bias of selection”: het aantonen van diabetes bij een patient met levercirrhose zal eerder tot verdenking op haemochromatose leiden.

Als men aanneemt, dat in vroeger tijd de verdenking op haemochromatose („cirrhose en diabetes”) eerder een indicatie tot leverpunctie was dan aanwezigheid van cirrhose zonder diabetes, dan valt de hogere frekwentie van diabetes bij I.H. in de oudere literatuur te verklaren door geselecteerde indicatie tot leverbiopsie.

De diabetes bij I.H. heeft men vroeger bijzondere kenmerken toegeschreven:

- a. deze zou moeilijk reguleerbaar zijn (57, 412) en vaak insuline-resistent (57).
- b. vasculaire complicaties zouden zeldzaam voorkomen (273, 412).
- c. deze zou veroorzaakt worden door ijzerafzetting in de eilandjes van Langerhans.

ad a. Bij meer recente onderzoekingen kon geen bijzondere instabiliteit van de diabetes bij I.H. worden aangetoond (9, 107, 424).

Wel is men bij het merendeel van de patienten bij de behandeling van diabetes bij I.H. aangewezen op insuline.

Insuline-resistentie, d.w.z. een insuline-behoefte boven 200 eenheden per dag bij afwezigheid van ketoacidose of coma, komt voor bij 0,1% van de diabetesen (416). Er bestaan meerdere casuïstische mededelingen over het voorkomen van insuline-resistentie bij haemochromatose (129, 133, 390, 424).

Volgens Dymock e.a. (129) zou insuline-resistentie bij I.H. vaker voorkomen dan bij „banale” diabetes. Meestal wordt de ongevoeligheid voor insuline bij patienten met I.H. geweten aan het bestaan van levercirrhose (129, 380, 433).

Atrophie van subcutaan weefsel rond de plaats waar insuline wordt ingespoten, komt vaak voor bij I.H. en zou te maken hebben met hypogonadisme (129).

ad b. Becker en Miller (32) onderzochten nierweefsel van 52 patiënten met I.H., waarvan 22 diabeten. Bij 7 van deze 22 patiënten bestond glomerulosclerose.

Bij I.H. zonder diabetes kwam glomerulosclerose niet voor. Deze waarnemingen zijn recent bevestigd (129, 248, 433). Dymock e.a. (129) toonden aan, dat diabetische nephro-, retino- en neuropathie niet zeldzaam zijn bij I.H. Evenals Becker en Miller verklaren zij de afwezigheid van vasculaire complicaties in de oudere literatuur en de aanwezigheid van vasculaire complicaties in de meer recente literatuur door de langere levensduur van patiënten met I.H. door behandeling met herhaalde aderlatingen.

Diabetische retinopathie zou bij I.H. zeldzaam voorkomen (412). Griffiths e.a. (179) vonden in de literatuur tussen 1949 en 1969 slechts 12 gevallen van diabetische retinopathie en voegden hier 11 eigen patiënten aan toe. Op één uitzondering na bleek, dat bij de patiënten waarvan de observatieduur bekend was, de diabetes langer dan 7 jaar bestond.

ad c. Stapeling van haemosiderine in de eilandjes van Langerhans is niet de enige factor bij de pathogenese van diabetes bij I.H. Cachera en Darnis (70) en Bell (34) vonden bij obductie van patiënten met I.H. en diabetes soms geen haemosiderine in de eilandjes van Langerhans. Na herhaalde aderlatingen treedt vaak geen verbetering op van de diabetes (129, 414, 424, 489). Balcerzak e.a. (20) vonden geen relatie tussen de ernst van de diabetes en de grootte van de ijzervoorraad.

Plasma insuline spiegels na orale glucose-belasting bij diabetische patiënten met I.H. geven wisselende uitkomsten. Soms zijn de insuline spiegels aanvankelijk normaal, maar stijgen, na glucose-belasting, sterk (129). Dit zou kunnen wijzen op verminderde perifere gevoeligheid voor insuline zoals voorkomt bij levercirrhose (308, 433). Soms worden lage en langzaam stijgende insuline spiegels gevonden (129, 421, 433, 457) zoals voorkomt bij chronische pancreatitis (11, 226).

De laatste jaren is door Balcerzak e.a. (20), Dymock e.a. (129), Bierens de Haan e.a. (42) en door Saddi en Feingold (398) aangetoond, dat bij ouders van patiënten met I.H. plus diabetes veel vaker diabetes voorkomt dan bij ouders van patiënten met I.H. zonder diabetes. Saddi en Feingold (398) konden bij 12 van 132 ouders van patiënten met I.H. plus diabetes suikerziekte aantonen. Diabetes kon niet aangetoond worden bij ouders van patiënten met I.H. zonder diabetes. Saddi en Feingold (398) komen tot de conclusie, dat diabetes bij I.H. erfelijk bepaald is en dat deze neiging tot diabetes door ijzerstapeling manifest wordt.

Ijzerafzetting in het pancreas, de aanwezigheid van levercirrhose en genetische factoren spelen waarschijnlijk allen een rol in de pathogenese van diabetes bij I.H.

I. 3. E Andere endocriene afwijkingen (gonaden, hypofyse, bijnier, schildklier en bijschildklieren).

Claude en Sourdel (89) beschreven reeds in 1912 endocriene afwijkingen bij I.H. Hypogonadisme komt vaak voor. Insufficiëntie van bijnierschors, schildklier of bijschildklier zijn zeldzaam.

De gonaden

Impotentie is meestal geen spontane klacht (468), behalve bij de jeugdige patient met I.H. (zie hoofdstuk I. 3. K). Bij nauwkeurig onderzoek echter blijken impotentie en testisatrofie vaak voor te komen. Recente studies geven aan, dat bij 55% tot 90% (6, 62, 112, 161, 182, 431) van de mannelijke patienten met I.H. testisatrofie voorkomt. Bij jonge vrouwen met I.H. treedt vaak, maar niet altijd (242, 281, 310, 393, 477) amenorrhoe op. Verlies van oksel- en schaambeharing komt vaak voor.

Bij laboratoriumonderzoek blijkt, dat:

1. de uitscheiding van 17-ketosteroiden in de urine meestal verlaagd is (59, 62, 182, 314).
2. in iets meer dan de helft van de patienten met I.H. de uitscheiding van gonadotrope hormonen verlaagd is (16, 62, 112, 314, 322).
3. plasma testosteron spiegels vrijwel altijd verlaagd zijn (162, 432, 468). Na toediening van gonadotrope hormonen stijgt de testosteron spiegel (162).
4. serum spiegels van luteïniserend hormoon (LH) bij de helft van de patienten met I.H. verlaagd zijn (431, 432). Volgens andere auteurs (157, 420) komen ook normale of zelfs verhoogde LH spiegels (420) voor. Na clomifeen steeg de LH spiegel voldoende bij 6 van de 11 patienten (468), maar bij de 10 patienten uit het onderzoek van Tournaire e.a. (445) steeg de LH spiegel niet na clomifeen of na LH releasing hormoon. Deze waarnemingen zijn recent bevestigd (461).
5. de oestrogeen uitscheiding in de urine verlaagd is (431, 468). Remming van gonadotrope hormonen door verhoogde spiegels van oestrogenen kan dus bij I.H., in tegenstelling tot portale cirrhose, geen rol spelen (414). Gynaecomastie komt bij I.H. minder voor dan bij portale cirrhose (468).

De histologie van de testis bij I.H. lijkt eerder op beelden, die gezien worden bij hypophysair hypogonadisme dan bij levercirrhose. Slechts geringe hoeveelheden haemosiderine zijn aanwezig in de testis, maar forse ijzerafzetting komt voor in de hypofyse (zie hoofdstuk I. 2). Klinisch is van belang, dat hypogonadisme bij portale cirrhose laat optreedt en parallel gaat met de ernst van het leverlijden, maar dat bij I.H. hypogonadisme vaak vroegtijdig optreedt, terwijl de leverfunctieproeven dan nog slechts licht gestoord zijn (432).

Conclusie: hypogonadisme bij patienten met I.H. is meestal van hypophysaire aard. IJzerafzetting in de hypofyse en/of een gestoord feed-back mechanisme tussen testis en het hypothalamus-hypophysaire systeem (468) spelen hier een rol.

De hypofhyse

Uitval van de hypofhyse voorkwab is slechts bij enkele patienten met I.H. beschreven (63, 338, 437). De uitscheiding van 17-hydroxysteroiden in de urine is meestal verlaagd. Na orale toediening van metopiron stijgt bij 50% van de patienten de uitscheiding van 17-hydroxysteroiden goed en bij 50% slechts matig (62, 314, 322). Wij vonden in de literatuur geen gegevens over plasma ACTH spiegels. Bij 20% van de patienten is de opname van 131-J in de schildklier verlaagd (63).

Na toediening van thyroïd stimulerend hormoon (TSH) wordt de 131-J opname meestal (63), maar niet altijd (322) normaal. Over TSH spiegels konden wij in de literatuur geen gegevens vinden.

Groeihormoonspiegels voor en na hypoglycaemie zijn soms verlaagd, soms normaal of zelfs verhoogd (157, 322, 431, 432).

De bijnier

Moeheid, bovenbuikpijn, hypotensie en hyperpigmentatie van de huid komen zowel bij I.H. als bij de ziekte van Addison voor.

Klinisch manifeste ziekte van Addison is zeldzaam bij I.H. (339, 389). De frekwentie wordt opgegeven als 3,5% (62). Vermeld is reeds, dat de uitscheiding van 17-hydroxysteroiden in de urine meestal verlaagd is.

Na toediening van ACTH tredt bijna altijd een stijging op van de uitscheiding van de 17-hydroxysteroiden (59, 314, 426). Serum cortisol spiegels zijn normaal (431). Onderzoek over het metabolisme van aldosteron bij I.H. is ons niet bekend, maar gezien de ijzerafzetting in de zona glomerulosa wel belangrijk.

De schildklier

Klinisch manifeste hypothyreoïdie bij I.H. is beschreven (69, 83, 103, 292, 484), maar zeldzaam. Vermeld is reeds, dat de 131-J opname soms verlaagd is, maar bijna altijd normaliseert na TSH.

De bijschildklieren

Volgens Barry (29) komt hypoparathyreoïdie niet voor bij I.H. Er zijn echter 5 patienten beschreven met I.H. en hypoparathyreoïdie (322, 342, 410, 458).

Bij systematisch onderzoek is het serum calcium als regel normaal (322, 343). Bij 7 van de 27 patienten met I.H. vonden Pawlotzki e.a. (343) een verhoogde spiegel van parathormoon. De pathofysiologische betekenis van deze bevinding is onduidelijk.

Samenvatting van de endocrinologische afwijkingen:

1. testisatrofie komt vaak voor en is meestal van hypofhyse aard.
2. insufficiëntie van schildklier, bijschildklieren en bijnierschors zijn zeldzaam, ondanks haemosiderine in deze organen.
3. uitval van de hypofhyse voorkwab betreft vooral de gonadotrope hormonen.

I. 3. F Cardiale afwijkingen.

„The iron heart is not a strong heart, but a weak one” (66). Hoewel bij obductie vrijwel altijd haemosiderine in het hart wordt aangetroffen (200, 298, 412), komen klinisch manifeste cardiale stoornissen slechts bij 15 à 19% van de patienten met I.H. voor (140, 166, 414).

Indien I.H. zich voor het 30e jaar manifesteert, zijn cardiale stoornissen vrijwel obligaats (zie hoofdstuk I. 3. K).

Klinisch wordt het beeld gekenmerkt door toenemende kortademigheid, hypotensie, atypische precordiale pijn, insufficiëntie van (voornamelijk) de rechter hartkamer en rhythmestoornissen.

Bothwell en Alper (52) vonden, dat alle 33 patienten met I.H. uit de door hen bestudeerde literatuur binnen een jaar na het ontstaan van de insufficiëntia cordis hieraan overleden waren.

Het is echter de laatste jaren gebleken, dat tijdig gestarte aderalattingen tot volledige verdwijning van de insufficiëntia cordis kan leiden (130, 135, 153, 180, 274, 346, 414, 427). Omdat het klinisch beeld van de cardiale afwijkingen bij I.H. slechts summier in standaardwerken wordt beschreven (82, 147), analyseerden wij de ziektegeschiedenissen van 72 patienten uit de literatuur (7, 10, 13, 31, 39, 45, 53, 61, 90 - 92, 121, 130, 135, 152, 153, 159, 160, 180, 204, 207, 208, 216, 229, 262, 263, 317, 323, 327, 332, 334 - 337, 346 - 350, 394, 405, 427, 428, 435, 436, 452, 475, 478). Alleen voldoende gedetailleerde en histologisch bevestigde of klinisch zeer waarschijnlijke gevallen kwamen in aanmerking voor dit gedeelte van het literatuuronderzoek.

Wij komen tot de volgende conclusies:

1. leeftijd: bij 51 patienten ontstonden de cardiale verschijnselen vóór het veertigste levensjaar.
2. geslacht: 61 van de 72 patienten waren mannen.
3. hepatomegalie, melanodermie en diabetes kwamen voor bij resp. 90, 88 en 45% van de patienten.
4. testisatrofie of amenorrhoe kwam bij 80% voor. Het frekwent voorkomen van cardiale en endocriene verschijnselen bij jeugdige patienten met I.H. staat in de franse literatuur te boek als „syndrôme endocrino-hépatomyocardique” (zie hoofdstuk I. 3 K).
5. de insufficiëntia cordis ontstaat meestal acuut en gaat gepaard met precordiale pijn, dyspnoe, hypotensie, cardiomegalie en galoprrhythme. Soms bestaan er arhythmieën of een systolisch geruis.
6. de prognose is infaust. Bij 42 van de 72 patienten was de tijdsduur tussen het ontstaan van de eerste verschijnselen van insufficiëntia cordis en de dood bekend. Bij 34 patienten was deze korter dan 4 maanden en bij 37 korter dan een jaar.

7. electrocardiografische afwijkingen: bij 93% van de patienten bestonden aspecifieke T-top veranderingen. Bij 70% is er een laag voltage. Vermeld zij, dat deze ECG afwijkingen ook voorkomen bij patienten met I.H. zonder cardiale klachten (166, 195).
8. arhythmieën: deze zijn meestal supraventriculair. Het meest komen boezemfibrilleren, supraventriculaire en ventriculaire extrasystolen voor. Minder vaak komt atrioventriculair blok voor.
9. hartcatheterisatie. Klinisch kan het beeld lijken op een constrictieve pericarditis. Bij hartcatheterisatie wordt dan het beeld van een restrictieve cardiopathie gezien (12, 88, 263, 331, 452, 475, 478).
10. behandeling: behandeling met digitalis en diuretica helpt niet of slechts tijdelijk. De tekenen van insufficiëntia cordis verdwijnen meestal, maar niet altijd (135, 204) door frekvent toegepaste aderlatingen. Soms is men te laat met aderlatingen (28).

I. 3. G Gewrichtsafwijkingen.

In 1935 gaf Sheldon (412) al aan, dat haemosiderine kan worden aangetoond in de synoviale membraan en in kraakbeen, maar hij vermeldde geen klachten of beschadigingen van gewrichten. In 1940 beschreef Dekkers (115) een vrouw met I.H. en multiple gewrichtsafwijkingen.

Vanwege ochtendstijfheid en verhoogde bloedbezinking houdt Dekkers het op een toevallig samengaan van reumatoïde arthritis en „diabète bronzé”.

In 1960 werd een 51-jarige patient met verspringende gewrichtsklachten en I.H. beschreven, waarbij post mortem veel haemosiderine in de synoviale membraan was aangetoond (80). Over het typische karakter of de aetiologie van de arthropathie bij I.H. werd niets vermeld. In 1964 beschreef Schumacher (406) een typische arthropathie bij 2 patienten met I.H. Sindsdien zijn meerdere publicaties gewijd aan de arthropathie bij I.H. (15, 113, 120, 128, 145, 171, 188, 189, 409, 410, 474).

Uit deze publicaties blijkt:

1. gewrichtsafwijkingen komen voor bij 50% van de patienten met I.H. (120, 128).
2. het betreft meestal oudere patienten, zowel mannen als vrouwen (128, 189).

3. er bestaat een symmetrische en progressieve polyarthropathie, beginnend in de metacarpophalangeaalgewrichten van de 2e en 3e vinger (468).

Aanvankelijk bestaat er alleen pijn en stijfheid, terwijl het voor de patient moeilijk is, de metacarpophalangeaalgewrichten te buigen. Later wordt de zwelling van de vingerkootjes duidelijk en raakt de functie van de interphalangeaalgewrichten en van de pols beperkt. Behalve deze langzaam progressieve gewrichtsafwijkingen komen arthrotische veranderingen en perioden van acute synovitis voor in grotere gewrichten zoals de heup en knie.

De arthropathie bij I.H. blijft bestaan ondanks frekwent toegepaste aderlatingen (373, 468).

4. de röntgenologische afwijkingen zijn typisch (128, 206). Op de röntgenfoto's van de handen valt het bestaan op van kleine, scherp omschreven cysten onder het gewrichtsoppervlak van de metacarpale kopjes en aan de basis van de proximale vingerkootjes, gepaard gaande met verlies van gewrichtskraakbeen. In tegenstelling tot de reumatoïde arthritis vertonen de cysten een sclerotische rand en ontbreken marginale erosies. Aan heupen en knieën worden randwoekeringen en verlies van kraakbeen waargenomen. De differentiaal diagnose met osteoarthritis is moeilijk, tenzij er chondrocalcinosis bestaat. Chondrocalcinosis komt ook voor bij ochronosis, jicht, hyperparathyreoïdie, acromegalie, ziekte van Wilson en diabetes (171), maar de afgrenzing t.o.v. de chondrocalcinosis bij I.H. is niet moeilijk vanwege de symptomatologie van onderliggende ziekte. Overigens komt de arthropathie even vaak voor bij diabetische als bij niet-diabetische patienten met I.H. (120).

Asymptomatische afzetting van calcium komt voor in de tussenwervelschijven en ligamenta flava (68).

5. de pathogenese van de arthropathie bij I.H. is onbekend (128, 373, 468). Het is verleidelijk, te denken dat de arthropathie veroorzaakt wordt door ijzerstapeling. Er zijn patienten beschreven met arthralgieën en chondrocalcinosis, waarbij in de lever wel ijzerstapeling, maar geen cirrhose bestond (171, 373).

Verder konden Mc Carty e.a. (295) in vitro remming van het enzym, pyrofosfatase door ferro-ionen aantonen. Het is denkbaar, dat calciumpyrofosfaat in de gewrichtsvloeistof neerslaat door onvoldoende hydrolyse tot (oplosbaar) orthofosfaat. Bij andere ziekten is aangetoond, dat calciumpyrofosfaatkristallen synovitis (295), chondrocalcinosis en osteoarthritis (502) kunnen veroorzaken. Verder komt een soortgelijke arthropathie voor bij secundaire haemochromatose (128, 189).

Tegen de rol van ijzerstapeling in de pathogenese van de arthropathie bij I.H. pleit het blijven bestaan van de gewrichtsafwijkingen ondanks aderlatingen en het feit, dat ijzer kan voorkomen in de synoviale membraan bij rheumatoïde arthritis, osteoarthritis, haemarthros, villonodulaire synovitis en haemophilie, zonder aanleiding te geven tot analoge veranderingen als bij I.H. Veel verder dan de opmerking van Dymock e.a. (128): „Both older age and iron overload are important determining factors in the arthropathy” komt men na lezing van de literatuur niet.

I. 3. H „Pseudo Addison shock”.

Een ernstige, vaak dodelijk, verlopende, complicatie, waarvoor geen goede verklaring bestaat, is de zg. „pseudo Addison shock”.

Buikpijn komt voor bij 34 à 40% van de patienten met I.H. (57, 140).

De pijn is constant, wordt meestal in de rechter bovenbuik aangegeven, maar is vaak moeilijk te localiseren. De oorzaak van deze pijn is onbekend. Rekking van het leverkapsel of van de ligamenten door de vergrote lever kan een rol spelen (136).

Soms kan de pijn acuut optreden, zeer heftig zijn en gepaard gaan met braken, opgezette buik, *défense musculaire* en shock (49, 116, 141, 156, 165, 227, 269, 296, 361). Klinisch wordt vaak aan een Addison'se crise gedacht vanwege het bestaan van buikpijn, shock en hyperpigmentatie van de huid. Reeds vermeld is echter, dat klinisch manifeste insufficiëntie van de bijnierschors uiterst zeldzaam is (zie blz. 25).

De oorzaak van deze „pseudo Addison shock” bij I.H. wordt bij operatie of obductie niet gevonden. Wanneer men deze complicatie van I.H. kent, kan een onnodige operatie vermeden worden, want met of zonder operatie eindigt deze „pseudo Addison shock” meestal binnen enkele uren met de dood.

Mc Clatchie e.a. (296) en Taylor (440) nemen aan, dat deze abdominale verschijnselen ontstaan door het in de circulatie komen van ferritine. In 1948 hadden Mazur en Schorr (291) reeds aangetoond, dat „vasodilator material” voorkomt in de lever en chemisch identiek is aan ferritine. Deze theorie is moeilijk te bewijzen: intraveneus toegediend ferritine veroorzaakt geen shock bij proefdieren (146).

Het is ook mogelijk dat de shock veroorzaakt wordt door endotoxinen (136, 468).

Verminderde activiteit van het reticulo-endotheliale systeem, door de levercirrhose of ijzerstapeling, zou leiden tot verminderde detoxificatie van endotoxinen (156).

Infecties met *escherichia coli* (440), *pasteurella pseudotuberculosis* en andere micro-organismen (468, 498) zijn beschreven bij patienten met I.H.

I. 3. I Anaemie.

Anaemie komt zelden voor bij I.H. (140). Meestal is de anaemie van megaloblastaire aard en het gevolg van tekort aan foliumzuur (33, 150, 176, 178, 247, 258, 442).

De oorzaken van foliumzuurdeficientie bij patienten met I.H. zijn velerlei:

1. Foliumzuurtekort door deficiente voeding kan voorkomen bij overmatig alcoholgebruik (114, 414). Een groot deel van de patienten met I.H. gebruikt te veel alcohol (zie bladzijde 43).

2. Gestoorde resorptie van foliumzuur. Kleine orale doses foliumzuur geven geen, maar hoge orale of kleine parenterale doses geven wel verbetering van het megaloblastaire bloedbeeld (150, 176, 442).

3. Gestoorde omzetting van foliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur bij leverziekte (414). Dit mechanisme zou een rol kunnen spelen wanneer een hoge dosis foliumzuur géén verbetering geeft van de megaloblastaire anaemie (442).

Foliumzuurdeficientie bij I.H. is niet onschuldig:

1. megaloblastaire, vaak ineffektieve erythropoiese doet de resorptie van ijzer toenemen (123, 124).

2. mogelijk leidt foliumzuurtekort bij patienten met I.H., in analogie met dierproeven (301), tot verhoogde afzetting van ijzer in parenchymateuze organen zoals lever, pancreas en hart.

Het is dus aangewezen om patienten met I.H. die een megaloblastaire anaemie vertonen of een deficiente voeding hebben, foliumzuur voor te schrijven. Dit dient zeker te geschieden tijdens behandeling met aderlatingen, omdat de behoefte aan foliumzuur dan groter is (178).

I. 3. J Neurologische afwijkingen.

Neurologische afwijkingen zijn zeldzaam. Het meest komen nog voor polyneuritis en mononeuritis (140). Alcoholisme en diabetes spelen de voornaamste rol. De laatste 20 jaar zijn er slechts enkele casuïstische mededelingen gepubliceerd. Ook psychiatrische stoornissen, vooral depressies zijn beschreven.

I. 3. K Juvenile haemochromatose.

I.H. wordt meestal pas na het veerstigste levensjaar manifest (140). Haemochromatose, optredend vóór het 30ste jaar, heeft een karakteristiek en maligne verloop. De eerste verschijnselen zijn testisatrofie of amenorrhoe. Vrij plotseling in het ziekteverloop ontstaat dan een onbehandelbare insufficiëntia cordis, die in enkele weken tot maanden de dood tot gevolg heeft.

De samenvatting van de ziektegeschiedenis van een jonge vrouw met I.H. (169) kan dienen als inleiding voor de bespreking van het beeld van de juvenile haemochromatose.

Het betreft een 25-jarige verpleegster (patiente Ba III,51) bij wie op 21-jarige leeftijd amenorrhoe en op 25-jarige leeftijd diabetes ontstond. Bij lichamelijk onderzoek werd een magere vrouw gezien. De huid vertoonde een bronskleur en was bezaaid met sproetjes. De bloeddruk was laag. De lever was palpabel. Er bestond diabetes en hypophysair hypogonadisme. Het ECG vertoonde bij geringe inspanning multifocale ventriculaire extrasystolen. SeFe en de door Desferal® veroorzaakte ijzeruitscheiding in de urine waren verhoogd. Bij leverbiopsie werd haemochromatose aangetoond.

Bij 2 broers en 2 zusters van haar vader, alsmede haar jongste broer werd een verhoogd ijzergehalte van de lever gevonden.

In 1932 beschreven Bezançon e.a. (39) het eerste, door obductie bewezen, geval van juvenile haemochromatose. In de ziektegeschiedenis van deze 28-jarige onderwijzer stonden infantilisme, testisatrofie en insufficiëntia cordis op de voorgrond. Zijn zuster leed aan diabetes, amenorrhoe en insufficiëntia cordis (335).

Goed gedocumenteerde gevallen van juvenile haemochromatose zijn beschreven in Frankrijk (6, 88, 94, 121, 152, 159, 160, 195, 204, 207, 250, 251, 259, 274, 282, 313, 314, 322, 327, 333, 350, 428, 475), Verenigde Staten (1, 9, 13, 117, 130, 135, 184, 237, 262, 263, 326, 346; 393, 452), Italië (71, 96), Duitsland (309, 334, 435, 438), Groot Britannië (323, 427, 436), Zuid Afrika (7, 54, 91), Zwitserland (234, 332), Australië (283), Canada (289), Griekenland (337), Scandinavië (245), Spanje (168), Argentinië (336) en Nederland (229).

Het betreft in totaal 118 patienten.

Bij 55 patienten, beschreven in bovenstaande literatuur, ontstonden de eerste verschijnselen van I.H. beneden het 30ste en bij 63 tussen het 30ste en 40ste levensjaar.

Wanneer men de symptomatologie in deze twee groepen vergelijkt met de merendeels oudere patienten zoals door Finch en Finch (140) uit de literatuur verzameld werden, dan kunnen de volgende conclusies getrokken worden (zie tabel I. 6):

1. het mannelijk geslacht overweegt bij de juvenile vorm minder sterk dan bij de volwassen vorm van I.H. Het vroegtijdig optreden van amenorrhoe berooft de jonge vrouw met juvenile haemochromatose van haar natuurlijke bescherming (menstruatie) tegen ijzerstapeling.

2. testisatrofie of amenorrhoe treden vroegtijdig op. Hartziekte is de belangrijkste doodsoorzaak. Bij oudere patienten zijn coma hepaticum en primair levercarcinoom de belangrijkste doodsoorzaken.

Tabel I, 6 **Het klinisch beeld van haemochromatose**

	Juveniel leeftijd <30 jaar	„Intermediate” leeftijd 30 - 40 jaar	„Volwassen” * leeftijd >40 jaar
Aantal	55	63	1098
M/V	70 : 30	90 : 10	90 : 10
Symptomen (%)			
1. hepatomegalie	100	95	93
2. melanodermie	96	94	90
3. diabetes	64	75	82
4. hartafwijkingen	88	66	33
5. verlies van beharing	92	69	30
6. testisatrofie of amenorrhoe	94	76	17
Eerste symptoom	testisatrofie	testisatrofie melanodermie	diabetes melanodermie
Hartdood (%)	80	85	31
I.H. bij familieleden (%)	74	69	15

33 * Volgens Finch en Finch (140)

3. erfelijke belasting lijkt vaker voor te komen bij juveniele haemochromatose (zie blz. 49).

Het lijkt ons waarschijnlijk, dat het maligne verloop en het optreden van hartafwijkingen bij juveniele haemochromatose veroorzaakt wordt door sterk verhoogde ijzerresorptie en versnelde ijzerstapeling in het hart (zie blz. 50).

De noodzaak tot intensieve behandeling met aderlatingen en tot familieonderzoek is bij de juveniele vorm nog groter dan bij de volwassen vorm van haemochromatose.

I. 4 DIFFERENTIAAL DIAGNOSE.

Onder secundaire haemochromatose en haemosiderose verstaat men ijzerstapeling met of zonder fibrose van de lever, waarbij de oorzaak bekend is (zie blz. 10).

Daar de ijzeruitscheiding via faeces en urine minimaal is (294) ontstaat ijzerstapeling of door normale resorptie van ijzer uit een dieet met een verhoogd ijzergehalte, of door een verhoogde ijzerresorptie uit een dieet met een normale hoeveelheid ijzer, of door een combinatie van deze factoren.

Een goede indeling van secundaire haemochromatose op basis van de pathogenese is niet mogelijk.

Zo kunnen bij ijzerstapeling tengevolge van chronische anaemieën oraal ijzergebruik, verhoogde ijzerresorptie en bloedtransfusies allen een rol spelen. Bij ijzerstapeling na portocavale anastomose of bij pancreatitis spelen onbekende factoren een rol.

Tabel I. 7 Indeling van ziekten die gepaard gaan met generaliseerde ijzerstapeling

I. Secundaire haemochromatose bij

1. Toename van ijzer in het dieet.

- a. orale ijzertherapie.
- b. Bantoe siderose.

2. Anaemieën.

- a. hyperplastisch beenmerg (thalassaemie, sikkelcelanaemie, sferocytose, sidero-achrestische anaemie).
- b. hypoplastisch beenmerg. Transfusie siderose.

3. Porphyria cutanea tarda.

4. Congenitale atranferrinaemie.

5. Leverziekten.

- a. cirrhose.
- b. na portocavale anastomose
- c. hepatitis

II. Idiopathische of primaire haemochromatose.

Aan de hand van tabel I.7 worden enige toelichtingen en voorbeelden gegeven als leidraad voor de differentiaal diagnose van I.H.:

ad 1,a: oraal ijzergebruik.

Er bestaan enkele casuïstische mededelingen over haemochromatose bij oraal gebruik van medicinaal ijzer (78, 79, 142, 167, 215, 225, 341, 359, 448, 468, 469).

Bij het merendeel van deze patienten bestaat tevens een anaemie (78, 79, 142, 167, 215, 225, 341, 359, 469). Soms bestond er ook een alcoholische leverafwijking (341) of een verhoogd serumijzer bij familieleden, suggestief voor I.H. (142). Daar ijzer slechts bij anaemie wordt voorgeschreven, is haemochromatose na orale ijzermedicatie zonder anaemie zeldzaam.

In 1973 observeerden wij een patiente met haemosiderose van de lever na jarenlang gebruik van ijzerfumaraat. Het betrof een 66-jarige vrouw met een congenitale heupluxatie.

Vanwege malaise gebruikte zij al 25 jaar 3 maal daags 2 tabletten ijzerfumaraat zonder controle van het haemoglobinegehalte. Sinds 1963 werd zij met Thyranon® behandeld voor hypothyreoïdie, waarop de malaise verdween. Desondanks werd de ijzermedicatie gecontinueerd. Bij het lichamenlijk onderzoek was de lever in 1966 niet vergroot. Lever- en nierfunctie waren normaal. Het haemoglobine-gehalte werd niet bepaald. In 1973 werd zij opgenomen vanwege een sterk vergrote, vast aanvoelende, lever.

Laboratoriumgegevens:

de urine vertoonde geen afwijkingen. BSE 5 mm. Hb 11.9 mmol/l. Alkalische fosfatase 58 U/l (↑). SGOT 22 en 21 U/l (↑). SGPT 17 en 20 U/l (↑). LDH 131 U/l, normale fracties. Totaal eiwit 78 g/l, normaal spectrum. SeFe 26 μmol/l. TIJBC 66 μmol/l. DFO test 90 μmol/24 uur (↑).

Scintigrafie van de lever:

fors vergrote lever zonder defecten.

Leverbiopsie:

diffuus werd haemosiderine aangetoond in de hepatocyten (graad III). Er bestonden geen andere afwijkingen.

Beloop:

patiente werd behandeld met Thyranon®. Via maandelijks aderlatingen werden in totaal 9 liter bloed afgenomen. Hierop normaliseerden de leverfuncties. Het SeFe daalde tot 7 μmol/l. De DFO test was in 1975 nog afwijkend (53 μmol/24 uur).

ad 1,b: **Bantoe siderose.**

Reeds in 1929 beschreef Strachan (434) het voorkomen van ijzerstapeling bij de Bantoe. Bothwell en Isaacson (55) bepaalden het ijzergehalte in de lever van Bantoes die in de ziekenhuizen van Johannesburg overleden. Bij 20% van deze mannelijke Bantoes was het ijzergehalte van de lever groter van 2% droog gewicht. Bij de meeste Bantoes met een leverijzergehalte boven 2% droog levergewicht bestond fibrose of cirrhose van de lever. Walker en Arvidsson (466) vonden, dat door het koken in ijzeren blikken de dagelijkse hoeveelheid ijzer in het dieet van de Bantoe ongeveer 10x hoger was dan normaal.

In de eerste fase van de ijzerstapeling wordt haemosiderine aangetoond in het R.E. systeem van lever en milt en in de hepatocyt. Wanneer het ijzergehalte van de lever 5 à 10 maal verhoogd is, ontstaan veranderingen in de portadriehoekjes, meestal in de vorm van fibrose, soms van cirrhose. Pas wanneer er cirrhose bestaat, is haemosiderine in pancreas, endocriene klieren en hart aantoonbaar (214) en ontstaat een beeld, vergelijkbaar met I.H.

ad 2 **Verhoogde ijzerresorptie bij anaemie.**

Alleen bij thalassaemia major is ijzerstapeling altijd aanwezig (132, 388) en worden bij obductie op I.H. gelijkende histologische veranderingen gevonden (493).

Soms ontstaat ijzerstapeling bij thalassaemia zonder behandeling met grote aantallen bloedtransfusies (22, 131), waarbij verhoogde alimentaire ijzerresorptie vermoedelijk de belangrijkste rol speelt. Bij

massaal getransfundeerde patientjes met thalassaemia major bestaat er een relatie tussen het aantal bloedtransfusies, het leverijzergehalte en de mate van fibrose (388).

Verhoogde ijzerresorptie komt alleen voor bij anaemieën, die gepaard gaan met hyperactieve en meestal ineffektieve erythropoïese (123). Haemochromatose is beschreven bij thalassaemia minor (67, 73, 158, 167, 311, 488), thalassaemia intermedia (22), sferocytose (23, 340, 491), sidero-achrestische anaemie (463), haemolytische anaemie (172, 253, 359) en hypochrome anaemie (284), maar blijft toch een zeldzaamheid.

Parenterale toediening van ijzer in de vorm van bloed geeft een z.g. „transfusiesiderose”. Ijzer, afkomstig uit donorerythrocyten, wordt opgenomen in het R.E. systeem van lever, milt, lymphklieren en beenmerg (72, 236, 496). Na enige tijd vindt redistributie van ijzer plaats naar parenchymale levercellen (236).

Het ontstaan van periportale fibrose is meer afhankelijk van de plaats waar ijzer wordt afgezet, dan van de absolute hoeveelheid er van. IJzer zou meer schade aanrichten in parenchymcellen dan in de cellen van het R.E. systeem (56).

Mac Donald (300) verzamelde uit de jaren 1919 - 1959 128 gevallen van „transfusiesiderose”. Slechts bij 13 patienten vond Mac Donald cirrhose bewezen.

ad 3 **Porphyria cutanea tarda (P.C.T.).**

P.C.T. is de enige vorm van hepatische porfyrie met alleen huidverschijnselen (462). Deze zijn blaarvorming, gevolgd door ulceraties, littekens, hyperpigmentatie, hirsutisme en soms sclerodermie-achtige veranderingen van de aan de zon blootgestelde huid.

P.C.T. komt vooral voor bij mannen.

Biochemisch is de sterk verhoogde uitscheiding van uroporfyrine met de urine karakteristiek (351).

De pathogenese van P.C.T. is onbekend, maar de volgende factoren spelen een rol:

a. alcohol. P.C.T. manifesteert zich meestal na langdurig gebruik van alcohol (205, 280, 462, 465).

b. toename van de ijzervoorraad. Serumijzer, de door desferrioxamine geïnduceerde ijzeruitscheiding in de urine, het histochemisch en chemisch bepaalde ijzergehalte van de lever en de mobiliseerbare ijzervoorraad zijn vaak licht verhoogd bij P.C.T. (279, 401, 449, 455, 465). Verder blijkt de ijzerresorptie bij P.C.T. verhoogd te zijn (387, 449). Na aderlatingen verdwijnen de huidverschijnselen en normaliseert de uitscheiding van uroporfyrine met de urine (213, 277, 280), ook als de ijzervoorraad normaal is of als het alcoholmisbruik ongewijzigd blijft (280).

Men kan dus stellen, dat P.C.T. behandeld moet worden met aderlatingen, zelfs als de ijzervoorraad normaal is.

Ter illustratie moge volgende ziektegeschiedenis dienen: In 1974 werd naar ons verwezen door Dr. J. Grosfeld, dermatoloog, een 50-jarige patient met P.C.T. Sinds enige weken bemerkte deze patient blaren en littekens op de handruggen en hoofdhuid. Hij gebruikte slechts weinig alcohol. Bij het lichamelijk onderzoek werd een hepatomegalie gevonden.

Laboratoriumgegevens:

Hb 11.5 mmol/l. SeFe 57 $\mu\text{mol/l}$ (\uparrow). TIJBC 81 $\mu\text{mol/l}$. Alkalische fosfatase 12 U/l. SGOT 19 U/l (\uparrow). SGPT 27 U/l (\uparrow). DFO test 23.4 $\mu\text{mol/24}$ uur.

Uroporfyrine 2241 μ gram (normaal tot 26), coproporfyrine 167 μ gram/24 uren urine (normaal tot 161).

Leverbiopsie:

een levercirrhose is door fragmentatie van het punctaat niet uit te sluiten. Histologisch waren er geen afwijkingen: de ijzerkleuring was negatief.

Beloop:

onder invloed van aderlatingen verdwenen de huidverschijnselen en daalde de uitscheiding van uroporfyrine in de urine tot normale waarden.

c. erfelijke factoren.

In tegenstelling tot de andere hepatische porfyrieën, zoals de acute intermitterende porfyrie, de porfyria variegata en hereditaire coproporfyrine komt P.C.T. meestal sporadisch voor. Te Velde en Noordhoek (462) beschreven 3 familiale gevallen op 15 patienten met P.C.T. en veronderstelden, dat familiair voorkomen frekwenter is dan algemeen wordt aangenomen. Kushner (249) heeft aannemelijk gemaakt, dat patienten met P.C.T. een hereditaire deficiëntie van uroporfyrinogeen decarboxylase vertonen en heeft bovendien kunnen aantonen dat het enzym door ijzer wordt geremd.

d. leverafwijkingen.

Bij ruim 50% van de patienten met P.C.T. zijn de SGOT en de SGPT in het serum licht verhoogd (279, 280, 387, 462). Deze waarden dalen vaak na aderlatingen (277). Histologisch bestaat meestal steatose, soms cirrhose (449) in combinatie met afzetting van haemosiderine. Vermoedelijk zijn deze veranderingen het gevolg van alcoholgebruik (175).

ad 4 **Congenitale atranferrinaemie.**

Er zijn slechts enkele patientjes beschreven met ijzerstapeling in combinatie met congenitale afwezigheid van transferrine (173, 203). Bij de congenitale atranferrinaemie bestaat vanaf de geboorte een ernstige hypochrome anaemie, die gepaard gaat met een zeer laag of niet aantoonbaar serumijzer. De ijzerabsorptie uit de voeding is verhoogd. Bij obductie bestaat er ijzerstapeling in de lever, pancreas, nieren, hart, schildklier en in mindere mate in de milt. In het beenmerg bevindt zich geen ijzer.

De erythropoïese kan gestimuleerd worden door intraveneuze toediening van humaan transferrine.

De ouders van patientjes met congenitale atranferrinaemie vertonen een verlaagd transferrine zonder anaemie (173) en worden beschouwd als heterozygoten.

ad 5 **Leverziekten**

a. Cirrhose. Klinisch manifeste en histologisch bewezen haemochromatose bij pre-existente cirrhose is beschreven (70, 75, 239, 396, 501) maar komt weinig voor (338, 373). Toch is het onderscheid tussen haemochromatose secundair aan cirrhose en I.H. van theoretisch en praktisch belang. Bij I.H. is men verplicht de familie te onderzoeken op het voorkomen van ijzerstapeling (8). Behandeling door frekwente aderlatingen is zinvol (zie hoofdstuk I. 7) bij I.H., maar niet bij haemochromatose secundair aan cirrhose (174, 368). Het onderscheid tussen I.H. en ijzerstapeling bij cirrhose is soms moeilijk. Pigmentatie van de huid, diabetes, testisatrofie, primair levercarcinoom en alcoholisme komen zowel bij cirrhose als I.H. vaak voor (300).

Haemosiderine komt voor in de lever van 29 à 80% van de patienten met levercirrhose (300). Verhoogd ijzergehalte in de voeding, vooral in wijn, verhoogde ijzerresorptie door alcohol, verlaagd transferrinegehalte en dus verhoogd saturatiepercentage van transferrine, ineffektieve erythropoïese en chronische pancreatitis door alcoholgebruik bevorderen ijzerstapeling (300, 324).

Het belangrijkste onderscheid tussen I.H. en ijzerstapeling bij cirrhose bestaat uit de grotere ijzervoorraad bij I.H. (28, 373, 375, 468). De ijzervoorraad bij cirrhose met ijzerstapeling is meestal kleiner dan 10 gram (174): bij I.H. meestal groter dan 25 gram (364). Verder bestaan er bij klinisch en biochemisch onderzoek graduele verschillen die nuttig kunnen zijn bij de differentiaal diagnose (zie tabel I. 8).

Tabel I. 8 Enige klinische en biochemische verschillen tussen I.H. en ijzerstapeling bij levercirrhose. Gemodificeerd naar Paraf e.a. (338).

	Idiopathische haemochromatose	Cirrhose + ijzerstapeling
Geslacht (♂ : ♀)	9 : 1	8 : 2
Grootte van de lever	sterk vergroot	soms atrophisch
Portale hypertensie	zelden	vaak
Pigmentatie v. d. huid	frekwent, vroeg	soms, laat
Diabetes	insuline meestal noodzakelijk	meestal géén insuline nodig
Endocriene stoornis	vaak hypophysair	meestal „testiculair”
Insufficiëntia cordis	frekwent <30 ^e jaar	afwezig
Leverfunctie	licht gestoord	ernstig gestoord
Serumijzer	meestal >35 µmol/l	meestal <35 µmol/l
cheleerbare ijzervoorraad	sterk toegenomen	matig toegenomen
mobiliseerbare ijzervoorraad	sterk toegenomen	matig toegenomen
leverijzergehalte	>1% droog gewicht	<1% droog gewicht

Ter illustratie moge dienen de ziektegeschiedenis van een patient, die beschreven is als lijder aan I.H. (41): Patient H., 47 jaar, klaagde sinds 1966 over moeheid. Vanwege hepatomegalie, verhoogde transaminasen en toename van het gammaglobuline werd de diagnose levercirrhose overwogen. Patient gebruikte weinig alcohol. Er werd een macrocytaire anaemie gevonden. Het vitamine B12 gehalte in het serum was 269 pg/ml. Het foliumzuurgehalte wordt niet vermeld. Het serumijzer gehalte was 40 µmol/l en het saturatiepercentage van transferrine 75%. De ijzeruitscheiding in een 24 uren urine, na 1000 mg desferrioxamine i.m., was 35.8 respectievelijk 64.1 µmol. Percutane leverbiopsie leverde de volgende uitslag: .. het leverparenchym is in pseudolobuli gescheiden door een fibreus proces, waarin zeer veel lymphocyten en veel segmentkernige leucocyten. Er is degeneratie van lever-

weefsel. Er is geen duidelijke gaïgangproliferatie. Er is nagenoeg geen vetweefsel aanwezig. Ook in sommige pseudolobuli is zeer veel kleurbaar ijzer in de cellen. In de meeste levercellen is echter geen ijzer aantoonbaar. Conclusie: levercirrhose met locale haemosiderose". (41).

Na ontslag werd patient behandeld met foliumzuur en vitamine B 12, waarop het bloedbeeld normaliseerde.

Vanwege het hoge serumijzer, een diabetische G.T.T. en de bevinding van de patholoog-anatoom werd de diagnose van haemochromatose overwogen:

„... de reden waarom we toch de diagnose idiopathische haemochromatose stelden, was vanwege het familie-onderzoek; de positieve Desferal® test en de reactie op aderlatingen". (41).

In 1971 kwam patient op mijn spreekuur voor verdere controle. Tegen idiopathische haemochromatose was aan te voeren:

1. de Desferal® test was nauwelijks pathologisch. (zie hoofdstuk I. 6).
 2. het SeFe van patient daalde na behandeling met foliumzuur en afname van 2.5 liter bloed. De ijzervoorraad was dus nauwelijks verhoogd.
 3. bij 2 zonen van deze patient werd een SeFe van resp. 42 en 33 $\mu\text{mol/l}$ gevonden met een saturatiepercentage van 63 en 55%. Wij achterhaalden deze zonen en herhaalden het SeFe: 18 en 31 $\mu\text{mol/l}$ en saturatiepercentage 34 resp. 48%.
- Wij herhaalden daarom bij patient de volgende bepalingen en de leverbiopsie:
- a. het SeFe was inderdaad verhoogd: 39 $\mu\text{mol/l}$. De leverfuncties bleken normaal.
 - b. Desferal® test: 39 μmol ijzer/24 uur urine (minimaal verhoogd).
 - c. leverbiopsie: normaal leverweefsel zonder haemosiderineafzetting. Het kwantitatief ijzergehalte van de lever: 0.45 mmol/100 g droog gewicht. Dit is een normaal leverijzergehalte.
- Op 8.12.1972 overleed patient aan een verkeersongeval. Bij obductie (Dr. A. K. Vos) werd een minimale micronodulaire levercirrhose gevonden. Noch in de lever, noch in het pancreas werd kleurbaar ijzer gevonden.

Conclusie: deze patient is beschreven als lijder aan I.H. op grond van het bestaan van leververgroting, verhoogd SeFe, pathologische DFO test en afzetting van haemosiderine in de lever. De, via aderlatingen mobiliseerbare en de door DFO veroorzaakte ijzeruitscheiding in de urine waren echter veel lager dan bij I.H. verwacht mag worden. Bij herhaling van de leverbiopsie bleek het kwantitatief bepaalde ijzergehalte van de lever normaal te zijn. Bij obductie kon idiopathische haemochromatose worden uitgesloten.

b. Na porto-cavale anastomose.

Tuttle e.a. (453) beschreven in 1959 een patient met levercirrhose, waarbij $3\frac{1}{2}$ jaar na het aanleggen van een porto-cavale anastomose (P.C.A.) diabetes, metaalgrijze verkleuring van de huid en verhoogd serumijzer ontstonden. Voor de P.C.A. was geen ijzer in de lever aantoonbaar, maar bij de obductie werd de klinische indruk van haemochromatose bevestigd.

Sindsdien zijn er meer dan 25 soortgelijke patienten beschreven (175). Conn (93) verrichtte bij 103 patienten met levercirrhose een prospectief onderzoek. Aselectief werd een P.C.A. verricht. De P.C.A.

groep bestond uit 46 patiënten en was in alle opzichten vergelijkbaar met de niet-geopereerde controle-groep. Conn vergeleek de afzetting van haemosiderine in leverbiopsieën vóór en gemiddeld 3 jaar na het aanleggen van de P.C.A. Bij de niet-geopereerde groep bestond geen toename van haemosiderine in de lever. Bij 9 patiënten uit de P.C.A. groep (20%) en bij 1 patiënt uit de controle-groep (2%) was bij de tweede leverbiopsie stapeling van haemosiderine aanwezig. Bij 6 van de 9 patiënten uit de P.C.A. groep was in de eerste leverbiopsie géén haemosiderine aanwezig. De „shuntsiderose” trad zowel bij end-to-side als bij side-to-side anastomoses op.

Koff e.a. (246), Tisdale (441), Williams e.a. (487) vonden echter geen toename van haemosiderine in de lever na P.C.A. Williams e.a. (487), Brodanova e.a. (65) vonden, dat de resorptie van ijzer verhoogd was na P.C.A. Bij honden neemt in verloop van jaren na het aanleggen van P.C.A. het ijzergehalte van de lever toe. (118).

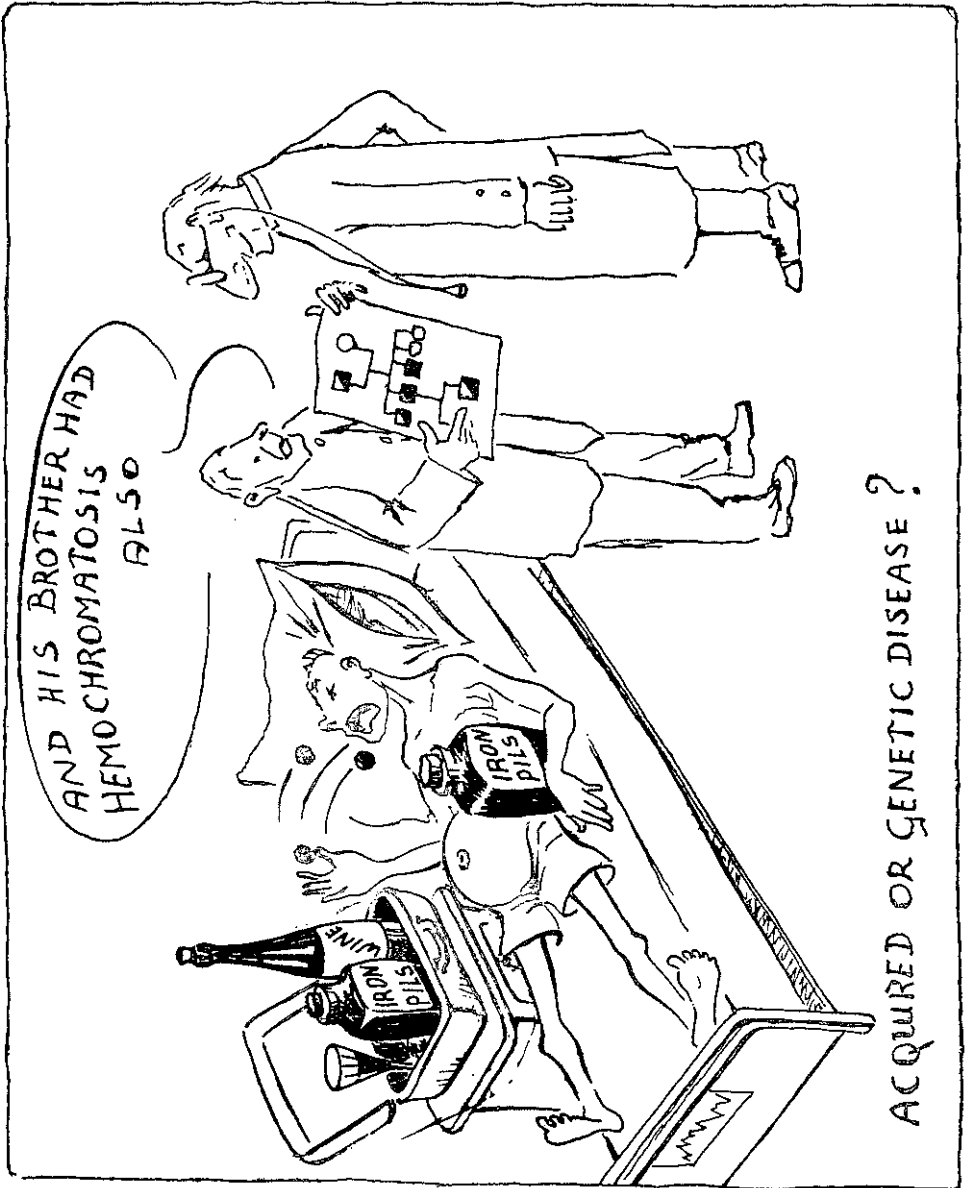
Het is dus niet duidelijk, of de ijzerstapeling na P.C.A. vaak voorkomt of zich onderscheidt van ijzerstapeling bij levercirrhose (175). Indien de ijzerstapeling het gevolg is van het aanleggen van de P.C.A., dan blijft de pathogenese duister.

c. Hepatitis.

Er bestaan slechts enkele casuïstische mededelingen waarbij haemochromatose ontstond in het verloop van een hepatitis (155, 241, 356, 454).

Overtuigend zijn deze publicaties niet. Pirart e.a. (356) beschreven een 48-jarige man. Op grond van het bestaan van icterus, gestoorde flocculatieproeven, verhoogde retentie van BSP en een vergrote, bij laparoscopie rose gekleurde lever werd gedacht aan hepatitis. Later ontstond diabetes, bronskleur van de huid en hypogonadisme. Bij obductie werd een macronodulaire levercirrhose gevonden met ijzerstapeling in de cellen van Kupffer, bijnieren en pancreas. IJzerstapeling voor het ontstaan van hepatitis is, door het ontbreken van een leverbiopsie, niet uitgesloten.

Klion en Schaffner (241) beschreven een patiënt met een aplastische anaemie en ijzerstapeling in de hepatocyten. Na behandeling met bloedtransfusies ontstond bij de 2e leverbiopsie het beeld van hepatitis, dat later overging in chronisch actieve hepatitis. Hier bestond de ijzerstapeling ten dele reeds voor het ontstaan van de hepatitis. Urban (45) beschreef een patiënt met chronisch actieve hepatitis en een gecompenseerde haemolytische anaemie. Over afzetting van haemosiderine in de leverbiopsieën wordt niets vermeld. Bij obductie wordt een atrophische lever met macronodulaire bouw gevonden. Er bestond ijzer in lever en pancreas. Gardiol e.a. (155) beschreven een patiënt die 11 maanden na een hepatitis overleed in coma hepaticum. Bij de eerste leverbiopsie was weinig, bij de tweede veel haemosiderine aanwezig in de hepatocyten. De ijzerresorptie was verhoogd. Bij obductie werd een atrophische micronodulaire levercirrhose gevonden met ijzerstapeling in de lever, het pancreas en de endocriene organen. Het totale kwantitatief bepaalde ijzergehalte van de lever was 1300 mg, veel lager dan bij I.H.



Met toestemming van Dr. Norman, D. Grace, Lemuel Shattuck Hospital, Boston.

I. 5 AETIOLOGIE.

De aetiologie van I.H. is niet bekend. Er zijn géén argumenten om aan te nemen, dat de aetiologie van I.H. te maken heeft met het bestaan van diabetes, bijnierinsufficiëntie, haemolyse, verminderde excretie van ijzer of stapeling van koper, zink of lood (300).

In 1927 opperde Sheldon (411) de veronderstelling dat I.H. een „inborn error of metabolism” was. In 1935 vond Sheldon (412) op een totaal van 311 patiënten met I.H., verzameld uit de literatuur, 14 maal familiair voorkomen. Sindsdien wordt de erfelijke basis voor het ontstaan van I.H. algemeen aanvaard. De argumenten voor deze hypothese zijn bestreden door Mc Donald (300). Mc Donald meent dat I.H. slechts een variant is van portale cirrhose en dat de ijzerstapeling het gevolg is van een hoog ijzergehalte in de voeding en van alcohol misbruik (299, 300, 303, 305). Daar zijn verhandelingen vaak worden geciteerd, moeten wij hier nader op ingaan.

Achtereenvolgens zullen wij trachten op drie belangrijke vragen antwoord te geven:

- a. Is I.H. een erfelijke ziekte of een variant van portale cirrhose?
- b. Wat is er bekend over het familiair voorkomen van I.H.?
- c. Wat is er bekend over het pathogenese van I.H.?

a. Is I.H. een erfelijke ziekte of een variant van portale cirrhose?

De argumenten voor erfelijkheid van I.H. en de tegenargumenten van McDonald zullen worden besproken.

1. In families met I.H. wordt géén andere oorzaak voor ijzerstapeling gevonden.

McDonald berekende dat in de omgeving van Boston, waar alcoholisme vaak voorkomt, in het verloop van 20 jaar, 12 gram ijzer uit wijn kon worden geresorbeerd (303). Hij wijst er op dat in de publicaties over familiair voorkomen van I.H. oraal ijzergebruik, verhoogd ijzergehalte in de voeding en alcoholisme onvoldoende zijn uitgesloten. Tegen de kritiek van McDonald is aan te voeren:

- I.H. is beschreven bij geheelonthouders (117,271, 323,373, 485).
Excessief alcoholgebruik komt voor bij 30 à 50% van de patiënten met I.H. (140, 366, 375, 485).
- Onderzoek bij juveniele haemochromatose pleit ertegen.
Bij juveniele haemochromatose moet een verhoogd ijzergehalte in de voeding en/of alcoholisme eerder opvallen, dan bij de volwassen vorm. Bovendien is het grootste deel van het leven van patiënten met juveniele haemochromatose doorgebracht in het gezin van de ouders (85).
Het blijkt echter dat sommige gezinsleden, onder dezelfde milieufactoren, wel en andere niet aan I.H. lijden (7, 53, 91, 169, 346, 485).
- Powell (366) onderzocht familieleden van patiënten met I.H. en van patiënten met portale cirrhose.
Het bleek dat 7 van 56 familieleden van patiënten met I.H., maar geen van 31 familieleden van patiënten met portale cirrhose ijzerstapeling vertoonden. Bij 23 van de 53 familieleden van patiënten met I.H. bestond een pathologische DTPA-test. Dit was slechts bij 1 van de 31 familieleden van patiënten met portale cirrhose ($p < 0.01$) het geval. Verder bleek dat de helft van de propositi met I.H. veel alcohol gebruikte, maar afwijkingen in de ijzerstofwisseling kwamen bij familieleden van niet-alcoholische propositi met I.H. even vaak voor, als bij familieleden van alcoholische propositi met I.H.

2. SeFe en verzadigingspercentage van transferrine zijn vaak verhoogd bij asymptomatische familieleden van patienten met I.H. (91, 111, 117, 140, 148, 170, 361, 379).

McDonald (300) wijst erop dat het SeFe verhoogd kan zijn ondanks normale ijzervoorraad en dat I.H. kan voorkomen met normaal SeFe. Verder wijst hij op de vele factoren die de concentratie van SeFe beïnvloeden (zie hoofdstuk 1,6, A). Controle personen uit dezelfde omgeving met dezelfde dieetgewoonten ontbreken meestal in de bovenvermelde literatuur.

Bovendien wordt de bovengrens van SeFe bij normalen vaak te laag genomen.

Wat betreft genoemde punten is de kritiek van McDonald juist.

— Het reeds genoemde onderzoek van Powell (366) wijst uit dat SeFe verhoogd was bij 29.7% van familieleden van alcoholische haemochromatose-patienten, bij 32% van familieleden van niet-alcoholische haemochromatose-patienten en bij 0% van familieleden van patienten met portale cirrhose. Allen woonden in dezelfde streek.

3. Kleurbaar ijzer komt voor in de lever van asymptomatische familieleden van patienten met I.H.

(64, 122, 148, 170, 361, 485).

McDonald (300) vond dat bij ongeselecteerde obducties, vaak haemosiderine in de lever aanwezig is.

Het voorkomen van haemosiderine in de lever kan dan ook niet aangevoerd worden als argument voor de erfelijkheid van I.H. (zie hoofdstuk 1.6, G).

Het gaat er echter om welke graad van haemosiderine-afzetting wijst op ijzerstapeling. Alleen graad 3 en 4 histochemisch aangetoond ijzer wijst echter op een verhoogd, chemisch bepaald, ijzergehalte van de lever (zie hoofdstuk 1.6, G).

Enige voorbeelden verduidelijken dat bij familiale haemochromatose inderdaad een toename van haemosiderine in de lever voorkomt:

— Frey e.a. (148) beschreven een 55-jarige man met I.H. Zijn 27-jarige zoon had geen klachten en vertoonde een SeFe van 23 $\mu\text{mol/l}$. Het verslag van de leverbiopsie luidde: „diffuse deposition of iron throughout the parenchymal cells of the liver”. Pas na afname van in totaal 9.5 liter bloed ontstond anaemie.

— Johnson en Frey (224) beschreven een 62-jarige patient met I.H. Een van zijn kinderen en zijn broer ondergingen leverbiopsie. Hierbij werden grote hoeveelheden ijzerpigment in hepatocyten en cellen van Kupffer aangetoond.

— Lloyd e.a. (271) beschreven een 57-jarige vrouw met diabetes, hepatomegalie, donkere huid, verhoogd SeFe en een pathologische DTPA test. Een leverbiopsie werd niet verricht, aangezien bij microscopisch onderzoek van de huid haemosiderine werd aangetoond. Bij haar kinderen bestond graad 2 à 4 ijzerafzetting in de lever en een vergrote mobiliseerbare ijzervoorraad.

— Powell (366) vond bij 14 van 73 familieleden van patienten met I.H. graad 2 à 4 ijzerstapeling in de lever.

— Balcerzak e.a. (17) beschreven 3 patienten met I.H. Bij 6 van 12 broers en zusters bestond graad 3 of 4 ijzerstapeling in de lever. Bij 9 neven en nichten bestond graad 0 tot 2 ijzerafzetting, maar bij 4 was de ijzerresorptie verhoogd.

— Williams e.a. (485) onderzochten 46 familieleden van 16 patienten met I.H. Bij 28 (61%) van 46 familieleden werd kleurbaar ijzer in de lever aangetoond. Bij 6 van hen was ijzer alleen met de electronen-microscoop zichtbaar. Dezelfde auteurs vonden in 29% van ongeselecteerde leverbiopsieën kleurbaar ijzer (404).

— McDonald (303) heeft gesteld, dat in 59% van alcoholische leverziekten haemosiderine voorkomt: m.a.w. niet verschillend van de 61% die voor familieleden van patiënten met I.H. door Williams e.a. (485) wordt opgegeven. De kritiek van McDonald is echter onjuist, omdat Williams e.a. aangeven dat slechts 3 van de 46 familieleden teveel alcohol gebruikten.

4. De resorptie van ijzer is verhoogd bij patiënten met I.H.

(7, 53, 54, 348, 357) **en hun familieleden** (486, 487).

McDonald (303) stelt terecht dat de ijzerresorptie bij I.H. niet altijd verhoogd is (124). Men moet echter bedenken dat:

— Met de toen gebruikte technieken alleen een forse toename van de ijzerresorptie meetbaar was (373).

— Het meten van de ijzerretentie met de Whole Body Counter was vroeger niet mogelijk (zie blz. 52). De ijzerretentie is bij I.H. wel verhoogd (48, 142a, 371).

— De ijzerresorptie wordt geremd bij vergrote ijzervoorraad. Bij patiënten met I.H. met een normale ijzerresorptie ontstaat een verhoogde ijzerresorptie na aderlatingen (358, 486).

McDonald stelt dat ook bij normalen de ijzerresorptie nog maanden na het staken van aderlatingen verhoogd blijft. Bij patiënten met I.H. blijft de ijzerresorptie nog jaren verhoogd nadat Hb en SeFe normaal geworden zijn en zelfs nadat de ijzervoorraad wéér licht vergroot was (486).

5. Familieleden van patiënten met I.H. scheiden meer ijzer in de urine uit na toediening van chelaatvormers dan familieleden van patiënten met levercirrhose (366).

McDonald (303) stelt dat het onderscheid tussen I.H. en levercirrhose onduidelijk is en dat afwijkende dieetgewoonten in beide groepen niet gedetailleerd in het onderzoek van Powell (366) worden vermeld.

— Powell geeft echter aan dat de groep met I.H. verschilde van de groep cirrhose in mobiliseerbare ijzervoorraad en gradering van ijzer in de lever.

— Powell schrijft letterlijk: „relatives and patients were closely interrogated about present and past sources of excess dietary iron, alcohol intake, and physiological and pathological blood loss”. Uit niets blijkt dat er verschillen bestaan tussen familieleden in beide groepen.

6. Het klinisch beeld van I.H. is anders dan van portale cirrhose.

McDonald (300) komt tot de konklusie dat er géén klinische of histologische verschillen bestaan tussen I.H. en portale cirrhose. Volgens hem is I.H. synoniem met banale portale cirrhose, die gepaard gaat met ijzerstapeling. Er zijn inderdaad overeenkomsten, maar ook verschillen tussen beide ziektebeelden (zie tabel I. 8). Enkele van deze verschillen zijn:

— diabetes komt bij I.H. i.t.t. portale cirrhose vaker voor en kon meestal slechts geregeld worden met behulp van insuline.

— testesatrofie is bij I.H. meestal het gevolg van hypofyse insufficiëntie en bij portale cirrhose het gevolg van de ernst van de stoornis in leverfuncties.

— een klinisch beeld als de juveniele haemochromatose komt niet voor bij portale cirrhose.

— subjectieve en objectieve verbeteringen door aderlatingen treedt op bij I.H., maar niet bij portale cirrhose (174).

7. IJzerstapeling veroorzaakt weefselbeschadiging.

De meeste auteurs nemen aan dat er bij I.H. een erfelijk bepaald defect bestaat in de regulatie van de ijzerresorptie. Door de verhoogde resorptie van ijzer ontstaat ijzerstapeling en ten gevolge van ijzerstapeling fibrose van parenchymateuse organen. Pas dan wordt I.H. klinisch manifest.

McDonald (300) wijst erop dat het niet gelukt is om na orale of parenterale toediening van ijzer bij mens of proefdier een op I.H. gelijkend ziektebeeld te verwekken. Het is begrijpelijk waarom het niet gelukt is bij het proefdier haemochromatose te veroorzaken. Bij orale toediening moet deze, naar analogie met het verloop bij I.H., jarenlang plaats vinden, de follow up in deze onderzoeken is niet lang genoeg geweest (85).

IJzer, parenteraal toegediend, wordt opgeslagen in het R.E.S. Langzaam treedt redistributie van ijzer op naar de parenchymcellen van de lever (85). Het is mogelijk dat ijzer in het R.E.S. niet schadelijk is, maar wel in parenchymcellen. De laatste jaren zijn er aanwijzingen gevonden die het aannemelijk maken dat ijzer wel degelijk schadelijk is:

— bij de Bantoe-Siderose bestaat een relatie tussen het ijzergehalte van de lever en de ernst van de fibrose (214). Bij een leverijzergehalte boven 2% drooggewicht, vergelijkbaar met leverijzergehalte bij I.H. (412), bestaat bijna altijd fibrose (55).

— Vervolgbiopsieën bij kinderen met thalassaemie tonen dat, ten gevolge van bloedtransfusies, aanvankelijk een hoog ijzergehalte van de lever met fibrose bestaat, maar dat enige jaren later pas progressieve fibrose en cirrhose ontstaat (388). Deze progressie ontbrak bij kinderen met thalassaemie die tevens behandeld werden met Desferal® (388). Niet alleen de kwantiteit, maar ook de duur van ijzerstapeling speelt een rol. Dit zou kunnen verklaren, waarom bij transfusiesiderose zelden levercirrhose wordt gevonden. Bij aplastische anaemie overlijdt de patient vaak eerder aan andere factoren, dan aan de gevolgen van ijzerstapeling (29).

— Vrij recent is het Lisboa (268) gelukt om bij honden een op I.H. gelijkend beeld te veroorzaken, door parenterale toediening van ijzer. Dit onderzoek moet echter ons inziens door verder onderzoek bevestigd worden, vanwege de lange reeks mislukkingen die vroegere onderzoekers hebben meegemaakt.

— In 1976 bepaalden Peters en Seymour (347a) ijzer en lysosomale enzymen in leverbiopsieën bij normalen, patienten met cirrhose, patienten met I.H. en patienten met thalassaemie en secundaire haemochromatose. Er bestond géén verschil tussen normalen en patienten met cirrhose. Bij patienten met primaire of secundaire haemochromatose was de activiteit van lysosomale enzymen verhoogd. Tevens was de fragiliteit van de lysosomen toegenomen bij ijzerstapeling.

De schrijvers suggereren dat ijzerstapeling de lysosomale membraan van de levercel beschadigt. Hierdoor komen lysosomale enzymen in het cytoplasma vrij en ontstaat weefselbeschadiging.

— Aderlatingen veroorzaken objectieve verbetering bij I.H. (zie hoofdstuk 1,7).

8. De incidentie van familiair voorkomen is hoog bij I.H.

McDonald (300) stelde dat zelfs als men aanneemt dat de diagnose in alle gevallen van I.H., vermeld in de literatuur, vaststaat de incidentie van familiair voorkomen slechts 1 à 2% is. Dit houdt, volgens

McDonald, in dat erfelijkheid bij slechts een kleine minderheid van de gevallen een rol van betekenis speelt. Dit is echter géén sterk argument omdat in de oudere literatuur niet of nauwelijks gezocht werd naar familiair voorkomen. Door toenemend gebruik van bepalingen van SeFe en van ijzeruitscheiding in de urine na toediening van chelaatvormers, wordt bij 25 à 50% van directe familieleden van patienten met I.H. een afwijking in de ijzerstofwisseling gevonden (373).

Samenvattend blijkt dat de genoemde 8 argumenten voor de rol, die erfelijkheid speelt bij I.H., steekhoudend zijn. De kritiek van McDonald heeft de tekortkomingen van vele onderzoeken aangetoond, maar de stelling dat I.H. slechts een variant van portale cirrhose is, is niet houdbaar.

b. Wat is er bekend over familiair voorkomen van I.H.?

Uit het voorgaande blijkt dat familiair voorkomen van I.H. vaak beschreven is. Wanneer men in de literatuur het antwoord tracht te vinden op vragen over de incidentie of over de wijze van overerving van I.H., dan blijken de volgende problemen te bestaan:

1. I.H. wordt meestal pas ontdekt wanneer de patient ouder is dan 40 jaar (140). De ouders zijn dan vaak reeds overleden en de kinderen te jong om ijzerstapeling aan te tonen of uit te sluiten.
2. Het klinisch beeld is niet bewijzend voor I.H. Histologische bevestiging door leverbiopsie of obductie ontbreekt meestal.
3. Bij de interpretatie van bepaling van SeFe, cheleerbare ijzervoorraad en kleurbaar ijzer in leverweefsel, moet rekening gehouden worden met vele variabelen (zie hoofdstuk I.6).

Wij zullen desondanks trachten de volgende vragen te beantwoorden:

1. Wat is bekend over het voorkomen van I.H. bij ouders en kinderen?
2. Wat is bekend over het voorkomen van I.H. bij kinderen van hetzelfde ouderpaar?
3. Wat is bekend over het familiair voorkomen bij juveniele haemochromatose ?

ad 1. Meestal wordt in de literatuur niets vermeld over de ouders (49, 94, 194, 224, 232, 251, 255, 256, 293, 335, 353, 479). Vaak waren de ouders reeds aan andere ziekten overleden (110, 151, 271, 272, 281, 389, 456).

Soms blijkt een van de symptomen van I.H. bij de ouders aanwezig te zijn:

- donkere verkleuring van de huid bij ouders van patienten met I.H. wordt soms vermeld zonder verder onderzoek (151, 197, 255, 346, 438).
- Bothwell e.a. (54) vonden bij de moeder van een patient met I.H. driemaal een SeFe boven $36 \mu\text{mol/l}$, maar de leverbiopsie leverde geen afwijkingen op. Bij de moeder van een andere patient met I.H. werd hepatomegalie en diabetes ontdekt, maar weer leverde de leverbiopsie géén aanwijzingen op voor I.H.

Alleen histologisch bewezen I.H. bij ouder(s) en kind(eren) geeft zekerheid (zie hoofdstuk I). Hiervan bestaan slechts enkele voorbeelden:

- Pirart en Carpent (354) beschreven een 43-jarige dochter van een patiente met I.H. Zij vertoonde hyperpigmentatie van de huid en verhoogd SeFe. De leverbiopsie toonde ijzerstapeling zonder cirrhose.
- Liot (266) beschreef een 19-jarig meisje, dat overleed aan tetanus. Bij

obductie werd een vergrote en roestbruin gekleurde lever gevonden. Bij microscopisch onderzoek werd alleen in de lever massale ijzerafzetting gevonden zonder cirrhose. Haar 46-jarige vader vertoonde melanodermie, hepatomegalie, insufficiëntia cordis en verhoogd SeFe. Leverbiopsie mislukte, maar in de huidbiopsie kon haemosiderine worden aangetoond. Deze patient overleed 4 jaar later in coma hepaticum. Bij obductie werd massale ijzerstapeling, cirrhose en carcinoom in de lever gevonden.

— Dreyfus e.a. (122) vonden bij de zoon van een patient met I.H. in de leverbiopsie ijzerstapeling zonder cirrhose.

— Frey e.a. (148) beschreven een 55-jarige propositus met I.H., bij wie in totaal 71 liter bloed was afgenomen. Zijn 71-jarige vader overleed onverwachts. Bij obductie werd in de lever ijzerstapeling, cirrhose en primair levercarcinoom gevonden. De 27-jarige zoon van de propositus vertoonde, ondanks normaal SeFe, ijzerstapeling in het leverpunctaat.

— Balcerzak e.a. (17) beschreven 3 families met I.H. Bij een 37-jarige propositus van een van deze families werd een hepatosplenomegalie en diabetes aangetoond. Deze patient overleed aan insufficiëntia cordis en gramnegatieve sepsis. Bij obductie toonde de lever het beeld van graad IV ijzerstapeling met cirrhose.

Bij zijn 74-jarige vader werd, ondanks een normaal SeFe (15 μ mol/l), leverbiopsie verricht. Er bleek graad III ijzerstapeling te bestaan.

— Ross e.a. (392) beschreven 2 families met I.H. Bij de 52-jarige propositus van een van deze families werd fibrose + graad IV ijzerstapeling aangetoond in het leverpunctaat. Bij 2 dochters bestond graad III ijzerafzetting in de lever, zonder fibrose.

— In dit proefschrift komt histologisch bewezen I.H. voor bij patient K II,16, diens vader (K I,4) en oom (K I,6).

Histologisch bewezen haemochromatose en haemosiderose bij ouder(s) en kind(eren) is dus zelden in de literatuur beschreven. Het voorkomen van I.H. bij ouder en kind wordt vaak aangevoerd als argument door dominante overerving. Wij menen dat de literatuurgegevens zo onvolledig zijn dat er géén definitieve konklusie uit getrokken kan worden.

ad 2. Histologisch bewezen haemochromatose of haemosiderose is vaak beschreven bij kinderen van het zelfde ouderpaar (17, 54, 117, 137, 148, 169, 170, 181, 197, 224, 234, 254, 256, 281, 289, 355, 366; 389, 392, 438, 485).

Bij dominante overerving mag men verwachten dat 50% van de kinderen is aangedaan. De penetrantie zal bij jonge personen en bij vrouwen lager zijn, omdat de ziekte dan vaak nog latent is. In het algemeen gaat het in de bovenvermelde literatuur om kleine families, waarbij ijzerstapeling bij zogenaamd normale familieleden, onvoldoende is uitgesloten. Laten wij ons daarom beperken tot de belangrijkste publicaties:

— Williams e.a. (485) vonden dat 34 (74%) van 46 familieleden van patienten met I.H., ijzer in het leverpunctaat vertoonden. Zij trokken hieruit de konklusie dat bij I.H. sprake zou zijn van „intermediate inheritance”. Dat wil zeggen dat beide ouders heterozygoot zijn, 25% van de kinderen homozygoot en 50% van de kinderen heterozygoot is. Wanneer men uitgaat van meer recente gegevens over de relatie tussen het histochemisch en chemisch ijzergehalte van de lever, dan komt men bij bestudering van de publicatie van Williams e.a. tot een andere konklusie (zie hoofdstuk I,6 G).

Williams e.a. vonden bij 1 persoon graad IV, bij 3 personen graad III, bij 9

personen graad II, bij 15 personen graad I en bij 18 personen graad 0 haemosiderine afzetting in de lever. Het is nu bekend dat alleen graad III en IV overeenkomt met een verhoogd en graad 0 tot I overeenkomt met een normaal ijzergehalte van de lever (zie blz. 59). In het onderzoek van Williams e.a. komt dus een verhoogd ijzergehalte van de lever (III en IV) voor bij 9% en een normaal ijzergehalte van de lever (graad 0-I) bij 72% van de familieleden. Onze konklusie is dat het onderzoek van Williams e.a. eerder op recessieve erfgang wijst.

— Powell (366) vond op grond van DTPA test en leverbiopsie bij 12.5% van kinderen van hetzelfde ouderpaar, een sterk vergrote en bij 28% een licht vergrote ijzervoorraad.

Aangezien een geringe toename van de ijzervoorraad mogelijk niet door de DTPA test aangetoond wordt, durfde Powell géén definitief oordeel te vellen over de erfgang bij I.H., maar het aantal personen met een vergrote ijzervoorraad was te klein om „intermediaire inheritance” aan te nemen.

Bepalingen van SeFe zijn verricht bij honderden familieleden van patienten met I.H. (54, 111, 137, 140, 209, 224, 254, 318, 355, 366, 402, 424, 456). Men vindt bij familieleden van patienten met I.H. zo vaak een verhoogd SeFe dat hierin een argument voor dominante erfgang bij I.H. wordt gevonden. Wanneer men voorbij gaat aan de vele variabelen van SeFe-bepalingen, dan blijft de belangrijke vraag, wanneer men mag spreken van verhoogd SeFe. Als bovengrens van SeFe bij normalen houden wij hiervoor, evenals Dreyfus e.a. (122), Pirart en Gatez (353) en Ploem (360), 35 $\mu\text{mol/l}$ aan (zie blz. 54). In de literatuur wordt de bovengrens van SeFe bij normalen vaak lager genomen. Zo vindt men als bovengrens van SeFe voor normalen bij Bothwell (54) en Felts (137) 27 $\mu\text{mol/l}$, bij Lange (254) 28 $\mu\text{mol/l}$ en bij Sinniah (423) 30 $\mu\text{mol/l}$.

Debré e.a. (111) vonden bij 15 van 30 zonen van patienten met I.H., boven de leeftijd van 15 jaar een SeFe boven 35 $\mu\text{mol/l}$: in overeenstemming met wat men bij dominante erfgang zou verwachten. Saddy en Feingold (398) bepaalden SeFe en DFO test bij 142 familieleden van 58 patienten met I.H. en kwamen op grond van de volgende gegevens tot de konklusie dat bij I.H. sprake is van recessieve erfgang.

— 25% van de kinderen vertoonden een sterk vergrote ijzervoorraad.

— er bestonden in de families twee populaties met respectievelijk sterk vergrote („homozygoten”) en licht vergrote ijzervoorraad („heterozygoten”). Het gemiddelde van SeFe en onverzadigde ijzerbindingscapaciteit van familieleden lag tussen de waarden die bij patienten met I.H. en normalen gevonden werden.

— Consanguiniteit tussen ouders van patienten met I.H. kwam 5x vaker voor dan statistisch te verwachten viel.

ad. 3. Genetisch onderzoek bij juveniele haemochromatose heeft het voordeel dat de kans op verwisseling met secundaire haemochromatose gering is en dat de ouders meestal nog in leven zijn. Het blijkt echter dat de ouders van patienten met juveniele haemochromatose meestal niet onderzocht zijn. Uit de publicaties, waarin dit wel gebeurd is, blijkt dat de ouders gezond zijn en/of vrijwel altijd een normaal SeFe vertonen (54, 96, 169, 170, 204, 229, 259, 263, 274, 332, 392, 397, 435). Soms zijn de ouders familie van elkaar (259, 332,

475). Deze gegevens zouden kunnen wijzen op recessieve erfgang bij juveniele haemochromatose (111, 137, 252, 255, 274, 392). De vaker voorkomende vorm van haemochromatose, die zich op oudere leeftijd manifesteert, zou dan op dominante wijze erfelijk zijn (137, 392). Tegen deze hypothese is het volgende aan te voeren:

- In diverse publicaties is ongeveer de helft van broers of zusters van patienten met juveniele haemochromatose aangedaan (54, 346, 438, 475). In andere publicaties is een kleiner gedeelte aangedaan (117, 137, 209, 392).
- Consanguiniteit is ook beschreven tussen ouders van oudere patienten met I.H. (110,181).
- Bij ouders van patienten met de „volwassen vorm” van I.H., komt haemochromatose ook zeiden voor.

Ons inziens wordt het afwijkend klinisch beeld en verloop bij juveniele haemochromatose eerder verklaard door excessief versnelde ijzerstapeling, dan door het bestaan van recessieve erfgang (7, 169).

Samenvattend: hoewel I.H. erfelijk is, is het niet duidelijk of er sprake is van dominante of recessieve erfgang. Het is mogelijk dat beide vormen voorkomen (403). Er zijn onvoldoende argumenten om een recessieve erfgang aan te nemen bij juveniele haemochromatose. Het is niet duidelijk of personen met een licht vergrote ijzervoorraad heterozygoten zijn of homozygoten, die nog in het latente stadium verkeren (373). Milieufactoren als oraal ijzergebruik, maar vooral alcoholisme kunnen de stapeling van ijzer versnellen en de interpretatie van genetische gegevens beïnvloeden. Verwacht mag worden, dat de kennis over de erfelijkheid bij I.H. pas verdiept wordt, wanneer de fundamentele stoornis in de ijzerstofwisseling aangetoond kan worden (175, 373, 403).

C Wat is er bekend over de pathogenese van I.H.?

In het voorgaande hebben wij gezien, dat dieetgewoonten (b.v. alcoholisme) slechts van secundair belang zijn bij de pathogenese van I.H. Ondanks veel onderzoek, is het niet duidelijk, op welk niveau de regulatie van de ijzerstofwisseling bij I.H. gestoord is.

Inleiding:

Het lichaam van de man bevat bijna 4 gram ijzer; 2.5 gram ijzer (67%) in haemoglobine; 1 gram ijzer (27%) in ferritine en haemosiderine; 0.13 gram ijzer (3.5%) in myoglobine. Kleine hoeveelheden ijzer komen voor in de labiele ijzervoorraad, enzymen en transferrine. De ijzervoorraad bevindt zich in het R.E.S. van lever, milt en beenmerg, in de vorm van ongeveer gelijke hoeveelheden ferritine en haemosiderine.

FERRITINE heeft een eiwit-schaal (apoferritine) en een kern die een wisselend aantal Fe-oxide-fosfaat moleculen bevat (220, 328). Toevoeging van ijzer induceert de synthese van apoferritine. Ferritine komt in vrijwel alle cellen van het menselijk lichaam voor. IJzer wordt aan of mogelijk binnen de celmembranen losgemaakt van transferrine en gebonden aan een of meer drager-eiwitten. Vanuit deze drager-eiwitten wordt ijzer afgezet in mitochondriën of bij ijzeroverschot in ferritine. De belangrijkste rol van ferritine is vermoedelijk detoxificatie en opslag van anorganisch ijzer. Nieuw is het aantonen van isoferritinen (125, 126). Door toepassing van speciale technieken werden verschillende ferritinen geïsoleerd, die onderling verschilden in de structuur van

apoferritine. Deze isoferritinen vertonen een orgaanspecifiek profiel (374). Bij I.H. bleek het orgaanspecifieke patroon van isoferritine in hart, pancreas en nier verdwenen te zijn en vervangen door het voor de lever karakteristieke patroon van lever-ferritine (374). Later bleek bij een verworven ziekte als de Bantoe siderose en bij ijzerstapeling bij de rat, hetzelfde fenomeen op te treden. De organen van een met aderlatingen behandelde patient met I.H., vertoonden weer een normaal isoferritine patroon (376). Het abnormale isoferritine patroon, gevonden bij onbehandelde I.H., lijkt dus eerder het gevolg dan de oorzaak van ijzerstapeling (376).

HAEMOSIDERINE is in tegenstelling tot ferritine, niet oplosbaar in water en heterogener van samenstelling. Mogelijk ontstaat haemosiderine door oxydatie van ferritine. Haemosiderine geeft ijzer moeilijker af dan ferritine (192).

TRANSFERRINE is een beta-globuline met een molecuulmassa van 76.000. Transferrine speelt een belangrijke rol bij opname, transport en afgifte van ijzer. Immunologisch bepaald transferrine is verlaagd bij I.H. (43).

Hierdoor is het verzadigings-percentages van transferrine verhoogd en wordt ijzer gemakkelijk aan weefsels en vooral aan de lever afgegeven. Het is bekend dat de synthese van transferrine afneemt bij toename van de ijzervoorraad (320). Het is waarschijnlijker dat het lage transferrinegehalte bij I.H. het gevolg en niet de oorzaak van de toegenomen ijzervoorraad is (76, 175).

Factoren die de ijzer-resorptie in de darm beïnvloeden:

Het verlies van ijzer via huid, urine en faeces is zéér beperkt en kleiner dan 1 mg. per dag (98, 177, 294). Bij de gezonde mens bestaat evenwicht tussen ijzerresorptie en ijzerverlies. Algemeen wordt aangenomen, dat de ijzerstapeling bij I.H. veroorzaakt wordt door verhoogde resorptie van ijzer uit de voeding (28, 85, 175, 373). Voor een uitgebreider overzicht over de enterale resorptie van ijzer moge verwezen worden naar Boender (47), Jacobs (219), Turnbull (450) en de Vet (464). In dit proefschrift zullen wij ons beperken tot die factoren, die een rol spelen in de regulatie van de ijzerresorptie en tevens een rol zouden kunnen spelen bij de pathogenese van I.H. Deze factoren kunnen verdeeld worden in intraluminale factoren, mucosa factoren en parenterale factoren.

I. Intraluminale factoren.

Vertering, pH en voedselbestanddelen spelen een rol bij het vrijmaken en in oplossing houden van voedselijzer. Door een aantal onderzoekers zijn in het maagsap stoffen gevonden, die de ijzerresorptie beïnvloeden. Davis e.a. (109) vonden in maagsap een glucoproteïne, gastroferrine genoemd, dat in staat zou zijn ijzer in onoplosbare vorm te houden en zo de resorptie van ijzer zou remmen. Bij ijzergebreks-anaemie (275) en I.H. (276) zou een tekort aan gastroferrine bestaan en dus de resorptie van ijzer toenemen. Deze bevindingen zijn echter door later onderzoek niet bevestigd (217, 450, 497). Jacobs e.a. (219) vonden in maagsap een andere hoogmoleculaire eiwitverbinding, mogelijk een mucoproteïne, dat ijzerzouten zelfs bij neutrale pH in oplossing houdt en de ijzerresorptie juist verbetert. Aangezien het ijzerbindend vermogen van maagsap bij normalen niet verschilt bij dat van patienten met ijzergebreks-anaemie of I.H. moet dit mucoproteïne eerder beschouwd worden als transporteiwit dan als een faktor die de ijzerresorptie reguleert (219).

Taylor e.a. (439) toonden bij katten en Kinney e.a. (243) bij honden aan dat onderbinding van de ductus pancreaticus het ijzergehalte van de lever doet toenemen. Bij patienten met chronische pancreatitis

wordt soms wel (400, 443), soms géén (18, 235, 324) verhoogde resorptie van ijzer gevonden.

Balcerzak e.a. (18) verklaren de verhoogde ijzerresorptie die soms bij chronische pancreatitis gevonden wordt door gelijktijdig bestaan van ijzertekort of leverziekte. Het is mogelijk dat bicarbonaat, voorkomend in pancreassap, de ijzerresorptie remt door de vorming van onoplosbare ijzerverbindingen bij alkalische pH (175). Het volume van pancreassap is verhoogd en het bicarbonaatgehalte verlaagd bij patienten met I.H. na stimulatie met secretine (422). Na behandeling met aderlatingen wordt de afwijkende samenstelling van pancreassap normaal (422, 468). Wij hebben ook hier eerder te maken met een gevolg en niet met een oorzaak van ijzerstapeling.

De rol van gal bij de pathogenese van I.H. is evenmin duidelijk. De Vet (464) vond bij ijzertekort een hoge concentratie van lactoferrine, een ander ijzerbindend eiwit, in duodenaal vocht en bij ijzerstapeling een lage concentratie van lactoferrine in het duodenaalvocht. Toegevoegd lactoferrine remt de ijzerresorptie bij normalen, maar niet bij I.H. Volgens De Vet (464) zou bij I.H. sprake zijn van een abnormale resorptie voor ijzer in de mucosacel, die niet door lactoferrine of ferritine geblokkeerd kan worden.

Er zijn dus onvoldoende argumenten om de verhoogde ijzerresorptie bij I.H. te verklaren door intraluminaire factoren.

2. Mucosa factoren.

Oraal toegediend, radioactief gemerkt, ijzer wordt gedeeltelijk geresorbeerd en is binnen twee uur in het bloed aantoonbaar (186). Een gedeelte van het resorbeerde ijzer wordt uitgescheiden via afgestoten darmepitheel. Onder retentie van ijzer wordt verstaan de hoeveelheid geresorbeerd ijzer verminderd met het gedeelte daarvan, dat in de weken volgend op de toediening van orale ijzerdosis, weer in de faeces wordt aangetroffen (47).

Bij I.H. is de resorptie van ijzer normaal of licht verhoogd (7, 53, 54, 348, 357). Boender en Verloop (48), Flendrig e.a. (142a) en Powell e.a. (371), toonden aan dat de retentie van ijzer verhoogd is bij I.H. Dit wil dus zeggen dat bij I.H. het gedeelte van oraal toegediend ijzer, dat ongeveer 14 dagen later met afgestoten mucosacellen wordt „uitgescheiden”, kleiner is dan bij normalen.

Dit is in overeenstemming met de vondst van Crosby (98) en Astaldi e.a. (14), dat er bij I.H. weinig ferritine zichtbaar is in de mucosa van het jejunum.

Bij éénmalige toediening van radioactief ijzer aan normalen, wordt een gedeelte hiervan opgenomen over de celmembraan aan de lumenzijde van de mucosacel en gebonden aan dragereiwitten. Vanuit dit ijzertransport-systeem wordt ijzer vervoerd naar de serosazijde van de celmembraan van de mucosacel en overgedragen aan transferrine. Vanuit het ijzertransport-systeem wordt een gedeelte van ijzer overgedragen aan mitochondriën en een gedeelte aan ferritine (219). Bij I.H. zou ijzer in het transport-systeem van de mucosacel moeilijk aan ferritine kunnen worden afgegeven. Men weet te weinig van de intra-cellulaire ijzerstofwisseling om uit te maken of dit het gevolg is van een enzymatisch defect, onvermogen tot inductie van apo-ferritine of afwijkend ferritine.

3. Parenterale factoren.

De ijzervoorraad en de snelheid van erythropoïese beïnvloeden de resorptie van ijzer. De resorptie van ijzer kan dalen, wanneer de ijzervoorraad groter is dan normaal, ondanks normaal serumijzer (358). Het is niet bekend, hoe de informatie over de grootte van de ijzervoorraad of de snelheid van erythropoïese naar de darmmucosa wordt overgebracht. Na behandeling van I.H. door aderlatingen is de ijzerresorptie verhoogd ondanks hoog serumijzer en licht vergrote ijzervoorraad.

Samenvatting: men kan zich de pathogenese van I.H. als volgt voorstellen. Er bestaat een erfelijk defect in de regulatie van de enterale ijzerresorptie. Door een nog onbekende stoornis in de mucosacel wordt méér ijzer geresorbeerd en gereteneerd dan nodig is voor het vullen van de ijzerdepôts. Tengevolge hiervan stijgt het verzadigingspercentage van transferrine en wordt meer ijzer dan normaal afgegeven aan de parenchymcellen van de lever. Hierdoor ontstaat een toename van het ijzergehalte van de lever: haemosiderose of „pre-cirrhotische haemochromatose”. Dit stadium is reversibel door aderlatingen. Wanneer het ijzergehalte in de lever toeneemt, wordt leverweefsel beschadigd (door vrijkomen van lysosomale enzymen?). Bij toename van het lever-ijzergehalte boven 1 à 2% droog gewicht, ontstaat fibrose en tenslotte cirrhose van de lever: haemochromatose. Pas daarna ontstaat ijzerstapeling in andere organen. Sommige weefsels, zoals schildklier, bijschildklier en bijnier zouden goed bestand zijn tegen ijzerafzetting. Andere parenchymateuze organen, zoals hart, hypofyse en pancreas zouden minder goed bestand zijn tegen ijzerafzetting en vertonen in wisselende mate verlies aan functie. Insufficiëntia cordis, testisatrofie en diabetes zijn het gevolg. Bij de beschadiging van weefsels spelen zowel de hoeveelheid ijzer, als de snelheid waarmee het proces van ijzerstapeling zich afspeelt een rol. Alcohol versnelt bovenstaande processen.

I. 6. METHODEN OM VERGROTE IJZERVORRAAD AAN TE TONEN.

Bij verdenking op I.H. of bij onderzoek van familieleden van patienten met I.H. is het van belang, op niet-invasieve en betrouwbare wijze personen te selecteren voor leverbiopsie.

Achtereenvolgend worden enige methoden besproken die gebruikt worden om de ijzervoorraad te schatten:

- a serumijzer en totale ijzerbindingscapaciteit
- b desferrioxamine test
- c diaethyleentriamino penta acetaat test
- d serum ferritine
- e huidbiopsie
- f sternumpunctaat
- g leverpunctaat
- h mobiliseerbare ijzervoorraad

I. 6. a Serumijzer en totale ijzerbindingscapaciteit

Serumijzer (SeFe) is gebonden aan transferrine en, in geringe mate, ook aan albumine en andere eiwitten (499).

De concentratie van SeFe ligt bij normale volwassenen tussen 11 en 36 $\mu\text{mol/l}$ (202, 383, 492). Bij de interpretatie van een uitslag van een SeFe bepaling moet rekening gehouden worden met de volgende punten:

1. Geslacht van de patient. SeFe is voor mannen gemiddeld 22 en voor vrouwen gemiddeld 16 $\mu\text{mol/l}$ (202, 383). Bij vrouwen daalt SeFe 2 à 3 dagen voor de menses en blijft lager dan normaal tot 2 à 3 dagen na de menses (500).
2. SeFe, bepaald bij dezelfde persoon, kan op achtereenvolgende dagen 30% verschillen (383, 490).
3. Dag- nachtrhytmie. SeFe is bij normalen 's morgens hoger dan 's avonds (144, 187, 383, 424, 459). Bij I.H. is dit dag- nachtrhytmie van SeFe afwezig (140, 201, 383, 429) of gering (424). Bloed voor bepaling van SeFe dient dus op een vast uur te worden afgenomen.
4. Relatie tussen SeFe en ijzervoorraad. Hoewel SeFe bij ijzertekort in het algemeen laag en bij ijzerstapeling hoog is, bestaat er geen lineair verband tussen de hoogte van SeFe en de grootte van de ijzervoorraad (480).
5. Verhoogd SeFe bij normale ijzervoorraad. Dit kan voorkomen bij orale of parenterale toediening van ijzer, gebruik van anticonceptiva, levercelverval, alcoholgebruik en gestoorde incorporatie van ijzer in de erythrocyt, zoals voorkomt bij sideroachrestische anaemie (483).
6. Normaal SeFe bij vergrote ijzervoorraad. SeFe kan normaal zijn bij I.H. (100,483).

De totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC) ligt bij normale volwassenen tussen 45 en 77 $\mu\text{mol/l}$ (56, 163). De TIJBC vertoont bij toename van de ijzervoorraad een geringe daling (480). Bij levercirrhose daalt het transferrinegehalte in het serum (414) en dus ook de TIJBC. Zelfs als het SeFe normaal blijft, stijgt dan het verzadigingspercentage van „transferrine”. Bij de diagnostiek van ijzerstapelingsziekten biedt de berekening van het verzadigingspercentage van „transferrine” weinig voordelen boven bepaling van SeFe.

Samenvatting: de bepaling van SeFe is een nuttige en eenvoudige screeningsmethode voor ijzerstapeling. Bij de interpretatie van uitslagen van een SeFe bepaling moet echter rekening gehouden worden met vele variabelen.

I. 6. b Desferrioxamine test (DFO test)

De basale uitscheiding van ijzer in de urine is bij normale volwassenen kleiner dan $1.8 \mu\text{mol}/24$ uur (102, 360, 363). IJzer is gebonden aan transferrine en passeert de glomerulusemembraan niet. Bij patiënten met ijzerstapeling is de ijzeruitscheiding in de urine dan ook niet verhoogd (77, 102, 391, 470). Als men de ijzeruitscheiding in de urine wil verhogen, dan kan men gebruik maken van chelaatvormende stoffen.

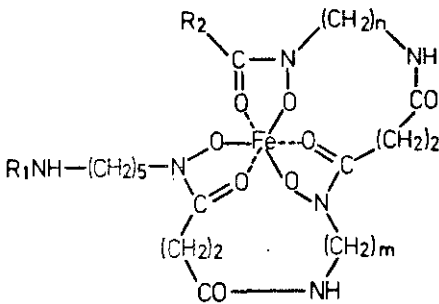


Fig. I. 2 Structuurformule van ferrioxamines.

Bickel e.a. (40) isoleerden uit schimmelcultures ijzerbevattende stoffen, die zij siderochromen noemden. Sommige siderochromen bevorderen de groei van bacteriën en worden sideraminen genoemd. Eén van deze sideraminen is het ferrioxamine (zie figuur I. 2). Wanneer uit ferrioxamine het ijzer verwijderd wordt, dan ontstaat de ijzerchelaatvormende stof desferrioxamine (DFO).

Na parenterale toediening van DFO neemt de ijzeruitscheiding in de urine toe. Ondanks veel onderzoek is de bron van het door DFO gecheleerde en in de urine uitgescheiden ijzer niet met zekerheid bekend. Verwezen moge worden naar het proefschrift van Bobeck-Rutsaert (46).

Er is een goede correlatie tussen de door DFO veroorzaakte ijzeruitscheiding in de urine en het ijzergehalte van de lever (19, 87, 191, 199, 362, 391). DFO wordt daarom vaak gebruikt om een vergrote ijzervoorraad aan te tonen. In dit proefschrift zullen wij ons beperken tot de literatuur die betrekking heeft op de volgende twee punten:

1. interpretatie van de DFO test.
2. resultaten van de DFO test bij normalen, patiënten met levercirrhose en patiënten met I.H.

1. Interpretatie van de DFO test.

De door DFO veroorzaakte ijzeruitscheiding in de urine wordt uitgedrukt als $\mu\text{mol Fe}$ per 6 of 24 uur (zie hoofdstuk II. 1). Bij de interpretatie moet met de volgende punten rekening gehouden worden:

- a. Dosering van DFO. Volgens de meeste auteurs (199, 211) bestaat er een „dose-response” relatie tussen de dosering van DFO en de door DFO veroorzaakte ijzeruitscheiding in de urine tot een totale dosering van 1800 mg (2.6 mmol) DFO. Volgens Hedenberg is dosering van DFO per kg lichaamsgewicht te verkiezen boven een vaste dosering van DFO (199). In ons onderzoek is gebruik gemaakt van een vaste dosis DFO omdat het niet zinvol leek halverwege het onderzoek hiervan af te wijken. Intramusculaire toediening geeft dezelfde resultaten als intraveneuze (199).

b. Verzamelperiode van de urine. Een verzamelperiode van 6 uur, gebruikelijk in de duitse literatuur (495), moet ontraden worden omdat een aanzienlijk deel van met 59-Fe gemerkt DFO later in de urine wordt uitgescheiden en de kans op verzamelfouten groter is bij korte verzamelperioden (199, 360).

c. Reproduceerbaarheid van de DFO test. Deze wordt voor normalen opgegeven als 13.7% (362) en 16.1% (423) en voor patienten met ijzerstapeling als 57% (423).

d. Samenstelling van de controle-groep. Controle-personen mogen niet lijden aan een ziekte die de ijzervoorraad beïnvloedt. De DFO test geeft bij vrouwen lagere waarden dan bij mannen (199).

e. Verhoogde DFO test bij normale ijzervoorraad. Bij pernicieuze anaemie, haemolytische anaemie en levercelverval kan de DFO test verhoogd zijn bij normale ijzervoorraad (24, 199, 278, 360).

2. Resultaten van de DFO test bij normalen, patienten met levercirrhose en patienten met I.H.

Tabel I. 9. De ijzeruitscheiding in 24 uren urine na intramusculaire toediening van 1000 mg DFO bij normalen, patienten met levercirrhose en patienten met haemochromatose.

Auteurs	Normalen ⁺	Levercirrhose ⁺	Haemochromatose ⁺
Albahary (5)	<63 (n= 6)	<140 (n= 8)	263 (35.8-411.7) (n= 7)
Balcerzak e.a. (19)	15 (10.4-22.9) (n=12)	(11.5-215.8) (n= 3)	202 (155-303.7) (n= 4)
Mühler (321)	16 (3.6-35.8) (n=15)		172 (53.7-322.2) (n= 8)
Pinon Selles (352)		13 (0-28,6) (n= 7)	128 (45.8-393.8) (n= 9)
Ploem (360)	14 (8.9-18.4) (n=20 mannen) 10 (7.2-14.3) (n=10 vrouwen)	23 (21.5-26.8) (n= 3)	122 (103.8-152.2) (n= 3)
Quina, Rocha (382)	16 ±5.2 (n=16)	39 ±18.6 (n=31)	
Singh (423)	18 (3.0-18.4) (n=21)		128 (32.2-304.3) (n=16)
Walsh e.a. (471)	13 (3.6-32.2) (n=26)	102 (35.8-340.1) (n=10)	175 (53.7-537.0) (n= 7)

⁺ gemiddelde en uiterste waarden of standaarddeviatie van de ijzeruitscheiding in 24 uren urine ($\mu\text{mol}/24$ uur).

Het blijkt, dat de uitkomsten van de DFO test, die in de literatuur voor boven vermelde 3 groepen gegeven worden, moeilijk te vergelijken zijn. Vrijwel altijd is de methode voor bepaling van ijzer in de urine verschillend. Veelal is ook de dosering van DFO en de verzameltijd van de urine verschillend. In dit proefschrift werd, in navolging van Ploem (360), DFO toegediend in een dosering van 1000 mg en daarna de urine verzameld gedurende 24 uur. In tabel I, 9 staan de resultaten vermeld, waarbij de DFO test op dezelfde wijze werd uitgevoerd.

Uit deze gegevens kan opgemaakt worden:

- dat de bovengrens van de DFO test bij normalen ligt tussen 18 à 36 $\mu\text{mol Fe}$ per 24 uur.
- dat een normale DFO test I.H. uitsluit.
- dat patiënten met levercirrhose door middel van de DFO test niet altijd te onderscheiden zijn van patiënten met I.H.

I. 6. c Diaethyleentriamino penta acetaat test (DTPA test).

DTPA heeft een minder sterke affiniteit voor ijzer dan DFO. Verder moet DTPA toegediend worden via een intraveneus infuus omdat intramusculaire injectie pijnlijk is. Bij poliklinisch onderzoek van grotere groepen zoals familieleden van patiënten met I.H. stuit toediening van DTPA via intraveneus infuus op grotere praktische bezwaren dan intramusculaire toediening van DFO.

DTPA heeft echter ook enige voordelen boven DFO. DTPA wordt binnen 6 uur na intraveneuze toediening volledig en in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden (28, 430). DTPA wordt niet via de gal uitgescheiden en treedt de intracellulaire ruimte niet binnen (28). Hierdoor is de reproduceerbaarheid beter en is de DTPA test bij levercelverval minder vaak gestoord dan de DFO test (26, 138).

Er bestaat een goede correlatie tussen de DTPA test en het ijzergehalte van de lever (25).

De correlatie tussen de DTPA test met het ijzergehalte van de lever is volgens sommige auteurs beter (25,26,138), volgens andere gelijk (211) of slechter (191) dan de correlatie tussen de DFO test met het ijzergehalte van de lever.

Als bovengrens van de DTPA test bij normalen wordt 4.3 (25), 4.5 (470), 5.0 (367), 5.4 (191) en 30.4 (5) $\mu\text{mol Fe}$ per 6 uren urine aan-gegeven. Meestal wordt 1000 mg DTPA toegediend via een isotoon zoutinfuus met een looptijd van 1 uur. Daarna wordt de urine gedurende 6 uur verzameld.

I. 6. d Serum ferritine

In 1972 werd door Addison e.a. (4) en door Jacobs e.a. (218) een radio-immunologische methode ontwikkeld die gevoelig genoeg was om de kleine concentratie ferritine in het serum betrouwbaar te bepalen. De bovengrens van serum ferritine voor normale mannen is 180 à 300 ng/ml en voor normale vrouwen 100 à 143 ng/ml (95, 221, 267, 381, 473). Serum ferritine is laag bij ijzergebreksanaemie

(95, 218, 418) en hoog bij I.H. (30, 95, 221, 267, 381) en transfusiesiderose (261). Serum ferritine vertoont een kwantitatieve relatie met de mobiliseerbare ijzervoorraad (472), met ijzer in beenmerg (267) en lever (261). Men verwachtte dan ook dat bepaling van ferritine in het serum de van vele variabelen afhankelijke bepalingen van SeFe en de omslachtige DFO en DTPA test zou vervangen bij familieonderzoek van patienten met I.H. (381). In de toekomst zal verder onderzoek moeten uitmaken wat de waarde is van de bepaling van serum ferritine bij personen met „latente haemochromatose”.

Wands e.a. (473) toonden aan, dat serum ferritine bij 18 familieleden van 2 patienten met I.H. géén correlatie vertoonde met SeFe, leverijzer en mobiliseerbare ijzervoorraad. Crosby (101) trok hieruit de conclusie dat serum ferritine niet voldeed aan de hooggespannen verwachtingen. Powell en Halliday (378) vonden, dat alle propositi en 20% van hun familieleden een verhoogd serum ferritine vertoonden en dat er wel een goede correlatie met de ijzervoorraad bestond.

I. 6. e Huidbiopsie

Voordat percutane leverbiopsie toegepast werd, was onderzoek op haemosiderine in de huidbiopsie één van de weinige methoden om de diagnose haemochromatose durante vitam aannemelijk te maken. Bij I.H. is echter vaak geen haemosiderine in de huid aantoonbaar (136,140). De huidbiopsie is voor de diagnostiek bij I.H. van weinig waarde en wordt zelfs in overzichtsartikelen niet meer genoemd (28, 175).

I. 6. f Sternumpunctaat

Onderzoek op haemosiderine in beenmerguitstrijkjes is een eenvoudige methode om een indruk te krijgen van de ijzervoorraad (384). Bij normalen bestaat er een relatie tussen het ijzergehalte van lever en dat van beenmerg, maar er bestaat een grote individuele spreiding (480).

Haemosiderine in het sternumpunctaat sluit ijzergebrek uit (38), maar wijst echter niet zonder meer op ijzerstapeling. Het onderscheid tussen normale en vergrote ijzervoorraad op grond van onderzoek van kleurbaar ijzer in beenmerguitstrijkjes is moeilijk (28). Haemosiderine is niet altijd aantoonbaar in het beenmerg van patienten met I.H. (38, 140, 298, 412). Valberg e.a. (460) toonden aan, dat reaccumulatie van ijzer na het staken van aderlatingen bij I.H. eerst plaats vindt in de parenchymcellen van de lever en pas later in het beenmerg. Het ligt voor de hand, dat bij beginnende ijzerstapeling, zoals bij asymptomatische familieleden, kleurbaar ijzer in het sternumpunctaat ook vaak zal ontbreken.

Vermoedelijk is ijzer pas in een laat stadium in het natuurlijk verloop van de ziekte aantoonbaar in het sternumpunctaat van patienten met I.H.

Onderzoek naar haemosiderine in beenmerg kan nuttig zijn bij de differentiaal diagnose van ijzerstapelingsziekten. Nixon en Olson (330) vonden, dat fijnkorrelig haemosiderine voorkwam bij verhoogde ijzerutilisatie zoals bij haemolytische anaemie of bij haemochromatose en dat grofkorrelig haemosiderine in het beenmerg voorkwam bij verlaagde ijzerutilisatie zoals bij refractaire anaemie of bij levercirrhose.

I. 6. g Leverpunctaat

Het grootste deel van de ijzervoorraad bevindt zich in de lever. De aanwezigheid van haemosiderine in de hepatocyt werd vroeger gezien als een pathologisch fenomeen en als teken van ijzerstapeling (233, 290). Het vóórkomen van haemosiderine in de lever van familieleden van patienten met I.H. werd beschouwd als een argument voor de erfelijkheid van I.H. (zie blz. 44).

MacDonald vond echter bij 40 à 80% van ongeselecteerde leverbiopsieën of obducties haemosiderine in de lever. Hij trok de waarde van het aantonen van haemosiderine in de lever als argument voor de erfelijkheid van I.H. in twijfel (300).

In deze controverse is meer klaarheid gekomen door de chemische bepaling van ijzer in de lever (27, 29, 135a, 149, 170, 210, 319, 467, 481). Ondanks de verschillen in de gradering van haemosiderine bij histochemisch onderzoek (zie blz. 65) en in de methoden ter bepaling van het ijzergehalte van de lever kunnen uit bovenstaande publicaties de volgende conclusies worden getrokken:

1. graad 0 en I haemosiderine afzetting komt overeen met een normaal of verlaagd ijzergehalte van de lever.
2. graad II haemosiderine afzetting komt overeen met een normaal of licht verhoogd ijzergehalte van de lever. De aanwezigheid van kleurbaar ijzer in leverweefsel is dus een normale bevinding en verdient niet de term haemosiderose.
3. graad III en IV haemosiderine afzetting komt overeen met een verhoogd ijzergehalte van de lever.
4. bij I.H. wordt altijd graad III of IV haemosiderine afzetting gevonden.

Het ijzergehalte van de lever bij I.H. is altijd hoger dan 18 mmol/100 gram droog gewicht, d.w.z. hoger dan 1% droog gewicht (412). Het ijzergehalte van de lever bij levercirrhose is zelden hoger dan 1% droog gewicht. Aangezien er bij levercirrhose vaak atrophie en bij I.H. juist hypertrophie van de lever bestaat, is het totale ijzergehalte van de lever bij I.H. hoger.

Bij interpretatie van een uitslag van het ijzergehalte in leverpunctaten moet rekening gehouden worden met:

1. normaalwaarden. Voor de bovengrens van het leverijzergehalte bij mannen wordt 2.44 (27), 2.81 (319), 3.1 (135a) en 4.06 (480) mmol/100 gram droog gewicht opgegeven. Volgens de meeste auteurs (27, 86, 319), met uitzondering van Weinfeld (480), verschilt het leverijzergehalte van de man niet met dat van de postmenopausale vrouw. Vrouwen voor de menopauze hebben een lager ijzergehalte (27, 86, 135a, 319). Leeftijd heeft geen invloed op het ijzergehalte van de lever bij de man (86).
2. geografische verschillen in leverijzergehalte. Charlton e.a. (86) bepaalden het ijzergehalte in de lever van bijna 4000 patienten, afkomstig uit 14 verschillende landen. Alleen bij de Bantoes bleek het leverijzergehalte sterk verhoogd te zijn, maar ook in westerse landen bleken er verschillen te zijn.

I. 6. h Mobiliseerbare ijzervoorraad

De totale hoeveelheid ijzer die via wekelijkse aderlatingen onttrokken wordt, gecorrigeerd voor de daling van de haematocriet en de ver-

sterkte resorptie van ijzer uit de darm, is een maat voor de totale ijzervoorraad en wordt mobiliseerbare ijzervoorraad genoemd. Op deze wijze heeft men de mobiliseerbare ijzervoorraad bij de man geschat op 600 à 900 mg en bij de vrouw op 210 à 250 mg (198, 468). De bepaling van de mobiliseerbare ijzervoorraad is de enige methode om tijdens het leven de totale ijzervoorraad te bepalen (468). Bovendien komt de op deze manier bepaalde ijzervoorraad ongeveer overeen met de radioactief bepaalde en met de cheleerbare ijzervoorraad. Een nadeel is, dat men pas na minstens 10 wekelijks toegepaste aderlatingen weet, of de ijzervoorraad vergroot is. Voor de diagnostiek bij ijzerstapelingsziekten is deze bepaling van de mobiliseerbare ijzervoorraad dan ook van weinig belang. Ter bevestiging van I.H. is het een dankbare methode, die bovendien nuttig kan zijn voor de differentiaaldiagnose ten opzichte van levercirrhose met ijzerstapelning.

I. 7. BEHANDELING VAN IDIOPATHISCHE HAEMOCHROMATOSE

Bespreking van de symptomatische behandeling van portale hypertensie, hypogonadisme, diabetes en insufficiëntia cordis valt buiten het bestek van dit proefschrift.

De specifieke behandeling van I.H. bestaat uit verwijdering van overtollig ijzer uit het lichaam. Dit kan geschieden door aderlatingen of door injecties met ijzerchelaatvormende stoffen, zoals desferrioxamine.

a. Aderlatingen

In 1942 namen Balfour e.a. (21) voor het eerst een patient met I.H. bloed af als poging, hem te genezen. Het resultaat was onbevredigend. De totale hoeveelheid bloed, die afgenomen werd, was ook maar gering; bovendien leed de patient aan primair levercarcinoom.

In 1949 beschreven Finch (139) en Davis en Arrowsmith (108) de eerste successen van de aderlatingstherapie, later door andere auteurs bevestigd (107, 143, 265, 292, 312, 373, 482, 489).

In genoemde onderzoeken ontbreken controlegroepen, d.w.z. patienten met I.H. die op andere wijze dan met aderlatingen werden behandeld. Er is geen enkel prospectief onderzoek over de waarde van aderlatingen bij de behandeling van I.H. Wat wij hierover weten berust op retrospectief onderzoek met alle tekortkomingen vandiën.

In 1969 verrichten Williams e.a. (480) een onderzoek, waarbij 19 onbehandelde patienten uit de periode 1939-1960 vergeleken worden met 40 patienten met I.H., die in de periode van 1950-1965 door bloedafname „ontijzerd” waren. Uit het onderzoek van Williams e.a. bleek, dat de gemiddelde overlevingsduur van de behandelde groep 8.2 jaar en van de onbehandelde groep 4.9 jaar was. Lever- en miltvergroting verdwenen bij de meeste patienten tijdens aderlatingen.

Leverproeven werden bij 17 van 20 behandelde patienten normaal. Bij herhaling van de leverbiopsie na bloedafname bleven fibrose of cirrhose echter meestal onveranderd.

Het ontstaan van primair levercarcinoom of gewrichtsklachten kon door aderlatingen niet voorkomen worden. Bij een derde van de patienten met I.H. en diabetes daalde de insuline-behoefte. De insufficiëntie van de gonaden bleef bestaan. In een soortgelijk, retrospectief onderzoek komen Powell e.a. (372) tot dezelfde conclusies.

Er zijn 6 goed gedocumenteerde ziektegeschiedenissen beschreven, waarbij na jarenlange behandeling met aderlatingen de levercirrhose verdwenen zou zijn (244, 356, 369, 482). Men bedenke echter, dat macronodulaire levercirrhose bij leverbiopsie gemist kan worden.

Naar analogie van het zeldzaam voorkomen van I.H. bij menstruerende vrouwen mag verwacht worden, dat bloedafname bij asymptomatische familieleden met een vergrote ijzervoorraad het manifest worden van I.H. voorkomt (373).

Voor de praktijk van het aderlaten zijn de volgende punten van belang:

1. verkrijg zekerheid omtrent de diagnose door leverbiopsie en schatting van de ijzervoorraad (zie hoofdstuk I. 6).

2. voorkom het ontstaan van anaemie tijdens aderlatingen door regelmatig het Hb en/of Ht te bepalen. Gedurende de eerste weken van aderlatingen komt een geringe daling van het Hb vaak voor (136). Dit is géén reden met de aderlatingen op te houden. Pas na enige weken ontstaat er evenwicht tussen bloedafname en bloedaanmaak (97).

3. meestal is het afnemen van 500 ml bloed per week voldoende. Hiermede onttrekt men in één jaar 13 gram ijzer aan de ijzerdepots. Wanneer men aanneemt, dat de maximale resorptie van ijzer uit de voeding toeneemt tot 3 mg per dag (364), dan is het netto ijzerverlies ongeveer 12 gram per jaar.

Aangezien de totale ijzervoorraad bij I.H. 20 à 60 gram bedraagt (140), moet men 2 à 5 jaar doorgaan met bloedafname. Reïfusie van plasma is zelden nodig (265), maar dient te geschieden als het gehalte aan plasma eiwit daalt (136).

4. tijdens de periode van aderlatingen begint het SeFe langzaam te dalen en de TIJBC te stijgen. Pas later ontstaat anaemie (136).

Wanneer men op het moment van daling van het SeFe, maar nog voordat het Hb daalt, een leverbiopsie verricht, dan blijkt, dat de ijzerstapeling in de lever nog niet verdwenen is (44). Block e.a. spreken van „pseudo-iron deficient state”. Men neemt aan, dat tijdens aderlatingen ijzer gemakkelijker gemobiliseerd wordt uit recent afgezet haemosiderine, maar moeilijker uit eerder afgezet haemosiderine (407). Om dezelfde reden is normalisering van de DFO test géén argument, met de aderlatingen op te houden (zie patient K II,16).

Men dient met aderlatingen door te gaan totdat er anaemie ontstaat met een Hb van bijvoorbeeld 6.8 mmol/l of een Ht van 35 l/l. Dan pas mag men aannemen, dat de ijzervoorraad genormaliseerd is.

5. de aderlatingen moeten hervat worden, wanneer de ijzervoorraad weer belangrijk is toegenomen. Een eenvoudige berekening leert, dat dit langzaam geschiedt: in een jaar wordt $360 \times 3 \text{ mg} = 1080 \text{ mg}$ ijzer geresorbeerd. Dit komt ongeveer overeen met de afname van 500 ml bloed om de 3 maanden. Vrij snel na het staken stijgt het SeFe en de DFO test, terwijl de hoeveelheid reserve-ijzer nog nauwelijks is toegenomen en het serum ferritine normaal is (30).

6. blijkt, dat het SeFe reeds enige weken tot maanden na het begin van de aderlatingen daalt, dan moeten de volgende mogelijkheden overwogen worden:

- de diagnose is fout
- er bestaat een intercurrente infectie (136)
- er ontstaat een primair levercarcinoom (zie blz. 20).

b. Desferrioxamine

De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van 1000 mg desferrioxamine (DFO of Desferal®) is bij patienten met I.H. 10 à 20 mg per dag, of geëxtrapoleerd 3.5 à 7 gram ijzer per jaar, maar neemt af met de vermindering van de ijzervoorraad. Behandeling met DFO is dus minder effectief dan aderlatingen. Intramusculaire injecties van DFO zijn pijnlijk en kostbaar.

Injecties van DFO zijn daarom alleen geïndiceerd, wanneer bloedafname niet mogelijk is.

Bij decompensatio cordis kan men twee maal per week 500 ml bloed afnemen in combinatie met DFO injecties, om in korte tijd zoveel mogelijk ijzer uit het lichaam te verwijderen.

Aan patienten met haemochromatose of haemosiderose dient het gebruik van alcohol ontraden te worden (zie blz. 50). Bij deficiente voeding of megaloblastaire anaemie verdient het voorschrijven van foliumzuur overweging (zie blz. 31).

I. 8 PROGNOSE

Hoewel er geen prospectief onderzoek verricht is en de gegevens ontleend worden aan vergelijking van series vóór 1950, dus voordat aderlatingen werden toegepast, met latere series lijkt de prognose van idiopathische haemochromatose de laatste jaren verbeterd te zijn. Uit het reeds vermelde onderzoek van Williams e.a. (489) blijkt dat de gemiddelde overlevingsduur van onbehandelde patienten met haemochromatose 4.9 jaar en van patienten met haemochromatose die behandeld werden met aderlatingen 8.2 jaar was. Powell e.a. (368) komen in een soortgelijk, retrospectief onderzoek tot dezelfde conclusie. Bovendien bleek uit dit onderzoek van Powell (368) en uit het prospectieve onderzoek van Grace en Greenberg (174) dat de prognose van alcoholische levercirrhose met ijzerstapeling niet verbeterde onder invloed van aderlatingen.

Men bedenke echter dat de diagnostiek gelijktijdig verbeterd is en de diagnose, vooral ook door familie-onderzoek, vaak eerder gesteld wordt.

Het onderzoek van Williams e.a. (489), verricht in het Kings college hospital in Londen, is recent uitgebreid tot 85 met aderlatingen behandelde en 26 onbehandelde patienten met I.H. (50). Na correctie voor leeftijd en de aanwezigheid van complicaties bleek de levensverwachting voor elk jaar, tot 15 jaar na het stellen van de diagnose, beter te zijn in de behandelde groep.

De belangrijkste doodsoorzaak bij behandelde patienten met haemochromatose is het primair levercarcinoom.

Het is aannemelijk dat aderlatingen, toegepast voordat levercirrhose bestaat (bijvoorbeeld bij asymptotische familieleden met haemosiderose), de prognose verder zal verbeteren. Het is mogelijk, maar niet bewezen, dat aderlatingen in het precirrhotische stadium het ontstaan van primair levercarcinoom kan voorkomen.

Bij jeugdige patienten met haemochromatose zijn cardiale complicaties de belangrijkste doodsoorzaak (zie hoofdstuk I, k).

II EIGEN ONDERZOEK

Bij drie families met haemochromatose werd de ijzerstofwisseling onderzocht. Hier volgt de beschrijving van de toegepaste technieken.

II. 1 Methoden

Bij patienten met idiopathische haemochromatose, hun familieleden en controle personen (zie II, 1 c) werd een aantal bepalingen verricht om de haematologische, hepatologische en endocrinologische status vast te leggen (Tabellen II. 5, II. 6 en II. 7).

In dit hoofdstuk zullen de volgende punten besproken worden;

II. 1. a Bepaling van ijzer in leverweefsel en in urine.

II. 1. b Uitvoering van de DTPA- en DFO test.

II. 1. c Samenstelling van controle groepen.

II. 1. a Bepaling van ijzer in leverweefsel en in urine.

Leverweefsel werd bij patienten met I.H. en hun hiervoor in aanmerking komende familieleden verkregen met de Menghini- of met de trucut-naald. Bij een aantal, overigens gezonde personen, die wegens galstenen cholecystectomie ondergingen werd tijdens operatie een wigbiopsie uit de lever* genomen (zie blz. 67). Deze biopsien dienden als controle.

Het leverweefsel werd schoon gespoeld van bloed met ijzervrije, isotone zoutoplossing. De helft van het leverweefsel werd gefixeerd in Tellyesnickij vloeistof (135a) voor microscopisch onderzoek en o.a. kleuring volgens Perls (135a). De gradering van kleurbaar ijzer in de lever was als volgt;

graad 0 : geen haemosiderine

graad I : haemosiderine in enkele hepatocyten

graad II : haemosiderine in perifere gedeelten van het leverkwabje

graad III : haemosiderine in perifere en centrale gedeelten van leverkwabje

graad IV : haemosiderine in vrijwel alle hepatocyten

De gradering van haemosiderine in de lever werd door drie patholoog-anatomen, onafhankelijk van elkaar, verricht**. Bij deze gradering werd alleen rekening gehouden met haemosiderine in hepatocyten.

De andere helft van het leverweefsel werd in ijzervrij glaswerk gedroogd bij 110°C tot constant gewicht. Daarna werd 1 à 2 mg weefsel tot 0.01 mg nauwkeurig gewogen. Dan werd aan het gedroogde leverweefsel 0.2 ml perchloorzuur 70% (W/V) toegevoegd en verhit tot

* onze dank voor het verrichten van de chirurgische leverbiopsieën gaat uit naar J. van Eyck en Dr. F. Vaas.

** Dr. A. Blok, A. S. Jacobs en Dr. A. K. Vos zijn wij erkentelijk voor de beoordeling van de leverbiopsieën.

de oplossing helder en kleurloos was. Na afkoeling werd dubbel gedistilleerd water toegevoegd tot een volume van 3 ml. Uit deze oplossing werd 1.0 ml gepipetteerd in een pyrex glazen buis. Hier aan werd 0.1 ml 0.1 M HCl (H⁺), 0.1 ml 10 mM K₂S₂O₈ (S₂O₈²⁻) en 0.5 ml 5M KCNS(CNS⁻) toegevoegd. Deze oplossing werd krachtig geschud met 0.4 ml methyl isobutyl keton (MIBK) op een vortex mixer. Na centrifugeren (2000 toeren/minuut) gedurende 3 minuten werd 3 ml van de MIBK laag in een andere buis gepipetteerd en de extractie met MIBK herhaald. De extinctie van de MIBK oplossing (0.6 ml) werd bij 500 nm gemeten in microcuvetten. Voor de standaard oplossing werd 1 ml van een oplossing van 60 μmol Fe/l gebruikt waaraan 0.2 ml perchloorzuur 70% (W/V) en 1.8 ml aquabidest was toegevoegd. Als blanco werd 1 ml van 3 ml dubbel gedistilleerd water gebruikt waaraan 0.2 ml perchloorzuur was toegevoegd. Berekening;

$$\frac{\text{Ext.biopsie-Ext.blanco} \cdot 60 \cdot 100}{\text{Ext.standaard-Ext.blanco} \cdot \text{gewicht (mg)}} = \text{mmol Fe/100 g droog gewicht.}$$

Als de extincties groter waren dan 1, werden de oplossingen 10x verdund en een standaard oplossing van 40 μmol Fe/l gebruikt.

Alle bepalingen werden in duplo uitgevoerd. De variatiecoëfficiënt van deze bepalingen is 11% bij een leverijzergehalte beneden 3 mmol Fe/100 g d.g. en 8% bij een leverijzergehalte boven 3 mmol Fe/100 g d.g.

II. 1. b **Uitvoering van de DTPA- en DFO test.**

De uitvoering van DTPA test was als volgt. Na lediging van de blaas werd intraveneus 500 mg DTPA toegediend, opgelost in 500 ml isotone zoutoplossing. De inlooptijd was 1 uur. Gedurende 6 uur, gerekend vanaf het begin van de toediening van DTPA, werd urine verzameld in een ijzervrije fles.

De uitvoering van de DFO test was als volgt. Na lediging van de blaas werd intramusculair 1000 mg DFO toegediend. Daarna werd gedurende 24 uur de urine verzameld in een ijzervrije fles. Daar DTPA slechts kort werkt, werd de DTPA test één dag vóór de DFO test verricht. Daar de DTPA- en DFO test gestoord zijn bij gestoorde nierfunctie werden deze proeven alleen verricht bij personen met een normaal gehalte van creatinine in het serum. Personen met haematurie werden eveneens uitgesloten.

De bepaling van ijzer in de urine na toediening van DTPA of DFO geschiedde op identieke wijze als de bepaling van ijzer in leverweefsel, maar nu in drooggedampte urine.

II. 1. c **Samenstelling van controle groepen.**

Het is noodzakelijk uit te gaan van een groep controle personen met een normaal ijzergehalte van de lever. Hiervoor dienden 33, overigens gezonde, patiënten die cholecystectomie ondergingen (controle groep I). Hierbij werd uit de koepel van de rechter leverkwab een wigbiopsie genomen. Vóór de cholecystectomie werd bij deze controle groep I bepaald: Hb, SeFe, TIJBC en de door DTPA en DFO

Tabel II. 1 Hb, SeFe, TIJBC, verzadigingspercentage van transferrine (Tf), DTPA test, DFO test en ijzergehalte in de lever van controle personen.

Controle groepen	Hb mmol/l	SeFe μ mol/l	TIJBC μ mol/l	Verzadigings-% Tf	DTPA test μ mol Fe/6 uur	DFO test μ mol Fe/24 uur	Leverijzergehalte mmol/100 g d.g.
groep 1, a (n=12)	9.0 \pm 0.8	21.2 \pm 6.0	65 \pm 9.7	35.9 \pm 9.7	1.34 \pm 0.95	20.6 \pm 6.1	1.30 \pm 0.66
groep 1, b (n=12)	8.9 \pm 0.6	20.7 \pm 6.3	58.4 \pm 6.8	32.7 \pm 11.3	0.82 \pm 0.49	19.9 \pm 6.1	1.96 \pm 0.66
groep 1, c (n= 9)	10.1 \pm 0.9	20.5 \pm 7.6	58.7 \pm 6.3	34.8 \pm 14.2	1.04 \pm 0.21	21.3 \pm 3.2	1.73 \pm 0.74
groep II, a (n=10)	9.3 \pm 0.7	20.5 \pm 6.4	66.6 \pm 7.2	30.9 \pm 9.0	—,—	17.8 \pm 5.8	—,—
groep II, b (n=10)	10.0 \pm 0.7	20.8 \pm 4.3	62.7 \pm 3.7	33.7 \pm 7.5	—,—	20.8 \pm 5.8	—,—
Groep I (n=33)	9.3 \pm 0.7	20.8 \pm 7.6	60.9 \pm 7.2	34.4 \pm 11.7	1.11 \pm 0.88	20.3 \pm 5.0	1.64 \pm 0.77
groep II (n=20)	9.6 \pm 0.7	20.7 \pm 5.3	64.6 \pm 5.3	32.3 \pm 8.2	—,—	19.3 \pm 5.8	—,—

veroorzaakte ijzeruitscheiding in de urine. Uitgesloten werden patienten waarbij;

- anaemie bestond.
- de nierfunctie gestoord was of haematurie bestond.
- later bij microscopisch onderzoek van het leverbiopt histologische afwijkingen bleken te bestaan.

De controle groep I werd verdeeld in drie groepen;

- controle groep I. a: 12 vrouwen vóór de menopauze. Leeftijd 32 ± 8 jaar.
- controle groep I. b: 12 vrouwen na de menopauze. Leeftijd 59 ± 9 jaar.
- controle groep I. c: 9 mannen. Leeftijd 52 ± 17 jaar.

Bij acute infecties kunnen veranderingen optreden in het serum-ijzer en bij chronische infecties vermindering van de ijzervoorraad (480). Daarom werd een tweede controle groep gebruikt bestaande uit gezonde vrijwilligers. Deze groep bestond uit 10 vrouwen (controle groep II. a) en 10 mannen (controle groep II. b). In deze controle groep werd uiteraard geen leverbiopsie of DTPA test verricht. De resultaten staan vermeld in Tabel II. 1.

Het blijkt dat er geen significante verschillen bestaan tussen controle groep I en II wat betreft SeFe, TIJBC en DFO test. Het is dus aannemelijk dat de ijzervoorraad niet beïnvloed wordt door de aanwezigheid van galstenen of cholecystitis.

Statistische berekeningen werden bij binomiale verdeling verricht met de Student T test. Bij skew deviation werd gebruik gemaakt van de toets van Wilcoxon.

II. 2 PATIENTEN

In de periode van 1971 tot 1974 onderzochten wij 3 families met idiopathische haemochromatose.

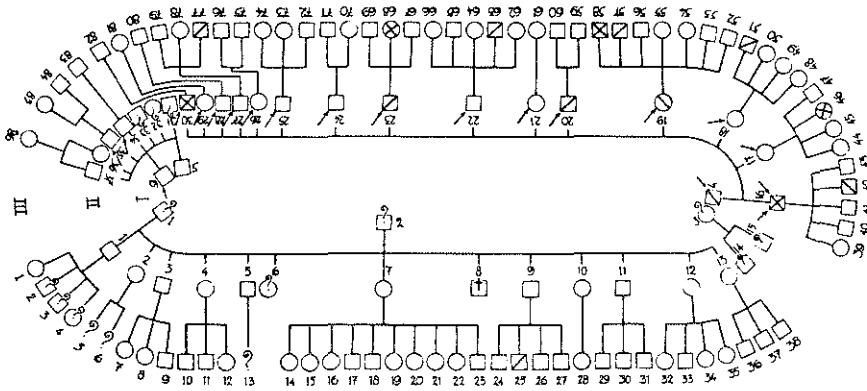


Fig. II.1 Stamboom van de familie K. propositus. man, vrouw. of leverbiopsie verricht. of verhoogd SeFe. of verhoogde DFO test.

De propositus van de familie K. was een 57-jarige man (K II,16), waarbij diabetes mellitus en hepatomegalie werd gevonden. Het bleek dat zijn vader en diens broer leden aan haemochromatose. Bij 112 personen van de familie K. werd SeFe en de TIJBC bepaald. Bij 27 personen werd tevens een DFO test verricht en bij 18 personen werd leverweefsel onderzocht. In deze familie werden 3 personen met haemochromatose en 6 personen met haemosiderose gevonden (fig. II. 1 en fig. II. 12).

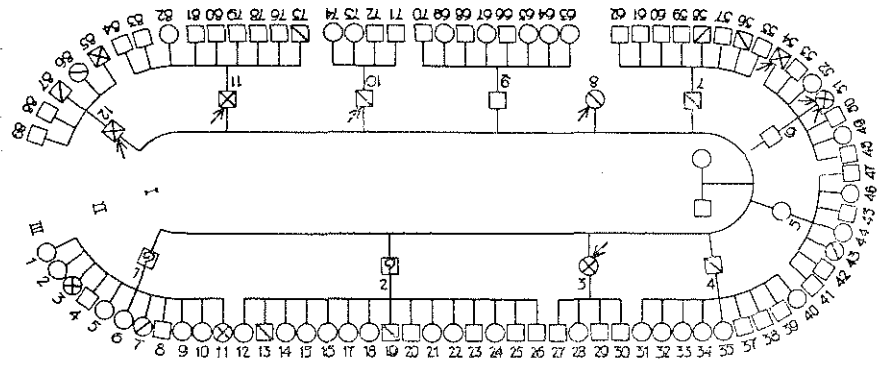


Fig. II.2 Stamboom van de familie Ba proposita. man, vrouw. of leverbiopsie verricht. of verhoogd SeFe. of verhoogde DFO test.

De proposita van de familie Ba was een 25-jarige vrouw (Ba III,51), waarbij een donkere huid, diabetes mellitus en amenorrhoe bestond. Deze patiente is elders uitvoerig beschreven (169). Bij 99 personen van de familie Ba werd het SeFe en de TIJBC bepaald. Bij alle personen werd tevens een DFO test verricht. Bij 7 personen werd leverbiopsie verricht. In deze familie werden 4 patienten met haemochromatose en 2 personen met haemosiderose ontdekt (fig. II.2 en fig. II.12).

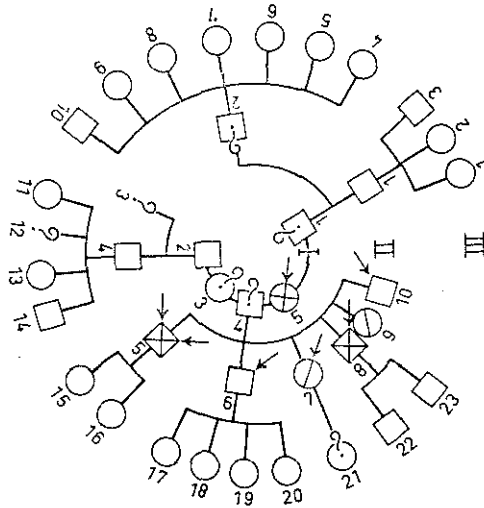


Fig. II.3 Stamboom van de familie Be. propositus. man. vrouw. of leverbiopsie verricht. of verhoogd SeFe. of verhoogde DFO test.

De propositus van de familie Be was een 55-jarige man (Be II,5), waarbij een anaemie en gestoorde leverproeven werden gevonden. Bij 32 personen van de familie Be werd het SeFe en de TIJBC bepaald.

Bij alle personen tevens een DFO test verricht. Bij 7 personen werd leverbiopsie verricht. In deze familie werd een patient met haemochromatose en 3 personen met haemosiderose ontdekt (fig. II,3 en fig. II,12).

In dit hoofdstuk zullen wij beknopt de ziekte geschiedenissen vermelden van de drie propositi en enkele kenmerkende gevallen, die tijdens het familieonderzoek aan het licht kwamen. Voor de volledige documentatie verwijzen wij naar de bijlage.

Bij de beschrijving van de onderzochte familieleden zullen wij ons beperken tot diegenen, bij wie leverbiopsie werd verricht. Bij hen werden tevens een DTPA verricht en uitgebreide laboratoriumgegevens verzameld (zie bijlage en tabellen II,4, II,5, II,6 en II,7).

Propositus van de familie K (Patient K II,16): idiopathische haemochromatose

Man van 57 jaar: datum onderzoek december 1971. Hij werd verwezen door Collega van Lieberghe, interniste te Roosendaal.

Anamnese: sinds 2 maanden klaagde hij over dorst. Hij gebruikte weinig alcohol. Zijn vader (K I,4) werd tussen 1954 en 1960 behandeld met aderslatingen vanwege histologisch bewezen haemochromatose. Zijn oom (K I,6) overleed in 1969 in coma hepaticum en shock tengevolge van bloedende oesophagusvarices. Bij obductie bleek haemochromatose te bestaan.

Lichamelijk onderzoek: er werd een hepatosplenomegalie gevonden. Er bestond slechts een geringe pigmentatie van de huid.

Laboratoriumgegevens: de urine bevatte glucose. De G.T.T. vertoonde een diabetesch verloop.

Hb: 9 mmol/l. BSE: 4 mm na een uur. De serum-transaminasen waren verhoogd. SeFe: 49 μ mol/l. De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA en DFO was verhoogd. In huid en beenmerg was geen haemosiderine aanwezig. Door fragmentatie van het leverpunctaat was het aantonen van cirrhose niet mogelijk: vrijwel alle hepatocyten en meerdere Kupffer cellen vertoonden haemosiderine. Het ijzergehalte in de lever was sterk verhoogd (36.6 mmol/100 gram droog gewicht).

Verloop: patient werd behandeld met wekelijkse aderslatingen, een oraal antidiabeticum en suikervrij dieet. In januari 1973 werd hij opnieuw opgenomen vanwege pijn in de leverstreek en een daling van het serumijzer (18 μ mol/l). Een primair levercarcinoom moest worden uitgesloten. De leverscan vertoonde geen ophelderingen. Ondanks cumulatieve afname van 25 liter bloed (zie figuur II,4) en normalisering van de DFO test bleek het ijzergehalte in de lever verhoogd te zijn (17,3 mmol/100 gram drooggewicht). Bovendien kon nu een micronodulaire levercirrhose worden aangetoond. Onder invloed van aderslatingen is de lever kleiner geworden en zijn de klachten verdwenen.

Een broer van deze propositus (Patient K II,20): haemosiderose

Man van 52 jaar: datum onderzoek februari 1972.

Anamnese: er bestonden géén klachten. Het alcoholgebruik wordt geschat op 15 gram per dag.

Lichamelijk onderzoek: buiten een lichte leververgroting werden geen afwijkingen gevonden.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen..

Hb: 9,5 mmol/l. BSE: 8 mm na een uur. Er bestond geen diabetes. De leverproeven waren normaal. SeFe: 20, 22 en 41 μ mol/l. De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA en DFO was licht verhoogd. In huid en beenmerg was geen haemosiderine aanwezig. Het leverweefsel vertoonde, behalve een toename van haemosiderine in de parenchymcellen, geen afwijkingen. Het ijzergehalte in de lever was verhoogd (18.1 mmol/100 gram drooggewicht).

Verloop: in een jaar werd in totaal 14 liter bloed afgenomen. In mei 1973 werd vanwege een laag serum ijzer en een lage ijzeruitscheiding in de urine na DFO een leverbiopsie herhaald (zie figuur II,4). Het ijzergehalte in de lever bleek nog steeds verhoogd te zijn (5.5 mmol/10 gram droog gewicht).

Proposita van de familie Ba (Patient Ba III,51): idiopathische haemochromatose.

Vrouw van 25 jaar: datum onderzoek september 1972.

Anamnese: sinds 6 maanden klaagde zij over moeheid, polyurie en polydipsie. Het lichaamsgewicht was van 53 tot 43 kg gedaald. Zij gebruikte vrijwel géén alcohol. Op haar 21e levensjaar ontstond secundaire amenorrhoe.

Lichamelijk onderzoek: magere niet ziek uitziende vrouw. De huid was bezaaid met sproetjes en was bronskleurig. Okselbehaarung was aanwezig en de schaambehaarung was vrouwelijk. De bloeddruk was 105/60 mm Hg. De pols was regulair, maar slecht gevuld. Het hart was niet vergroot en er bestond géén galopritme. De lever was even palpabel, de milt was niet palpabel. Er bestond géén ascites of oedeem.

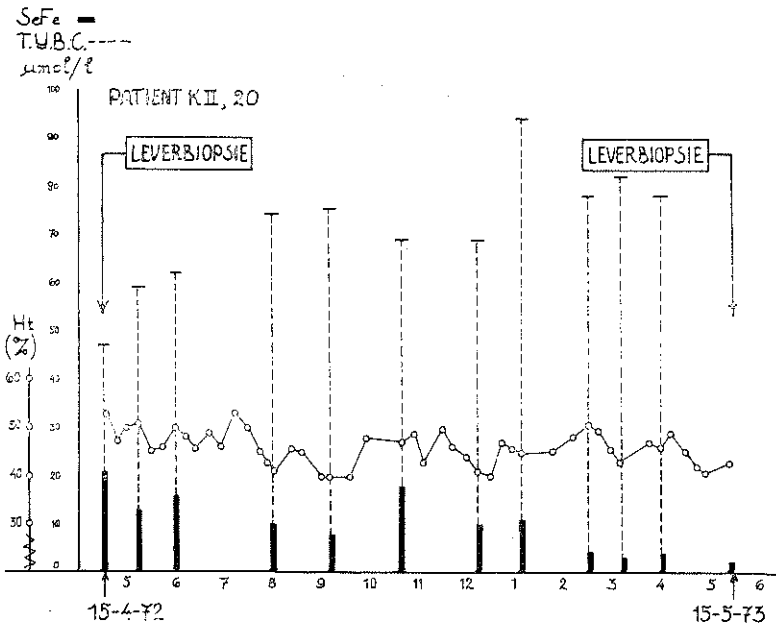
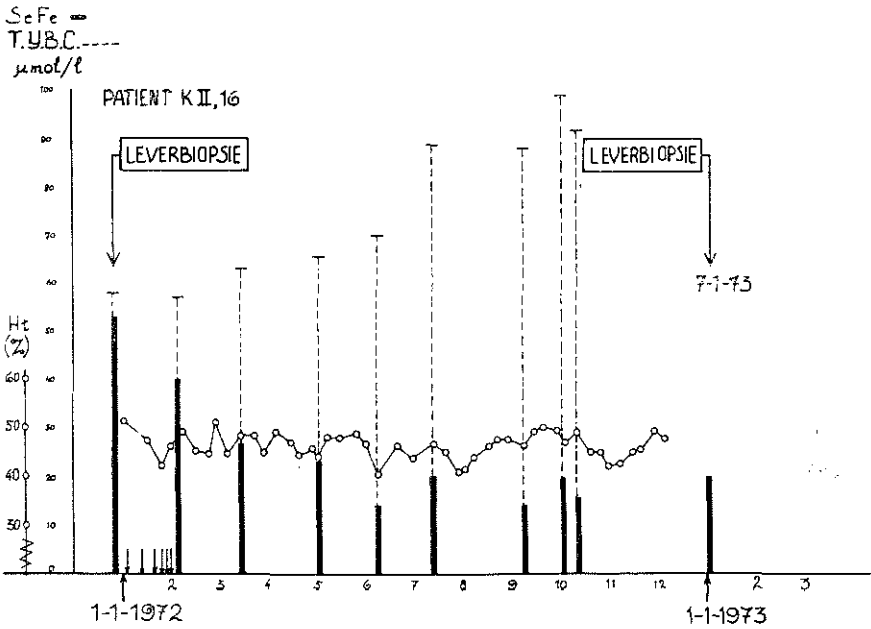


Fig. II.4 Verloop van de haematocriet (Ht) en het serumijzergehalte (SeFe) tijdens wekelijkse afname van 500 ml bloed bij de propositus van de familie K (patient K II,16) en diens broer (K II,20). Bij herhaling van de leverbiopsie bleek het ijzergehalte in de lever, ondanks daling van het SeFe, nog verhoogd te zijn (zie bladzijde 71).

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde een spoor glucose.

Hb: 8,4 mmol/l. BSE: 25 mm na een uur. De G.T.T. vertoonde een diabetisch verloop. De alkalische fosfatase en transaminasen in het serum waren verhoogd. SeFe: 37 μ mol/l. De ijzeruitscheiding in de urine na DTPA en DFO waren sterk verhoogd.

Endocrinologische gegevens: (april 1974). De serum LH en FSH spiegels waren laag en stegen niet na LH-RH (fig. II,5). De serum TSH spiegel steeg onvoldoende op TRH (fig. II,6).

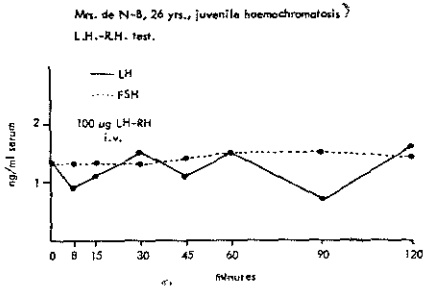


Fig. II,5. LH en FSH spiegels vóór en na intraveneuze toediening van 100 μ g LH-releasing hormoon (LH-RH).

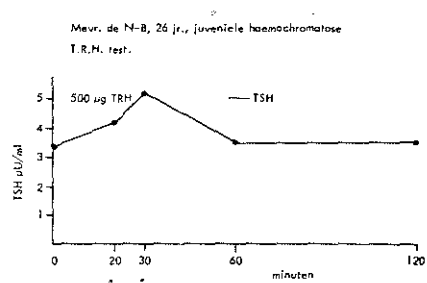


Fig. II,6. TSH spiegels vóór en na intraveneuze toediening van 500 μ g TSH releasing hormoon (TRH).

De uitscheiding van 17-ketogene steroïden, 17-ketosteroïden en 17-hydroxysteroiden met de urine was verlaagd, maar steeg voldoende na metopiron.

Röntgenonderzoek: het hart was niet vergroot, er waren géén oesophagusvarices.

ECG: normaal sinusritme, vlakke T toppen in precordiale afleidingen. Bij geringe inspanning op de ergometerfiets ontstonden multifocale ventriculaire extrasystolen.

Leverbiopsie: cirrhose en haemosiderine-afzetting in vrijwel alle hepatocyten en Kupffercellen (fig. I,1).

Verloop: in verband met de beginnende cardiale complicaties en de slechte prognose hiervan (zie blz. 26) werd tweemaal per week 500 ml bloed afgenomen. Tevens werd dagelijks 1000 mg DFO i.m. toegediend. De diabetes werd met insuline geregeld. Na drie maanden ontstond anaemie en werd overgegaan op wekelijks aderlatingen. Bijna 2 jaar later hadden deze maatregelen het gevolg dat haar klachten verdwenen waren, dat de insuline gestaakt kon worden, dat de leverproeven normaal werden en dat de ECG veranderingen, ook na lichamelijke inspanning, verdwenen waren. De amenorrhoe bleef echter bestaan. Inmiddels was, zoals bovenvermeld, vast komen te staan, dat de amenorrhoe het gevolg was van insufficiëntie van de hypofyse voorkwab. Om haar vragen rond haar kinderwens te beantwoorden werd zij in april 1974 opgenomen in het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam.*

Besloten werd tot laparoscopie om zowel de lever als de genitalia interna te inspecteren en biopsieën te verrichten. De lever bleek niet vergroot te zijn en vertoonde een glad oppervlak. De uterus en het linker ovarium waren te klein. Het leverweefsel vertoonde bij microscopisch onderzoek cirrhose, maar slechts enkele grove brokjes haemosiderine (fig. I, 2). Het ijzergehalte in de lever was normaal (1.6 mmol/100 gram droog gewicht). Het ovarium vertoonde bij microscopisch onderzoek primordiale, secundaire en hyalien veranderde atretische follikels.

Hierna werd door de gynaecoloog** getracht ovulatie te veroorzaken door toediening van gonadotroop hormoon (Humegon®). Na toediening van Humegon® steeg de

* Onze dank gaat uit naar Prof. Dr. J. Birkenhäger en Prof. Dr. M. Frenkel.

** Onze dank gaat uit naar C. Plasman te Bergen op Zoom.

plasma spiegel oestradiol van 24 tot meer dan 1500 pg/ml. Daarna werd LH (Pregnyl®) toegediend en steeg het progesteron-gehalte van 0.01 ng/ml tot 1500 ng/ml. Hierna ontstond, voor het eerst na 6 jaar, menstruatie.

Een tante van deze proposita (Patiënte Ba II,8): idiopathische haemochromatose.

Vrouw van 55 jaar: datum onderzoek november 1972.

Anamnese: sinds enige jaren klaagde zij over pijn en stijfheid in de nek, uitstralend naar de armen. Op 46-jarige leeftijd raakte zij in de menopauze.

Op 52 jaar ontstond diabetes. Het was reeds bekend dat hepatomegalie en verhoogd serumijzer bestonden. Het alcoholgebruik was ongeveer 100 g per dag.

Lichamelijk onderzoek: opvallend was de bruinig gepigmenteerde huid. De lever was sterk vergroot.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde géén afwijkingen.

Hb: 11.4 mmol/l. BSE: 14 mm na een uur. De alkalische fosfatase en transaminasen in het serum waren verhoogd. SeFe: 31 μ mol/l. De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA en DFO was verhoogd. Bijna alle hepatocyten en talrijke Kupffercellen vertoonden haemosiderine, bovendien bestond er cirrhose (fig. 1,3). Het ijzergehalte in de lever was verhoogd (42.5 mmol/100 gram droog gewicht).

Verloop: na cumulatieve afname van 20 liter bloed daalde het serumijzer.

De jongste broer van deze proposita (Patiënt Ba III,54): haemosiderose.

Man van 17 jaar: datum onderzoek november 1972.

Anamnese: buiten lage rugpijn, had patiënt geen klachten. Hij gebruikte weinig alcohol.

Lichamelijk onderzoek: de huid van gelaat en armen vertoonde vele sproetjes.

Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

Hb: 10.7 mmol/l. BSE: 4 mm na een uur. Er bestond geen diabetes. De leverproeven waren normaal. SeFe: 55 μ mol/l. De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA en DFO was verhoogd. Het leverweefsel vertoonde een normale structuur, maar veel haemosiderine (fig. 1,4). Het ijzergehalte in de lever was verhoogd (32.4 mmol/100 gram droog gewicht).

Verloop: na cumulatieve afname van 16 liter bloed daalde het serumijzer.

De propositus van de familie Be (Patiënt Be II,5): idiopathische haemochromatose en foliumzuurdeficiëntie.

Man van 55 jaar: datum onderzoek januari 1971.

Anamnese: patiënt klaagde al 16 jaar over vage bovenbuiksklachten. Een goede verklaring hiervoor werd nooit gevonden. In vroegere tijd dronk hij veel alcohol. Reden van opname: macrocytaire anaemie en verhoogde serum - transaminasen.

Lichamelijk onderzoek: patiënt maakte geen gezonde indruk. De huid was grauw. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

Hb: 6.9, 7.6 en 7.8 mmol/l. Erythrocyten: $3,3 \times 10^{12}/l$. MCV 104 en 113 fl. Serum vitamine B12: 394 pg/ml. Het serum foliumzuur was verlaagd (1.4 ng/ml). BSE: 14 mm na een uur. Er bestond géén diabetes. SeFe: 39 μ mol/l. De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA en DFO was verhoogd. Het leverweefsel vertoonde steatose, fibrose en afzetting van haemosiderine in vrijwel alle hepatocyten en cellen van Kupffer.

Verloop: door behandeling van aderlatingen verdwenen zijn klachten en steeg het Hb tot normale waarde. Na cumulatieve afname van 30 liter bloed daalde het Hb weer en ontstond een laag SeFe. Bij herhaling van de leverbiopsie bleek dat er géén haemosiderine meer aanwezig was, maar dat er nog geringe fibrose bestond.

II.3 RESULTATEN

II.3 1. Controle groep I

Het ijzergehalte in de lever was bij vrouwen vóór de menopauze lager dan na de menopauze ($p < 0.01$). SeFe, TIJBC, DTPA en DFO test vertoonden geen significante verschillen tussen vrouwen vóór de menopauze, vrouwen na de menopauze en mannen (zie Tabel II.1). Als bovengrens van normaal werd genomen het gemiddelde + tweemaal de standaarddeviatie:

- voor het serum ijzer 35 $\mu\text{mol/l}$.
- voor het verzadigingspercentage van transferrine 58%
- voor de DTPA test 2.87 $\mu\text{mol Fe/6 uur}$.
- voor de DFO test 30.3 $\mu\text{mol Fe/24 uur}$.
- voor het leverijzergehalte 3.1 mmol Fe/100 g droog gewicht

II.3 2. Patienten met idiopathische haemochromatose en hun familieleden (Tabellen II.4, II.5, II.6 en II.7).

Deze personen werden verdeeld in 3 groepen:

- 8 patienten met idiopathische haemochromatose. Twee personen waren vóór ons onderzoek reeds overleden (K I,4 en K I,6).
- 9 familieleden die weliswaar ijzerstapeling maar geen leverbeschadiging hadden (haemosiderose).
- 14 familieleden met een normaal ijzergehalte in de lever.

a. Klinisch beeld

- Familieleden, die uitsluitend haemosiderose hadden, waren zonder klachten.
- Alcoholgebruik boven 100 gram per dag kwam in lage frekwentie voor in alle groepen (Tabel II,4).
- Forse hepatomegalie (groter dan 4 cm onder de ribbenboog) bestond bij 3 van de 8 patienten met haemochromatose, 1 van de 9 familieleden met haemosiderose en geen van de 14 familieleden met normaal leverijzer. Geringe hepatomegalie (3 tot 4 cm onder de ribbenboog) bestond bij geen van de 8 patienten met haemochromatose, 2 van de 9 familieleden met haemosiderose en 1 van de familieleden met normaal leverijzer (Tabel II,4).

Spider naevi, erythema palmare en gynaecomastie werden niet gezien. SGOT was verhoogd bij 5 van de 6 patienten met haemochromatose, 2 van de 9 familieleden met haemosiderose en geen van de 14 familieleden met normaal leverijzer (Tabel II,5). SGPT was verhoogd bij 4 van de 6 patienten met haemochromatose, 3 van de 9 familieleden met haemosiderose en 2 van de 14 familieleden met normaal leverijzer (Tabel II,5).

Alkalische fosfatase was verhoogd bij 3 van de 6 patienten met haemochromatose, 1 van de 9 familieleden met haemosiderose en 1 van de 14 familieleden met normaal leverijzer. De retentie

van B.S.P. en het eiwitspectrum waren vrijwel altijd normaal, soms licht afwijkend (Tabel II,5).

Er bestond geen correlatie tussen verhoging van transaminasen in het serum en alcoholgebruik of ijzergehalte in de lever. Verhoogde waarden van serum-transaminasen werden normaal tijdens aderlatingen.

- Pigmentatie van de huid kwam vaak voor bij patienten met haemochromatose, maar ook bij familieleden met een normaal ijzergehalte in de lever (Tabel II,4).
- diabetes mellitus kwam voor bij 5 van de 8 patienten met haemochromatose, 1 van de 9 familieleden met haemosiderose en 1 van de 14 familieleden met normaal leverijzer (Tabel II,6). Slechts 2 patienten gebruikten insuline.
- Andere endocriene afwijkingen kwamen weinig voor. Cortisol, vóór en na ACTH, PBI, T4 en serum Ca waren normaal (Tabel II,6). De metopiron test vertoonde bij 1 op de 5 onderzochte personen geringe afwijkingen. Bij deze patiente met juveniele haemochromatose (Ba III,51) werden tevens lage serumspiegels van LH en FSH gevonden die niet stegen na toediening van LH-releasing hormoon (Figuur II,5). Serum spiegels van TSH stegen onvoldoende na toediening van TSH-releasing hormoon (Figuur II,6). Na toediening van gonadotrophinen ontstond menstruatie (zie blz. 151). Bij mannen werd onvoldoende gelet op testisatrofie en er werd geen serum testosteron bepaald.
- Hartafwijkingen werden alleen gevonden bij de reeds eerder genoemde patiente met juveniele haemochromatose (Ba III,51), waarbij vlakke T toppen op het E.C.G. en multifocale ventriculaire extrasystolen bestonden. Onder invloed van aderlatingen verdwenen deze afwijkingen.
- Anaemie werd gevonden bij één patient met haemochromatose en berustte op een foliumzuurtekort (Be II,5).
- Serumijzer was verhoogd bij 5 van de 6 patienten met haemochromatose, bij 5 van de 9 familieleden met haemosiderose en bij 2 van de 14 familieleden met normaal leverijzer (Tabel II,7). Het serumijzer was bij patienten met haemochromatose significant hoger dan bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.005$) en bij controle groep I ($p < 0.0005$). SeFe was bij familieleden met haemosiderose hoger dan bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.05$) en bij controle groep I ($p < 0.05$). SeFe bij patienten met haemochromatose verschilde niet significant van SeFe van familieleden met haemosiderose (Tabel II,7).
- Verzadigingspercentage van transferrine was verhoogd bij 6 van de 6 patienten met haemochromatose, bij 5 van de 9 familieleden met haemosiderose en 2 van de 14 familieleden met normaal leverijzer. Het verzadigingspercentage van transferrine was bij patienten met haemochromatose eveneens hoger dan bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.0125$) en bij controle groep I ($p < 0.0005$). Verzadigingspercentage van transferrine was bij patienten met

haemosiderose hoger dan bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.005$) en bij controle groep I ($p < 0.005$). Onderlinge verschillen tussen patienten met haemochromatose en personen met haemosiderose of tussen familieleden met normaal leverijzer en controle groep I werden niet gevonden (Tabel II.7).

- DTPA test was verhoogd bij 6 van de 6 patienten met haemochromatose, bij 3 van de 8 familieleden met haemosiderose en geen van de familieleden met normaal leverijzer.
De DTPA test was bij patienten met haemochromatose significant hoger dan bij familieleden met haemosiderose ($p < 0.01$), bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.01$) en bij controle groep I ($p < 0.01$). De DTPA test was bij familieleden met haemosiderose hoger dan bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.01$) en bij controle groep I ($p < 0.01$). Onderlinge verschillen tussen familieleden met normaal leverijzer en controle groep I werden niet gevonden (Tabel II.7).
- DFO test was verhoogd bij 6 van de 6 patienten met haemochromatose, bij 4 van de 9 familieleden met haemosiderose en bij 1 van de 14 familieleden met normaal leverijzer. De DFO test was bij patienten met haemochromatose significant hoger dan bij familieleden met haemosiderose ($p < 0.01$), bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.01$) en bij controle groep I ($p < 0.01$). De DFO test was bij familieleden met haemosiderose hoger dan bij familieleden met normaal leverijzer ($p < 0.05$) en bij controle groep I ($p < 0.05$). Onderlinge verschillen tussen familieleden met normaal leverijzer en controle groep I werden niet gevonden (Tabel II.7).
- Leverijzergehalte was per definitie verhoogd bij alle patienten met haemochromatose en alle familieleden met haemosiderose en normaal bij familieleden met normaal leverijzer en controle groep I. Het leverijzergehalte was bij haemochromatose hoger dan bij haemosiderose ($p < 0.05$). Significante verschillen in leverijzergehalte tussen familieleden met normaal leverijzer en controle groep I werden niet gevonden (Tabel II.7).
- Aderlatingen werden verricht bij 7 van de 8 patienten met haemochromatose en bij 7 van de 9 familieleden met haemosiderose. Bij alle patienten met melanodermie werd tijdens deze therapie de huid lichter van kleur. Tijdens aderlatingen werden serum-transaminasen normaal en vergrote levers werden kleiner. Diabetes bleef bestaan, maar bij een patient met haemochromatose kon de toediening van insuline worden gestaakt.
Bij 2 patienten (K II,16 en K II,20) werd vanwege laag serumijzer en normale DFO test, ontstaan tijdens aderlatingen, een leverbiopsie herhaald (Figuur II.4) en bleek het ijzergehalte in de lever nog verhoogd te zijn. Bij 4 patienten (K II,23, K II,30, Be II,5 en Ba III,51) werd de leverbiopsie herhaald nadat anaemie was ontstaan.
Bij deze 4 patienten was het ijzergehalte in de lever normaal geworden.

b. Histochemisch en chemisch ijzergehalte van de lever (Figuur II.7).

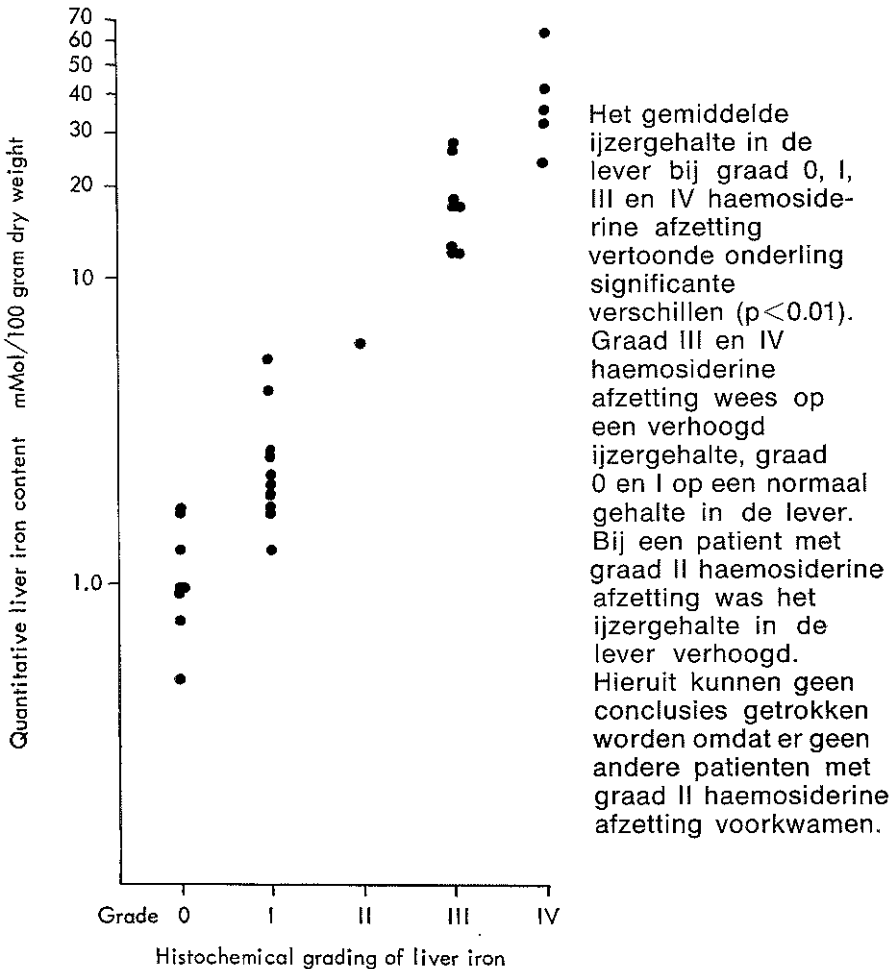


Fig. II.7 Vergelijking tussen afzetting van haemosiderine in de lever (graad 0-IV) en ijzergehalte in de lever.

c. Serum ijzer en leverijzergehalte (Figuur II.8).

SeFe vertoonde een positieve correlatie met leverijzergehalte ($r = 0.56$, $p < 0.05$). SeFe hoger dan $35 \mu\text{mol/l}$ werd gevonden bij 12 personen; bij 10 van deze 12 personen was het ijzergehalte in de lever verhoogd. Bij 10 van de 15 personen met verhoogd leverijzergehalte was het serum ijzergehalte verhoogd. (Bij een patient met I.H., patient Be II,5, werd géén kwantitatieve bepaling van het leverijzergehalte verricht).

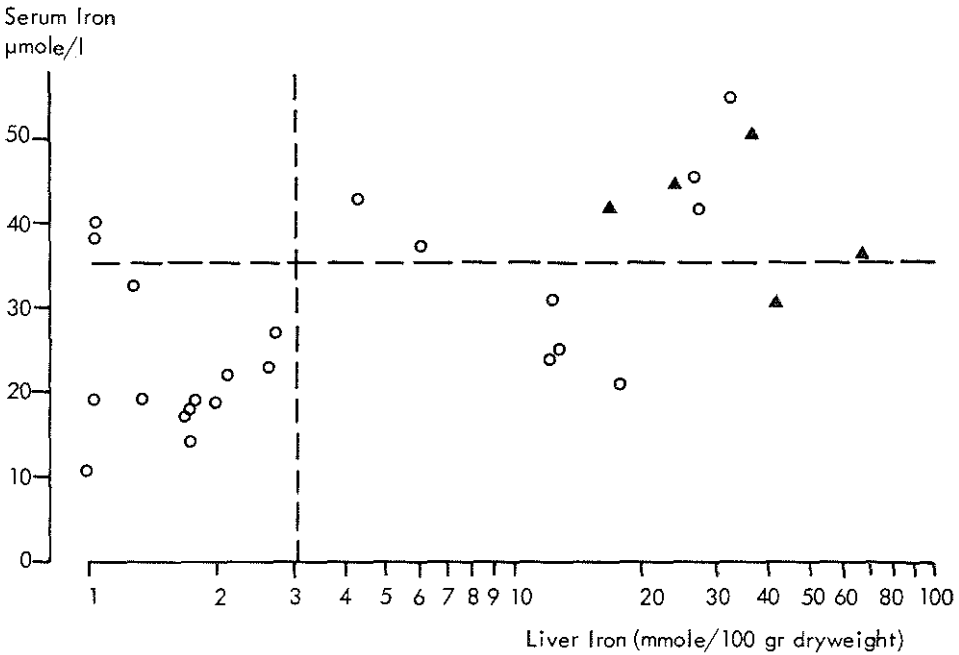


Fig. II.8 Relatie tussen ijzergehalte in de lever en serumijzer bij patiënten met haemochromatose (▲) en hun familieleden (O). Stippellijnen geven de bovengrens van normaal aan.

d. Verzadigingspercentage van transferrine en leverijzergehalte (Figuur II.9).

Verzadigingspercentage van transferrine vertoonde een positieve correlatie met leverijzergehalte ($r=0.73$, $p<0.05$). Alleen bij patient Ba II,8 is SeFe normaal, maar het verzadigingspercentage van transferrine verhoogd.

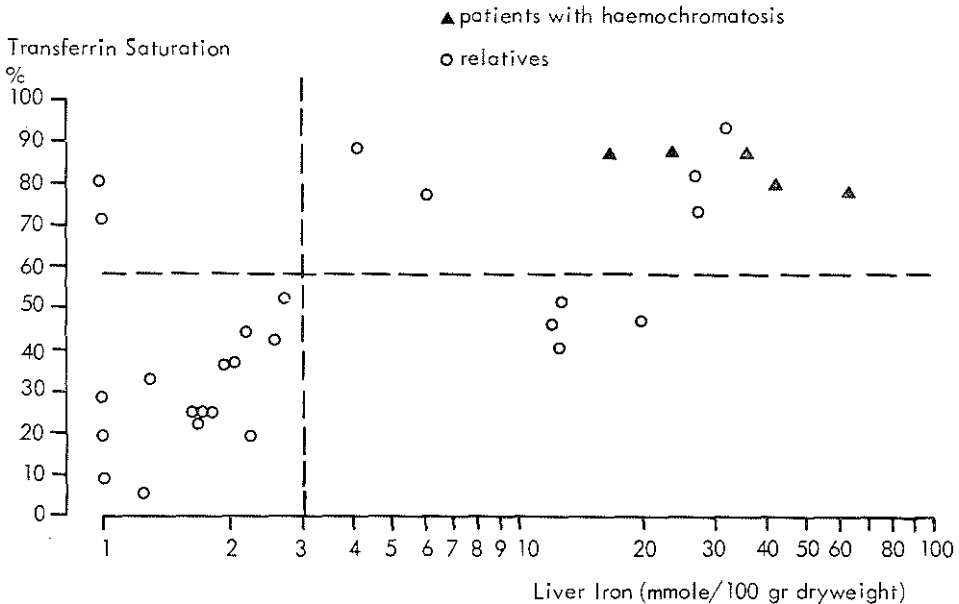


Fig. II.9 Relatie tussen ijzergehalte in de lever en verzadigingspercentage van transferrine bij patiënten met haemochromatose (▲) en hun familieleden (O).

e. DTPA test en leverijzergehalte (Figuur II.10).

In controle groep I bestond geen correlatie tussen DTPA test en het leverijzergehalte. Bij patiënten met haemochromatose en familieleden met haemosiderose bestond een positieve correlatie tussen DTPA test en leverijzergehalte ($r=0.61$, $p<0.05$). Bij 5 van de 14 familieleden met verhoogd leverijzergehalte was de DTPA test normaal.

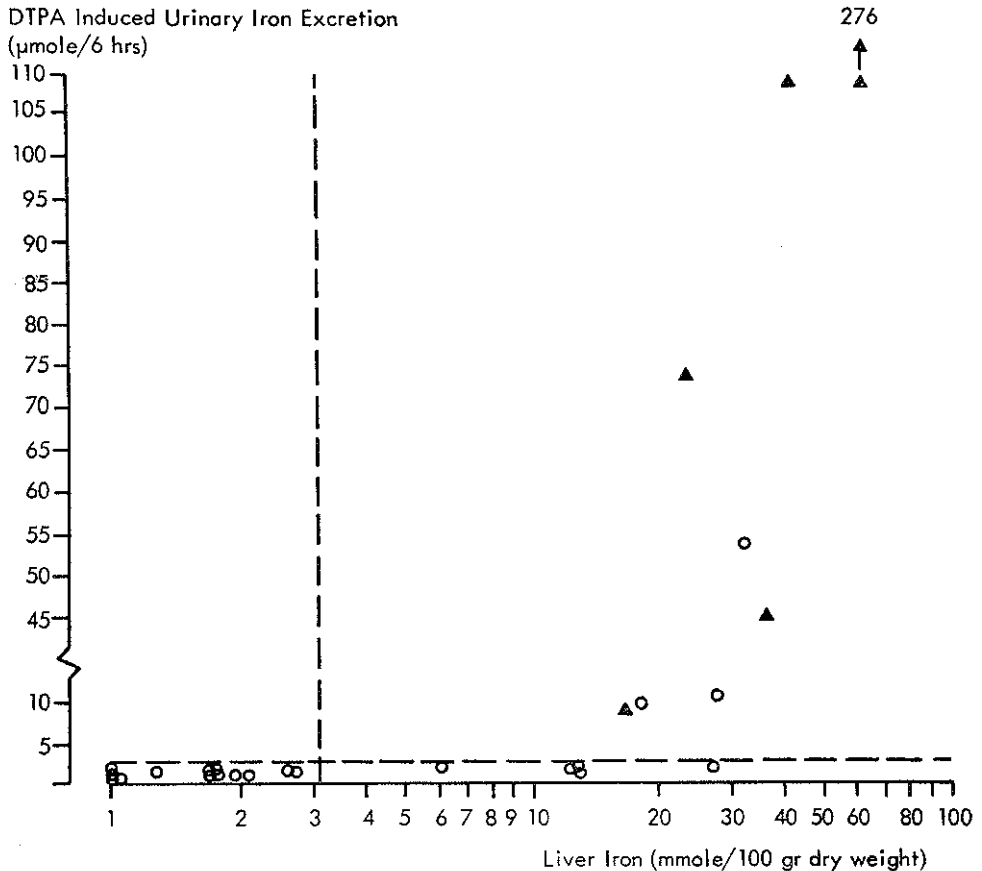


Fig. II.10 Relatie tussen ijzergehalte in de lever en DTPA test bij patiënten met haemochromatose (▲) en hun familieleden (○).

f. DFO test en leverijzergehalte (Figuur II.11).

In controle groep I bestond een positieve correlatie tussen DFO test en leverijzergehalte ($r=0.45$, $p<0.01$). Bij patiënten met haemochromatose en familieleden met haemosiderose bestond een positieve correlatie tussen DFO test en leverijzergehalte ($r=0.83$, $p<0.005$). Bij 5 van de 15 familieleden met verhoogd leverijzergehalte was de DFO test normaal. Bij 1 van de 14 familieleden met een normaal leverijzergehalte was de DFO test verhoogd (Ba II,10).

DFO Induced Urinary Iron Excretion

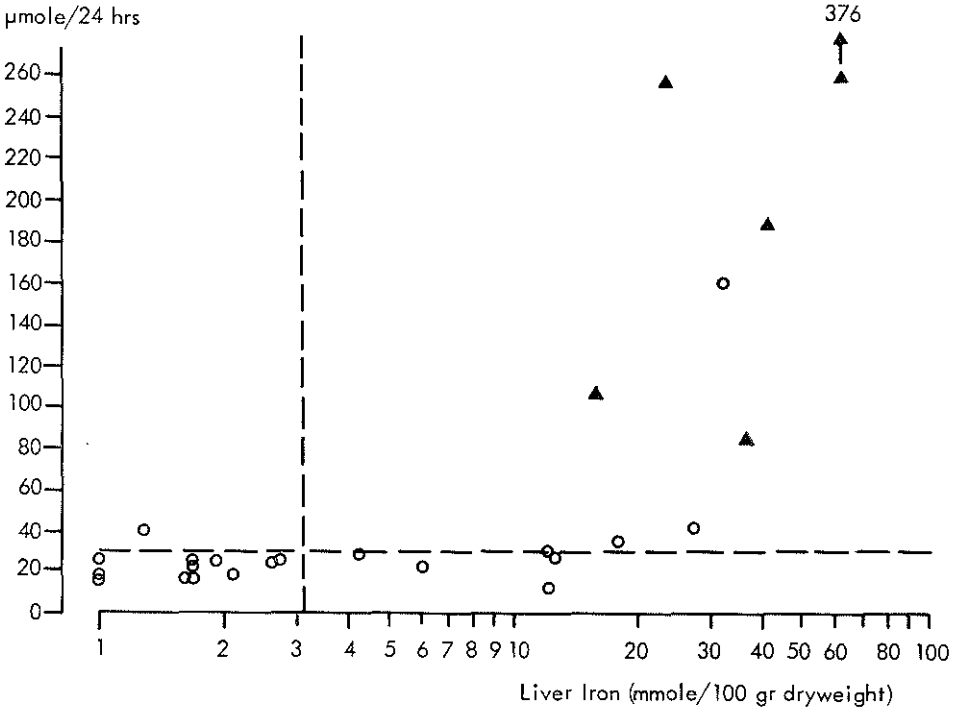


Fig. 11,11 Relatie tussen ijzergehalte in de lever en DFO test bij patienten met haemochromatose (▲) en hun familieleden (O).

g. Mobiliseerbare ijzervoorraad en leverijzergehalte (Tabel 11,7)

Bij alle personen met een verhoogd leverijzergehalte was de mobiliseerbare ijzervoorraad verhoogd.

11.3.3. Familiair voorkomen van idiopathische haemochromatose

De resultaten, vermeld in hoofdstuk 11.3.2 tonen aan dat verhoogde ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DFO overeenkomt met verhoogd leverijzergehalte, maar dat een normale DFO test verhoogd leverijzergehalte niet uitsluit. Om een oordeel te vellen over de wijze van overerving in de drie families met idiopathische haemochromatose zou dus een leverbiopsie verricht moeten worden bij alle 236 familieleden. Zelfs indien bij alle familieleden leverbiopsie verricht zou zijn, dan is het niet uitgesloten dat bij jeugdige personen met een normaal ijzergehalte in de lever in hun latere leven toch nog haemochromatose ontstaat.

Alleen in de IIe generatie van de familie K. en Be. werden bij alle broers en zusters van patienten met haemochromatose leverbiopsiën verricht. Bij 10 van de 21 personen werd een verhoogd ijzergehalte in de lever gevonden. Dit zou kunnen wijzen op dominante overerving. Wanneer in deze 2 families alleen een DFO test zou zijn verricht dan zou men slechts bij 5 van de 21 personen ijzerstapeling hebben gevonden en geneigd zijn recessieve overerving aan te nemen.

In de familie van Ba III,51, een patiente met juveniele haemochromatose, werd in overeenstemming met de literatuur (zie blz. 49),

bij de ouders van deze patiënte een normaal serumijzer en een normale DFO test gevonden. Dit zou kunnen wijzen op recessieve overerving, maar het frekwent voorkomen van haemochromatose bij ooms en tantes van patiënte Ba III,51 is hier niet mee in overeenstemming.

In de IIIe generatie van de 3 families werden vrijwel geen leverbiopsiën verricht. Wel werden bij personen uit de IIIe generatie SeFe en LIJBC bepaald. Gebruik werd gemaakt van de latente ijzerbindingscapaciteit (LIJBC) omdat de variatie van de LIJBC geringer zou zijn dan van SeFe en een betere maat zou zijn voor de ijzer voorraad (398). De LIJBC wordt berekend volgens de formule: $LIJBC = TIJBC - SeFe$.

Tabel II.2 SeFe en LIJBC van familieleden uit de IIIe generatie, waarbij geen leverbiopsie werd verricht.

Aantal personen tussen haakjes ().

	SeFe ($\mu\text{mol/l}$)		LIJBC ($\mu\text{mol/l}$)	
	Zonen	Dochters	Zonen	Dochters
Familie Ba	23 \pm 9.2 (44)	27 \pm 8.9 (36)	40 \pm 12.3 (44)	38 \pm 15.1 (36)
Familie Be	25 \pm 8.2 (5)	23 \pm 7.1 (16)	37 \pm 10.3 (5)	38 \pm 10.1 (16)
Familie K	24 \pm 7.4 (46)	22 \pm 8.5 (40)	32 \pm 9.8 (46)	36 \pm 12.6 (40)
Tezamen	24 \pm 8.2 (95)	24 \pm 8.6 (92)	36 \pm 11.8 (95)	37 \pm 13.1 (92)
Controle	20.8 \pm 7.1 (33)		40 \pm 9.2 (33)	
Groep I				

Het bleek dat er geen significante geslachtsverschillen waren. Bij kinderen uit de IIIe generatie van de 3 families met haemochromatose bleek het SeFe hoger ($p < 0.01$) en de onverzadigde ijzerbindingscapaciteit (LIJBC) lager ($p < 0.01$) dan bij controle personen.

Vervolgens werden de kinderen, behorend tot de IIIe generatie van de 3 families met haemochromatose, verdeeld in kinderen van ouders met een verhoogd leverijzergehalte en/of verhoogde ijzeruitscheiding in de urine na DFO en kinderen van ouders met een normaal leverijzergehalte (Tabel II.3).

Tabel II.3 SeFe en LIJBC bij kinderen van ouders met ijzerstapeling (groep A) en bij kinderen van ouders met normaal ijzergehalte van de lever (groep B).

	SeFe ($\mu\text{mol/l}$)	LIJBC ($\mu\text{mol/l}$)	DFO test ($\mu\text{mol}/24$ uur)
Groep A	27 \pm 9.7 (46)	34 \pm 13.8 (46)	23.4 \pm 8.3 (24)
Groep B	26 \pm 8.6 (51)	37 \pm 16.0 (51)	20.0 \pm 9.3 (26)
Controle groep I	20.8 \pm 7.1 (33)	40 \pm 9.2 (33)	20.3 \pm 5.0 (33)

SeFe en LIJBC bleek in groep A niet significant te verschillen met groep B. SeFe was hoger ($p < 0.01$) bij kinderen uit beide groepen vergeleken met controle personen. LIJBC in groep A was significant lager ($p < 0.01$) en in groep B lager ($p < 0.28$) dan bij controle personen. De gemiddelde leeftijd van kinderen uit de groepen A en B was veel lager dan die van controle personen. Dit is echter geen verklaring voor de gevonden verschillen omdat er geen correlatie bleek te bestaan tussen het serumijzergehalte en de leeftijd.

Tabel II.4 Klinisch beeld bij patiënten met I.H., familieleden met verhoogd en normaal leverijzergehalte.

code nummer	geslacht	jaren	Alcoholgebruik g / dag	Pigmentatie van de huid	Hepatomegalie cm	Diabetes	Opmerkingen	Leverbiopsie histologie	graad	ijzergehalte mmol / 100 g dg
K I,4	M	70	„gering”	+	10	+	+ 1960 verkeersongeval	cirrhose	IV	—,—
K I,6	M	69	„niet veel”	+	2	+	+ 1969 coma hepatic; obductie	cirrhose	IV	—,—
K II,16	M	58	9	+	8	+	Afname > 100 x 500 ml bloed	cirrhose	IV	36.6
Be II,5	M	55	40	±	0	—	foliumzuurdeficientie	fibrose	IV	—,—
Ba II,8	V	55	100	+	5	+	Afname > 40 x 500 ml bloed	cirrhose	IV	42.4
Ba II,11	M	49	162	—	1	—	Afname > 42 x 500 ml bloed	cirrhose	IV	24.0
Ba II,12	M	48	40	+	2	—	Afname > 29 x 500 ml bloed	fibrose	III	17.1
Ba III,51	V	25	„gering”	+	1	+	Afname > 100 x 500 ml bloed	fibrose	IV	64.2
K II,17	V	56	0	—	1.5	—	Niet behandeld	normaal	III	12.2
K II,19	V	53	0	±	3	—	Afname > 25 x 500 ml bloed	steatose	III	12.3
K II,20	M	52	15	+	2	—	Afname > 28 x 500 ml bloed	normaal	III	18.1
K II,23	M	48	20	±	2	—	Afname > 42 x 500 ml bloed	normaal	III	26.8
K II,26	V	42	0	—	1	+	Afname > 25 x 500 ml bloed	normaal (?)	III	12.8
K II,30	M	36	„gering”	±	4	—	Afname > 43 x 500 ml bloed	steatose	III	27.5
Be II,7	V	51	„weinig”	+	1	—	Niet behandeld	normaal	I	4.26
Be II,8	M	49	170	+	1	—	Bloedafname niet verdragen	normaal	II	6.12
Ba III,54	M	17	„weinig”	+	0	—	Afname > 32 x 500 ml bloed	normaal	IV	32.4
K II,18	V	55	0	—	0	—		steatose	0	1.7
K II,21	V	51	0	—	0	±	Licht afwijkende G.T.T.	normaal	I	1.75
K II,22	M	49	54	—	0	—	1 x marginaal SeFe	steatose	I	2.76
K II,24	M	45	45	±	?!	—		normaal	0	0.75
K II,25	M	44	360	+	1	—	Maagresectie Alcohol gebr. t. '70	normaal	0	0.95
K II,27	M	40	68	—	2	—		steatose	I	2.62
K II,28	M	38	23	—	3	—	Onverklaarde hepatomegalie	normaal	I	2.08
K II,29	V	37	0	—	2	—		normaal	I	1.67
K II,34	M	48	0	+	2	+		normaal	I	1.94
K II,35	M	47	0	+	2	—		steatose	0	—,—
Be II,6	M	54	40	—	0	—		normaal	0	0.92
Be II,9	V	46	40	+	0	—	Wisselend verhoogd SeFe	normaal	I	0.95
Be II,10	M	37	0	—	0	—		normaal	0	1.67
Ba II,10	M	50	100	±	1	+	Verhoogde DFO test	steatose	I	1.28
Normaal waarden									0-1	< 3.

Tabel II.5 Leverproeven bij patienten met I.H., familieleden met verhoogd en normaal leverijzergehalte

Code nummer	Geslacht	Leeftijd jaar	AF U/I	SGPT U/I	SGOT U/I	BSP retentie %	Totaal eiwit g/l	Albumine %	Globuline alfa ₁ %	alfa ₂ %	beta %	gamma %	Leverbiopsie histologie	graad	ijzergehalte mmol/100 g. d.g.	
K	II,16	M	58	31	15	33	2.4	69	63	3.2	9.3	13.7	10.8	cirrhose	IV	36.6
Be	II,5	M	55	51	18	34	14.3	66	66	3.9	9.0	10.6	10.3	fibrose	IV	—,—
Ba	II,8	V	55	61	33	18	—,-	71	57	5.0	8.9	10.9	17.9	cirrhose	IV	42.4
Ba	II,11	M	49	39	25	29	—,-	76	59	6.6	9.4	11.7	12.9	cirrhose	IV	24.0
Ba	II,12	M	48	36	9.8	11.3	—,-	65	72	3.5	5.3	9.4	9.4	fibrose	III	17.1
Ba	III,51	V	25	69	18	12	1.0	68	62	3.8	9.9	9.4	14.5	fibrose	IV	64.2
K	II,17	V	56	21	5.4	6.8	3.7	59	—	—	—	—	—	normaal	III	12.2
K	II,19	V	53	21	16	37	2.6	—	—	—	—	—	—	steatose	III	12.3
K	II,20	M	52	41	6.8	6.8	2.5	70	59	6.9	9.2	12.5	11.4	normaal	III	18.1
K	II,23	M	48	35	12	39	1.0	68	66	5.0	8.1	11.9	9.0	normaal	III	26.8
K	II,26	V	42	21	6.5	9.3	4.0	61	—	—	—	—	—	normaal (?)	III	12.8
K	II,30	M	36	28	11	25	1.9	64	74	3.4	6.8	9.5	6.8	steatose	III	27.5
Be	II,7	V	51	36	4.4	3.9	7.5	71	62	5.1	8.2	10.3	13.9	normaal	I	4.26
Be	II,8	M	49	39	5.3	5.0	6.3	73	56	3.9	7.9	15.4	17.2	normaal	II	6.12
Ba	III,54	M	17	98	11.3	7.0	—,-	79	62	5.4	7.1	10.1	15.2	normaal	IV	32.4
K	II,18	V	55	23	5.8	7.2	1.0	68	61	3.6	9.0	14.5	12.0	steatose	0	1.7
K	II,21	V	51	22	6.4	5.9	4.5	70	59	3.5	6.4	17.7	12.8	normaal	I	1.75
K	II,22	M	49	33	7.0	9.7	1.4	70	61	5.7	8.7	11.3	12.9	steatose	I	2.76
K	II,24	M	45	29	7.8	5.7	1.0	68	61	5.6	8.4	12.7	12.7	normaal	0	0.75
K	II,25	M	44	31	6.9	9.6	1.5	65	66	5.3	7.6	12.5	8.7	normaal	0	0.95
K	II,27	M	40	31	5.6	9.0	1.1	64	66	4.5	6.3	11.3	11.7	steatose	I	2.62
K	II,28	M	38	28	7.6	6.6	3.0	75	70	4.6	8.0	9.2	8.0	normaal	I	2.08
K	II,29	V	37	24	5.1	8.1	2.7	73	65	5.1	6.5	10.8	12.6	normaal	I	1.67
K	II,34	M	48	41	5.8	14.1	4.5	63	75	2.0	6.7	9.1	7.1	normaal	I	1.94
K	II,35	M	47	33	7.5	12.5	4.5	65	55	3.6	11.1	18.3	12.1	steatose	0	—,—
Be	II,6	M	54	24	5.6	6.3	2.6	68	64	4.4	7.5	11.0	13.1	normaal	0	0.92
Be	II,9	V	46	46	5.4	6.1	11.0	66	61	3.9	8.4	11.8	14.1	normaal	I	0.95
Be	II,10	M	37	32	6.2	4.3	3.5	79	65	2.1	7.0	12.6	12.9	normaal	0	1.67
Ba	II,10	M	50	51	9.5	8.5	—,-	75	73	4.1	5.5	9.6	8.2	steatose	I	1.28
Normaal waarden			< 42		< 11.4	< 12.5	< 10	62-80	53-69	1.1-4.8	5.4-12.1	7.5-15.1	11.3-21.9		I-0	< 3.1

Tabel II.6 Endocrinologische gegevens bij patiënten met I.H., familieleden met verhoogd en normaal leverijzergehalte.

code nummer	geslacht	leeftijd	Glucose nuchter mmol/l	Tolerantie test 30'	60'	90'	120'	150'	cortisol nuchter μmol/l	30' na synac- then®	Cal- cium mmol/l	T ₄ μg ^o /l	PBI μmol/l	Leverbiopsie histologie	graad	ijzergehalte mmol/ 100 g d.g.
K II,16	M	58	12.0	16.0	19.0	15.4	14.2	12.8	0.69	1.00	2.6	—, —	0.30	cirrhose	IV	36.6
Be II,5	M	55	4.5	9.3	7.9	6.0	5.0	4.1	—, —	—, —	—, —	—, —	—, —	fibrose	IV	—, —
Ba II,8	V	55	8.9	12.6	16.2	17.2	13.7	—, —	0.20	—, —	2.4	3.1	—, —	cirrhose	IV	42.4
Ba II,11	M	49	4.7	9.5	5.8	3.5	3.3	—, —	0.38	—, —	2.4	2.6	—, —	cirrhose	IV	24.0
Ba II,12	M	48	5.2	9.5	10.6	6.2	4.0	—, —	0.26	—, —	2.6	3.4	—, —	fibrose	III	17.1
Ba III,51	V	25	14.3	18.6	19.4	19.0	19.4	18.1	0.68	1.26	2.5	4.9	—, —	fibrose	IV	64.2
K II,17	V	56	5.0	5.5	6.7	6.2	5.0	4.9	0.67	0.91	2.4	4.9	—, —	normaal	III	12.2
K II,19	V	53	5.6	7.5	7.6	6.1	6.5	4.5	0.65	1.62	2.0	3.8	—, —	steatose	III	12.3
K II,20	M	52	4.5	8.4	6.2	3.6	4.8	4.5	0.56	0.83	2.4	3.8	—, —	normaal	III	18.1
K II,23	M	48	5.5	7.7	7.2	4.1	3.7	4.1	0.60	0.86	2.6	—, —	0.50	normaal	III	26.8
K II,26	V	42	5.8	8.6	11.6	9.3	6.5	4.7	0.94	1.70	2.2	3.0	—, —	normaal (?)	III	12.8
K II,30	M	36	4.5	6.8	6.3	4.7	4.6	3.7	0.22	1.52	2.8	4.2	—, —	steatose	III	27.5
Be II,7	V	51	4.4	6.9	6.0	4.4	3.8	4.1	0.43	1.53	2.2	—, —	0.60	normaal	I	4.26
Be II,8	M	49	4.9	6.6	6.5	5.4	4.1	4.5	0.17	0.71	2.4	—, —	0.41	normaal	II	6.12
Ba III,54	M	17	4.8	9.3	8.4	7.5	6.0	—, —	0.39	—, —	2.4	2.1	—, —	normaal	IV	32.4
K II,18	V	55	5.8	10.2	9.2	4.8	4.0	4.0	0.71	1.00	2.1	4.9	—, —	steatose	0	1.7
K II,21	V	51	5.9	11.3	11.6	4.9	4.2	3.6	1.14	2.17	2.3	3.1	—, —	normaal	I	1.75
K II,22	M	49	4.9	9.1	7.4	5.1	4.3	4.6	0.77	0.97	2.4	—, —	0.42	steatose	I	2.76
K II,24	M	45	4.9	6.4	7.3	4.4	4.1	5.4	1.04	1.48	—, —	4.1	—, —	normaal	0	0.75
K II,25	M	44	4.5	12.9	6.3	3.6	4.1	4.3	0.59	0.85	2.4	—, —	0.54	normaal	0	0.95
K II,27	M	40	4.8	7.9	6.2	6.2	4.1	4.3	0.53	0.83	2.3	—, —	0.39	steatose	I	2.62
K II,28	M	38	5.3	9.8	8.0	5.1	4.4	4.4	0.88	0.93	2.5	4.3	—, —	normaal	I	2.03
K II,29	V	37	5.2	9.3	7.1	4.5	5.2	4.3	0.93	2.31	2.2	4.2	—, —	normaal	I	1.67
K II,34	M	48	↑	↑	↑	↑	↑	↑	0.43	0.96	2.0	4.6	—, —	normaal	I	1.94
K II,35	M	47	5.5	12.0	13.3	8.8	5.3	3.8	0.41	0.84	2.3	—, —	0.66	steatose	0	—, —
Be II,6	M	54	4.3	7.2	5.5	6.2	4.0	3.8	0.37	0.95	2.3	—, —	—, —	normaal	0	0.92
Be II,9	V	46	4.9	8.1	7.3	4.6	4.1	4.6	0.60	1.22	2.3	—, —	0.45	normaal	I	0.95
Be II,10	M	37	5.3	9.6	9.4	7.5	6.0	4.8	0.48	0.94	—, —	5.0	—, —	normaal	0	1.67
Ba II,10	M	50	6.0	10.4	13.8	12.8	8.2	7.6	—, —	—, —	2.7	3.0	—, —	steatose	I	1.28
Normaal waarden			<5.8	<8.8	<8.8	<8.8	<5.8	<5.8	(0.28-0.72)	+0.30	(2.2-2.8)	(2.6-5.6)	(0.32-0.64)		0-I	<3.10

Tabel II.7 Hb, SeFe, TIJBC, verzadigings% van transferrine, DTPA, DFO test, mobiliseerbare ijzervoorraad en leverijzer bij patienten met I.H., familieleden met verhoogd en normaal leverijzergehalte

code nummer	geslacht	leeftijd jaren	Hb mmol/l	SeFe μ mol/l	TIJBC μ mol/l	verzadig. % Tf. %	DTPA test μ mol/6 uur	DFO test μ mol/24 uur	mobiliseerbare ijzervoorraad gram	leverbiopsie histologie	graad ijzergehalte mmol/100 g .dg.	
K II,16	M	58	9.0	51	58	87	45.0	84.0	23.5	cirrhose	IV	36.6
Be II,5	M	55	7.4	39	52	75	25.0	121.0	15.0	fibrose	IV	—
Ba II,8	V	55	11.4	31	39	80	108.0	185.0	>10.0	cirrhose	IV	42.4
Ba II,11	M	49	10.9	45	52	87	74.0	254.0	>10.5	cirrhose	IV	24.0
Ba II,12	M	48	12.0	42	49	86	79.0	107.0	7.25	fibrose	III	17.1
Ba III,51	V	25	8.5	36	46	78	276.0	376.0	25.0	fibrose	IV	64.2
			9.9 ± 1.8	40.7 ± 7.0	49.3 ± 6.4	82.2 ± 5.2	89.3 ± 98.1	188 ± 111				
K II,17	V	56	9.1	24	55	44	1.7	12.3	—	normaal	III	12.2
K II,19	V	53	7.9	31	61	51	1.8	36.0	6.25	steatose	III	12.3
K II,20	M	52	9.5	21	47	45	9.0	37.5	7.0	normaal	III	18.1
K II,23	M	48	10.5	46	56	82	2.1	24.4	10.5	normaal	III	26.8
K II,26	V	42	8.6	25	62	40	1.5	27.4	6.25	normaal (?)	III	12.8
K II,30	M	36	10.2	42	58	73	10.8	40.8	10.75	steatose	III	27.5
Be II,7	V	51	8.9	43	49	88	—	28.9	—	normaal	I	4.26
Be II,8	M	49	10.1	38	49	77	2.0	22.0	—	normaal	II	6.12
Ba III,54	M	17	10.7	55	59	93	54.0	159.0	> 8.0	normaal	IV	32.4
			9.5 ± 0.9	36.1 ± 11.5	54.9 ± 6.6	65.9 ± 20.8	10.4 ± 18	43.1 ± 44				
K II,18	V	55	8.3	14	64	22	1.4	18.3	—	steatose	0	1.7
K II,21	V	51	9.2	19	76	25	1.4	16.4	—	normaal	I	1.75
K II,22	M	49	9.8	27	52	52	1.4	24.7	—	steatose	I	2.76
K II,24	M	45	10.0	11	58	19	2.1	17.5	—	normaal	0	0.75
K II,25	M	44	9.2	19	66	29	0.9	19.8	—	normaal	0	0.95
K II,27	M	40	10.4	23	55	42	2.4	21.9	—	steatose	I	2.62
K II,28	M	38	9.4	22	59	37	0.8	18.8	—	normaal	I	2.08
K II,29	V	37	9.7	18	72	25	1.5	25.4	—	normaal	I	1.67
K II,34	M	48	10.4	19	53	36	0.7	24.2	—	normaal	I	1.94
K II,35	M	47	9.9	21	68	31	1.7	26.2	—	steatose	0	—
Be II,6	M	54	9.8	38	53	72	—	16.2	—	normaal	0	0.92
Be II,9	V	46	8.8	40	50	80	0.7	25.0	—	normaal	I	0.95
Be II,10	M	37	10.2	17	68	25	1.4	26.9	—	normaal	0	1.67
Ba II,10	M	50	11.7	19	59	32	1.4	39.1	—	steatose	I	1.28
			9.8 ± 8.82	23.6 ± 8.4	60.9 ± 8.1	37.6 ± 18.4	1.4 ± 0.5	22.9 ± 6				
Controle groep I			9.3 ± 0.7	20.8 ± 7.1	60.5 ± 8.0	34.4 ± 11.7	1.11 ± 0.88	20.3 ± 5	<1.0		0-I	1.64 ± 0.77

II.4 BESPREKING VAN DE RESULTATEN

Achtereenvolgens worden de resultaten besproken die verkregen werden bij:

1. Controle personen.
2. Patienten met idiopathische haemochromatose en familieleden met een verhoogd of normaal ijzergehalte in de lever.
3. Familieleden waarbij geen leverbiopsie werd verricht.

1. Controle personen.

Het ijzergehalte in de lever van personen, wonend in verschillende landen, vertoont kleine verschillen (86). De oorzaak van deze geografische verschillen in leverijzergehalte worden verklaard door verschillen aan resorbeerbaar ijzer in de voeding. Omdat de door ons onderzochte families met idiopathische haemochromatose in Zuid-West Nederland wonen was het van belang om het leverijzergehalte te kennen van normale personen die in hetzelfde gebied wonen. Een van de mogelijkheden, waarvan in de literatuur gebruik gemaakt wordt, is de bepaling van het ijzergehalte in leverweefsel, verkregen bij obductie. Deze mogelijkheid is niet geschikt voor ons onderzoek. Immers bij patienten, die overlijden aan de gevolgen van een chronische ziekte, kan een verlaagd ijzergehalte in de lever verwacht worden en bij patienten, die acuut overlijden, ontbreken gegevens over serumijzer, DTPA en DFO test. Als controle personen namen wij 33 personen met galstenen en die cholecystectomie ondergingen. Door vergelijking van SeFe en DFO test van deze controle personen met die van gezonde vrijwilligers werd aannemelijk gemaakt dat de aanwezigheid van galstenen of cholecystitis geen invloed heeft op de ijzervoorraad. Tijdens cholecystectomie werd een leverbiopsie verricht.

Als gemiddeld ijzergehalte in de lever werd bij controle personen 1.64 ± 0.77 mmol Fe/100 gram droog gewicht gevonden. Dit is lager dan in Zuid Afrika en in Verenigde Staten (298) en ongeveer gelijk aan het leverijzergehalte dat in Groot Britannie is gevonden (86). Verder bleek het leverijzergehalte bij vrouwen vóór de menopauze lager te zijn dan bij vrouwen na de menopauze en bij mannen, zoals in de literatuur reeds beschreven was (zie blz. 59). Het gemiddelde leverijzergehalte bij vrouwen na de menopauze was niet significant hoger dan bij mannen. Uitgaande van een gemiddelde levergewicht bij vrouwen van 1500 gram en bij mannen van 1700 gram werd het totale ijzergehalte van de lever voor vrouwen na de menopauze en voor mannen berekend op 8.8 mmol.

Er bleken geen significante verschillen te bestaan in serumijzergehalte, verzadigingspercentage van transferrine, DTPA en DFO test tussen vrouwen vóór de menopauze, vrouwen na de menopauze, en mannen. De gevonden waarden komen ongeveer overeen met de waarden die in de literatuur worden opgegeven (hoofdstuk I,6).

2. Patienten met I.H. en familieleden met verhoogd of normaal leverijzergehalte.

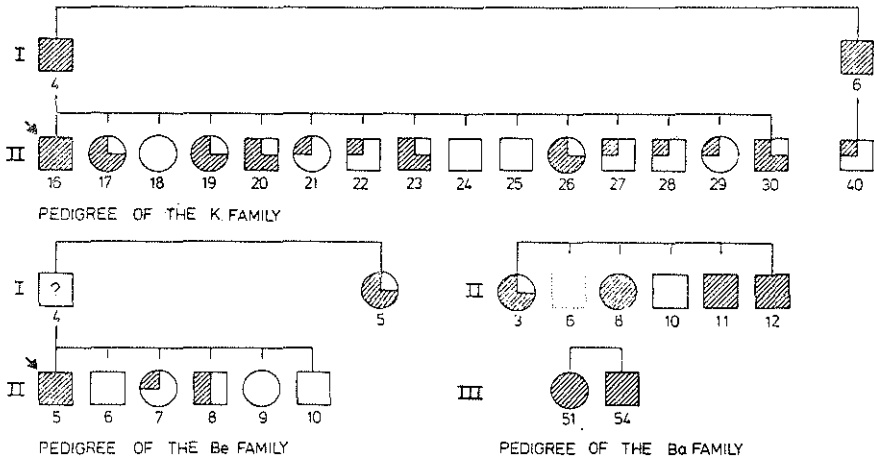


Fig. II,12 Stambomen van drie families met idiopathische haemochromatose. Alleen personen, waarbij leverweefsel werd onderzocht, zijn weergegeven. De mate van afzetting van haemosiderine wordt gearceerd aangegeven (graad 0-IV). □ man. O vrouw.

Wij zullen trachten antwoord te geven op de volgende vragen, die op bladzijde 10 werden gesteld.

Vraag 1. Vergelijking van het klinisch beeld van I.H. bij de 3 families met de literatuurgegevens.

In drie families met haemochromatose werden in totaal 8 patienten met idiopathische haemochromatose en 11 personen met haemosiderose ontdekt. Bij 14 familieleden was het ijzergehalte in de lever normaal.

Het aantal van 8 patienten met I.H. was te klein voor het trekken van conclusies. Hepatomegalie, pigmentatie van de huid en diabetes kwamen vaak voor. Alcoholgebruik speelde geen grote rol. Hepatomegalie, fibrose of cirrhose van de lever en verhoging van transaminasen in het serum kwamen ook voor bij familieleden met verhoogd leverijzergehalte die geen of weinig alcohol gebruikten. Na behandeling met aderlatingen werden transaminasenwaarden in het serum normaal bij alle patienten en dus ook bij hen die teveel alcohol bleven gebruiken. Endocriene afwijkingen werden slechts bij een patient met juveniele haemochromatose gevonden. De resultaten van de LH-RH en TSH-RH test en het ontstaan van ovulatie na een FSH/LH kuur wezen op hypofysair hypogonadisme.

Een daling van SeFe waarden tijdens aderlatingen betekent nog niet dat het ijzergehalte in de lever normaal geworden is. Het is daarom beter met aderlatingen door te gaan tot anaemie ontstaat.

Tenslotte wijzen wij op de waarneming van histologisch bewezen I.H. bij vader en zoon in de familie K.

Vraag 2. Kwantitatieve methode ter bepaling van het ijzergehalte in de lever.

De in hoofdstuk II.1 beschreven methode kan in ieder laboratorium waar bepalingen van SeFe worden verricht, worden gebruikt en is eenvoudig. De variatiecoëfficiënt is 11%: dit is hoger dan de door Barry en Sherlock (27) opgegeven waarde van 8.6%. De nauwkeurigheid van de methode is afhankelijk van het gewicht van leverweefsel en het ijzergehalte daarin. Barry en Sherlock (27) maakten voor leverbiopsie gebruik van een Menghini naald met een interne diameter van 1.9 mm, terwijl in ons onderzoek meestal gebruik gemaakt werd van een Menghini naald van 1.6 mm.

Haemijzer in het leverbiopt, geschat op 0.2 mmol/100 gram d.g., geeft bij ijzerstapeling een minder grote percentuele fout dan bij een normaal of verlaagd ijzergehalte in de lever. Een nadeel van de kwantitatieve bepaling van ijzer in leverpunctaten is dat het overblijvende gedeelte van het leverweefsel soms te klein voor microscopische beoordeling is.

Vraag 3. Vergelijking van de kwantitatieve met de kwalitatieve bepaling van ijzer in leverbiopsieën bij patienten met I.H., hun familieleden en controlepersonen.

Uit ons onderzoek bleek dat er een positieve correlatie bestond tussen het leverijzergehalte en de gradering van haemosiderine in hepatocyten. Graad III en IV haemosiderine afzetting kwam altijd overeen met een verhoogd leverijzergehalte en een vergrote mobiliseerbare ijzervoorraad.

Graad 0 en I haemosiderine afzetting kwamen overeen met een normaal leverijzergehalte (Fig. II.7). Kleurbaar ijzer in leverweefsel wijst dus niet zonder meer op haemosiderose. De chemische bepaling van ijzer in leverpunctaten is een objectievere maat voor ijzerstapeling dan de histochemische bepaling. Leverijzergehalte boven 18 mmol/100 gram d.g. (boven 1% droog gewicht) pleit voor haemochromatose.

Vraag 4. Vergelijking tussen niet invasieve screening methoden op ijzerstapeling zoals SeFe, verzadigingspercentage van transferrine, DTPA test en DFO test met het ijzergehalte in de lever.

Uit ons onderzoek bleek dat er een positieve correlatie bestond tussen deze screening methoden en het leverijzergehalte, maar in individuele gevallen bestonden uitzonderingen. Zo was het SeFe normaal bij 5 van de 15 patienten met een verhoogd leverijzergehalte. Daarentegen was het SeFe verhoogd bij 2 personen met een normaal leverijzergehalte. Het verzadigingspercentage van transferrine vertoonde ongeveer dezelfde gebreken als screening methode voor ijzerstapeling. De ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA of DFO was normaal bij 5 van de 15 patienten met een verhoogd leverijzergehalte. Een verhoogde ijzeruitscheiding in de urine na DTPA of DFO wees, met één uitzondering, op een verhoogd leverijzergehalte.

De DFO test had geen voordelen boven de DPTA test, behalve het praktische voordeel van intramusculaire boven intraveneuze toediening.

Het bleek dus dat een „positieve” DTPA of DFO test op een verhoogd leverijzergehalte wijst, maar dat een normale DTPA of DFO test evenals een normaal SeFe of normaal verzadigingspercentage van transferrine een verhoogd leverijzergehalte niet uitsluiten. Wanneer het ijzergehalte van de lever boven 13 mmol/100 gram d.g. was, bleek de ijzeruitscheiding in de urine na DTPA of DFO steeds verhoogd te zijn. Bij een totaal leverijzergehalte boven 62.4 mmol (3.5 gram) was de DTPA of DFO test „positief”. Men moet bij het onderzoek van familieleden van patienten met I.H. rekening houden met de leeftijd. Een „negatieve” DFO test gevonden bij een 60 jarig familielid sluit een verhoogd leverijzergehalte niet uit, maar het is onwaarschijnlijk dat dit familielid in de resterende jaren van zijn of haar leven een zodanige toename van het leverijzergehalte krijgt als gevonden wordt bij I.H. Bij jeugdige familieleden zal men ondanks normaal SeFe en normale DFO test dit onderzoek na enige jaren moeten herhalen. Een „positieve” DTPA of DFO test bij een familielid van een patient met I.H. is een indicatie voor leverbiopsie en, bij bevestiging van verhoogd leverijzergehalte, voor behandeling met aderlatingen.

3. Personen waarbij geen leverbiopsie werd verricht en die behoren tot de families met I.H.

De gegevens uit de literatuur wijzen op de belangrijke rol van erfelijkheid bij I.H. (hoofdstuk 1.5) maar over de wijze van overerving bestaat verschil van mening (hoofdstuk 1.5). In de 3 door ons onderzochte families werden afwijkingen in de ijzerstofwisseling gevonden bij broers, zusters en kinderen van patienten met I.H. Kunnen wij aan de hand van onze bevindingen bij de 3 families toetsen of er sprake is van dominante of van recessieve erfgang?

— dominante erfgang?

Bij de familie K werd histologisch bewezen I.H. gevonden in de Ie en IIe generatie en verhoogd SeFe bij sommige personen van de IIIe generatie. Bij 7 van de 17 personen van de IIe generatie, waarbij leverbiopsie werd verricht, bleek het ijzergehalte van de lever verhoogd.

Bij de familie Ba werd histologisch bewezen I.H. gevonden in de IIe en IIIe generatie. De Ie generatie was overleden. In de IIe generatie was bij 4 van de 6 personen, waarbij leverweefsel onderzocht werd, het ijzergehalte in de lever verhoogd. Bij 2 personen van de IIIe generatie was het ijzergehalte van de lever verhoogd.

In de Be familie bestond bij 1 persoon uit de Ie generatie mogelijk haemosiderose. Bij 1 persoon van de IIe generatie bestond I.H. en bij 2 personen een verhoogd ijzergehalte van de lever. Alle personen van de IIIe generatie vertoonden een normaal SeFe en DFO test. De bevindingen in de familie K, afwijkingen van de ijzerstofwisseling in 3 generaties, pleiten voor dominante overerving. De familie Ba met als proposita een patiente met juveniele haemochromatose zou volgens de literatuur een recessieve overerving moeten vertonen (blz. 34). Haar ouders vertonen normaal SeFe en DFO test, maar een verhoogd leverijzergehalte kan niet worden uitgesloten. Het frekwent voorkomen van verhoogd leverijzergehalte in de Ie generatie pleit voor dominante erfgang.

— recessieve erfgang?

Bij bestudering van de stambomen van de 3 families valt op dat verhoogd SeFe soms voorkomt bij kinderen van ouders met een normaal ijzergehalte van de lever. Statistisch is in de groep kinderen van ouders met normaal leverijzergehalte het SeFe gemiddeld hoger en LIJBC lager dan bij controlepersonen. Dit zou kunnen wijzen op recessieve overerving. Het frekwent voorkomen van haemochromatose of haemosiderose in de IIe generatie zou dan te verklaren zijn door consanguiniteit in de Ie generatie. Suggestief is het feit dat vrijwel alle personen van de familie K in hetzelfde dorp wonen en dat in de ascendentie telkens dezelfde namen voorkomen. Van de andere kant is het niet uitgesloten dat personen van de IIe generatie met een normaal leverijzergehalte in hun later leven toch haemochromatose ontwikkelen of dat zij wel de genetisch bepaalde aanleg hebben maar dat ijzerstapeling zich niet manifesteert.

Samenvattend kan gesteld worden dat het erfelijk voorkomen in de 3 families duidelijk is maar dat de wijze van overerving niet met zekerheid kan worden vastgesteld. Behalve erfelijke factoren spelen andere factoren zoals leeftijd, geslacht en alcoholgebruik een rol. De erfelijke merkgenen voor I.H. zijn onbekend. Verwacht mag worden dat de wijze van overerving pas duidelijk wordt als men meer ontdekt over de moleculaire basis van de ijzerstofwisseling in de mucosacel.

III SAMENVATTING

Idiopathische haemochromatose is een ernstige ijzerstapelingsziekte, die indien onbehandeld of te laat herkend, vaak snel tot de dood leidt.

Verwijdering van overtollig ijzer door middel van aderlatingen verlengt het leven van patienten met idiopathische haemochromatose en heeft een gunstige invloed op vele symptomen van deze ziekte. Aangezien idiopathische haemochromatose vaak familiair voorkomt is men verplicht familieleden van patienten met idiopathische haemochromatose te onderzoeken op het voorkomen van ijzerstapelingsziekte.

De meest betrouwbare manier om cirrhose of fibrose van de lever, gepaard gaande met ijzerstapelingsziekte (haemochromatose) aan te tonen is microscopisch onderzoek van leverweefsel. Bij het selecteren van familieleden van patienten met haemochromatose voor leverbiopsie geeft het klinisch beeld onvoldoende zekerheid en worden bij familieleden met ijzerstapelingsziekte zonder bindweefseltoename (haemosiderose) meestal geen afwijkingen gevonden. Er bestaat dus behoefte aan een niet-invasieve screening methode voor ijzerstapelingsziekte om het aantal leverbiopsieën - en de inherente gevaren van leverbiopsie - tot een minimum te beperken.

Wij stelden ons in deze studie de volgende vragen:

1. bestaat er een eenvoudige en betrouwbare methode om ijzer in naaldbiopsieën van de lever te bepalen?
2. bestaat er een relatie tussen de mate van haemosiderine afzetting en het, chemisch bepaalde, ijzergehalte in de lever?
3. welke screeningmethode voor ijzerstapelingsziekte zoals serumijzergehalte, verzadigingspercentage van transferrine, ijzeruitscheiding in de urine na toediening van diaethyleentriamino pentaacetaat (DTPA) of desferrioxamine (DFO) vertoont de beste correlatie met het ijzergehalte in de lever?

In **hoofdstuk I** beschreven wij het klinisch beeld, de differentiaal diagnose, de aetiologie, de diagnostiek en de behandeling van idiopathische haemochromatose.

Onder haemochromatose wordt een syndroom verstaan waarbij vergrote ijzervoorraad gepaard gaat met cirrhose of fibrose van de lever. Pas na het ontstaan van levercirrhose worden andere organen overladen met ijzer. De diagnose idiopathische of familiale haemochromatose (I.H.) mag alleen gesteld worden wanneer bekende oorzaken van ijzerstapelingsziekte, zoals toename van ijzer in de voeding, anaemie, bloedtransfusies, congenitale atranferrinaemie, porphyria cutanea tarda, levercirrhose en portocavale anastomose (hoofdstuk I.4) zijn uitgesloten.

Onder haemosiderose wordt ijzerstapelingsziekte verstaan zonder fibrose of cirrhose van de lever.

De eerste patienten met I.H. zijn beschreven door Trousseau en Troisier. Het ziektebeeld, bestaande uit diabetes, pigmentatie van de huid en vergrote lever, is beschreven door Hanot en Chauffard. Hartafwijkingen, endocriene stoornissen en gewrichtsafwijkingen werden pas later beschreven.

Histologisch vindt men bij I.H. massale ijzerstapelingsziekte in lever, pancreas, endocriene organen en hart, die gepaard gaat met cirrhose of fibrose van de lever.

Idiopathische haemochromatose komt bij mannen vaker voor dan bij vrouwen en openbaart zich meestal pas na het veertigste jaar. I.H. komt in Nederland weinig voor.

Leverafwijkingen - in de vorm van een klinisch en histologisch weinig actieve cirrhose - zijn obliagaat. Hepatomegalie en verhoging van transaminasen in het serum komen vaak voor. Portale hypertensie en coma hepaticum komen bij I.H. minder vaak voor dan bij portale cirrhose. Op den duur ontstaat vaak primair levercarcinoom.

Pigmentatie van de huid komt vaak voor en wordt veroorzaakt door toename van melanine en het dunner worden van de epidermis.

Diabetes mellitus is frekwent. Behandeling met insuline is veelal noodzakelijk. Bij de pathogenese van diabetes bij I.H. spelen ijzerstapeling in de eilandjes van Langerhans, het bestaan van levercirrhose of chronische pancreatitis en familiale factoren een rol.

Testisatrofie komt vaker voor dan diabetes mellitus. Testisatrofie of amenorrhoe zijn meestal van hypophysaire aard. Klinische insufficiëntie van bijnier, schildklier en bijschildklieren is zeldzaam, ondanks toename van haemosiderine in deze organen.

Insufficiëntia cordis en arrhythmieën worden vooral bij jonge patienten gezien en hebben een slechte prognose.

Polyarthropathie, gepaard gaande met chondrocalcinose, komt bij patienten boven 50 jaar voor.

Een onbegrepen shock met acute buikverschijnselen en dodelijk verloop, megaloblastaire anaemie door foliumzuurtekort en neurologische afwijkingen zijn zeldzaam.

Soms ontstaat I.H. beneden het 30e levensjaar. Vroegtijdig bestaat bij deze juveniele haemochromatose testisatrofie of amenorrhoe, na een wisselend interval gevolgd door insufficiëntia cordis. Excessieve ijzerresorptie uit de darm lijkt een belangrijker rol te spelen in de pathogenese van juveniele haemochromatose dan genetische factoren.

Alleen de differentiaal diagnose ten opzichte van portale cirrhose met ijzerstapeling kan moeilijk zijn, maar is van belang omdat portale cirrhose in tegenstelling tot I.H. niet gunstig beïnvloed wordt door aderlatingen en onderzoek van de familie niet noodzakelijk is. Een belangrijk onderscheid is de grotere ijzervoorraad bij I.H.

De aetiologie en pathogenese van I.H. zijn niet bekend. De volgende hypothese is in overeenstemming met de meeste waarnemingen: Bij I.H. bestaat een erfelijk bepaalde stoornis in de regulatie van de enterale resorptie van ijzer. Het uit de voeding geresorbeerde ijzer kan niet als ferritine in de mucosacel worden opgeslagen (geen stimulatie van de synthese van apoferritine door ijzer?) en wordt overgedragen aan transferrine. Door stijging van het verzadigingspercentage van transferrine wordt meer ijzer afgegeven aan leverferritine. De lysosomen in levercellen nemen ijzer op en gaan hierdoor ten gronde met weefselbeschadiging als gevolg. Vermoedelijk zal over de pathogenese en de erfelijkheid pas een duidelijker beeld verkregen worden als men meer ontdekt over de regulatie van de intracellulaire ijzerstofwisseling van de mucosacel.

Bij de bespreking van de methoden om de ijzervoorraad te schatten, blijkt dat er vele variabelen zijn. Verhoogd serumijzer komt voor ondanks normale ijzervoorraad. Normaal serumijzer kan voorkomen bij I.H. De DTPA test en de DFO test geven een meer kwantitatieve indruk over de ijzervoorraad dan bepaling van serumijzer, maar het staat niet vast welke van beide tests de beste screening methode

voor ijzerstapeling is. Bepaling van ferritine in het serum lijkt de DTPA test en de DFO test in de toekomst te gaan vervangen, maar de waarde voor het opsporen van familieleden met een geringe toename van de ijzervoorraad staat niet vast. De bepaling van de, door aderlatingen, mobiliseerbare ijzervoorraad is de beste methode om de grootte van de ijzervoorraad te schatten, maar stuit op praktische bezwaren. Op dit moment blijft bepaling van het ijzergehalte in de lever de betrouwbaarste methode om ijzerstapeling aan te tonen of uit te sluiten.

De behandeling van I.H. bestaat uit verwijdering van overtollig ijzer uit het lichaam. Vroegtijdig en frekvent toegepaste aderlatingen zijn vaak levensreddend. Aderlatingen zijn effectiever, bovendien goedkoper en minder belastend dan toediening van desferrioxamine. Onder invloed van aderlatingen wordt de prognose verbeterd, de hepatomegalie, gestoorde leverproeven, insufficiëntia cordis en de pigmentatie van de huid verdwijnen. Eenmaal ontstane levercirrhose is meestal blijvend.

De ontwikkeling van primair levercarcinoom of gewrichtsklachten, kan door aderlatingen niet voorkomen worden. Hypogonadisme wordt niet, diabetes soms wel gunstig beïnvloed.

Wekelijkse aderlatingen van 500 of 1000 ml bloed moeten voortgezet worden tot anaemie ontstaat. De toekomst zal leren, of aderlatingen bij asymptomatische familieleden met haemochromatose de ontwikkeling van primair levercarcinoom of gewrichtsklachten kunnen voorkomen.

In **hoofdstuk II.1.a** wordt de methode beschreven die gebruikt werd voor de bepaling van ijzer in leverweefsel en in urine. De variatiecoëfficiënt van deze bepaling was 11% bij een leverijzergehalte beneden 3 mmol Fe/100 gram droog gewicht en 8% bij een leverijzergehalte boven 3 mmol Fe/100 gram droog gewicht.

Hoofdstuk II.1.b is gewijd aan de uitvoering van de DTPA test en de DFO test. In **hoofdstuk II.1.c** wordt de samenstelling van de groep controle personen beschreven. Deze controle personen bestonden uit galsteenlijders: 12 vrouwen vóór de menopauze, 12 vrouwen na de menopauze en 9 mannen. Tijdens cholecystectomie werd een chirurgische leverbiopsie verricht voor gradering van haemosiderine en chemische bepaling van het ijzergehalte in de lever. Als bovengrens van normaal werd gevonden voor:

- serumijzergehalte 35 $\mu\text{mol/l}$.
- verzadigingspercentage van transferrine 58%.
- DTPA test 2.87 $\mu\text{mol Fe/6}$ uurs urine.
- DFO test 30.3 $\mu\text{mol Fe/24}$ uurs urine.
- ijzergehalte in de lever 3.1 mmol Fe/100 gram droog gewicht.

Deze waarden zijn in overeenstemming met de literatuur (hoofdstuk I.6).

Hoofdstuk II.2 is gewijd aan de beschrijving van enkele kenmerkende ziektegeschiedenissen en de vermelding van laboratoriumbevindingen van 8 patienten met idiopathische haemochromatose, 9 personen met haemosiderose en 14 personen met een normaal leverijzergehalte: allen behoorden tot 3 families met idiopathische haemochromatose. Voor volledige documentatie wordt verwezen naar hoofdstuk VI.

In **hoofdstuk II.3** worden de resultaten van ons onderzoek vermeld. Het bleek dat ook bij onze patiënten met I.H. hepatomegalie en pigmentatie van de huid vaak voorkwamen. Hepatomegalie en verhoogde waarden aan transaminasen in het serum verdwenen onder invloed van aderlatingen. Vermelding verdient de ziektegeschiedenis van een jonge vrouw met haemochromatose en partiële insufficiëntie van de hypofysevoorkwab (patient Ba III,51) en het voorkomen van de families K. en Ba. Verder bleek dat men bij de behandeling met aderlatingen niet moet ophouden zodra het serumijzergehalte daalt omdat het ijzergehalte van de lever dan nog verhoogd kan zijn. Het is beter de wekelijks aderlatingen voort te zetten tot er anaëmie ontstaat.

Uit ons onderzoek bleek voorts dat graad 0-I haemosiderine afzetting in de lever overeenkwam met een normaal ijzergehalte in de lever. Graad III-IV haemosiderine afzetting kwam overeen met verhoogd ijzergehalte in de lever. Geen van de gebruikte screening methoden voor ijzerstapeling bleek ideaal te zijn. Zo kwam verhoogd serumijzergehalte of verhoogd saturatiepercentage van transferrine voor bij familieleden met een normaal ijzergehalte in de lever. Bij ongeveer een derde van de familieleden met verhoogd leverijzergehalte was het serumijzergehalte en het verzadigingspercentage van transferrine normaal.

De DTPA test en de DFO test gaven meer kwantitatieve indruk van de ijzervoorraad. Verhoogde ijzeruitscheiding in de urine na toediening van DTPA of DFO wees op een verhoogd ijzergehalte in de lever, maar weer was bij een derde van de familieleden met verhoogd leverijzergehalte de DTPA en de DFO test normaal. Bij alle familieleden met verhoogd ijzergehalte in de lever was de via aderlatingen mobiliseerbare ijzervoorraad verhoogd. Haemosiderose kan dus alleen worden uitgesloten door leverbiopsie of door het schatten van de mobiliseerbare ijzervoorraad.

Het onderzoek van de drie families gaf ons helaas geen verder inzicht in de erfgang van idiopathische haemochromatose.

IV Summary

Removal of excess iron by venesection prolongs the life of patients with idiopathic haemochromatosis (I.H.) and improves many of their symptoms.

As I.H. often occurs in families, it is mandatory to investigate the relatives of patients with I.H. to detect iron overload. The most reliable means of demonstrating iron overload and, at the same time, cirrhosis or fibrosis, is by liver biopsy. It is however necessary to use some sort of screening method to reduce the number of liver biopsies to a minimum, as the clinical picture is too unreliable to be used as a means of selection for liver biopsy.

The aims of this study were:

1. the development of a simple and reliable means of determining iron in needle biopsies of the liver.
2. to determine whether a relationship exists between the amount of haemosiderin seen histologically and the chemical iron content of the liver.
3. to see which screening method for iron overload correlated best with hepatic iron content.

Chapter 1 is a review of the literature on the clinical picture, differential diagnosis, diagnostic procedures, aetiology and treatment of idiopathic haemochromatosis.

Haemochromatosis is defined as a syndrome in which excessive iron stores is associated with fibrosis or cirrhosis of the liver. The diagnosis of idiopathic or familial haemochromatosis is made only after known causes of iron overload as increased dietary iron-intake, anaemia, multiple blood transfusions, congenital atransferrinaemia, porphyria cutanea tarda, liver cirrhosis and portacaval anastomosis have been excluded.

Haemosiderosis is defined as increased iron stores without tissue damage.

The first patients with I.H. were reported by Trousseau and Troisier. The syndrome as described originally by Hanot and Chauffard comprised diabetes mellitus, melanoderma and hepatomegaly. Cardiac symptoms, endocrine disorders and arthropathy were added subsequently.

Histological changes in I.H. include cirrhosis or fibrosis of the liver and pancreas with massive accumulation of haemosiderin in the liver, pancreas, endocrine glands and heart.

I.H. is found more often in men than in women and usually only becomes manifest after 40 years of age. I.H. is rare in the Netherlands.

Hepatic changes in the form of clinically and histologically relatively inactive cirrhosis or fibrosis are obligatory. Hepatomegaly and raised serum transaminase levels occur frequently. Portal hypertension and hepatic encephalopathy are seen less often than in portal cirrhosis. Hepatoma is an important, lethal complication which does not seem to be prevented by venesection.

Skin pigmentation is common and results from an increase in the melanin content and thinning of the epidermis. Diabetes mellitus is frequently found in patients with I.H. Iron deposition in the islets of Langerhans, liver cirrhosis or chronic pancreatitis and familial factors all play a rôle in the pathogenesis of the diabetes mellitus.

Testicular atrophy is more common than diabetes mellitus. Testicular atrophy or amenorrhoea are usually hypophyseal in origin. Adrenal, thyroid or parathyroid hypofunction are rarely encountered despite the finding of haemosiderin deposits in these organs at post-mortem examination.

Cardiac failure and arrhythmias are mainly to be found in young patients and are associated with a poor prognosis.

Polyarthropathy, associated with chondrocalcinosis is frequent in patients older than 50 years.

Shock with acute abdominal complaints, megaloblastic anaemia due to folic acid deficiency and neurological manifestations are rare, as is the juvenile form of I.H. The latter patients present beneath the age of 30 years with testicular atrophy or amenorrhoea, followed after a short interval by cardiac failure. Excessive alimentary absorption of iron seems to play a more important part in the development of juvenile haemochromatosis than do genetic factors.

Differentiation between I.H. and portal cirrhosis with iron overload can be difficult, but is of practical importance in as much as portal cirrhosis does not improve after venesection treatment and does not occur in families. The most important difference lies in the markedly raised iron stores in I.H.

The aetiology and pathogenesis of I.H. remain uncertain. The following hypothesis is compatible with most of the observations: I.H. is associated with a hereditary disturbance in the regulation of iron absorption. Iron absorbed from the food is not stored as ferritin (lack of stimulation of apoferritin by iron?) and is transported to transferrin. Due to increased saturation percentage of transferrin increased amounts of iron are passed on to liver ferritin. The hepatic lysosomes take up iron, become damaged which in turn results in cell and tissue damage.

Only after the development of liver cirrhosis do other organs become loaded with iron. It is probable that the pathogenesis and hereditary aspects of I.H. will only become clear once more has been discovered about the regulation of iron uptake by the mucosal cell.

An evaluation of the methods for demonstrating increased iron stores reveals that they are subject to a number of variables. Increased serum iron occurs in the presence of normal iron stores and normal serum iron may be found in I.H. The DTPA and DFO test provide a more quantitative determination of iron stores than the serum iron, but it is not possible to decide which is the better as screening method for iron overload. Determination of the serum ferritin level may replace the DTPA and DFO tests in the future, but its place in the detection of family members with a slightly increased iron store is not yet certain. Measurement of the mobilisable iron store is the best screening method, but has practical disadvantages. At the present determination of the iron content of a liver biopsy remains the most reliable method of confirming or excluding iron overload.

The treatment of I.H. is based on removal of excess iron from the body. Venesection is more effective, cheaper and less demanding than the administration of desferrioxamine.

After venesection treatment the prognosis improves, hepatomegaly, abnormal liver function tests, congestive cardiac failure and pigmentation of the skin disappear. Cirrhosis usually remains. The development of hepatoma or arthritis is not prevented by venesection. Hypogonadism is not, and diabetes mellitus occasionally, improved by venesection. Weekly removal of 500 to 1000 ml of blood must be performed until the patient becomes anaemic. Prolonged follow up studies must be performed to see whether venesection in the asymptomatic family member with haemosiderosis can prevent the development of hepatoma and arthritis.

Chapter II.1.a describes the methods used for the determination of iron in hepatic tissue and in urine. In this method the coefficient of variation for hepatic iron was 11% for an iron content of less than 3 mmol iron/100 gram dry weight and 8% for an iron content above 3 mmol/100 gram dry weight. In **Chapter II.1.b** the DTPA tests and DFO tests are described. The composition of the control groups is reported in **Chapter II.1.c**: 12 premenopausal women, 12 postmenopausal women and 9 men undergoing cholecystectomy were subjected to a surgical liver biopsy for histological grading of the iron deposits and chemical determination of the iron content. The following upper limits of normal were found: serum iron 35 $\mu\text{mol/l}$, transferrin saturation percentage 58%, DTPA test 2.87 μmol iron/6 hours urine, DFO test 30.3 μmol iron/24 hours urine, hepatic iron 3.1 mmol iron/100 gram dry weight.

Chapter II.2 contains some case histories and laboratory results of 8 patients with idiopathic haemochromatosis, 9 patients with haemosiderosis and 14 subjects with normal liver iron concentration, all belonging to 3 families with I.H. The results of the investigation are presented in **Chapter II.3** Hepatomegaly and increased pigmentation of the skin were frequently noted in our patients with I.H. Hepatomegaly and abnormal serum transaminases disappeared after treatment. A case history of a young woman with I.H. and partial insufficiency of the anterior pituitary (patient Ba III,51) is presented in detail. I.H. was found in two generations of the families K. and Ba. It was further shown that venesections should not be discontinued when the serum iron levels drop as the liver iron stores may still be increased. It is advisable to continue until the patient becomes anaemic. Grade 0-1 deposition of haemosiderin corresponds to a normal iron concentration in the liver.

Grade III-IV haemosiderin deposition is associated with increased iron concentrations. None of the screening tests used were ideal. Raised serum iron or raised transferrin saturation percentage were found in relatives with a normal liver iron content. A normal serum iron and transferrin saturation percentage was found in approximately one third of the family members with an increased hepatic iron content.

DTPA and DFO tests gave a better correlation. Increased urinary iron excretion after DTPA and DFO points to an increased hepatic iron content, but again one third of the family members with raised hepatic iron contents had normal DTPA and DFO tests. All relatives

with an increased hepatic iron content had increased mobilisable iron stores as demonstrated by venesection. Haemosiderosis can therefore only be excluded by liver biopsy or measurement of the mobilisable iron stores.

Due to the lack of a true genetic marker for this disease the investigation failed to provide definite information as to the type of heredity process involved.

Part of the work presented in this thesis has been published in the following papers:

1. van Eijk, H. G., W. F. Wiltink†, Gré Bos and J. P. Goossens (1974). Measurement of the iron content in human liver specimens. *Clin. Chim. Acta* 50.275.
2. Goossens, J. P. (1975). Idiopathic haemochromatosis: juvenile and familial type - endocrine aspects. *Neth. J. Med.* 18.161.
3. Goossens, J. P., H. G. van Eijk, M. Frenkel and J. H. P. Wilson (1976). Iron stores in familial haemochromatosis. *Neth. J. Med.* 19.279.

V LITERATUUR

- 1 ABBISS, J. W. en M. H. DORPH (1954).
A case of hemochromatosis (Bronze diabetes) in a female.
Del. Med. J. 25, 292.
- 2 ABBOT, M. E. (1901).
Pigmentation cirrhosis of the liver in a case of hemochromatosis.
J. Path. Bact. 7, 55.
- 3 ABE, K., W. E. NICHOLSON, G. W. LIDDLE e.a. (1969).
Normal and abnormal regulation of B-MSH in man.
J. Clin. Invest. 48, 1580.
- 4 ADDISON, G. M., M. R. BEAMISH, C. N. HALES e.a. (1972).
An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects
and patients with iron deficiency and iron overload.
J. Clin. Pathol. 25, 326.
- 5 ALBAHARY, C. (1965).
La desferrioximine (DF) et le sel calcique de l'acide diéthylène triamine
penta-acétique (Ca DTPA Na₃) dans les sideroses.
Presse méd. 73, 73.
- 6 ALBEAUX-FERNET, M., J. CHABOT en J. P. ROMANI (1961).
L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (pancreas ex-
cepté).
Sem. Hôp. Paris 37, 2237.
- 7 ALPER, T., D. V. SAVAGE en T. H. BOTHWELL (1951).
Radioiron studies in a case of hemochromatosis.
J. Lab. Clin. Med. 37, 665.
- 8 ALTHAUSEN, T. L. (1969)
Hemochromatosis.
In Diseases of the liver. Ed. L. Schiff. 3rd edition.
J. B. Lippincott company, Philadelphia, Toronto.
- 9 ALTHAUSEN, T. L., R. K. DOIG, S. WEIDEN e.a. (1951).
Hemochromatosis: investigations of twenty-three cases, with special re-
ference to etiology, nutrition, iron metabolism and studies of hepatic
and pancreatic function.
Arch. Intern. Med. 88, 553.
- 10 ALTHAUSEN, T. L. en W. M. J. KERR (1933).
Hemochromatosis. II A report of three cases with endocrine disturbances
and notes on a previously reported case. Discussion on etiology.
Endocrinology 17, 621.
- 11 ANDERSON, M., S. DAVISON, A. DICK e.a. (1970).
Plasma insulin in pancreatic disease.
Gut 11, 524.
- 12 ANDREEFF, M., G. MOND, R. KOHN en E. KUHN (1971).
Herzbeteiligung bei Hämochromatose.
Verh.dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 436.
- 13 ARONOW, W. S., L. MEISTER en J. K. KENT (1969).
Atrioventricular block in familial hemochromatosis treated by permanent
synchronous pacemaker.
Arch. Intern. Med. 123, 433.

- 14 ASTALDI, G., G. MEARDI en T. LISINO (1966).
The iron content of jejunal mucosa obtained by Crosby's biopsy in hemochromatosis and hemosiderosis.
Blood 28, 70.
- 15 ATKINS, C. J., J. MC IVOR, P. M. SMITH e.a. (1970).
Chondrocalcinosis and arthropathy: studies in haemochromatosis and in idiopathic chondrocalcinosis.
Quart. J. Med. 39, 67.
- 16 AZERAD, E., J. LUBETSKI en G. ROSSELIN (1963).
Les aspects endocriniens des hémochromatoses idiopathiques.
Le Diabète 11, 15.
- 17 BALCERZAK, S. P., M. P. WESTERMAN, R. E. LEE en A. P. DOYLE (1966).
Idiopathic hemochromatosis. A study of three families.
Am. J. Med. 40, 857.
- 18 BALCERZAK, S. P., S. BANK en E. AIRTH (1967).
Iron absorption in chronic pancreatitis.
Gastroenterology 53, 257.
- 19 BALCERZAK, S. P., M. P. WESTERMAN, E. W. HEINLE en F. H. TAYLOR (1968).
Measurement of iron stores using deferoxamine.
Ann. Intern. Med. 68, 518.
- 20 BALCERZAK, S. P., D. H. MINTZ en M. P. WESTERMAN (1968).
Diabetes mellitus and idiopathic hemochromatosis.
Am. J. Med. Sci. 255, 53.
- 21 BALFOUR, W. M., P. F. HAHN, W. F. BALE e.a. (1942).
Radioactive iron absorption in clinical conditions: normal, pregnancy, anemia and hemochromatosis.
J. Exp. Med. 76, 15.
- 22 BANNERMAN, R. M., G. KENSCH, M. KREIMER-BIRNBAUM e.a. (1967).
Thalassemia intermedia, with iron overload, cardiac failure, diabetes mellitus, hypopituitarism and porphyrinuria.
Am. J. Med. 42, 476.
- 23 BARRY, M., P. J. SCHEUER, S. SHERLOCK e.a. (1968).
Hereditary spherocytosis with secondary haemochromatosis.
Lancet 2, 481.
- 24 BARRY, M., G. CARTEI en S. SHERLOCK (1969).
Differential ferrioxamine test in haemochromatosis and liver diseases.
Gut 10, 697.
- 25 BARRY, M., G. CARTEI en S. SHERLOCK (1970).
Quantitative measurement of iron stores with diethylenetriamine pentaacetic acid.
Gut 11, 891.
- 26 BARRY, M., G. CARTEI en S. SHERLOCK (1970).
Measurement of iron stores in cirrhosis using diethylenetriamine pentaacetic acid.
Gut 11, 899.
- 27 BARRY, M. en S. SHERLOCK (1971).
Measurement of liver-iron concentration in needle-biopsy specimens.
Lancet 1, 100.

- 28 BARRY, M. (1973).
Iron overload: clinical aspects, evaluation and treatment.
Clín. Hematol. 2, 405.
- 29 BARRY, M. (1974).
Progress report. Iron and the liver.
Gut 15, 324.
- 30 BEAMISH, M. R., R. WALKER, F. MILLER e.a. (1974).
Transferrin iron, chelatable iron and ferritin in idiopathic haemochromatosis.
Br. J. Haematol. 27, 219.
- 31 BEAUFILS, PH., A. BOURTHONMIEUX, M. A. PERRAULT e.a. (1974).
Un cas d'adiastolie aiguë par hémochromatose.
Nouv. Presse Méd. 3, 443.
- 32 BECKER, D. en M. MILLER (1960).
Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients with hemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 263, 367.
- 33 BEL, A., R. ALARY, R. DIETSCH en M. GIRARD (1968).
Hémochromatose et anémie mégaloblastique foliocurable.
Lyon Méd. 220, 491.
- 34 BELL, E. T. (1955).
The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus.
Diabetes 4, 435.
- 35 BENTLEY, D. P. en P. WILLIAMS (1974).
Serum ferritin concentration as an index of storage iron in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Pathol. 27, 786.
- 36 BERK, J. E. en M. M. LIEBER (1941).
Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis.
Am. J. Med. 202, 708.
- 37 BESSIS, M. en J. CAROLI (1959).
A comparative study of hemochromatosis by electron microscopy.
Gastroenterology 37, 538.
- 38 BEUTLER, R., K. J. ROBSON en E. A. BUTTENWEISER (1958).
A comparison of the plasma iron, iron binding capacity, sternal marrow iron and other methods in the chemical evaluation of iron store.
Ann. Intern. Med. 48, 60.
- 39 BEZANÇON, F. L., L. DE GENNES, J. DELARUE en V. OUMANSKI (1932).
Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 48, 967.
- 40 BICKEL, H., E. GÄUMANN, W. KELLER-SCHIERLEIN e.a. (1960).
Ueber eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideraminen, und ihre Antagonisten, die eisenhaltige Antibiotica Sideromycine.
Experientia 16, 129.
- 41 BIEGER, R. en H. VAN ZOEREN (1967).
Twee patienten met haemochromatose.
Ned. Mil. Tijdschrift Geneesk. 177.

- 42 BIERENS DE HAAN, B., J. R. SCHERRER, W. STAUFFACHER en D. POMETTA (1973).
Iron excess, early glyucose intolerance and impaired insulin secretion in idiopathic haemochromatosis.
Eur. J. Clin. Invest. 3, 179.
- 43 BLANC, B. en A. VANOTTI (1966).
Transferrin behaviour in haemochromatosis.
Nature 212, 480.
- 44 BLOCK, M., G. MOORE, P. WASI en G. HAIBY (1965).
Histogenesis of the hepatic lesion in primary hemochromatosis: with consideration of the pseudo-iron deficient state produced by phlebotomies.
Am. J. Pathol. 47, 89.
- 45 BLUMER, G. en R. NESBIT (1938).
A case of hemochromatosis with degeneration of the heart muscle and death from congestive heart failure.
N. Engl. J. Med. 210, 295.
- 46 BOBECK-RUTSAERT, M. M. J. C. (1974).
Een onderzoek over de ijzerstofwisseling van de rat met behulp van desferrioxamine.
Proefschrift Rotterdam.
- 47 BOENDER, C.A. (1969).
Absorptie en retentie van ijzer bij de mens.
Proefschrift Utrecht.
- 48 BOENDER, C. A. en M. C. VERLOOP (1969).
Iron absorption, iron loss and iron retention in man: studies after oral administration of $^{59}\text{-FeSO}_4$ and $^{125}\text{-BaSO}_4$.
Br. J. Haematol. 17, 45.
- 49 BOLAND, B. F. en L. F. CURRAN (1931).
Hemochromatosis: two atypical cases occurring in brothers.
J. A. M. A. 97, 379.
- 50 BOMFORD, A., R. J. WALKER en R. WILLIAMS (1975).
Treatment of iron overload including results in a personal series of 85 patients with idiopathic haemochromatosis.
In Iron metabolism and its disorders. Ed. H. Kieff. Excerpta medica. Amsterdam, Oxford.
- 51 BORK, K. (1928).
Zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatosen.
Virchows Arch. 269, 178.
- 52 BOTHWELL, T. H. en T. ALPER (1951).
The cardiac complications of hemochromatosis: report of case with review of literature.
S. Afr. J. Clin. Sci. 2, 226.
- 53 BOTHWELL, T. H., B. VAN LINGEN, T. ALPER en M. L. DU PREEZ (1952).
The cardiac complications of hemochromatosis: report of a case including radio-iron studies and a note on etiology.
Am. Heart J. 43, 333.
- 54 BOTHWELL, T. H., I. COHEN, O. L. ABRAHAMS en S. M. PEROLD (1959).
A familial study in idiopathic hemochromatosis.
Am. J. Med. 27, 730.

- 55 BOTHWELL, T. H. en C. ISAACSON (1962).
Siderosis in the Bantu. A comparison of incidence in males and females.
Br. Med. J. 1, 522.
- 56 BOTHWELL, T. H. en C. A. FINCH (1962).
Iron metabolism. Little, Brown and company, Boston.
- 57 BOULIN, R. (1945).
Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé.
Presse Méd. 53, 326.
- 58 BOULIN, R. en J. BAMBERGER (1953).
L'Hémochromatose familiale.
Sem. Hôp. Paris 29, 3153.
- 59 BOUREL, M., P. LENOIR en M. SIMON (1967).
La cortico-surrénale dans l'hémochromatose idiopathique.
Entretiens de Bichat, Médecine, 319.
- 60 BOUREL, M. en M. SIMON (1975).
Foie de surcharge. I-Les hémochromatoses.
In précis des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires, Ed
J. Caroli, A. Ribet en A. Paraf. Masson et cie, Paris.
- 61 BOURNE, G. en R. J. R. CURETON (1953).
Haemochromatosis of the heart.
Lancet 2, 917.
- 62 BRICAIRE, H., J. GUILLON, J. LEPRAT e.a. (1966).
Le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques (à propos
de 88 observations).
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 10, 909.
- 63 BRICAIRE, H., J. P. LUTON, E. MODIGLIANI en J. CL. VALCKE (1971).
Syndrome endocrinien des hémochromatoses.
Ann. Méd. Interne (Paris). 122, 1225.
- 64 BRICK, I. B. (1961).
Liver histology in six asymptomatic sibilings in a family with hemochromatosis: genetic implications.
Gastroenterology 44, 210.
- 65 BRODANOVA, M. en V. HOENIG (1966).
Iron metabolism in patients with portacaval shunts.
Scand. J. Gastroenterol. 1, 167.
- 66 BUJA, L. M. en W. C. ROBERTS (1971).
Iron in the heart.
Am. J. Med. 51, 209.
- 67 BYRD, R. B. en T. COOPER (1966).
Hereditary iron loading anemia with secondary hemochromatosis.
Ann. Intern. Med. 55, 103.
- 68 BYWATERS, E. G. L., E. B. D. HAMILTON en R. WILLIAMS (1971).
The spine in haemochromatosis.
Ann. Rheum. Dis. 30, 453.
- 69 CACHERA, L. en M. LAMOTTE (1948).
Myxoedème et signes neurologiques associés au cours d'une cirrhose pigmentaire.
Paris méd. 38, 445.

- 70 CACHERA, R. en F. DARNIS (1956).
Rapports entre pancréas et foie dans les hémochromatoses (étude anatomique).
Rev. Internationale d'Hépatologie 6, 163.
- 71 CAPRETTI, G. en W. TELO (1949).
Emochromatosi familiare ad impronta iposurrenalica.
G. Clin. med. 30, 857.
- 72 CAPELL, D. F., H. E. HUTCHINSON en M. JOWETT (1957).
Transfusional siderosis: the effect of excessive iron deposits on the tissues.
J. Path. Bact. 74, 245.
- 73 CAROLI, J., J. BERNARD, M. BESSIS e.a. (1957).
Hémochromatose avec anémie hypochrome et absence d'hémoglobine anormale.
Presse Méd. 65, 1991.
- 74 CAROLI, J. en J. ANDRÉ (1964).
Surcharge ferrique dans les cirrhoses.
In Iron metabolism: an international symposium. Ed. F. Gross.
Springer-Verlag, Berlin 326.
- 75 CAROLI, J. en P. ECONOMOPOULOS (1969).
Hémochromatoses secondaires à la cirrhose alcoolique.
Atti conv. Farmitalia 106.
- 76 CARTEI, G., D. CAUSARANO en R. NACCARATO (1975).
Transferrin behaviour in primary haemochromatosis.
Experientia 31, 373.
- 77 CARTWRIGHT, G. E., C. J. GUBLER en M. M. WINTHROBE (1954).
Studies on copper metabolism. IX. Copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome.
J. Clin. Invest. 33, 685.
- 78 CASE RECORDS OF THE MASS. GEN. HOSP. (1952).
N. Engl. J. Med. 247, 992.
- 79 CASE RECORDS OF THE MASS. GEN. HOSP. (1958).
N. Engl. J. Med. 258, 652.
- 80 CASE RECORDS OF THE MASS. GEN. HOSP. (1960).
N. Engl. J. Med. 263, 88.
- 81 CAWLEY, E. P., Y. T. HSU, B. T. WOOD en P. E. WEARY (1969).
Hemochromatosis and the skin.
Arch. Dermatol. 100, 1.
- 82 CECIL en LOEB (1968).
Textbook of medicine. Ed. P. B. Beeson en W. Mc Dermott. 12th edition.
W. B. Saunders. Philadelphia, Londen.
- 83 CHABOT, J. (1966).
L'insuffisance thyroïdienne des hémochromatoses.
Vie méd. 47, 1419.
- 84 CHARLEY, P. J., C. STITT, E. SHORE en P. SALTMAN (1963).
Studies on regulation of intestinal iron absorption.
J. Lab. Clin. Med. 61, 397.

- 85 CHARLTON, R. W. en T. H. BOTHWELL (1966).
Hemochromatosis: dietary and genetic aspects.
Prog. Hematol. 5, 298.
- 86 CHARLTON, R. W., D. M. HAWKINS, W. O. MAVOR en T. H. BOTHWELL (1970).
Hepatic storage iron concentration in different population groups.
Am. J. Clin. Nutr. 23, 358.
- 87 CHENOWETH, M. B. (1968).
Clinical uses of metal-binding drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 9, 365.
- 88 CHICHE, P., M. CARAMANIAN, P. GODEAU e.a. (1958).
Hémochromatose avec insuffisance cardiaque.
Presse méd. 66, 1681.
- 89 CLAUDE, H. en M. SOURDEL (1912).
Hémochromatose viscérale et insuffisance pluriglandulaire.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 28, 32.
- 90 CLERC, A., M. BASCOURET en R. ANDRÉ (1935).
Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du
cœur.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 24, 1228.
- 91 COHEN, I. en T. H. BOTHWELL (1958).
Haemochromatosis in a young female.
S. Afr. med. J. 32, 629.
- 92 CONKLIN, W. H., R. T. BEEBE en T. F. FRAWLEY (1959).
Ventricular fibrillation due to myocardial infarction with survival.
Report of a case in a patient with hemochromatosis and panhypopituitarism.
Arch. Intern. Med. 104, 281.
- 93 CONN, H. A. (1972).
Portacaval anastomosis and hepatic hemosiderin deposition: a prospective,
controlled investigation.
Gastroenterology 62, 61.
- 94 CONTE, M., J. RISTELHUEBER, J. MALVESIN en C. JULIEN (1958).
Les hémochromatoses familiales et héréditaires.
Bull. Soc. méd. hôp. Paris 74, 267.
- 95 COOK, J. D., D. A. LIPSCHITZ, L. E. M. MILES en C. A. FINCH (1974).
Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects.
Am. J. Clin. Nutr. 27, 681.
- 96 COPPO, M. en L. SCALFI (1946).
Emochromatosi giovanile familiare.
Arch. Sci. med. (Torino). 81, 113.
- 97 CROSBY, W. H. (1958).
Treatment of haemochromatosis by energetic phlebotomy. One patient's
response to the letting of 55 litres of blood in 11 months.
Br. J. Haematol. 4, 82.
- 98 CROSBY, W. H. (1963).
The control of iron balance by the intestinal mucosa.
Blood 22, 441.

- 99 CROSBY, W. H. (1971).
A rationale for the treatment of hemochromatosis.
Texas med. 67, 79.
- 100 CROSBY, W. H., V. V. LIKHTE, J. E. O'BRIEN en D. FORMAN (1974).
Serum iron levels in ostensibly normal people.
J. A. M. A. 227, 310.
- 101 CROSBY, W. H. (1976).
Serum ferritin fails to indicate hemochromatosis-nothing gold can stay.
N. Engl. J. Med. 294, 333.
- 102 DAGG, J. H., J. A. SMITH en A. GOLDBERG (1966).
Urinary excretion of iron.
Clin. Sci. 30, 495.
- 103 DARNALL, J. R. (1935).
Hemochromatosis: review of the literature and report of three cases.
Ann. Intern. Med. 8, 1121.
- 104 DARNIS, F. (1955).
Les hémochromatoses.
Rev. Internationale d'Hépatologie. V, 63.
- 105 DARNIS, F. (1958).
L' Hémochromatose idopathique familiale.
Rev. Prat. 8, 2985.
- 106 DARNIS, F., A. MASSE, C. BREAUTÉ en M. L. DELORME (1971).
Les hémochromatose. Aspects actuels du traitement des hémochromatose (à propos de 100 observations).
Ann. Med. Interne. (Paris). 122, 1193.
- 107 DARNIS, F. (1972).
Les hémochromatoses. A propos de 100 observatons.
Ann. Biol. Clin. (Paris). 30, 349.
- 108 DAVIS, W. D. en W. R. ARROWSMITH (1950).
The effect of repeated bleeding in hemochromatosis.
J. Lab. Clin. Med. 36, 814.
- 109 DAVIS, P. S., C. G. LUKE en D. G. DELLER (1966).
Reduction of iron binding protein in haemochromatosis. A previously unrecognised metabolic defect.
Lancet 2, 1431.
- 110 DAVISON, R. H. (1961).
Inheritance of hemochromatosis; a report of a family with consanguinity.
Br. Med. J. 2, 1262.
- 111 DEBRÉ, R. R., J. C. DREYFUS, J. FRÉZAL e.a. (1958).
Genetics of hemochromatosis.
Ann. Hum. Genet. 23, 16.
- 112 DECOURT, J. en J. P. MICHARD (1963).
Le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses.
34e Congrès Méd. Lyon 379.
- 113 DELBARRE, F. (1964).
Les manifestations osteo-articulaires de l'hémochromatose.
Presse Méd. 72, 2973.

- 114 DELLER, D. J., C. R. KIMBER en R. N. IBBOTSON (1965).
Folic acid deficiency in cirrhosis of the liver.
Am. J. Dig. Dis. 10, 35.
- 115 DEKKERS, H. J. N. (1941).
A case of haemochromatosis (diabète bronzé) combined with multiple joint anomalies.
Acta Med. Scand. 108, 440.
- 116 DESFORGES, G. (1949).
Abdominal pain in hemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 241, 484.
- 117 DILLINGHAM, C. H. (1960).
Familial occurrence of hemochromatosis. Report of four cases in siblings.
N. Engl. J. Med. 262, 1128.
- 118 DOBERNECK, R. C., D. B. NUNN en D. G. JOHNSON (1963).
Iron metabolism after portacaval shunt in dogs.
Arch Surg. 87, 751.
- 120 DORFMANN, H., J. SOLNICA, CL. DI MENZA en S. DE SÈZE (1969).
Les arthropathies des hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris 45, 516.
- 121 DONZELOT, E. en E. ROYER DE VÉRICOURT (1938).
Un cas d'insuffisance cardiaque bronzé.
Syndrome endocrino-hépatomyocardique.
Arch. Mal. Coeur 31, 226.
- 122 DREYFUS, J. C., G. SCHAPIRA, V. SCHWARZMANN en R. ABBOU (1960).
Surcharge ferrique hépatique.
Presse Méd. 68, 577.
- 123 DREYFUS, B., H. ROCHANT, C. SULTAN en G. CATZ (1966).
Hémochromatose et hémopathies. Revue générale.
Soc. Med. Hôp. Paris 117, 929.
- 124 DUBACH, R., S. T. CALLENDER en C. V. MOORE (1948).
Studies in iron transportation and metabolism.
VI Absorption of radioactive iron in patients with fever and with anemias of varied etiology.
Blood 3, 526.
- 125 DRYSDALE, J. W. (1970).
Microheterogeneity in ferritin molecules.
Biochim. Biophys. Acta 207, 256.
- 126 DRYSDALE, J. W. (1974).
Heterogeneity in tissue ferritins displayed by gel electrofocussing.
Biochem. J. 141, 627.
- 127 DUTOURNIER, A. (1895).
Contribution à l'étude du diabète bronzé.
Thèse Paris.
- 128 DYMOCK, I. W., E. B. D. HAMILTON, J. W. LAWS en R. WILLIAMS (1970).
Arthropathy of hemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload.
Ann. Rheum. Dis. 29, 469.

- 129 DYMOCK, I. W., J. CASSAR, D. PYKE, e.a. (1972).
Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of hemochromatosis.
Am. J. Med. 52, 203.
- 130 EASLY, R. M., B. F. SCHREINER en P. N. YU (1972).
Reversible cardiomyocardiopathy associated with hemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 287, 866.
- 131 ELLIS, J. T., I. SCHULMAN en C. H. SMITH (1954).
Generalised siderosis with fibrosis of liver and pancreas in Cooley's (Mediterranean) anaemia.
Am. J. Pathol. 30, 287.
- 132 ERLANDSON, M. E., B. WALDEN, G. STERN, e.a. (1962).
Studies on congenital hemolytic syndromes. IV Gastrointestinal absorption of iron.
Blood, 19, 359.
- 133 ESKIND, J. B., W. FRANKLIN en F. W. LOWELL (1953).
Insulin-resistant diabetes mellitus associated with hemochromatosis.
Ann. Intern. Med. 38, 1295.
- 134 ETIENNE-MARTIN, P. E., en CL. KLEPPING (1960).
Le foie alcoolique.
Masson en Cie.
- 135 EVANS, J. E. (1959).
Treatment of heart failure in haemochromatosis.
Br. Med. J. I, 1075.
- 135a EIJCK, H. G. VAN, W. F. WILTINK, GRé BOS en J. P. GOOSSENS (1974).
Measurement of the iron content in human liver specimens.
Clin. Chim. Acta 50,275.
- 136 FAIRBANKS, V. F., J. L. FAHEY en E. BEUTLER (1971).
Clinical disorders of iron metabolism.
IInd Edition. Grune & Stratton. New York.
- 137 FELTS, J. H., J. R. NELSON, C. N. HERNDON en C. L. SPURR (1967).
Hemochromatosis in two young sisters.
Case studies and a family survey.
Ann. Intern. Med. 67, 117.
- 138 FENNIS, J. F. M., A. A. L. M. BAKERMANS, J. C. AAFKENSHEID, e.a. (1971).
Comparison of the chelating agents DTPA and desferrioxamine.
Fol. Med. Neerl. 14, 125.
- 139 FINCH, C. A. (1949).
Iron metabolism in hemochromatosis.
J. Clin. Invest. 27, 780.
- 140 FINCH, S. C. en C. A. FINCH (1955).
Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease.
Medicine (Baltimore) 34, 381.
- 141 FINLAYSON, D. C., J. R. BROOKS en L. D. VANDAM (1963).
Hemochromatosis, abdominal pain, shock and death.
Ann. Surg. 158, 256.
- 142 FISHER, E. R. en S. TISHERMAN (1960).
The association of idiopathic hemochromatosis and excessive iron overload. Report of a case, with comment relative to the concept of exogenous hemochromatosis.
Arch. Pathol. 69, 683.

- 142a FLENDRIG, J. A., J. H. M. van TONGEREN, B. HOGEWEG en C. W. VERHOEF (1968).
Aspects of iron absorption and iron retention, especially in patients with
idiopathic haemochromatosis.
Vortrag am Gasteiner internationalen Symposion. VIII, 138.
- 143 FOUET, P., M. CONTE en F. BODIN (1964).
Traitement des hémochromatoses par les saignées répétées et par la
desferrioxamine.
Méd. dans le Monde 40, 177.
- 144 FOWLER, W. M. en A. P. BARER (1952).
Plasma iron: normal values; response following medication.
Am. J. Med. Sci. 223, 633.
- 145 FRANÇON, F. J. EPINEY, L. JOLY, e.a. (1968).
Contribution à l'étude des arthropathies de l'hémochromatose.
Presse Méd. 76, 1809.
- 146 FRANK, H. A., S. JACOB, E. W. FRIEDMAN, e.a. (1952).
Traumatic shock. XXII.
Irreversibility of hemorrhagic shock and VDM hypothesis.
Am. J. Physiol. 168, 150.
- 147 FRIEDBERG, C. K. (1967).
Diseases of the heart.
3rd Edition. W. P. Saunders Company. Philadelphia, London. ,
- 148 FREY, W. G., J. MILNE, G. B. JOHNSON en F. G. EBAUGH (1961).
Management of familial hemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 265, 1.
- 149 FREY, W. G., M. H. GARDNER en J. A. PILLSBURY (1968).
Quantitative measurement of liver-iron by needle biopsy.
J. Lab. Clin. Med. 72, 52.
- 150 FRICK, P. G. en H. E. BRUNNER (1964).
Megaloblastäre Folsäuremangel-Anämie bei Hämochromatose.
Dtsch. Med. Wochenschr. 84, 161.
- 151 FRISCH A. V. (1922).
Über familiäre Hämochromatose.
Wien. Arch. f. inn. Med. 4, 149.
- 152 FROMENT, R., A. VACHON en M. PLANCHU (1941).
Observation anatomo-clinique de cirrhose pigmentaire avec troubles car-
diaques mortels.
Lyon Méd. 165, 317.
- 153 FRYD, C. H. en B. KNOBEL (1970).
Primary hemochromatosis in a premenopausal woman.
Isr. J. Med. Sci. 6, 44.
- 154 GALE, E., J. TORRANCE en T. H. BOTHWELL (1963).
The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow.
J. Clin. Invest. 42, 1076.
- 155 GARDIOL, D., R. SCHRÖDER en P. MAGNETAT (1970).
Un cas d'hémochromatose post-hépatitique.
Schweiz. Med. Wochenschr. 100, 1771.
- 156 GARVEY, W. H. M. en D. T. GARIDIS (1970).
Idiopathic hemochromatosis presenting as „acute abdomen”: a report of
two cases.
Can. J. Surg. 13, 262.

- 157 GAY, J., G. TCHOBROTSKY, G. ROSSELIN, e.a. (1968).
Etude de huit cas d'hémochromatose primitive comportant en particulier le dosage radio-immunologique plasmatique des hormones somatotrope, folliculostimulante et du glycogon.
Pathol. Biol. 16, 53.
- 158 GELPI, A. P. en N. ENDE (1958).
An hereditary anemia with hemochromatosis.
Am. J. Med. 25, 303.
- 159 GENNES L. de, en A. GERMAIN (1940).
Sur deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et défaillance cardiaque (syndrome endocrino-hépatocardiaque).
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 56, 665.
- 160 GERMAIN, A. en G. GANTOU (1939).
Cirrhose bronzée d'origine endocrinienne.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 55, 489.
- 161 GILBERT-DREYFUS en J. C. SAVOIE (1954).
Le testicule dans la cirrhose bronzée (à propos de 14 cas avec étude histologique).
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 70, 757.
- 162 GILBERT-DREYFUS (1969).
La fonction testiculaire dans l'hémochromatose idiopathique.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 10, 191.
- 163 GITLOW, S. E. en M. R. BEYERS (1952).
Metabolism of iron. Intravenous iron tolerance tests in normal subjects and patients with hemochromatosis.
J. Lab. Clin. Med. 39, 337.
- 164 GLENERT, J. (1961).
Primary carcinoma of the liver: a post mortem study of 104 cases.
Acta pathol. microbiol. Scand. 53, 50.
- 165 GLOOR, F. (1956).
Akute Abdominalschmerzen und schwere Shockzustände bei allgemeine Hämochromatose.
Schweiz. med. Wochenschr. 86, 834.
- 166 GOGLIN, G. en M. ABASTANADO (1964).
Les manifestations cardio-vasculaires de l'hémochromatose primitive.
G. M. de France 2, 1941.
- 167 GOLDISH, R. J. en A. C. AUFDERHEIDE (1958).
Secondary hemochromatosis, II. Report of a case not attributable to blood transfusions.
Blood 8, 837.
- 168 GOMEZ, A. en F. DE LA CRUZ (1953).
Hemochromatosis.
Rev. Clin. Esp. 51, 34.
- 169 GOOSSENS, J. P. (1975).
Idiopathic haemochromatosis: juvenile and familial type-endocrine aspects.
Neth. J. Med. 18, 161.
- 170 GOOSSENS, J. P., H. G. van EIJK, M. FRENKEL en J. H. P. WILSON (1976).
Iron stores in familial haemochromatosis.
Neth. J. Med. 19, 279.

- 171 GORDON, D. A. en H. A. LITTLE (1973).
The arthropathy of hemochromatosis without hemochromatosis.
Arthritis Rheum. 16, 305.
- 172 GOUDSMIT, R. (1963).
Familiaire niet sferocyttaire hemolytische anemie. Secundaire hemochromatose, behandeld met desferrioxamine.
Ned. Tijdschrift Geneesk. 107, 1115.
- 173 GOYA, N., S. MIYAZAKI, S. KODATE en B. USHIO (1972).
A family of congenital atransferrinemia.
Blood 40, 239.
- 174 GRACE, N. D. en M. S. GREENBERG (1971).
Phlebotomy in the treatment of iron overload: a controlled trial (a preliminary report).
Gastroenterology 60, 744.
- 175 GRACE, N. D. en L. W. POWELL (1974).
Iron storage disorders of the liver.
Gastroenterology 64, 1257.
- 176 GRANVILLE, M. en W. DAMESHEK (1958).
Hemochromatosis with megaloblastic anemia responding to folic acid.
N. Engl. J. Med. 258, 586.
- 177 GREEN, R., R. CHARLTON, H. SEFTEL, e.a. (1968).
Body iron excretion in man.
Am. J. Med. 45, 336.
- 178 GREENBERG, M. S. en N. D. GRACE (1970).
Folic acid deficiency and iron overload.
Arch. Intern. Med. 125, 140.
- 179 GRIFFITHS, J. D., I. W. DYMOCK, E. W. G. DAVIES, e.a. (1971).
Occurrence and prevalence of diabetic retinopathy in hemochromatosis.
Diabetes 20, 766.
- 180 GROSBERG, S. J. (1971).
Hemochromatosis and heart failure: presentation of a case with survival after three years treatment by repeated venesections.
Ann. Intern. Med. 54, 550.
- 181 GUILLON, J., A. GORDEEF en G. NICOLAS (1961).
Hémochromatose héréditaire et consanguinité des parents.
Sem. Hôp. Paris 37, 3036.
- 182 GUILLON, H. (1963).
Manifestations endocriniennes de l'hémochromatose.
Rev. Prat. 13, 1439.
- 183 GUILLON, J., B. CHARBONEL en A. BRIZARD (1975).
La fonction gonadotrope dans l'hémochromatose idiopathique.
Nouv. Presse Méd. 4, 2887.
- 184 HABIB, M. A. en R. A. BARNINGHAM (1973).
Autoimmune thrombocytopenia in a young woman with idiopathic haemochromatosis.
Scand. J. Haematol. 10, 148.
- 185 HALLBERG, L., L. HEDENBERG en A. WEINFELD (1966).
Liver iron and desferrioxamine induced urinary iron excretion.
Scand. J. Haematol. 3, 85.
- 186 HALLBERG, L. en L. SÖLVELL (1960).
Absorption of a single dosis of iron.
Acta Med. Scand. Supplementum 358, 19.

- 187 HAMILTON, L. D., C. J. GUBLER, G. E. CARTWRIGHT en M. M. WINTHROBE (1959).
Diurnal variation in the plasma iron level in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 65.
- 188 HAMILTON, E., R. WILLIAMS, K. A. BARLOW en P. M. SMITH (1968).
The arthropathy of idiopathic hemochromatosis.
Quart. J. Med. 37, 171.
- 189 HAMILTON, E. (1971).
Joint disease in hemochromatosis.
In modern trends in rheumatology. Ed A. G. S. Hill, Butterworths en Co, London.
- 190 HANOT, V. en A. CHAUFFARD (1882).
Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré.
Rev. Méd. Paris 2, 385.
- 191 HARKER, L. A., D. D. FUNK en C. A. FINCH (1968).
Evaluation of storage iron by chelates.
Am. J. Med. 45, 105.
- 192 HARRISON, P. M., R. J. HOARE, T. G. HOY en I. G. MACARA (1974).
Ferritin and haemosiderin: structure and function.
In Iron in biochemistry and medicine. Ed. A. Jacobs en M. Worwood.
Academic press. London en New York.
- 193 HARRIS, P. W. R. (1969).
Endocrine abnormalities in chronic liver disease.
Guy's Hosp. Rep. 118, 387.
- 194 HARVIER, P., J. DI MATTEO en R. DEUILL (1947).
Le diabète bronzé familial: a propos de huit observations personnelles.
Paris Méd. 37, 79.
- 195 HARVIER, P., J. DI MATTEO, R. DEUILL en J. BESCOT-LIVERSAC (1950).
Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires.
Ann. Méd. Interne (Paris) 51, 101.
- 196 HARVIER, P., J. DI MATTEO en J. BESCOT-LIVERSAC (1953).
Ponction du foie et cirrhose pigmentaire.
Presse méd. 61, 423.
- 197 HARRIS, O. D. (1962).
Haemochromatosis: a family study.
Med. J. Aust. 2, 754.
- 198 HASKINS, D., A. R. STEVENS, S. C. FINCH en C. A. FINCH (1952).
Iron metabolism. Iron stores in man measured by phlebotomy.
J. Clin. Invest. 31, 543.
- 199 HEDENBERG, L. (1969).
Studies on iron metabolism with desferrioxamine in man.
Scand. J. Haematol. Suppl. 6.
- 200 HEDINGER, C. (1953).
Zur Pathologie der Hämochromatose.
Helv. Med. Acta Suppl. 32, 20, 1.
- 201 HEILMANN, E. (1970).
Tageschwankungen des Serumeisenspiegels und der Eisenbindungscapazität bei verschiedene Krankheiten.
Med. Klin. 68, 1042.
- 202 HEILMEYER, L. en PLÖTTNER, K. (1937).
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit (Pathogenese, Symptomatologie und Therapie).
Gustav Fischer, Jena.

- 203 HEILMEYER, L., W. KELLER, O. VIVELL e.a. (1961).
Kongenitale atransferrinämie bei einem sieben Jahre alten kind.
Dtsch. Med. Wochenschr. 86, 1745.
- 204 HERBEUVAL, R., F. STREIFF, O. QUERCI en M. HOUPLON (1965).
L'hémochromatose féminine idiopathique.
Rev. franç. Endocr. clin. 6, 299.
- 205 HICKMAN, R., S. J. SAUNDERS, E. DOWDLE en L. EALES (1968).
The effect of carbohydrate on ó-aminolaevulinate synthetase: the
role of ribonucleic acid.
Biochim. Biophys. Acta 161, 197.
- 206 HIRSCH, J. H., F. C. KILLIEN en R. H. TROUPIN (1976).
The arthropathy of hemochromatosis.
Radiology 118, 591.
- 207 HOREAU, J., G. NICOLAS, J. LEROUX e.a. (1964).
Etude anatomo-clinique du coeur dans l'hémochromatose idiopathique.
Sem. Hôp. Paris 40, 132.
- 208 HORNS, H. L. (1949).
Hemochromatosis: cardiac failure associated with extensive hemoside-
rosis of the myocardium.
Am. J. Med. 6, 272.
- 209 HOUSTON, J. C. en J. J. ZILKHA (1955).
Haemochromatosis in a family.
Guy's Hosp. Rep. 104, 262.
- 210 HÜTTEROTH, TH., G. KORB en G. STROHMEYER (1971).
Vergleichende histochemische und biochemische Eisenbestimmungen in
menschlichen Lebergewebe.
Klin. Wochenschr. 49, 1074.
- 211 HWANG, Y. F. en E. B. BROWN (1964).
Evaluation of deferoxamine in iron overload.
Arch. Intern. Med. 114, 741.
- 212 INGELFINGER, F. J. (1974).
Is hemochromatosis inherited or acquired?
In Controversy in internal medicine. Ed. F. J. Ingelfinger, R. W. Ebert,
M. Finland en A. S. Relman. W. B. Saunders company, Philadelphia, USA.
- 213 IPPEN, H. (1971).
Beobachtungen bei der Aderlassbehandlung der Porphyria cutanea
tarda.
Arch. klin. exp. Derm. 213, 863.
- 214 ISAACSON, C., H. G. SEFTEL, K. J. KEELEY en T. H. BOTHWELL (1961).
Siderosis in the Bantu: the relationship between iron overload and
cirrhosis.
J. Lab. Clin. Med. 58, 845.
- 215 IVERSEN, TH. O. en P. S. LARSEN (1970).
Peroral induced haemochromatose.
Ugeskr. Laeg. 132, 1155.
- 216 JACOB, W. (1951).
Ueber veränderungen des Herzmuskels insbesondere des Reizleitungs-
systems bei Hämochromatose.
Z. Gesamte Inn. Med. 6, 567.

- 217 JACOBS, A. en P. M. MILES (1968).
The iron-binding properties of gastric juice.
Clin. Chim. Acta 24, 87.
- 218 JACOBS, A., F. MILLER, M. WORWOOD, e.a. (1972).
Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency
and iron overload.
Br. Med. J. 4, 206.
- 219 JACOBS, A. (1973).
The mechanism of iron absorption.
Clin. Hematol. 2, 323.
- 220 JACOBS, A. (1975).
The biochemistry of ferritin and its clinical implications.
Prog. Hematol. 9, 1.
- 221 JACOBS, A. en M. WORWOOD (1975).
Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications.
N. Engl. J. Med. 292, 951.
- 222 JANDLE, J., C. DAVIDSON, W. H. ABELMAN en R. A. MACDONALD (1963)
Hemochromatosis terminating in polycythemia and hepatoma with ob-
servations on the natural history of hemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 269, 1054.
- 224 JOHNSON, G. B. en W. G. FREY (1962).
Familial aspects of idiopathic hemochromatosis.
J.A.M.A. 179, 747.
- 225 JOHNSON, B. F. (1968).
Hemochromatosis resulting from oral iron therapy.
N. Engl. J. Med. 278, 1100.
- 226 JOFFÉ, B. J., S. BANK, W. JACKSON, e.a. (1968).
Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis.
Lancet 2, 890.
- 227 JONES, N. L. (1962).
Irreversible shock in haemochromatosis.
Lancet I, 569.
- 228 JONES, P. A. E., F. M. MILLER, M. WORWOOD en A. JACOBS (1973).
Ferritinaemia in leukaemia and Hodgkin's disease.
Br. J. Cancer 27, 212.
- 229 JORDANS, G. H. W. (1948).
Het endocrino-hepato-myocard syndroom bij diabète bronzé.
Ned. Tijdschrift Geneesk. 92, 2837.
- 230 JUSTIN-BESANÇON, L., H. P. KLOTZ, P. BARBIER en J. VILLAUMEY (1950).
L'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implanta-
tion des testorones dans la cirrhose bronzée.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 66, 414.
- 231 JUSTIN-BESANÇON, L., M. LAMOTTE, LAMOTTE-BARRILLONS, e.a. (1960).
A propos des hémochromatoses.
Rev. Méd. Franç. 41, 873.
- 232 KALK, H. (1962).
Ueber die Siderophilie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 87, 62.

- 233 KAUTZSCH, E. (1959).
Transport- und Speichereisen bei Leberzirrhose.
Med. Klin. 54, 1899.
- 234 KAPPELER, R. (1956).
Familiäre Hämochromatose: zugleich ein Beitrag zur Frage der Herzinsuffizienz und zur Aderlasstherapie bei Hämochromatose.
Schweiz. Med. Wochenschr. 86, 477.
- 235 KAVIN, H., R. W. CHARLTON, P. JACOBS e.a. (1967).
Effect of the exocrine pancreatic secretions on iron absorption.
Gut. 8, 556.
- 236 KENT, G. en H. POPPER (1960).
Secondary hemochromatosis. Its association with anemia.
Arch. Pathol. 107, 623.
- 237 KENT, J. R., W. S. ARONOW en L. MEISTER (1969).
Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis.
Calif. Med. 111, 450.
- 238 KENT, G. en E. DORDAL (1970).
The liver and extrahepatic parenchymal cell iron storage.
Epatologia 16, 349.
- 239 KENT, G. en K. A. SCHNEIDER (1970).
Cirrhosis and iron overload. In the liver and its diseases. Ed. F. Schaffner, S. Sherlock en C. M. Leevy. II^e Editie. Thieme Verlag, Stuttgart.
- 240 KLECKNER, M. S., M. D. HINES, R. M. KARK, e.a. (1955).
Clinical features, pathology and therapy of hemochromatosis.
J.A.M.A. 157, 1471.
- 241 KLION, F. M. en F. SCHAFFNER (1968).
Hemochromatosis following hepatitis in a patient with systemic iron overload.
Arch. Pathol. 86, 342.
- 242 KING, M. J. (1962).
Idiopathic hemochromatosis. Report of a case in a menstruating woman.
Arch. Intern. Med. 109, 125.
- 243 KINNEY, T. D., C. A. FINCH en N. KAUFMAN e.a. (1950).
Relation of pancreas to absorption of iron.
Am. J. Pathol. 26, 746.
- 244 KNAUER, C. M., C. N. GAMBLE en L. S. MONROE (1965).
The reversal of hemochromatotic cirrhosis by multiple phlebotomies.
Gastroenterology 49, 667.
- 245 KNUTSEN, B. (1943).
Hemochromatosis. Case report.
Acta Med. Scand. CXIV, 279.
- 246 KOFF, R. S., T. B. GU en A. OHAI (1972).
Hepatic hemosiderosis after portacaval shunt surgery in alcoholic cirrhosis: a sometime thing.
Gastroenterology 63, 834.
- 247 KOSZEWSKI, B. J. (1952).
The occurrence of megaloblastic erythropoiesis in patients with hemochromatosis.
Blood 7, 1182.

- 248 KREINES, K., O. KIM en H. C. KNOWLES (1970).
Glomerulosclerosis, hemochromatosis and diabetes mellitus.
Am. J. Clin. Pathol. 54, 47.
- 249 KUSHNER, J. P., A. J. BARBUTO en G. R. LEE (1976).
An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda. Decreased uroporphyrin decarboxylase activity.
J. Clin. Invest. 58, 1089.
- 250 LABBÉ, M., R. BOULIN en P. UHRY (1936).
Diabète bronzé avec infantilisme tardif.
Presse Méd. 44, 537.
- 251 LAFERRE, MAVIC, NUN en AUBRY (1944).
Cirrhose bronzé apparé en même age (29 ans) chez deux jumeaux.
Bull. Soc. Méd. hôp. Paris 68, 71.
- 252 LAMY, M., M. SCHAPIRA, J. FRÉZAL en P. MAROTEAUX (1958).
Génétique de l'hémochromatose.
Acta Genet. 7, 105.
- 253 LANGE, J., A. GROPP en Th. MOLLERS (1962).
Familiär-hämolytische Anämie und Hämochromatose.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 208, 432.
- 254 LANGE, J. en B. ENDLER (1962).
Familien Untersuchungen bei idiopathischer Hämochromatose.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 208, 53.
- 255 LANGE, J. (1963).
Zur Genetik der idiopathische Hämochromatose.
Folia Haematol. 8, 317.
- 256 LAWRENCE, R. D. (1949).
Haemochromatosis in 3 families and in a woman.
Lancet 1, 736.
- 257 LE POOLE (1963).
Het primaire levercarcinoom bij volwassenen.
Proefschrift. Leiden.
- 258 LE PRISÉ, P. Y., M. GARRÉ en J. L. RICHIER (1973).
Carence en acide folique et hémochromatose idiopathique familiale.
Nouv. Presse Méd. 2, 93.
- 259 LESIEUR (1950).
A propos d'un cas familial de cirrhose bronzée.
Arch. Mal. Appar. dig. 39, 960.
- 260 LETULLE, M. (1885).
Deux cas de cirrhose pigmentaire du foie dans le diabète sucré.
Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris 2, 406.
- 261 LETZKI, E. A., F. MILLER, M. WORWOOD en D. M. FLYNN (1974).
Serum ferritin in children with thalassemia regularly transfused.
J. Clin. Pathol. 27, 652.
- 262 LEVIN, E. B. en A. GOLUM (1953).
The heart in hemochromatosis.
Am. Heart J. 45, 277.
- 263 LEWIS, H. P. (1945).
Cardiac involvement in hemochromatosis.
Am. J. Med. Sci. 227, 544.

- 264 LEWIS, M., G. R. LEE en A. HAUT (1965).
The association of hemochromatosis with thalassemia minor.
Ann. Intern. Med. 63, 122.
- 265 LEY, A. B. (1960).
The management of hemochromatosis.
Med. Clin. North Am. 44, 789.
- 266 LIOT (1959).
Contribution à l'étude de l'hémochromatose familiale.
Thèse. Paris.
- 267 LIPSCHITZ, D. A., J. D. COOK en C. A. FINCH (1974).
A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores.
N. Engl. J. Med. 290, 1213.
- 268 LISBOA, P. E. (1971).
Experimental hepatic cirrhosis in dogs caused by chronic massive iron overload.
Gut 12, 363.
- 269 LIVINGSTONE, D. J. (1960).
The simulation of abdominal emergency by presumed ferritin shock in haemochromatosis.
Scott. Med. J. 5, 164.
- 270 LIZZI, F. A., A. P. TARTAGLIA en J. W. ADAMSON (1973).
Hemochromatosis, hepatoma, erythrocytosis and erythropoietin.
NY. State J. Med. 73, 1098.
- 271 LLOYD, H. M., L. W. POWELL en M. J. THOMAS (1964).
Idiopathic haemochromatosis in menstruating women.
A family study, including the use of diethylene triamine penta-acetic acid.
Lancet 2, 555.
- 272 LÖHR, K. en H. REINWEIN (1952).
Konkordantes Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus (Hämochromatose) bei eineiigen Zwillingen.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 200, 53.
- 273 LONERGAN, P. en S. L. ROBBINS (1959).
Absence of intercapillary glomerulosclerosis in the diabetic patient with hemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 260, 367.
- 274 LORRIAUX, A., P. BERNASCONI, J. BAILLET en J. LAGORSSE (1967).
Hémochromatose cardiaque d'expression clinique majeure chez un jeune homme de 21 ans.
Lille Méd. 12, 239.
- 275 LUKE, C. G., P. S. DAVIS en D. J. DELLER (1967).
Change in gastric iron-binding protein (gastroferrin), during iron deficiency anaemia.
Lancet I, 926.
- 276 LUKE, C. G., P. S. DAVIS en D. J. DELLER (1968).
Gastric iron-binding in haemochromatosis, secondary iron overload, cirrhosis and diabetes.
Lancet 2, 844.

- 277 LUNDVALL, O. en A. WEINFELD (1968).
Studies of the clinical and metabolic effects of phlebotomy treatment in porphyria cutanea tarda.
Acta. Med. Scand. 184, 191.
- 278 LUNDVALL, O., A. WEINFELD en P. LUNDIN (1969).
Iron stores in alcohol abusers.
Acta. Med. Scand. 185, 259.
- 279 LUNDVALL, O., A. WEINFELD en P. LUNDIN (1970).
Iron storage in porphyria cutanea tarda.
Acta Med. Scand. 188, 37.
- 280 LUNDVALL, O. (1971).
The effect of phlebotomy therapy in porphyria cutanea tarda.
Acta. Med. Scand. 189, 33.
- 281 LUOMANMÄKI, K. en M. HELIN (1964).
Primary premenopausal haemochromatosis in two sisters.
Acta. Med. Scand. 175, 79.
- 282 LUTON, J. P., J. L. de GENNES en P. RAMBERT (1966).
Association d'hémochromatose et d'hyperlipémie.
Démonstration de la transmission génétique des deux troubles.
Bull. Soc. méd. hôp. Paris 117, 1197.
- 283 MADDOX, K. en E. B. DURIE (1934).
Observations on haemochromatosis.
Med. J. Aust. 1, 463.
- 284 MAJOOR, C. en P. WIJDEVELD (1957).
Hemochromatose met hypochrome anemie.
Ned. Tijdschrift Geneesk. 161, 1940.
- 285 MANDERSON, W. G., R. S. PATRICK en E. E. PETERS (1968).
Incidence of primary carcinoma of the liver in the West of Scotland between 1949 and 1965.
Gut 9, 480.
- 286 MARBLE, A. en C. C. BAILEY (1951).
Hemochromatosis.
Am. J. Med. 11, 590.
- 287 MARCUS, D. M. en N. ZINBERG (1974).
Isolation of ferritin from human mammary and pancreatic carcinomas by means of antibody immunoabsorbents.
Arch. Biochem. Biophys. 162, 493.
- 288 MARIE, P. (1895).
Sur un cas de diabète bronzé.
Sem. Méd. 15, 229.
- 289 MATHIEU, J. (1962).
L'Hémochromatose latente et le traitement de l'hémochromatose idiopathique familiale.
Union Méd. Can. 91, 615.
- 290 MASSHOFF, W. (1953).
Eisenstoffwechsel und Leber.
Verh. dtsh. Ges. Verdau-u. Stoffwechsel. 17, 3.
- 291 MAZUR, A. en E. SHORR (1948).
Hepatorenal factors in circulatory hemostasis: identification of hepatic vasopressor substance, VDM, with ferritin.
J. Biol. Chem. 176, 771.

- 292 Mc ALLEN, P. M., N. F. COGHILL en M. LUBRAN (1957).
The treatment of hemochromatosis with particular reference to the removal of iron from the body bij repeated venesections.
Quart. J. Med. 26, 251.
- 293 Mc ALPINE, S. G. (1959).
Haemochromatosis in a family, and its occurrence in two women.
Br. Med. J. 2, 618.
- 294 Mc CANCE, R. A. en E. M. WIDDOWSON (1938).
The absorption and excretion of iron following oral and intravenous administration.
J. Physiol. 94, 148.
- 295 Mc CARTHY, D. J., D. C. SILCOX, F. COE e.a. (1974).
Diseases with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. A controlled study.
Am. J. Med. 56, 704.
- 296 Mc CLATCHIE, S., H. TAYLOR en A. H. TAYLOR (1950).
Acute abdominal pain and shock associated with haemochromatosis.
Can. Med. Assoc. J. 63, 485.
- 297 Mc DONALD, R. A. (1957).
Primary carcinoma of the liver: a clinicopathologic study of one hundred and eight cases.
Arch. Intern. Med. 99, 266.
- 298 Mc DONALD, R. A. en G. K. MALLORY (1960).
Hemochromatosis and hemosiderosis: autopsy study of 211 cases.
Arch. Intern. Med. 105, 686.
- 299 Mc DONALD R. A. (1963).
Idiopathic hemochromatosis. Genetic or acquired.
Arch. Intern. Med. 112, 184.
- 300 Mc DONALD, R. A. (1964).
Hemochromatosis and hemosiderosis.
Charles C. Thomas Springfield, Illinois. USA.
- 301 Mc DONALD, R. A., R. S. JONES en G. S. PECHET (1965).
Folic acid deficiency and hemochromatosis.
Arch. Pathol. 80, 153.
- 302 Mc DONALD, R. A. (1965).
Hemochromatosis and cirrhosis in different geographic areas.
Am. J. Med. 65, 62.
- 303 Mc DONALD, R. A. (1966).
Primary hemochromatosis: inherited or acquired.
Prog. hematol. 5, 324.
- 304 Mc DONALD, R. A., H. ENDO en G. S. PECHET (1968).
Studies of experimental hemochromatosis. Disorder of reticuloendothelial system and excess iron.
Arch. Pathol. 85, 366.
- 305 Mc DONALD, R. A. (1970).
Hemochromatosis: a perlustration.
Am. J. Clin. Nutr. 23, 592.
- 306 Mc SWEEN, R. N. M. en J. M. JACKSON (1966).
Haemochromatosis: a clinico-pathological review of 37 cases.
Scott. Med. J. 11, 395.

- 307 Mc SWEEN, R. N. M. (1974).
A clinicopathological review of 100 cases of primary malignant tumours of the liver.
J. Clin. Path. 27, 669.
- 308 MEGYESI, C., E. SAMOLS en V. MARKS (1967).
Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease.
Lancet 2, 1051.
- 309 MIELKE, H. G. (1953).
Hämochromatose — ein seltenes Krankheitsbild bei der Frau.
Aertzl. Wochenschr. 8, 646.
- 310 MILLIKEN, J. A. en T. M. D. BROWN (1963).
Hemochromatosis in a menstruating woman.
Can. Med. Assoc. J. 88, 1028.
- 311 MILLS, H. en S. P. LUCIA (1949).
Familial hypochromic anemia associated with postsplenectomy erythrocytic inclusion bodies.
Blood 4, 891.
- 312 MIROUZE, J. (1964).
Le devenir des hémochromatoses, traitées par saignées répétées.
Sem. hôp. Paris 40, 2299.
- 313 MIROUZE, J., Ch. MION, Y. SCHMOUKER en K. KOSTICH (1963).
Grande asystolie hémochromatosique. Evolution régressive par déplétion sanguines itératives.
Bull. Soc. méd. hôp. Paris 114, 415.
- 314 MODIGLIANI-KOURILSKY, E. (1965).
Manifestations endocriniennes des hémochromatoses.
Thèse. Paris.
- 315 MOLL VAN CHARANTE (1905).
Een geval van „Diabète bronzé”.
Ned. Tijdschrift Geneesk. 26, 1727.
- 316 MOON, V. H. (1934).
Experimental cirrhosis in relation to human cirrhosis.
Arch. Pathol. 18, 381.
- 317 MORETTI, G., J. STAEFFEN, P. GALLEY e.a. (1965).
Hémochromatose cardiaque cliniquement isolée, traitée avec succes par le desferrioxamine.
J. Méd. Bordeaux 142, 1983.
- 318 MORGAN, E. H. (1961).
Idiopathic haemochromatosis — a family study.
Aust. Ann. Med. 10, 114.
- 319 MORGAN, E. H. en M. N. J. WALTERS (1963).
Iron storage in human disease.
J. Clin. Path. 16, 101.
- 320 MORGAN, E. H. (1974).
Transferrin and transferrin iron.
In Iron in biochemistry and medicine.
Ed. A. Jacobs en M. Worwood. Academic Press. London en New York.
- 321 MÜHLER, E. (1966).
Desferaltest und Hämochromatose.
Med. Klin. 61, 715.

- 322 MURIE, N. (1969).
Les troubles endocriniens de l'hémochromatose (diabète bronzé).
Thèse Rennes.
- 323 MURRAY-LYON, R. M. (1936).
Haemochromatosis: a report on three cases.
Br. Med. J. I., 1297.
- 324 MURRAY, J. en N. STEIN (1966).
The case for increased iron absorption in liver disease.
Medicine (Baltimore) 45, 507.
- 325 MURRAY-LYON, J. M., H. G. M. CLARKE, K. Mc PHERSON en
R. WILLIAMS (1972).
Quantitative immunoelectrophoresis of serum proteins in cryptogenic
cirrhosis, alcoholic cirrhosis and active chronic hepatitis.
Clin. Chim. Acta 39, 215
- 326 MYERSON, R. M. en J. N. CAROLL (1955).
Treatment of hemochromatosis by massive venesection: report of a case
treated by removal of 40 litres blood in 28 months.
Arch. Intern. Med. 95, 349.
- 327 NICOLAS, G., J. B. BONHOUR, A. DELAJARTRE e.a. (1971).
Myocardiopathie secondaire à l'hémochromatose idiopathique.
Arch. Mal. Coeur 11, 1533.
- 328 NIEDERER, W. (1970).
Ferritin: iron corporation and iron release.
Experientia 26, 218.
- 329 NIITSU, Y., Y. KOHGO, M. YOKOTA en J. URUSHIZAKI (1976).
Radioimmunoassay of serum ferritin in patients with malignancy.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 259, 450.
- 330 NIXON, A. K. en J. P. OLSON (1968).
Diagnostic value of marrow hemosiderin patterns.
Ann. Intern. Med. 69, 1249.
- 331 NODY, A. C., M. S. BRUNO, N. P. De PASQUALE en
P. A. BIENSTOCK (1975).
Fulminating idiopathic hemochromatosis presenting as constrictive peri-
carditis.
Ann. Intern. Med. 83, 373.
- 332 NUSSBAUMER, T. (1952).
Hémochromatose juvenile chez trois soeurs et un frère.
J. Génét. Hum. 1, 139.
- 333 ORJEBIN, P. (1971).
Hémochromatose avec troubles du rythme importants, évolution favo-
rable sous l'influence du traitement par le calcététracemate disodique.
Ann. Cardiol. Angiol. 20, 253.
- 334 OSWALD, W. (1942).
Allgemeine Hämochromatose mit Pigmentcirrhose des Herzmuskels.
Frankfurt. Z. Pathol. 56, 1.
- 335 OUMANSKI, V. en A. LONQUET (1938).
Le syndrome endocrino-cardiaque de l'hémochromatose.
Presse Méd. 46, 388.
- 336 PALACIO, J., D. HOJMAN, B. SANCHEZ en A. H. PEREZ (1960).
Hemochromatosis. Forma cardiaca juvenil.
Pren. Med. argent. 47, 2943.

- 337 PAPAFOOTIS, C. (1959).
Hémochromatose, infantilisme et insuffisance cardiaque.
Presse Méd. 67, 396.
- 338 PARAF, A., TH. COSTE en J. RAUTUREAU (1971).
Les hémochromatoses secondaires aux hépatopathies.
Ann. Méd. Interne (Paris) 122, 1217.
- 339 PARISCENTI, P., F. SILVESTRINI en P. CARBONERA (1950).
Emochromatosi grave et diffusa con sindrome addisoniana predominante.
Folia Endocrinol. (Roma) 3, 757.
- 340 PARKIN, J. D., B. RUSH, R. J. De GROOT en R. S. BUDD (1974).
Iron absorption after splenectomy in hereditary spherocytosis.
Aust. N. Z. J. Med. 4, 58.
- 341 PASCAL, R. R. en B. C. EINSRUCH (1963).
Hemochromatosis secondary to liver disease and iron ingestion.
NY. State J. Med. 63, 2825.
- 342 PAWLOTSKY, Y., M. MARCHETEAU, M. SIMON e.a. (1972).
Observation anatomo-clinique d'une hémochromatose avec hypoparathyroïdie et cancer du foie.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 39, 259.
- 343 PAWLOTSKY, Y., M. ROUSSEY, M. SIMON en M. BOUREL (1973).
Hyperthyrocalcitoninémie dans l' hémochromatose idiopathique.
Nouv. Presse Méd. 2, 1793.
- 344 PEILLON, F. en J. RACADOT (1969).
Modifications histopathologiques de l'hypophyse dans six cas d'hémochromatose.
Ann. Endocrinol. (Paris). 30, 800.
- 345 PERDRUP, A. en H. POULSEN (1964).
Hemochromatosis and vitiligo.
Arch. Dermatol. 90, 34.
- 346 PERKINS, R. W., I. W. S. Mc INNES, C. R. B. BLACKBURN en R. W. BEAL (1965).
Idiopathic hemochromatosis in children. Report of a family.
Am. J. Med. 39, 118.
- 347 PERRIN, A. (1964).
Les complications cardiaques de l'hémochromatose: les cardiopathies pigmentaires.
Sem. Hôp. Paris 40, 122.
- 347a PETERS, T. J. en C. A. SEYMOUR (1976).
Acid hydrolase activities and lysosomal integrity in liver biopsies from patients with iron overload.
Clin. Sci. Molec. Med. 50, 75.
- 348 PETERSON, R. E. en R. H. ETTINGER (1953).
Radioactive iron absorption in siderosis (hemochromatosis) of the liver.
Am. J. Med. 15, 518.
- 349 PETIT, D. W. (1945).
Hemochromatosis with complete heart block.
Am. Heart J. 29, 253.
- 350 PICARD, R., J. HOREAU, J. KERNÉIS e.a. (1952).
Cirrhose bronzé à évolution extrêmement rapide par insuffisance cardiaque subaiguë conditionnée par des lésions importantes de myocardite pigmentaire.
Bull. Soc. méd. hôp. Paris 69, 95.

- 351 PIMSTONE, N. R. (1975).
The hepatic aspects of the porphyrias.
In modern trends in gastroenterology, 5.
Ed. A. E. Read. Butterworths. Londen en Boston.
- 352 PINON SELLES, F. (1972).
Estudios sobre el hierro y la funcion hepatica en las llamadas siderofilias (hemochromatosis).
Rev. Clin. Esp. 124, 239.
- 353 PIRART, J. en P. GATEZ (1954).
Remarques sur l'héredité de l'hémochromatose. A propos de 3 cas d'hémosiderose sans cirrhose.
Presse Méd. 62, 1366.
- 354 PIRART, J. en G. CARPENT (1955).
Aspects dynamiques de l'hémochromatose.
Acta Gastro-Enterologica Belg. 18, 7.
- 355 PIRART, J. en P. GATEZ (1958).
L'étiologie de l'hémochromatose non transfusionelle. Revue de la question, étude de l'hérédité dans 21 familles.
Sem. Hôp. Paris 34, 1044.
- 356 PIRART, J., P. GALLUS en M. GOLDSTEIN (1961).
Cirrhose bronzé secondaire à une hépatite aiguë: étude d'un cas. Recherche des phénomènes inflammatoires hépatiques dans 53 cas d'hémochromatose. Recherche de la sidérose dans 118 cas de cirrhose banale et dans 29 cas de cirrhose posthépatique.
Acta Gastro-Enterologica Belg. 24, 131 .
- 357 PIRZIO-BIROLI, G. en C. A. FINCH (1960).
Iron absorption III. The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject.
J. Lab. Clin. Med. 55, 216.
- 358 PIRZIO-BIROLI, G., T. H. BOTHWELL en C. A. FINCH (1958).
Iron absorption. II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in man.
J. Lab. Clin. Med. 51, 37.
- 359 PLETCHER, W. D., G. L. BRODY en M. C. MEYERS (1963).
Hemochromatosis following prolonged iron therapy in a patient with hereditary nonspherocytic hemolytic anemia.
Am. J. Med. Sci. 246, 61.
- 360 PLOEM, J. E. (1965).
Diagnostische proef voor ijzer-stapeling bij de mens.
De desferrioxamine-proef. Proefschrift Utrecht.
- 361 PLOEM, J. E., K. OTTEN, J. HUIZINGA en M. C. VERLOOP (1965).
Idiopathic hemosiderosis.
Scand. J. Haematol. 2, 3.
- 362 PLOEM, J. E., J. DE WAEL, M. C. VERLOOP en K. PUNT (1966).
Sideruria following a single dose of desferrioxamine-B as a diagnostic test in iron overload.
Br. J. Haematol. 13, 396.
- 363 PLÖTNER, K. en H. PETZEL (1954).
Über die Höhe der renalen Eisenausscheidung und zur frage der Harn-eisenbestimmung.
Klin. Wochenschr. 32, 821.

- 364 POLLYCOVE, M. (1972).
Hemochromatosis. In the metabolic basis of inherited disease.
Ed. J. B. Stanbury, J. B. Wijngaarden, D. S. Fredrickson.
IIRD Edition Mc Graw-Hill book Company, New York.
- 365 POPPER, H. P. en F. SCHAFFNER (1957).
In liver: structure and function.
Mc Graw-Hill Book Company, New York.
- 366 POWELL, L. W. (1955).
Iron storage in relatives of patients with haemochromatosis and in relatives of patients with alcoholic cirrhosis and haemosiderosis.
Quart. J. Med. 136, 427.
- 367 POWELL, L. W. en M. J. THOMAS (1967).
Use of diethylenetriamine penta-acetic acid (D.T.P.A.) in the clinical assessment of total body iron stores.
J. Clin. Path. 20, 896.
- 368 POWELL, L. W. (1970).
Changing concepts in haemochromatosis.
Postgrad. Med. J. 46, 200.
- 369 POWELL, L. W. en J. F. R. KERR (1970).
Reversal of „cirrhosis” in idiopathic haemochromatosis following long term intensive venesection therapy.
Aust. Ann. Med. 19, 54.
- 370 POWELL, L. W. en E. WILSON (1970).
In vivo intestinal mucosal uptake of iron, body iron absorption and gastric juice iron-binding in idiopathic hemochromatosis.
Aust. Ann. Med. 19, 226.
- 371 POWELL, L. W., C. B. CAMPBELL en E. WILSON (1970).
Intestinal mucosal uptake of iron and iron retention in idiopathic haemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality.
Gut 11, 727.
- 372 POWELL, L. W., R. MORTIMER en O. D. HARRIS (1971).
Cirrhose of the liver. A comparative study of the four aetiological groups.
Med. J. Aust. 1, 941.
- 373 POWELL, L. W. (1974).
The liver. Normal and abnormal functions.
Ed. F. F. Becker, Marcel Dekker, inc. New York.
- 374 POWELL, L. W., E. ALPERT, K. J. ISSELBACHER en J. W. DRYSDALE (1974).
Abnormality in tissue ferritin distribution in idiopathic haemochromatosis.
Nature 250, 333.
- 375 POWELL, L. W. (1975).
The role of alcoholism in hepatic iron storage disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 252, 124.
- 376 POWELL, L. W., L. V. Mc KEERING en J. W. HALLIDAY (1975).
Alterations in tissue ferritins in iron storage disorders.
Gut 16, 909.
- 377 POWELL, L. W., E. ALPERT, K. J. ISSELBACHER en J. W. DRYSDALE (1975).
Human isoferritins: organ specific iron and apoferritin distribution.
Br. J. Haematol. 30, 47.

- 378 POWELL, L. W. en J. W. HALLIDAY (1976).
Serum ferritin in haemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 294, 1185.
- 379 PORTELLA, A., V. GUIDA en V. VALERIO (1957).
Su di un caso di emochromatosi giovanile con alterazioni endocrine.
Rif. Med. 71, 1246.
- 380 POZZA, G. en A. GHIDONI (1968).
Studies on the diabetic syndrome of idiopathic haemochromatosis.
Diabetologia 4, 83.
- 381 PRIETO, J., M. BARRY en S. SHERLOCK (1975).
Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease.
Gastroenterology 68, 525.
- 382 QUINA, M. G. en C. ROCHA (1968).
Therapeutisch bedingte Eisenausscheidung im Harn bei Leberzirrhose.
Z. Gastroenterol. 6, 287.
- 383 RAMSAY, W. N. M. (1958).
Plasma iron, in C. B. Anfinsen, K. Bailey, M. J. Lanson and J. T. Edsall (editors).
Advances in clinical chemistry. Vol. I. Academic Press, New York.
- 384 RATH, C. E. en C. A. FINCH (1948).
Sternal marrow haemosiderin. A method for the determination of available iron stores in man.
N. Engl. J. Med. 33, 81.
- 385 RECKLINGHAUSEN Von, F. D. (1889).
Ueber hämochromatose.
Berl. Klin. Wochenschr. 26, 925.
- 386 REISSMANN, K. R. en M. R. DIETRICH (1964).
On the presence of ferritin in the peripheral blood of patients with hepatocellular disease.
J. Clin. Invest. 35, 588.
- 387 REIZENSTEIN, P., S. HÖGLUND, J. LANDEGREN e.a. (1975).
Iron metabolism in porphyria cutanea tarda.
Acta Med. Scand. 198, 95.
- 388 RISDON, R. A., M. BARRY en D. M. FLYNN (1975).
Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassemia.
J. Pathol. 116, 83.
- 389 ROGERS, W. F. (1950).
Familial hemochromatosis with comments on adrenal function in hemochromatosis.
Am. J. Med. Sci. 220, 530.
- 390 ROOT, H. F. (1929).
Insulin resistance and bronze diabetes.
N. Engl. J. Med. 201, 201.
- 391 ROSEN, B. J. en J. L. TULLIS (1966).
Simplified deferoxamine test in normal, diabetic and iron-overload patients. Clinical observations.
J. A. M. A. 195, 261.

- 392 ROSS, C. E., W. ANGUS MUIR, B. P. ALAN, e.a. (1975).
Hemochromatosis. Pathophysiologic and genetic considerations.
Am. J. Clin. Path. 63, 179.
- 393 ROTH, P. en J. GORDON (1959).
Idiopathic hemochromatosis in a thirty nine year old woman.
Arch. Intern. Med. 104, 311.
- 394 ROYER DE VÉRICOURT, E. (1935).
Le syndrome endocrino-hépatomyocardique.
Thèse. Paris.
- 395 RUBIN, E., P. KOHAN, F. TOMITA en J. H. JACOBSON (1964).
Experimental hepatic siderosis following portacaval shunt.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 350.
- 396 SABESIN, S. M. en L. B. THOMAS (1964).
Parenchymal siderosis in patients with preexisting portal cirrhosis.
Gastroenterology 46, 477.
- 397 SADDI, R. en J. FEINGOLD (1969).
Hémochromatose idiopathique. Maladie récessive autosomique.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 14, 238 en 252.
- 398 SADDI, R. en J. FEINGOLD (1974).
Idiopathic haemochromatosis. An autosomal recessive disease.
Idiopathic haemochromatosis and diabetes.
Clin. Genet. 5, 234 en 241.
- 399 SAUER, G. F. en D. D. FUNK (1969).
Iron overload in cutaneous porphyria.
Arch. Intern. Med. 124, 191.
- 400 SAUNDERS, S. J., S. BANK en E. AIRTH (1962).
Iron absorption in pancreatic disease.
Lancet 2, 510.
- 401 SAUNDERS, S. J. (1963).
Iron metabolism in symptomatic porphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9, 277.
- 402 SCHAPIRA, G., J. C. DREYFUS, V. SCHWARTZMANN en J. ETÉVÉ (1962).
Hypersiderémie et surcharge ferrique hépatique chez les descendants d'hémochromatosiques.
Rev. Franç. étud. Clin. Biol. 7, 485.
- 403 SCHEINBERG, J. H. (1973).
The genetics of hemochromatosis.
Arch. Intern. Med. 132, 126.
- 404 SCHEUER, P. J., R. WILLIAMS en A. R. MUIR (1962).
Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis.
J. Path. Bact. 84, 53.
- 405 SCHREIBER, A. W. (1957).
Hemochromatosis and the heart.
Ann. Intern. Med. 47, 1015.
- 406 SCHUMACHER, H. (1964).
Hemochromatosis and arthritis.
Arthritis rheum. 7, 41.
- 407 SCHWIETZER, C. H. (1953).
Untersuchungen über das Hämosiderin.
Acta haematol. 10, 174.

- 408 SCOTT, D. en A. THEOLOGIDES (1974).
Hepatoma, erythrocytosis and increased serum erythropoietin developing in long-standing hemochromatosis.
Am. J. Gastroenterol. 61, 206.
- 409 SÈZE, S. De, A. HUBAULT, J. WELFLING e.a. (1964).
Les arthropathies des hémochromatoses.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 31, 479.
- 410 SÈZE, S. De, D. HIOCO, A. HUBAULT, e.a. (1972).
A propos d'une observation d'hémochromatose arthropathique associée à une hypoparathyroïdie.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 39, 50.
- 411 SHELDON, J. H. (1927).
The iron content of tissues in haemochromatosis with special reference to the brain.
Quart. J. Med. 21, 123.
- 412 SHELDON, J. H. (1935).
Haemochromatosis.
London, Oxford University Press.
- 413 SHERLOCK, S. (1963).
Diseases of the liver and biliary system.
IIIrd Edition. Blackwell scientific publications, Oxford.
- 414 SHERLOCK, S. (1975).
Diseases of the liver and biliary system.
IVrd Edition. Blackwell scientific publications, Oxford.
- 415 SHERLOCK, S. (1976).
Hemochromatosis: Course and treatment.
Ann. Rev. Med. 27, 143.
- 416 SHIPP, J. C., R. W. CUNNINGHAM, R. O. RUSSEL en A. MARBLE (1953).
Insulin resistance: clinical features, natural course and effects of adrenal steroid treatment.
Medicine (Baltimore). 44, 165.
- 417 SHODEN, A., B. W. GABRIO en C. A. FINCH (1953).
The relationship between ferritin and hemosiderin in rabbits and man.
J. Biol. Chem. 204, 823.
- 418 SIIMES, M. A., J. E. ADDIEGO en P. R. DALLMAN (1974).
Ferritin in diagnosis: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children.
Blood 43, 581.
- 419 SIMMONDS, M. (1909).
Ueber Bronzediabetes und Pigmentzirrrose.
Berl. Klin. Wochenschr. 46, 531.
- 420 SIMON, M., P. FRANCHIMONT, N. MURIE, e.a. (1972).
Study of somatotrophic and gonadotrophic function in idiopathic haemochromatosis (31 cases).
Eur. J. Clin. Invest. 2, 384.
- 421 SIMON, M., S. VONGSAVANTHONG, J. P. HESPEL, e.a. (1973).
Diabète et hémochromatose.
I Le diabète dans l'hémochromatose idiopathique.
Sem. Hôp. Paris, 49, 2125.

- 422 SIMON, M., M. GOSSELIN, M. KERBAOL, e.a. (1973).
Functional study of exocrine pancreas in idiopathic hemochromatosis, untreated and treated by venesections.
Digestion 8, 485.
- 423 SINGH, A. K. (1971).
A comparison of desferrioxamine induced sideruria and measurement of labile iron store as indices of body iron status.
J. Med. 2, 345.
- 424 SINNIAH, R. (1969).
Environmental and genetic factors in idiopathic hemochromatosis.
Arch. Intern. Med. 124, 455.
- 425 SINNIAH, R. (1973).
A pathological study of idiopathic haemochromatosis and its relationship to siderosis in liver cirrhosis.
Ulster Med. J. 42, 195.
- 426 SINNIAH, R. (1973).
Adrenocortical function and skin pigmentation in idiopathic haemochromatosis.
Med. J. Aust. 2, 19.
- 427 SKINNER, C. en A. C. F. KENMURE (1973).
Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection.
Br. Heart J. 35, 466.
- 428 SLAMA, R., G. MOTTE, P. COUMEL, e.a. (1971).
Les blocs auriculoventriculaires de l'hémochromatose.
Presse Méd. 79, 747.
- 429 SPECK, B. (1970).
Die Tageschwankungen des Serumeisens und der latente Eisenbindungskapazität bei Hepatitis, Leberzirrhose, Alkoholismus, Hämochromatose und aplastische anaemie.
Schweiz. Med. Wochenschr. 100, 303.
- 430 STEVENS, E., B. ROSOFF, M. WEINER en H. SPENCER (1962).
Metabolism of the chelating agent diethylenetriamine penta-acetic acid (14C-DTPA) in man.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 235.
- 431 STOCKS, A. E. en F. J. R. MARTIN (1968).
Pituitary function in haemochromatosis.
Am. J. Med. 45, 839.
- 432 STOCKS, A. E. en L. W. POWELL (1972).
Pituitary function in idiopathic haemochromatosis and cirrhosis of the liver.
Lancet 2, 298.
- 433 STOCKS, A. E. en L. W. POWELL (1973).
Carbohydrate intolerance in idiopathic haemochromatosis and cirrhosis of the liver.
Quart. J. Med. 168, 733.
- 434 STRACHAN, A. S., (1929).
Hemosiderosis and haemochromatosis in South African natives, with a comment on the etiology of haemochromatosis.
Thesis. Glasgow.

- 435 STRÖDER, U. (1942).
Infantilismus und Myocardfibrose bei der Hämochromatose.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 189, 141.
- 436 SWAN, W. G. A. en H. A. DEWAR (1952).
The heart in haemochromatosis.
Br. Heart J. 14, 117.
- 437 TABBARA, W. en J. LUBETZKI (1963).
Nécrose ischémique de l'ante hypophyse compliquant une hémochromatose idiopathique.
Sem. Hôp. Paris 39, 361.
- 438 TAKÁC, A., D. MICHAELIS en H. G. LANGSCH (1965).
Idiopathische Hämochromatose (Untersuchungen einer Familie in vier generationen).
Z. Gesamte Inn. Med. 20, 484.
- 439 TAYLOR, J., D. STIVEN en E. W. REID (1935).
Experimental and idiopathic siderosis in cats.
J. Path. Bact. 41, 397.
- 440 TAYLOR, H. E. (1951).
Possible role of ferritin in production of shock in hemochromatosis.
Am. J. Clin. Path. 21, 530.
- 441 TISDALE, W. A. (1961).
Parenchymal siderosis in patients with cirrhosis after porta-systemic shunt surgery.
N. Engl. J. Med. 265, 928.
- 442 TOGHILL, P. J. (1965).
Megaloblastic anaemia in haemochromatosis.
Postgrad. J. Med. 41, 86.
- 443 TONZ, O., S. WEISS en H. W. STRAHM, e.a. (1965).
Iron absorption in cystic fibrosis.
Lancet 2, 1096.
- 444 TORRANCE, J. D., R. W. CHARLTON, A. SCHAMAN, e.a. (1968).
Storage iron in „muscle“.
J. Clin. Path. 21, 495.
- 445 TOURNAIRE, J., M. FÈVRE, B. MAZENOD en G. POUSIN (1974).
Effects of clomiphene citrate and synthetic LHRH on serum luteinizing hormone (L. H.) in men with idiopathic hemochromatosis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 1122.
- 446 TROISIER, M. (1871).
Diabète sucré.
Bull. Soc. Anat. (Paris) 46, 231.
- 447 TROUSSEAU, A. (1865).
Clinique médicale de l'Hotel Dieu de Paris. Tome deuxième.
J. B. Baillière et fils. Paris.
- 448 TURNBERG, L. A. (1965).
Excessive oral iron therapy causing haemochromatosis.
Br. Med. J. 1, 1360.
- 449 TURNBULL, A., H. BAKER, B. VERNON-ROBERTS en J. A. MAGNUS (1973).
Iron metabolism in porphyria cutanea tarda and erythropoietic protoporphyria.
Quart. J. Med. 42, 341.

- 450 TURNBULL, A. (1974).
Iron absorption.
In Iron in biochemistry and medicine.
Ed. A. Jacobs, M. Worwood. Acad. Press. London en New York.
- 451 TUTIN, M. (1964).
Enquête sur les résultats du traitement de l'hémochromatose par les saignées.
Sem. hôp. Paris 40, 729.
- 452 TUCKER, H., L. F. MOSS en J. P. WILLIAMS (1948).
Hemochromatosis with death from heart failure.
Am. Heart, J. 35, 993.
- 453 TUTTLE, S. G., W. G. FIGUEROA en M. I. GORSMANN (1959).
Development of hemochromatosis in a patient with Laennec's cirrhosis.
Am. J. Med. 26, 655.
- 454 URBAN, C. H. (1969)
Hemochromatosis following in a patient with systemic iron overload.
Arch. Pathol. 87, 447.
- 455 UYS, C. J. en L. EALES (1963).
The histopathology of the liver in acquired (symptomatic) porphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 9, 190.
- 456 VACHON, A., M. LEHMANN en C. BESSET (1960).
Cirrhose pigmentaire chez 2 jumeaux univitellins.
Arch. Mal. App. Dig. 49, 839.
- 457 VACHON, A., J. GAUTHIER, K. TÈTE, e.a. (1970).
Le dosage de l'insuline plasmatique dans l'hémochromatose primitive.
Rev. Lyon. Med. 19, 531.
- 458 VACHON, A., G. VIGNON, B. CHATON, e.a. (1970).
Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses.
Rev. Lyon Méd. 19, 543.
- 459 VAHLQUIST, B. (1950).
The cause of sexual difference in erythrocytes, hemoglobin and serum iron levels in human adults.
Blood 5, 874.
- 460 VALBERG, L. S., J. B. SIMON, P. N. MANLEY, e.a. (1975).
Distribution of storage iron as body iron stores expand in patients with hemochromatosis.
J. Lab. Clin. Med. 86, 479.
- 461 VALCKE, J. CL, J. A. MAHOUDEAU, P. R. THIEBLOT, e.a. (1974).
Critère d'interprétation du test utilisant l'hormone de libération de la lutéostimuline (LH-RH).
Ann. Endocrinol. (Paris) 35, 28.
- 462 VELDE te, K. en K. H. N. NOORDHOEK (1976).
Porphyria cutanea tarda.
Ned. Tijdschrift Geneesk. 120, 952.
- 463 VERLOOP, M. C., J. VUYLSTEKE en A. C. DROGENDIJK (1960).
Ueber einem patienten mit sideroblastärer Anämie und Hämochromatose.
Schweiz. Med. Wochenschr. 90, 1213.
- 464 VET DE, B. J. C. M. (1975).
Lactoferrine in gal en duodenaalvocht. Relatie met de ijzerhuishouding.
Proefschrift. Amsterdam.

- 466 WALKER, A. R. P. en U. B. ARVIDSSON (1950).
Iron intake and haemochromatosis in the Bantu.
Nature 166, 438.
- 465 WALDENSTRÖM, J en B. HAEGER-ARONSON (1960).
The liver in porphyria cutanea tarda.
Ann. Intern. Med. 53, 286.
- 467 WALKER, R. J., J. P. G. MILLER, I. W. DYMOCK en K. B. SHILKIN (1971).
Relationship of hepatic iron concentration to histochemical grading and to total chelatable body iron in conditions associated with iron overload.
Gut 12, 1011.
- 468 WALKER, R. J. en R. WILLIAMS (1974).
In *Iron in biochemistry and medicine*.
Ed. A. Jacobs, M. Worwood. Academic Press. London en New York.
- 469 WALLERSTEIN, R. O. en S. L. ROBBINS (1953).
Hemochromatosis after prolonged oral iron therapy in a patient with hemolytic anemia.
Am. J. Med. 14, 256.
- 470 WALSH, R. J., K. W. PERKINS, C. R. B. BLACKBURN, e.a. (1963).
The use of DTPA in the diagnosis and management of idiopathic haemochromatosis.
Austr. Ann. Med. 2, 192.
- 471 WALSH, J. R., R. E. MASS, F. W. SMITH en V. LANGE (1965).
Iron chelation with deferoxamine in hepatic disease.
Gastroenterology 49, 134.
- 472 WALTERS, G. O., F. M. MILLER en M. WORWOOD (1973).
Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects.
J. Clin. Path. 26, 770.
- 473 WANDS, J. R., J. A. ROWE, S. E. MEZEY, e.a. (1976).
Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic haemochromatosis.
N. Engl. J. Med. 294, 302.
- 474 WARDLE, E. N. en J. T. PATTON (1969).
Bone and joint changes in haemochromatosis.
Ann. Rheum. dis. 28, 15.
- 475 WAREMBOURG, H., G. NIQUET, G. DUCLOUX en C. THÉRY (1965).
Adiastolie par péricardite constrictive et hémochromatose.
Lille Méd. 10, 599.
- 476 WARREN, S. en W. J. DRAKE (1951).
Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis.
Am. J. Path. 27, 573.
- 477 WASI, P. en M. BLOCK (1962).
Idiopathic hemochromatosis in menstruating women.
Arch. Intern. Med. 109, 131.
- 478 WASSERMAN, A. J., D. W. RICHARDSON, C. L. BAIRD en E. M. WYSO (1962).
Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis.
Am. J. Med. 32, 316.
- 479 WEGENER, H. (1928).
Ueber zwei Fälle von familiärer Hämochromatose.
Ztschr. f. klin. Med. 107, 113.

- 480 WEINFELD, A. (1965).
Storage iron in man.
Acta Med. Scand. Suppl. 427.
- 481 WEINFELD, A., P. LUNDIN en O. LUNDVALL (1968).
Significance for the diagnosis of iron overload of histochemical and chemical iron in the liver of control subjects.
J. Clin. Path. 21, 35.
- 482 WEINTRAUB, L. R., M. E. CONRAD en W. H. CROSBY (1966).
The treatment of hemochromatosis by phlebotomy.
Med. Clin. North Amer. 50, 1579.
- 483 WENK, R. E. (1969).
Significance of iron measurements.
Lab. Medicine 45, 59.
- 484 WILLIAMS, R. S. (1959).
Decreased thyroid function in haemochromatosis.
B.M.J., 1, 1078.
- 485 WILLIAMS, R., P. J. SCHEUER en S. SHERLOCK (1962).
The inheritance of idiopathic haemochromatosis.
A clinical and liver biopsy study of 16 families.
Quart J. Med. 123, 249.
- 486 WILLIAMS, R., C. S. PITCHER, A. PARSONSON en S. WILLIAMS (1965).
Iron absorption in the relatives of patients with idiopathic haemochromatosis.
Lancet 1, 1243.
- 487 WILLIAMS, R., H. S. WILLIAMS, P. J. SCHEUER, e.a. (1967).
Iron absorption and siderosis in chronic liver disease.
Quart. J. Med. 36, 151.
- 488 WILLIAMS, C. E. en A. W. SIEMSEN (1968).
Hemosiderosis in association with thalassemia minor.
Arch. Intern. Med. 121, 356.
- 489 WILLIAMS, R., P. M. SMITH, E. J. F. SPICER, e.a. (1969).
Venesection therapy in idiopathic haemochromatosis: analysis of 40 treated and 18 untreated patients.
Quart. J. Med. 149, 1.
- 490 WILTINK, W. F., J. KRUIHOF, C. MOL, e.a. (1973).
Diurnal and nocturnal variations of the serum iron in normal subjects.
Clin. Chim. Acta 49, 99.
- 491 WILSON, J. D., P. J. SCOTT en J. D. K. NORTH (1967).
Hemochromatosis in association with hereditary spherocytosis.
Arch. Intern. Med. 120, 701.
- 492 WINTHROBE, M. M. (1967).
Clinical Hematology 6th Edition.
Lea en Febiger, Philadelphia.
- 493 WITZLEBEN, C. L. en J. P. WYATT (1961).
The effect of long survival on the pathology of thalassaemia major.
J. Path. Bact. 82, 1.
- 494 WÖHLER, F. (1964).
Pathophysiologie und Therapie der Hämochromatose.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 300.

- 495 WÖHLER, F. (1964).
Diagnosis of iron storage diseases with desferrioxamine (Desferal test).
Acta Haematol. 32, 321.
- 496 WYATT, J. P. (1956).
Pattern of pathological iron storage.
Arch. Pathol. 61, 56.
- 497 WYNTER, C. V. A. en R. WILLIAMS (1968).
Iron-binding properties of gastric juice in idiopathic hemochromatosis.
Lancet 2, 534.
- 498 YAMASHIRO, K. M., R. H. GOLDMAN, D. HARRIS en C. T. UYEDA (1971).
Pasteurella pseudotuberculosis. Acute sepsis with survival.
Arch. Intern. Med. 128, 605.
- 499 YOSHIKAWA, H., P. F. HAHN en W. F. BALE (1942).
The form of combination of radioactive iron and copper in plasma following ingestion.
Soc. Exper. Biol. Med. 49, 285.
- 500 ZILVA, J. F. en V. PATSTON (1966).
Variations of serum-iron in healthy women.
Lancet 1, 459.
- 501 ZIMMERMAN, H. J., B. CHOMET, M. M. KULESH en C. A. Mc WHORTER (1961).
Hepatic hemosiderin deposits.
Arch. Intern. Med. 107, 494.
- 502 ZITNAN, D. en S. SITAJ (1963).
Chondrocalcinosis articularis. I. Clinical and radiological study.
Ann. Rheum. Dis. 22, 142.
- 503 ZIZZA, F. en M. BLOCK (1961).
The interrelationship of the serum iron, iron binding capacity and tissue iron.
Acta Haematol. 25, 1.

VI Patienten met idiopathische haemochromatose en hun familieleden.

De familie K. (zie figuur II.1 en II.12).

K I,4, geboren 1890. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

In 1954 werd deze 64 jarige man elders opgenomen wegens 6 maanden eerder ontstane klachten over moeheid en donkerbruine vlekken aan de handen. Sinds 6 weken ontstonden blauwe plekken bij stoten. Sinds 3 weken klaagde hij over dorst en polyurie. Zijn eetlust was slecht en hij was sterk vermagerd. Hij zou niet veel alcohol gebruiken.

Bij **onderzoek** werd een magere, zieke en uitgedroogde man gezien. De huid van onderarmen, handen, voeten en flanken vertoonden bruine, vlekkelijke pigmentaties. De bloeddruk was 125/75 Hg. De pols bedroeg 96/minuut en was regulair en aequaal. Aan hart en longen werden geen bijzonderheden waargenomen. De lever was sterk vergroot met een onregelmatige rand. De milt was eveneens sterk vergroot. Er bestond geen ascites of oedeem.

Laboratoriumgegevens: de urine bevatte glucose, geen aceton. Hb 10.8 mmol/l, erythrocyten $5.6 \times 10^{12}/l$. Leucocyten $7.0 \times 10^9/l$. De nuchtere bloedsuiker was 13.3 mmol/l. De leverfunctie was normaal, de BSP-retentie na 30 minuten 10%. Het totaal eiwitgehalte bedroeg 67 g/l, waarvan 27 g/l albumine.

Het SeFe was verhoogd: 40 μ mol/l.

Het sternumpunctaat was normaal, de ijzerkleuring wordt niet vermeld. Bij leverbiopsie werd cirrhose met sterke stapeling van ijzerpigment aangetoond. In de huid kon geen haemosiderine worden aangetoond.

Verloop: Patient werd behandeld met insuline en aderslatingen. Op dit regime verdwenen zijn klachten en steeg het gewicht.

Met de wekelijkse bioedafname werd doorgegaan tot oktober 1956, toen het Hb daalde tot 7.3 mmol/l. De mobiliseerbare ijzervoorraad was dus groter dan 24 gram. Daarna werd overgegaan op minder frekwente aderslatingen. Bij de laatste controle, in juni 1960, was patient klachtenvrij. De lever was kleiner geworden: de milt was niet meer palpabel. In augustus van dat jaar overleed hij aan een verkeersongeval. Obductie werd niet verricht.

K I,6, geboren 1900. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

In 1953 werd deze 53-jarige patient elders opgenomen vanwege pijn in de rechter bovenbuik. De pijn zou ontstaan zijn nadat hij zich vertild had. Buiten vermagering had patient geen andere klachten. In 1951 heeft hij icterus doorgemaakt. Hij zou niet veel alcohol gebruiken.

Onderzoek: Patient had een „gebruinde” huid. De bloeddruk was 135/80 mm Hg. De pols 80/minuut, regulair en aequaal. De lever was 2 vingers onder de ribbenboog palpabel met een vrij scherpe, drukpijnlijke rand. De milt was even palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen glucose of aceton. Hb 9.6 mmol/l. BSE 10 mm na een uur. Glucose tolerantie test: 7.6, 10.1, 11.6, 11.0, 7.3 en 5.3 mmol/l. Bilirubine 9.5 μ mol/l. B.S.P. retentie na 30 minuten: 25%.

Verloop: bij ontslag werd als vermoedelijke diagnose gesteld: levercontusie of chronische hepatitis. In 1956 werd patient opgenomen wegens een mogelijk voorwandinfarct. Het E.C.G. vertoonde een laag voltage met negatieve T-toppen in de praecordiale afleidingen. De diagnose haemochromatose werd overwogen vanwege de donkere huid, hepatosplenomegalie en pathologische glucose belasting curve. Vanwege het hartinfarct werd voorlopig afgezien van leverbiopsie en aderslatingen.

In 1962 werd hij poliklinisch onderzocht, vanwege hoesten en lusteloosheid. Inmiddels was de huid donkerder geworden, de lever en milt waren in grootte toegenomen. Bij laboratoriumonderzoek bleek de G.T.T. nu normaal, maar de alkalische fosfatase en transaminasen waren fors verhoogd. Een serumijzer van 44 μ mol/l en röntgenologisch aangetoonde oesophagusvarices completeerden het

beeld. Over een verwijzing naar een universiteitskliniek zou patient met zijn vrouw praten, maar zo ver is het nooit gekomen, want in 1969 werd hij in coma hepaticum en shock, tengevolge van bloedende varices opgenomen en overleed korte tijd later.

Bij obductie: (Dr. A. J. M. van Unnik): werd het volgende gevonden; de buikholte bevatte \pm 300 ml. helder geel vocht. In de rechter pleuraholte bestond een pleuritis adhaesiva totalis. De longen waren bloedrijk en oedemateus. Het hart woog 330 gram: de hartkamers waren licht gedilateerd. Er bestond slechts geringe coronaria sclerose.

De lever was oranjebruin van kleur en woog 4340 gram. De milt voelde vast aan en woog 500 gram. In de galblaas werden een drietal galstenen aangetroffen, maar de gal vloeide normaal uit de papil van Vater af. In de oesophagus, maag en dunne darm bevonden zich veel bloedstolsels. Submucosa werden varices in de oesophagus gezien.

Microscopisch onderzoek:

Longen: behoudens een sterk longoedeem geen pathologische veranderingen. De ijzerkleuring was negatief.

Schildklier: geen afwijkingen. De ijzerkleuring was negatief.

De bijnier: de schorscellen vertoonden sterke depletie van lipoid. Lokaal werden in de zona fasciculata necrosehaardjes gevonden. De ijzerkleuring was negatief.

Testis: de tubuli seminiferi bezaten verdikte basaalmembranen. Er bestond atrophie van het kiemepitheel met afname van spermatogoniën Sertolicellen. Er was een geringe toename van de cellen van Leydig. Haemosiderine kon niet worden aangetoond.

Hartspier: de hartspiervezels vertoonden fragmentatie en subendocardiaal verschillende bindweefselhaarden. Opvallend was de afzetting van lipofuchsine in de spiervezel. De ijzerkleuring was negatief.

De lever vertoonde het beeld van periportale cirrhosis. In de lobuli bevond zich, vooral in de periferie, levercelverval, met granulocytair infiltratie, terwijl midzonaal nog een vrij normaal histologisch beeld bestond. De driehoekjes van Kiernan werden door brede bindweefselsepten verbonden. In de septa werd sterke galgang-proliferatie gezien zonder tekenen van ontsteking. Vrijwel alle parenchymcellen vertoonden fijn- en grofkorrelig ijzerpigment. In mindere mate was haemosiderine aantoonbaar in de cellen van Kupffer en in macrophagen van de portadriehoekjes.

Milt: er was een sterke pulpafibroze. Verspreid in de pulpa slechts weinig haemosiderine. De rode pulpa en sinussen waren bloedrijk.

Beenmerg (wervel): slechts weinig fijnkorrelig ijzerpigment.

Pancreas: evenals in de lever, fibrositis en ijzerstapeling.

K II,16, geboren 1914. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

Deze 57-jarige man werd in 1971 opgenomen vanwege vermagering en dorst.

Anamnese: Sinds 1969 was hij 18 kg vermagerd zonder vermindering van de eetlust. Sinds twee maanden klaagde hij over dorst en toegenomen urine-productie. Hij was nooit eerder ziek geweest en had geen andere klachten. Alcohol werd slechts in geringe mate genoten. Eenmaal per maand, tijdens de vergadering van de voetbalclub, werd het bierverbruik op 15 glazen bier per avond geschat.

Zijn vader (K I,4) en diens broer (K I,6), staan bekend als lijdende aan haemochromatose.

Onderzoek: Patient maakte een gezonde indruk. Slechts op de onderlip en schouders werden donker gepigmenteerde plekken gezien. De bloeddruk was 135/90 mm Hg. De pols telde 88 slagen per minuut. Het hart was percutoir niet vergroot; wel was er een functionele, systolische soufflé hoorbaar. Bij inspectie van het abdomen viel het prominere van de bovenbuik op. De rechter leverkwab was acht vingers onder de rechter ribbenboog palpabel met een scherpe, vaste en onpijnlijke rand.

De linker leverkwab was nauwelijks vergroot. De milt was twee vingers vergroot. Spider naevi, erythema palmare, gynaecomastie of ascites waren niet aanwezig. De testes leken niet verkleind. Bij rectaal toucher bleek de prostaat vergroot te zijn.

Laboratoriumgegevens: de urine bevatte glucose, het urine-sediment was schoon. BSE 4 mm na een uur. Hb: 9 mmol/l. Ht: 0.46 l/l. Creatinine: 68 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 31 U/l. SGOT: 15 U/l (\nearrow). LDH: 130 U/l. Totaal eiwit: 69 g/l, albumine: 63%, alpha-1-globuline: 3.2%, alpha-2-globuline: 9.3%, beta globuline: 13.7%, gamma globuline: 10.8%.

De retentie van B.S.P. na 30': 7% en na 45': 5%.

PBI: 0.33 μ mol/l, calcium: 2.6 mmol/l, fosfaat: 0.97 mmol/l.

G.T.T.: 12.0, 16.0, 19.0, 15.4, 14.2, 12.8 mmol/l.

Cortisol: 0.69 μ mol/l om 8.30 u. a.m. Cortisol: 1.00 μ mol/l 30 min. na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 49 en 52 μ mol/l (\nearrow). TIJBC: 58 en 58 μ mol/l.

DTPA test: 45 μ mol/6 uur (\nearrow). DFO test: 84 μ mol/24 uur (\nearrow).

E.C.G.: vertoonde een normaal sinusritme met normaal voltage, negatieve T-toppen in III en A.V.F. en vlakke T-toppen in V4-V6.

X-thorax met doorlichting: het hart was wat fors. C.T.-ratio 15.5:35. De aorta verliep geëlongeerd en ontroid. In de longvelden, hili en mediastinum geen afwijkingen.

X-oesophagus: op verschillende opnamen zag men een wat kartelige begrenzing. Oesophagusvarices waren niet met zekerheid uit te sluiten.

Sternumpunctaat: geringe toename van de voorlopers van de rode reeks. Er waren geen afwijkingen en de ijzerkleuring was negatief.

Huidbiopsie: negatieve ijzerkleuring.

Leverbiopsie: in het centrum van het verbrokkelde leverpijpje werd een verbrede bindweefselstrook gezien in verbinding met een portadriehoekje. Door de fragmentatie was het aantonen van cirrhose niet mogelijk. In vrijwel alle hepatocyten en in meerdere Kupfercellen werd fijn- en grofkorrelig bruin gekleurd pigment, dat in de Perls' kleuring blauw (graad IV) gekleurd werd, aangetroffen.

Het ijzergehalte van de lever was 36.6 mmol/100 g d.g.

Verloop: patient werd behandeld met een suikervrij dieet, een half tablet glybenclamide en wekelijkse afname van 500 ml. bloed. In 1972 verdwenen op dit regime zijn klachten; de leverfunctieproeven normaliseerden en de urine vertoonde slechts een spoor glucose (zie figuur II.4).

Vanwege pijn in de leverstreek en een daling van het SeFe werd hij in 1973 opnieuw opgenomen, nadat in totaal 50 flessen bloed waren afgenomen. Het bleek, dat de lever nog 6 vingers onder de ribbenboog vergroot was. De milt kon niet meer gepalpeerd worden. Bij leverbiopsie werd ditmaal een solide leverpijpje verkregen. Er bleek nu een fijn-lobulaire cirrhose te bestaan.

Bij de Perls' kleuring leek de hoeveelheid haemosiderine niet verminderd te zijn ten opzichte van de vorige biopsie.

Het leverijzergehalte was gedaald tot 17.3 mmol/100 g d.g. Omdat het serum ijzergehalte te laag was, werd een leverscan verricht om een primair levercelcarcinoom uit te sluiten. Buiten fijnvlekkige verdeling van de activiteit in de sterk vergrote lever, werd geen afwijking gevonden.

Ten tijde van de tweede leverbiopsie was het serumijzer 18 μ mol/l, het saturatiepercentage van transferrine 25% en de DFO test: 21.8 μ mol/24 uur. Desondanks bleek het leverijzergehalte nog meer dan 5 x de bovengrens van normaal. De wekelijkse bloedafname werd dus voortgezet. In januari 1974 ontstond een progressieve daling van de haematocriet tot 0.27 l/l, waarna overgegaan werd tot afname van 500 ml. bloed per 3 maanden.

De mobiliseerbare ijzervoorraad werd berekend op 23.5 gram. In april 1975 was

hij klachtenvrij. De lever was nog 3 vingers onder de ribbenboog palpabel. Het Hb bedroeg 10.6 mmol/l, de Ht 0.46 l/l. De leverproeven waren normaal. De glucosurie was niet verdwenen.

K II,17, geboren 1916. Diagnose: **idiopathische haemosiderose**

Deze 55-jarige vrouw werd in 1972 opgenomen vanwege pigmentaties op de lippen, hepatomegalie en vermagering.

Anamnese: sinds 1971 flinke vermagering en anorexie, zonder andere klachten. Zij gebruikte geen alcohol en was nooit eerder ziek geweest. Zij was 7 jaar postmenopausaal.

Onderzoek: magere vrouw met een normale huidskleur. De bloeddruk bedroeg 130/85 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. De lever was 1 à 2 vingers palpabel. De milt werd niet gevoeld. Er bestond geen ascites. Bij inwendig onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen bijzonderheden. BSE: 4 mm na een uur. Hb: 9.1 mmol/l. Ht: 0.46 l/l. Creatinine: 81 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 21 U/l. SGOT: 5.4 U/l. SGPT: 6.8 U/l. LDH: 151 U/l. Totaal eiwit: 59 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie: na 30': 7%, na 45': 3.5%. T₄-test: 4.9 μ g%. Calcium: 2.4 mmol/l, fosfaat: 1.1 mmol/l. G.T.T.: 5.0, 5.5, 6.7, 6.2, 6.0, 4.9 mmol/l.

Cortisol: 0.67 μ mol/l om 8.30 A.M. Cortisol: 0.91 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 21 en 27 μ mol/l. TIJBC: 52 en 55 μ mol/l. DTPA test: 1.7 μ mol/6 uur.

DTPA test: 1.7 μ mol/6 uur. DFO test: 12.3 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: vertoonden geen afwijkingen.

Sternumpunctaat en huidbiopsie: weinig, resp. geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: normaal leverweefsel. In de periportale gebieden bevindt zich veel fijnkorrelig bruin pigment. Bij de Perls' kleuring bleek dit pigment haemosiderine te zijn (graad III). Het leverijzergehalte was 12.2 mmol/100 g d.g. en dus ruim viermaal de bovengrens van normaal.

Verloop: ondanks normale screening testen op ijzerstapelning werd, vanwege hepatomegalie, een leverbiopsie verricht. Het lever-ijzergehalte bleek toch verhoogd te zijn.

Patiënte is niet voor controle gekomen en is dus niet behandeld.

K II,18, geboren 1917. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever** .

Deze 54-jarige vrouw werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patiënte was klachtenvrij. In de zomer had ze last van gezwollen voeten. In 1944 werd zij opgenomen voor een fluxus post partum en in 1969 vanwege een erysipelas van het linker onderbeen. Alcohol werd niet gebruikt. Menopauze in 1957.

Onderzoek: Flinke adipositas, normale huidskleur. De bloeddruk: 180/110 mm Hg, later 130/85 mm Hg. De pols telde 66 slagen per minuut. Lever en milt waren niet palpabel, er was oedeem en veneuze insufficiëntie aan de benen.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen bijzonderheden.

BSE: 5 mm na een uur. Hb: 8.3 mmol/l. Ht: 0.45 l/l. Creatinine: 53 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 23 U/l. SGOT: 5.8 U/l. SGPT: 7.2 U/l. LDH: 119 U/l. Totaal eiwit: 68 g/l, normaal spectrum. T₄-test: 4.9 μ g%. Calcium: 2.1 mmol/l, fosfaat: 0.9 mmol/l. G.T.T.: 5.8, 10.2, 9.2, 4.8, 4.0, 4.0 mmol/l.

Cortisol: 0.71 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 1.00 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 14 en 14 μ mol/l. TIJBC: 61 en 64 μ mol/l. DTPA test: 1.4 μ mol/6 uur.

DFO test: 18.3 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: vertoonden geen afwijkingen.

Sternumpunctaat en huidbiopsie: weinig, resp. geen keurbaar ijzer.

Leverbiopsie: verspreid fijn- en grofdruppelige leververvetting.

Geen bindweefseltoename. De ijzerkleuring was negatief. Het leverijzergehalte was 1.7 mmol/100 g d.g.

Hoewel de screeningstesten negatief waren, werd in overleg met patiënte een leverbiopsie verricht. IJzerstapeling kon worden uitgesloten.

K II,19, geboren 1919. Diagnose: **idiopathische haemosiderose**.

Deze 53-jarige vrouw werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: sinds 1971 had ze af en toe last van pijn onder de linker tepel. Deze klacht had geen relatie met lichamelijke inspanning of emoties. Zij was nooit eerder ziek geweest. Géén alcoholgebruik. Menopauze in 1971.

Onderzoek: lichte adipositas. Bleke, grauwe huid. Bloeddruk: 150/80 mm Hg. Pols: 80 slagen per minuut. De lever was 3 vingers onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel. Er bestond geen ascites. Spoor pretibiaal oedeem.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde een spoor glucose. BSE: 5 mm na een uur. Hb: 7.9 mmol/l. Ht: 0.42 l/l. Creatinine: 67 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 21 U/l. SGOT: 16 U/l (\nearrow). SGPT: 37 U/l (\nearrow). LDH: 107 U/l. Eiwitspectrum: niet bepaald. B.S.P.-retentie na 30': 17% en na 45': 13%. T₄-test: 3.8 μ g%. Calcium: 2.0 mmol/l. Fosfaat: 0.86 mmol/l. G.T.T.: 5.6, 7.5, 6.1, 6.5, 4.5 mmol/l, urine: 0.2% reductie. Cortisol: 0.49 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 1.24 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 30 en 32 μ mol/l. TIJBC: 58 en 63 μ mol/l. DTPA test 1.8 μ mol/6 uur. DFO test: 36 μ mol/24 uur (\nearrow).

E.C.G.: normaal sinusritme, st depressies in V4-V6.

X-thorax: het hart was niet vergroot, elongatio aortae.

Sternumpunctaat en huidbiopsie: weinig resp. geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: diffuus fijn- en grofdruppelige vervetting zonder bindweefseltoename. Haemosiderinekorrels waren pericentraal, maar vooral periportaal in rijke mate aanwezig (graad III). Het leverijzergehalte was 12.3 mmol/100 g d.g.

Verloop: wekelijkse bloedafname vond plaats van 26-2-1972 tot 6-9-1972. De mobiliseerbare ijzervoorraad werd berekend op 6.25 gram. Hierop werden de transaminasen normaal. Herhaling van de leverbiopsie werd geweigerd. Daarna werd zonder complicaties overgegaan op afname van 500 ml. bloed per 3 maanden.

K II,20, geboren 1920. Diagnose: **idiopathische haemosiderose**.

Deze 52-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patiënt had geen enkele klacht. In 1968 werd een geperforeerd ulcus pepticum overhecht. Alleen op zon- en feestdagen werd een maximum van 5 glazen bier per dag gedronken.

Onderzoek: mager, geen zieke indruk. De huid was iets te donker. Bloeddruk: 130/70 mm Hg. Pols: 64 slagen per minuut. De lever was 2 vingers onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel. Litteken van de maagoperatie.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 8 mm na een uur. Hb: 9.5 mmol/l. Ht: 0.48 l/l. Creatinine: 65 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 41 U/l. SGOT: 6.8 U/l. SGPT: 6.8 U/l. LDH: 101 U/l. Totaal eiwit: 70 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 4% en na 45': 2.5%.

T₄-test: 3.8 μ g%. Calcium en fosfaat niet bepaald. G.T.T.: 4.5, 8.4, 6.2, 3.6, 4.8, 4.5 mmol/l. Cortisol: 0.56 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.83 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 20, 22 en 41 μ mol/l. TIJBC: 50, 44 en 56 μ mol/l. DTPA test: 9.0 μ mol/6 uur (\nearrow). DFO test: 37.5 μ mol/24 uur (\nearrow).

E.C.G.: sinusritme, normaal.

X-thorax: het hart was niet vergroot.

Sternumpunctaat en huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: het leverweefsel vertoonde een normale structuur zonder bindweefseltoename. Zowel perifeer als centraal in het leverkwabje werd veel haemosiderine in de parenchymcellen aangetroffen (graad III). Het leverijzergehalte was 18.1 mmol/100 g d.g.

Verloop: wekelijks bloedafname vond plaats van 4-10-1972 tot 1-5-1973. De mobiliseerbare ijzervoorraad werd berekend op 7 gram. Het SeFe was gedaald tot 10 $\mu\text{mol/l}$, de TIJBC gestegen tot 84 $\mu\text{mol/l}$. De DFO test: 11.3 $\mu\text{mol}/24$ uur.

Op 16-5-1973 werd een leverbiopsie verricht, omdat er dus tekenen van ijzerdeficiëntie leken te bestaan. (zie fig. II.4). Het leverweefsel vertoonde een normaal beeld. In de periportale gebieden bevond zich nog vrij veel haemosiderine (graad III). Het leverijzergehalte was gedaald tot 5.48 mmol/100 g. d.g., maar was dus nog niet genormaliseerd. Er werd overgegaan tot bloedafname van 1 x 500 ml. bloed per 3 maanden.

K II,21, geboren 1921. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 51-jarige vrouw werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: er bestonden geen klachten. Patiente was nooit eerder ziek geweest. Zij gebruikte geen alcohol.

Onderzoek: gezonde, adipeuze vrouw. De huidskleur was normaal. Bloeddruk: 170/90 mm Hg. De pols telde 82 slagen per minuut. Over de aorta werd een zacht, systolisch geruis gehoord. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 3 mm na een uur. Hb: 9.2 mmol/l. Ht: 0.48 l/l. Creatinine: 73 $\mu\text{mol/l}$. Alkalische fosfatase: 22 U/l. SGOT: 6.4 U/l. SGPT: 5.9 U/l. LDH: 119 U/l. Totaal eiwit: 70 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 7% en na 45': 4.5%.

T₄-test: 3.1 $\mu\text{g}\%$. Calcium: 2.3 en fosfaat: 0.71 mmol/l.

G.T.T.: 5.9, 11.3, 11.6, 4.9, 4.2, 3.6 mmol/l, urine: 2% reductie. Cortisol: 0.87 $\mu\text{mol/l}$ om 8.30 A.M. Cortisol: 1.76 $\mu\text{mol/l}$, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 20 en 18 $\mu\text{mol/l}$. TIJBC: 76 en 74 $\mu\text{mol/l}$. DTPA test: 1.4 $\mu\text{mol}/6$ uur.

DFO test: 16.4 $\mu\text{mol}/24$ uur.

E.C.G.: normaal sinusritme zonder afwijkingen.

X-thorax: het cor was niet vergroot.

Sternumpunctaat en huidbiopsie: geen haemosiderine aangetoond.

Leverbiopsie: het leverweefsel vertoonde geen bijzonderheden, met name geen bindweefseltoename. Alleen in enkele hepatocyten van de periportale gebieden werd haemosiderine aangetroffen (graad I). Het leverijzergehalte bleek normaal te zijn: 1.75 mmol/100 g d.g.

K II,22, geboren 1923. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 49-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: sinds 1963 klaagde patient over lage rugpijn, waarvoor hij met tussenpozen gemasseerd werd. Hij was nooit eerder ziek geweest. In vroeger tijd dronk hij veel en vaak, ook teveel, bier. De laatste jaren werden 6 à 8 glaasjes per dag, uitsluitend in het weekend, genoten.

Onderzoek: gezond, normale huidskleur. Bloeddruk: 120/80 mm Hg. De pols telde 82 slagen per minuut. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 1 mm na een uur. Hb: 9.8 mmol/l. Ht: 0.43 l/l. Creatinine: 80 $\mu\text{mol/l}$. Alkalische fosfatase: 33 U/l. SGOT: 7.0 U/l. SGPT: 9.7 U/l. LDH: 113 U/l. Totaal eiwit: 70 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 11%, na 45': 6%. PBI: 0.42 $\mu\text{mol/l}$. Calcium: 2.4 en fosfaat: 0.93 mmol/l. G.T.T.: 4.9, 9.4, 7.4, 5.1, 4.3, 4.6 mmol/l. Cortisol: 0.77 $\mu\text{mol/l}$ om 8.30 am. Cortisol: 0.92 $\mu\text{mol/l}$, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

E.C.G.: geen afwijkingen.

Sternumpunctaat: slechts enige haemosiderine korrels.

Huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: verspreid grofdruppelige leververvetting.

Geen bindweefseltoename. Diffuus vertoonden enkele hepatocyten haemosiderine (graad I). Het leverijzergehalte was normaal: 2.76 mmol/100 g d.g.

K II,23, geboren 1924. Diagnose: **Idiopathische haemosiderose.**

Deze 48-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: sinds 15 jaar klaagde patient, vooral bij bukkend werk, over een opgezet gevoel in de bovenbuik. In 1961 werd de galblaas verwijderd vanwege galstenen. Bij gelegenheden dronk hij meer dan 15 glazen bier.

Onderzoek: gezonde man, iets donkere huid. Bloeddruk: 130/80 mm Hg. De pols telde 76 slagen per minuut. De lever was 2 vingers onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde een spoor glucose. BSE: 1 mm na een uur. Hb: 10.5 mmol/l. Ht: 0.53 l/l. Creatinine: 73 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 35 U/l. SGOT: 12 U/l. (\uparrow). SGPT: 29 U/l. (\uparrow). LDH: 123 U/l, geringe verhoging van de 3^e fraktie. Totaal eiwit: 68 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 6% en na 45': 3.3%. PBI: 0.50 μ mol/l. Calcium en fosfaat: 2.6 en 1.00 mmol/l. G.T.T.: 5.5, 7.7, 7.2, 4.1, 3.7, 4.1 mmol/l. Cortisol: 0.60 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol 0.86 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m. SeFe: 46 en 42 μ mol/l (\uparrow). TIJBC: 53 en 51 μ mol/l. DTPA test: 2.1 μ mol/6 uur. DFO test: 24.4 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

X-maag: hiatus hernia, geen oesophagusvarices.

Huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: de porta driehoekjes waren wat verbreed door bindweefseltoename. Er bestond een geringe galgangproliferatie. Vrijwel alle hepatocyten vertoonden haemosiderine (graad IV).

Het leverijzergehalte is verhoogd: 26.8 mmol/100 g. d.g.

Verloop: van 15-2-1972 tot 12-2-1973 werd wekelijks 500 ml. bloed afgenomen. In totaal werden 42 kolven bloed, oftewel 10.5 gram ijzer afgenomen. Het Hb daalde tot 7.6 mmol/l, de Ht tot 0.43 l/l. Het SeFe daalde tot 3 μ mol/l en de TIJBC steeg tot 80 μ mol/l. Ook de DFO test vertoonde een lage waarde: 10.2 μ mol/24 uur. Op 20-2-1973 werd daarom een leverbiopsie verricht. De periportale gebieden vertoonden geen bindweefseltoename meer.

Vooraf in de periportale gebieden vertoonden enige hepatocyten nog ijzerpigment. Het leverijzergehalte was genormaliseerd: 1.26 mmol/100 g d.g. Na 1974 is patient niet meer voor controle gekomen.

K II,24, geboren, 1927. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 45-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patient had geen klachten. In 1964 was hij geopereerd voor een empyema pleurae. Hij dronk 2 flessen bier per dag.

Onderzoek: iets donkere huidskleur. Bloeddruk: 145/100 mm Hg. De pols telde 84 slagen per minuut. Wegens actieve spierverspanning was een betrouwbaar buikonderzoek onmogelijk.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen bijzonderheden.

BSE: 2 mm na een uur. Hb: 10.0 mmol/l. Ht: 0.49 l/l. Creatinine: 59 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 29 U/l. SGOT: 7.8 U/l. SGPT: 5.7 U/l. LDH: 140 U/l.

Totaal eiwit: 68 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 1%, na 45': <1%. T₄-test: 4.1 μ g%. Calcium en fosfaat: mislukt. G.T.T.: 4.9, 6.4, 7.3, 4.4, 4.1, 5.4 mmol/l, Cortisol: 0.77 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 1.12 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 11 en 11 μ mol/l. TIJBC: 59 en 56 μ mol/l.

DTPA test: 2.1 μ mol/6 uur. DFO test: 17.5 μ mol/24 uur.

E.C.G.: normaal sinusritme.

X-thorax: status na resectie van de 9e rib rechts.

Leverbiopsie: normaal leverweefsel zonder haemosiderine (graad 0). Het leverijzergehalte was 0.75 mmol/100 g d.g.

K II,25, geboren 1928. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 43-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: In 1958 onderging patient een maagresectie, vanwege ulcus duodeni. Hierna had hij periodiek last van braken na de maaltijd en vermagering. Bij gastroscopie werd een gastritis in een resectiemaag gevonden.

Tot 1969 dronk hij 15 à 20 glazen bier per dag.

Onderzoek: Ondanks het jaargetijde een gebruind gelaat. De bloeddruk: 135/80 mm Hg. De pols telde 64 slagen per minuut. De lever was ruim 1 vinger onder de rechter ribbenboog papabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde een spoor glucose. BSE: 2 mm na een uur. Hb: 9.2 mmol/l. Ht: 0.42 l/l. Creatinine: 79 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 31 U/l, SGOT: 6.9 U/l. SGPT: 9.6 U/l. LDH: 107 U/l, lichte verhoging van de 3^e fractie. Totaal eiwit: 65 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30 min.: 4%, na 45 min.: 1.5%. PBI: 0.52 μ mol/l. Calcium en fosfaat: 2.4 en 1.07 mmol/l. G.T.T.: 4.5, 12.9, 6.3, 3.6, 4.1, 4.3 mmol/l, 0.3% glucose in de urine. Cortisol: 0.59 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.85 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m. SeFe: 26 en 12 μ mol/l. TIJBC: 69 en 62 μ mol/l. DTPA test: 0.9 μ mol/6 uur. DFO test: 19.8 μ mol/24 uur.

E.C.G.: geen afwijkingen.

X-thorax: geen afwijkingen.

Huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer.

Sternumpunctaat: sporadisch enige haemosiderine-brokjes.

Leverbiopsie: het leverweefsel was normaal, er bestond geen bindweefseltoename. Diffuus kwam fijnkorrelig pigment voor, dat zich echter niet als ijzer kleurde (graad 0). Het leverijzergehalte was 0.95 mmol/100 g d.g.

K II,26, geboren 1929. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Deze 42-jarige vrouw werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patiente had geen klachten en was nooit eerder ziek geweest. De menstruatie was regelmatig. Zij gebruikte geen alcohol.

Onderzoek: wat bleke huidskleur. De bloeddruk: 160/80 mm Hg. De pols telde 78 slagen per minuut. De lever was 1 vinger onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet te voelen.

Laboratoriumgegevens: de urine bevatte 1.2% glucose.

BSE: 2 mm na een uur. Hb: 8.6 mmol/l. Ht: 0.45 l/l. Creatinine: 72 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 21 U/l. SGOT: 6.5 U/l. SGPT: 9.3 U/l. LDH: 126 U/l. Totaal eiwit: 61 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 9%, na 45': 4%.

T₄-test: 3.0 μ g%. Calcium en fosfaat: 2.2 en 0.75 mmol/l. G.T.T.: 5.8, 8.6, 11.6, 9.3, 6.5, 4.7 mmol/l. Cortisol: 0.72 μ mol/l, om 8.30 a.m. Cortisol: 1.27 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg tetracosactrin i.m. SeFe: 23 en 27 μ mol/l.

TIJBC: 59 en 65 μ mol/l. DTPA test: 1.4 μ mol/6 uur.

DFO test: 27.4 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen bijzonderheden.

Huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer.

Sternumpunctaat: slechts enkele haemosiderine brokjes.

Leverbiopsie: door een fixatie fout was het leverbiopt moeilijk te beoordelen. Wel kwam voornamelijk periportaal veel haemosiderine (graad III) voor. Het leverijzergehalte was verhoogd: 12.8 mmol/10 g d.g.

Verloop: wekelijkse bloedafname vond plaats van 26-2-1972 tot 6-9-1972. De mobiliseerbare ijzervoorraad werd berekend op 6.25 gram. Herhaling van de leverbiopsie werd geweigerd. Later werd 1 x in de 3 maanden 500 ml bloed afgenomen.

K II,27, geboren 1932. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 39-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patiënt had geen klachten. De vroegere anamnese vermeldde een knieoperatie en een opname voor fissura ani. Hij dronk 2 à 3 glaasjes cognac en een glas bier per dag.

Onderzoek: lichte adipositas, normale huidskleur. De bloeddruk: 140/90 mm Hg. De pols telde 76 slagen per minuut. De lever was ruim 2 vingers onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 1 mm na een uur. Hb: 10.4 mmol/l. Ht: 0.50 l/l. Creatinine: 76 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 31 U/l. SGOT: 5.6 U/l. SGPT: 9.0 U/l. LDH: 119 U/l. Totaal eiwit: 64 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 9%, na 45': 6.5%. PBI: 0.39 μ mol/l. Calcium en fosfaat: 2.3 en 0.77 mmol/l.

G.T.T.: 4.8, 7.9, 6.2, 4.1, 4.3 mmol/l.

Cortisol: 0.53 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.83 μ mol/l, 30 min. na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 21 en 26 μ mol/l. TIJBC: 55 en 61 μ mol/l. DTPA test: 2.4 μ mol/6 uur. DFO test: 21.9 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Huidbiopsie: geen haemosiderine aantoonbaar.

Sternumpunctaat: verspreid slechts enkele haemosiderine brokjes.

Leverbiopsie: diffuus werd grof- en fijndruppelige leververvetting aangetroffen. Ook bevond zich diffuus verspreid fijn-korrelig, bruin pigment in de levercellen, dat in de ijzerkleuring negatief was. Er was geen bindweefseltoename. In de periportale gebieden bevond zich een weinig haemosiderine (graad I). Het leverijzergehalte was normaal: 2.62 mmol/100 g d.g.

K II,28, geboren 1933. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 38-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patiënt was klachtenvrij. Op twee-jarige leeftijd maakte hij een poliomyelitis door. In het weekeinde dronk hij 3 glazen bier per dag.

Onderzoek: normale huidskleur. De linker arm en schoudergordel waren atrofisch en paretisch. De bloeddruk: 135/80 mm Hg. De pols telde 96 slagen per minuut. De lever was 3 vingers palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 2 mm na een uur. Hb: 9.8 mmol/l. Ht: 0.46 l/l. Creatinine: 68 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 28 U/l. SGOT: 7.6 U/l. SGPT: 6.6 U/l. LDH: 179 U/l. Totaal eiwit: 75 g/l. normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 10%, na 45': 3%. T₄-test: 4.3 μ g%. Calcium en fosfaat: 2.5 en 0.76 mmol/l. G.T.T.: 5.3, 9.8, 8.0, 5.1, 4.4 mmol/l.

Cortisol: 0.88 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.93 μ mol/l, 30 min. na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 22 en 28 μ mol/l. TIJBC: 60 en 65 μ mol/l. DTPA test: 0.8 μ mol/6 uur. DFO test: 18.8 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen bijzonderheden.

Huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer.

Sternumpunctaat: verspreid enige korrels haemosiderine.

Leverbiopsie: normaal leverweefsel. In enkele hepatocyten werd in de periferie van het leverkwabje haemosiderine aangetroffen (graad I). Het leverijzergehalte was normaal: 2.08 mmol/100 g d.g.

K II,29, geboren 1934. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 37-jarige vrouw werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: Sinds 3 jaar klaagde patiënte over aanvallen van kortademigheid en

piepen op de borst. In 1969 werd de appendix verwijderd. De menses waren regelmatig. Zij gebruikte geen alcohol.

Onderzoek: adipositas, normale huidskleur. De bloeddruk: 140/85 mm Hg. De pols telde 72 slagen per minuut. De lever was 2 vingers onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 3 mm na een uur. Hb: 9.7 mmol/l. Ht: 0.52 l/l Creatinine: 60 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 24 U/l. SGOT: 5.1 U/l. SGPT: 8.1 U/l. LDH: 131 U/l. Totaal eiwit: 73 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 5%, na 45': 3%. T₄-test: 4.2 μ g%. Calcium en fosfaat: 2.2 en 0.72 mmol/l.

G.T.T.: 5.2, 9.3, 7.1, 4.5, 5.2, 4.3 mmol/l.

Cortisol: 0.71 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 1.76 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 21 en 15 μ mol/l. TIJBC: 76 en 68 μ mol/l. DTPA test: 1.5 μ mol/6 uur. DFO test: 25.4 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Huidbiopsie: geen kleurbaar ijzer aantoonbaar.

Sternumpunctaat: geen haemosiderine aantoonbaar.

Leverbiopsie: normaal leverweefsel. Slechts enkele hepatocyten vertoonden haemosiderine (graad I). Het leverijzergehalte was normaal: 1.67 mmol/100 g d.g.

K II,30, geboren 1935. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Deze 36-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: In 1969 was patient elders geopereerd vanwege een compressio medullae en hernia nuclei pulposi. Postoperatief bleef een cauda syndroom bestaan. Behalve klachten over incontinentia urinae, leverde de anamnese niets op. Hij gebruikte vrijwel geen alcohol.

Onderzoek: iets donkere huid. De bloeddruk: 140/85 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. De lever was 4 vingers palpabel. Geen splenomegalie.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 1 mm na een uur. Hb: 10.2 mmol/l. Ht: 0.49 l/l. Creatinine: 57 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 28 U/l. SGOT: 11.0 U/l. SGPT: 25 U/l (\uparrow). LDH: 116 U/l. Totaal eiwit: 64 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 14%, na 45': 10%. T₄-test: 4.2 μ g%. Calcium en fosfaat: 2.8 en 0.98 mmol/l.

G.T.T.: 4.5, 6.8, 6.3, 4.7, 3.7 mmol/l. Cortisol: 0.17 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 1.47 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg tetracosactrin i.m.

SeFe: 46 en 38 μ mol/l (\uparrow). TIJBC: 58 en 56 μ mol/l. DTPA: 10.8 μ mol/6 uur (\uparrow). DFO test: 40.8 μ mol/24 uur (\uparrow).

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Huidbiopsie: geen haemosiderine.

Sternumpunctaat: enkele brokjes ijzerpigment.

Leverbiopsie: verspreid grof- en fijndruppelige leververvetting. Er was slechts één - normaal - portadriehoekje aanwezig. Vrijwel alle hepatocyten bevatten haemosiderine (graad IV). Het leverijzergehalte was verhoogd: 27.5 mmol/100 g d.g.

Verloop: van 1-4-1972 tot 3-4-1973 werd vrijwel elke week bloed afgenomen. De mobiliseerbare ijzervoorraad werd berekend op 10.75 gram ijzer. De lever was niet meer palpabel. Het Hb was gedaald tot 7.0 mmol/l en het SeFe tot 9 μ mol/l. De DFO test: 15.2 μ mol/24 uur. Op 13-4-1973 werd een leverbiopsie verricht. Ditmaal geen steatosis, geen B.W. toename. Periportaal bevond zich nog wat haemosiderine (graad I). Het leverijzergehalte is genormaliseerd: 2.24 mmol/100 g d.g. Daarna werden jaarlijks 4 kolven bloed afgenomen.

K II,34, geboren 1923. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 48-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: In 1969 werd suikerziekte ontdekt. Buiten sporadische hypoglycaemieën had hij geen klachten. Hij gebruikte geen alcohol.

Onderzoek: gezonde man, gebronsde huid. De bloeddruk: 160/90 mm Hg. De pols telde 78 slagen per minuut. De lever was 2 vingers palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine bevatte 0.2% glucose.

BSE: 4 mm na een uur. Hb: 10.4 mmol/l. Ht: 0.52 l/l. Creatinine: 53 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 41 U/l. SGOT: 5.8 U/l. SGPT: 14.1 U/l (\nearrow). LDH: 136 U/l. Totaal eiwit: 63 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30 minuten: 11%, na 45': 4.5%. T₄-test: 4.6 μ g%. Calcium en fosfaat: 2.0 en 0.92 mmol/l. G.T.T.: niet verricht vanwege de vaststaande diabetes.

Cortisol: 0.33 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.73 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 19 en 17 μ mol/l. TIJBC: 53 en 55 μ mol/l. DTPA test: 0.7 μ mol/6 uur. DFO test: 24.2 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen bijzonderheden.

Huidbiopsie en sternumpunctaat: geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: het leverpijpje was te klein voor een goede beoordeling. Er waren geen grove afwijkingen. Er waren slechts enkele haemosiderine korrels zichtbaar. Gradering was niet mogelijk. Het leverijzergehalte was normaal: 1.94 mmol/100 g d.g.

K II,35, geboren 1924. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 47-jarige man werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: In 1971 had patient het linker onderbeen gebroken. Ondanks operatieve correctie liep hij nog moeilijk. Er was geen alcohol gebruik.

Onderzoek: gebruide huid. De bloeddruk: 120/70 mm Hg. De pols telde 62 slagen per minuut. De lever was 2 vingers palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 4 mm na een uur. Hb: 9.9 mmol/l. Ht: 0.51 l/l. Creatinine: 64 μ mol/l.

Alkalische fosfatase: 33 U/l. SGOT: 7.5 U/l. SGPT: 12.5 U/l.

LDH: 113 U/l. Totaal eiwit: 65 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 12%, na 45': 4.5%. T₄-test: 5.2 μ g%. Calcium en fosfaat: 2.3 en 0.98 mmol/l.

G.T.T.: 5.5, 12.0, 13.3, 8.0, 5.2, 3.8 mmol/l. Cortisol: 0.31 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.64 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 22 en 20 μ mol/l. TIJBC: 68 en 68 μ mol/l. DTPA test: 1.7 μ mol/6 uur. DFO test: 26.2 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen bijzonderheden.

Huidbiopsie en sternumpunctaat: geen kleurbaar ijzer.

Leverbiopsie: klein leverbiopt met uitgesproken steatosis. Geen haemosiderine aanwezig (graad 0). Er was te weinig materiaal voor chemische bepaling van het leverijzer.

De familie Ba. (Zie figuur II,2 en II,12).

Ba II,3, geboren 1910. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Deze 62-jarige patiente werd in 1972 poliklinisch onderzocht en in 1973 opgenomen op de Interne Afdeling van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit van Amsterdam. (hoofd: Prof. C. van de Meer).

Anamnese: Sinds 1923 leed zij aan migraine. Sinds 1964 werd zij in verband met climacteriële klachten behandeld met Estandron Prolongatum®. Vroeger heeft zij een abortus, een extra-uteriene graviditeit en een operatie aan de ovaria doorgemaakt. De laatste tijd klaagde zij over moeheid, pijn in de bovenbuik, misselijkheid, pyrosis en braken. Zij gebruikte zelden alcohol.

Onderzoek: de huid was vaal-grauw, droog en schilferig. Psoriasis aan de ellebogen. De bloeddruk: 155/90 mm Hg. De pols telde 54 slagen per minuut. Het hart was

percutoir niet vergroot. De lever was 2 cm onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 4 mm na een uur. Hb: 10.5 mmol/l. Ht: 0.52 l/l. Lever en nierfuncties, in Amsterdam bepaald, waren normaal. Calcium, fosfaat en T₄ zijn niet bepaald. G.T.T.: 3.8, 9.6, 8.4, 6.3, 5.2, 4.0 mmol/l

Insuline spiegels voor en na glucose-belasting: 90 resp. 315, 228, 85, 163.5 μ/ml. Cortisol: 0.27 μmol/l.

De uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17 hydroxysteroiden in de 24-uurs urine was 24.3 resp. 23 μmol (normaal 10 - 55 resp. 15 - 55 μmol/24 uur).

SeFe: 30 μmol/l (in Amsterdam 40 en 40 μmol/l). DFO test: 44.6 μmol/24 uur (↗).

E.C.G.: aspecifieke T-top afwijkingen, mogelijk onderwandinfarct.

X-thorax, X-maag: geen afwijkingen.

X-galblaas: kleine galblaas met talrijke kleine steentjes.

Huidbiopsie: de ijzerkleuring was negatief.

Sternumpunctaat: geen extracellulair ijzer, maar wel 66% sideroblasten, waarvan enkele te veel of te dikke korrels bevatten. Een mergbiopsie uit de spina iliaca gaf hetzelfde beeld te zien.

Leverbiopsie: de hepatocyten toonden geen bijzonderheden, met name geen vetinfiltratie, maar bevatten een abundante hoeveelheid haemosiderine (graad III). De Kupffer-cellen bevatten minder ijzerpigment. Er bestond geen fibrose of cirrhose. Het ijzergehalte van de lever werd niet bepaald.

Verloop: Bij eerste poliklinisch onderzoek bleek bij deze patiënte hepatomegalie, melanodermie en een marginaal verhoogd serumijzergehalte te bestaan. De DFO test wees op een vergrote ijzervoorraad, maar was toch niet in de orde van grootte, zoals bij haemochromatose gevonden wordt. Aangezien patiënte 62 jaar was, leek het mij onwaarschijnlijk, dat zij in de komende jaren een symptomatische haemochromatose zou ontwikkelen en werd afgezien van leverbiopsie.

Later werd dus in het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit de diagnose; cholelithiasis gesteld. Aldaar werd een leverbiopsie verricht. Het vermoeden op haemosiderose werd bevestigd. Er bleken inderdaad geen andere histologische afwijkingen dan ijzerstapeling te bestaan. Bij cholecystectomie vertoonde de lever een glad oppervlak. Daarna werd in totaal 2.5 liter bloed afgenomen. In principe zal bij haar twee maal per jaar 0.5 liter bloed worden afgenomen.

Ba II,7, geboren 1916. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 56-jarige man werd in 1972 poliklinisch onderzocht en in 1972 en 1973 opgenomen op de Interne Afdeling van het St. Hippolytus-Ziekenhuis te Delft. (Dr. A. H. Mulder en Dr. T. W. Steffens).

Anamnese: Na een val in oktober klaagde hij over pijn in het linker been en in de linker zij. Hij was chronisch hoester. Hij dronk 3 à 5 glazen bier per dag, soms echter meer. In 1951 ontstond een bekken- en ribfractuur na een auto-ongeluk.

Onderzoek: geen gezonde indruk. De huid vertoonde een wat grauwe kleur. De bloeddruk: 170/105 mm Hg. De pols was regulair en aequaal. Het hart was percutoir niet vergroot. Over de longen was het expirium verlengd. De lever was 3 cm palpabel. De milt was niet vergroot.

Laboratoriumgegevens: BSE: 14 mm na een uur. Hb: 11.3 mmol/l. Ht: 0.50 l/l.

SeFe: 17 μmol/l. TIJBC: 58 μmol/l. DFO test: 41.1 μmol/24 uur (↗).

Verloop: Het normale serumijzergehalte pleitte tegen, maar de vergrote lever en de abnormale DFO test, vóór haemochromatose. Bovendien ontstond in 1972 diabetes. Tijdens opname voor regeling van de diabetes, werd een leverbiopsie verricht. Het leverbiopsie vertoonde geen afwijkingen: de ijzerkleuring was negatief.

Patiënt werd overgeplaatst naar de neurologische afdeling, vanwege polyneu-

ropathie. Later ontstond in een verpleegtehuis sufheid, koorts en decubitus. Spoedig daarna overleed patient onder het beeld van sepsis.

Bij obductie (Dr. S. H. Overdiep) werd een abces in het cavum Douglasi gevonden, waarvan de oorsprong onduidelijk bleef. Verder werden decubitus, thrombose van het linker been en longembolieën aangetoond. Er waren geen aanwijzingen voor haemochromatose.

Ba II,8, geboren 1917. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

Deze 55-jarige patiente werd in 1973 opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde III, van het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam. (hoofd: Prof. Dr. J. Birkenhäger).

Anamnese: In 1948 werd vanwege pijn in de onderbuik een proeflaparotomie verricht en de appendix werd verwijderd. In 1948 werd de linker tuba verwijderd, vanwege een extra-uteriene graviditeit. Tussen 1943 - 1950 ontstond 5 x een spontane abortus. Op 46-jarige leeftijd raakte zij in de menopauze. In 1971 werd een zwelling in de rechter onderbuik gevoeld. Bovendien bestond er onregelmatig bloedverlies per vaginam. Bij opname vond de gynaecoloog een onregelmatig begrensde, naar rechts afgeweken myomateuze uterus en een hepatomegalie. Bij laboratoriumonderzoek werd een marginaal verhoogd serum ijzer met een verhoogd saturatiepercentage van transferrine gevonden. De leverfunctie was licht gestoord. Bij curettage werd een atrofisch slijmvlies gezien. Na de curettage verdween het vaginaal bloedverlies. Sinds enige jaren klaagde zij over pijn en stijfheid in de nek, die vooral 's ochtends optrad en uitstraalde naar beide armen. Tot 1970 dronk zij gemiddeld 5 glaasjes bessenjenever per dag.

Onderzoek: opvallend was de bruinig gepigmenteerde huid. De bloeddruk was 140/85 mm Hg. De pols was regulair en aequaal. Het hart was percutoir niet vergroot. De lever was 5 cm onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel en er was geen ascites aantoonbaar.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 14 mm na een uur. Hb: 11.4 mmol/l. Ht: 0.48 l/l. Alkalische fosfatase: 61 U/l (\uparrow). SGOT: 33 U/l (\uparrow). SGPT: 18 U/l (\uparrow). LDH: 113 U/l, verhoogde LDH V. Totaal eiwit: 71 g/l, verhoging beta-globuline. T₄-test: 3.1 μ g^o/. Calcium en fosfaat: 2.4 en 1.12 mmol/l. G.T.T.: 8.9, 12.6, 16.2, 17.2 en 13.7 mmol/l. Cortisol: 0.20 μ mol/l:

Metopiron test:	17 keto- steroiden (mg/24 uur)	17 ketogene- steroiden (mg/24 uur)	17 hydroxy- steroiden (mg/24 uur)
Basaal	5.5	12.2	3.7
	5.1	14.0	5.1
1 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	6.5	16.9	8.9
2 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	7.7	23.1	23.4
3 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	11.2	19.0	11.3

Compound S, na metopiron: 41.2 μ g^o/. (normaal >15 μ g^o/>).

F S H: 45 mIU/ml. L H: 40 mIU/ml.

SeFe: 31 μ mol/l. TIJBC: 39 μ mol/l. DTPA test: 108 μ mol/6 uur (\uparrow). DFO test: 185 μ mol/24 uur (\uparrow).

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

X-lumbosacrale wervelkolom, X-handen, X-heupen: geen aanwijzingen voor arthrose of chondrocalcinosis.

Leverbiopsie: duidelijk portale fibrose met regeneratieknobbels, waarschijnlijk horend bij cirrhose. Pericentraal werden enkele vetvacuolen gezien. Bijna alle hepatocyten vertoonden haemosiderine (graad IV), en talrijke Kupffer-cellen beladen met ijzer. (Zie figuur 1,1). Het leverijzergehalte was 42.5 mmol/100 g d.g. (↑).

Verloop: Van 20-3-1973 tot 26-2-1974 werd in totaal via wekelijkse aderlatingen 20 liter bloed afgenomen. Na 42 weken daalde het serumijzer tot 12 $\mu\text{mol/l}$, waarna overgegaan werd op aderlatingen om de 4 weken tot september 1974.

Ba II,10, geboren 1922. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 50-jarige patient werd in 1973 opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde III van het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam. (hoofd: Prof. Dr. J. Birkenhäger).

Anamnese: buiten vage pijn in de bovenbuik had hij geen klachten. In 1964 werd de appendix en de galblaas verwijderd. In 1966 werd een hoornvliestransplantatie verricht. Hij dronk $\frac{1}{4}$ liter oude jenever per dag.

Onderzoek: mogelijk was de huid iets te donker. De bloeddruk: 150/85 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. Het hart was percutair niet vergroot. De lever was 1 cm onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: Hb: 11.7 mmol/l. Ht: 0.58 l/l. Alkalische fosfatase: 51 U/l (↑). SGOT: 9.5 U/l. SGPT: 8.5 U/l. LDH: 110 U/l. Totaal eiwit: 75 g/l, normaal spectrum. T_4 -test: 3.0 $\mu\text{g}\%$. Calcium en fosfaat: 2.7 en 0.91 mmol/l.

G.T.T.: 6.0, 10.4, 13.8, 12.8, 8.2, 7.6 mmol/l.

SeFe: 19 $\mu\text{mol/l}$. TIBC: 59 $\mu\text{mol/l}$. DTPA test: 1.4 $\mu\text{mol/6}$ uur.

DFO test: 39.1 $\mu\text{mol/24}$ uur (↑).

Leverbiopsie: leverweefsel met normale architectuur. Er waren veel vetvacuolen. De portale leveraden vertoonden enig rondkernig infiltraat zonder fibrose of cirrhose. Slechts enkele parenchymcellen bevatten haemosiderine (graad I). Het ijzergehalte van de lever was 1.28 mmol/100 g d.g.

De licht verhoogde ijzeruitscheiding in de urine na parenterale toediening van DFO en het bestaan van diabetes, deden haemochromatose vermoeden.

Bij leverbiopsie kon haemochromatose echter worden uitgesloten.

Ba II,11, geboren 1927. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

Deze 45-jarige patient werd in 1973 opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde III van het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam. (hoofd: Prof. Dr. J. Birkenhäger).

Anamnese: patient had geen klachten en was nooit ziek geweest. Hij dronk dagelijks 2 glazen bier en 2 glazen jenever. Tweemaal per week dronk hij 10 glazen bier en 10 glazen jenever per avond.

Onderzoek: de huid vertoonde een normale kleur. De bloeddruk was 160/85 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. De lever was 1 cm onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 7 mm na een uur. Hb: 10.9 mmol/l. Ht: 0.56 l/l. Alkalische fosfatase: 39 U/l. SGOT: 25 U/l (↑). SGPT: 26 U/l (↑). LDH: 113 U/l, verhoogde LDH V. Totaal eiwit: 76 g/l, normaal spectrum. T_4 -test: 2.6 $\mu\text{g}\%$. Calcium en fosfaat 2.4 en 1.2 mmol/l.

G.T.T.: 4.7, 9.5, 5.8, 3.5, 3.3 mmol/l.

Cortisol: 0.38 $\mu\text{mol/l}$.

Metopiron-test:	17 keto- steroïden. (mg/24 uur)	17 ketogene- steroïden. (mg/24 uur)	17 hydroxy- steroïden. (mg/24 uur)
basaal	15.1	27.0	8.0
1 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	11.5	27.7	7.8
2 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	9.6	21.4	8.2
3 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	?	?	?

Compound S, na metopiron 19.9 $\mu\text{g}\%$ (normaal $> 15 \mu\text{g}\%$).

SeFe: 45 $\mu\text{mol/l}$ (\uparrow). TIJBC: 52 $\mu\text{mol/l}$. DTPA test: 74 $\mu\text{mol/6}$ uur (\uparrow).

DFO test: 254 $\mu\text{mol/24}$ uur (\uparrow).

E.C.G.: geen afwijkingen.

Leverbiopsie: er kwamen vele vetvacuolen voor. De portale gebieden toonden bindweefseltoename met vorming van schotten door het parenchym en plaatselijk nodulaire bouw. Alle parenchymcellen bevatten ijzerpigment, periportaal meer dan centraal (graad IV). Ook Kupffercellen en macrophagen in de portale driehoekjes bevatten ijzer. Het ijzergehalte van de lever was 24 mmol/100 g d.g. (\uparrow).

Verloop: Van 20-3-1973 tot 14-3-1974 werd in totaal via wekelijks aderlatingen 21 liter bloed afgenomen, waarna werd overgegaan op maandelijkse bloedafname.

Ba II,12, geboren 1924. Diagnose: **idiopathische haemochromatose**

Deze 48-jarige patient werd in 1973 opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde III van het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam. (hoofd: Prof. Dr. J. Birkenhäger).

Anamnese: Patient had geen enkele klacht. In 1960 was de galblaas verwijderd, vanwege galstenen. Bij gelegenheden dronk hij 2 à 3 glazen jenever.

Onderzoek: de huidskleur was iets te donker, maar dit zou altijd al zo zijn geweest. De bloeddruk was 130/80 mm Hg. De pols was regulair en aequaal. De lever was 2 cm onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet te voelen.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 2 mm na een uur, Hb: 12 mmol/l. Ht: 0.63 l/l, Alkalische fosfatase: 36 U/l. SGOT: 9.8 U/l. SGPT: 11.3 U/l. LDH: 101 U/l. Totaal eiwit: 65 g/l, normaal spectrum. T_4 -test: 3.4 $\mu\text{g}\%$. Calcium en fosfaat: 2.6 en 1.14 mmol/l. G.T.T.: 5.2, 9.5, 10.6, 6.2, 4.0 mmol/l. Cortisol: 0.26 $\mu\text{mol/l}$.

Metopiron-test:	17-keto- steroïden. (mg/24 uur)	17 ketogene- steroïden. (mg/24 uur)	17 hydroxy- steroïden. (mg/24 uur)
Basaal	13.8	16.3	10.1
	14.5	15.6	10.9
1 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	25.7	32.0	23.3
2 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	29.7	35.4	26.5
3 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	20.2	16.7	11.0

Compound S, na metopiron: 27.0 $\mu\text{g}\%$ (normaal $> 15 \mu\text{g}\%$).

SeFe: 42 $\mu\text{mol/l}$ (\uparrow). TIJBC: 49 $\mu\text{mol/l}$. DTPA test: 79 $\mu\text{mol/6}$ uur (\uparrow).

DFO test: 107 $\mu\text{mol/24}$ uur (\uparrow).

E.C.G.: rechter bundeltakblok.

Leverbiopsie: midzonale leververvetting. Enkele banden collageen bindweefsel, horend bij fibrose. De parenchymcellen vertoonden vooral periportaal, maar in mindere mate ook centraal haemosiderine (graad III). De portale gebieden tonen enig rondkernig infiltraat en macrophagen, beladen met ijzerpigment. Het leverijzergehalte was 17.1 mmol/100 g d.g. (↑).

Verloop: van 20-3-1973 tot 15-10-1973 werd in totaal via wekelijkse aderlatingen 14.5 liter bloed afgenomen. Daarna werd deze therapie gestaakt, omdat bij drie-maandelijke controle het serum ijzergehalte laag bleef.

Ba II,51, geboren 1947. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

Deze 25-jarige patiënte werd in 1972 opgenomen voor regeling van diabetes mellitus.

Anamnese: sinds 6 maanden klaagde zij over moeheid, polyurie en polydipsie. Het lichaamsgewicht daalde van 53 tot 43 kg. De menarche vond plaats op het 13^e levensjaar. De menses traden daarna om de 8 weken op. Op haar 21^e jaar ontstond amenorrhoe, die gepaard ging met vapers. Een jaar later, in 1969, werd zij elders door een internist onderzocht in verband met een verhoogde bezinking.

Bij het onderzoek werd vermeld dat de huid „door de zon gebruint” was. Ook bestond er een glucosurie en gestoorde leverfunctie. De gynaecoloog vond een hypoplastische uterus en een lage uitscheiding van gonadotrophinen in de urine.

Onderzoek: patiënte was mager, maar maakte geen zieke indruk. De huid was bezaaid met sproeten en vertoonde een gebronsd aspect. De handlijnen en huidplooiën vertoonden een „Addison-achtige” pigmentatie. De slijmvliezen waren niet gepigmenteerd. Okselbehaarung was aanwezig. De schaambehaarung was vrouwelijk.

De bloeddruk was 105/60 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. De veneuze druk was niet verhoogd. Het hart was niet vergroot.

Er was geen galopritme. De lever was 1 cm onder de rechter ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel. Er bestond geen ascites of oedeem.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde een spoor glucose.

BSE: 25 mm na een uur. Hb: 8.4 mmol/l. Ht: 0.42 l/l. Creatinine: 56 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 69 U/l (↑). SGOT: 18 U/l (↑). SGPT: 12 U/l. LDH: 97 U/l. Totaal eiwit: 68 g/l, normaal spectrum. B.S.P.-retentie na 30': 12%, na 45': 2%. T₄-test: 4.9 μ g%. Thyroxine: 6.2 en 8.4 μ g% (normaal: 4.7-12.4 μ g%). Trijodothyronine: 103 en 136 ng% (normaal: 95-185 ng%). Calcium en fosfaat: 2.5 en 1.5 mmol/l. G.T.T.: 14.3, 18.6, 19.4, 19.0, 19.4 en 18.1 mmol/l.

Cortisol: 0.68 μ mol/l om 8.30 a.m., 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin: 1.26 μ mol/l.

Metopiron-test:	17-keto- steroiden. (mg/24 uur)	17 ketogene- steroiden. (mg/24 uur)	17 hydroxy- steroiden. (mg/24 uur)
Basaal	5.3	4.3	5.3
	5.4	2.4	3.3
1 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	12.6	4.0	6.8
2 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	15.9	6.5	12.8
3 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	11.4	7.4	4.7

Compound S, na metopiron: 24.2 μ g% (normaal >15 μ g%).

FSH en LH spiegels in het serum stegen na intraveneuze toediening van 100 μg LH releasing hormoon (LH-RH) niet (figuur 11,5).

TSH spiegels in het serum stegen na intraveneuze toediening van TSH releasing hormoon onvoldoende (zie figuur 11,6).

De tests met releasing hormonen werden uitgevoerd nadat het lichaamsgewicht was genormaliseerd.

SeFe: 37 $\mu\text{mol/l}$ (\uparrow). TIJBC: 49 $\mu\text{mol/l}$ (\uparrow). DTPA test: 276 $\mu\text{mol/6}$ uur (\uparrow). DFO test: 376 $\mu\text{mol/24}$ uur (\uparrow).

E.C.G.: normaal sinusritme, vlakke T-toppen. Er bestond geen laag voltage. Op de ergometerfiets ontstonden bij geringe inspanning, multifocale ventriculaire extrasystolen.

X-thorax: het hart was niet vergroot.

X-Oesophagus/maag: geen oesophagusvarices.

Huidbiopsie: geen haemosiderine.

Sternumpunctaat: enkele brokjes haemosiderine.

Leverbiopsie: (zie figuur 1.1).

Verbreiding van de periportale gebieden door bindweefseltoename, horend bij cirrhose. Vrijwel alle hepatocyten en Kupffer-cellen bevatten haemosiderine (graad IV). Het leverijzergehalte was 64.2 mmol/100 g d.g. (\uparrow).

Verloop: De diabetes werd geregeld met een 2500 kcal. bevattend dieet en 20 E Rapitard® insuline. Aanvankelijk werd 2 x per week 500 ml. bloed afgenomen. Bovendien werd dagelijks 1000 mg DFO ingespoten. Het Hb schommelde rond 7 mmol/l. Na 3 maanden werd overgegaan tot afname van eenmaal 500 ml. bloed per week. Het Hb steeg naar 8.5 mmol/l en haar klachten verdwenen. Na afname van 24 liter bloed werden de transaminasen normaal en na afname van 40 liter bloed begon het serumijzergehalte te dalen.

In april 1974 werd patiënte opnieuw opgenomen voor laparoscopie. De lever leek niet vergroot en vertoonde een glad oppervlak met een roodbruine kleur. De milt werd niet gezien, de portale vaten waren niet uitgezet en er was geen ascites. De uterus en het linker ovarium waren te klein. Er werden biopsieën verricht uit de lever en het ovarium.

Microscopisch onderzoek: het pijpje bestond uit uiteengevallen leverweefsel, opgebouwd uit parenchymcellen van 1 à 2 cellagen dikte, welke plaatselijk radiaal gerangschikt waren rond venae centrales, maar op andere plaatsen wanordelijk gerangschikt in noduli lagen zonder centrale vene. De portale gebieden toonden bindweefseltoename met porto-portale verbindingen en bindweefsel-schotten door het parenchym en regeneratie noduli. Onregelmatig verdeeld over het parenchym enige grove haemosiderine brokken (zie figuur 1,1). Het leverijzergehalte was 1.6 mmol/100 g. d.g. Het ovarium was opgebouwd uit een vrij brede laag collageen bindweefsel, waaronder zich het cytogeen stroma bevond. In dit stroma waren wel primordiaal follikels, meerdere secundaire follikels en hyaliene veranderde atretische follikels en hyaliene veranderde artretische follikels, maar geen corpora lutea of albicantia zichtbaar. In het ovarium werd geen ijzerpigment aangetroffen.

De bijna 2 jaar voortgezette wekelijkse aderlatingen hadden tot gevolg dat:

1. de diabetes goed geregeld bleef en dat overgegaan kon worden op orale antidiabetica.
2. de leverproeven werden normaal.
3. patiënte op de ergometerfiets tot veel grotere inspanning in staat was, zonder het ontstaan van ventriculaire extrasystolen. De vlakke T-toppen in het elektrocardiogram verdwenen.

De amenorrhoe bleef echter bestaan. Vanwege haar kinderwens werd getracht ovulatie te veroorzaken door parenterale toediening van gonadotroop hormoon (Humegon®). De gynaecoloog (C. Plasman) vermeldde het volgende:

1. voor stimulatie was het vaginaalslijmvlies atrophisch. De viscositeit van het cervicaalslijm was 1 cm. De pycnotische index was 10%.
2. na toediening van Humegon® steeg de viscositeit van het cervicaalslijm tot 13 cm. De pycnotische index steeg tot 90%. Het plasma oestradiol steeg van 24 pg/ml tot meer dan 1500 pg/ml.
3. op 11-9-1974 kreeg patiente LH toegediend (Pregnyl®). Hierop steeg de basale temperatuur. Het progesteron-gehalte van het plasma steeg van 0.01 ng/ml. tot 10.9 ng/ml. Op 23-9 ontstond, voor het eerst na 6 jaar, menstruatie. Bij micro-curettagage werd secernerend uteruslijmvlies gevonden.

Ba III,54, geboren 1956. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Deze 17-jarige patient werd in 1973 opgenomen op de afdeling Inwendige Geneeskunde III van het Dijkzigt Ziekenhuis te Rotterdam. (hoofd: Prof. Dr. J. Birkenhäger).

Anamnese: buiten lage rugpijn, had patient geen klachten.

Bij gelegenheden gebruikte hij weinig alcohol.

Onderzoek: patient vertoonde een opvallende gelijkenis met de proposita. De huid van gelaat en armen vertoonde vele sproetjes. De bloeddruk was 140/80 mm Hg. De pols was regulair en aequaal. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 4 mm na een uur. Hb: 10.7 mmol/l. Ht: 0.50 l/l. Alkalische fosfatase: 98 U/l (↑). SGOT: 11.3 U/l. SGPT: 7.0 U/l. LDH: 116 U/l. Totaal eiwit: 79 g/l, normaal spectrum. T₄-test: 2.1 μg%. Calcium en fosfaat: 2.4 en 1.12 mmol/l. G.T.T. :4.8, 9.3, 8.4, 7.5 en 6.0 mmol/l.

Cortisol: 0.39 μmol/l.

Metopiron-test:	17-keto- steroiden. (mg/24 uur)	17 ketogene- steroiden. (mg/24 uur)	17 hydroxy- steroiden. (mg/24 uur)
Basaal	8.3	9.5	3.8
	7.1	12.0	5.2
1 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	15.5	20.0	9.2
2 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	12.0	25.5	15.1
3 ^e dag (6 x 750 mg. metopiron/dg)	13.6	23.1	6.3

Compound S, na metopiron: 25 μg% (normaal >15 μg%).

SeFe: 55 μmol/l (↑). TIJBC: 57 μmol/l. DTPA test: 54 μmol/6 uur (↑). DFO test: 159 μmol/24 uur (↑).

E. C. G.: geen afwijkingen.

Leverbiopsie: (zie figuur I,1) het leverweefsel vertoonde een normale structuur. In vrijwel alle hepatocyten kwam haemosiderine voor (graad IV). Het leverijzergehalte was 32.4 mmol/100 g d.g. Van 20-3-1973 tot 26-11-1973 werd via wekelijkse bloedbloedafname 16 liter bloed afgenomen. Vanwege dalend serumijzer werd medio 1974 overgegaan op maandelijkse bloedafname.

DE FAMILIE Be (figuur II,3 en I,12).

Be I,5, geboren 1896. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Zij werd niet door ons onderzocht. Gegevens over haar ziektegeschiedenis werden verkregen van collega Van Lieberghe, interniste te Roosendaal.

Sinds 1955 klaagde patiente over meerdere bovenbuikskoliekken per jaar.

Bij onderzoek werd in 1967 hypertensie, een lichte anaemie en cholelithiasis gevonden. Het serumijzer was 34 en 37 $\mu\text{mol/l}$. Vanwege de afwezigheid van vrij zuur bij het gefractioneerd maagonderzoek, werd de diagnose van pernicious anaemie gesteld. De diagnose haemochromatose werd overwogen.

Omdat bij intraveneus cholangiogram, choledochusstenen werden aangetoond, werd patiënte geopereerd. Tijdens operatie werd een chirurgische leverbiopsie verricht. Bij microscopisch onderzoek werd een geringe fibrose gevonden. In de meeste hepatocyten, vooral in de periportale gebieden, werd haemosiderine aangetoond. In 1969 bestond een hyperchrome anaemie met een verhoogd serum ijzer. Het sterumpunctaat vertoonde een megaloblastair beeld. Na behandeling met Pernaemon forte[®], daalde het serumijzer tot 5 $\mu\text{mol/l}$. Bij controle voor hypertensie bleek ondanks Pernaemon-injecties het serumijzer 30 en 33 $\mu\text{mol/l}$ te zijn met een verzadigingspercentage van 76%. Op 9-5-1975 verrichtten wij een DFO test. De door DFO geïnduceerde ijzeruitscheiding in een 24-uurs urine was 56.7 μmol (\nearrow). De De cheleerbare ijzervoorraad bij deze patiënte, die continu behandeld werd voor een vermoedelijke pernicious anaemie, was vergroot. Het lijkt waarschijnlijk, dat patiënte leed aan haemosiderose.

Verloop: in verband met haar hoge leeftijd werd van aderingingen afgezien.

Be II,5, geboren 1915. Diagnose: **idiopathische haemochromatose.**

Deze 55-jarige man werd in 1971 opgenomen, vanwege moeheid, anorexie en hoofdpijn.

Anamnese: In 1954 en 1970 was hij poliklinisch onderzocht, vanwege vage bovenbuiksklachten. Maag- en galblaasfoto's waren normaal. Het gefractioneerde maagonderzoek leverde normale zuurwaarden op. Buiten malaise-klachten, waren er bij deze opname geen specifieke klachten. Van zijn 17^e tot zijn 25ste jaar dronk hij 5 à 10 glazen bier per dag. Na die tijd bleef het alcoholgebruik tot 2 glaasjes cognac per dag beperkt.

Zijn vader (Be I,4) leed aan suikerziekte en zou altijd een gelig, grauwe huidskleur hebben gehad. Vader was in 1936 overleden op 44-jarige leeftijd. Verdere gegevens over de ziekte van vader waren niet te verkrijgen. Moeder was gezond: haar SeFe was 24 $\mu\text{mol/l}$ en TIJBC: 54 $\mu\text{mol/l}$.

Onderzoek: patiënt maakte geen gezonde indruk. De huid leek wat grauw, maar de slijmvliezen waren eerder te bleek. De bloeddruk was 160/90 mm Hg. De pols telde 60 slagen per minuut. Het hart was percutoir niet vergroot. Lever en milt waren niet palpabel. Er bestonden geen spider naevi. Geen gynaecomastie of ascites.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 14 mm na een uur. Hb: 7.8, 6.9, 7.6 mmol/l (\checkmark). Erythrocyten: $3.3 \times 10^{12}/l$. M.C.V.: 104, 113 fl. (\nearrow). Het bloedbeeld was macrocytair. Serum vitamine B₁₂: 394 pg/ml. Het serum foliumzuur 1.4 ng/ml. (\checkmark). De osmotische resistentie van de erythrocyten was normaal. Leucocyten: 5.7/nl. met normale differentiatie.

Thrombocyten: $240 \times 10^9/l$. Creatinine: 104 $\mu\text{mol/l}$. Alkalische fosfatase: 51 U/l (\nearrow). SGOT: 18 U/l (\nearrow). SGPT: 34 U/l (\nearrow). LDH: 126 U/l met verhoging van fractie V. Totaal eiwit: 66 g/l. Albumine: 66% Alpha-1-globuline: 3.9%, alpha-2-globuline: 9% beta globuline: 10.6%, gamma globuline: 10.5%. De retentie van B.S.P. na 30': 15% en na 45': 6%.

T₄-test, Calcium, fosfaat en Cortisol: niet bepaald.

G.T.T.: normaal verloop. SeFe: 39 en 38 $\mu\text{mol/l}$ (\nearrow). TIJBC: 53 en 51 $\mu\text{mol/l}$. DTPA test: 25.0 $\mu\text{mol}/6$ uur (\nearrow). DFO test 232 $\mu\text{mol}/24$ uur (\nearrow).

E. C. G. en X-thorax: geen afwijkingen.

X-maag: sliding hiatus hernia en duodenumdivertikel.

Maagbiopsie: bij oesophago-gastroscopie werden geen oesophagusvarices of tekenen van oesophagitis gezien. Er bestond een kleine hiatus hernia. Bij microscopisch

onderzoek werd normaal maagslijmvlies gevonden met zuurvormende cellen. Er werd geen haemosiderine in het maagbiopt gevonden.

Huidbiopsie: geen haemosiderine.

Sternumpunctaat: hyperactieve erythropoïese. Geen duidelijk megaloblastair beeld. De ijzerkleuring is niet verricht.

Leverbiopsie: diffuus kwamen glycogeenkernen voor. Plaatselijk bestond vervetting. Periportaal bestond geringe fibrose. Alle hepatocyten en cellen van Kupffer bevatten haemosiderine (graad IV). Het ijzergehalte van de lever was niet bepaald.

Verloop: Bij patient bestond een foliumzuurdeficiëntie, waarvan de oorzaak onduidelijk was. Onder invloed van wekelijkse bloedafname normaliseerde het haemoglobinegehalte. De leverfunctieproeven werden normaal. Subjectief voelde hij zich veel beter.

Op 18-10-1973, na cumulatieve afname van 60 x 500 ml. bloed, was het Hb. 7.9 mmol/l en het SeFe 6 μ mol/l. De DFO test was toen 15.3 μ mol/24 uur. Bij biopsie van de lever bleek er nog een geringe fibrose te bestaan. De leverkleuring was negatief. Het leverijzergehalte was laag: 0.47 mmol/100 g. d.g. Daarna werd eenmaal in de 3 maanden 500 cc. bloed afgenomen. In september 1974 ging het serumijzer weer stijgen en werd eenmaal per maand 500 cc. bloed afgenomen.

Begin 1975 ging hij klagen over een stijf gevoel en pijn in heupen, rug en knieën. Op de röntgenfoto's waren spondylarthrotische veranderingen, gonarthrose en coxarthrose zonder chondrocalcinose zichtbaar.

Be II,6, geboren 1917. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 54-jarige man werd in 1971 opgenomen.

Anamnese: In 1961 werd hij opgenomen, vanwege diabetes mellitus en furunculose. In 1963 werd hij elders opgenomen, vanwege een stomp buiktrauma. Bij opname in 1971 had hij geen klachten. Hij dronk 2 glazen cognac per dag.

Onderzoek: geen zieke indruk. De huid vertoonde geen abnormale pigmentatie. De bloeddruk was 140/75 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. Het hart was niet vergroot. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

Hb: 9.8 mmol/l. Alkalische fosfatase: 24 U/l. SGOT: 5.6 SGPT: 6.3 U/l. LDH: 126 U/l. Totaal eiwit: 68 g/l, normaal spectrum. De retentie van B.S.P. na 30': 5.2% en na 45': 2.6%, T₄, Calcium en fosfaat: niet bepaald.

G.T.T.: 4.3, 7.2, 5.5, 6.2, 4.0 en 3.8 mmol/l.

Cortisol: 0.37 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.95 μ mol/l, 30 minuten na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 39, 38 en 37 μ mol/l (\nearrow). TIJBC: 52, 53 en 55 μ mol/l.

DTPA test: niet bepaald. DFO test: 16.2 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Huidbiopsie: geen haemosiderine aantoonbaar.

Sternumpunctaat: geen haemosiderine aantoonbaar.

Leverbiopsie: het leverweefsel vertoonde geen afwijkingen.

Er was geen kleurbaar ijzer aanwezig (graad 0). Het leverijzergehalte was 0.92 mmol/100 g d.g.

Bespreking: de enige afwijking bestond uit een bij herhaling verhoogd serumijzer. Haemochromatose werd uitgesloten door het aantonen van een normaal leverijzergehalte. Na de leverbiopsie kreeg patient plotseling pijn in de rechter bovenbuik. Bij onderzoek bleek de leverrand 2 vingers onder de ribbenboog palpabel. De vermoedelijke diagnose werd gesteld op een subcapsulair haematoom. Enige dagen later verdween de pijn spontaan.

Be II,7 ,geboren 1920. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Deze 51-jarige vrouw werd in 1971 opgenomen.

Anamnese: in 1941 werd appendectomie verricht. Buiten lichte anorexie en malaise had zij geen klachten. Menopauze in 1970. Vroeger dronk zij graag citroenjenever, maar de laatste 5 jaar zou zij weinig alcohol hebben gebruikt.

Onderzoek: de huid was bronskleurig. De bloeddruk was 150/90 mm Hg. De pols telde 76 slagen per minuut. Het hart was niet vergroot. De lever was 1 vinger onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

Hb: 8.9 mmol/l. Creatinine: 71 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 36 U/l. SGOT: 4.9 U/l. SGPT: 3.9 U/l. LDH: 179 U/l (\nearrow), normale fracties. Totaal eiwit: 71 g/l, normaal spectrum. De retentie van B.S.P. na 30': 11% en na 45': 7.5%. PBI: 0.41 μ g%.

Calcium: 2.4 en fosfaat: 1.23 mmol/l. G.T.T.: 4.4, 6.9, 6.0, 4.4, 3.8 en 4.1 mmol/l:

Cortisol: 0.17 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.71 μ mol/l 30 minuten na 0.25 mg tetracosactrin i.m.

SeFe: 40 en 43 μ mol/l (\nearrow). TIJBC: 40 en 49 μ mol/l.

DTPA test: niet bepaald. DFO test: 28.9 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Sternumpunctaat: geen haemosiderine aantoonbaar.

Leverbiopsie: het leverweefsel was normaal. Diffuus werd enig fijnkorrelig pigment in de hepatocyten gevonden (graad I). Het leverijzergehalte was 4.26 mmol/100 g. d.g. Bij deze patiënte met een melanodermie en een bij herhaling verhoogd serumijzergehalte, bleek het leverijzergehalte slechts licht verhoogd te zijn. In 1972 werd patiënte poliklinisch gecontroleerd. Het SeFe was toen 28 μ mol/l en de TIJBC 49 μ mol/l.

Be II,8, geboren 1922. Diagnose: **idiopathische haemosiderose.**

Deze 49-jarige man werd in 1971 opgenomen.

Anamnese: in 1947 onderging hij een appendectomie. In 1963 werd hij aan de knie geopereerd. Buiten moeheid, waren er geen klachten. Dagelijks dronk hij een glas bier, maar in het weekend 20 glazen bier.

Onderzoek: de huid was opvallend grauw en bruin. De bloeddruk was 140/80 mm Hg. De pols telde 82 slagen per minuut.

Het hart was niet vergroot. De lever was 1 vinger onder de ribbenboog palpabel. De milt was niet palpabel. Er waren meerdere spider naevi te zien.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

Hb: 10.1 mmol/l. Creatinine: 84 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 39 U/l. SGOT: 5.3 U/l. SGPT: 5.0 U/l. LDH: 167 U/l, verhoging van fractie III. Totaal eiwit: 73 g/l, normaal spectrum. De retentie van B.S.P. na 30': 9% en na 45': 6.3%.

PBI: 0.60 μ g%. Calcium: 2.2 mmol/l. G.T.T.: 4.9, 6.6, 6.5, 4.1 en 4.5 mmol/l. Cortisol: 0.43 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 1.53 μ mol/l 30 min. na 0.25 mg. tetracosactrin i.m.

SeFe: 42, 36, 37 μ mol/l (\nearrow). TIJBC: 49, 45, 50 μ mol/l. DTPA test: 2.0 μ mol/6 uur. DFO test: 22.0 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Sternumpunctaat: de ijzerkleuring was negatief.

Leverbiopsie: de leveropbouw was normaal. In de hepatocyten, gelegen in de periportale gebieden, kwam fijn- en grofkorrelig haemosiderine voor (graad II). Het leverijzergehalte was 6.12 mmol/100 g. d.g.

Verloop: bij deze patiënt met melanodermie, spider naevi en een dubieuze hepatomegalie, was het serumijzergehalte bij herhaling verhoogd. Het leverijzergehalte was licht verhoogd. Wekelijks aderlatingen werd niet verdragen. Onder invloed van

afname van 500 cc. bloed per 3 maanden, bleef het serumijzer beneden 25 $\mu\text{mol/l}$. In 1975 was de DFO test: 17.5 $\mu\text{mol}/24$ uur.

Be II,9, geboren 1924. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever** .

Deze 46-jarige vrouw werd in 1971 opgenomen.

Anamnese: in 1940 maakte zij geelzucht door. In 1965 kuurde zij voor een ulcus duodeni. Zij had verder geen klachten. Tweemaal daags dronk zij een glas cognac.

Onderzoek: de huid was donker gepigmenteerd en groezelig.

De bloeddruk was 150/90 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. Het hart was niet vergroot. Lever en milt waren niet palpabel.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde een microscopische haematurie.

Hb: 8.8 mmol/l. Creatinine: 70 $\mu\text{mol/l}$.

Alkalische fosfatase: 46 U/l. SGOT: 5.4 U/l. SGPT: 6.1 U/l. LDH: 158 en 186 U/l (\nearrow) met verhoging van fraktie III. Totaal eiwit: 6.6 g/l, normaal spectrum. De retentie van B.S.P. na 30': 17% en na 45': 10.4% (\nearrow). PBI: 0.45 $\mu\text{g}\%$. G.T.T.: 4.9, 8.1, 7.3, 4.6, 4.1 en 4.6 mmol/l. Cortisol: 0.60 $\mu\text{mol/l}$ om 8.30 a.m. Cortisol: 1.22 $\mu\text{mol/l}$ 30 minuten na 0.25 mg tetracosactrin i.m.

SeFe: 29 en 39 $\mu\text{mol/l}$ (\nearrow). TIJBC: 44 en 55 $\mu\text{mol/l}$.

DTPA test: 0.7 $\mu\text{mol}/6$ uur. DFO test: 25.0 $\mu\text{mol}/24$ uur.

E.C.G. en X-thorax: geen afwijkingen.

Sternumpunctaat: de ijzerkleuring was negatief.

Leverbiopsie: het leverweefsel was normaal. Enkele hepatocyten vertoonden haemosiderine (graad I). Het leverijzergehalte was 0.95 mmol/100 g. d.g.

Bij deze patiënte met melanodermie was het serumijzergehalte eenmaal normaal en eenmaal verhoogd. Het leverijzergehalte was normaal.

Verloop: patiënte werd niet behandeld. Bij poliklinische controles werden sterke variaties van het serumijzergehalte gevonden (Tabel VI.1).

In 1975 was het SeFe driemaal achtereenvolgend verhoogd. De transaminasen bleven normaal. In 1975 was de DFO test: 24 $\mu\text{mol}/24$ uur. Pas wanneer de DFO test wijst op een vergrote ijzervoorraad, zal worden overgegaan tot aderlatingen .

Tabel VI.1, SeFe en TIJBC bij patiënte Be II,9.

Datum	SeFe ($\mu\text{mol/l}$)	TIJBC ($\mu\text{mol/l}$)
26-10-1971	21	54
20- 4-1972	29	60
26-10-1972	26	55
12- 4-1973	33	56
25-10-1973	29	63
11- 4-1974	23	49
22-10-1974	35	57
29- 4-1975	39	63
7-10-1975	47	79
4-11 1975	26	66

Be II,10, geboren 1934. Diagnose: **normaal ijzergehalte in de lever.**

Deze 37-jarige patient werd in 1972 opgenomen.

Anamnese: patient had geen klachten en was nooit eerder ziek geweest. Hij gebruikte geen alcohol.

Onderzoek: de huidskleur was normaal. De bloeddruk was 135/80 mm Hg. De pols telde 80 slagen per minuut. Het hart was niet vergroot. Lever en milt waren niet vergroot.

Laboratoriumgegevens: de urine vertoonde geen afwijkingen.

BSE: 1 mm na een uur. Hb: 10.2 mmol/l. Creatinine: 83 μ mol/l. Alkalische fosfatase: 32 U/l. SGOT: 6.2 U/l. SGPT: 4.3 U/l. LDH: 131 U/l. Totaal eiwit: 79 g/l, normaal spectrum. De retentie van B.S.P. na 30': 8% en na 45': 3.5%. T₄-test: 5 μ g%. Calcium en fosfaat: niet bepaald. G.T.T.: 5.3, 9.6, 9.4, 7.5, 6.0 en 4.8 mmol/l.

Cortisol: 0.48 μ mol/l om 8.30 a.m. Cortisol: 0.94 μ mol/l, 30 min. na 0.25 mg tetracosactin i.m.

SeFe: 16 en 18 μ mol/l. TIJBC: 65 en 67 μ mol/l. DTPA test: 1.4 μ mol/6 uur.

DFO test: 26.9 μ mol/24 uur.

E.C.G. en X-thorax: vertoonden geen afwijkingen.

Huidbiopsie: de ijzerkleuring was negatief.

Sternumpunctaat: slechts enkele haemosiderine korrels.

Leverbiopsie: normaal leverweefsel zonder bindweefseltoename.

De ijzerkleuring was negatief (graad 0). Het leverijzergehalte was 1.67 mmol/100 g d.g. IJzerstapeling kon worden uitgesloten. Bij jaarlijkse controle tot 1976 bleef het serumijzer normaal.

CURRICULUM VITAE

Op verzoek van de Erasmus Universiteit Rotterdam, faculteit der geneeskunde.

De schrijver van deze studie werd op 17 september 1935 geboren te Tilburg. In 1954 behaalde hij het Gymnasium B Diploma aan het Gymnasium „ De Breul” te Zeist.

Na het beëindigen van zijn militaire dienst, legde hij in 1964 met goed gevolg het artsexamen af te Utrecht. In 1964 begon hij zijn specialisatie tot internist in het academisch ziekenhuis te Groningen bij Prof. Dr. E. Mandema. In 1969 werd hij als internist in het specialistenregister ingeschreven.

Sinds 1969 is hij als internist werkzaam te Bergen op Zoom.

