

# Hemokromatoza Bağlı Psikiyatrik Bozukluklar: Psikotik Bozukluklu Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Sermin KESEBİR\*, Erhan BAYRAKTAR\*\*

### ÖZET

Hemokromatoz, nadir görülen ancak çeşitli organlarda aşırı miktarda demir birikimi ile karakterli, demir birikiminin bu organlarda fibrozise yol açtığı ve bu organların fonksiyonel yetmezliği ile sonlanan bir hastalıktır. Demir birikiminin yol açtığı psikiyatrik klinik tablolardan psikiyatri literatüründe ve diğer medikal literatürde nadir olarak sözedilmektedir. 38 yaşında, herediter hemokromatozlu bir olguda sosyal izolasyon, mesleki ve toplumsal işlevsellikte kayıplar saptanmıştır. İzlemi sırasında olguda diabetes mellitus ve hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite bulunduğu anlaşılmıştır. Olgunun yapılan tetkiklerinde serum ferritin düzeyi 502 mikrogram/litre olarak saptanmış, HFE geni pozitif bulunmuş, karaciğer dokusunda ve bazal ganglionlarda demir birikimi gösterilmiştir. Psikotik bozukluğun etiyolojik nedeni olarak santral sinir sisteminde hemokromatoza bağlı demir birikiminin rol oynadığı düşünülmüştür. Bu yazıda psikotik semptomların etiyolojisinde demir birikiminin rolüne ilişkin olası etki düzenekleri tartışılmıştır, bir olgunun sunumu ile birlikte literatürde bildirilmiş diğer olgular gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Hemokromatoz, psikotik bozukluk.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2003;6:114-118

### SUMMARY

**Psychiatric Disorders due to Hemochromatosis: A Case Report with Psychotic Disorder and Review of the Literature**

Hemochromatosis is a rare disorder characterized by iron deposition in various tissues and organs, leading to fibrosis and functional organ failure. A 38 year-old man with a psychotic feature is presented. In his clinical examination social isolation, occupational and social withdrawal were assessed. He was infertile as a result of hypogonadotropic hypogonadism and had diabetes mellitus. Serum ferritin level was raised to 502 mikrogram/l. Genotyping confirmed HFE gene on chromosome 6 was positive. There were iron deposits both in the basal ganglia which were demonstrated by magnetic resonance imaging and in the liver. The iron accumulation due to hemochromatosis in central nerve system is considered to be the etiology of psychosis. In this review our hemochromatosis case is considered with the cases that are reported in the literature and the role of iron accumulation in the etiology of psychosis evaluated.

**Key Words:** Hemochromatosis, psychotic disorder.

### GİRİŞ

Hemokromatoz, çeşitli organlarda aşırı miktarda demir birikimi ile karakterli, demir birikiminin bu organlarda fibrozise yol açtığı ve bu organların fonksiyonel yetmezliği ile sonlanan bir hastalıktır. Demir birikiminin psikiyatrik manifestasyonlarından psikiyatri literatüründe ve diğer medikal literatürde nadir olarak sözedilmektedir. Niederau herediter hemokromatozlu bazı olgularda depresyon, letarji ve

\* Uz. Dr., Kırıkkale Yüksek İhtisas Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, KIRIKKALE \*\* Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

oryantasyon bozukluklarından bahsetmektedir (Niedarau ve ark. 1985). Tanı konulduğu sırada %80 olguda halsizlik en sık izlenen semptomdur. Demans ve ataksi bildirilen semptomlar arasındadır (Jones 1983). Hemokromatozun klinik kanıtları bulunan (deride bronzlaşma, hepatosplenomegali, serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyon indexi yüksekliği, şelatör ajanla pozitif üriner değişiklik) ve daha önce demir metabolizma bozukluğu gösterilmemiş yedi olguda anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve panik ataklar bildirilmiştir (Cutler 1991).

Bu olguda santral sinir sisteminde hemokromatoza bağlı demir birikimi gösterilmiştir. Psikotik bozukluğun etiyolojik nedeni olarak santral sinir sisteminde hemokromatoza bağlı demir birikiminin rol oynadığı düşünülmüştür. Bu yazıda sunulacak olan olguda psikotik semptomların etiyolojisinde demir birikiminin rolüne ilişkin bir hemokromatoz olgusunun sunumu ile birlikte literatürde bildirilmiş diğer olgular gözden geçirilmiş ve olası etki düzenekleri tartışılmıştır.

#### OLGU

38 yaşında, Çanakkale doğumlu, üniversite mezunu, eşinden boşanmış, banka memuru, erkek olgu. 02.04.2001 tarihinde Çanakkale Devlet Hastanesi tarafından Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniği'ne sevk edilen ve bağlı bulunduğu kurum tarafından işinde çalışıp çalışmayacağı sorulmakta olan olgu tanı ve tedavi amacıyla değerlendirilmek üzere servisimizde yatırılarak izlenmiştir.

#### *Yakınmaların gelişimi ve öykü:*

1997 yılına kadar psikiyatrik ve tıbbi öyküsünde herhangi bir özellik bulunmayan olguda, ani olarak sinirlilik, şüphencilik, kendisine zarar verileceği düşünceleri ortaya çıkmıştır. Antipsikotik tedavi ile bu şikayetleri ortadan kalkan olgunun, bu dönemde yapılan tetkikleri sırasında herediter hemokromatoz olduğu düşünülmüştür. Bu tarihten sonra demir birikimi yönünden flebotomilerle izlenen olgu, 1999 yılından sonra halsizlik, yorgunluk gibi özgün olmayan şikayetleri nedeniyle çalışmakta güçlük çekmiş, dönem dönem istirahatli olarak işini sürdürmüştür. 2000 yılı içinde geçici görevler ve tayin yoluyla işyeri değişiklikleri olmuştur. Her zamankinden daha az konuşmaya, arkadaşları ve ailesi ile daha az vakit geçirmeye başlamış, hobilerinden uzaklaşmış, iş dışında evde yatarak zaman geçirmeye başlamıştır. 2000 yılının Ekim ayında olguda kötülük göreceği,

birilerinin kendisini izlediği, öldürüleceği yolunda düşünceler ve kulağına gelen emir veren sesler ortaya çıkmıştır. Başvurduğu doktor tarafından 10 mg/gün olanzapin ile tedavi edilen olgunun bu şikayetleri iki hafta içinde ortadan kalkmıştır. Olgu bu şikayetlerinin olduğu dönemler dışında antipsikotik tedavi almamıştır. Benzer bulgular 2002 Şubat ayında yeniden ortaya çıkmıştır. Bu dönemde işyerinde işini aksattığı için sorunlar yaşayan olgunun, varolan hastalığının işini etkileyip etkilemediği ve işine devam edip edemeyeceği sözkonusu olmuştur.

#### *Psikiyatrik bakı ve laboratuvar:*

Olgunun yattığı gün yapılan psikiyatrik bakısında, duygulanımda kısıtlılık, psikomotor retardasyon ve sosyal izolasyon saptanmıştır. Olgunun mesleki ve toplumsal işlevselliğinde kayıplar olduğu anlaşılmıştır. Olgu malulen emekliliği istediğini belirtmiştir. Olgu serviste izlendiği süre içinde, yatağından çıkmamış, gazete okumamış, televizyon izlememiş, hiçbir özel uğraşla ilgilenmemiştir, bunun nedeni olarak halsiz olduğunu, kalkacak gücü bulunmadığını belirtmiştir. Depresif bulgular sık sık sorgulanmasına karşın duygudurum bozukluğu ve pozitif psikotik bulgu bu süre içinde saptanmamıştır, sendrom düzeyinde bir bozukluk izlenmemiştir. Olgunun bu durumu sosyal izolasyon ve negativizm yönünde değerlendirilmiştir.

Olgu demans ölçütlerini karşılamamaktadır. Kısa bilişsel bakıda bellek ve kısa süreli bellek 5/7 ve 6/9 olarak saptanmakla birlikte oryantasyon, genel bilgi ve nörolojik yüksek kortikal işlevler normal olarak değerlendirilmiştir. Bellek bakısındaki kayıpların dikkatteki azalma (6/9) ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır. Bender-Gestalt testi sonuçları organik nedenli bir demansa işaret etmediği gibi, demans testlerinde karmaşık dikkatte bozulma dışında bellek, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal yetiler normal olarak belirlenmiştir.

Olgunun erkek kardeşinde de hastalığın heterozigot formu, hemokromatoza bağlı artrit ve kalp hastalığı öyküsü bulunmaktadır.

Olgunun yapılan rutin kan ve idrar tetkiklerinde anemi ve hiperglisemi saptanmıştır. Üst batın ultrasonografisinde ılımlı splenomegali görülmüştür. Karaciğer biyopsisi etiyolojisi tanımlanamayan kronik karaciğer hastalığı lehine yorumlanmıştır. Karaciğer dokusunda demir (10 mikrogram/ml) normalden yüksek değerlerde bulunmuştur. HFE geninin pozitif

bulunması, infertilite ve diyabet varlığında klinik olarak hemokromatoz tanısı Gastroenteroloji Kliniği tarafından onaylanmıştır. Elektroensefalografide seyrek olarak dikenler ve yaygın olarak yavaş dalgalar gözlenmiş, bu değişiklikler paroksistik olarak değerlendirilmiştir. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral bazal gangliyonlarda paramanyetik madde birikimine bağlı T1-W sekanslarda hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmiştir. Amonyak düzeyi (NH<sub>3</sub>: 37 µg/dl) normal gelen olguda hepatik ansefalopati tanısı dışlanmıştır.

Evli olduğu dönemde çocukları olmadığı için infertilite tedavisi gören olguda infertilite nedeni olarak hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Kan şekerinin sürekli yüksek olarak izlenmesi üzerine yapılan tetkikler sonucunda Tip II Diabetes Mellitus tanısı konmuştur.

Öykü, psikiyatrik bakı ve klinik gözlemlerimizden yola çıkarak, tetkik sonuçları ve konsültasyonlarla birlikte değerlendirildiğinde, olgunun psikiyatrik tablosunun genel tıbbi durumuna bağlı olduğu ve tanının "hemokromatoza bağlı psikotik bozukluk" olacağı düşünülmüştür.

#### TARTIŞMA

Hereditör hemokromatoz en sık görülen otozomal resesif geçişli metabolizma bozukluklarından, beyaz ırkta homozigosite %0.3 oranında, heterozigosite %1.5 oranında izlenmektedir. Taşıyıcılar %25 oranında demir metabolizma bozukluğu göstermektedir (Basset ve ark. 1984).

Bronz diyabet diye de bilinen hemokromatozun en önde gelen bulgusu glukoz metabolizmasındaki bozukluktur (Fairbanks 1986). Kan şekerinin yüksek olarak izlenmesi üzerine yapılan tetkikler sonucunda Tip II Diabetes Mellitus tanısı konan olgunun sürekli yüksek kan şekeri düzeyleri insülin tedavisine geçmeyi gerektirmiştir.

Hemokromatozda endokrin organ disfonksiyonu değişen sıklıklarda saptanmaktadır. Pitüiter disfonksiyona bağlı hipogonadotropik hipogonadizm en sık endokrin bozukluktur (McNeil 1983, Walton ve ark. 1983). Diğer pitüiter bez ve hedef organ aksındaki bozukluklar çeşitli olgu serilerinde bildirilmekle birlikte genellikle asemptomatiktir ve sadece spesifik stimülasyon testleri ile gösterilebilmektedir (Charbonnel 1981). Otopsi çalışmaları demir birikimini pitüiter bezde diğer hücrelerden çok gonadotropolar-

da göstermiştir. Hipogonadizmin nedeni olarak erkeklerde testiküler Leydig hücrelerinde demir birikiminin yol açtığı hasar üzerinde durulmakla birlikte daha çok desteklenen santral orjin yani düşük luteinizan hormon (LH) ve folliküler stimulan hormon (FSH) plazma düzeyleri ortaya konmuştur. Bazı araştırmacılar ise hipotalamik bir defektin olabileceği üzerinde durmuşlardır (Williams ve Frohman 1985). Yedi erkek olgu ile yapılan bir çalışmada hipogonadizmi olan kemokromatoz tanılı hastalara kronik pulsatil gonadotropin releasing hormon (GnRH) tedavisi otuz gün boyunca uygulanmış ve bunun ardından yapılan ölçümlerde serum testosteron, LH ve FSH düzeylerinde bir yükselmenin olmadığı görülmüştür (Duranteau ve Chanson 1993). Bizim olgumuzda da öyküde mevcut infertilitenin nedeni olarak hipogonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Bir başka anormal birikim yeri adrenal kortekste zona glomerulozada özellikle aldosteron salınımından sorumlu alandadır. Adrenal bez ve glukokortikoid salınımına odaklanmış pekçok çalışma vardır. Ancak hemokromatozun yolaçtığı bu fonksiyonel bozukluk şimdiye dek sadece iki olguda gösterilmiştir (Bergeron ve Kovacs 1978, Hempenius 1999).

Demir birikiminin psikiyatrik manifestasyonlarından psikiyatri literatüründe ve diğer medikal literatürde nadir olarak sözedilmektedir. Niederau hereditör hemokromatozlu bazı olgularda depresyon, letarji ve oryantasyon bozukluklarından bahsetmektedir (1985). Tanı konulduğu sırada %80 olguda halsizlik ensik izlenen semptomdur. Demans ve ataksi bildirilen semptomlar arasındadır (Jones 1983). Hemokromatozun klinik kanıtları bulunan (deride bronzlaşma, hepatosplenomegali, serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyon indeksi yüksekliği, şelatör ajanla pozitif üriner değişiklik) ve daha önce demir metabolizma bozukluğu gösterilmemiş yedi olguda anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve panik ataklar bildirilmiştir (Cutler 1989). Bizim olgumuz da dahil olmak üzere bildirilen olguların tümünde ilginç olarak, bazal gangliyonlardaki demir birikimi, psikiyatrik tablo dışında beklenen nörolojik bulgulara neden olmamaktadır.

Niederau 163 olguluk serisinde psikiyatrik semptomları olan yedi olgu demir düzeylerinin azaltılması ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (Cutler 1991). Bu olgular kronik psikiyatrik rahatsızlıkları nedeniyle tedavi görüyorlardı, demir birikiminin klinik ve laboratuvar kanıtları mevcuttu ve demir birikiminin ikincil

**Tablo 1. Cutler 1991'den alıntı**

	<b>Psikiyatrik semptomlar ve tanı</b>	<b>Öykü</b>	<b>Desferroksamin tedavisi sonrasında izlem</b>
60 y., kadın	Yineleyici depresyon	6 yıl süre ile, antidepresif tedaviye dirençli	Yakınmaları ortadan kalkmış ve 36 aylık izlemde ortaya çıkmamış
23 y., erkek	Anksiyete, halsizlik	10 yıl süre ile	Yakınmaları ortadan kalkmış ve 21 aylık izlemde ortaya çıkmamış
26 y., kadın	Şizofreni, son 2 yılda kompulsif semptomlar	10 yıl süre ile, antipsikotik ve klomipramine dirençli	Kompulsiyonlar ortadan kalkmış, negatif semptomlarda iyileşme olmuş, 15 aylık izlemde ortaya çıkmamış
73 y., erkek	Demans, görsel halüsinasyonlar, paranoid delirler, son 1 yılda konfüzyonel tablo ve ani gelişen hafıza kayıpları	3 yıl süre ile, tedaviye dirençli	Konfüzyonel tablo düzelmiş, bellek önemli ölçüde iyileşmiş, halüsinasyon ve delirler ortadan kalkmış, 22 aylık izlemde ortaya çıkmamış
23 y., erkek	Yineleyici depresyon, migren atakları	6 yıl süre ile, tedaviye dirençli	Depresyon önemli ölçüde iyileşmiş, migren atakları ortadan kalkmış, 14 aylık izlemde ortaya çıkmamış
36 y., erkek	Anksiyete, prematür ejakülasyon	16 yıl süre ile, tedaviye dirençli	Anksiyete ortadan kalkmış, olgu izleme gelmemiş
59 y., kadın	Yaygın anksiyete bozukluğu, panik ataklar	23 yıl süre ile, tedaviye dirençli	Anksiyete ortadan kalkmış, 24 aylık izlemde yakınması olmamış

olabileceği demir tedavisi, anemi, demir absorpsiyon bozukluğu, hemoliz, alkolizm ve karaciğer hastalığı dışlanmıştı (Tablo 1). 71 olgudan oluşan başka bir seride iki hastada bildirilen sendrom demans, ataksi, rijidite ve myoklonik jerklerden oluşmaktadır (Jones 1983). Flebotomi ile hemokromatozun klinik ve laboratuvar bulguları iyileşirken demans, ataksi ve ansefalopatinin de gerilediği bildirilmiştir. Demans ve ataksi ile karakterli benzeri 4 olgu 27 olgudan oluşan bir başka seride de bildirilmiştir (Victor 1965).

Hereditör hemokromatozlu bireylerde 6. kromozomda clas 1 major histokompatibilite lokusunda HFE geninde bir nokta mutasyonu tanımlanmıştır (Jazwinska 1998). Son yıllarda bazı genetik çalışmalarda HFE mutasyonu ile Alzheimer hastalığı arasında kuvvetli bir bağdan sözedilmektedir. Demir metabolizma bozukluğu ile demir redoks aktivitesi bozukluğu ile Alzheimer hastalığı birlikteliğini tanımlayan çalışmalar vardır (Marshall 1997, Wain 2000). Bir çalışmada bu nokta mutasyonu ailesel Alzheimer hastalığı, erişkin Down sendromu ve sağlıklı kontrol grubu ile çalışılmıştır. Sağlıklı bireylerde Apolipoprotein E genotipi ile C282Y nokta mutasyonu arasında negatif

bir ilişki gösterilmiştir. Sonuç olarak Apolipoprotein E E4 negatif bireylerde HFE mutasyonu erkeklerde ailesel Alzheimer hastalığına predispoze bulunmuştur, kadınları neyin koruduğu sorusu ise bugün için yanıt-sız bırakılmıştır (Moalem ve ark. 2000).

14 hereditör hemokromatoz olgusu ile yapılan bir çalışmada 6 olguda lentiform nükleusta bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme dens ve intens lezyonlar, transkranyal ultrasonografi ile hiperekojen lezyonlar gösterilmiştir (Berg ve Hoggenmüller 2000). Bu olguların hiçbiri bazal gangliyon hastalığına ilişkin klinik bulgu göstermemiştir. Az sayıda otopsi bulgusu olarak bazal gangliyonlarda demir birikiminden sözedilmektedir. Etkilenen bireylerde az sayıda olguda serebellar bulgulardan, olgularda daha genel olarak halsizlik, psikomotor retardasyon, konfüzyondan bahsedilmektedir (Nielsen 1995). Bazal gangliyonlardaki birikim ile ferritin ve hemoglobin ölçümleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Globus pallidusta böyle bir birikim gösterilmediği halde histolojik ve histokimyasal olarak yüksek oranlarda demir bulunduğu bildirilmiştir. Hallervorden Spatz sendromunda demir birikimi globus pallidus ve

substansia nigra da izlenmektedir ve burada astrosit ve mikrogliolar içindedir. Ekstrasellüler demir birikimi ise perivasküler olarak serbest depozitler şeklinde görülmektedir. Psödokalsiyum da denen bu birikimler mulberry cisimcikleri olarak isimlendirilmektedir. Bir başka pigment kompozisyonu ise seroid lipofuscin şeklindedir, bu nöromelanine dönüşebilmektedir. Nörotoksik olan nöromelaninin ekstrapiramidal semptomlardan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Demir iyonu santral sinir sisteminde önemli rolü olan bazı enzimlerde, özellikle tirozin hidroksilaz, monoamin oksidaz ve fenilalanin hidroksilaz olmak üzere anahtar rol oynamaktadır (Edwards ve ark. 1982). Demirin yüksek düzeyleri süperoksit iyon serbest radikal düzensizliğine yol açmaktadır, katekolaminlerin oksidasyonunu ve lipid metabolizmasını bozmaktadır (Walton ve ark. 1985, Halliwell 1987). Beyin serbest radikallere özellikle duyarlıdır. Çünkü membran lipidleri yüksek oranda doymamış yağ asit-

lerinden oluşmaktadır, beyinde antioksidan katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz düşük düzeylerde bulunmaktadır, beyin dokusu demirden oldukça zengindir (Halliwell 1987). Demir birikiminin beyindeki miktarı tahmin edilebileceğinden oldukça fazladır, bu miktar karaciğerdekinin yüzde otuzu kadardır. Yüksek demir doku düzeyleri koroid plexus ve ekstrapiramidal dokularda gösterilmiştir (Edwards ve ark. 1982). Ancak bununla psikiyatrik semptomlar arasında bir bağlantı henüz kurulmamıştır.

Bu olgu psikiyatrik semptomların etiolojisinde somatik faktörlerin rolüne ilişkin demir birikimine aittir. İki noktaya dikkat çekmeyi amaçlamıştır. Birincisi konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde sistemik hastalıklar özellikle de depo hastalıkları akla gelmelidir. İkinci olarak da hemokromatoz karaciğer hastalığı olan erkek olgular dışında da hatırlanmalı ve tüm hastalarda sistemik bir değerlendirme yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Basset ML, Halliday JW, Powell LW (1984) Genetic hemochromatosis. *Seminars in Liver Disease*, 4:217-227.
- Berg P, Hoggenmüller U, Hoffman E (2000) The basal ganglia in hemochromatosis. *Neuroradiology*, 42:9-13.
- Bergeron C, Kovacs K (1978) Pituitary siderosis. *Am J Pathol*, 93:295-309.
- Charbonnel B (1981) Pituitary dysfunction in idiopathic hemochromatosis. *Acta Endocrinol*, 98:178-183.
- Charlton RW, Abraham SC, Bothwell TH (1986) Idiopathic hemochromatosis. *Hepatology*, 6:142-145.
- Cutler P (1989) Desferroxamin in high ferritin diabetes. *Diabetes*, 38:1207-1210.
- Cutler P (1991) Iron overload in psychiatric illness. *Am J Psychiatry*, 148:147-148.
- Duranteau L, Chanson P, Blumberg Tick J (1993) Non-responsiveness of serum gonadotropines and testosterone to pulsatile GnRH in hemochromatosis. *Acta Endocrinol*, 128:351-354.
- Edwards CQ, Dadone MM, Skolnick MH (1982) Hereditary hemochromatosis. *Clin Haematol*, 11:411-435.
- Fairbanks VF (1986) Hemochromatosis: the neglected illness. *Mayo Clin Proc*, 61:296-298.
- Jazwinska EC (1998) Hemochromatosis: a genetic defect in iron metabolism. *Bioessays*, 20:562-568.
- Jones HR (1983) Idiopathic hemochromatosis: demantia and ataxia as presenting signs. *Neurology*, 33:1479-1483.
- Halliwell B (1987) The importance of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Mol Aspects of Med*, 8:135-153.
- Hempenius LMC (1999) Mineralocorticoid status and endocrine dysfunction in severe hemochromatosis. *J Endocrinol Invest*, 22:369-376.
- Marshall DS (1993) Prevalence of the C282Y and H63D polymorphism in hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Med*, 34:389-393.
- McNeil LW (1983) The endocrine manifestations of hemochromatosis. *Am J Med Sci*, 85:7-13.
- Moalem S, Percy M, Andrews DF ve ark. (2000) Are HH mutations involved in Alzheimer Disease. *Am J Med Genet*, 93:58-66.
- Niederer C, Fischer R, Sonnenberg A (1985) Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Eng J Med*, 313:1256-1262.
- Nielsen JE (1995) Hereditary hemochromatosis: a case of iron accumulation in the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59:318-321.
- Wain H (2000) Hemochromatosis gene nomenclature. *Am J Med Genet (letter to editor)*, 98:1520-1527.
- Walton C, Kelly WF, Laing I ve ark. (1983) Endocrine abnormalities in idiopathic hemochromatosis. *Q J Med*, 52:99-110.
- Williams TCC, Frohman LA (1985) Hypothalamic dysfunction associated with hemochromatosis. *Ann Intern Med*, 103 550-551.