

METODICKÝ LIST

RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

40.

RACIONÁLNA DIAGNOSTIKA A LIEČBA HEMOCHROMATÓZY

1 Úvod

Hemochromatóza predstavuje zvýšené ukladanie železa predovšetkým v pečeni, ale aj v ďalších orgánoch (pankreas, slezina, srdce, kostná dreň, lymfatické uzliny, slinné žľazy, gonády, koža, gastrointestinálny trakt).

Hereditárna hemochromatóza (HH) je autozomálne recesívne ochorenie, podmienené prevažne mutáciou HFE génu, so zvýšeným vstrebávaním železa z tenkého čreva a jeho ukladaním v orgánoch a tkanivách a ich následným poškodením.

HH je najčastejšie dedičné ochorenie kaukazskej populácie. Na základe genetickej klasifikácie rozlišujeme 2 typy HH: HFE-HH a non-HFE-HH. Pojem HH je všeobecne zaužívaný ako synonymum HFE-asociovej hemochromatózy, označovanej tiež ako HH 1. typu.

Pre HFE-HH je typický autozomálne recesívny typ dedičnosti, podmienený mutáciou HFE génu na krátkom ramienku 6. chromozómu (tab 1). U 80 – 85 % pacientov s klinicky manifestnou HH sa vyskytuje mutácia C282Y, ktorá vedie k zámene cysteínu za tyrozín na 282. pozícii HFE proteínu. Túto mutáciu má v heterozygotnej podobe 8 – 10 % obyvateľov západnej, severnej a strednej Európy. V homozygotnej podobe je jej prevalencia 1 : 300 až 1 : 400. Asi u 8 % pacientov s HH sa vyskytuje mutácia H63D. Ešte zriedkavejšia je mutácia S65C. HH môžeme zistiť aj u 5 – 7 % pacientov, ktorí sú heterozygotmi pre mutáciu C282Y a u 30 % kombinovaných heterozygotov C282Y a H63D. Asi 5 % pacientov s fenotypom HH nemá žiadnu známu genetickú poruchu.

Tabuľka 1. Genetická klasifikácia hereditárnej hemochromatózy

I. HFE-HH – typ dedičnosti	Hepcidín	Lokalizácia železa	Manifestácia	Klinika	Priebeh	Liečba
1. HH 1. typu – AR - mutácia C282Y - mutácia H63D - mutácia C282Y/H63D	↓	hepatocelulárna	↑ 40 r	diabetes mellitus pečeň artropatia koža	ľahký- ťažký	venepunkcie chelačná liečba
II. Non-HFE-HH – typ dedičnosti						
2. HH 2. typu (juvenilná) – AR - mutácie génov pre hepcidín - mutácia génu pre hemojuvelín	0 ↓	hepatocelulárna hepatocelulárna	10 – 20 r	endokrinná srdce	ťažký	venepunkcie chelačná liečba transplantácia srdca
3. HH 3. typu – AR - mutácia génu pre transferínový receptor 2	↓	hepatocelulárna	30 – 40 r	pečeň	ľahký- ťažký	venepunkcie chelačná liečba
4. HH 4. typu – AD - mutácia génu pre feroportín typ I. typ. II.	↑ ↑	RES hepatocelulárna	40 – 50 r	pečeň	ľahký	venepunkcie erythropoetín
5. neonatálna HH – AR		hepar	po narodení	pečeň	ťažký	transplantácia pečene
6. Syndróm hyperferitinémia-katarakta – AD - mutácia génu pre L-feritín				bilaterálna katarakta bez nadbytku železa v parenchý- mových orgánoch	ľahký	nie je potrebná deplécia železa

V posledných rokoch boli popísané ďalšie, veľmi zriedkavé typy hemochromatózy, ktoré označujeme ako non-HFE-hemochromatózy (tab. 1). Sem patrí HH 2. až 6. typu. HH 2. typu (juvenilnú) popísali aj Gehrke, Pietrangelo, Kaščák a spol. u dvoch pacientov jednej rodiny na Slovensku. Zistili u nich nový typ mutácie génu pre hemoujvelín. Pre juvenilný typ HH je typická rovnaká penetrácia ochorenia u oboch pohlaví. Prejavuje sa včasným nástupom ochorenia, častá je kardiomyopatia a hypogonadizmus. HH 4. typu bola popísaná v troch talianskych rodinách.

Keďže z epidemiologického hľadiska sa najčastejšie vyskytuje HFE-HH, v ďalšom sa budeme zaoberať týmto typom.

2 Etiopatogenéza HH

Za fyziologických podmienok sa v ľudskom organizme nachádza 4 – 5 g železa. Z toho 1 g predstavuje zásobné železo. 40 % zásobného železa je v pečeni, prevažne v hepatocytoch, zvyšok predovšetkým v Kupfferových bunkách. Pri HH 1., 2. a 3. typu je porušená regulácia vstrebávania železa v závislosti od jeho zásob v dôsledku zníženej hladiny hepcidínu. Znížená expresia hepcidínu vedie ku zvýšenému uvoľneniu železa z enterocytov a retikuloendotelialného systému (tab. 1). Dôsledkom toho je zvýšené vstrebávanie železa v gastrointestinálnom trakte a jeho ukladanie v orgánoch, najmä v pečeni.

U mužov sa ochorenie fenotypicky prejaví v 75 %, u žien len v 55 %. Formou fibrózy sa manifestuje u 19 % mužov, resp. 5 % žien a formou cirhózy u 5,8 % mužov, resp. u 1,9 % žien. Fenotypická expresia HH závisí od vzájomných interakcií genetických a environmentálnych faktorov. Dôležitú úlohu pri manifestácii HH zohrávajú modifikujúce faktory – najmä alkohol, ďalej vírusová infekcia, nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD), hepatotoxíny, krvné straty. Hlavný mechanizmus poškodenia pečene zahŕňa ukladanie železa v hepatocyte (siderózu), uvoľnenie cytokínov, voľných kyslíkových radikálov a produktov lipidovej peroxidácie zodpovedných za aktiváciu „spiaccej“ hviezdicovej bunky s následnou tvorbou väziva. Konečným dôsledkom celého procesu je vývoj cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu (HCC).

3 Klinický obraz

Rozvinuté ochorenie označujeme ako bronzový diabetes – zahŕňa „bronzový“ kolorit kože, diabetes mellitus a cirhózu. V literatúre sa stretávame aj s tzv. príznakom 3 A: asténia, artralgie a zvýšenie aminotransferáz. Poškodenie z nadbytku železa sa manifestuje pomaly

a postupne, zväčša až po 40. roku života. Vyskytuje sa 2 – 10-krát častejšie u mužov ako u žien. Menštruácia a straty krvi pri pôrode predstavujú ochranný faktor u žien, u ktorých sa HH manifestuje zväčša až v menopauze. Včasné známky ochorenia sú nešpecifické: únava, bolesti kĺbov, strata hmotnosti, abdominálna bolesť, strata libida. Frekvencia najčastejších symptómov a objektívnych znakov pri rozvinutom ochorení je zhrnutá v tab. 2.

Pri hepatálnom postihnutí zisťujeme mierne zvýšenie transamináz, bilirubínu a hepatomegaliu. Kardiálne postihnutie sa prejaví dilatálnou alebo dilatčno-reštriktívnou kardiomyopatiou a poruchami vedenia vzruchov, napr. predsieňovou fibriláciou alebo chorobou sinusového uzla. Arytmie sú najčastejšou príčinou náhlejšej smrti pri stavoch s nadbytkom železa. Endokrinné postihnutie sa prejaví zvýšeným rizikom výskytu diabetes mellitus II. typu, hypogonadizmom (impotencia, amenorea, strata libida), osteoporózou a tyreoidálnou dysfunkciou (hypotyreóza). Kĺbové prejavy zahŕňajú nezápalovú osteoartritídu 2. a 3. metakarpofalangeálnych a proximálnych interfalangeálnych kĺbov. Zápästia, kolená, bedrá a ramená sú postihnuté menej často. Hyperpigmentácia kože je najčastejšie generalizovaná, ale môže byť aj ohraničená na tvár, krk, predlaktia, dorzá rúk, oblasť genitálu a staré jazvy.

Pre vysoké riziko vzniku HCC je v štádiu cirhózy nutný jeho aktívny skrining. **V polročných intervaloch je potrebné vykonať ultrasonografické vyšetrenie pečene a vyšetrenie alfa-fetoproteínu v sére.**

4 Diagnóza

Diagnózu HH je možné u plne rozvinutého ochorenia stanoviť s vysokou pravdepodobnosťou už z klinického nálezu. V presymptomatickom štádiu je potrebné vykonať laboratórne a ďalšie pomocné vyšetrenia.

Skriningové vyšetrenie zahŕňa vyšetrenie **saturácie transferínu (ST) železom a sérového feritínu**. Pre HH je typické zvýšenie saturácie transferínu železom nad 55 % a zvýšenie feritínu nad 500 µg/l. Pri skriningu HH z dôvodu zachytenia všetkých osôb s nadbytkom železa používame nižšie hranice: ST nad 45 % a feritín nad 300 µg/l u mužov a nad 200 µg/l u žien. Feritín ako proteín akútnej fázy môže byť nešpecificky zvýšený aj pri zápalovom alebo nádorovom ochorení. Pri zvýšení hladiny feritínu nad 500 µg/l a saturácii transferínu nad 62 % dokážeme zachytiť takmer všetkých pacientov s HH. V pokročilých prípadoch HH býva hladina feritínu vyššia než 1000 µg/l.

Zlatým štandardom v diagnostike HH je v súčasnosti **genetické vyšetrenie**. U všetkých pacientov so zvýšenou ST nad 45 % a zvýšenou hodnotou sérového feritínu je potrebné vykonať genetické vyšetrenie, zamerané na dôkaz dvoch najčastejšie sa vyskytujúcich

Tabuľka 2. Frekvencia subjektívnych príznakov a objektívnych znakov pri HH

Subjektívne príznaky				Objektívny nález	
únava	40 – 60 %	impotencia	10 – 20 %	hepatálne postihnutie	↑ 90 %
abdominálna bolesť	30 – 40 %	nauzea	10 – 20 %	hyperpigmentácia kože	60 – 80 %
ponámahové dyspnoe	20 – 30 %	hnačky	5 – 10 %	diabetes mellitus	60 – 80 %
hmotnostný úbytok	15 – 25 %	meteorizmus	5 – 10 %	kardiomyopatia	20 – 50 %
kardiálne ťažkosti	15 – 25 %	dysmenorea	5 – 10 %	artropatie	20 – 50 %
artralgie	15 – 25 %	náchylnosť k infekcii	5 – 10 %	endokrinopatia	20 – 50 %
smäd	10 – 20 %				

mutácií – C282Y a H63D. Vyšetrenie je v súčasnosti dostupné na špecializovaných pracoviskách (viď príloha).

Biopsia pečene a histologické vyšetrenie sa dopĺňa histochemickým dôkazom železa farbením Pearlsouvo pruskou modrou. Pri HH sa železo nachádza predovšetkým v hepatocytoch periportálnej oblasti (zóna 1), na rozdiel od prípadov sekundárneho preťaženia organizmu železom, kde je predominantne prítomné v Kupfferových bunkách. Za veľmi spoľahlivé sa považuje stanovenie obsahu železa v pečenejovom punktáte metódou atómovej absorpčnej spektrofotometrie, vyjadrené ako hepatálny index železa a malo by sa štandardne vykonávať. Histologické vyšetrenie je indikované u pacientov vo veku nad 40 rokov, feritín nad 1000 µg/l a zvýšených hodnotách transamináz alebo hepatomegalii za účelom posúdenia stupňa fibrózy pečene, ktorý je dôležitým prognostickým ukazovateľom. K progresívnemu poškodeniu tkanív dochádza zvyčajne po 30. roku a k vývoju cirhózy po 40. roku života.

Ultrasonografia nie je špecifická pre HH. CT vyšetrením zisťujeme pri nahromadení železa v pečeni hyperdenznú pečeň (viac ako 65 Hounsfieldových jednotiek). Nukleárna magnetická rezonancia (MR) dokáže určiť výskyt železa v pečeni a je vhodná na kvantitatívny odhad železa v pečeni. Môže byť alternatívou biopsie, ak je kontraindikovaná napríklad u pacientov s poruchou hemokoagulácie. Normálna hodnota obsahu železa v pečeni určená pomocou MR je menej ako 36 µmol/g. Pre HH sú typické hodnoty nad 85 µmol/g. Prínos vyšetrenia stúpa s množstvom železa v pečeni. MR má význam pri detekcii HCC, ako aj pri monitorovaní efektu liečby.

Zhrnutie diagnostického algoritmu (obr. 1). U každého pacienta s nejasnou hepatopatiou pri opakovanom náleze hypersiderémie alebo u dospelého prvostupňového príbuzného pacienta s HH vyšetříme saturáciu transferínu železom a feritín v sére. Ak zistíme saturáciu transferínu vyššiu ako 45% a zvýšený feritín, vykonáme genetické vyšetrenie. Ak zistíme homozygota pre C282Y s vekom nad 40 rokov, feritínom nad 1000 µg/l alebo zvýšenými transaminázami, vykonáme biopsiu pečene. V prípade pacienta mladšieho ako 40 rokov s feritínom pod 1000 µg/l pristúpime hneď k liečbe. V prípade, že zistíme kombinovaného heterozygota alebo heterozygota C282Y, vylúčime iné hepatálne alebo hematologické ochorenie a pacienta sledujeme. Ak dôjde ku klinickej manifestácii ochorenia, indikujeme liečbu.

5 Diferenciálna diagnostika

Od HH musíme odlišiť iné primárne ochorenia s nadbytkom železa: aceruloplazminémiu, atransferinému, H-feritínom asociovaný hereditárny nadbytok železa, ako aj sekundárne ochorenia s nadbytkom železa: alkoholová choroba pečene, porfyria cutanea tarda, hepatitída C, nealkoholová steatohepatitída (NASH), dlhodobá dialýza, chronická hemolytická anémia, thalasemia major, sideroblastická anémia a opakovaná aplikácia transfúzií (tab. 3).

6 Liečba

Diéta. Zásadné zmeny stravovania nie sú potrebné s výnimkou pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať terapeútické venepunkcie. Nutné je vylúčenie príjmu alkoholu, hlavne červeného vína, ktoré je bohaté na železo. Potrebné je znížiť spotrebu vitamínu C, ktorý tiež zvyšuje črevnú absorpciu železa pod 500 mg/deň. Vhodné je obmedziť jedlá s vysokým obsahom železa – napr. červené

druhy mäsa, železom obohatené cereálie. Nevhodná je suplementácia minerálmi s obsahom kobaltu, mangánu, zinku a kadmia, keďže tieto sa pri HH vo zvýšenej miere absorbujú.

Venepunkcie. Základom liečby HH sú pravidelné krvné odbery (venepunkcie). Liečbu je nutné začať čo najskôr, aby sa predišlo závažnému orgánovému poškodeniu, t.j. pri hodnotách feritínu nad 300 µg/l u mužov a postmenopauzálnych žien alebo nad 200 µg/l u premenopauzálnych žien. Liečbu venepunkciami je potrebné začať aj u pacientov s pokročilou manifestáciou ochorenia, pretože niektoré dôsledky sú reverzibilné. V úvodnej fáze sa odoberá 500 ml krvi 1 – 2-krát týždenne. Pri odbere 450 – 500 ml krvi sa z tela odstráni 200 – 250 mg železa. Pred každou venepunkciou je potrebná kontrola hemoglobínu a hematokritu. Pokles hematokritu nesmie byť väčší ako 20 % pôvodnej hodnoty. Pri poklese hematokritu pod 34 % u žien a pod 36 % u mužov sa venepunkcie dočasne prerušia a v dvojtýždňových intervaloch sa kontroluje hematokrit. Hladiny feritínu je potrebné kontrolovať po každých 10 – 12 venepunkciách a saturáciu transferínu 1-krát ročne. Úvodná liečba sa ukončuje pri sérovej koncentrácii feritínu pod 50 µg/l. V udržiavacej fáze sú potrebné priemerne 3 – 4 venepunkcie ročne u mužov a 1 – 2 venepunkcie u žien. U pacientov, u ktorých je agresívna venepunkčná liečba zle tolerovaná pre rýchly vznik anémie (napr. pri HH 4. typu) môžeme zlepšiť hematologickú toleranciu venepunkcií súčasným podaním erytropoetínu.

Farmakoterapia. V prípade, že liečba venepunkciami je kontraindikovaná, je možná chelačná liečba deferoxaminom alebo deferasiroxom (tab. 4). Indikovaná je len celkom výnimočne, v prípade že pacient netoleruje krvné odbery, najmä pri sekundárnych ochoreniach s nadbytkom železa (hemolytické anémie a dyserytropoetické syndrómy). Ide o liečbu menej účinnú a mimoriadne nákladnú.

Deferoxamin sa podáva subkutánne formou kontinuálnej infúzie cez prenosnú pumpu v dávke 20 – 40 mg/kg deň alebo subkutánnou bolusovou injekciou 2-krát denne. Nesmie sa podávať intravenózne ako bolus. Pri liečbe je potrebné sledovať vylučovanie železa močom. Súčasné podanie vitamínu C v dávke 200 mg denne môže zvýšiť vylučovanie železa. Kontraindikáciou je renálna insuficencia a prvý trimester gravidity. Z nežiaducich účinkov sa môže vyskytnúť alergická reakcia s hypotenziou až šokom, vertigo, kŕče, gastrointestinálne poruchy, hepatálna a renálna porucha, trombocytopenia, u diabetikov zmeny na sietnici a zriedka katarakta. Pri dlhodobej liečbe sa odporúčajú pravidelné kontroly šošovky v štrbinovej lampe.

Výhodou deferasiroxu je možnosť perorálnej aplikácie. Po jeho podaní však bolo častejšie zaznamenané zvýšenie hodnôt kreatinínu a transamináz. V SR nie je zatiaľ registrovaný.

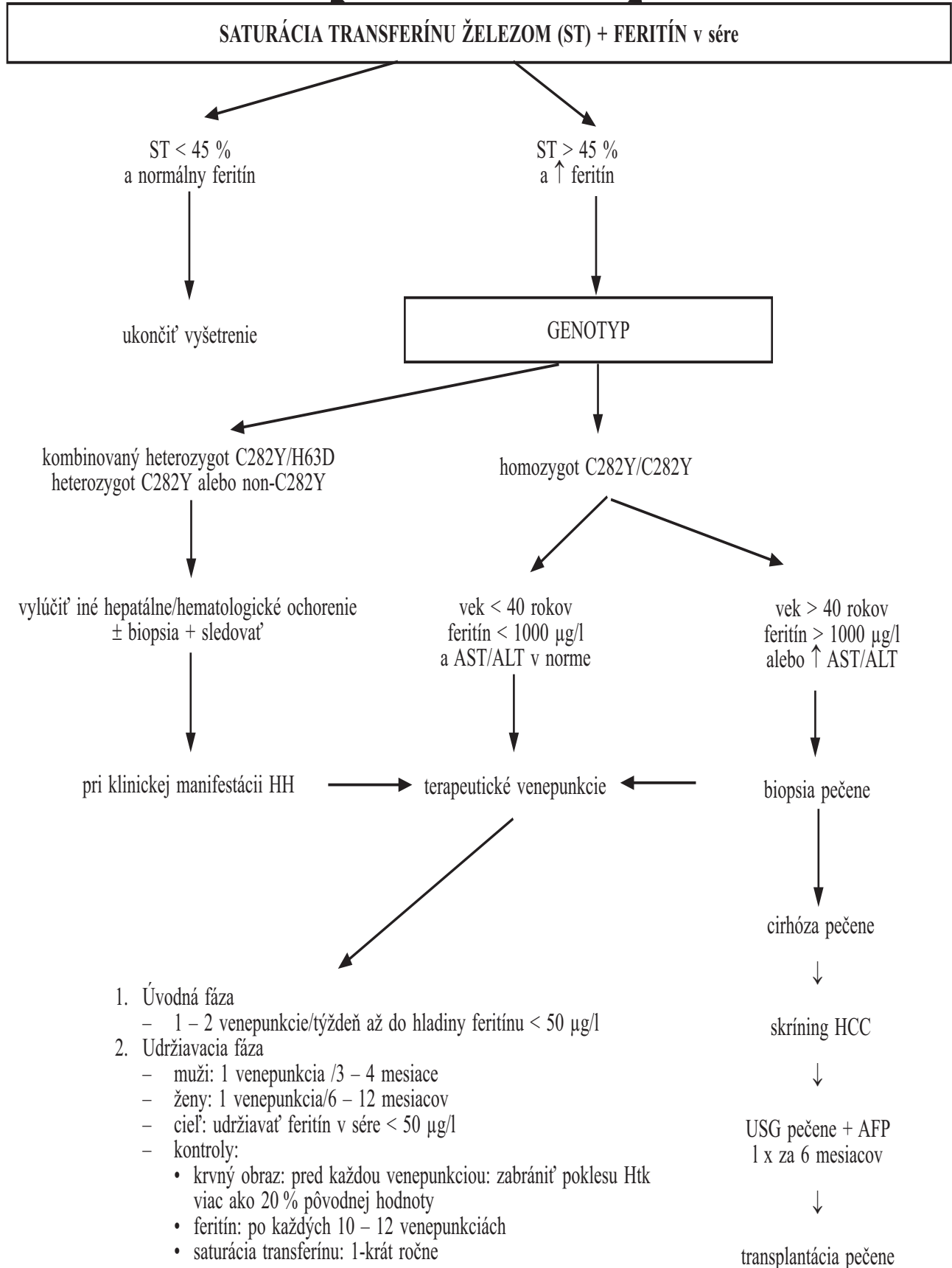
Erythrocytoferéza je opodstatnená len u pacientov so zníženou proteosyntetickou schopnosťou. Výsledky sú porovnateľné s liečbou venepunkciami, táto liečba je však podstatne drahšia.

Liečba komplikácií. U pacientov s cirhózou pečene v dôsledku HH v štádiu Child-Pugh B-C je indikovaná transplantácia pečene. Predpokladom je však dobrá funkcia srdca. Prežívanie v porovnaní s inými indikáciami je nižšie pre časté kardiálne a infekčné komplikácie. Jeden rok po transplantácii preživa 72 %, 3 roky 62 % a 5 rokov 55 % pacientov. Základná metabolická abnormalita pri HH je po úspešnej transplantácii pečene korigovaná. U pacientov po transplantácii nedochádza k reakumulácii železa v pečeni, pokiaľ donor pečene nemal HFE mutáciu.

Obrázok 1. Algoritmus diagnostiky a liečby pri hereditárnej hemochromatóze

- ↑ transaminázy/nejasné hepatálne ochorenie
- ↑ sérové železo aspoň pri 2 vyšetreniach

- dospelý prvostupňový príbuzný pacienta s HH



Tabuľka 3. Diferenciálna diagnostika hereditárnej hemochromatózy

I. Iné primárne ochorenia s nadbytkom železa					
Ochorenie a typ dedičnosti	Porucha génu pre	Mechanizmus akumulácie Fe	Vek manifestácie	Klinický obraz	Priebeh
1. Aceruloplazminémia (AR)	ceruloplazmín	↓ vylučovanie Fe	20 – 30 r	neurologická symptomatológia anémia ↓Fe-s, ↓ST	ťažký
2. A(hypo)transferinémia (AR)	transferín	↑ vstup Fe	10 – 20 r	anémia	ťažký
3. H-feritínom asociovaný hereditárny nadbytok železa (AD)	H-feritín	↑ vstup Fe	40 – 50 r	↑ Fe v pečeni	?
II. Sekundárne ochorenia s nadbytkom železa					
• Alkoholová choroba pečene			• Dlhodobá dialýza		
• Porfýria cutanea tarda			• Chronická hemolytická anémia		
• Hepatitída C			• Talasémia major		
• Nealkoholová steatohepatitída			• Sideroblastická anémia		
• Preťaženie železom v subsaharskej Afrike			• Opakované transfúzie		

7 Prognóza

Pri neliečenej HH je hlavnou príčinou smrti dekompenzácia hepatálnej cirhózy, hepatocelulárny karcinóm, diabetes mellitus alebo kardiomyopatia. Pacienti s HH v štádiu cirhózy majú 200-krát vyššie riziko vzniku HCC a 5% ročné riziko vzniku HCC. V štádiu cirhózy je preto potrebný skrining HCC – s pravidelným ultrasonografickým vyšetrením a stanovením alfa-fetoproteínu v sére v polročných intervaloch.

Pri včas začatej liečbe (pred vývojom cirhózy a diabetu) je prognóza výborná. Prežívanie je porovnateľné s ostatnou populáciou.

8 Skrining

Základné skriningové vyšetrenie HH zahŕňa vyšetrenie saturácie transferínu železom a hladiny feritínu v sére. Je indikované u každého pacienta s neobjasneným hepatálnym ochorením, neobjasnenou artropatiou, nevysvetlenou poruchou rytmu alebo dilatálnou či reštrikčnou kardiomyopatiou u osôb v mladšom a strednom veku, pri diabetes mellitus alebo poruche glukózovej tolerancie.

Celopopulačný genetický skrining sa nevykonáva. V našich podmienkach má význam genetické vyšetrenie vysoko rizikovej populácie – t. j. pacientov so zvýšenými hepatálnymi testami, artropatiou, arytmiou, kardiomyopatiou alebo diabetom (najmä s neskorým nástupom diabetu 1. typu) pri zvýšenej saturácii transferínu alebo zvýšenej hodnote feritínu v sére a u pokrvných príbuzných pacientov s HH. U zistených homozygotov je okrem priamych pokrvných príbuzných vhodné vyšetriť aj manželku. V prípade, že partner nie je ani heterozygotným nosičom génovej mutácie, odpadá nutnosť vyšetrovania detí. Vyšetrenie potomkov stačí vykonať okolo 20. – 25. roku života. Klinicky významná akumulácia železa skôr prakticky nehrozí.

9 Záver

HH je pomerne časté ochorenie, ktoré nepoznané a neliečené končí závažnými komplikáciami a smrťou pacienta. Vzhľadom na predpoklad, že každý tisíci Slovák je homozygotom pre mutáciu C282Y, je potrebné cielene pátrať po tomto ochorení u každého pacienta s ochorením pečene. Správna a včasná diagnóza a následná sekundárna prevencia umožňuje kvalitný život, ktorého dĺžka sa nelíši od ostatnej populácie.

Príloha

Možnosti genetického vyšetrenia HH v SR (adresy špecializovaných laboratórií):

1. Laboratórium molekulárnej biológie, Geologická 21, 821 06 Bratislava, tel.: 02/455 269 03.
2. Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, FNsP – Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, tel.: 02/572 901 92, 02/529 31 483.
3. Laboratórium molekulárnej biológie, Gendiagnostica s. r. o. – Hraničná 2, Košice 040 01, tel.: 055/729 2205.
4. Laboratórium molekulárnej biológie, Jegorovova 14, Banská Bystrica 974 01, tel.: 048/411 28 82.

Podmienky odberu: 1 skúmavka s EDTA (ako na krvný obraz) – pretrepať. Vzorky je možné zaslať poštou.

Tabuľka 4. Generické a firemné názvy prípravkov

Generický názov liečiva	Firemný názov prípravku
Deferoxamin	DESFERAL, inj. s. 10 x 500 mg
Deferasirox	EXJADE, p. o. tbl.

Poznámka: Deferasirox zatiaľ nie je registrovaný v SR.

Literatúra

1. ALEXANDER, J., KOWDLEY, K. V.: *Hereditary Hemochromatosis: Genetics, Pathogenesis and Clinical Management. Concise Review. Annals of Hepatology* 2005, 4 (4): 240-247.
2. GEHRKE, S., PIETRANGELO, A., KAŠČÁK, M. et. al.: *HJV gene mutations in European patients with juvenile hemochromatosis. Clin Genet* 2005, 67: 425-428.
3. HORÁK, J.: *Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. Doporučený postup České hepatologické společnosti. Vnitř. Lék* 2006, 52 (2):173-175.
4. KOVÁCS, L.: *Hereditární hemochromatóza v revmatologii. In: K.Pavelka, J. Rovenský a spol.: Klinická revmatologie. 1. vyd., Galén, Praha, 2003.*
5. TAVILL, A. S.: *Diagnosis and management of Hemochromatosis. AASLD Practice Guideline. Hepatology* 2001, 33 (5): 1321-1328.
6. YEN, A. W., FANCHER, T. L., BOWLUS, CH. L.: *Revisiting Hereditary Hemochromatosis: Current Concepts and Progress. The American Journal of Medicine* 2006, 119: 391-399.
7. ZLOCHA, J., KOVÁCS, L., POŽGAYOVÁ, S., KUPČOVÁ, V., DURINOVÁ, S.: *Molekulovo-genetická diagnostika a skrining hereditárnej hemochromatózy. Vnitř Lék. 2006, 52 (6): 167-173.*

Zoznam použitých skratiek

AD	– autozomálne dominantný typ dedičnosti
AFP	– alfafetoproteín
AR	– autozomálne recesívny typ dedičnosti
CT	– počítačová tomografia
Fe	– železo
Fe-s	– sérové železo
GIT	– gastrointestinálny trakt
HCC	– hepatocelulárny karcinóm
HH	– hereditárna hemochromatóza
Htk	– hematokrit
MR	– magnetická rezonancia
NAFLD	– nealkoholová tuková choroba pečene
r	– roky
RES	– retikuloendoteliálny systém
ST	– saturácia transferínu
USG	– ultrasonografia

Autori: Doc. MUDr. Mária Szántová, PhD., 3. interná klinika LF UK, Bratislava
Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD., 4. interná klinika LF UPJŠ, Košice
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., ÚFKF SZU a NCMCH, Bratislava

Oponenti: Prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc., 2. interná klinika LF UK, Martin
Doc. MUDr. Milan Boča, CSc., 1. interná klinika LF UK, Bratislava
Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., ÚFKF SZU a NCMCH, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada: Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Dzurík, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava. Tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9507
e-mail: katedra.kf@szu.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel./fax: 02/5477 6683