

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

E83.1 Разстройства на обмяната на желязото

Хемохроматоза

Идиопатична хемохроматоза (ИХХ, наследствена хемохроматоза)

Моля, посочете точно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.

Определение на заболяването

Кратка дефиниция на болестта: Хемохроматозата е заболяване, характеризиращо се с претоварване с желязо и е най-честота генетична болест при лица от северозападен европейски произход. Най-честата форма на болестта е тип 1, която се обуславя от мутации в HFE гена. Другите типове, 2, 3 и 4 са доста редки и се обуславят от протеини, изпълняващи също ключови роли в метаболизма на желязото. Предава се автозомно-рецесивно.

Етиология: Нарушенията в обмяната на желязото се дължат на генетични дефекти в гените, отговорни за железния метаболизъм, а именно HFE гена при тип 1 хемохроматоза; гените за хемоювелина (HFE2) и хепсидина (HAMP) при тип 2 хемохроматоза; генът за трансфериновия рецептор 2 (TfR2) при тип 3 хемохроматоза и генът за феропортина (SLC40A1) при тип 4 хемохроматоза

Клинични прояви: Формите на хемохроматоза се различават в зависимост от възрастта на изява на болестта, тежестта на натрупването на желязо и клиничната картина. Най-честите находки са хепатомегалия, кожна хиперпигментация и артрит. Налице са следните синдроми: хронично прогресиращо чернодробно увреждане, захарен диабет, кардиомиопатия, полиартрит, други ендокринни нарушения. Възможна е прогресия на черnodорбното увреждане в ЧЦ и първичен черnodробен рак

Генетична консултация: Установяването на генетичната мутация в точно определен ген, потвърждава типа на болестта и има отношение към прогнозата (начало на изявата и тежест на железното натрупване). Поради автозомно-рецесивния характер на унаследяване 25% от родствениците по първа линия могат да бъдат носители на мутация. Препоръчва се извършване на генетичен анализ и изследване на ссрумни показатели, корелиращи с обмяната на желязото в организма.

Лечение: масивните кръвопускания са основната терапия при ИХХ. При новодиагностицираните болни се пускат по 500ml кръв веднъж (или дори 2 пъти) седмично в продължение на 1 до 2 години. При едно кръвопускане се изчерпват около 250mg желязо. Ежеседмичното им извършване се прекратява след достигане съответното трайно снижение на някой от следните показатели: хемоглобин - под 110g/l, хематокрит - под 0,35, феритин - под 20ng/ml. След това се преминава на поддържащо лечение, състоящо се в няколко кръвопускания годишно. Броят им се определя от стойностите на фенотипните показатели при ИХХ в серума - желязо,

насищане на трансферина и феритин. Те трябва да се поддържат в референтни (а още по-добре в долногранични) стойности.

Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

E83.1 Разстройства на обмяната на желязото

Хемохроматоза

Идиопатична хемохроматоза (ИХХ, наследствена хемохроматоза)

Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Код на заболяването по Orpha code

Тип 1 хемохроматоза: ORPHA139498

Тип 2 хемохроматоза: ORPHA79230

Тип 3 хемохроматоза: ORPHA225123

Тип 4 хемохроматоза ORPHA139491

Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Епидемиологични проучвания относно честотата на ИХХ в България не са провеждани до момента, поради ниската честота на заболяването.

Изследвания на von Ahlsen и съавт. 2001г. и Ivanova и съавт. 1999г. при български пациенти с порфирия кутанеа тарда и здрави лица не установяват по-често полиморфизмите C282Y, H63D и S65C на HFE гена в сравнение с контролна популация от 100 пациента. При 24% от тях се установява хетерозиготно носителство на H63D мутацията, а 2% са хомозиготи. S65C полиморфизмът не се установява при контролната група.

В нашия университетски център за периода от последните 20 години са диагностицирани, лекувани и проследявани общо 5 болни - 4 пациентки с ювенилен тип и 1 болен е с класическия тип 1 хемохроматоза. Диагностицирана е още една пациентка, която е била сложен хетерозигот по C282Y/H63D мутациите в HFE гена, починала през 90-те години от метастатичен рак на млечната жлеза. Така пациентите с класическа хемохроматоза представляват 1/3, а тези с ювенилен тип - 2/3 от лекуваните и диагностицирани хемохроматози за този доста дълъг период от време.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

.....

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. von Ahsen N, Wieland E, Adjarov D et al. The HFE gene S65C polymorphism is rare among Bulgarian porphyria cutanea tarda patients. J Hepatol 2001; 34:484-488
2. Dragneva S., Ivanova A., Mateva L. Four families with hereditary hemochromatosis due to mutations in the HFE and HFE2 genes in Bulgaria. Oral presentation. 25th Jubilee Annual Assembly of IMAB 14-17 May 2015, Varna Bulgaria.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Честота и разпространение на HFE мутациите:

Общата честота на хомозиготната C282Y мутация в населението е 0.6%. Алелната честота на C282Y мутацията се оценява на около 6.2%. Съществуват значителни географски различия в честотата на C282Y алела между различните географски райони в Европа, като много по често се среща при хора от северозападната част на континента - 10-12.8% от населението в Ирландия, докато в южна Европа се среща значително по рядко – 0-1.3% в Гърция (54). От алелната честота може да се изчисли честотата на генотипа на хомозиготите, който е около 0.38%. Това означава, че 1 на 260 индивида в европейското население са хомозиготи по мутацията (според уравнението на Хайди-Вейнберг). Въпреки това, този факт се отнася предимно за пациенти от Северна Европа и е от основно значение за бързото молекулярно-генетично потвърждаване на диагнозата при тях.

Освен главната C282Y мутация на HFE гена, „малка” мутация H63D се открива по често при пациенти с наследствена хемохроматоза. Честотата на H63D полиморфизма показва по-малки географски различия и има средна честота на алела 14%. Друг допълнителен HFE полиморфизъм - S65C също може да се асоциира с натрупване на желязо когато се унаследи с C282Y в позиция транс. Честотата на този полиморфизъм е около 0.5% и е по висока в Франция (Бретания). Сложен хетерозигот за C282Y и H63D мутациите се среща в 5.3% от случаите с наследствена хемохроматоза, при установена контролна честота в популацията 1.3%. Въпреки че сложни хетерозиготи H63D/C282Y се свързват с изявата на хемохроматоза, при пациенти със синдром на желязно претоварване, като причина за появата му трябва да се имат предвид и допълнителните кофактори.

Типове 2, 3 и 4 са изключително редки.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейски популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE

Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Заболяването съответства на дефиницията за рядко заболяване.

Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

Критерии за диагностициране на заболяването

Най-честите находки са хепатомегалия, кожна хиперпигментация и артрит. Налице са следните синдроми: хронично прогресиращо чернодробно увреждане; захарен диабет; кардиомиопатия; полиартрит; други ендокринни нарушения.

Синдром на хронично чернодробно увреждане.

Установява се при всички нелекувани болни. Степента на увреждането варира от лека начална фиброза (верифицирана хистологично) до тежка декомпенсирана цироза. Винаги е налице хепатомегалия. Често има тежест и тъпи болки в дясното подребрие. Болният се оплаква от слабост и сънливост. При вече развила се цироза може да има и спленомегалия. От чернодробните лабораторни показатели най-често леко до умерено са увеличени аминотрансферазите. Хипоалбуминемия и хипербилирубинемия се наблюдават при напреднали цирози.

Особено важни за диагнозата са промените свързани с нарушената обмяна на желязото. Установява се хиперсидеремия. Насищането на трансферина е над 60% при мъже и 50% при жени, като в повечето случаи стойностите са над 70%. Коефициентът на насищане на трансферина представлява съотношението между серумното желязо и ОЖСК (в $\mu\text{mol/l}$) изразено в процент. Феритинът в серума е силно повишен и обикновено надхвърля 1000 ng/ml.

При болни от ИХХ с цироза развитието на първичен рак на черния дроб е много често, като в туморната тъкан не се отлага желязо.

Захарен диабет. Начални нарушения в глюкозния толеранс и повишена инсулинова резистентност се доказват още в прециротичния стадий. Захарен диабет се установява у над 70% при болните от ИХХ с оформена цироза и у по-малко от 20% при останалите.

Кардиомиопатия. Среща се по-рядко отколкото диабета, но е честа причина за смъртност при ИХХ. Първоначално електрокардиографски се установяват нисък волтаж и неспецифични промени в ST и T. По-чести са предсърдните тахиаритмии, следвани от камерни екстрасистолии и тахикардии. С напредването на ИХХ се развива дилатираща кардиомиопатия. Ехокардиографски се установяват увеличение на лявата камера и нарушение в систолната ѝ функция.

Полиартритен синдром. Установява се у между 15 и 60% от новодиагностицираните болни с ИХХ. Най-често се засягат метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангеални стави, следвани от колената, ходилата, китките, гърба и врата.

Други ендокринни нарушения. Импотентност и загуба на либидо се откриват у между 12 и 40% от новодиагностицираните мъже с ИХХ. Наличието и на диабет допринася за тези нарушения. При жените може да има менструални смущения, достигащи до аменорея. При ИХХ се срещат и хипер- или хипотиреоидизъм.

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (осфитичия на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информирания следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус) българско научно дружество по гастроентерология. Идиопатична хемохроматоза. Българска хепатогастроент. Г2010 КН.1

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

I. Анамнестични критерии за диагнозата – неясна чернодробна болест, хондрокалциноза захарен диабет 1 тип, артралгия, първичен чернодробен рак, кардиомиопатия или порфирия кутанеа тарда

II. Специализирани изследвания –

1. **Хиперферитинемия-** синдромът на претоварване с желязо може да се оцени непряко чрез серумни маркери. Серумният феритин е добър сурогатен маркер, но се отличава с ниска специфичност. Повишава се при възпалителен процес.

2. **Повишено трансфериново насищане** - трансфериновото насищане ($TN = Fe/TЖСК * 100$) е много подходящ маркер за оценка на функциониращия железен пул, т.е. отношението абсорбция/мобилизация. TN над 45% говори в полза на синдром на претоварване с желязо.

3. Доказано отлагане на желязо в тъканите (чернодробна биопсия или магнитнорезонансна томография (МРТ))

Като “златен стандарт” за диагнозата на ИХХ се приема извършването на

чернодробна биопсия с определяне концентрацията на желязо в черния дроб, хистологично локализиране на железните отлагания и уточняване степента на фиброзата. Концентрацията на желязото в черния дроб при ИХХ винаги надвишава 70 $\mu\text{mol/g}$ сухо тегло (нормално до 25 μmol). Като полезен критерий се използва т. нар. чернодробен железен индекс, който представлява аритметичното съотношение между желязната концентрация ($\mu\text{mol/g}$ сухо тегло) и годините на болния. При ИХХ този индекс е по-висок от 1,9. Общото количество отложено желязо в черния дроб варира между 5 и 20g. Тъй като за сега у нас не се извършва химическо определяне на желязото в чернодробен биоптат, решаваща е хистологичната оценка на неговите отлагания след оцветяване по Perls. При ИХХ желязото се натрупва главно в хепатоцитите и жлъчните епителии и доста по-малко в Купферовите клетки. Отлаганията са най-обилни в перипорталните хепатоцити и намаляват в посока към централната вена. Степента на чернодробната фиброза подчертано корелира с тази на сидерозата. Последната е най-изразена при напреднала цироза.

4. Генетичен анализ за носителство на мутации в гените отговорни за хемохроматоза

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус) българско научно дружество по гастроентерология. Идиопатична хемохроматоза. Българска хепатогастроент. Г2010 КН.1
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за лечение на заболяването

1. Отстраняване на излишното желязо от организма (предотвратяване на по-нататъшното тъканно увреждане)

Масивните кръвопускания са основната терапия при ИХХ. При новодиагностицираните болни се пускат по 500ml веднъж (или дори 2 пъти) седмично в продължение на 1 до 2 години. При едно кръвопускане се изчерпват около 250mg желязо. Ежеседмичното им извършване се прекратява след достигане съответното трайно снижение на някой от следните показатели: хемоглобин - под 110g/l,

хематокрит - под 0,35, феритин - под 20ng/ml. След това се преминава на поддържащо лечение, състоящо се в няколко кръвопускания годишно. Броят им се определя от стойностите на фенотипните показатели при ИХХ в серума - желязо, насищане на трансферина и феритин. Те трябва да се поддържат в референтни (а още по-добре в долногранични) стойности. Кръвопусканията се извършват във вътрешното отделение на регионалната МБАЛ. За да се избегне рискът от анемия, хипоалбуминемия и хипотензивни прояви, необходимо е да се изготви карта за предварителни изследвания при системно лечение с кръвопускане. В приложение е представен образец от такава карта. При невъзможност да се изследват някои от показателите на тази карта болният се насочва към университетска гастроентерологична клиника. **Прогнозата** при започващо лечение на ИХХ зависи от степента на развитие на чернодробната фиброза. При болни без значителна фиброза лечението с кръвопускания води практически до нормална продължителност на живота. Ако няма противопоказания (анемия, хипоалбуминемия, асцит), кръвопусканията се прилагат и при оформена вече цироза. Тогава нейното развитие се забавя. При варици на хранопровода се наблюдава намаление на техния размер и по-рядко кървене. Кръвопусканията водят до подобряване и на диабета, особено, ако той още не е инсулинозависим. Благоприятно се повлиява и кардиомиопатията, особено, ако дилатацията не е трайно оформена.

Артритът, сексуалните нарушения и тиреоидните аномалии не се подобряват от кръвопусканията. При противопоказания за кръвопускания (анемия, хипоалбуминемия) се провежда лечение с *Desferal*. Той се прилага като продължителни, 10-12 часови подкожни вливания с инфузионна помпа в дневна доза 20-50 mg/kg. Възможни са локални възпаления на мястото на инфузиите, ототоксичност, ретинотоксичност и развитие на катаракта. Лицата с ИХХ, особено тези с цироза, трябва системно да се подлагат на ехографски контрол (или да се изследва α -фетопротеинът) с оглед ранното откриване на първичен чернодробен рак.

2. Терапия на възникналите органични нарушения- чернодробното заболяване, захарния диабет, ставни и сърдечни промени.

Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретните специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус) българско научно дружество по гастроентерология. Идиопатична хемохроматоза. Българска хепатогастроент. Г2010 КН.1

2. З.Кръстев. Вътрешна медицина , второ преработено издание , София 2010
Изд. Иван Сапунджиев

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Карта за предварителни изследвания при системно лечение с кръвопускания

1. Необходими показатели и минималните им стойности, позволяващи започване на системно лечение с кръвопускания:

Показатели	Минимална стойност
Артериално налягане	14,6 kPa (=110mm живак) систолно
Хемоглобин	120 g/l
Еритроцити	$4,0 \times 10^{12}/l$
MCV	80 fl
Левкоцити	$3,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$100 \times 10^9/l$
Серумно желязо	10,2 μmol - мъже и 9,2 μmol - жени
Насищане трансферин	20 %
Серумен албумин	35 g/l

Забележка: По-ниски от горепосочените стойности на хемоглобина, еритроцитите и MCV при лица със сигурно доказана хетерозиготна β -таласемия не са противопоказание за започване на лечение с кръвопускания, ако то е необходимо.

2. Проследявани показатели в хода на лечението със системни кръвопускания.

- При всички болни непосредствено преди всяко кръвопускане се измерва артериалното налягане. Минималната стойност, позволяваща кръвопускане е 14,6 kPa (=110mm живак) систолично. При понижение се поставя подкожно Effortil или друг аналептик, за да се достигне горната стойност. При по-изразена хипотензия кръвопускането се отлага за няколко дни, през

които се назначава съответна терапия с аналептици.

- При долногранични стойности на някои от лабораторните показатели, установени преди започване на лечението, наложително е контролирането им 1-2 дни преди всяко кръвопускане. При всички болни показатели в т.1 се контролират през 4-6 кръвопускания. В хода на лечението е допустимо извършването на кръвопускане при следните стойности:

Показател	Минимална стойност
Хемоглобин	110 g/l
Еритроцити	$3,8 \times 10^{12}/l$
Левкоцити	$3,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$80 \times 10^9/l$
Серумно желязо	10 μmol за мъже и 9 μmol за жени
Насищане на трансферина	15 %
Серумен албумин	34 g/l

Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус) българско научно дружество по гастроентерология. Идиопатична хемохроматоза. Българска хепатогастроент. Г2010 КН.1

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Специализирана рехабилитация при пациенти с хемохроматоза се провежда при засягане на опорно-двигателния апарат и сърдечно-съдовата система

Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Болните с ИХХ би следвало да бъдат приоритетно лекувани в центрoвете за редки заболявания, кандидатсвали залечение на това заболяване.

Поставянето на диагнозата, диференциалната диагноза и лечението се провежда според препоръките на българското научно дружество по гастроентерология за лечение на идиопатичната хемохроматоза

Лечението се осъществява по КП №34 и №36 реимбурсирани от НЗОК.

поради което препоръчваме терапията да се води основно от специалист гастроентеролог, а при наличие на ендокринни и сърдечно-съдови прояви е необходим и мултидисциплинарен екип от съответните специалисти

Лечението е доживотно, най-често с кръвопускане, поради което се налага и амбулаторно извършване на терапевтични флеботомии, които на този етап не се

реимбурсират от НЗОК.

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навремени медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В нашия университетски център за периода от последните 20 години освен гореописаните 4 пациентки с ювенилен тип и 1 болен е с класическия тип 1 хемохроматоза е диагностицирана още една пациентка, която е била сложен хетерозигот по C282Y/H63D мутациите в HFE гена (при целенасочено изследване на мутациите само в този ген). Тя е починала през 90-те години от метастатичен рак на млечната жлеза. Така пациентите с класическа хемохроматоза представляват 1/3, а тези с ювенилен тип – 2/3 от лекуваните и диагностицирани хемохроматози за този доста дълъг период от време. Този факт е в разрез с пропорциите в повечето западно европейски страни, където над 80% от пациентите са с класическа тип 1 хемохроматоза. Следователно може да твърдим, че честотата на HFE-хемохроматозата в нашата популация е изключително ниска. Все пак, това не трябва да пренебрегва насоченото търсене на мутации в HFE гена като надежден метод за потвърждение на клиничната диагноза. От друга страна, поради сравнително късната възраст на изявата на болестта (5-6-та декада) и по-леката клинична картина може би класическата хемохроматоза остава неразпозната у нас. Точната молекулярна диагноза при пациентите с хемохроматоза позволи ДНК анализ в потомството им. По отношение на патогенната мутация в HFE2 гена, отговорен за ювенилната хемохроматоза тип 2a, изследваните 4 потомци са хетерозиготи, което при автосомно-рецесивното унаследяване означава практически здрави. Дъщерите на ПЗ обаче са и хетерозиготи по H63D в HFE гена, т.е. те са двойни хетерозиготи по описаните мутации. Рискът от фенотипна изява при тях е нисък, но не са изключени леко завишени показатели на желязната обмяна.

При пробанд№1 болестта се изява през 2007 година на 40 годишна възраст с клиниката на изострена застойна сърдечна недостатъчност, захарен диабет и ранна менопауза (на 35 годишна възраст); от проведената тогава ЕхоКГ фракцията на изтласкване е 26%. Лявата камера е дилатирана с дифузна хипокинезия. Проведени са МРТ на корем и гръден кош с образ съответстващ на идиопатична хемохроматоза; редуциран миокарден контрактилитет; увеличен обем на двете сърдечни камери в крайна систола и диастола; митрална регургитация, по-скоро в следствие на дилатацията на лявата камера. Намален е интензитетът на сигнала от миокарда в T2, вероятно израз на ускорената релаксация поради депониране на парамагнитни материали в сърдечната стена. От проведените лабораторни изследвания се установява ТН 100% и силно завишен феритин над 1000 ng/ml. От 2007 година провежда редовни флеботомии; като проявите на декомпенсация от страна на сърдечно-съдовата система са овладяни. Отстранени са общо около 20g желязо.

При пробанд№2 първата изява на болестта е през 2007г. също с дилатативната

кардиомиопатия. Тогава са установени завишени серумно желязо и нисък ЖСК с ТН близо 100% и увеличен феритин 1300 ng/ml. През 2008 година е проведена чернодробна биопсия с данни за микронодуларна ЧЦ с отлагане на хемосидеринови пигменти и позитивна реакция на Pearls за желязо в чернодробната тъкан. Провежда кръвопускания до настоящия момент и са отстранени общо около 2g желязо. През 2012 година при пробанд№3, сестрата на П2 поради ранна аменорея (на 36 години) се установява ТН 100% и силно завишен феритин 1484 ng/ml ; започнати са регулярни флеботомии.

Клинично болестта при пробанд№4 се извява на 36 годишна възраст с прояви на изострена застойна сърдечна недосатъчност, захарен диабет, артропатия и ранна менопауза (на 28г.). ЧЦ е потвърдена хистологично и са доказани хемосидеринови отлагания и позитивна реакция за Pearls за желязо. От 1992г. провежда редовно кръвопускания с общо отстранени до 40-50g желязо.

През 2012г. при пробанд№5 по повод на астено-адинамия, двукратно завишени трансаминази при негативни вирусни маркери и други причини за чернодобрна болест са установени високо ТН и феритин 615 ng/ml. Проведена е фиброгастроскопия и хистологично излседване на стомашна лигавица с данни за натрупване на желязо при оцветяване по Pearls. Не са установени отклонения в сърдечната функция при проведената ехокардиография. От 2012г. провежда периодични кръвопускания в други клиници.

Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното редно заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.

.....

- E80.4** Синдром на Gilbert
E80.5 Синдром на Crigler-Najjar
E80.6 Други разстройства на обмяната на билирубина
Синдром на Dubin-Johnson
Синдром на Rotor
E80.7 Разстройство на обмяната на билирубина, неуточнено

E83

Разстройства на минералната обмяна

Не включва: алиментарен недоимък на минерални вещества (E58-E61)
разстройства на парацитовидната жлеза (E20-E21)
недоимък на витамин D (E55.-)

- E83.0** **Разстройства на обмяната на медта**
Болест на Menkes (болест на къдравите коси) (болест на стоманените коси)
Болест на Wilson
E83.1 **Разстройства на обмяната на желязото**
Хемохроматоза
Не включва: анемия:
• желязонедоимъчна (D50.-)
• сидеробластна (D64.0-D64.3)
E83.2 **Разстройства на обмяната на цинка**
Ентеропатен акродерматит
E83.3 **Разстройства на обмяната на фосфора**
Недоимък на кисела фосфатаза
Фамилна хипофосфатемия
Хипофосфатазия
Витамин D-резистентни:
• остеомаляция
• рахит
Не включва: остеомаляция при възрастни (M83.-)
остеопороза (M80-M81)
E83.4 **Разстройства на обмяната на магнезия**
Хипермагнеземия
Хипомагнеземия



25th
Jubilee Annual Assembly of IMAB
International Medical Association "Bulgaria"

joint forum with

7th
Annual International Meeting of BOTA
Bulgarian Orthopaedic and Traumatologic Association

5th
Annual International Meeting of BANO
Bulgarian Association of NeuroOncology

2nd
International Alumni Club Conference of
Medical University Varna

FINAL PROGRAMME

Dates: 14-17 May 2015,
Venue: Congress Center, Hotel Admiral, Golden Sands,
Varna, Bulgaria

SCIENTIFIC PROGRAMME

Section "Dental Medicine"

16 May 2016, Saturday

First Sessions: Conference Room No. 339, 3-rd floor, Hotel Admiral FROM THE ORAL CAVITY TO THE INTESTINE - "TREAT THE TARGET"

Chairpersons: Krasimir Antonov, Tzvetan Tonchev, Vladimir Panov

- 9:00 - 9:15 h: Nina Nikolova, D. Jelev, Kr. Antonov, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
DYNAMIC OF QHBSAG DURING STANDARD THERAPY WITH PEG-IFN ALFA 2A IN BULGARIAN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B
- 9:15 - 9:30 h: Ivan Valkov, C. Marinova, A. Alexiev, Kr. Antonov, D. Jelev, R. Ivanova, L. Mateva (Sofia, Bulgaria)
COMPARATIVE ANALYSIS OF SERUM LIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND B, NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, AND HEALTHY CONTROLS
- 9:30 - 9:45 h: Nina Nikolova, Kr. Antonov, D. Jelev, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
IL28B GENOTYPE IN BULGARIAN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION AND THE RESPONSE TO STANDARD BITHERAPY
- 9:45 - 10:00 h: N. Zheleva, T. Petkova, E. Atanasova, K. Antonov, D. Jelev, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
INTERFERON FREE (IFN-FREE) REGIMENT WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS (DAAS) IN HCV CIRRHOTIC PATIENTS WITH HCC, NONRESPONDERS TO PEG IFNbeta AND RIBAVIRIN THERAPY IN THE PAST
- 10:00 - 10:15 h: Vladimir Panov (Varna, Bulgaria)
HEPATITIS B IMMUNISATION AMONG DENTISTS
- 10:15 - 10:30 h: Ivan Valkov, Kr. Antonov (Sofia, Bulgaria)
ASSOCIATION OF SERUM VLDL AND TRIGLYCERIDES WITH ACTIVITY OF CHRONIC HEPATITIS C.
- 10:30 - 10:45 h: Evelina Atanasova, D. Jelev, Kr. Antonov, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
LIVER DAMAGE DURING STANDARD BITHERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C.
- 10:45 - 11:00 h: Jordan Galabov, A. Krasteva, J. Takorov, V. Mihaylov, N. Vladov (Sofia, Bulgaria)
ORAL HEALTH OF PATIENTS WITH FORTHCOMING OR PERFORMED LIVER TRANSPLANTATION

11:00-11:30 h - Coffee break

25th

Jubilee Annual Assembly of IMAB

Section "Dental Medicine"

SCIENTIFIC PROGRAMME

Second Sessions: Conference Room No. 339, 3-rd floor, Hotel Admiral Chairpersons: Tzvetan Tonchev, Krasimir Antonov, Vladimir Panov

- 11:30 - 11:45 h: Bojidar Tomov, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
LIVER CIRRHOSIS AND PRIMARY LIVER CANCER IN BULGARIA - 30 YEARS AGO AND AT PRESENT
- 11:45 - 12:00 h: Tanya Petkova, D. Jelev, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
ZINC IN PATIENTS WITH PBC
- 12:00 - 12:15 h: Liuben Milatchkov, D. Panova, S. Deredjjan, R. Nikolov, Z. Spassova, L. Mateva, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
CLINICO- EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF BULGARIAN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
- 12:15-12:30 h: Dobriana Panova, R. Nikolov, S. Deredjan, Z. Spassova, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
DEPRESSIONS AND WORRIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
- 12:30-12:40 h: D. Popov, D. Jelev, L. Marinchev, R. Nikolov, Z. Krastev (Sofia, Bulgaria)
CROHN'S DISEASE, TUBERCULOSIS OR NSAID-INDUCED COLOPATHY: A CASE REPORT
- 12:40-12:50 h: Stefan Mitev (Sofia, Bulgaria)
THERAPEUTIC OPTIONS IN REFRACTORY IRRITABLE BOWEL SYNDROME
- 12:50-13:00 h: Tsvetelina Velikova, D. Panova, Z. Spassova, L. Milatchkov, E. Ivanova-Todorova, K. Tumanjelova-Yuzeir, D. Kyurkchiev, S. Deredjan, R. Nikolov, I. Altankova, L. Mateva (Sofia, Bulgaria)
DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS DURING ANTI-TNF THERAPY OF CROHN'S DISEASE PATIENTS
- 13:00-14:00 h: Lunch break
- Third Sessions: Conference Room No. 339, 3-rd floor, Hotel Admiral**
- 14:00-14:20 h: Liuben Milatchkov, T. Dikov, D. Kosseva, S. Deredjjan, R. Ivanova, R.n Nikolov, Z. Spassova, L. Mateva (Sofia, Bulgaria)
HISTOLOGICAL MARKERS FOR NEOPLASIA IN COLON POLYPS
- 14:20-14:40 h: Sonya Dragneva, A. Ivanova, L. Mateva, D. Adjarov (Sofia, Bulgaria)
FOUR GENERATIONS OF A FAMILY WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA
- 14:40-15:00 h: Sonya Dragneva, A. Ivanova, L. Mateva (Sofia, Bulgaria)
FOUR FAMILIES WITH HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS DUE TO MUTATIONS IN THE HFE AND HFE2 GENES IN BULGARIA
- 15:00-15:20 h: Jordan Galabov, A. Krasteva, A. Kisselova (Sofia, Bulgaria)
DIAGNOSTIC STEPS OF ORAL LESIONS

25th

Jubilee Annual Assembly of IMAB

FOUR FAMILIES WITH
HEREDITARY
HEMOCHROMATOSIS DUE
TO MUTATIONS IN THE HFE
AND HFE2 GENES IN
BULGARIA

Dragneva Sonya¹, Ivanova Aneta²,
Mateva Lyudmila¹

¹ Clinic of Gastroenterology, ² Laboratory
of porphyrias and molecular diagnostics
of liver diseases, UMBAL "Sv. Ivan
Rilski" Sofia

Materials and methods

- 4 families with hemochromatosis : 9 subjects; 5 probands (mean age 48.6 ± 6.4 y, f- 4, m -1) and 4 blood relatives
- Direct sequencing of all the coding regions and flanking areas of the

HFE, HFE2, HAMP, TFR2 and SLC40A1 genes

Mutation analysis of iron genes

- 4 families carried same missense mutation in the HFE2 gene: juvenile HH

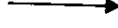
TGTGTTGGGGGTGCCCTCC
408 419

Wild type



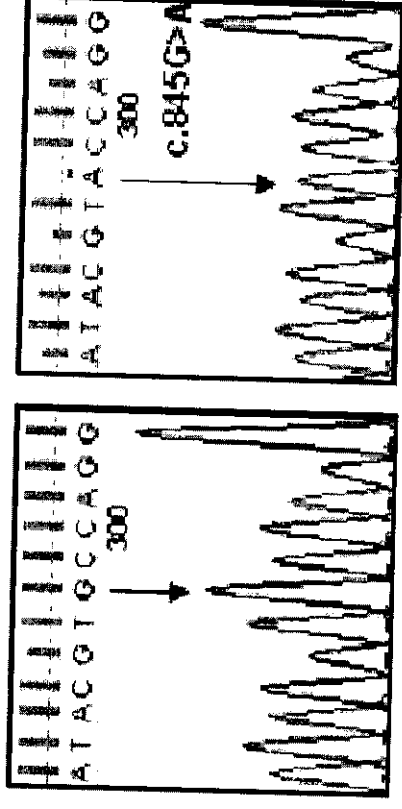
TGTGTTGGGGTGTGCCCTCC
408 419

G320V



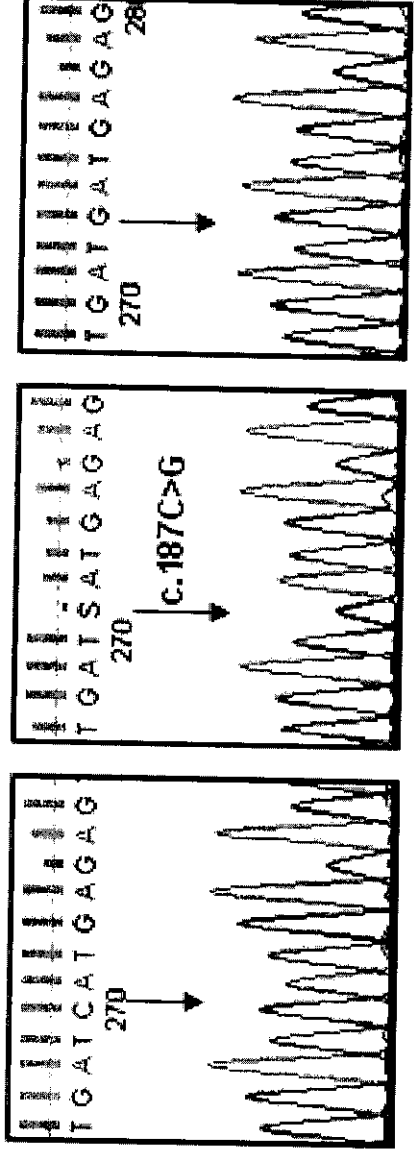
Mutation analysis of iron genes

- 1 proband carried classical homozygous C282Y mutation



Mutation analysis of iron genes

- 3 probands carried the "minor" HFE allele H63D : 2-homo- ; 1-hetero-zygous



ДИВ ТИП	ХОМОЗИГОТНА
	ЗАМЯНА C>G
ХЕТЕРОЗИГОТНА	
ЗАМЯНА C>G	

Family screening

Family	Proband	HFE genotype	H63D	HFE2 genotype	G320V
1	P1	CG		TT	
	Daughter	GG		GT	
2	P2	GG		TT	
	P3	GG		TT	
	Daughter 1	GC		GT	
	Daughter 2	GC		GT	
3	P4	CC		TT	
	Son	CC		GT	

Conclusions

- The identified mutation in the HFE2 gene [G320V] determined the predominant juvenile type of hemochromatosis.
- Classical HFE-related hemochromatosis is rare in Bulgaria

ИЗДАНИЕ 1990 Г. 1-е издание

ВЫПЕШНА МЕДИЦИНА

1990

ит съществува непосредствен риск за живота на ния. При новооткрити носители на генетичния, то нямат клинични прояви, също се прилага лече- с D-Penicillamine или цинк за предотвратяване гресията на болестта.

ЕМОХРОМАТОЗА

Матева, З. Спасова

Хемохроматозата е заболяване, свързано с групване на желязо в различни паренхимни органи ричиняващо тяхното увреждане - черен дроб, сърце, шкреас, стави, хипофизна жлеза и други.

1. *Идиопатичната хемохроматоза* е вродено забо- ване (първична, генетична хемохроматоза), което се звива в резултат на патологично повишената чревна сорбция на желязо.

2. *Вторичната хемохроматоза* (вторично прето- рване на организма с желязо, хемосидероза) най- сто се наблюдава при заболявания, придружени с ефективна еритропоеза (thalassemia major, деробластна анемия) или хронични чернодробни болявания (салкохолна етиология, хроничен вирусен патит, porphyria cutanea tarda).

3. Парентерално претоварване с желязо е възможно ри множество кръвопреливания или при значително арентерално приложение на железни препарати.

Епидемиология

Идиопатичната хемохроматоза е рядко заболяване възрастните - 1/ 200 до 1/2000 от бялата раса. Мъжете боледуват 10 пъти по-често, с около 10 години о-рано (изява след 40-годишна възраст) и по-тежко т жените (ежемесечна загуба на 30-50 mg желязо с иенструалния цикъл).

Етиология и патогенеза

Идеопатичната хемохроматоза се унаследява по втвозомно-рецесивен път. В 60 до 95% от болните в ападна и Северна Европа се установява един мутирал ген (HFE).

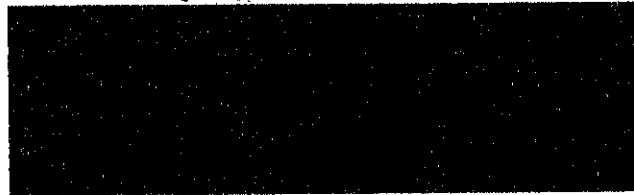
При хомозиготните индивиди ежедневно абсорби- ваното желязо е 3-4 пъти повече в сравнение с нормалните. Поради ограничените възможности на организма да екскретира желязо, повишената абсорбция води до непрекъснатото му натрупване и увреждане на таргетните органи. При напреднало заболяване общото желязо в организма може да достигне 60 g (нормално съдържанието на желязо в тялото е 3-4 g). Хетерозиготните индивиди (носители на генен дефект) имат нормални или леки нарушения в метаболизма на желязото, които нямат клинично значение, но е възможно да отключат заболяване от алкохол.

Патоморфология

Както в черния дроб, така и в другите поразени органи (напр. в епителните клетки на стомашната и чревна лигавица, сърдечен мускул, синовиалните клетки) се установява сидероза (повишено отлагане на желязо) и фиброза. Макроскопски черният дроб е кафяв. Нат-

рупването на желязо в черния дроб е предимно перипортално - в хепатоцитите и епителните клетки на жлъчните каналчета. Обратно, при хемосидероза желязото се отлага основно в клетките от ретикуло- ендотелната система в черния дроб (Купферови клетки), лимфните възли, слезка, костен мозък. При по-масивно натрупване на желязо и при хемосидероза се увреждат паренхимните органи. При напреднало чернодробно заболяване се установява цироза или първичен рак на черния дроб. Тъмният цвят на кожата при хемохроматоза се дължи на отлагането на меланин заедно с това на желяздто - меланодермия.

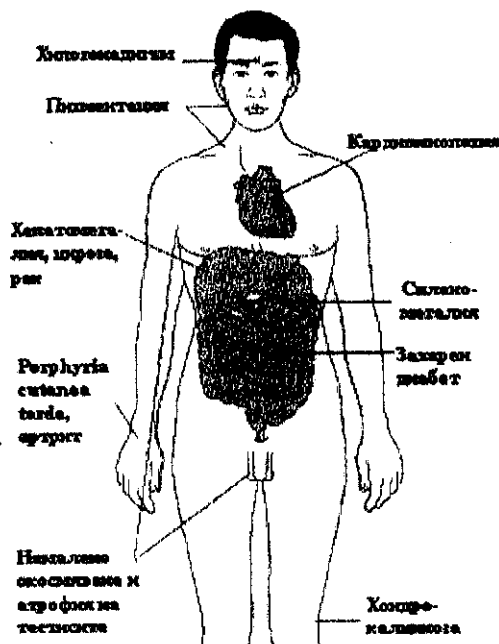
Клинична картина



Болните съобщават за тъпа болка в дясното подребрие. Винаги се установява хепатомегалия и черният дроб е твърд при палпация.



Увреждането на черния дроб прогресира от едва установима хепатомегалия в периода на натрупване на желязо или безсимптомно протичаща фиброза - до изявена цироза с усложнения и първичен рак. Появява се спленомегалия, съдовите звезди, палмарен еритем, гинекомастия. Асцитът е късен белег и отразява терминално заболяване или развитие на хепатоцелу- ларен карцином.



Фиг. 1. Клинични изяви на хемохроматозата

Възможни са ранни съдови усложнения. Наред с увреждането на бета-клетките от натрупаното желязо, основно значение за появата му има и периферната инсулинова резистентност (вероятна генетична предиспозиция). Така начални нарушения в глюкозния толеранс се доказват много преди циротичното устройство на черния дроб.

Значително е отлагането на желязото в предната хипофиза, предимно в гонадотропните клетки. *Импотентността, загубата на либидо и аменореята* се дължат на вторичен хопогонадизъм. При мъжете серумните тестостеронови нива са ниски. *Атрофията на тестисите* е вторична. Тези симптоми се установяват при всички болни, а в 1/3 до 1/2 от случаите се откриват още при първоначалната диагноза.

Кардиомиопатията е относително по-рядка (до 20%) от болните. Отлаганията на желязо е най-изразено в камерната мускулатура и по-слабо в проводната система. В началните стадии лявата камера задебелява без клинични изяви, а по-късно заболяването прогресира до *дилатативна кардиомиопатия*. Възможна е диспнея, вторично на застойната сърдечна недостатъчност. Чести са както синусовата *тахикардия*, *предсърдната тахикардия*, така и *екстрасистолната камерна аритмия*. Възможна е ритъмна смърт. Ранните електрокардиографски промени са нисък волтаж и неспецифични промени на сегмента ST- и вълната T. от дилатативна кардиомиопатия.

Ставните оплаквания (*полиартрит*) са чести и ранни симптоми (60%). Дължат се на повишено отлагане на желязо в синовиалните клетки и увреждане на хрущяла. Засягат се метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангиални стави, ставите на китките, коленете, тазобедрените, ходилата, гърба и врата.

Характерната *пигментация на кожата* се открива в различна степен у почти всички болни с идиопатична хемохроматоза. Не е ранен симптом. Постепенно кожата потъмнява и добива сивкаво-кафеникав вид, окосмяването изчезва. Първоначално промените се откриват по кожните гънки. Пигментацията е най-силно изразена в изложените на слънце области. По-рядко се засяга и лигавицата на устната кухина.

Усложнения

Болните с хемохроматоза са застрашени от обичайните усложнения на чернодробната цироза – чернодробна недостатъчност, кръвоизлив от варици на хранопровода, енцефалопатия.

Чести са *инфекциите*. Излишъкът от желязо предразполага развитието им. Могат да се засегнат серозните обвивки, лигавицата на ГИТ. Възникват абсцеси и септични състояния.

Диагноза

Определя се *феритинът* в серума, който е силно повишен – от 3 до 20 пъти над горната референтна стойност.

При роднините от първа линия на пациентите с хемохроматоза също трябва да се изследват насищането на трансферина и серумния феритин. При необходимост може да се извърши и генетичен анализ.

Диагнозата се потвърждава с чернодробна биопсия хистологично изследване. За доказване на *отлагането на желязо* се използва специфично оцветяване с перлента на фиброзата в черния дроб и във връзка с цирозата на сидерозата. КТ и МР могат да докажат умерено до изразено натрупване на желязо в черния дроб. Повишено отлагане на желязо може да се диагностицира и от биопсичен материал от лигавицата на стомаха или ректума, взети по ендоскопски път.

Най-често се установява само леко до умерено повишение на аминотрансферазите. Това отговаря на *преобладаване на фиброзните промени* при по-късно изразена некроза на клетките. Повишен билирубин, хипоалбуминемия и удължено протромбиново време са белег на значително нарушена чернодробна функция. Напреднала цироза, а нарастването на алфа-2-глобулин и протеина говори за поява на хепатоцелуларен карцином. Изследването на кръвната захар може да разкрие *диабет* а ОГТТ – намален глюкозен толеранс.

Рентгенографията на ставите класифицира промените като хондрокалциноза.

ЕКГ и ехокардиографията доказват ритмични проводните нарушения и кардиомиопатия. При наличие на фебрилитет – да се търси инфекция.

Диференциална диагноза

Диференцирането на идиопатичната от вторична хемохроматоза е лесно, ако повишеното отлагане на желязо възникне при известно заболяване. Диференциална диагноза се прави и с цироза на черния дроб с друга етиология. При първоначално диагностично съмнение на извънчернодробните изяви, в помощ на диагнозата са хепатомегалията и твърдият черен дроб.

Лечение

Лечението на хемохроматозата включва: 1. отстраняване на излишното желязо от организма с цел предотвратяване на понататъшното тъканно увреждане; 2. терапия на възникналите органични нарушения – чернодробното заболяване, диабета, сърдечни и ставни заболявания.

Масивните кръвопускания са основната терапия при хемохроматозата. При новодиагностицираните болни се пускат по **500 ml веднъж** (или дори 200 ml седмично в продължение на 1 до 2 години. При по-късно кръвопускане се изчерпват около **250mg** желязо седмично и им извършване се прекратява след установяване на трайно снижение на някой от следните показатели: хемоглобин – под 110g/l, хематокрит – под 40%, феритин – под 20 ng/ml. След това се преминава към поддържащо лечение, състоящо се в 3-4 кръвопускания годишно.

Броят им се определя от стойностите на желязо в серума, насищане на трансферина и феритин в серума, к

а се поддържат в долногранични стойности. държащо лечение продължава до живот. Ако тивопоказания като анемия, хипоалбуминемия, кръвопускане може да се приложи и одробна цироза.

пуканията водят до подобряване и на **диабето** ако той още не е инсулинозависим. Благо- се повлиява и **кардиомиопатията**, особено ако ята не е трайно оформена.

тът, сексуалните нарушения и тиреоидните и не се подобряват от кръвопусканята.

ане на излишъка от желязо чрез хелатори има едно приложение при хемохроматозата. Може приложено само при вторично увеличено жеземия, хипоалбуминемия. Провежда се **лече- sferal**. Той се прилага като продължителни, сови подкожни вливания с инфузионна пом- вна доза 20-50 mg/kg.

ичава се приемът на храни, богати на желязо, лечението с железни препарати и кръвопрели- ютивопоказано с приложение на **витамин С** ласност от смъртен изход. Не е известна при- а това.

оза

уваната хемохроматоза застрашава живота те поради усложненията. При липса на зна- фиброза лечението с кръвопусканя води ески до нормална продължителност на живо- варици на хранопровода се наблюдава нама- техния размер и по-рядко кървене. Лицата с матоза, особено тези с цироза, трябва систем- подлагат на **ехографски** контрол (или да се алфа-фетопротеинът) с оглед ранното откри- **първичен чернодробен рак**. Появата на кар- тия, тежки инфекции и първичен рак на чер- 5 влошава прогнозата.

PHYRIA CUTANEA TARDA

каров

uria cutanea tarda (PCT) е най-честата и порфирия.

е проявява обикновено след 35-40-годишна . Много по-честа е у мъже. Клиничната а се владее от два основни синдрома – логичен и хронично чернодробно увреждане. **итологичен синдром**

ават се много бавно нарастващи ерозии. азкъсващите се мехури и ерозиите се покриват икави крусти. След отпадане на крустите морави или белезникави цикатрикси. ат се комедони и милиумподобни кисти. орбитите и по зигоматичните области се ава хипертрихоза.

Хронично чернодробно увреждане.

Установяват се разнообразни находки - от лека стеатоза, през стадията на хроничен хепатит до чернодробна цироза. Болните от PCT нерядко умират от усложненията на развита се чернодробна цироза. Честотата на първичния чернодробен рак е много висока. При редица болни PCT протича заедно със захарен диабет и язвена болест. При PCT никога не се развива остър порфиричен пристъп.

Точната диагноза се поставя след изследване на порфириновата обмяна в специализирана лаборатория. Комплексът от типичните за заболяването биохимични промени включва изразена уропорфирурия, силно увеличен уропорфирин в плазмата при нормални порфиринови нива в еритроцитите и увеличен изокопропорфирин в изпражненията.

Лечение

Първата терапевтична намеса трябва да бъде възможното отстраняване на основните пускови фактори – **алкохолна консумация**, употреба на **естрогени** и **железни** препарати. Изследват се маркерите на хепатитните вирусни инфекции. Установяването на хепатит С доизяснява етиологията. Целесъобразността на провеждането на антивирусна терапия трябва да бъде обсъдена конкретно при всеки болен.

Временно трябва да се избягва **слънчевото облъчване** и работата, водеща до травми (вкл. **микротравми**) на ръцете. В слънчеви дни е уместно носенето на шапка с широка периферия и дори тънки ръкавици.

За специфично лечение на нарушената порфиринова обмяна при новооткритите случаи с успех се прилагат два алтернативни патогенетични метода:

А. Масивни кръвопускания – по едно кръвопускане от 500 ml седмично в 4 поредни седмици, последвани от по едно кръвопускане от 500 ml на всеки 4 седмици обикновено около 3-12 месеца.

Б. Ниски дози хлороквин. Между хлороквина и порфириновите в черния дроб се образуват водноразтворими комплекси, които се отделят с урината. Лечението се провежда задължително с много ниски дози – само 2 дни в седмицата по 0,125 или 0,250 g орално при еднократен дневен прием. Най-често се прилага хлороквин-дифосфат (препарати Resochin и Delagil).

Уропорфиринът в плазмата е критерий за мониториране на лечението, като кръвопусканята се преустановяват при стойности под 10 pmol/l. Подобренето в обмяната на порфириновите се съпътства от изразено подобрене на дерматологичния синдром, достигащо до практическо оздравяване.

Поведение при постигане на ремисия

Много от лицата получават рецидив след различни срокове. Поради това болните се преглеждат **веднъж годишно** като се проверява се нивото на уропорфирин в плазмата, тъй като то се покачва преди да се явят дерматологичните изменения и преди да се влошат чернодробните лабораторни показатели. При хепатит С първо се осъществяват кръвопускания, а след това – лечение с интерферон и рибавирин.

За консултации т.лф.02-8526930 и 02-8510873.

ствува непосредствен риск за живота на и новооткрити носители на генетичния, т клинични прояви, също се прилага лече- nicillamine или цинк за предотвратяване а на болестта.

ХРОМАТОЗА

а, З. Спасова

оматозата е заболяване, свързано с на желязо в различни паренхимни органи ащо тяхното увреждане - черен дроб, сърце, тави, хипофизна жлеза и други.

ичната хемохроматоза е вродено забо- вична, генетична хемохроматоза), което се зултат на патологично повишената чревна а желязо.

ичната хемохроматоза (вторично прето- организма с желязо, хемосидероза) най- блюдава при заболявания, придружени с ана еритропоеза (thalassemia major, стна анемия) или хронични чернодробни (с алкохолна етиология, хроничен вирусен rugia cutanea tarda).

ално претоварване с желязо е възможно о кръвопреливания или при значително приложение на железни препарати.

Епидемиология

ичната хемохроматоза е рядко заболяване те - 1/ 200 до 1/2000 от бялата раса. стуват 10 пъти по-често, с около 10 години а след 40-годишна възраст) и по-тежко емесечна загуба на 30-50 mg желязо с шикъл).

Патогенеза

ичната хемохроматоза се унаследява по есивен път. В 60 до 95% от болните в рна Европа се установява един мутирал

отните индивиди ежедневно абсорби- е 3-4 пъти повече в сравнение с аоради ограничените възможности на екскретира желязо, повишената а до непрекъснатото му натрупване и арганетните органи. При напреднало шното желязо в организма може да ормално съдържанието на желязо в етерозиготните индивиди (носители имат нормални или леки нарушения а желязото, които нямат клинично възможно да отключат заболяване от

Патология

ичния дроб, така и в другите поразени органи елните клетки на стомашната и чревна арасчен мускул, синовиалните клетки) се ексидероза (повишено отлагане на желязо) и ароскопски черният дроб е кафяв. Нат-

рупването на желязо в черния дроб е предимно перипортално - в хепатоцитите и епителните клетки на жлъчните каналчета. Обратно, при хемосидероза желязото се отлага основно в клетките от ретикуло-ендотелната система в черния дроб (Купферови клетки), лимфните възли, слезка, костен мозък. При по-масивно натрупване на желязо и при хемосидероза се увреждат паренхимните органи. При напреднало чернодробно заболяване се установява цирроза или първичен рак на черния дроб. Тъмният цвят на кожата при хемохроматоза се дължи на отлагането на меланин заедно с това на желязото - меланодермия.

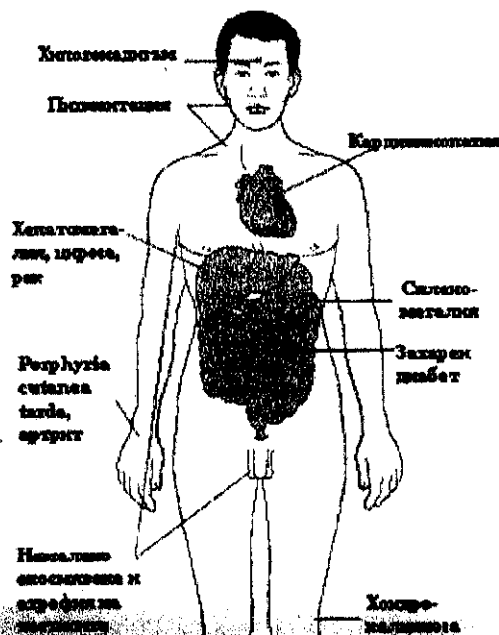
Клинична картина



Болните съобщават за тъпа болка в дясното подребрие. Винаги се установява хепатомегалия и черният дроб е твърд при палпация.



Увреждането на черния дроб прогресира от едва установима хепатомегалия в периода на натрупване на желязо или безсимптомно протичаща фиброза - до изявена цирроза с усложнения и първичен рак. Появява се спленомегалия, съдовите звезди, палмарен еритем, гинекомастия. Асцитът е късен белег и отразява терминално заболяване или развитие на хепатоцелуларен карцином.



Клинична картина на хемохроматозата

ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ (КОНСЕНСУС) БЪЛГАРСКО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ ИДИОПАТИЧНА ХЕМОХРОМАТОЗА

Хемохроматозата представлява абнормно натрупване на желязо в паренхимните органи, причиняващо тяхното увреждане. Обикновено с термина „хемохроматоза“ се означава вродената, идиопатична хемохроматоза (ИХХ), за която се отнасят настоящите алгоритми. Вторичната хемохроматоза (или хемосидероза) е придобита в хода на други заболявания (хронични хемолитични анемии, сидеробластна анемия, състояния свързани със значителен парентерален прием на желязни препарати, множество кръвопреливания и др.).

ИХХ се предава автосомно-рецесивно. Специфичният за населението на Западна и Северна Европа мутирал ген (HFE, който е свързан с главния HLA комплекс и чиято точкова мутация при ИХХ е Cys 282 Tyr) е относително рядък за България. Генетичните отклонения, водещи по-често до ИХХ у нас още не са установени. Липсват надеждни данни за честотата на ИХХ в България. Социалната значимост на заболяването се обуславя от това, че то се развива клинически в трудоспособна възраст и води до ранна инвалидизация и преждевременна смърт. Често е развитието на първичен чернодробен рак, което би могло да се предотврати от своевременно лечение.

Анамнестични критерии за диагнозата на ИХХ.

Оплакванията се появяват обикновено между 30 и 50-годишна възраст. Най-честите от тях са отпадналост, ставни болки и сексуални нарушения (импотенция, загуба на либидо, менструални смущения.).

Клинични критерии за диагнозата на ИХХ.

Най-честите находки са хепатомегалия, кожна хиперпигментация и артрит. Налице са следните синдроми: хронично прогресиращо чернодробно увреждане; захарен диабет; кардиомиопатия; полиартрит; други ендокринни нарушения.

Синдром на хронично чернодробно увреждане.

Установява се при всички нелекувани болни. Степента на увреждането варира от лека начална фиброза (установена биопсично) до тежка декомпенсирана цироза. Винаги е налице хепатомегалия. Често има тежест и тъпи болки в дясното подребрие. Болният се оплаква от слабост и сънливост. При вече развита се цироза може да има и спленомегалия. От чернодробните лабораторни показатели най-често леко до умерено са увеличени аминотрансферазите. Хипоалбуминемия и хипербилирубинемия се наблюдават при напреднали цирози.

Особено важни за диагнозата са промените свързани с нарушената обмяна на желязото. Установява се хиперсидеремия. Насищането на трансферина е над 60% при мъже и 50% при жени, като в повечето случаи стойностите са над 70%. Коефициентът на насищане на трансферина представлява съотношението между серумното желязо и ОЖСК ($\mu\text{mol/l}$) изразено в процент. Феритинът в серума е силно повишен и обикновено надхвърля 1000 $\mu\text{g/ml}$.

Като „златен стандарт“ за диагнозата на ИХХ се приема извършването на чернодробна биопсия с определяне концентрацията на желязо в черния дроб, хистологично локализиране на желязните отлагания и уточняване степента на фиброзата. Концентрацията на желязото в черния дроб при ИХХ винаги надвишава 70 mmol/g сухо тегло (нормално до 25 mmol). Като полезен критерий се използва т. нар. чернодробен желязен индекс, който представлява аритметичното съотношение между желязната концентрация (mmol/g сухо тегло) и годините на болния. При ИХХ този индекс е по-висок от 1,9. Общото количество отложено желязо в черния дроб варира между 5 и 20g. Тъй като за сега у нас не се извършва химическо определяне на желязото в чернодробен биоптат, решаваща е хистологичната оценка на неговите отлагания след оцветяване по Perls. При ИХХ желязото се натрупва главно в хепатоцитите и жлъчните епителии и доста по-малко в Купферовите клетки. Отлаганията са най-обилни в перипорталните хепатоцити и намаляват в посока към централната вена. Степента на чернодробната фиброза подчертано корелира с тази на

сидерозата. Последната е най-изразена при напреднала цироза.

При болни от ИХХ с цироза развитието на първичен рак на черния дроб е много често, като в туморната тъкан не се отлага желязо.

Захарен диабет. Начални нарушения в глюкозния толеранс и повишена инсулинова резистентност се доказват още в прециротичния стадий. Захарен диабет се установява у над 70% при болните от ИХХ с оформена цироза и у по-малко от 20% при останалите.

Кардиомиопатия. Среца се по-рядко отколкото диабета, но е често причина за смъртност при ИХХ. Първоначално електрокардиографски се установяват нисък волтаж и неспецифични промени в ST и T. По-чести са предсърдните тахиаритмии, следвани от камерни екстрасистолии и тахикардии. С напредването на ИХХ се развива дилатираща кардиомиопатия. Ехокардиографски се установяват увеличение на лявата камера и нарушение в систолната ѝ функция.

Полиартритен синдром. Установява се у между 15 и 60% от новодиагностицираните болни с ИХХ. Най-често се засягат метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангеални стави, следвани от колената, ходилата, китките, гърба и врата.

Други ендокринни нарушения.

Импотентност и загуба на либидо се откриват у между 12 и 40% от новодиагностицираните мъже с ИХХ. Наличието и на диабет допринася за тези нарушения. При жените може да има менструални смущения, достигащи до аменорея.

При ИХХ се срещат и хипер- или хипотиреоидизъм.

Протичане, диагноза и диференциална диагноза на ИХХ.

Нелекуваната ИХХ прогресира до цироза и смърт от нейните усложнения или от първичен чернодробен рак. Друга причина за смъртността е дилатиращата кардиомиопатия. Заболяването има подобен изход и при късно започнало лечение.

Диагнозата се поставя от гастроентеролог в регионалната МБАЛ въз основа на гореспоменатите клинични синдроми и нарушената обмяна на желязото. Сигурна диагноза се поставя след извършване на чернодробна биопсия с оцветяване за желязо. При неясни случаи или невъзможност да се извършат някои изследвания болният се насочва към университетска гастроентерологична клиника.

Наложителна е диференциалната диагноза с вторична хемосидероза и други хронични чернодробни увреждания.

Вторична хемосидероза. Развива се при други състояния, водещи до повишено отлагане на желязо като хронични хемолитични анемии, сидероакрестични анемии, продължително парентерално (и дори орално) лечение с железни препарати, множество кръвопреливания и др. За разлика от ИХХ, пункционно-биопсично се установява, че желязото е отложено главно в Купферовите клетки, а не в хепатоцитите.

Други хронични чернодробни увреждания. При алкохолна чернодробна болест и хронични вирусни хепатити може да има вторично отлагане на желязо в черния дроб, но такова не се натрупва в другите органи, засегнати при ИХХ. Промените в насищането на трансферина и серумния феритин са по-слабо изразени.

При хронични вирусни хепатити може да се установят повишение на желязото, насищането на трансферина и феритина в серума без пункционно-биопсични данни за чернодробна сидероза.

Диференциалната диагноза при цирози в терминален стадий с повишено серумно желязо е трудна, тъй като е възможно чернодробният железен индекс да бъде по-висок от 1,9 и хистологично да се установят железни отлагания без да има ИХХ. Още по-затруднена е диференциалната диагноза, когато чернодробната биопсия е противоположна (коагулационни нарушения, тромбоцитопения). Генетични изследвания за доказване на ИХХ засега у нас не се извършват.

Лечение на ИХХ.

Масивните кръвопускания са основната терапия при ИХХ. При новодиагностицираните болни се пускат по 500ml веднъж (или дори 2 пъти) седмично в продължение на 1 до 2 години. При едно кръвопускане се изчерпват около 250mg желязо. Ежеседмичното им извършване се прекратява след достигане съответното трайно снижение на някой от следните показатели: хемоглобин - под 110g/l, хематокрит - под 0,35, феритин - под 20ng/ml. След това се преминава на поддържащо лечение, състоящо се в няколко кръвопускания годишно. Броят им се определя от стойностите на фенотипните показатели при ИХХ в серума - желязо, насищане на трансферина и феритин. Те трябва да се поддържат в референтни (а още по-добре в долногранични) стойности. Кръвопусканията се извършват във вътрешното отделение на регионалната МБАЛ. За да се избегне рискът от анемия, хипоалбуминемия и хипотензивни прояви, необходимо е да се изготви карта за предварителни изследвания при системно лечение с кръвопускане. В приложение е представен образец от такава карта. При невъзможност да се изследват някой от показателите на тази карта болният се насочва към университетска гастроентерологична клиника.

Прогнозата при започващо лечение на ИХХ зависи от степента на развитие на чернодробната фиброза. При болни без значителна фиброза лечението с кръвопускания води практически до нормална продължителност на живота. Ако няма противопоказания (анемия, хипоалбуминемия, асцит), кръвопусканията се прилагат и при оформена вече цироза. Тогава нейното развитие се забавя. При варици на хранопровода се наблюдава намаление на техния размер и по-рядко кървене.

Кръвопусканията водят до подобряване и на диабета, особено, ако той още не е инсулинозависим. Благоприятно се повлиява и кардиомиопатията, особено, ако дилатацията не е трайно оформена.

Артритът, сексуалните нарушения и тиреоидните аномалии не се подобряват от кръвопусканията.

При противопоказания за кръвопускания (анемия, хипоалбуминемия) се провежда лечение с **Desferal**. Той се прилага като продължителни, 10-12 часови подкожни вливания с инфузионна помпа в дневна доза 20-50 mg/kg. Възможни са локални възпаления на мястото на инфузиите, ототоксичност, ретинотоксичност и развитие на катаракта.

Лицата с ИХХ, особено тези с цироза, трябва системно да се подлагат на ехографски контрол (или да се изследва α -фетопротеинът) с оглед ранното откриване на първичен чернодробен рак.

Диабетът, кардиомиопатията, полиартритът и сексуалните нарушения, в зависимост от тяхната изразеност, се лекуват със стандартните за тях терапии.

Информация за болните и поведение при техните роднини-генни носители.

На болните трябва да се обясни същността на заболяването и необходимостта от системни кръвопускания, вкл. тяхната безвредност. Трябва да се осъществи ранното откриване на заболяването у тези от децата им, които са генни носители. Тъй като засега генетични изследвания за ИХХ у нас не се извършват, нужно е да се проследяват системно фенотипните серумни показатели - желязо, насищане на трансферина и феритин. При съответни отклонения трябва да се извърши чернодробна биопсия. Дори при начални цироза и фиброза се провежда лечение с кръвопускания.

КАРТА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ С КРЪВОПУСКАНИЯ

1. Необходими показатели и минималните им стойности, позволяващи започване на системно лечение с кръвопускания:

Показатели	Минимална стойност
Артериално налягане	14,6 kPa (=110mm живак) систолно
Хемоглобин	120 g/l
Еритроцити	$4,0 \times 10^{12}/l$
MCV	80 fl
Левкоцити	$3,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$100 \times 10^9/l$
Серумно желязо	10,2 mmol - мъже и 9,2 mmol - жени
Насищане трансферин	20 %
Серумен албумин	35 g/l

Забележка: По-ниски от горепосочените стойности на хемоглобина, еритроцитите и MCV при лица със сигурно доказана хетерозиготна β -таласемия не са противопоказание за започване на лечение с кръвопускания, ако то е необходимо.

2. Проследявани показатели в хода на лечението със системни кръвопускания.

· При всички болни непосредствено преди всяко кръвопускане се измерва артериалното налягане. Минималната стойност, позволяваща кръвопускане е 14,6 kPa (=110mm живак) систолично. При понижение се поставя подкожно Effortil или друг аналептик, за да се достигне горната стойност. При по-изразена хипотензия кръвопускането се отлага за няколко дни, през които се назначава съответна терапия с аналептици.

· При долногранични стойности на някои от лабораторните показатели, установени преди започване на лечението, наложително е контролирането им 1-2 дни преди всяко кръвопускане. При всички болни показателите в т.1 се контролират през 4-6 кръвопускания. В хода на лечението е допустимо извършването на кръвопускане при следните стойности:

Показател	Минимална стойност
Хемоглобин	110 g/l
Еритроцити	$3,8 \times 10^{12}/l$
Левкоцити	$3,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$80 \times 10^9/l$
Серумно желязо	10 mmol за мъже и 9 mmol за жени
Насищане на трансферина	15 %
Серумен албумин	34 g/l

JOURNAL OF HEPATOLOGY

**EASL Clinical Practice Guidelines:
HFE Hemochromatosis**

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

Didier Samuel

CO-EDITORS

Christopher Day, Peter R. Galle

ASSOCIATE EDITORS

Richard Moreau, France
Paolo Angeli, Italy
Marina Berenguer, Spain
Thomas Baumert, France
Jean-François Dufour, Switzerland
Ira Jacobson, USA
Rajiv Jalan, UK
Yun-Fan Liaw, Taiwan
Ansgar Lohse, Germany
Derek A. Mann, UK
Philippe Mathurin, France
Vincenzo Mazzaferro, Italy
Jörg Petersen, Germany
Robert S. Schwabe, USA
Stefan Zeuzem, Germany
Jessica Zucman-Rossi, France

SPECIAL SECTION EDITORS

Focus

Daniel Shouval, Israel

Hepatology snapshot

Massimo Leviero, Italy

Controversies in Hepatology

Graeme Alexander, UK

Frontiers in Liver Transplantation

Marina Berenguer, Spain

International Hepatology

Patrick Marcellin, France

Josep Llovet, USA

Detlef Schuppan, USA

Clinical Application of Basic Science

David Adams, UK

STATISTICAL CONSULTANT

Raphael Porcher, France

EDITORS EMERITUS

Dame Sheila Sherlock, Founding Editor (1918–2001)

Jean-Pierre Benhamou, France (1927–2008)

Gustav Paumgartner, Germany

Juan Rodés, Spain

Massimo Colombo, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Sonia Guimil

EDITORIAL ASSISTANTS

Adam Swetloff, Simona Negrini

EASL Office

JOURNAL OF HEPATOLOGY EDITORIAL OFFICE

7 rue des Battoirs

1205 Geneva, Switzerland

Tel: +41 (22) 807 03 65

Fax: +41 (22) 510 24 00

e-mail: jhepatology@easloffice.eu

EDITORIAL BOARD

Abraldes, Juan, Spain
Alberti, Alfredo, Italy
Angulo, Paul, USA
Anstee, Quentin M, UK
Bedossa, Pierre, France
Berg, Thomas, Germany
Bertoletti, Antonio, Singapore
Beuers, Ulrich, Germany
Blum, Hubert E, Germany
Bronowicki, Jean-Pierre, France
Bruix, Jordi, Spain
Burra, Patrizia, Italy
Burroughs, Andrew, UK
Buti, Maria, Spain
Caldwell, Stephen, USA
Castéra, Laurent, France
Clavien, Pierre-Alain, Switzerland
Cortez-Pinto, Helena, Portugal
Craxi, Antonio, Italy
Dalekos, Georgios, Greece
Dandri, Maura, Germany
Dore, Greg, Australia
Duclos-Vallee, Jean-Charles, France
Duvoux, Christophe, France
Factor, Valentina, USA
Farrell, Geoff, Australia
Feldstein, Ariel, USA
Felipo, Vicente, Spain
Fickert, Peter, Austria
Forner, Alejandro, Spain
Forns, Xavier, Spain
Garcia-Pagan, Juan Carlos, Spain
Garcia-Tsao, Guadalupe, USA
Geier, Andreas, Germany
Ginès, Pere, Spain
Gores, Gregory, USA
Graziadei, Ivo, Austria
Gustot, Thierry, Belgium
Hadengue, Antoine, Switzerland
Heathcote, Jenny, Canada
Heim, Markus, Switzerland
Hoshida, Yujin, USA
Houghton, Michael, USA
Jaeschke, Hartmut, USA
Janssen, Harry LA, The Netherlands
Kadry, Zakiyah N, USA
Kaneko, Shuichi, Japan
Kao, Jia-Horng, Taiwan
Kaplowitz, Neil, USA
Karpen, Saul J, USA
Lampertico, Pietro, Italy
Lau, George K.K, China
Lebrec, Didier, France
Lencioni, Riccardo, Italy
Locarnini, Stephen, Australia
Lohmann, Volker, Germany
Lok, Anna, USA
Lüdde, Tom, Germany
Majno, Pietro, Switzerland
Mann, Jelena, UK
Manns, Michael P, Germany
Marchesini, Giulio, Italy
Marra, Fabio, Italy

Marschall, Hanns-Ulrich, Sweden
Mato, Jose, Spain
Merkel, Carlo, Italy
Mieli-Vergani, Giordina, UK
Moshage, Han, The Netherlands
Müllhaupt, Beat, Switzerland
Mutimer, David, UK
Negro, Francesco, Switzerland
Neuberger, James, UK
Oakley, Fiona, UK
Oben, Jude, USA
O'Grady, John, UK
Oude Elferink, Ronald, The Netherlands
Pageaux, Georges-Philippe, France
Parés, Albert, Spain
Patel, Keyur, USA
Pawlotsky, Jean-Michel, France
Perrillo, Robert, USA
Pianko, Stephen, Australia
Pietroangelo, Antonello, Italy
Pietschmann, Thomas, Germany
Porte, Robert J, The Netherlands
Prati, Daniele, Italy
Prieto, Jesus, Spain
Puoti, Massimo, Italy
Raimondo, Giovanni, Italy
Ratziu, Vlad, France
Rehermann, Barbara, USA
Renner, Eberhard, Canada
Rizzetto, Mario, Italy
Rogiers, Xavier, Germany
Rosenbaum, Jean, France
Roskams, Tania, Belgium
Rosmorduc, Olivier, France
Runyon, Bruce A, USA
Salerno, Francesco, Italy
Saliba, Faouzi, France
Sarrazin, Christoph, Germany
Sauerbruch, Tilman, Germany
Schwartz, Myron, USA
Spengler, Ulrich, Germany
Stickel, Felix, Switzerland
Stieger, Bruno, Switzerland
Strassburg, Christian P., Germany
Talal, Andrew, USA
Taylor Robinson, Simon, UK
Thimme, Robert, Germany
Thomas, David, USA
Tilg, Herbert, Austria
Tillmann, Hans, USA
Tong, Shuping, USA
Trautwein, Christian, Germany
Trinchet, Jean-Claude, France
Trotter, James F, USA
Valla, Dominique, France
Vergani, Diego, UK
Villanueva, Augusto, Spain
Wedemeyer, Heiner, Germany
Weiland, Ola, Sweden
Wiest, Reiner, Germany
Yeh, Chau-Ting, Taiwan
Zarsky, Jean-Pierre, France

EASL GOVERNING BOARD

SECRETARY GENERAL

Heiner Wedemeyer, Germany

VICE SECRETARY

Mark R. Thursz, UK

TREASURER

Mauro Bernardi, Italy

SCIENTIFIC COMMITTEE

Ramon Bataller, Spain

Fabio Marra, Italy

Darius Moradpour, Switzerland

Tania Roskams, Belgium

Rifaat Safadi, Israel

EDUCATIONAL COUNSELLORS

Peter L.M. Jansen, The Netherlands

Fabien Zoullin, France



EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

JOURNAL OF **HEPATOLOGY**

EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis

ELSEVIER

Applications for membership of EASL, together with a letter of reference, should be sent to EASL office, 7 rue des Batoirs, CH 1205, Geneva, Switzerland.

Tel.: +41 22 807 03 60; fax: +41 22 328 07 24; e-mail: easloffice@easloffice.eu

Important notice to authors: The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the *Journal of Hepatology*. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic databases and the like or reproduced photographically without the prior written permission of *Journal of Hepatology*.

Publication information: *Journal of Hepatology* (ISSN 0168-8278). For 2010, volumes 52–53 are scheduled for publication. Subscription prices are available upon request from the Publisher or from the Regional Sales Office nearest you or from this journal's website (<http://www.elsevier.com/locate/jhep>). Further information is available on this journal and other Elsevier products through Elsevier's website: (<http://www.elsevier.com>). Subscriptions are accepted on a prepaid basis only and are entered on a calendar year basis. Issues are sent by standard mail (surface within Europe, air delivery outside Europe). Priority rates are available upon request. Claims for missing issues should be made within six months of the date of dispatch.

USA mailing notice: *Journal of Hepatology* (ISSN 0168-8278) is published monthly by Elsevier B.V. (Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands). Periodical postage paid at Rahway NJ and additional mailing offices.

USA POSTMASTER: Send change of address: *Journal of Hepatology*, Elsevier, 6277 Sea Harbor Drive, Orlando, FL 32887–4800.

AIRFREIGHT AND MAILING in USA by Mercury International Limited, 365, Blair Road, Avenel, NJ 07001.

Orders, claims, and journal enquiries: please contact the Regional Sales Office nearest you:

Orlando: Elsevier, Customer Service Department, 6277 Sea Harbor Drive, Orlando, FL 32887-4800, USA; phone: (877) 8397126 [toll free within the USA]; (+1) (407) 5636022 [outside the USA]; fax: (+) (407) 3631354; e-mail: JournalCustomerService-usa@elsevier.com

Amsterdam: Elsevier, Customer Service Department, PO Box 211, 1000 AE Amsterdam, The Netherlands; phone: (+31) (20) 4853757; fax: (+31) (20) 4853432; e-mail: JournalsCustomerServiceEMEA@elsevier.com

Tokyo: Elsevier, Customer Service Department, 4F Higashi-Azabu, 1-Chome Bldg, 1-9-15 Higashi-Azabu, Minato-ku, Tokyo 106-0044, Japan; phone: (+81) (3) 5561 5037; fax: (+81) (3) 5561 5047; e-mail: JournalsCustomerServiceJapan@elsevier.com

Singapore: Elsevier, Customer Service Department, 3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519; phone: (+65) 63490222; fax: (+65) 67331510; e-mail: JournalsCustomerServiceAPAC@elsevier.com

Advertising information: Advertising orders and enquiries can be sent to: **USA, Canada and South America:** Mr Tino DeCarlo, Advertising Department, Elsevier Inc., 360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710, USA; phone: (+1) (212) 633 3815; fax: (+1) (212) 633 3820; e-mail: t.decarlo@elsevier.com. **Europe and ROW:** Sarah Jane Cahill, Pharma Solutions, Elsevier Ltd., 32 Jamestown Road, London NW1 7B; phone: (+44) 207 424 4538; fax: (+44) 207 424 4433; e-mail: s.cahill@elsevier.com

Author enquiries: For enquiries relating to the submission of articles (including electronic submission where available) please visit this journal's homepage at <http://www.elsevier.com/locate/jhep>. You can track accepted articles at <http://www.elsevier.com/trackarticle> and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed. Also accessible from here is information on copyright, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, will be provided by the publisher.

Funding body agreements and policies: Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without prior written permission of European Association for the Study of the liver (EASL), EASL office, 7 rue des Batoirs, CH 1205, Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 03 60; fax: +41 22 328 07 24; e-mail: easloffice@easloffice.eu

The publication of advertising in the Journal does not constitute any guarantee or endorsement by the EASL or Elsevier B.V., of the advertised product or services or of claims made by the advertiser. The publication of articles and other editorial material in the Journal was selected solely by EASL, but does not represent the policy, recommendations or endorsement by EASL.

No responsibility is assumed by EASL or Elsevier B.V., for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. Because of the rapid advances in the medical sciences, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication is not an endorsement of the value of the product or of the claims made by the manufacturer.

Special regulations for authors. Upon acceptance of an article by the journal, the author(s) will be asked to transfer copyright of the article to EASL, transfer will ensure the widest possible dissemination of information.

Special regulations for readers in the USA. This journal has been registered with the Copyright Clearance Center, Inc. Consent is given for copying of articles for personal or internal use, or for the personal use of specific clients. This consent is given on the condition that the copier pays through the Center the pre-copy fee stated in the code on the first page of each article for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the US Copyright Law. The appropriate fee should be forwarded with a copy of the first page of the article to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA. If no code appears in an article, the author has not given broad consent to copy and permission to copy must be obtained directly from the author. The fee indicated on the first page of an article in this issue will apply retroactively to all articles published in the journal, regardless of the year of publication. This consent does not extend to other kinds of copying, such as for general distribution, resale, advertising and promotion purposes, or for creating new collective works. Special written permission must be obtained from EASL for such copying.

Copyright © 2010 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

∞ The paper used in this publication meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).

Printed by Ten Brink, the Netherlands

EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis

European Association for the Study of the Liver*

Preamble

Iron overload in humans is associated with a variety of genetic and acquired conditions. Of these, HFE hemochromatosis (HFE-HC) is by far the most frequent and most well-defined inherited cause when considering epidemiological aspects and risks for iron-related morbidity and mortality. The majority of patients with HFE-HC are homozygotes for the C282Y polymorphism [1]. Without therapeutic intervention, there is a risk that iron overload will occur, with the potential for tissue damage and disease. While a specific genetic test now allows for the diagnosis of HFE-HC, the uncertainty in defining cases and disease burden, as well as the low phenotypic penetrance of C282Y homozygosity poses a number of clinical problems in the management of patients with HC. This Clinical Practice Guideline will therefore focus on HFE-HC, while rarer forms of genetic iron overload recently attributed to pathogenic mutations of transferrin receptor 2, (TFR2), hepcidin (HAMP), hemojuvelin (HJV), or to a sub-type of ferroportin (FPN) mutations, on which limited and sparse clinical and epidemiologic data are available, will not be discussed. We have developed recommendations for the screening, diagnosis, and management of HFE-HC.

Introduction

This Clinical Practice Guideline (CPG) has been developed to assist physicians and other healthcare providers as well as patients and interested individuals in the clinical decision making process for HFE-HC. The goal is to describe a number of generally accepted approaches for the diagnosis, prevention, and treatment of HFE-HC. To do so, four clinically relevant questions were developed and addressed:

- (1) What is the prevalence of C282Y homozygosity?
- (2) What is the penetrance of C282Y homozygosity?
- (3) How should HFE-HC be diagnosed?
- (4) How should HFE-HC be managed?

Each question has guided a systematic literature review in the Medline (PubMed version), Embase (Dialog version), and the Cochrane Library databases from 1966 through March 2009. The study selection was based on specific inclusion and exclusion criteria (Table 1). The quality of reported evidence has been graded according to the Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation system (GRADE) [2–6]. The GRADE system classifies recommendations as strong or weak, according to the balance of the benefits and downsides (harms, burden, and cost) after considering the quality of evidence (Table 2). The quality of evidence reflects the confidence in estimates of the

true effects of an intervention, and the system classifies quality of evidence as high, moderate, low, or very low according to factors that include the study methodology, the consistency and precision of the results, and the directness of the evidence [2–6]. Every recommendation in this CPG is followed by its GRADE classification in parentheses.

What is the prevalence of C282Y homozygosity?

The prevalence of HFE gene polymorphisms in the general population

The frequency of HC-associated HFE gene polymorphisms in the general population was determined in 36 screening studies, which fulfilled the inclusion criteria (Table 3). The allelic frequency of C282Y was 6.2% in a pooled cohort of 127,613 individuals included in the individual patient meta-analysis from these 36 studies (Table 3).

From this allelic frequency for C282Y, a genotype frequency of 0.38% or 1 in 260 for C282Y homozygosity can be calculated from the Hardy–Weinberg equation. The reported frequency of C282Y homozygosity is 0.41%, which is significantly higher than the expected frequency. This probably reflects a publication or ascertainment bias.

Significant variations in frequencies of the C282Y allele between different geographic regions across Europe have been reported with frequencies ranging from 12.5% in Ireland to 0% in Southern Europe (Fig. 1).

In addition to C282Y, which is also known as the ‘major’ HFE-associated polymorphism, H63D, considered to be the ‘minor’ HFE polymorphism, has been found more frequently in HC patients than in the control population. The frequency of the H63D polymorphism shows less geographic variation, with an average allelic frequency of 14.0% from pooled data (23,733 of 170,066 alleles). An additional HFE polymorphism is S65C, which can be associated with excess iron when inherited *in trans* with C282Y on the other parental allele. The allelic frequency of this polymorphism is ~0.5% and appears to be higher in Brittany, France.

The prevalence of homozygosity for C282Y in the HFE gene in clinically recognized hemochromatosis

The prevalence of C282Y homozygosity in clinically recognized individuals with iron overload was assessed in a meta-analysis including 32 studies with a total of 2802 hemochromatosis patients of European ancestry (Table 4). This analysis of pooled data shows that 80.6% (2260 of 2802) of HC patients are homozygous for the C282Y polymorphism in the HFE gene. Compound heterozygosity for C282Y and H63D was found in 5.3% of HC patients (114 of 2117, Table 4). In the control groups, which were reported in 21 of the 32 studies, the frequency of C282Y homozygosity was 0.6% (30 of 4913 control individuals)

* Correspondence: EASL Office, 7 rue des Barroirs, CH-1205 Geneva, Switzerland.
Tel: +41 22 807 0365; fax: +41 22 328 0724.
E-mail address: easl@easloffice.eu



Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the literature search.

Inclusion and exclusion criteria for searching references

Inclusion criteria

1. Populations: adults age >18 y, population applicable to Europe, North America, Australia, New Zealand, screening population with elevated iron measures, asymptomatic iron overload, or HFE C282Y homozygosity (all ages were included for questions on C282Y prevalence)
2. Disease: symptomatic (liver fibrosis, cirrhosis, hepatic failure, hepatocellular carcinoma, diabetes mellitus, cardiomyopathy, or arthropathy hypogonadism, attributable to iron overload) or asymptomatic with or without C282Y homozygosity
3. Design:
 - a. Questions on prevalence: cohort or cross-sectional studies (also studies in newborns)
 - b. Questions on burden, natural history, penetrance: cross-sectional and longitudinal cohort studies
 - c. Questions on therapeutics: RCTs and large case series
4. Outcomes: incidence, severity, or progression of clinical hemochromatosis or iron measures, nonspecific symptoms (for questions on therapy)

Exclusion criteria:

1. Nonhuman study
2. Non-English-language
3. Age: <18 y unless adult data are analyzed separately
4. Design: Case-series with <15 patients, editorial, review, letter, congress abstract (except research letters)
5. For questions on epidemiology and diagnosis: does not include HFE genotyping
6. Does not report relevant prevalence or risk factors (for questions on prevalence-penetrance), does not report relevant outcomes (for questions on therapy)
7. Not phlebotomy treatment (for questions on therapy)

Table 2. Quality of evidence and strength of recommendations according to GRADE.

	Example	Note	Symbol
Quality of Evidence			
High	Randomized trials that show consistent results, or observational studies with very large treatment effects	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate	Randomized trials with methodological limitations, or observational studies with large effect	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low and very Low	Observational studies without exceptional strengths, or randomized trials with very serious limitations; unsystematic clinical observations (e.g., case reports and case series; expert opinions) as evidence of very-low-quality evidence	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is very uncertain	C
Strength of recommendations*			
Strong	Defined as being 'confident that adherence to the recommendation will do more good than harm or that the net benefits are worth the costs'		1
Weak	Defined as being 'uncertain that adherence to the recommendation will do more good than harm OR that the net benefits are worth the costs.'	The uncertainty associated with weak recommendations follows either from poor-quality evidence, or from closely balanced benefits versus downsides.	2

*Factors that affect the strength of a recommendation are: (a) quality of evidence, (b) uncertainty about the balance between desirable and undesirable effect; (c) uncertainty or variability in values and preferences; (d) uncertainty about whether the intervention represents a wise use of resources (see refs. [2-6]).

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Table 3. Prevalence of the common HFE polymorphisms C282Y and H63D in the general population.

Authors	Ref.	Country – Population	Individuals screened	Allele frequency for	
				c.845 C>A (Y282)	c.187 C>G (H63)
Beckman et al. (1997)	[7]	Mordvinia	85	0.0176	
		Finland	173	0.052	
		Sweden – Saamis	151	0.0199	
		Sweden – Saamis	206	0.0752	
Merryweather-Clarke et al. (1997)	[8]	UK	368	0.060	0.12
		Ireland	45	0.1	0.189
		Iceland	90	0.067	0.106
		Norway	94	0.074	0.112
		Former USSR	154	0.010	0.104
		Finland	38	0	0.118
		Denmark	37	0.095	0.22
		Netherlands	39	0.026	0.295
		Germany	115	0.039	0.148
		Ashkenazi	35	0	0.086
		Italy	91	0.005	0.126
		Greece	196	0.013	0.135
		Turkey	70	0	0.136
Spain	78	0.032	0.263		
Datz et al. (1998)	[9]	Austria	271	0.041	0.258
Burt et al. (1998)	[10]	New Zealand of European ancestry	1064	0.070	0.144
Jouanolle et al. (1998)	[11]	France – Brittany	1000	0.065	
Merryweather-Clarke et al. (1999)	[12]	Scandinavia	837	0.051	0.173
Distante et al. (1999)	[13]	Norway	505	0.078	0.229
Olynyk et al. (1999)	[14]	Australia	3011	0.0757	
Marshall et al. (1999)	[15]	USA – non-Hispanic whites	100	0.05	0.24
Beutler et al. (2000)	[16]	USA – whites	7620	0.064	0.154002625
Steinberg et al. (2001)	[17]	USA – non-Hispanic whites	2016	0.0637	0.153769841
Andrikovics et al. (2001)	[18]	Hungarian blood donors	996	0.034	0.014
Pozzato et al. (2001)	[19]	Italy – Celtic populations	149	0.03691	0.144295302
Byrnes et al. (2001)	[20]	Ireland	800	0.1275	0.171875
Beutler et al. (2002)	[21]	USA – non-Hispanic whites	30,672	0.0622	
Cuix et al. (2002)	[22]	Spain – Balearic Islands	665	0.0203	0.201503759
Deugnier et al. (2002)	[23]	France	9396	0.07636228	
Cimburova et al. (2002)	[24]	Czech Republic	254	0.03937008	0.142
Van Aken et al. (2002)	[25]	Netherlands	1213	0.06141797	
Phatak et al. (2002)	[26]	USA	3227	0.0507	0.1512
Jones et al. (2002)	[27]	UK	159	0.085	0.173
Candore et al. (2002)	[28]	Italy – five regions	578	0.025	0.147
Salvioni et al. (2003)	[29]	Italy – North	606	0.0470297	0.143564356
Papazoglou et al. (2003)	[30]	Greece	264	0	0.089015152
Sanchez et al. (2003)	[31]	Spain	5370	0.03156425	0.208007449
Mariani et al. (2003)	[32]	Italy – North	1132	0.032	0.134
Altes et al. (2004)	[33]	Spain – Catalonia	1043	0.0282838	0.19894535
Adams et al. (2005)	[34]	USA – whites	44,082	0.06825915	0.153157751
Barry et al. (2005)	[35]	USA – non-Hispanic whites	3532	0.057	0.14
Meier et al. (2005)	[36]	Germany	709	0.044	

continued on next page

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

Table 3 (continued)

Authors	Ref.	Country – Population	Individuals screened	Allele frequency for	
				c.845 C>A (Y282)	c.187 C>G (D63)
Matas et al. (2006)	[37]	Jewish populations – Chuetas	255	0.00784314	0.123529412
Hoppe et al. (2006)	[38]	USA – non-Hispanic whites	991	0.05499495	0.134207871
Aranda et al. (2007)	[39]	Spain – Northeastern	812	0.03140394	0.219211823
Terzic et al. (2006)	[40]	Bosnia and Herzegovina	200	0.0225	0.115
Floreani et al. (2007)	[41]	Italy – Central	502	0.0189243	0.148406375
Raszeja-Wyszomirska et al. (2008)	[42]	Poland – Northwestern	1517	0.04416612	0.154251813

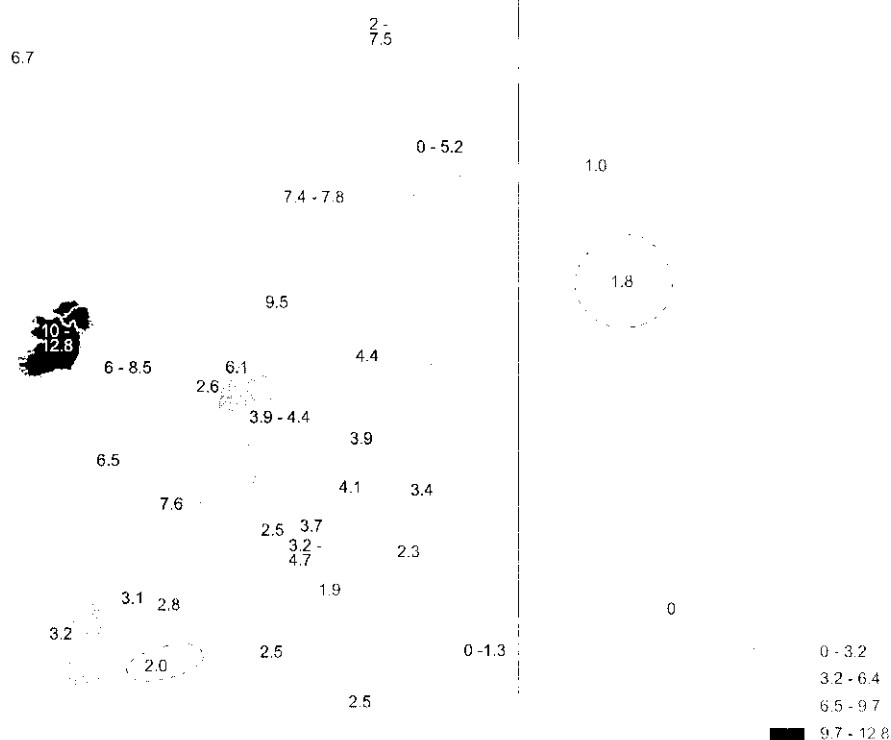


Fig. 1. Frequency of the C282Y allele in different European regions. (For detailed information see Table 3.)

and compound heterozygosity was present in 1.3% (43 of 3190 of the control population).

Hence, 19.4% of clinically characterized HC patients have the disease in the absence of C282Y homozygosity. Although compound heterozygosity (H63D/C282Y) appears to be disease associated, in such individuals with suspected iron overload, cofactors should be considered as a cause [72–74].

The prevalence of HFE genotypes in selected patient groups

Fatigue

To date, there are only cross-sectional or case-control studies investigating the prevalence of C282Y homozygosity in patients

with fatigue or chronic fatigue syndrome [75–77]. None of the three studies found the prevalence of C282Y homozygosity to be increased.

Arthralgia

Most available studies investigated the prevalence of C282Y mutations in patients with inflammatory arthritis [78–80]; there are few studies in patients with non-inflammatory arthralgia or chondrocalcinosis [75,81]. In the majority of studies of patients with undifferentiated osteoarthritis the prevalence of C282Y homozygosity did not exceed that of the control population [3,80]. In patients with osteoarthritis in the 2nd and 3rd metacarpophalangeal joints, higher allele

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Table 4. Prevalence of C282Y homozygosity and C282Y/H63D compound heterozygosity in clinically recognized hemochromatosis.

Authors	Ref.	Study population	Prevalence of HLA/HFE among clinical hemochromatosis cases			
			No. of cases	C282Y homozygote	C282Y/H63D compound heterozygote	Wild type both alleles
Feder et al. (1996)	[1]	USA - Multicenter	187	148		21
Jazwinska et al. (1996)	[43]	Australia	112	112	0	
Jouanolle et al. (1996)	[44]	France	65	65	3	0
Beutler et al. (1996)	[45]	USA - European origin	147	121		
Borot et al. (1997)	[46]	France - Toulouse	94	68	4	18
Carella et al. (1997)	[47]	Italy - Northern	75	48	5	
Datz et al. (1998)	[9]	Austria	40	31		
Willis et al. (1997)	[48]	UK - Eastern England	18	18		
The UK Haemochromatosis Consortium (1997)	[49]	UK - Consortium	115	105		5
Press et al. (1998)	[50]	USA - Portland	37	12		
Cardoso et al. (1998)	[51]	Sweden	87	80	3	1
Sanchez et al. (1998)	[52]	Spain	31	27	2	1
Ryan et al. (1998)	[53]	Ireland	60	56	1	2
Nielsen et al. (1998)	[54]	Germany - Northern	92	87	4	
Murphy et al. (1998)	[55]	Ireland	30	27		
Mura, et al. (1999)	[56]	France - Brittany	711	570	40	35
Brissot et al. (1999)	[57]	France - Northwest	217	209	4	2
Bacon et al. (1999)	[58]	USA	66	60	2	
Brandhagen et al. (2000)	[59]	USA - Liver transplant recipients	5	4		
Rivard et al. (2000)	[60]	Canada - Quebec	32	14	3	8
Papanikolaou et al. (2000)	[61]	Greece	10	3		5
Guix et al. (2000)	[62]	Spain - Balearic Islands	14	13		
Brandhagen et al. (2000)	[63]	USA	82	70		2
Sham et al. (2000)	[64]	USA - Minnesota	123	74	15	6
Van Vlierberghe et al. (2000)	[65]	Belgium - Flemish	49	46	2	1
Bell et al. (2000)	[66]	Norway	120	92	3	
Hellerbrand et al. (2001)	[67]	Germany - Southern	36	26	3	2
de Juan et al. (2001)	[68]	Spain - Basque population	35	20	4	2
Guix et al. (2002)	[22]	Spain - Balearic Islands	30	27	2	0
De Marco et al. (2004)	[69]	Italy - Southern	46	9	10	11
Bauduer et al. (2005)	[70]	France - Basque population	15	8	2	
Cukjati et al. (2007)	[71]	Slovenia	21	10	2	2

frequencies of the HFE-polymorphisms (C282Y and H63D) were found, although this was not accompanied by an increased frequency of C282Y homozygotes [82,83]. A higher prevalence of C282Y homozygosity was only found in patients with well-characterized chondrocalcinosis [81].

Diabetes

Association of the C282Y polymorphism with diabetes mellitus has been mainly evaluated in patients with type 2 diabetes mellitus in cross-sectional and case-control studies [84-95]. Apart from one exception, no association between type 2 diabetes and C282Y homozygosity was found [75]. A higher prevalence of the C282Y allele was found in proliferative diabetic retinopathy and nephropathy complicating type 2 diabetes [96], although the frequency of C282Y homozygosity was not

increased. The prevalence of C282Y homozygotes in patients with type 1 diabetes mellitus has been addressed in only one study where a significantly higher rate of C282Y homozygotes was detected (odds ratio 4.6; prevalence 1.26%) [97].

Liver disease

There are a limited number of studies reporting C282Y-homozygosity in unselected patients with liver disease [98-100]. Three to 5.3% of patients were C282Y-homozygous, which is about 10-fold higher than the reported prevalence in the general population. The prevalence of C282Y homozygosity increased to 7.7% if patients were selected on the basis of a transferrin saturation of >45% [98].

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

Hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a recognized complication of HFE-HC. Nevertheless few studies have analyzed the frequency of C282Y homozygosity in patients with HCC and these are limited with respect to their size [101–106]. The etiology of HCC differed significantly between the studies. Patients with clinical HC were specifically excluded in one study [103]. Subgroup analysis for gender specific prevalence and different etiologies were statistically underpowered. However, three studies in HCC reported a frequency of C282Y-homozygotes of 5.5–10% [101,102,106] and three further studies found an increased prevalence of C282Y heterozygosity [103,105,107]. Only one study [104] did not find an association between HCC and the C282Y-polymorphism.

Hair loss, hyperpigmentation, amenorrhea, loss of libido

There were no hits according to the search criteria.

Porphyria cutanea tarda

The prevalence of C282Y homozygosity among patients with porphyria cutanea tarda (PCT) was found to be increased significantly compared with control populations, ranging from 9% to 17% in several studies [108–124]. No association between PCT and the C282Y polymorphism was found in Italian patients [125]. The association between PCT and the common HFE gene polymorphisms C282Y and H63D is illustrated by a recent meta-analysis, where the odds ratios for PCT were 48 (24–95) in C282Y homozygotes, and 8.1 (3.9–17) in C282Y/H63D compound heterozygotes [126].

The prevalence of C282Y homozygosity in individuals with biochemical iron abnormalities

There is considerable variation in the cut-off of ferritin and transferrin saturation used for genetic screening of hereditary hemochromatosis (HH).

Serum ferritin

The prevalence of elevated ferritin varies between 4 and 41% in healthy populations depending on the cut-off and the screening setting (Table 5) [10,13,14,23,84]. The positive predictive value of an elevated ferritin for detection of C282Y-homozygotes was 1.6% to 17.6% (Table 5). The frequency of a ferritin concentration above 1000 µg/L was 0.2% to 1.3% in non-selected populations [34,133].

Transferrin saturation

Elevated transferrin saturation was found in 1.2% to 7% of screened individuals in unselected populations [10,13,14,23,129–131] (Table 5). The positive predictive value of elevated transferrin saturation for the detection of C282Y-homozygotes was 4.3% to 21.7% (Table 5).

What is the penetrance of C282Y homozygosity?

Differences in inclusion criteria and in the definition of biochemical and disease penetrance have produced a range of estimates for the penetrance of C282Y homozygosity. The disease penetrance of C282Y homozygosity was 13.5% (95% confidence interval 13.4–13.6%) when 19 studies were included in the meta-analysis and the results of individual studies weighted on the inverse variance of the results of the individual study (Fig. 2) [134,135].

Excess iron

Although the majority of C282Y homozygotes may have a raised serum ferritin and transferrin saturation, this cannot be relied upon as secure evidence of iron overload. An individual patient data meta-analysis including 1382 C282Y homozygous individuals reported in 16 studies showed that 26% of females and 32% of males have increased serum ferritin concentrations (>200 µg/L for females and >300 µg/L in males) (Table 6). The prevalence of excess tissue iron (>25 µmoles/g liver tissue or increased siderosis score) in 626 C282Y homozygotes who underwent liver biopsy was 52% in females and 75% in males as reported in 13 studies. The higher penetrance of tissue iron overload is due to the selection of patients for liver biopsy, which is more likely to be carried out in patients with clinical or biochemical evidence of iron overload.

When all 1382 patients with reported iron parameters were included in the meta-analysis, the penetrance of excess liver iron was then 19% for females and 42% for males.

Clinical penetrance and progression

Disease penetrance based on symptoms (e.g. fatigue, arthralgia) is difficult to assess due to the non-specific nature and high frequency of such symptoms in control populations [21].

Disease penetrance based on hepatic histology has been studied but is biased by the fact that liver biopsy is usually reserved for patients with a high pre-test likelihood for liver damage. However, these studies give an estimate of disease expression in C282Y homozygotes. Elevated liver enzymes were found in 30% of males in one study [142]. Liver fibrosis was present in 18% of males and 5% in females homozygous for C282Y; cirrhosis was present in 6% of males and 2% of females [66,144]. A recent meta-analysis concludes that 10% to 33% of C282Y homozygotes eventually would develop hemochromatosis-associated morbidity [147].

Penetrance is generally higher in male than in female C282Y homozygotes. C282Y homozygotes identified during family screening have a higher risk of expressing the disease (32–35%) when compared with C282Y homozygotes identified during population based studies (27–29%).

Three longitudinal (population screening) studies are available and show disease progression in only a minority of C282Y homozygotes [140,141,146]. Available data suggest that up to 38% to 50% of C282Y homozygotes may develop iron overload, with (as already stated) 10% to 33% eventually developing hemochromatosis-associated morbidity [147]. The proportion of C282Y homozygotes with iron overload-related disease is substantially higher for men than for women (28% vs. 1%) [146].

The prevalence and predictive value of abnormal serum iron indices for C282Y homozygosity in an unselected population

Serum iron studies are usually used as the first screening test when hemochromatosis is suspected. The predictive value of screening for serum iron parameters in the general population is highlighted by two studies [131,145].

The prevalence of persistently increased serum transferrin saturation upon repeated testing was 1% (622 of over 60,000). Of these individuals ~50% also had hyperferritinemia (342 of 622). Homozygosity for C282Y could be detected in ~90% of men and ~75% of women with a persistently elevated transferrin saturation and increased serum ferritin. From a cross-sectional

Table 5. Prevalence of C282Y homozygosity in patients with elevated serum ferritin and transferrin saturation.

Authors	Ref.	Study population	Prevalence of C282Y homozygotes among patients with elevated serum ferritin		Prevalence of C282Y homozygotes among patients with elevated transferrin saturation (TS)		Comments
			Prevalence of elevated serum ferritin	Prevalence of C282Y	Prevalence of TS elevation	Prevalence of C282Y	
Deugnier et al.	[23]	Cross-sectional, n = 9396 ^{c,m}	76 of 981 (7.5%)	21 of 76 (17.6%)	70 of 993 (7%)	26 of 70 (18%)	Health care, young patients; ferritin available for a subgroup only
Ojnyk et al.	[14]	Cross-sectional, n = 3011; ^{f,n}	405 of 3011 (13.5%)	8 of 405 (2%)	202 of 3011 (6.7%)	15 of 202 (7.4%)	Patient selection included persistently elevated TS (45% or higher) or homozygosity for the C282Y mutation
Burt et al.	[10]	Cross-sectional, n = 1064 ^{s,l}	42 of 1040 (4.0%)	2 of 42 (4.8%)	46 of 1040 (4.4%)	5 of 46 (10.9%)	Voters
Distante et al.	[13]	Cross-sectional, n = 505 ^{b,l}	23 of 505 (4.6%)	2 of 23 (8.7%)	25 of 505 pts (5%)	2 of 25 (8%)	Health care
McDonnell et al.	[127]	Cross-sectional, n = 1450 ^o	No data	No data	60 of 1640 (3.7%)	13 of 60 (21.7%)	HMO employees; only data for TS
Delatycki et al.	[128]	Cross-sectional, n = 11,307	No data	No data	No data	No data	2 of 47 pts (biopsy in 6 pts) had precirrhotic fibrosis
Adams et al.	[129]	Cross-sectional, n = 5211 ^p	No data	No data	60 of 5211 (1.2%) 150 of 5211 (2.9%) 278 of 5211 (5.3%)	4 of 60 (6.7%) 9 of 150 (6%) 12 of 278 (4.3%)	Blood donors
Adams et al.	[34]	Cross-sectional, n = 99,711 ^{a,q}	No data	No data	No data	No data	HEIRS study
Beutler et al.	[16]	Cross-sectional, n = 9650 ^{b,r}	No data	No data	67% of males, 39% of females 80% of males, 50% of females		
Barton et al.	[130]	Cross-sectional, n = 43,453 caucasian ^{d,t}	9299 whites (21.4%)	147 of 9299 (1.6%)	2976 of 43,453 (6.8%)	166 of 2976 (5.6%)	
Asberg et al.	[131]	Cross-sectional, n = 65,238 ^m	No data	No data	2.7% of males, 2.5% of females	269 of 1698 (15.8%)	
Gordleuk et al.	[132]	Cross-sectional, n = 101,168 ^r	2253 of 101,168 (2.2%)		2253 of 101,168 (2.2%)	155 of 2253 (6.9%)	Primary care combination of TS and ferritin

Ferritin [µg/L] cutoffs: ^a >300 males and postmenopausal females, >200 females, ^b >250 males and >200 females, ^c >300 males and >200 females, ^d >250 males and >200 females, ^e >280 males >130 females, ^f >300 males and females, ^g >428 males >302 females, ^h >200 males and females, ⁱ 95th percentile
Transferrin saturation [%] cutoff: ^k >55; males >45; females, ^l >50, ^m >55; males and >50; females, ⁿ >45, ^o >55; males, >60; females, ^p >54 or >49 or >45, ^q >55; males >45; females, ^r >50 overall >45 overall.

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

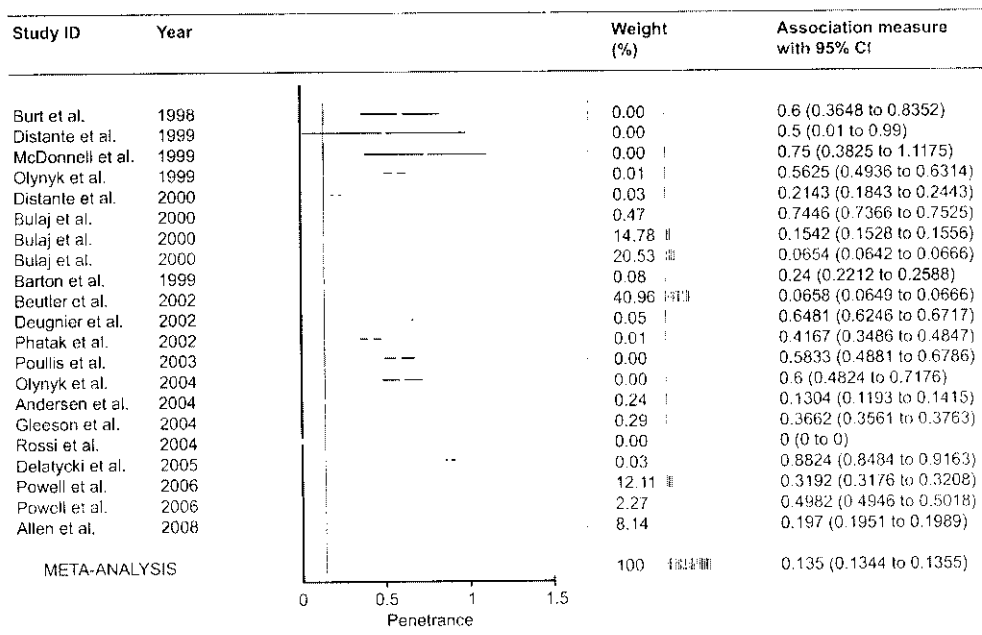


Fig. 2. Forest plot of studies on the penetrance of hemochromatosis. Studies are weighted on the inverse of the confidence interval. (For detailed information see Table 6.)

point of view, the disease penetrance of the C282Y/C282Y genotype in this study cohort, defined as the prevalence of liver cirrhosis, was ~5.0% in men and <0.5% in women [145].

Recommendations for genetic testing:

General population:

- Genetic screening for HFE-HC is not recommended, because disease penetrance is low and only in few C282Y homozygotes will iron overload progress (1 B).

Patient populations:

- HFE testing should be considered in patients with unexplained chronic liver disease pre-selected for increased transferrin saturation (1 C).
- HFE testing could be considered in patients with:
 - porphyria cutanea tarda (1 B).
 - well-defined chondrocalcinosis (2 C).
 - hepatocellular carcinoma (2 C).
 - type 1 diabetes (2 C).
- HFE testing is not recommended in patients with
 - unexplained arthritis or arthralgia (1 C).
 - Type 2 diabetes (1 B).

How should HFE-HC be diagnosed?

The EASL CPG panel agreed on the following case definition for diagnosis of HFE-HC:

C282Y homozygosity and increased body iron stores with or without clinical symptoms.

The following section will address the genetic tests and tools for assessing body iron stores.

Genetic testing – Methodology

C282Y homozygosity is required for the diagnosis of HFE-HC, when iron stores are increased (see diagnostic algorithms). Any

other HFE genotype must be interpreted with caution. The available methods are reported in Table 7. The intronic variant c.892+48 G>A may complicate amplification refractory mutation system (ARMS) – PCR for genetic testing [183]. The common S65C polymorphism may complicate interpretation of real-time PCR and melting curve analysis tests [184]. Finally, *in cis* inheritance of rare genetic variants [185] must be considered when gene tests are interpreted.

Sequencing of the HFE gene in C282Y heterozygotes presenting with a phenotype compatible with hemochromatosis has revealed the existence of other rare HFE mutations. Among these, the S65C mutation has been more intensively studied [56]. It may contribute – but only when inherited *in trans* with the C282Y mutation – to the development of mild iron overload with no clinical expression in the absence of co-morbid factors.

Homozygosity for H63D is not a sufficient genetic cause of iron overload and when H63D homozygosity is found in association with hyperferritinemia, co-morbid factors are usually present and do not reflect true iron overload [186]. In a population based study of blood donors, homozygosity for H63D was associated with higher transferrin saturation [187].

In rare selected pedigrees, private mutations have also been reported (V59M [188], R66C [163], C93R, I105T [154,188], E168Q [181], R224G [163], E277K & V212V [189], and V295A [27]) as well as intronic HFE variant frame shift mutations c.340+4 T>C (also referred to as IVS2, T-C+4) [190], c.1008+1 G>A (also referred to as IVS5+1G/A) [153], and c.471del [152]. Some of these may result in a severe HC phenotype when present in the homozygous state [153] or in the compound heterozygote state with C282Y [191,192].

In C282Y heterozygotes with mildly increased iron stores, compound heterozygosity with other HFE variants including H63D and S65C have been reported [56,193–195].

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Table 6. Data from studies addressing the penetrance of C282Y homozygotes.

Authors	Ref.	Study type	C282Y homozygotes (females)	Definition of penetrant disease	Affected individuals	Penetrance	Comments
Burt et al. (1998)	[10]	Cross-sectional	5 (4)	Hepatic iron index >1.9 upon liver biopsy	3	60%	No liver biopsy in unaffected individuals because of normal serum iron parameters Unaffected patient had Pearl's stain Grade 2 and HII of 1.7
Distante et al. (1999)	[13]	Cross-sectional	2 (1)	Iron removed >5 g or HII >1.9 or histological iron grade >2+	1	50%	
McDonnell et al. (1999)	[127]	Cross-sectional	4 (3)	Iron removed >5 g or HII >1.9 or histological iron grade >2+	3	75%	One unaffected patient had elevated serum iron parameters
Olynyk et al. (1999)	[14]	Cross-sectional	16 (9)	HII >1.9 or histological iron grade >2	9	56.3%	Two additional patients had serum ferritin of 1200 µg/L and 805 µg/L respectively, but did not undergo liver biopsy. Cirrhosis was found in 1 patient, fibrosis in 3 patients, and arthritis in 6 patients
Distante et al. (2000)	[136]	Cross-sectional & short term follow up	14 (9)	HII >1.9 or histological iron grade >2 or congestive heart failure + marked and persistent hyperferritinemia and TS >55%	3	21.4%	Liver biopsy available only in 5 patients; a total of 5 patients of whom 4 had no biopsy had persistent hyperferritinemia
Bulaj et al. (2000)	[137]	Cross-sectional - affected individuals	184 (48)	At least one disease-related condition (cirrhosis, fibrosis, elevated ALT or AST, arthropathy)	137	74.5%	
		Cross-sectional - family members	214 (101)		33	15.4%	
		Cross-sectional - unselected	107 (41)		7	6.5%	
Barton et al. (1999)	[138]	Cross-sectional - family based	25 (n.d.)	Cirrhosis or diabetes attributable to iron overload	6-23	24-79%	III-defined HC phenotype was present in a total of 23 patients
Beutler et al. (2002)	[21]	Cross-sectional	152 (79)	'liver problems' (assessed in 124)	10	8.1%	Signs and symptoms that would suggest a diagnosis of HC in only one patient
Waalén et al. (2002)	[139]	Cross-sectional	141 (80)	Only symptoms and serum iron parameters reported			92 patients had elevated serum ferritin concentrations, disease-associated symptoms were equal in control group and C282Y homozygotes
Deugnier et al. (2002)	[23]	Cross-sectional	54 (44)	At least one disease-related symptom (fatigue, arthralgia, diabetes, increased ALT)	35	64.8%	21 patients had increased serum iron parameters
Phatak et al. (2002)	[26]	Cross-sectional	12 (8)	Iron removed >5 g for males and >3 g for females	5	42%	Increased serum ferritin in 50% of patients
Poullis et al. (2003)	[98]	Cross-sectional	12 (5)	Histological iron grade >2	7	58%	Increased serum ferritin in 11 out of 12 patients, but coincidence of significant co-morbidities (HCV and iron in 5 patients)
Olynyk et al. (2004)	[140]	Longitudinal	10 (6)	Hepatic iron >25 µmol/g	6	60%	Gradual increase in TS over 10 year observation - no biopsy in 4 patients

continued on next page

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

Table 6 (continued)

Authors	Ref.	Study type	C282Y homozygotes (females)	Definition of penetrant disease	Affected individuals	Penetrance	Comments
Andersen et al. (2004)	[141]	Longitudinal	23 (16)	At least one disease-related condition (cirrhosis, fibrosis, elevated ALT or AST, arthropathy)	3	13.0%	Increased serum ferritin in 16 patients
Gleeson et al. (2004)	[142]	Family based study	71 (25)	Histological iron grade >3+	26	36.6%	Only 71 out of 209 C282Y homozygote patients who underwent liver biopsy were included
Rossi et al. (2004)	[143]	Cross-sectional	2		0	0%	No clinical symptoms
Delatycki et al. (2005)	[128]	Cross-sectional	51 (26)	Disease-associated symptoms	45	88%	45 patients had disease-associated symptoms (tiredness, abdominal pain, joint pain)
Powell et al. (2006)	[144]	Cross-sectional – family based	401 (201)	Histological iron grade >2	128	32%	At least one disease related condition 17%
		Cross-sectional – population based	271 (112)	Histological iron grade >2	135	50%	At least one disease related condition 27%
Asberg et al. (2007)	[145]	Cross-sectional	319 (0)	Cirrhosis	11–16	3.4–5%	Predicted/calculated penetrance
Allen et al. (2008)	[146]	Longitudinal	203 (108)	Serum ferritin >1000 µg/L	40	19.7%	In persons homozygous for the C282Y mutation, iron overload-related disease developed in a substantial proportion of men but in a small proportion of women

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Table 7. Methods for HFE genotyping.

Method		Simultaneous detection of multiple mutations	Detection of novel/rare genetic variations	Amenable for high throughput	Specialized equipment required	Reference(s)
RFLP	PCR amplification followed by restriction fragment length polymorphism	-	-	-	+/-	[148-150]
Direct sequencing	PCR amplification followed by direct sequencing	+	+	-	-	[151-154]
Allelic discrimination PCR	Real time PCR (TaqMan®) with displacing probes and modifications	-	-	+/-	+/-	[155-160]
Melting curve analysis	(Light Cycler®)	+	+	+/-	+/-	[161,162]
D-HPLC	Denaturing HPLC	+	+	+/-	+	[163]
SSP	Sequence specific priming PCR	-	-	-	+	[164-170]
SPA	Solid-phase amplification	-	-	-	+	[171]
SSCP	Single strand conformation polymorphism analysis	+	+	-	+/-	[172,173]
OLA	Oligonucleotide ligation assay	-	-	-	+	[148]
SCAIP	Single-condition amplification with internal primer	+/-	+/-	-	+	[151]
Advanced read-out	Mass spectrometry based, capillary electrophoresis, chip based	n/a	n/a	n/a	+	[174-179]
Reverse hybridization assay	Multiplex PCR amplification followed by reverse hybridization	n/a	n/a	n/a	+	[21,150,180,181]
Novel extraction methods	Dried blood spots, whole-blood PCR	n/a	n/a	n/a	++	[38,158,182]

Increased body iron stores

Serum ferritin

The most widely used biochemical surrogate for iron overload is serum ferritin. According to validation studies where body iron stores were assessed by phlebotomy, serum ferritin is a highly sensitive test for iron overload in hemochromatosis [21]. Thus, normal serum concentrations essentially rule out iron overload. However, ferritin suffers from low specificity as elevated values can be the result of a range of inflammatory, metabolic, and neoplastic conditions such as diabetes mellitus, alcohol consumption, and hepatocellular or other cell necrosis.

Serum iron concentration and transferrin saturation do not quantitatively reflect body iron stores and should therefore not be used as surrogate markers of tissue iron overload.

Therefore, in clinical practice, hyperferritinemia may be considered as indicative of iron overload in C282Y homozygotes in the absence of the confounding factors listed above.

Imaging

Magnetic resonance imaging (MRI): The paramagnetic properties of iron have been exploited to detect and quantify iron by MRI. The 'gradient recalled echo techniques' are sensitive when using a well-calibrated 1.5 Tesla device. There is an excellent inverse correlation between MRI signal and biochemical hepatic iron concentration (HIC) (correlation coefficient: -0.74 to -0.98) allowing for the detection of hepatic iron excess within the range 50-350 µmol/g with a 84-91% sensitivity and a 80-100% specificity according to cut-off levels of HIC ranging from 37 to 60 µmol/g wt [196-198]. MRI may also help to (i) identify heterogeneous distribution of iron within the liver, (ii) differentiate parenchymal (normal splenic signal and low

hepatic, pancreatic, and cardiac signals) from mesenchymal (decreased splenic signal) iron overload, and (iii) detect small iron-free neoplastic lesions. However, only a few patients with HFE-proven HC were studied [197].

Superconducting quantum interference device (SQUID) susceptometer: The SQUID susceptometer allows for *in vivo* measurement of the amount of magnetization due to hepatic iron. Results are quantitatively equivalent to biochemical determination on tissue obtained by biopsy. However, the device was not specifically validated in HFE-HC patients. In addition, it is not widely available, which restricts its use in clinical routine [199-201].

Liver biopsy

Liver biopsy used to be the gold standard for the diagnosis of HC before HFE genotyping became available. Now that this is readily available, homozygosity for C282Y in patients with increased body iron stores with or without clinical symptoms is sufficient to make a diagnosis of HFE-HC.

Where there is hyperferritinemia with confounding cofactors, liver biopsy may still be necessary to show whether iron stores are increased or not [98]. Liver biopsy still has a role in assessing liver fibrosis. The negative predictive value of serum ferritin <1000 µg/L and normal AST in absence of hepatomegaly for the presence of severe fibrosis or cirrhosis averaged 95% [202,203].

Serum hyaluronic acid is reported to correlate with the degree of hepatic fibrosis in HC, and if validated may provide an alternative approach to liver biopsy for the diagnosis of advanced fibrosis [204]. Transient elastography can also be helpful for determination of advanced fibrosis and cirrhosis [205].

Clinical Practice Guidelines

Amount of iron removed

The total number of phlebotomies required to achieve low concentrations of serum ferritin may be a useful retrospective surrogate marker for the excess body iron stores in HFE-HC. The assumption that one liter of blood contains 0.5 g of iron allows for an estimate of the amount of iron removed by phlebotomies. This broadly correlates with pre-therapeutic hepatic iron concentration. Allowing for the amount of absorbed iron during therapy and taking into account the initial and post-therapeutic haemoglobin levels improves the reliability of the calculation, especially when the interval between phlebotomies exceeds one week [203].

Family screening

Siblings of patients with HFE-related HC must undergo screening, since they have a 25% chance of being susceptible. Serum ferritin, and transferrin saturation should be assessed. Ideally HFE mutation analysis should be encouraged after appropriate counseling with regard to the pros and cons of testing (mortgage, insurance issues).

Whether they are screened with the above procedure depends upon their age, health status, and the attitude of the family.

Individuals who are C282Y homozygotes, or have HFE-related HC, frequently ask for advice on the evaluation of the susceptibility of their children who are often younger than the age of consent. In this situation, HFE genotyping of the unaffected spouse is valuable [206], so that the likelihood of genetic susceptibility and thus the need for testing of children later in life can be established.

Recommendations for the diagnosis of HFE-HC:

- Patients with suspected iron overload should first receive measurement of fasting transferrin saturation and serum ferritin (1 B), and HFE testing should be performed only in those with increased transferrin saturation (1 A).
- Patients from liver clinics should be screened for fasting transferrin saturation and serum ferritin (1 C) and offered genetic HFE testing if transferrin saturation is increased (1 B).
- HFE testing for the C282Y and H63D polymorphism should be carried out in all patients with otherwise unexplained increased serum ferritin and increased transferrin saturation (1 B).
- Diagnosis of HFE hemochromatosis should not be based on C282Y homozygosity alone, but requires evidence of increased iron stores (1 B).
- C282Y/H63D compound heterozygotes and H63D homozygotes presenting with increased serum ferritin (>200 µg/L in females, >300 µg/L in males), increased transferrin saturation (>45% in females, >50% in males) or increased liver iron should first be investigated for other causes of hyperferritinemia (1 C).
- In C282Y homozygote patients with increased iron stores, liver biopsy is no longer necessary to diagnose hemochromatosis. Liver biopsy could be offered to C282Y homozygous patients with serum ferritin above 1000 µg/L, elevated AST, hepatomegaly, or age over 40 years (1 C).
- Genetic testing of 'other hemochromatosis genes' (TFR2, SLC40A1, HAMP, HJV) could be considered in patients with increased iron stores after exclusion of C282Y homozygosity if (i) iron excess has been proven by direct assessment, i.e. by MRI or liver biopsy, and (ii) other hepatic and haematological disorders have been ruled out (2 C).

- According to the autosomal recessive transmission of HFE-HC, genetic testing of siblings of individuals with HFE-HC should be carried out. Genetic testing of other 1st degree relatives should be considered (1 B). (Practical and cost effective strategies for family screening have been published [206].)

Which strategy should be used to diagnose HFE-HC?

To outline a diagnostic strategy in patients with suspected HC, several clinical scenarios for patients who should be investigated for HFE-HC have been selected. The following section will discuss a practical diagnostic approach to patients with suspected iron overload.

In contrast to the previous sections, where evidence based recommendations were made, this section is based on the expert opinion of the EASL CPG panelists (Y.D., J.D., A.E., A.P., R.S., H.Z.).

Suggestive symptoms and signs

In patients with symptoms or signs suggestive of HC (unexplained liver disease, chondrocalcinosis, type 1 diabetes, arthralgia, HCC, cardiomyopathy, or porphyria cutanea tarda) serum iron parameters should be determined. If any of these symptoms is related to HC or iron overload, they will be associated with increased serum ferritin concentrations and diagnostic work-up should be carried out as described below.

Hyperferritinemia

In patients presenting with increased serum ferritin concentrations, it is mandatory to search for common causes of hyperferritinemia before genetic tests are carried out (Fig. 3). It is estimated that in over 90% of outpatients with hyperferritinemia, one of the following causes can be identified: chronic alcohol consumption, inflammation (check for CRP), cell necrosis (check for AST, ALT and CK), tumors (ESR, CT scan), and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or the metabolic syndrome (check for blood pressure, BMI, cholesterol, triglycerides, and serum glucose). In the absence of such conditions or when hyperferritinemia persists despite treatment of another potential underlying cause, transferrin saturation (TS) should be determined. After confirmation of TS elevation, HFE genotyping should be done.

If the patient is a C282Y homozygote, the diagnosis of HFE-HC can be established. For all other genotypes, confounding cofactors, compensated iron loading anemia, or non-HFE hemochromatosis should be considered. If other factors are suspected, molecular analysis for rare HFE, HJV, HAMP, and TFR2 mutations can be undertaken, with the genetic focus selected according to the clinical, laboratory, and pathological features. Patients with compound heterozygosity for the C282Y and the H63D usually present with mild iron overload, which is associated with comorbid factors such as obesity, NAFLD, chronic alcohol consumption, and end-stage cirrhosis.

If the transferrin saturation is either normal or low, the presence or absence of iron overload will guide further diagnostic work-up. Assessment of liver iron stores by direct means (i.e. MRI or liver biopsy) is recommended. If liver iron concentration is increased, iron overload related to alcohol consumption or to metabolic abnormalities should be considered before genetic testing for non-hemochromatotic genetic iron overload diseases is carried out (ferroportin disease, aceruloplasminemia).

If liver iron concentration is normal, the common causes of hyperferritinemia should be reconsidered before genetic

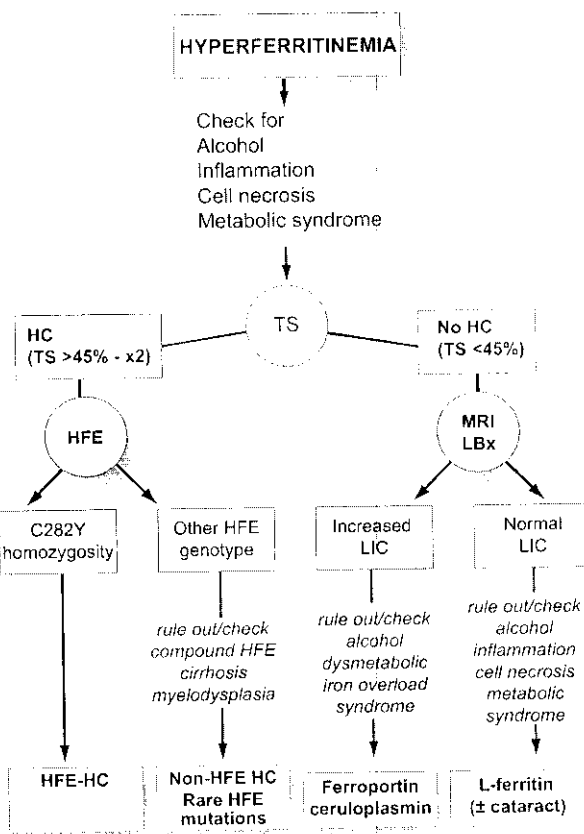


Fig. 3. Proposed algorithm for the diagnosis of genetic causes of hyperferritinemia.

testing for L-ferritin gene mutations (to investigate the hyperferritinemia-cataract syndrome).

In patients with an unclear presentation, family members should be evaluated for the evidence of iron overload, and/or the exact amount of iron removed by phlebotomy should be calculated before rare genetic disorders are tested for by candidate gene sequencing and linkage analysis by a research laboratory.

C282Y homozygosity

If an individual is found to be homozygous for C282Y, management is guided by the serum ferritin concentration (Fig. 4). If the serum ferritin concentration is normal, follow-up once a year is proposed. If the serum ferritin is elevated, initial evaluation should include fasting blood glucose, serum AST, and ALT activity. Further tests should be ordered according to the clinical features (liver scanning, ECG, echocardiography, gonadotropic hormones). For the staging of liver fibrosis, liver biopsy should be considered in patients with serum ferritin >1000 µg/L, unless cirrhosis is obvious upon scanning.

Documented tissue iron overload (liver biopsy or MRI)

In patients displaying hepatic iron deposition in their liver biopsy, further diagnostic considerations depend on the cellular and lobular distribution of iron and on the presence or absence of associated findings including fibrosis, steatosis, steatohepatitis, abnormal crystal inclusions, and chronic hepatitis (Fig. 5). In patients with pure parenchymal (i.e. hepatocellular) iron

overload, the two main differential diagnoses are: (i) early HC in the absence of cirrhosis after excluding compensated iron loading anemia; and (ii) end-stage cirrhosis in which iron distribution is heterogeneous from one nodule to the next, and there are no iron deposits in fibrous tissues, biliary walls, or vascular walls. In patients with mesenchymal or mixed iron overload, the correct diagnosis can be suggested according to the type of associated lesions.

How should HFE-HC be managed?

There are very few data on the threshold of tissue iron excess at which tissue damage is seen. A study of the degree of lipid peroxidation has been done in treated and untreated HC patients, as well as in heterozygotes, suggesting changes at low levels of iron loading [207]; however, this study has not been confirmed. The relationship between liver iron concentration [208], serum ferritin (>1000 µg/L) [202], and hepatic damage do not help define when the treatment of iron overload should begin. Another marker of toxicity and tissue damage may be non-transferrin bound (i.e. free or labile) plasma iron because of its potential for catalyzing the generation of reactive oxygen species *in vivo* [209].

How to manage iron overload in HFE-HC

How should HFE-HC be treated?

Three approaches have been used to remove excess iron. None have undergone randomized controlled trials. Phlebotomy is the

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

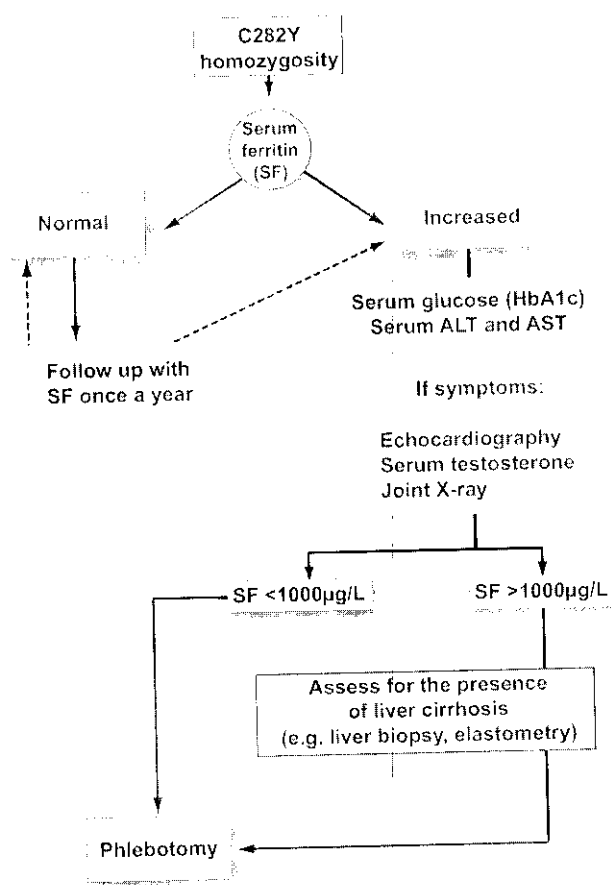


Fig. 4. Proposed algorithm for the diagnostic management of patients with C282Y homozygosity.

mainstay of treatment. Iron chelators are available and can be an option in patients who are intolerant or when phlebotomy is contraindicated. Erythrocytapheresis has been reported in treatment of HC, but is not widely practiced.

There are no studies addressing survival in genotyped C282Y homozygous HC patients. The benefit of phlebotomy has been demonstrated by case series of clinically diagnosed HC, and benefit shown by comparison with historical groups of patients not treated with phlebotomy [210], or inadequately treated with phlebotomy [211], based on measures of iron depletion. In the latter study, Kaplan–Meier analysis of survival at 5 years was 93% for adequately phlebotomized patients, compared to 48% for inadequately phlebotomized patients (10 year survival 78% v 32%).

There are studies on clinical and histopathological improvement by phlebotomy: two of these studies included HFE genotyped patients [212,213]. Fatigue, elevated transaminases, and skin pigmentation improved [214]. Milman et al. [211] reported improvement in the stage of fibrosis on repeat liver biopsy in 15–50% of patients. In another study this was found in all cases (except when cirrhosis was present) [213]. Falize et al. [212] reported improvement in the METAVIR fibrosis score in 35–69% of cases depending upon the initial fibrosis score. In cirrhotic patients, improvement in or resolution of esophageal varices has also been reported [215].

It is recognized, however, that several clinical features are unlikely to improve with iron depletion, in particular

arthralgia [211,214]. Improvement in endocrinological disorders, including diabetes mellitus, and cardiological abnormalities varies, likely related to the degree of tissue/organ damage at the start of treatment.

The benefit of iron depletion by phlebotomy has therefore been established, despite the absence of randomized controlled trials, and is the accepted standard of care. Phlebotomy is well tolerated by patients [216] and the majority of patients comply with treatment [217]. Long-term unwanted effects of venesection have not been reported.

There are no studies providing data to direct the optimal time at which to start venesection. Current recommendations of when to initiate treatment are empirical. Survival of treated patients without cirrhosis and diabetes has been found to be equivalent to that of the normal population, whereas those with these complications have a significantly reduced survival [211,214]. These data emphasize the early initiation of iron removal. The threshold of serum ferritin at which to start treatment is currently taken as above the normal range. There are no studies from which to give an evidence base to the protocol of therapeutic venesection (i.e. frequency, endpoint).

How to monitor HFE-HC:

Based on empirical and clinical experience, haemoglobin and haematocrit should be monitored at the time of each

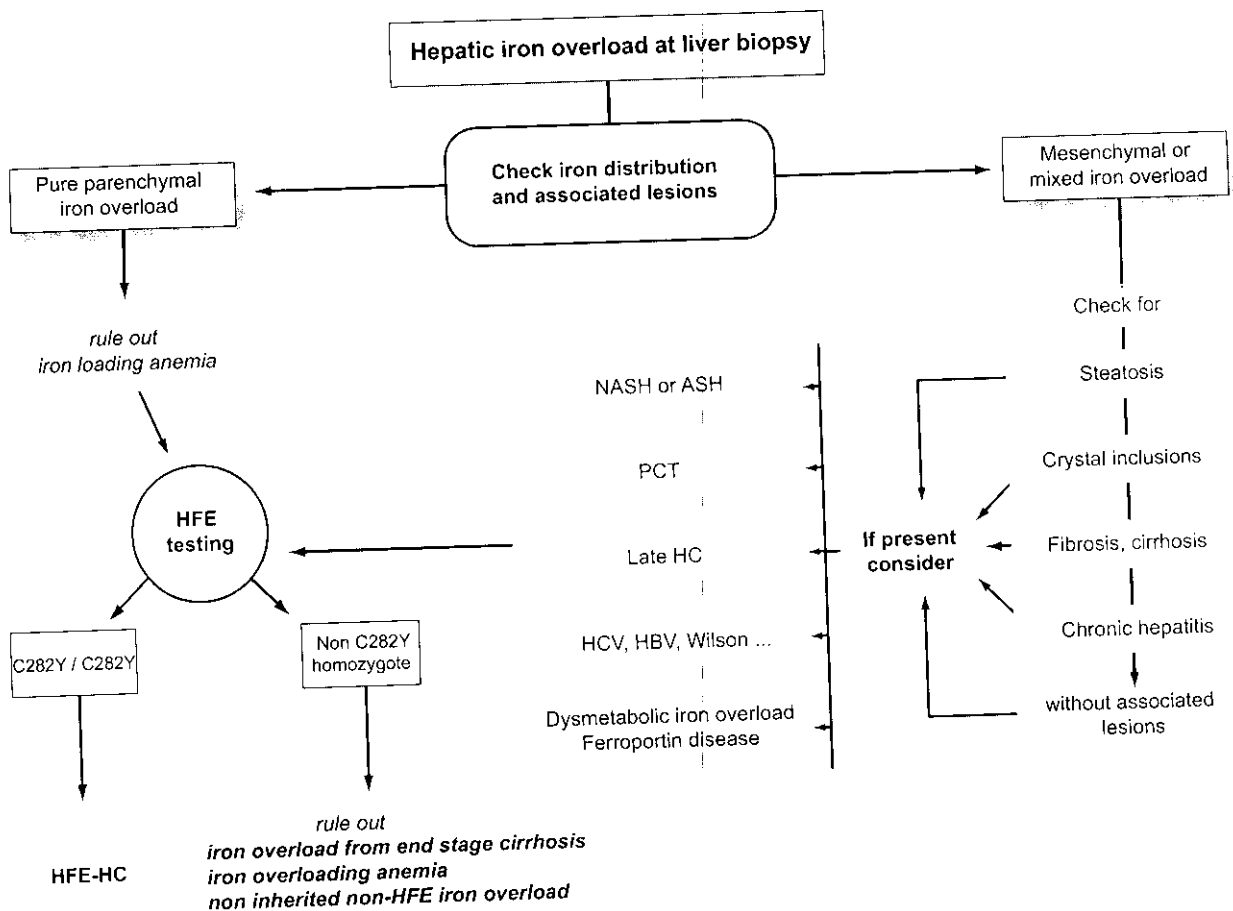


Fig. 5. Proposed algorithm for the diagnostic management of tissue iron overload.

venesection. If anemia is detected, phlebotomy should be postponed until the anemia is resolved.

Serum ferritin is measured and is sufficient to monitor iron depletion. The frequency of measurements depends upon the absolute concentration. When ferritin levels are high, measurement is required less frequently (every 3 months or so); however, as ferritin approaches the normal range, measurements should become more frequent.

Endpoint of therapeutic phlebotomy:

There is no evidence base on which to direct the endpoint of therapeutic phlebotomy. The recommendations that exist are based upon (i) a theoretical argument that maintains it is necessary to achieve iron deficiency in order to lower tissue iron levels to normal, and (ii) that a stated target is better than a statement of 'to normal', which would likely lead to variable interpretation and practice. The standard clinical practice is to achieve a target of serum ferritin that is less than 50 µg/L.

Maintenance therapy

There are no data from which to base the optimal treatment regimen and target serum iron indices. Once iron depletion has been achieved, the aim is to prevent re-accumulation. The advocated standard practice is to maintain the serum ferritin

at 50–100 µg/L. This is usually achieved with 3–6 months of venesection.

Patients may be offered the alternative approach of ceasing venesection with monitoring of serum ferritin, with the reinstatement of a short therapeutic program when the serum ferritin reaches the upper limit of the normal range [218].

After therapeutic phlebotomy, some patients may not show re-accumulation of iron at the expected rate. Some are taking proton pump inhibitors, which have been reported to be associated with reduced iron absorption and a reduced requirement for venesection [219]. Others may be on prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, in older patients it is necessary to be alert to conditions that may lead to iron loss, such as peptic ulcers, colonic disease, and hematuria, which will need appropriate investigation.

Diet

There are no studies proving that dietary interventions and avoidance of dietary iron have an additional beneficial effect on the outcome in patients undergoing venesection. Although diets avoiding excess iron have been discussed, this panel considers that the important issue is maintaining a broadly healthy diet. Iron containing vitamin preparations and iron supplemented foods such as breakfast cereals should be avoided. Compliance with phlebotomy will prevent iron overload.

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. J Hepatol (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

Tea drinking has been reported as possibly reducing the increase in iron stores in HC patients [220], but this finding was not confirmed in a subsequent study [221]. Non-citrus fruit intake has also been reported to be associated with a lower serum ferritin, but whether this truly reflects a biological effect on iron stores has not been shown [221].

Vitamin C has been reported to be potentially toxic in patients with iron overload [222]. However there are no articles on the effect of vitamin C on iron absorption or iron stores in HFE-HC. A single case report in a genetically uncharacterized HC patient in whom vitamin C could have had a negative effect on cardiac function [223], has led to the recommendation that it is prudent to limit ingestion of vitamin C supplements to 500 mg/day [224].

As in many liver diseases, excess alcohol ingestion leads to increased hepatic damage in HFE-HC [225]. In addition, recent experimental studies show suppression of hepatic hepcidin expression by alcohol in experimental models [226]. This could account for the observation that there is a linear correlation between alcohol intake and serum iron indices and increased iron absorption in alcoholics [227–229].

Pregnancy

A normal full term pregnancy removes around 1 g of iron from the mother [230]. Iron supplements should not be given routinely to pregnant women with HFE-related HC. Serum ferritin should be monitored. Iron deficiency should be treated according to the usual guidelines applied to pregnancy. If the ferritin is high, therapeutic phlebotomy should be deferred until the end of pregnancy unless there are cardiac or hepatic issues, in which case the appropriate specialist should be involved in the discussion of the positive and negative effects of treatment.

How to manage tissue/organ damage

Cirrhosis (US, AFP, transplant):

It is important to define whether or not the patient with HFE-HC has cirrhosis. In newly recognized affected patients liver biopsy is recommended in order to assess liver architecture when serum ferritin >1000 µg/L. Transient elastography is a non-invasive tool that can be helpful for the determination of advanced fibrosis and liver cirrhosis [205].

HFE-HC patients with cirrhosis have a 100-fold greater chance of developing HCC than the normal population [214]. As in cases of cirrhosis from other causes (eg. hepatitis C and B), screening to detect an early tumor is recommended using ultrasound examination and serum alpha fetoprotein measurement every six months. Despite some case reports of HCC in non-cirrhotic HC patients, this is very rare, and screening for HCC is not considered necessary in this group.

Hepatic decompensation with ascites, spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, variceal haemorrhage, and early small tumor formation may require assessment for liver transplantation.

Early reports on the outcome of HFE-HC after liver transplantation for HFE-HC [59,231,232] have found that survival may be lower than in other groups. Survival for transplant patients is around 64% after one year, and 34% after 5 years [231]. Reduced survival compared to other aetiological groups was considered to be related to iron overload; few patients had had iron depletion prior to transplantation. Causes of death were heart disease, infection, and malignancy [231].

Diabetes mellitus: Improvement in glucose control may occur during phlebotomy treatment, but insulin dependency is not reversed [214]. Diabetes mellitus is managed in the same way as for other patients with diabetes.

Arthralgia, arthritis: Physical and radiological evaluation is necessary. Unfortunately it is unusual for symptoms to be alleviated by phlebotomy treatment. Symptoms, such as joint destruction, often progress.

Anti-inflammatory agents are often ineffective but can be used. Podiatric assessment is valuable with use of insoles in shoes to help with foot pain. Joint replacement (hip and knee) may be necessary.

Cardiac disease: Although cardiac failure is a recognized complication of severe iron overload, it is clinically unusual (except in patients with juvenile HC). Electrocardiographic abnormalities have been reported in one third of patients [214], and in one third of these, there is improvement with phlebotomy.

However, any cardiac symptoms should be investigated by the cardiologist, if needed by electrocardiogram (ECG), echocardiography, and 24 h ambulatory ECG monitoring. There is no recognized ferritin level above which cardiac assessment is recommended.

Endocrine disease: Hypothyroidism has been reported in 10% of males with HC [233]. Hypogonadism with loss of potency is a recognized complication [214]. Thus the clinical history of patients with these symptoms should be obtained, and thyroid function tests and serum testosterone levels monitored.

Osteoporosis: Patients with HC are at risk of osteoporosis, and should undergo a DEXA scan and receive appropriate routine advice or treatment for osteoporosis if diagnosed [234].

Recommendations for the management of HFE-HC:

- Patients with HFE-HC and evidence of excess iron should be treated with phlebotomy (1 C).
- C282Y homozygotes without evidence for iron overload could be monitored annually and treatment instituted when the ferritin rises above normal (2 C).
- Phlebotomy should be carried out by removing 400–500 ml of blood (200–250 mg iron) weekly or every two weeks. Adequate hydration before and after treatment, and avoidance of vigorous physical activity for 24 h after phlebotomy is recommended (1 C).
- Phlebotomy can be carried out also in patients with advanced fibrosis or cirrhosis (2 C).
- Before the initiation of phlebotomy, patients with HFE-HC should be assessed for complications including diabetes mellitus, joint disease, endocrine deficiency (hypothyroidism), cardiac disease, porphyria cutanea tarda, and osteoporosis (1 C).
- Complications of HFE-HC (liver cirrhosis, diabetes, arthropathy, hypogonadism, PCT) should be managed regardless of whether or not HC is the underlying cause and whether there is symptomatic relief or improvement during phlebotomy (1 C).
- To minimize the risk of additional complications, patients with HFE-HC could be immunized against hepatitis A and B while iron overloaded (2 C).

Patient organizations, use of blood from phlebotomy, reimbursement policies and fee exemptions

Patient organizations

The European Federation of Associations of Patients with Hemochromatosis (EFAPH) federates national European patient organizations. Its mission is to provide information for HC patients and their relatives, to raise public awareness, and to improve the quality of care for HC patients through the support of basic and clinical research. (<http://www.european-haemochromatosis.eu/index2.html>)

Genetic testing

Measures must be put in place to avoid discrimination of HC patients. In accordance with legal regulations in most countries, genetic testing for HFE-HC should only be carried out after informed consent has been obtained and the results should be made available only to the patient and physicians involved in the management of HFE-HC.

The use of blood

Blood taken from patients with HFE-HC at phlebotomy should be made available for national blood transfusion services for the public good, if there is no medical contraindication and the patient has given consent. It is recognized that many patients with HFE-HC will have clinical features that exclude them from being accepted as donors (elevated liver function tests, diabetes, medications). But in the absence of these, there appears to be no medical reason, other than administrative and bureaucratic, for why the blood taken may not be used. In Europe, the fact that the blood is being taken for therapeutic reasons should not be a hindrance to its utilization.

A recent survey of EFAPH has shown that regulations for the use of blood obtained from venesection vary within Europe and even within some countries (Germany, Portugal, UK, Norway, and Italy). In Ireland and France, blood from patients with HFE-HC can be used for transfusion purposes under the appropriate medical circumstances. In France, blood donation is not forbidden in patients with HC although not explicitly permitted. According to this survey of the EFAPH, which only covered some parts of Europe, the use of blood from therapeutic venesection of HC patients is explicitly forbidden in some countries (Austria, Hungary, Iceland, Italy, Netherlands, and Spain). The EASL CPG board for HFE-HC advocates the use of blood for therapeutic phlebotomy (where there are no medical contraindications) for transfusion.

Fee exemptions and reimbursement policies

HFE-HC is a significant cause of liver disease and phenotypic testing for HC should be offered to all individuals suspected to suffer from iron overload or patients who are at risk for the development of the disease. Genetic testing for HFE-HC is not paid for in most countries; however in some, such as France, it is reimbursed. The EASL CPG board on HC advocates full reimbursement of phenotypic and, where indicated, genetic testing for HFE-HC.

According to the EFAPH survey, reimbursement for the treatment is also highly variable across Europe and even varies within countries, where reimbursement may depend on where the treatment is carried out. The EASL CPG board on HC

advocates full reimbursement for treatment of HFE-HC both in the therapeutic and the maintenance phase of therapy.

Contributors

Clinical Practice Guidelines Panel: Antonello Pietrangelo, Yves Deugnier, James Dooley, Andreas Erhardt, Heinz Zoller, Rifaat Safadi.

Reviewers: Bruce Bacon, John Crowe, Claus Niederau.

Financial disclosures

Heinz Zoller has received lecture fees from Novartis. Claus Niederau has received research funding and consultancy fees from Novartis. All other contributors and reviewers declare they have nothing to disclose.

References

- [1] Feder JN, Goirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basawa A, Dormishian F, Domingo Jr R, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier CA, Moeller N, Moore J, Morikang E, Wolff RK, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-998.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schunemann HJ. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schunemann HJ. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-1051.
- [6] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Hottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [7] Beckman LE, Saha N, Spitsyn V, Van Landeghem G, Beckman L. Ethnic differences in the HFE codon 282 (Cys/Tyr) polymorphism. *Hum Hered* 1997 Sep-Oct;47(5):263-267.
- [8] Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997;34(4):275-278.
- [9] Datz C, Lalloz MR, Vogel W, Graziadei I, Hackl F, Vautier G, et al. Predominance of the HLA-H Cys282Tyr mutation in Austrian patients with genetic haemochromatosis. *J Hepatol* 1997;27(5):773-779.
- [10] Burt MJ, George PM, Upton JD, Collett JA, Frampton CM, Chapman TM, Walmsley TA, Chapman BA. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. *Gut* 1998;43:830-836.
- [11] Jouanolle AM, Fergelot P, Raoul ML, Gandon G, Roussey M, Deugnier Y, et al. Prevalence of the C282Y mutation in Brittany: penetrance of genetic hemochromatosis? *Ann Genet* 1998;41(4):195-198.
- [12] Merryweather-Clarke AT, Simonsen H, Shearman JD, Pointon JJ, Norgaard-Pedersen B, Robson KJ. A retrospective anonymous pilot study in screening newborns for HFE mutations in Scandinavian populations. *Hum Mutat* 1999;13(2):154-159.
- [13] Distant S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. High prevalence of the hemochromatosis-associated Cys282Tyr HFE gene mutation in a healthy Norwegian population in the city of Oslo, and its phenotypic expression. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:529-534.
- [14] Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-724.
- [15] Marshall DS, Linfert DR, Tsongalis GJ. Prevalence of the C282Y and H63D polymorphisms in a multi-ethnic control population. *Int J Mol Med* 1999;4(4):389-393.

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

- [16] Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med* 2000;133(5):329-337.
- [17] Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC, Caudill SP, McQuillan GM, Bowman BA, et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *JAMA* 2001;285(17):2216-2222.
- [18] Andrikovics H, Kalmár L, Bors A, Fandi B, Petri I, Kalasz L, et al. Genotype screening for hereditary hemochromatosis among voluntary blood donors in Hungary. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(1):334-341.
- [19] Pozzato G, Zorzi F, Nascimben F, Gregorutti M, Comar C, Baracetti S, et al. Haemochromatosis gene mutations in a clustered Italian population: evidence of high prevalence in people of Celtic ancestry. *Eur J Hum Genet* 2001;9(6):445-451.
- [20] Byrnes V, Ryan E, Barrett S, Kenny P, Mayne P, Crowe J. Genetic hemochromatosis, a Celtic disease: is it now time for population screening? *Genet Test* 2001;5(2):127-130.
- [21] Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G → A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-218.
- [22] Guix P, Picornell A, Parera M, Galmes A, Obrador A, Ramon MM, et al. Distribution of HFE C282Y and H63D mutations in the Balearic Islands (NE Spain). *Clin Genet* 2002;61(1):43-48.
- [23] Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF, Pouchard M, Lafraise B, Brigand A, Caserio-Schoenenmann C, Mosser J, Adams P, Le Gall JY, David V. Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol* 2002;118:1170-1178.
- [24] Cimburova M, Putova I, Provaznikova H, Horak J. Hereditary hemochromatosis: detection of C282Y and H63D mutations in HFE gene by means of Guthrie cards in population of Czech Republic. *Genet Epidemiol* 2002;23(3):260-263.
- [25] Van Aken MO, De Craen AJ, Gussekloo J, Moghaddam PH, Vandenbroucke JP, Heijmans BT, et al. No increase in mortality and morbidity among carriers of the C282Y mutation of the hereditary haemochromatosis gene in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *Eur J Clin Invest* 2002 Oct;32(10):750-754.
- [26] Phatak PD, Ryan DH, Cappuccio J, Oakes D, Braggins C, Provenzano K, et al. Prevalence and penetrance of HFE mutations in 4865 unselected primary care patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(1):41-47.
- [27] Jones DC, Young NF, Pigott C, Fuggle SV, Barnardo MC, Marshall SE, Bunce M. Comprehensive hereditary hemochromatosis genotyping. *Tissue Antigens* 2002;60:481-488.
- [28] Candore G, Mantovani V, Balistreri CR, Lio D, Colonna-Romano G, Cerreta V, et al. Frequency of the HFE gene mutations in five Italian populations. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):267-273.
- [29] Salvioni A, Mariani R, Oberkanins C, Moritz A, Mauri V, Pelucchi S, et al. Prevalence of C282Y and E168X HFE mutations in an Italian population of Northern European ancestry. *Haematologica* 2003;88(3):250-255.
- [30] Papazoglou D, Exiara T, Spelentas M, Panagopoulos I, Maltezos E. Prevalence of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Greece. *Acta Haematol* 2003;109(3):137-140.
- [31] Sanchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, et al. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol* 2003;38(6):745-750.
- [32] Mariani R, Salvioni A, Corengia C, Erba N, Lanzafame C, De Micheli V, et al. Prevalence of HFE mutations in upper Northern Italy: study of 1132 unrelated blood donors. *Dig Liver Dis* 2003 Jul;35(7):479-481.
- [33] Altes A, Ruiz A, Barcelo MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ, et al. Prevalence of the C282Y, H63D, and S65C mutations of the HFE gene in 1,146 newborns from a region of Northern Spain. *Genet Test* 2004;8(4):407-410.
- [34] Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, Acton RT, Harris EL, Gordeuk VR, Leisenicker-Poster C, Speechley M, Snively BM, Holup JL, Thomson E, Sholinsky P. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-1778.
- [35] Barry E, Derhammer T, Elsea SH. Prevalence of three hereditary hemochromatosis mutant alleles in the Michigan Caucasian population. *Community Genet* 2005;8(3):173-179.
- [36] Meier P, Schuff-Werner P, Steiner M. Hemochromatosis gene HFE Cys282Yr mutation analysis in a cohort of Northeast German hospitalized patients supports assumption of a North to South allele frequency gradient throughout Germany. *Clin Lab* 2005;51(9-10):539-543.
- [37] Matas M, Guix P, Castro JA, Parera M, Ramon MM, Obrador A, et al. Prevalence of HFE C282Y and H63D in Jewish populations and clinical implications of H63D homozygosity. *Clin Genet* 2006;69(2):155-162.
- [38] Hoppe C, Watson RM, Long CM, Lorey F, Robles L, Klitz W, et al. Prevalence of HFE mutations in California newborns. *Pediatr Hematol Oncology* 2006;23(6):507-516.
- [39] Aranda N, Viteri FE, Fernandez-Ballart J, Murphy M, Arijia V. Frequency of the hemochromatosis gene (HFE) 282C → Y, 63H → D, and 65S → C mutations in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Ann Hematol* 2007;86(1):17-21.
- [40] Terzic R, Sehic A, Teran N, Terzic I, Peterlin B. Frequency of HFE gene mutations C282Y and H63D in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol* 2006;30(3):555-557.
- [41] Fiorani A, Rosa Rizzotto E, Basso D, Navaglia F, Zaninotto M, Petridis I, et al. An open population screening study for HFE gene major mutations proves the low prevalence of C282Y mutation in Central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Aug 15;26(4):577-586.
- [42] Raszaja-Wyszomirska J, Kurzawski G, Suchy J, Zawada I, Lubinski J, Milkiewicz P. Frequency of mutations related to hereditary haemochromatosis in northwestern Poland. *J Appl Genet* 2008;49(1):105-107.
- [43] Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pyper WR, Webb SI, Powell LW, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996 Nov;14(3):249-251.
- [44] Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, Blayau M, Campion ML, Yaouanq J, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996 Nov;14(3):251-252.
- [45] Beutler E, Gelbart T, West C, Lee P, Adams M, Blackstone R, et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1996;22(2):187-194; discussion 194a-194b.
- [46] Borot N, Roth M, Malfroy L, Demangel C, Vinel JP, Pascal JP, et al. Mutations in the MHC class I-like candidate gene for hemochromatosis in French patients. *Immunogenetics* 1997;45(5):320-324.
- [47] Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997 Apr;60(4):828-832.
- [48] Willis G, Jennings BA, Goodman E, Fellows JW, Wimperis JZ. A high prevalence of HLA-H 845A mutations in hemochromatosis patients and the normal population in eastern England. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(2):288-291.
- [49] The UK Haemochromatosis Consortium. A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut* 1997 Dec;41(6):841-844.
- [50] Press RD, Bora K, Gross C, Rabkin JM, Corless CL. Hepatic iron overload: direct HFE (HLA-H) mutation analysis vs quantitative iron assays for the diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Am J Clin Pathol* 1998;109(5):577-584.
- [51] Cardoso EM, Stal P, Hagen K, Cabeda JM, Esin S, de Sousa M, et al. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis in Sweden. *J Intern Med* 1998 Mar;243(3):203-208.
- [52] Sanchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodes J, Ballesta I, Oliva R. Prevalence of the Cys282Yr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998;29(5):725-728.
- [53] Ryan E, O'Keane C, Crowe J. Hemochromatosis in Ireland and HFE. *Blood Cells Mol Dis* 1998 Dec;24(4):428-432.
- [54] Nielsen P, Carpiñeiro S, Fischer R, Cabeda JM, Porro G, Gabbe EE. Prevalence of the C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients with hereditary hemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *Br J Haematol* 1998 Dec;103(3):842-845.
- [55] Murphy S, Curran MD, McDougall N, Callender ME, O'Brien CJ, Middleton D. High incidence of the Cys 282 Tyr mutation in the HFE gene in the Irish population - implications for haemochromatosis. *Tissue antigens* 1998;52(5):484-488.
- [56] Mura C, Ragueneas O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-2505.
- [57] Brisson P, Moirand R, Jouanolle AM, Guyader D, Le Gall JY, Deugnier Y, et al. A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as "genetic hemochromatosis" on "classical" phenotypic criteria. *J Hepatol* 1999 Apr;30(4):588-593.
- [58] Bacon BR, Olynyk JK, Brunst EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999;130(12):953-962.
- [59] Brandhagen DJ, Alvarez W, Therman TM, Kruckeberg KE, Thibodeau SN, Ludwig J, Porayko MK. Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:456-460.
- [60] Rivard SR, Mura C, Simard H, Simard R, Grimard D, Le Gac G, et al. Mutation analysis in the HFE gene in patients with hereditary haemochromatosis in Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Br J Haematol* 2000 Mar;108(4):854-858.
- [61] Papanikolaou G, Politou M, Terpos E, Fourlemadis S, Sakellariopoulos N, Loukopoulos D. Hereditary hemochromatosis: HFE mutation analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26(2):163-168.

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

- [62] Guix P, Picornell A, Pareta M, Tomas C, Muncunill J, Castro JA, et al. Prevalence of the C282Y mutation for haemochromatosis on the Island of Majorca. *Clin Genet* 2000;58(2):123-128.
- [63] Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Baldus WP, Smith CI, Kruckeberg KE, Schaid DJ, et al. Prevalence and clinical significance of HFE gene mutations in patients with iron overload. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2910-2914.
- [64] Sham RL, Raubertas RF, Braggins C, Cappuccio J, Gallagher M, Phatak PD. Asymptomatic hemochromatosis subjects: genotypic and phenotypic profiles. *Blood* 2000;96(12):3707-3711.
- [65] Van Vlierberghe H, Messiaen L, Hautekeete M, De Paepe A, Elewaut A. Prevalence of the Cys282Y and His63A mutation in Flemish patients with hereditary hemochromatosis. *Acta Gastro-enterol Belg* 2000 Jul-Sep;63(3):250-253.
- [66] Bell H, Berg JP, Uddlien DE, Distante S, Raknerud N, Heier HE, Try K, Thomassen Y, Haug E, Raha-Chowdhury R, Thorsby E. The clinical expression of hemochromatosis in Oslo, Norway. Excessive oral iron intake may lead to secondary hemochromatosis even in HFE C282Y mutation negative subjects. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1301-1307.
- [67] Hellerbrand C, Bosserhoff AK, Seegers S, Lingner G, Wrede C, Lock G, et al. Mutation analysis of the HFE gene in German hemochromatosis patients and controls using automated SSCP-based capillary electrophoresis and a new PCR-ELISA technique. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(11):1211-1216.
- [68] de Juan D, Reta A, Castiella A, Pozueta J, Prada A, Cuadrado E. HFE gene mutations analysis in Basque hereditary hemochromatosis patients and controls. *Eur J Hum Genet* 2001 Dec;9(12):961-964.
- [69] De Marco F, Liguori R, Giardina MG, D'Armiato M, Angelucci E, Lucariello A, et al. High prevalence of non-HFE gene-associated hemochromatosis in patients from southern Italy. *Clin Chem Lab Med* 2004 Jan;42(1):17-24.
- [70] Bauduer F, Scribans C, Degioanni A, Renoux M, Dutoir O. Distribution of the C282Y and H63D polymorphisms in hereditary hemochromatosis patients from the French Basque Country. *Ann Hematol* 2005;84(2):99-102.
- [71] Cukjati M, Vauptic T, Ruprecht R, Curin-Serbec V. Prevalence of H63D, S65C and C282Y hereditary hemochromatosis gene mutations in Slovenian population by an improved high-throughput genotyping assay. *BMC Med Genet* 2007;69.
- [72] Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, Subramaniam VN, Dodenaike J, Cavanaugh JA, Bassett ML, Powell LW. The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;4:1403-1410.
- [73] Rossi E, Olynyk JK, Cullen DJ, Papadopoulos G, Bulsara M, Summerville L, Powell LW. Compound heterozygous hemochromatosis genotype predicts increased iron and erythrocyte indices in women. *Clin Chem* 2000;46:162-166.
- [74] Lim EM, Rossi E, De-Boer WB, Reed WD, Jeffrey GP. Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver Int* 2004;24:631-636.
- [75] Cadet E, Capron D, Perez AS, Crepin SN, Arlot S, Ducroix JP, Dautreux M, Fardellone P, Leflon P, Merryweather-Clarke AT, Livesey KJ, Pointon JJ, Rose P, Harcourt J, Emery J, Smeur JM, Feyl R, Robson KJ, Rochette J. A targeted approach significantly increases the identification rate of patients with undiagnosed hemochromatosis. *J Intern Med* 2003;253:217-224.
- [76] Swinkels DW, Aalbers N, Elving LD, Bleijenberg G, Swanink CM, van der Meer JW. Primary hemochromatosis: a missed cause of chronic fatigue syndrome? *Neth J Med* 2002;60:429-433.
- [77] Vital Durand D, Francois S, Nove-Josserand R, Durupt S, Durieu I, Morel Y, Rousset H. [Hemochromatosis screening in 120 patients complaining with persistent fatigue]. *Rev Med Interne* 2004;25:623-628.
- [78] Willis G, Scott DG, Jennings BA, Smith K, Bukhari M, Wimperis JZ. HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:176-179.
- [79] Li J, Zhu Y, Singal DP. HFE gene mutations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2074-2077.
- [80] Kovetta G, Grignolo MC, Bullfrini L, Monteforte P. Prevalence of C282Y mutation in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthritis. *Int J Tissue React* 2002;24:105-109.
- [81] Timms AE, Sathananthan R, Bradbury L, Athanasou NA, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic testing for hemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:745-747.
- [82] Carroll GJ. Primary osteoarthritis and the H63D mutation in the HFE gene: evidence for a hemochromatosis-like polyarticular osteoarthritis phenotype. *J Clin Rheumatol* 2006;12:109-113.
- [83] Cauza E, Hanusch-Enserer U, Bischof M, Spak M, Kostner K, Tammas A, Dunky A, Ferenci P. Increased C282Y heterozygosity in gestational diabetes. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:349-354.
- [84] Acton RT, Barton JC, Passmore LV, Adams PC, Speechley MR, Dawkins FW, Sholinsky P, Reboussin DM, McLaren GD, Harris EL, Bent TC, Vogt TM, Castro O. Relationships of serum ferritin, transferrin saturation, and HFE mutations and self-reported diabetes in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study. *Diabetes Care* 2006;29:2084-2089.
- [85] Hahn JU, Steiner M, Bochnig S, Schmidt H, Schuff-Werner P, Kerner W. Evaluation of a diagnostic algorithm for hereditary hemochromatosis in 3,500 patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:464-466.
- [86] Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (hemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998;351:1933-1934.
- [87] Davis TM, Beilby J, Davis WA, Olynyk JK, Jeffrey GP, Rossi E, Boyder C, Bruce DG. Prevalence, characteristics and prognostic significance of HFE gene mutations in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2008;31:1795-1801.
- [88] Habeos IG, Psyrriogiannis A, Kyriazopoulou V, Psilopanagiotou A, Papavasiliou AG, Vagenakis AG. The role of Hemochromatosis C282Y and H63D mutations in the development of type 2 diabetes mellitus in Greece. *Hormones (Athens)* 2003;2:55-60.
- [89] Qi L, Meigs J, Manson JE, Ma J, Hunter D, Rifai N, Hu FB. HFE genetic variability, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes in U.S. women. *Diabetes* 2005;54:3567-3572.
- [90] Halsall DJ, McFarlane I, Luan J, Cox IM, Wareham NJ. Typical type 2 diabetes mellitus and HFE gene mutations: a population-based case-control study. *Hum Mol Genet* 2003;12:1361-1365.
- [91] Fernandez-Real JM, Vendrell J, Baiget M, Gimferrer E, Ricart W. C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:525-526.
- [92] Braun J, Dommer H, Plock K, Rau H, Usadel KH, Badenhop K. Hereditary hemochromatosis mutations (HFE) in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:983-984.
- [93] Malecki MT, Klupa T, Walus M, Czogala W, Greenlaw P, Sieradzki J. A search for association between hereditary hemochromatosis HFE gene mutations and type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res* 2003;9:BR91-95.
- [94] Sampson MJ, Williams T, Heyburn PJ, Greenwood RH, Temple RC, Wimperis JZ, Jennings BA, Willis GA. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *J Lab Clin Med* 2000;135:170-173.
- [95] Hfajou OI, Alizadeh BZ, Vaessen N, Vergeer J, Houwing-Duistermaat J, Hofman A, Pols HA, Van Duijn CM. The role of hemochromatosis C282Y and H63D gene mutations in type 2 diabetes: findings from the Rotterdam Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2002;25:2112-2113.
- [96] Peterlin B, Globocnik Petrovic M, Makuc J, Hawlina M, Petrovic D. A hemochromatosis-causing mutation C282Y is a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *J Hum Genet* 2003;48:646-649.
- [97] Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, Petersen P, Schlichting P, Saermark T, Tybjaerg-Hansen A, Bringsen H. Prevalence of hereditary hemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001;358:1405-1409.
- [98] Poullis A, Moodie SJ, Ang L, Finlayson CJ, Levin GE, Maxwell JD. Routine transferrin saturation measurement in liver clinic patients increases detection of hereditary hemochromatosis. *Ann Clin Biochem* 2003;40:521-527.
- [99] Poullis A, Moodie SJ, Maxwell JD. Clinical hemochromatosis in HFE mutation carriers. *Lancet* 2002;360:411-412.
- [100] Nichols L, Dickson G, Phan PG, Kant JA. Iron binding saturation and genotypic testing for hereditary hemochromatosis in patients with liver disease. *Am J Clin Pathol* 2006;125:236-240.
- [101] Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2005;1:5-17.
- [102] Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, Gschwantler M, Schoniger-Hekele M, Hackl T, Polli C, Rasoul-Rockenschau S, Muller C, Weba F, Gangl A, Ferenci P. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:442-447.
- [103] Hellerbrand C, Poppl A, Hartmann A, Scholmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:279-284.
- [104] Boige V, Castera L, de Roux N, Garne-Carrie N, Ducot B, Pelletier G, Beaugrand M, Buffet C, Laskin G. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* 2003;52:1178-1181.
- [105] Lauret E, Rodriguez M, Gonzalez S, Linares A, Lopez-Vazquez A, Martinez-Borra J, Rodrigo L, Lopez-Larrea C. HFE gene mutations in alcoholic and virus-related cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1016-1021.

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

- [106] Pirisi M, Toniutto P, Uzzau A, Fabris C, Avellini C, Scott C, Apollonio L, Beltrami CA, Bresadola F. Carriage of HFE mutations and outcome of surgical resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Cancer* 2000;89:297-302.
- [107] Fargion S, Stazi MA, Fracanzani AL, Mattioli M, Sampietro M, Tavazzi D, Bertelli C, Patriarca V, Mariani C, Fiorelli G. Mutations in the HFE gene and their interaction with exogenous risk factors in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:505-511.
- [108] Bonkovsky HL, Poh Fitzpatrick M, Pimstone N, Obando J, Di Bisceglie A, Tattire C, Tortorelli K, LeClair P, Mercurio MG, Lambrecht RW. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* (Baltimore, Md) 1998;27:1661-1669.
- [109] Chiaverini C, Halimi G, Ouzan D, Halfon P, Ortonne JP, Lacour JP. Porphyria cutanea tarda, C282Y, H63D and S65C HFE gene mutations and hepatitis C infection: a study from southern France. *Dermatology* (Basel, Switzerland) 2003;206:212-216.
- [110] Cribier B, Chiaverini C, Dali Youcef N, Schmitt M, Grima M, Hirth C, Lacour JP, Chosidow O. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, uroporphyrinogen decarboxylase and mutations of HFE gene. A case-control study. *Dermatology* (Basel, Switzerland) 2009;218:15-21.
- [111] Egger NG, Goeger DE, Payne DA, Miskovsky EP, Weinman SA, Anderson KE. Porphyria cutanea tarda: multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig Dis Sci* 2002;47:419-426.
- [112] Frank J, Poblete Gutierrez P, Weiskirchen R, Gressner O, Merk HF, Lammert F. Hemochromatosis gene sequence deviations in German patients with porphyria cutanea tarda. *Physiol Res* 2006;55:575-83.
- [113] Gonzalez Hevilla M, de Salamanca RE, Morales P, Martinez Laso J, Fontanellas A, Castro MJ, Rojo R, Moscoso J, Zamora J, Serrano Vela JI, Arnaiz Villena A. Human leukocyte antigen haplotypes and HFE mutations in Spanish hereditary hemochromatosis and sporadic porphyria cutanea tarda. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:456-462.
- [114] Hift RJ, Corrigan AV, Hancock V, Kannemeyer J, Kirsch RE, Meissner PN. Porphyria cutanea tarda: the etiological importance of mutations in the HFE gene and viral infection is population-dependent. *Cellular and molecular biology* Noisy le Grand, France 2002;48:853-859.
- [115] Kratka K, Dostalnikova Cimburova M, Michalikova H, Stransky J, Vranova J, Horak J. High prevalence of HFE gene mutations in patients with porphyria cutanea tarda in the Czech Republic. *Br J Dermatol* 2008;159:585-590.
- [116] Lamoril J, Andani C, Gouya L, Malonova E, Grandchamp B, Martasek P, Deybac JC, Puy H. Hemochromatosis (HFE) and transferrin receptor-1 (TFR1) genes in sporadic porphyria cutanea tarda (sPCT). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002;48:33-41.
- [117] Martinelli AL, Zago MA, Roselino AM, Filho AB, Villanova MG, Secaf M, Tavella MH, Ramalho LN, Zucoloto S, Franco RF. Porphyria cutanea tarda in Brazilian patients: association with hemochromatosis C282Y mutation and hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3516-3521.
- [118] Mehrany K, Drage IA, Braundhagen DJ, Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:205-211.
- [119] Nagy Z, Koszo F, Par A, Emri G, Horkay I, Horanyi M, Karadi O, Rumi Jr G, Morvay M, Varga V, Dobozy A, Mozsik G. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Int* 2004;24:16-20.
- [120] Roberts AG, Wharley SD, Morgan RR, Worwood M, Elder GH. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Yr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1997;349:321-323.
- [121] Stotzel U, Kostler E, Schuppan D, Richter M, Wollina U, Doss MO, Wittekind C, Tannappel A. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch dermatol* 2003;139:309-313.
- [122] Stuart KA, Busfield F, Jazwinska EC, Gibson P, Butterworth LA, Cooksley WG, Powell LW, Crawford DH. The C282Y mutation in the haemochromatosis gene (HFE) and hepatitis C virus infection are independent cofactors for porphyria cutanea tarda in Australian patients. *J Hepatol* 1998;28:404-409.
- [123] Tannappel A, Stotzel U, Kostler E, Melz S, Richter M, Keim V, Schuppan D, Wittekind C. C282Y and H63D mutation of the hemochromatosis gene in German porphyria cutanea tarda patients. *Virchows Arch* 2001;439:1-5.
- [124] Toll A, Celis R, Ozalla MD, Bruguera M, Herrero C, Ercilla MG. The prevalence of HFE C282Y gene mutation is increased in Spanish patients with porphyria cutanea tarda without hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:1201-1206.
- [125] Sampietro M, Fracanzani AL, Cappellini MD, Fiorelli G, Fargion S. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* Baltimore, Md 1998;27:181-184.
- [126] Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analysis including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2007;46:1071-1080.
- [127] McDonnell SM, Hover A, Gloe D, Ou CY, Cogswell ME, Grummer-Strawn L. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med* 1999;107(1):30-37.
- [128] Delatycki MB, Allen KJ, Nisselle AE, Collins V, Mercatle S, du Sart D, et al. Use of community genetic screening to prevent HFE-associated hereditary haemochromatosis. *Lancet* 2005 Jul 23-29;366(9482):314-316.
- [129] Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology* 2000;31:1160-1164.
- [130] Barton JC, Acton RT, Lovato L, Speechley MR, McLaren CE, Harris EL, Reboussin DM, Adams PC, Dawkins FW, Gordeuk VR, Walker AP. Initial screening transferrin saturation values, serum ferritin concentrations, and HFE genotypes in Native Americans and whites in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Clin Genet* 2006;69:48-57.
- [131] Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Bjerve KS. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-1115.
- [132] Gordeuk VR, Reboussin DM, McLaren CE, Barton JC, Acton RT, McLaren GD, et al. Serum ferritin concentrations and body iron stores in a multicenter, multiethnic primary-care population. *Am J Hematol* 2008;83(8):618-626.
- [133] Waalen J, Feititi VJ, Gelbart T, Beutler E. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood* 2008;111:3373-3376.
- [134] Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:50.
- [135] Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KGM. MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. Version 1.7, 2009.
- [136] Distante S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. HFE gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalized population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000 Oct;47(4):575-579.
- [137] Bulaj Z, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000 Nov 23;343(21):1529-1535.
- [138] Barton JC, Rothenberg BE, Bertoli LF, Acton RT. Diagnosis of hemochromatosis in family members of probands: a comparison of phenotyping and HFE genotyping. *Genet Med* 1999 Mar-Apr;1(3):89-93.
- [139] Waalen J, Feititi V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc* 2002 Jun;77(6):522-530.
- [140] Olynyk JK, Hagan SE, Cullen DJ, Beilby J, Whittall DF. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. *Mayo Clin Proc* 2004;79:309-313.
- [141] Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood* 2004;103:2914-2919.
- [142] Gleeson E, Ryan E, Barrett S, Crowe J. Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:859-863.
- [143] Rossi E, Kueck C, Beilby JP, Jeffrey GP, Devine A, Prince RL. Expression of the HFE hemochromatosis gene in a community-based population of elderly women. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 Oct;19(10):1150-1154.
- [144] Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, Subramaniam VN, Hewett DG, Searle JW, Fletcher LM, Crawford DH, Rodgers H, Allen KJ, Cavanaugh JA, Bassett ML. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006;166:294-301.
- [145] Asberg A, Hveem K, Kannelonning K, Irgens WU. Penetrance of the C28Y/C282Y genotype of the HFE gene. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1073-1077.
- [146] Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, Bahlo M, Nisselle AE, Vulpe CD, Anderson CJ, Southey MC, Giles GG, English DR, Hopper JL, Olynyk JK, Powell LW, Gertig DM. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-230.
- [147] Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Bell JL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145:209-223.
- [148] Feder JN. The hereditary hemochromatosis gene (HFE): a MHC class I-like

- gene that functions in the regulation of iron homeostasis. *Immunol Res* 1999;20(2):175-185.
- [149] Jazwinska EC, Powell LW. Hemochromatosis and "HLA-H": definite! *Hepatology* 1997 Feb;25(2):495-496.
- [150] Koeken A, Cobbaert C, Quint W, van Doorn LJ. Genotyping of hemochromatosis-associated mutations in the HFE gene by PCR-RFLP and a novel reverse hybridization method. *Clin Chem Lab Med FESCC* 2002;40(2):122-125.
- [151] Cunat S, Giansily Blaiot M, Bismuth M, Blanc F, Dereure O, Larrey D, et al. Global sequencing approach for characterizing the molecular background of hereditary iron disorders. *Clin Chem* 2007;53(12):2060-2069.
- [152] Cukjati M, Koren S, Curin Serbec V, Vidan-Jeras B, Ruprecht R. A novel homozygous frameshift deletion c.471del of HFE associated with hemochromatosis. *Clin Genet* 2007;71(4):350-353.
- [153] Steiner M, Octan K, Genschel J, Meier P, Gerl H, Ventz M, Schneider ML, Buttner C, Wadowska K, Kerner W, Schuff-Werner P, Lochs H, Schmidt H. A homozygous HFE gene splice site mutation (IVS5+1 G/A) in a hereditary hemochromatosis patient of Vietnamese origin. *Gastroenterology* 2002; 122:789-795.
- [154] Barton JC, Sawada Hirai R, Rothenberg BE, Acton RT. Two novel missense mutations of the HFE gene (H105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama hemochromatosis probands. *Blood Cells Mol Dis* 1999; 25:147-155.
- [155] de Kok JB, Wiegerinck ET, Giesendorf BA, Swinkels DW. Rapid genotyping of single nucleotide polymorphisms using novel minor groove binding DNA oligonucleotides (MGB probes). *Hum Mutat* 2002;19(5):554-559.
- [156] Behrens M, Lange R. A highly reproducible and economically competitive SNP analysis of several well characterized human mutations. *Clin Lab* 2004; 50(5-6):305-316.
- [157] Alsmadi OA, Al Kayal F, Al Hamed M, Meyer BF. Frequency of common HFE variants in the Saudi population: a high throughput molecular beacon-based study. *BMC Med Genet* 2006;7:43.
- [158] Castley A, Higgins M, Ivey J, Mamotte C, Sayer DC, Christiansen FT. Clinical applications of whole-blood PCR with real-time instrumentation. *Clin Chem* 2005;51(11):2025-2030.
- [159] Walburger DK, Afonina IA, Wydro R. An improved real time PCR method for simultaneous detection of C282Y and H63D mutations in the HFE gene associated with hereditary hemochromatosis. *Mutat Res* 2001;432(3-4): 69-78.
- [160] Cheng J, Zhang Y, Li Q. Real-time PCR genotyping using displacing probes. *Nucleic Acids Res* 2004;32(7):e61.
- [161] Bach V, Barcelo MJ, Altes A, Remacha A, Felez J, Baiget M. Genotyping the HFE gene by melting point analysis with the LightCycler system: Pros and cons. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36(2):288-291.
- [162] Moyses CB, Moreira ES, Asprino PF, Guimaraes GS, Alberro FL. Simultaneous detection of the C282Y, H63D and S65C mutations in the hemochromatosis gene using quenched-FRET real-time PCR. *Braz J Med Biol Res [Rev Bras Pesq Med Biol. Sociedade Brasileira de Biofisica]* 2008;41(10):833-838.
- [163] Biasiotto G, Belloli S, Ruggeri G, Zanella I, Gerardi G, Corvado M, Gobbi E, Albertini A, Arosio P. Identification of New Mutations of the HFE, Hcpidin, and Transferrin Receptor 2 Genes by Denaturing HPLC Analysis of Individuals with Biochemical Indications of Iron Overload. *Clin Chem* 2003;49:1981-1988.
- [164] Smillie D. A PCR-SSP method for detecting the Cys282Tyr mutation in the HFE gene associated with hereditary haemochromatosis. *Mol Pathol* 1997 Oct;50(5):275-276.
- [165] Smillie D. A PCR-SSP method for detecting the His63Asp mutation in the HFE gene associated with hereditary haemochromatosis. *Mol Pathol* 1998 Aug;51(4):232-233.
- [166] Steffensen R, Varming K, Jersild C. Determination of gene frequencies for two common haemochromatosis mutations in the Danish population by a novel polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Tissue Antigens* 1998 Sep;52(3):230-235.
- [167] Wenz HM, Baumhueter S, Ramachandra S, Worwood M. A rapid automated SSCP multiplex capillary electrophoresis protocol that detects the two common mutations implicated in hereditary hemochromatosis (HH). *Hum Genet* 1999 Jan;104(1):29-35.
- [168] Guttridge MG, Carter K, Worwood M, Darke C. Population screening for hemochromatosis by PCR using sequence-specific primers. *Genet Test* 2000; 4(2):111-114.
- [169] Guttridge MG, Thompson J, Worwood M, Darke C. Rapid detection of genetic mutations associated with haemochromatosis. *Vox Sang* 1998;75(3):253-256.
- [170] Kaur G, Rappaport CC, Xavier M, Saxena R, Choudhary VP, Reuben SK, et al. Distribution of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in healthy Asian Indians and patients with thalassaemia major. *Natl Med J India* 2003 Nov-Dec;16(6):309-310.
- [171] Turner MS, Penning S, Sharp A, Hyland VJ, Harris R, Morris CP, et al. Solid-phase amplification for detection of C282Y and H63D hemochromatosis (HFE) gene mutations. *Clin Chem* 2001;47(8):1384-1389.
- [172] Bosserhoff AK, Seegers S, Hellerbrand C, Scholmerich J, Buttner R. Rapid genetic screening for hemochromatosis using automated SSCP based capillary electrophoresis (SSCP-CE). *Biotechniques* 1999;26(6):1106-1110.
- [173] Simonsen K, Dissing J, Rudbeck L, Schwartz M. Rapid and simple determination of hereditary haemochromatosis mutations by multiplex PCR-SSCP: detection of a new polymorphic mutation. *Ann Hum Genet* 1999;63(Pt 3):193-197.
- [174] Kim S, Edwards JR, Deng L, Chung W, Ju J. Solid phase capturable dideoxynucleotides for multiplex genotyping using mass spectrometry. *Nucleic Acids Research* 2002;30(16):e85.
- [175] Bernacki SH, Farkas DJ, Shi W, Chan V, Liu Y, Beck JC, et al. Biodegradable sensor technology for detection of cystic fibrosis and hereditary hemochromatosis mutations. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(12):1565-1572.
- [176] Footz T, Somerville MJ, Tomaszewski R, Elyas B, Backhouse CJ. Integration of combined heteroduplex/restriction fragment length polymorphism analysis on an electrophoresis microchip for the detection of hereditary haemochromatosis. *Analyst* 2004;129(1):25-31.
- [177] Bosserhoff AK, Buettner R, Hellerbrand C. Use of capillary electrophoresis for high throughput screening in biomedical applications. A mini-review. *Comb Chem High Throughput Screen* 2000 Dec;3(6):455-466.
- [178] Devaney JM, Pettit EL, Kaler SG, Vallone PM, Butler JM, Marino MA. Genotyping of two mutations in the HFE gene using single-base extension and high-performance liquid chromatography. *Anal Chem* 2001 Feb 1;73(3):620-624.
- [179] Lubin IM, Yamada NA, Stansel RM, Pace RG, Rohlfis EM, Silverman LM. HFE genotyping using multiplex allele-specific polymerase chain reaction and capillary electrophoresis. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(12):1177-1181.
- [180] Kotze MJ, de Villiers JN, Bouwens CS, Warnich L, Zaahl MG, van der Merwe S, et al. Molecular diagnosis of hereditary hemochromatosis: application of a newly-developed reverse-hybridization assay in the South African population. *Clin Genet* 2004;65(4):317-321.
- [181] Oberkanins C, Moritz A, de Villiers JN, Kotze MJ, Kury F. A reverse-hybridization assay for the rapid and simultaneous detection of nine HFE gene mutations. *Genet Test* 2000;4:121-124.
- [182] Rivers CA, Barton JC, Acton RT. A rapid PCR-SSP assay for the hemochromatosis-associated Tyr250Stop mutation in the TFR2 gene. *Genet Test* 2001;5(2):131-134.
- [183] Somerville MJ, Sprysak KA, Hicks M, Elyas BC, Vican-Wyhyony L. An HFE intronic variant promotes misdiagnosis of hereditary hemochromatosis. *Am J Hum Genet* 1999;65:924-926.
- [184] Klaassen CH, van Aarssen YA, van der Stappen JW. Improved real-time detection of the H63D and S65C mutations associated with hereditary hemochromatosis using a SimpleProbe assay format. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:985-986.
- [185] Schranz M, Talasz H, Graziadei I, Winder T, Sergi C, Bogner K, Vogel W, Zoller H. Diagnosis of hepatic iron overload: a family study illustrating pitfalls in diagnosing hemochromatosis. *Diagn Mol Pathol* 2009;18:53-60.
- [186] Sebastiani G, Wallace DF, Davies SE, Kulhali V, Walker AP, Dooley JS. Fatty liver in H63D homozygotes with hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2006;12:1788-1792.
- [187] Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hurton RD, Napier JA, Worwood M. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114:474-484.
- [188] de Villiers JN, Hillermann R, Loubser L, Kotze MJ. Spectrum of mutations in the HFE gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet* 1999;8:1517-1522.
- [189] Bradbury R, Fagan E, Payne SJ. Two novel polymorphisms (E277K and V212V) in the haemochromatosis gene HFE. *Hum Mutat* 2000;15:120.
- [190] Floreani A, Navaglia F, Basso D, Zambon CE, Basso G, Germano G, Rizzotto ER, Guido M, Piciani M. Intron 2 [IVS2, T-C +4] HFE gene mutation associated with S65C causes alternative RNA splicing and is responsible for iron overload. *Hepatol Res* 2005;33:57-60.
- [191] Piperno A, Arosio C, Fossati L, Vigano M, Trombini P, Vergani A, Mancini G. Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology* 2000;119:441-445.
- [192] Wallace DF, Dooley JS, Walker AP. A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology* 1999;116:1409-1412.
- [193] Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002;122:646-651.
- [194] Wallace DF, Walker AP, Pietrangolo A, Clare M, Bomford AB, Dixon JL, Powell LW, Subramaniam VN, Dooley JS. Frequency of the S65C mutation

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.

Clinical Practice Guidelines

- of HFE and iron overload in 309 subjects heterozygous for C282Y. *J Hepatol* 2002;36:474–479.
- [195] Aguilar Martinez P, Biron C, Blanc F, Masmejean C, Jeanjean P, Michel H, Schved JF. Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:269–276.
- [196] Gandon Y, Olivie D, Cuyader D, Aube C, Oberli F, Sebille V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357–362.
- [197] St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–861.
- [198] Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1205–1208.
- [199] Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, Tripp JH, Bellon EM. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982;307:1671–1675.
- [200] Nielsen P, Engelhardt R, Duerken M, Janka GE, Fischer R. Using SQUID biomagnetic liver susceptometry in the treatment of thalassemia and other iron loading diseases. *Transfus Sci* 2000;23:257–258.
- [201] Fischer R, Piga A, Harmatz P, Nielsen P. Monitoring long-term efficacy of iron chelation treatment with biomagnetic liver susceptometry. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:350–357.
- [202] Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, David V, Brissot P, Adams P, Deugnier Y. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929–936.
- [203] Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, Gordon SC, Galan MV, Tung BY, Ioannou GN, Kowdley KV. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138:627–633.
- [204] Crawford DH, Murphy TL, Ramm LE, Fletcher LM, Clouston AD, Anderson GJ, Subramaniam VN, Powell LW, Ramm GA. Serum hyaluronic acid with serum ferritin accurately predicts cirrhosis and reduces the need for liver biopsy in C282Y hemochromatosis. *Hepatology* 2009;49:418–425.
- [205] Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, Lovato B, Chanteloup E, Moutouche W, Couzigou P, de Ledinghen V. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:180–187.
- [206] El Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:261–269.
- [207] Houghum K, Ramm GA, Crawford DH, Witztum JL, Powell LW, Chojkier M. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997;26:605–610.
- [208] Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6:24–29.
- [209] Le Lan C, Loreal O, Cohen T, Kopert M, Glickstein H, Laine F, Pouchard M, Deugnier Y, Le Treut A, Breuer W, Cabantchik ZI, Brissot P. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527–4531.
- [210] Bomford A, Williams R. Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1976;45:611–623.
- [211] Milman N, Pedersen P, a Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948–1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80:737–744.
- [212] Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Laine F, Guyader D, Brissot P, Turlin B, Deugnier Y. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006;44:472–477.
- [213] Powell LW, Kerr JF. Reversal of “cirrhosis” in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med* 1970;19:54–57.
- [214] Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107–1119.
- [215] Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, Mandelli C, Fraquelli M, Pacchetti S, Braga M, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22:1127–1131.
- [216] Adams PC. Factors affecting the rate of iron mobilization during venesection therapy for genetic hemochromatosis. *Am J Hematol* 1998;58:16–19.
- [217] Hicken BL, Tucker DC, Barton JC. Patient compliance with phlebotomy therapy for iron overload associated with hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2072–2077.
- [218] Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:207–210.
- [219] Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291–1295.
- [220] Kaltwasser JP, Werner E, Schaik K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut* 1998;43:699–704.
- [221] Milward EA, Baines SK, Knuffman MW, Bartholomew HC, Divitini ML, Ravine DG, Bruce DG, Olynyk JK. Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc* 2008;83:543–549.
- [222] Nienhuis AW. Vitamin C and iron. *N Engl J Med* 1981;304:170–171.
- [223] Schofield KS, Aranda Jr JM, Hill JA, Streiff R. Cardiac transplantation in a patient with hereditary hemochromatosis: role of adjunctive phlebotomy and erythropoietin. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:696–698.
- [224] Barton JC, Grindon AJ, Barton NH, Bertoli LF. Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999;39:578–585.
- [225] Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281–289.
- [226] Harrison-Findik DD, Klein E, Crist C, Evans J, Timchenko N, Gollan J. Iron-mediated regulation of liver hepcidin expression in rats and mice is abolished by alcohol. *Hepatology* 2007;46:1979–1985.
- [227] Chapman RW, Morgan MY, Boss AM, Sherlock S. Acute and chronic effects of alcohol on iron absorption. *Dig Dis Sci* 1983;28:321–327.
- [228] Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, Heagerty IJ, Kowdley KV. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology* 2004;126:1293–1301.
- [229] Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV. Relationship between transferrin-iron saturation, alcohol consumption, and the incidence of cirrhosis and liver cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:624–629.
- [230] Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, Cook JD, Kowdley KV. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998;129:932–939.
- [231] Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, Fontana RJ, McCashland T, Cotler SJ, Bacon BR, Keeffe EB, Gordon F, Polissar N. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005;129:494–503.
- [232] Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. *Gastroenterology* 2007;133:489–495.
- [233] Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med* 1983;143:1890–1893.
- [234] Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlorsky Y, Chales G. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005;15:1809–1814.

Please cite this article in press as:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. © 2010 European Association for the Study of the Liver.