

Metaboličke bolesti jetre

Metabolic Liver Diseases

Mirjana Kalauz, Marina Premužić

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Najčešće nasljedne metaboličke bolesti jetre jesu Wilsonova bolest (WB), hemokromatoza i nedostatak alfa-1-antitripsina. WB je autosomno-recesivno nasljedni poremećaj metabolizma bakra koji dovodi do patološkog nakupljanja bakra u mnogim tkivima i organima s njihovom posljedičnom jetrenom, neurološkom i/ili psihijatrijskom disfunkcijom. Hemokromatoza je najčešća genska bolest bjelačke populacije u sjevernoeuropskim zemljama. Prezasićenost organizma željezom često je klinički neprepoznata te se hemokromatoza dijagnosticira tek u vrlo uznapredovalim fazama bolesti. Neliječene WB i hemokromatoza uvijek su smrtonosne bolesti. S druge strane, rano dijagnosticiranje i adekvatna terapija, uključivo izbjegavanje hrane koja sadržava povišene količine bakra/željeza, odnosno terapija penicilaminom/terapijska venepunkcija, omogućava da ovi bolesnici mogu živjeti potpuno normalan životni vijek. Upravo stoga je obiteljski probir kod članova uže obitelji bolesnika s nasljednom metaboličkom bolesti jetre obavezan. Nedostatak alfa-1-antitripsina najčešći je nasljedni jetreni poremećaj u djetinjstvu. Iako ne postoji učinkovita farmakološka terapija ovog poremećaja, ohrabruju rezultati moguće ciljane genske terapije.

Ključne riječi: metaboličke bolesti jetre, Wilsonova bolest, hemokromatoza, nedostatak alfa-1-antitripsina

Summary The most common metabolic liver diseases are Wilson's disease (WD), hemochromatosis and alpha-1 antitrypsin deficiency. WD is an autosomal recessive disorder of copper metabolism leading to its accumulation in the body which results in a number of possible hepatic, neurological and psychiatric sequelae. Hemochromatosis is the most common genetic disease in white persons of northern European descent. The features of iron overload are often unrecognized and diagnosed only in the setting of advanced diseases. If left untreated, WD and hemochromatosis are a fatal conditions. On the other hand, patients detected early and treated with copper/iron reduction therapy, including penicillamine/phlebotomy, can have a normal life expectancy. Given the genetic basis of the condition it is vital that counselling and screening of the patient's first-degree relatives be carried out. Alpha-1 antitrypsin deficiency is the most common metabolic liver disease in childhood. There is currently no specific treatment for alpha-1 antitrypsin deficiency, although researchers are exploring different techniques of possible gene therapy.

Key words: metabolic liver diseases, Wilson's disease, hemochromatosis, alpha-1 antitrypsin deficiency

Nasljedne metaboličke bolesti jetre čine veliku skupinu bolesti jetre i žučnih vodova, koje se klinički očituju kompleksno i vrlo raznoliko. Ipak, metaboličke bolesti jetre imaju i određene zajedničke karakteristike. Naime, one pripadaju skupini monogeničkih nasljednih bolesti te se, velikom većinom, nasljeđuju prema Mendelovim pravilima. Najčešće nasljedne metaboličke bolesti jetre jesu Wilsonova bolest (WB), hemokromatoza i nedostatak alfa-1-antitripsina (AAT) (1-3).

Etiopatogeneza

Osnovna karakteristika nasljednih metaboličkih bolesti jetre je njihova patogeneza. Mutacije gena dovode do nedovoljne sinteze kodiranog proteina i/ili uzrokuju nje-

govu strukturnu promjenu. Zbog posljedičnog značajnog manjka i/ili neadekvatne funkcije kodiranog proteina nastaju biokemijski poremećaji. U konačnici, ovi biokemijski poremećaji dovode do razvoja kliničke slike. Primjerice, kod Wilsonove bolesti identificiran je gen koji je lokaliziran na dugom kraku kromosoma 13 (lokus 13q14.3-q21.1). WB gen kodira protein ATP7B koji je odgovoran za transport bakra kroz Golgijev aparat, kao i za inkorporaciju bakra u apoceruloplazmin da bi se formirao ceruloplazmin. Zbog toga kod pacijenata s WB dolazi do smanjene bilijarne ekskrecije bakra. Posljedično dolazi do nakupljanja bakra u različitim organima u tijelu, ponajprije u jetri i mozgu (nucleus caudatus i putamen) te razvoja jetrenog i/ili neurološkog oblika Wilsonove bolesti (1-6).

Klinička slika

Wilsonova bolest, hemokromatoza i nedostatak alfa-1-antitripsina jesu autosomno-recesivne bolesti i u načelu se manifestiraju samo u homozigota te u složenih heterozigota odnosno osoba koje imaju dva različita mutirana alela. Zahvaljujući genetičkom testiranju, danas se mnogi bolesnici s metaboličkim jetrenim bolestima otkrivaju u asimptomatskoj fazi. S druge strane, vrlo je važno poznavati i njihove tipične kliničke manifestacije, a one će biti opisane u odgovarajućim poglavljima.

Dijagnostički postupak

Točna i pravodobna dijagnoza neizmjereno je važna za sudbinu samog bolesnika i članova njegove obitelji. Naime, učestalost asimptomatskih bolesnika s nasljednim bolestima jetre značajno se povećava kad se bolesnici proaktivno identificiraju obiteljskim ili populacijskim probiranjem. Uvođenjem komercijalnih genetičkih testova u nekim je bolestima analiza gena u potpunosti zamijenila agresivnije i kompleksnije pretrage. Primjerice, danas se smatra da kod asimptomatskih homozigota (C282Y/C282Y) ili složenih heterozigota (C282Y/H63D) identificiranih s pomoću analize mutacije HFE-gena među braćom i sestrama indeksnog bolesnika s hemokromatozom nema potrebe za biopsijom jetre. Naime, kod tih pacijenata je genskom analizom potvrđena dijagnoza hemokromatoze i odmah je indicirana terapijska venepunkcija (1, 2).

Prevenција

Obiteljski probir kod članova uže obitelji bolesnika s nasljednom metaboličkom bolesti jetre je obvezatan. Vjerojatnost da će se naći homozigot među braćom i sestrama iznosi 25% kod indeksnog bolesnika (probanda). Danas je mutacijska analiza jedino pouzdano sredstvo za obiteljsko probiranje kod Wilsonove bolesti, upotrebljavajući DNK indeksnog bolesnika kao referentnu.

S druge strane, genetičko testiranje kod hemokromatoze indicirano je ne samo kod članova uže obitelji bolesnika nego se preporučuje rutinski učiniti i svim osobama s povišenom saturacijom transferina i povišenim vrijednostima serumskog feritina (populacijski probir) (1, 2).

Prognoza

Pravodobna dijagnoza često je bitna za prognozu i sudbinu i bolesnika i članova njegove obitelji. Primjerice, bolesnici s hemokromatozom imaju do 200 puta viši rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma. Procjenjuje se da će se primarni karcinom jetre razviti kod 30% ovih bolesnika. S druge strane, ako se hemokromatoza rano dijagnosticira i primjereno liječi, svi bolesnici mogu živjeti potpuno normalan životni vijek. Nadalje, neliječena Wilsonova bolest uvijek je smrtonosna. Stoga je vrlo bitno da se s liječenjem počne što prije, a najbolje u presimptomatskoj fazi (1-3).

Wilsonova bolest

Wilsonova bolest je autosomno-recesivno nasljedni poremećaj metabolizma bakra koji dovodi do patološkog nakupljanja bakra u mnogim tkivima i organima s njihovom posljedičnom disfunkcijom. Incidencija diljem svijeta iznosi od 1:30.000 do 1:50.000 uz frekvenciju gena od 1:90 do 1:150. Ipak, izuzetak je Sardinija (1:10.000) (1).

Klinička slika

WB se najčešće očituje kao jetrena bolest (oko 50%), neurološka bolest (oko 40%) te kao psihijatrijski poremećaji (oko 10%). Klinički su simptomi vrlo rijetki prije pete godine života, a u većine netretiranih pacijenata razvijaju se simptomi prije četvrtog desetljeća života. Svi oblici jetrenih bolesti mogu se dijagnosticirati kod WB: asimptomatsko povišenje aminotransferaza; akutni hepatitis; akutno zatajenje jetre; kronični hepatitis; ciroza jetre sa svim njezinim komplikacijama. Nerijetko se kod akutnog hepatitisa razvije teška hemolitička anemija, kao komplikacija oslobađanja velikih količina bakra iz nekrotičnih hepatocita. Stoga sumnja na WB mora biti prisutna kod trijasa (visoki ikterus, anemija i relativno niske vrijednosti aminotransferaza), odnosno u svih mladih bolesnika s kroničnim hepatitisom nejasne etiologije. Progresivan poremećaj motorike glavno je obilježje neurološkog oblika WB, a najčešći simptomi su disartrija, disfagija, apraksija te sindrom tremora i ukočenosti. I konačno, WB se može očitovati širokom lepezom psihijatrijskih poremećaja od vrlo nestabilnog raspoloženja preko depresije sve do psihoze (4-6).

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak se kod WB sastoji od kliničke procjene; laboratorijskih pretraga uključivo genetičkog testiranja; radiološke i nuklearnomedicinske obrade; te histološke procjene.

Fizikalnim pregledom bolesnika s WB mogu se, pored uobičajenih znakova uznapredovale jetrene bolesti, utvrditi i sljedeći specifični klinički znakovi:

1. Kayser-Fleischerovi prstenovi koji nastaju zbog nakupljanja bakra u Descemetovoj membrani rožnice. Klinički se očituju kao zelenosmeđi pigment u perifernim dijelovima rožnice. Prsten se ne može uvijek otkriti kliničkim pregledom, pa je obvezatan ciljani okulistički pregled (engl. *slit lamp*; svjetiljka s prerezom);
2. nerijetka je i tzv. suncokretna katarakta (engl. *sunflower*);
3. plava diskoloracija baze nokata;
4. sindrom tremora i ukočenosti (tzv. juvenilni parkinsonizam).

Laboratorijskom obradom mogu se utvrditi: snižene vrijednosti serumskog ceruloplazmina; normalne ili snižene vrijednosti ukupnoga serumskog bakra; povišene vrijed-

nosti tzv. slobodnog bakra u serumu, a čija se vrijednost može izračunati tako da se od koncentracije ukupnoga serumskog bakra oduzme frakcija bakra vezana za ceruloplazmin ($0,047 \mu\text{mol Cu} / 1 \text{ mg ceruloplazmina}$); povišene vrijednosti bakra u 24-satnom urinu. I konačno, nakon testne doze penicilamina dolazi do značajne kupriurije (tzv. penicilaminski test: izlučivanje bakra urinom veće od $25 \mu\text{mol}/24 \text{ sata}$ nakon primjene 600 do 900 mg penicilamina) (4-7).

Nužno je učiniti MR mozga, a ovisno o njegovu nalazu moguća je podjela na 3 podgrupe neurološkog oblika WB (1, 5, 6).

Histološki nalazi biopsije jetre kod bolesnika s WB uglavnom su nespecifični. Naime, samo kod 10% ovih bolesnika bojenjem rodanimom ili rubeanskom kiselinom dijagnosticiraju se patognomonična žarišna spremišta bakra. Obvezatno se određuje i koncentracija bakra u suhom tkivu jetre, koja je kod WB povišena te prelazi $250 \mu\text{g/g}$ suhe težine. Kod pacijenata s WB, a u slučaju kontraindikacije za biopsiju jetre, indiciran je test inkorporacije radioaktivnog bakra u ceruloplazmin.

Terapija

Penicilamin je terapija izbora kod WB. Potrebno je istodobno davati piridoksin (vitamin B6) u dozi 25 mg/dan zbog antipiridoksinog efekta penicilamina. **Trientin** je kelirajući agens koji se rabi kod nepodnošljivosti penicilamina. Neki ga autori preporučuju kao inicijalnu terapiju kod neurološkog oblika WB. U slučaju kontraindikacije i/ili nepodnošljivosti gore navedenih lijekova indicirani su **cinkovi preparati** (cinkov acetat i cinkov sulfat) te **amonijak-tetratiomolibdat**.

Transplantacija jetre je metoda izbora u bolesnika s WB i akutnim zatajenjem jetre te u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre. Transplantacijom se ispravlja i osnovni biokemijski poremećaj koji dovodi do WB.

Dijetetske mjere su također vrlo važne kod WB, a sastoje se u izbjegavanju hrane koja sadržava povišene količine bakra (čokolada, lješnjaci, orasi, kikiriki, gljive, mahunarke, soja, prokulica, školjke, iznutrice) i upotrebi deionizirajuće vode (ako je sadržaj bakra u gradskoj vodi za piće iznad $0,2 \text{ p.p.m.}$) (1, 4, 6, 8).

Prevenција

Obiteljski probir je obavezan čim se postavi dijagnoza u indeksnog bolesnika (probanda). Vjerojatnost da će se naći homozigot među braćom i sestrama iznosi 25%, a među djecom 0,5%.

Inicijalno se svim članovima uže obitelji bolesnika s WB preporučuje učiniti: ceruloplazmin, kupriemija i kupriurija, bilirubin, ALP, GGT, AST i ALT; okulistički pregled. Danas je mutacijska analiza jedino pouzdano sredstvo za obiteljsko probiranje, upotrebljavajući DNK indeksnog bolesnika kao referentnu (1, 5, 6).

Hemokromatoza

Hemokromatoza je autosomno-recesivno nasljedni poremećaj metabolizma željeza, koji je obilježen nepri-mjereno visokom crijevnom apsorpcijom željeza iako je organizam zasićen tim metalom. Ona je najčešća genska bolest bjelačke populacije u sjevernoeuropskim zemljama. Prevalencija homozigotne bolesti iznosi oko 1:250, uz frekvenciju gena oko 0,05%. Iako je HFE-gen podjednako raspoređen među ženama i muškarcima, kod žena se hemokromatoza značajno rjeđe klinički očituje i dijagnosticira vjerojatno zbog gubitka velikih količina željeza za vrijeme menstruacije, porođaja i dojenja (2).

Etiopatogeneza

Gen za hemokromatozu, nazvan HFE, smješten je u kratkom kraku kromosoma 6. Opisano je više mutacija, a dvije glavne mutacije odgovorne za hemokromatozu jesu C282Y:C282Y i C282Y:H63D (C282 je zamjena cisteina tirozinom; H63 je supstitucija aspartata histidinom). Osnovni poremećaj u hemokromatozi jest povećana crijevna apsorpcija željeza u odnosu na ukupne zalihe željeza. Posljedično dolazi do značajnog nakupljanja željeza u organizmu, poglavito u jetri. Pretpostavlja se da u hepatocitima dolazi do peroksidacije lipida inducirane željezom, što uzrokuje oštećenje ili smrt hepatocita. Posljedično dolazi do aktivacije Kupfferovih i stelatnih stanica, što rezultira patološkom fibrozom te u konačnici razvojem ciroze jetre (8).

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak sastoji se od kliničke procjene; laboratorijskih pretraga uključivo genetičkog testiranja; radiološke obrade; te histološke procjene. Zahvaljujući genetičkom testiranju i rutinskim ispitivanjima vrijednosti serumskog željeza, danas se mnogi bolesnici s hemokromatozom otkrivaju u asimptomatskoj fazi. S druge strane, važno je poznavati tipične kliničke manifestacije hemokromatoze – tzv. trijas “ciroza, šećerna bolest, hiperpigmentacija” (“brončani dijabetes”). Hiperpigmentacija odnosno njezina brončana boja kože nastaje zbog nakupljanja melanina, dok njezina siva boja nastaje zbog nakupljanja željeza u bazalnom sloju epidermisa. Nerijetko su prisutne artralgie te gubitak libida i/ili potencije u muškaraca. Inače, danas je učestalost bolesnika sa šećernom bolesti značajno manja i u pravilu se dijabetes ne nalazi u odsutnosti ciroze jetre (2, 9).

Laboratorijskom obradom nalaze se povišene vrijednosti serumskog željeza i feritina, kao i povišeno zasićenje transferina. Uvođenjem komercijalnih genetičkih testova, kod bolesnika s hemokromatozom je analiza gena potpuno zamijenila neke agresivnije i kompleksnije pretrage. Stoga se danas smatra da kod asimptomatskih homozigota (C282Y/C282Y) ili složenih heterozigota (C282Y/H63D) identificiranih s pomoću analize mutacije HFE-gena među braćom i sestrama indeksnog bolesnika s hemokromato-

zom nema potrebe za biopsijom jetre. Drugim riječima, kod tih pacijenata je genskom analizom potvrđena dijagnoza hemokromatoze i odmah je indicirana terapijska venepunkcija (10, 11).

Tijekom izvođenja biopsije jetre treba uzeti dovoljno tkiva za histološku analizu i za biokemijsko mjerenje koncentracije željeza u jetrenom tkivu (engl. *hepatic iron concentration; HIC*). Željezo se u pravilu nakuplja u periportalnim hepatocitima, a Perlovo berlinsko modriilo rabi se za određivanje i lokalizaciju nakupina željeza. U slučaju kontraindikacije za biopsiju jetre preporučuje se za kvantificiranje koncentracije željeza u jetrenom tkivu učiniti CT jetre, MR jetre i/ili testiranje magnetske osjetljivosti. Inače, kod pacijenata s hemokromatozom i razvijenom cirozom jetre obvezatno je, zbog izrazito visokog rizika od razvoja hepatocelularnog karcinoma, svakih 6 mjeseci učiniti ultrazvučni pregled jetre te odrediti vrijednosti AFP-a (10-12).

Terapija

Terapijska venepunkcija zlatni je standard terapije hemokromatoze. Standardna doza pune krvi (500 ml) sadržava 200 do 250 mg željeza. Većina bolesnika dobro podnosi jednu venepunkciju na tjedan, a koju treba provoditi sve dok hematokrit ne padne ispod 37%. Mlađi bolesnici mogu podnijeti uzimanje i 2 do 3 doze pune krvi na tjedan. S ciljem praćenja terapijskog odgovora preporučuje se provjeriti zasićenje transferina i razine feritina u serumu svaka 2 do 3 mjeseca. Kad se zalihe željeza iscrpe, odnosno kad se dosegnu vrijednosti feritina ispod 50 ng/mL uz zasićenje transferina ispod 50%, indicirana je venepunkcija održavanja od jedne doze pune krvi svaka 2 do 3 mjeseca.

Kod bolesnika koji ne podnose venepunkciju i/ili imaju dominantne srčane manifestacije bolesti primjenjuje se desferoksamin, dok je transplantacija jetre metoda izbora u bolesnika s terminalnim stadijem jetrene bolesti. I konačno, važno je izbjegavati hranu koja sadržava veće količine željeza (špinat, kiseli kupus, alkohol, iznutrice i jetra, krvavice, žumanjak jaja) (2).

Prevenција

Uvođenjem komercijalno dostupne genetičke pretrage na mutacije C282Y i H63D obiteljski probir je obvezatan. Ovom pretragom članovi obitelji bolesnika dobiju pouzdanu informaciju o svom statusu (normalan; heterozigot; homozigot). Vjerojatnost da će se naći homozigot među braćom i sestrama iznosi 25% kod indeksnog bolesnika. Članovi obitelji koji su genetičkom analizom identificirani kao homozigoti moraju se redovito kontrolirati glede eventualnog fenotipskog razvoja bolesti.

Inicijalno se svim članovima uže obitelji bolesnika s hemokromatozom preporučuje učiniti: KKS, Fe, TIBC, feritin, saturaciju transferina, bilirubin, AF, GGT, AST i ALT. Osobe koje su heterozigoti za C282Y nisu u opasnosti

od postupnoga preopterećenja željezom. U djece koja su homozigoti za C282Y ili složeni heterozigoti svake godine valja mjeriti razine feritina i provoditi terapijske venepunkcije kada se one povise.

Neki autori preporučuju genetičko testiranje svim osobama s povišenom saturacijom transferina i povišenim vrijednostima serumskog feritina (populacijski probir) (2, 9, 10).

Nedostatak alfa-1-antitripsina

Nedostatak alfa-1-antitripsina (AAT) jest autosomno-recesivno nasljedni poremećaj koji se očituje različitim jetrenim bolestima i emfizemom pluća. Frekvencija Z-alela iznosi u bjelačkoj populaciji sjevernoeuropskih zemalja oko 2,5%, a u SAD-u oko 1%. Zanimljivo je da se PiZZ-fenotip praktički nikada ne nalazi u crnačkoj populaciji i u Japanaca (3).

Etiopatogeneza

Gen za AAT nalazi se na dugom kraku kromosoma 14. AAT je vrlo polimorfni glikoprotein, čija je glavna funkcija inhibicija proteaza i zato se označuje kraticom Pi (engl. *protease inhibitor*, Pi). Normalni fenotip je PiMM, a dva najčešća Pi-fenotipa povezana s nedostatkom AAT su Z i S-fenotip. PiZZ-fenotip rezultat je točkaste mutacije odnosno supstitucije lizina umjesto glutamata, a udružen je s teškim deficitom AAT-a. S druge strane, patogeneza AAT-a nije potpuno razjašnjena. Naime, premda sve osobe sa ZZ-genotipom nakupljaju AAT u hepatocitima, u 20 do 40% njih razvija se klinički značajna jetrena bolest, a u 15% novorođenčadi sa Z-fenotipom razvija se neonatalni hepatitis. Vjerojatni uzrok tomu je u postojanju dodatne genske predispozicije, kao primjerice poremećaja imunskog sustava (13).

Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak se kod AAT-a sastoji od kliničke, laboratorijske, radiološke i histološke procjene. Različiti oblici jetrenih bolesti mogu se dijagnosticirati kod nedostatka AAT-a: neonatalni hepatitis; neonatalna kolestaza; akutni hepatitis; kronični hepatitis; ciroza jetre sa svim svojim komplikacijama. Ipak, najčešće se prezentira već prvih tjedana života pod kliničkom slikom neonatalnog hepatitisa. S druge strane, plućna bolest se klinički značajno češće prezentira kod odraslih bolesnika (3, 13).

Laboratorijskom obradom može se utvrditi snižena koncentracija serumskog alfa-1-antitripsina, dok je u elektroforezi proteina smanjena frakcija alfa-1-globulina. Pored ultrazvučnog pregleda abdomena i ezofagogastrodudenoskopije (detekcija varikoziteta jednjaka i/ili portalne hipertenzivne gastropatije), obvezatna je radiološka i pulmološka obrada respiratornog sustava. I konačno, biopsijom jetre verificira se specifičan histološki nalaz: citoplazmatske inkluzije alfa-1-antitripsina u hepatocitima (PAS-pozitivne i na diastazu rezistentne inkluzije) (3, 14).

Terapija

Jetrena se bolest liječi transplantacijom jetre čime primatelj organa poprima Pi-fenotip davatelja. Nedostatak AAT-a u plućima može se suzbijati njegovom redovitom nadoknadom. U novije se vrijeme daje iv. pripravak dobiven tehnikama rekombinirane DNK. Nuždan je prestanak pušenja (3, 15).

Prevenција

Ako je serumaska koncentracija alfa-1-antitripsina snižena i/ili ako je klinička slika vrlo sugestivna na nedostatak AAT-a, indicirano je izoelektrofokusranje s ciljem utvrđivanja Pi-fenotipa.

S obzirom na visoku incidenciju u Švedskoj se, prije nekoliko godina, *screening* počeo provoditi kod novorođenčadi. Međutim, novorođenački probir je naprasno prekinut zbog neočekivanih psihičkih reakcija i psiholoških problema koje je sama spoznaja o dijagnozi nedostatka AAT-a izazvala u obitelji bolesnika (3, 15).

Literatura

- ROBERTS EA, SCHILSKY ML. A practice guideline on Wilson's disease. *Hepatology* 2003; 37:1475-92.
- TAVIL AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: AASLD practice guideline. *Hepatology* 2001; 33:1321-8.
- ROSEN HR, SCHWARTZ JM. Alpha-1 antitrypsin deficiency and other metabolic liver disease - u Friedman LS, Keeffe EB. *Handbook of liver disease*. Churchill Livingstone 2004; 237-47.
- HUSTER D, HOPPERT M, LUTSENKO S i sur. Defective cellular localization of mutant ATPB7 in Wilson's disease patients and hepatoma cell lines. *Gastroenterology* 2003; 124:335-45.
- LOUDIANOS G, GITLIN JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000; 35:3-64.
- VUCELIĆ B.: Ponovni posjet Wilsonovoj bolesti. *Liječ Vjesn* 2000; 122:90-3.
- OSTOJIĆ R, DEDIĆ PLAVETIĆ N, GRANIĆ P i sur. Hypogonadism in 15-year-old patient with Wilson's disease: Regression of structural and functional abnormalities of the hypothalamic region after D-penicillamine treatment. *Coll Antropol* 2006; 30: (u tisku).
- DURAND F, BERNUAU J, GIOTRA E i sur. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut* 2001; 48:849-52.
- BEUTLER E, FELITTI VJ, KOZIOL JA i sur. Penetrance of the 845 G-A (C282Y) hereditary hemochromatosis mutation. *Lancet* 2002; 359:211-8.
- BEATON M, GUYADER D, DEUGNIER Y i sur. Non-invasive prediction of cirrhosis in C28Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002; 36:673-8.
- ZOLLER H, MCFARLANE I, THEURL I i sur. Primary iron overload with inappropriate hepcidin expression in V162del ferroportin disease. *Hepatology* 2005; 42: 466-72.
- MORRISON ED, BRANDHAGEN DA, PHATAK PD i sur. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003; 138:627-33.
- PERLMUTTER DH. Liver injury in alpha-1 antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury. *J Clin Invest* 2002; 110:1579-83.
- RUDNICK DA, PERLMUTTER. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a new paradigm for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease. *Hepatology* 2005; 42:514-21.
- KREN BTK, CHOWDHURY NR, CHOWDURY JR, STEER CJ. Gene therapy as an alternative to liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 8:1089-109.

Epiramat[®]
topiramat



EPIRAMAT[®] tablete 60 x 25 mg
EPIRAMAT[®] tablete 60 x 50 mg
EPIRAMAT[®] tablete 60 x 100 mg
EPIRAMAT[®] tablete 60 x 200 mg

Zaštitimo najvrijednije!

Indikacije:

- monoterapija i dodatna terapija epilepsija (parcijalne konvulzije i generalizirani toničko - klonički napadi, Lennox-Gastautov sindrom) kod odraslih i djece starije od 2 godine
- prevencija migrene kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina kao druga linija

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, Hrvatska; Tel: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 61 11 835; www.pliva.hr, www.plivamed.net; 09-06-EPI-03-NO/044-06/09-07