

Ein Patient mit anhaltender leicht erhöhter GPT

A Patient With a Persistent Mildly Elevated ALT

Stephan Heberger

Zusammenfassung: Ein junger Mann stellt sich zunächst mit unspezifischen neurologischen Symptomen und einer leicht erhöhten Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT (ALT) vor. Eine Multiple Sklerose wird diagnostiziert und schließlich auch die Ursache der erhöhten Leberwerte abgeklärt. Dieser Artikel, der das Zusammentreffen zweier Erkrankungen beschreibt, soll es ermöglichen, eigene Konzepte zu überprüfen und klinische Kenntnisse zu aktualisieren. Er richtet sich daher ganz besonders an Kollegen/innen vor der Facharztprüfung im Fach Allgemeinmedizin.

Schlüsselwörter: erhöhte GPT; Ferritin; Transferrinsättigung; Hepcidin

Summary: A young man presents with non specific neurological symptoms and a mildly elevated Alanine-Aminotransferase (ALT). Multiple Sclerosis is diagnosed and eventually a cause for the elevated liver enzymes is found. This article about the occurrence of two conditions offers the opportunity to assess own concepts and to update clinical knowledge. It is mainly directed at colleagues before their board exams in family medicine.

Keywords: Elevated ALT; Ferritin; Transferrin Saturation; Hepcidin

Hintergrund

Ein 32-jähriger Mann deutscher Herkunft stellt sich erstmals in der Praxis mit seit drei Wochen bestehenden Sehstörungen (Doppelbildern) und Schwindel vor. Er ist ledig, von Beruf Förster und gibt keine relevanten Vorerkrankungen an. Die Anamnese für Drogen, Alkohol oder Medikamente ist völlig leer. Der körperliche und der psychopathologische Befund sind unauffällig. Das Labor zeigt ein positives IgG für Borrelien (IgM negativ) und eine GPT (ALT) von 112 U/l (Normalwert bis 30 U/l). Das restliche Labor ist unauffällig. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes zeigt: „[...] einzelne Hyperintensitäten [...], vereinbar mit einer Enzephalitis“.

In einer neurologischen Klinik wird die Diagnose einer Multiplen Sklerose (MS) gestellt und eine Cortison-Stoßtherapie durchgeführt. Wegen der mögli-

chen Differenzialdiagnose einer infektiösen Enzephalitis wird zusätzlich mit Ceftriaxon (Rocephin[®], Generika) behandelt.

Neun Monate später stellt sich der Patient erstmals wieder vor. Nach einem zweiten Schub der MS musste eine Interferontherapie wegen eines Anstiegs der Leberwerte abgebrochen werden. Diese sollten nun kontrolliert werden.

In der Zusammenschau fiel dann auf, dass bereits vor der Interferontherapie die GPT mit 112 U/l leicht erhöht war. Wegen der Bedeutung für das Behandlungsregime wird eine eingehendere Stufendiagnostik zur Abklärung der Leberwerterhöhung begonnen.

Befunde

BMI 23; RR 120/83 mmHg, Ultraschall des Abdomens und der Leber war unauffällig, Labor siehe Tabelle 1.

Fragen

1. Um welches Schädigungsmuster handelt es sich bei den Leberwerten?
2. Welche Differenzialdiagnosen erwägen Sie grundsätzlich in Anbetracht von Schädigungsmuster, Zeitraum, Ultraschallbefund und restlicher Laborwerte?
3. Welche Ursache ist bei diesem Patienten die wahrscheinlichste?
4. Wie würden Sie die Verdachtsdiagnose bestätigen?
5. Welcher Pathomechanismus liegt der vermuteten Erkrankung zugrunde?
6. Mit welchen Komplikationen ist unbehandelt möglicherweise zu rechnen?
7. Welche Therapieoption schlagen Sie dem Patienten vor und welchen Zielwert streben Sie an?
8. Empfehlen Sie eine Leberbiopsie?
9. Welche Ernährungsempfehlungen können Sie als Hausarzt geben?

Methode

Für die Beantwortung der Fragen 1–3 wurden bei PubMed über eine Freitextsuche Übersichtsarbeiten mit den englischen Schlüsselwörtern elevation, liver enzymes, persistent, asymptomatic gesucht.

Um die oben gestellten Fragen 4–9 beantworten zu können, wurde ebenfalls über eine Freitextsuche eine Recherche bei PubMed durchgeführt. Es wurde nach folgenden Begriffen auf Deutsch und Englisch gesucht: hemochromatosis, guidelines, hepcidin, diagnosis, treatment, genetics, diet, phlebotomy, prevalence.

Der Schwerpunkt wurde auf Leitlinien und systematische Übersichtsarbeiten gelegt.

Antworten

1. Um welches Schädigungsmuster handelt es sich bei den Leberwerten?

Kurze Antwort: Hepatozelluläres Schädigungsmuster

Lange Antwort: Bei einer Erhöhung der Parameter GPT, GOT, γ -GT und alkalische Phosphatase, einzeln oder in unterschiedlicher Kombination, werden drei Schädigungsmuster definiert:

- **Hepatozelluläres Schädigungsmuster:** Erhöhung der GPT mit oder ohne Erhöhung der GOT; Beispiele: chronische Hepatitis C, Autoimmunhepatitis, Alkohol, Medikamente
- **Biliäres (cholestatiches) Schädigungsmuster:** Erhöhung der alkalischen Phosphatase mit Erhöhung der γ -GT; Beispiele: Primär biliäre Zirrhose, Primär sklerosierende Cholangitis, Medikamente
- **Gemischtes Schädigungsmuster:** Erhöhung sowohl der GPT (mit oder ohne GOT) als auch der alkalischen Phosphatase und der γ -GT; Beispiele: Tumore, Gallengangsobstruktion, massiver Alkoholabusus, Medikamente

Eine isolierte Erhöhung der GOT ohne Erhöhung der GPT bzw. eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase ohne Erhöhung der γ -GT spricht gegen eine hepatische Genese.

Parameter	Wert	Normwerte
Hb	14,2 g/dl	13,7–17,5 g/dl
MCV	103 fL	79–92,2 fL
Glukose	76,3 mg/dl	60–100 mg/dl
Kreatinin	1,18 mg/dl	0,7–1,3 mg/dl
Cholesterin	255 mg/dl	< 200 mg/dl
HDL	66 mg/dl	> 40 mg/dl
LDL	173 mg/dl	< 130 mg/dl
Triglyzeride	62,1 mg/dl	< 150 mg/dl
GOT (AST)	43 U/l	< 50 U/l
GPT (ALT)	101 U/l	< 50 U/l
Gamma-GT	25 U/l	< 60 U/l
Alk. Phos	67 U/l	40–130 U/l
Bilirubin gesamt	0,56 U/l	mg/dl
Ferritin	780 ng/ml	ng/ml
Transferrinsättigung	87,90 %	< 50 % (m) < 45 % (w)
CRP	0,14 mg/dl	< 0,5 mg/dl
TSH	1,02 mcU/ml	0,35–4,5 mcU/ml
Anti-HCV	negativ	
Elektrophorese		
Albumin	67,60 %	55,8–66,1 %
Alpha-1-Globulin	4,20 %	2,9–4,9 %
Alpha-2-Globulin	7,40 %	7,1–11,8 %
Beta-Globulin	8,60 %	8,4–13,1 %
Gamma-Globulin	12,20 %	11,1–18,8 %
Gesamteiweiß	7,04 %	5,7–8,2 mg/dl

Tabelle 1 Laborbefunde des Patienten

2. Welche Differenzialdiagnosen erwägen Sie grundsätzlich in Anbetracht des Schädigungsmusters, des Zeitraums, des Ultraschallbefundes und der restlichen Laborwerte?

Kurze Antwort:

- a. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- b. Alkohol
- c. Drogen bzw. Medikamente
- d. Chronische Hepatitis C
- e. Autoimmunhepatitis
- f. Hereditäre Hämochromatose
- g. Extrahepatische Ursachen: Schilddrüsenerkrankungen, Sprue, Morbus Wilson, Alpha1-Antitrypsinmangel

Lange Antwort [1, 13]: Bei unserem Patienten liegt ein hepatozelluläres Schädigungsmuster mit asymptomatischer, persistierender leichter Erhöhung der GPT (definiert als Erhöhung bis zum fünffachen des Normwertes) vor [1]. Diese Konstellation ist als eine eigene Entität zu betrachten. Sie ist klar abzugrenzen von Konstellationen bei symptomatischen Patienten, oder bei akut erhöhten Leberwerten. Da der Ultraschallbefund der Leber unauffällig war, kommen folgende Differenzialdiagnosen in Erwägung:

- a. **Non alcoholic fatty liver disease:** stellt eine Ausschlussdiagnose dar; kein Hinweis auf ein metabolisches

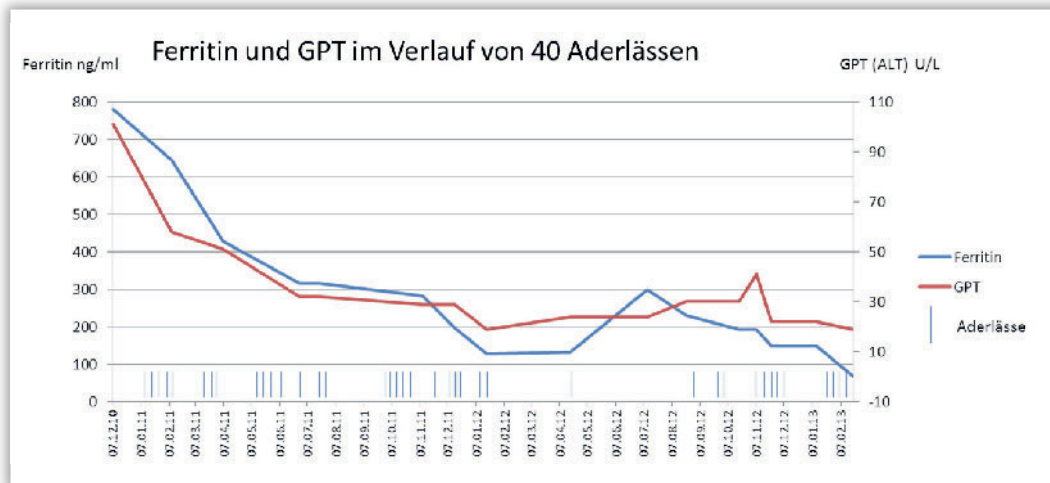


Abbildung 1

Ferritin und GPT im Verlauf von 40 Aderlässen

Syndrom, normaler BMI und fehlender Steatosis im US.

- Alkohol:** Eine Erhöhung des MCV, des Ferritins und der Transferrinsättigung wären positive Marker [15]; dennoch unwahrscheinlich bei fehlender Erhöhung der GOT (De-Ritis-Quotient!) und fehlender Anamnese.
- Drogen und Medikamente:** unwahrscheinlich bei leerer Anamnese.
- Chronische Hepatitis C:** unwahrscheinlich bei fehlenden Antikörpern gegen das Hepatitis-C-Virus
- Autoimmunhepatitis:** aufgrund der Geschlechtsverteilung 3:1 (w/m) und normalen Gamma-Globulinen zunächst weniger wahrscheinlich.
- Hereditäre Hämochromatose (HH):** Das Ferritin ist mit 755 mcg/l erhöht (Normalwert bis 200 mcg/l bei Frauen und 300 mcg/l bei Männern). Die Transferrinsättigung liegt mit 87,9 % ebenfalls deutlich über der Norm (Normalwert < 45 % Frauen; < 50 % Männer) [2, 3].
- Extrahepatische Ursachen:**
 - **Dysfunktion der Schilddrüse:** bei normalem TSH auszuschließen.
 - **Einheimische Spruce:** bei fehlender Anämie und fehlenden Symptomen zunächst eher unwahrscheinliche Ursache. Die Bestimmung der Endomysium-AK und Anti-Transglutaminase-AK wäre ansonsten ein nächster Schritt.
 - **Alpha1-Antitrypsinmangel:** bei normaler Alpha-1-Globulinfraktion eher unwahrscheinlich. Die Bestimmung des Serum Alpha-1-Antitrypsins wäre bei erniedrigter Alpha-1-Globulinfraktion in der Eiweißelektrophorese ansonsten ein nächster Schritt.

- **M. Wilson:** bei einer Prävalenz von 1 : 30.000 und fehlenden typischen neurologischen Symptomen zunächst weniger wahrscheinlich; die Bestimmung des Coeruloplasmins im Serum wäre, bei Patienten unter 40 Jahren, ansonsten ein nächster Schritt.
- Neoplasien, Herzinsuffizienz oder eine akute Virushepatitis können bei dem beschwerdefreien Patienten über einen Zeitraum von neun Monaten ausgeschlossen werden.

3. Welche Ursache ist bei diesem Patienten die wahrscheinlichste?

Das hepatozelluläre Schädigungsmuster, das erhöhte Ferritin, die erhöhte Transferrinsättigung und das erhöhte MCV sprechen in diesem Fall für eine primäre Eisenüberladung. Die Herkunft, die fehlende mikrozytäre Anämie, sowie anamnestisch ausgeschlossene Transfusionen sprechen gegen eine sekundäre Ursache für eine Eisenüberladung wie eine β -Thalassämie, die am häufigsten im Mittelmeerraum vorkommt [3, 16]. Eine akute oder chronische Entzündung (fehlende CRP-Erhöhung), die ebenfalls eine Ursache für ein erhöhtes Ferritin sein könnte, würde eine normale oder niedrige Transferrinsättigung erwarten lassen (siehe unten) [2–4].

4. Wie würden Sie die Verdachtsdiagnose bestätigen?

Kurze Antwort: Genetische Untersuchung auf Mutation C285Y und H63D.

Lange Antwort: Bei Patienten mit klinischer Eisenüberladung liegt in

80–85 % eine homozygote C282Y-Mutation vor. Bei 5,3 % ein Compoundtyp, d.h. eine heterozygote Mutation für C282Y und eine gleichzeitig bestehende heterozygote Mutation für H63D [2]. Der Rest verteilt sich auf seltene Formen der HH und Fälle von sekundärer Eisenüberladung. Nur die beiden Mutationen C285Y und H63D werden routinemäßig im Labor getestet. Schriftliche Einwilligung des Patienten nicht vergessen!

Die C282Y-Mutation hat ihre höchste Prävalenz in Nordeuropa, wo auch ihr Ursprung vermutet wird. 1,9 % in Süditalien bis 12,8 % in Irland; Deutschland: 3,9–4,4 %. Etwa fünf von 1000 Nordeuropäern sind homozygote Träger der Mutation [2, 6].

5. Welcher Pathomechanismus liegt der vermuteten Erkrankung zugrunde?

Kurze Antwort: Durch eine verminderte Produktion von Hepsidin in der Leber kommt es zu einer Eisenüberladung des Körpers.

Lange Antwort: Durch einen Defekt am HFE-Protein in der Leberzellwand unterbleibt die Bildung von Hepsidin. Hepsidin hemmt normalerweise die Freisetzung von Eisen aus Enterozyten und Makrophagen des RES. Diese Zellen setzen nun bei Patienten mit HH ungehemmt dort gespeichertes Eisen frei. Die Enterozyten können so weiteres Eisen aus dem Darmlumen aufnehmen. Der Körper wird langfristig mit Eisen überladen. Vermutlich führt oxidativer Stress durch erhöhtes nicht an Transferrin gebundenes Eisen zur Zellschädigung [2].

Die Bildung von Hcpidin ist auch bei Anämien, Hypoxie, Alkoholabusus und bei manchen Lebererkrankungen reduziert. Bei Entzündungen und Infektionen dagegen gesteigert [4, 5].

6. Mit welchen Komplikationen ist unbehandelt möglicherweise zu rechnen?

Kurze Antwort: Leberzirrhose, Kardiomyopathie, endokrine Störungen, Arthropathien, Hautveränderungen.

Lange Antwort: Als Komplikationen einer klinisch manifesten Hereditären Hämochromatose gelten:

- **Leber:** Die HH ist ein Risikofaktor für die Leberfibrose und Leberzirrhose und damit auch für das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Bei Patienten mit Hereditärer Hämochromatose ist das HCC 20-mal häufiger als jeder andere Krebs.
- **Endokrine Störungen:** Sowohl Insulinmangel als auch eine erhöhte Insulinresistenz sind beschrieben worden. Über 70 % der Patienten, die eine Zirrhose aufweisen, entwickeln einen Diabetes mellitus. Libidoverlust und Hypogonadismus gelten als weitere endokrine Manifestation.
- **Herz:** Zeichen der Kardiomyopathie sind Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen aller Art.
- **Gelenke:** Als besonders typische Gelenkmanifestation gilt eine Arthropathie des zweiten und dritten MCP.
- **Haut:** Eine Hyperpigmentierung der Haut an lichtexponierten Stellen und Narben führte zur Namensgebung des Bronzediabetes (A. Trousseau, 1865) [16]. Eine starke Assoziation zwischen Porphyria Cutanea Tarda (PCT) und Eisenüberladung wurde ebenfalls beschrieben. Die Zahlen variieren aber stark [2, 3, 10]. Die genauen Prävalenzen der Komplikationen sind umstritten oder nicht wirklich bekannt. Es wird geschätzt, dass etwa 38–50 % der C287Y-Homozygoten eine Eisenüberladung entwickeln (erhöhtes Ferritin oder eine erhöhte Transferrinsättigung). Die klinische Penetranz der homozygoten C287Y-Mutation ist aber deutlich niedriger als früher angenommen. Die Zahlen variieren zwischen 1 % [6] und 28,6 % für Männer und 1 % für Frauen [8]. Dies ist auch

der Grund, warum ein generelles Screening der gesunden Bevölkerung auf diese Mutation nicht empfohlen wird. Bemerkenswert ist, dass die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnose einer Hämochromatose vor Einführung des Insulins (im Jahr 1921) und der Einführung der Aderlasstherapie (etwa ab dem Jahr 1947) bei nur 18 Monaten lag [7, 8].

7. Welche Therapieoption schlagen Sie dem Patienten vor und welchen Zielwert streben Sie an?

Kurze Antwort: Aderlasstherapie; Zielwert Ferritin 50–100 mcg/l.

Lange Antwort: Der normale Eisengehalt des Körpers liegt etwa bei 4–5 g. Bei hereditärer Hämochromatose kann dieser unbehandelt bis auf 80 g ansteigen. Standard ist die Aderlasstherapie. Hierbei werden dem Körper ein- bis zweimal wöchentlich pro Aderlass (500 ml Blut) ca. 250 mg Eisen entzogen. Eine Anämie sollte dabei vermieden werden (Hb > 12,6 mg/dl), da hierdurch, wie oben erklärt, die Produktion von Hcpidin abnimmt und die Eisenresorption aus dem Darm bzw. die Freisetzung aus den Makrophagen des RES zunimmt.

Als Zielwert wird initial ein Ferritin unter 50 mcg/l empfohlen. Danach soll durch mehrere Aderlässe pro Jahr ein Ferritin zwischen 50 und 100 mcg/l gehalten werden [2,3].

Eine orale Chelattherapie wird nur bei sekundärer Eisenüberladung durchgeführt. Durch Erythrozytapherese kann die Frequenz von Aderlässen deutlich gesenkt werden (ähnlich wie bei Polyzythämie). Diese Therapie ist aber noch nicht etabliert.

8. Empfehlen Sie eine Leberbiopsie?

Kurze Antwort: Nein.

Lange Antwort: Nur bei Ferritinwerten über 1000 mcg/l, unabhängig von der Dauer der Erkrankung, ist das Fibrosiserisiko signifikant erhöht und eine Leberbiopsie empfohlen [9].

9. Welche Ernährungsempfehlungen können Sie als Hausarzt geben?

Kurze Antwort: Alkohol mäßigen.

Lange Antwort: Jede weitere Noxe für die Leber erhöht bei HH das Risiko für die Entstehung einer Leberfibrose. Dies gilt besonders für Alkohol. Alkohol hat aber wahrscheinlich auch einen direkten hemmenden Effekt auf Hcpidin und ist somit kontraproduktiv. Männer mit hohem Anteil an Nicht-Zitrusfrüchten in der Ernährung haben in Studien ein 20 % niedrigeres Ferritin. Bei Frauen hatte dies keine Auswirkung. Keinen relevanten Einfluss haben Zitrusfrüchte, Säfte und Vitamin C. Bedenkt man, dass durch einen einzigen Aderlass (500 ml) dem Körper ca. 250 mg Eisen entzogen werden können, hat die Restriktion von Eisen über die Ernährung (Fleisch, Fisch, Getreide etc.) wegen des geringen Einsparpotenzials von 1–2 mg pro Tag eher wenig Sinn [2, 11].

Verlauf

Der Patient ist tatsächlich homozygot für die Mutation C285Y, weshalb eine Aderlasstherapie initiiert wurde. Bedingt durch Urlaubsunterbrechungen und Schübe der MS mit Pausen bei den Aderlässen, wurde der Zielwert Ferritin 50–100 mcg/l erst nach fast zwei Jahren erreicht.

In unserer Praxis, bei aktuell vier Patienten mit HH, ein eher typischer Zeitraum. Insgesamt wurden in dieser Zeit 40 Aderlässe im Abstand von ein bis vier Wochen durchgeführt. Es wurden jeweils 450–500 ml Blut über Vakuum-Flaschen entnommen. Dies entspricht einer Gesamtmenge von 18–20 Litern und ca. 10 g Eisen (Abb. 1). Die Empfehlungen, wann und wie oft das Hämoglobin bzw. Ferritin während einer Aderlasstherapie bestimmt werden soll, sind sehr unterschiedlich. Da wir Aderlässe aus Gründen der Patienten-Compliance maximal einmal pro Woche durchführen, hat sich eine Kontrolle einmal alle 2000 ml Blut bei uns als völlig ausreichend erwiesen. Ist der Zielwert einmal erreicht, kontrollieren wir nach ca. drei Monaten Ferritin, Transferrinsättigung und CRP. Letzteres zum Ausschluss falsch hoher Ferritinwerte.

Ob es einen Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose und Hereditärer Hämochromatose gibt, wurde immer wieder untersucht, ließ sich in Studien bisher aber nicht belegen [12].

Stephan Heberger ...



... seit 16 Jahren als Arzt für Allgemeinmedizin niedergelassen, seit 2012 in Gemeinschaftspraxis. Absolvent des 6. Professionalisierungskurses der DEGAM (2010–2012), Vorsitzender der Hausärzte im Landkreis Miesbach (HÄLM e.V.). Neben der Vollzeittätigkeit als Hausarzt zurzeit Promotion am Lehrstuhl für Allgemeinmedizin der TU München.

Diskussion

Die Abklärung persistierender, leicht erhöhter Leberwerte bei asymptomatischen Patienten in der hausärztlichen Praxis ist ein häufiges und komplexes Problem. Zwei Fragen sind zunächst zu beantworten: Sind die pathologischen Werte wirklich hepatischen Ursprungs und wenn ja, welches Schädigungsmuster liegt vor?

Je nach Alter, Geschlecht, Risikoprofil und Schädigungsmuster kommen etwa 10–15 Erkrankungen infrage, die ausgeschlossen werden müssen. Es ist hier-

bei wichtig zu betonen, dass es sich hier um asymptomatische Patienten handelt. Während sich in den hierzu gefundenen Übersichtsarbeiten große Übereinstimmung bezüglich der möglichen Ursachen feststellen lässt (siehe Liste der Differenzialdiagnosen a bis g), ließ sich kein breiter Konsens bezüglich der Reihenfolge der Labortests feststellen. Bei dem noch jungen Patienten lag eine Hereditäre Hämochromatose als Ursache vor. Wegweisend waren das erhöhte Ferritin und die erhöhte Transferrinsättigung.

Die hereditäre Hämochromatose stellt eine wichtige Differenzialdiagnose

dar. Die ihr zugrundeliegenden Genmutationen haben in Nordeuropa eine hohe Prävalenz. Die Penetranz der Erkrankung ist aber relativ niedrig.

Standardtherapie ist immer noch die Aderlasstherapie. Diese ist aufwendig, aber gut verträglich. In neuerer Zeit wurde Hepcidin als Schlüsselprotein des komplexen Eisenstoffwechsels identifiziert.

Die schriftliche Zustimmung des Patienten wurde eingeholt.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Stephan Heberger
Bgm. Panzer Straße 24
83629 Weyarn
Tel.: 08020 227
Weaskyou2003@yahoo.de

Literatur

- Oh R, Hustead TR. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1003–1008
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3–22
- Siddique A, Kowdley KV. The iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 876–893
- Fiorelli G. Serum ferritin and erythrocyte indices in iron overload. *Blood Transfus* 2007; 5: 187–188
- Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1384–1387
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211–18
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE Gene and hereditary hemochromatosis: A HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 193–206
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 221–30
- Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010; 116: 317–325
- Caballes FR, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* 2012; 32: 880–893
- Milward EA, Baines SK, Knuiman MW, et al. Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron store in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 543–549
- Ramagopalan SV, Cukjati M, Cernilec M, et al. Mutations in the hemochromatosis gene and the clinical outcome of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2008; 203: 104–107
- Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels. Suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 585–598
- EbM-Guidelines, Abklärung eines Patienten mit auffälligen Leberwerten. Artikel ID: ebd00190 (009.012). Duodecim Medical Publications Ltd, 2012
- Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, et al. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp* 2001; 25: 1037–45
- Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 348–359