

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 3

ČÍSLO 2/2011

TIRÁŽ

3. ročník, číslo 2/2011
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
doc. MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
P.O.BOX 58
840 00 BRATISLAVA
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37-00
fax: +421 (02) 5810 37-37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov
e-verzia: na www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 25.10.2011

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

METABOLICKÉ OCHORENIA
PEČENE II**Dedičné metabolické poruchy s
akútnym postihnutím pečene v prvých
týždňoch života** 3

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.,
MUDr. Darina Behúlová, PhD., MUDr.
Jana Kosnáčová, MUDr. Katarína
Fabriciová

Deficit alfa-1 antitrypsínu a pečeň 8
prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc.,
prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.**Manažment pacienta s Gaucherovou
chorobou - kazuistika** 16

MUDr. Eduard Veseliny, PhD.,
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,
MUDr. Jana Šaligová,
MUDr. Martin Janičko

Porfýrie 23
prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc.**Primárna systémová amyloidóza -
kazuistika** 36

MUDr. Michaela Fedelešová,
prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.,
MUDr. Katarína Dostálová

**Prevalencia, príčiny a mortalita
pacientov s cirkózou pečene** 42

MUDr. Martin Janičko,
MUDr. Eduard Veseliny, PhD.,
MUDr. Dušan Leško,
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

DEDIČNÉ METABOLICKÉ PORUCHY S AKÚTNYM POSTIHNUTÍM PEČENE V PRVÝCH TÝŽDŇOCH ŽIVOTA

Vladimír Bzdúch¹, Darina Behúlová², Jana Kosnáčová¹, Katarína Fabriciová¹

¹I. detská klinika, Detská fakultná nemocnica, Bratislava

²Oddelenie laboratórnej medicíny, Detská fakultná nemocnica, Bratislava

Súhrn

Dedičné metabolické poruchy sa významnou mierou podieľajú na akútnom poškodení pečene v prvých týždňoch života. Mimoriadne dôležitá je včasná diagnostika, pretože niektoré z týchto porúch sú liečiteľné a pri neskorej diagnostike môžu spôsobiť závažné komplikácie. Medzi najdôležitejšie liečiteľné poruchy patrí klasická galaktozémia a tyrozinémia I. typu. Galaktozémia sa môže manifestovať ako život ohrozujúce postihnutie pečene väčšinou po prijímaní galaktózy pochádzajúcej z mliečnej laktózy. Liečba spočíva vo vylúčení laktózy a galaktózy z potravy. Tyrozinémia I. typu sa prejavuje pečenným zlyhaním, závažnou koagulopatiou a ascitom. Jej prognóza sa dramaticky zlepšila po zavedení liečby nitisinonom (NTBC), ktorý zabráni tvorbe hepatotoxických metabolitov. Hereditárna fruktózová intolerancia sa manifestuje po zavedení fruktózy a sacharózy do stravy a liečba spočíva vo vylúčení fruktózy zo stravy. Poruchy mitochondriového respiračného reťazca sa môžu prejavovať pečenným zlyhaním veľmi často spolu s multiorgánovým postihnutím a so závažnou laktátovou acidózou. U dojčiat so zriedkavou novorodeneckou hemochromatózou zlyháva pečeň následkom hepatálneho a extrahepatálneho ukladania železa a často jediným riešením je transplantácia pečene.

Kľúčové slová

Akútne zlyhanie pečene - dojčatá - galaktozémia - tyrozinémia - hereditárna fruktózová intolerancia - poruchy mitochondriového respiračného reťazca - novorodenecká hemochromatóza

INBORN ERRORS OF METABOLISM PRESENTING WITH LIVER DYSFUNCTION IN THE FIRST WEEKS OF LIFE

Vladimír Bzdúch¹, Darina Behúlová², Jana Kosnáčová¹, Katarína Fabriciová¹

¹1st Pediatric Clinic, Children's University Hospital Bratislava

²Dept of Laboratory Medicine, Children's University Hospital Bratislava

Abstract

Inborn errors of metabolism make up a significant proportion of acute liver damage in the first weeks of life. It is essential to diagnose these disorders as early as possible, as some are treatable and any delay in diagnosis may result in severe complications.

The most important treatable metabolic diseases to be considered are classical galactosemia, tyrosinemia type I. Galactosemia could manifest as a life-threatening liver disease after ingestion of galactose, predominantly derived from lactose. Treatment consists in avoidance of dietary galactose. Infants with tyrosinemia type I often present with liver failure, severe coagulopathy and ascites. The management of tyrosinemia has changed dramatically since the introduction of nitisinone (NTBC) which prevents the formation of toxic metabolites and induces rapid clinical improvement. Hereditary fructose intolerance presents following supplementary food when fructose or sucrose is consumed. Treatment consists in following fructose-free diet. Mitochondrial respiratory chain defects could present as acute liver disease but often there is multiorgan involvement and serious lactic acidemia. Infants with rare neonatal hemochromatosis present acutely with liver failure in the perinatal period, in which iron deposition occurs within hepatic and extrahepatic sites and liver transplantation is often the only life saving option.

Key words

Acute liver failure - infants - galactosemia - tyrosinemia - hereditary fructose intolerance - mitochondrial respiratory chains defects - neonatal hemochromatosis

Úvod

Akútne postihnutie pečene u detí v prvých týždňoch života má často dramatický a niekedy až fatálny priebeh. V priebehu pomerne krátkeho času sa dieťa môže dostať do kritického stavu pečenevého zlyhania. Najčastejšími príčinami týchto stavov sú metabolické a infekčné ochorenia a účinok niektorých liekov a toxických látok. Včasná diagnostika a rýchle a efektívne rozhodovanie o ďalšom postupe sú pre záchranu dieťaťa najdôležitejšie.

Dedičné metabolické poruchy (DMP) môžu byť príčinou akútneho postihnutia pečene v rôznych obdobiach detského veku. Vekový faktor je v diferenciálnej diagnostike mimoriadne dôležitý. V prvých týždňoch života myslíme v etiológii predovšetkým na novorodeneckú hemochromatózu, klasickú galaktozémiu, tyrozinémiu I. typu, poruchy mitochondriového respiračného reťazca a hereditárnu fruktózovú intoleranciu. Neskôr sa môžu prejaviť akútnym pečenevým postihnutím napr. Wilsonova choroba alebo deficit alfa-1 antitrypsínu. Akútna hepatálna symptomatológia môže byť súčasťou aj ďalších klinicky závažných DMP ako sú poruchy beta-oxidácie mastných kyselín, glykogenózy, poruchy cyklu močoviny a organické acidúrie.

V našej práci sme sa zamerali na najčastejšie DMP, spôsobujúce akútne postihnutie pečene v prvých týždňoch života. V prvom rade musíme myslieť na klasickú galaktozémiu a tyrozinémiu I. typu, pri ktorých môžeme efektívnou liečbou pomerne rýchlo zvrátiť akútne postihnutie pečene. Týmto dvom poruchám venujeme najväčší priestor. Po ich vylúčení musíme uvažovať o novorodeneckej hemochromatóze a poruchách mitochondriového respiračného reťazca. Hereditárna intolerancia fruktózy môže prichádzať do úvahy len vtedy, keď dieťa dostalo v strave fruktózu.

Galaktozémia

Definícia

Galaktozémia je autozómovo recesívne dedičná porucha metabolizmu galaktózy. Je spôsobená chýbaním alebo funkčnou poruchou jedného z troch enzýmov, ktoré sa zúčastňujú odbúravania galaktózy. Z troch typov galaktozémie akútne prebieha klasická galaktozémia spôsobená deficitom galaktózo-1-P-uridylyltransferázy (GALT).

Epidemiológia a skrining

Výskyt klasickej galaktozémie sa v európskych krajinách pohybuje v rozmedzí 1 : 18-180 000 (23).

Klasická galaktozémia je súčasťou skriningových programov v mnohých krajinách (väčšina štátov v USA, Nemecko, Rakúsko). Skriningom sa nepredídne dlhodobým komplikáciám, účelom je len prevencia včasnej morbiditu a mortality. Vo Veľkej Británii nebol skrining zavedený, pretože postihnuté deti boli už symptomatické v čase výsledkov skriningu. Napr. v Škótsku bol skrining galaktozémie do roku 2002, potom sa zrušil pre falošne pozitívne výsledky, nízky výskyt a skutočnosť, že tieto mali jasnú symptomatológiu v čase diagnózy (7). Napriek tomu, že galaktozémia nespĺňa všetky skriningové kritériá, novorodenecký skrining dokáže zredukovať morbiditu. Mnohé krajiny odmietajú zavedenie skriningu pre jasnú klinickú symptomatológiu - žltacka, neprospievanie, vracanie a encefalopatia (18).

Klinický priebeh a diagnostika

Nepoznaná a neliečená galaktozémia vedie k akútnemu, život ohrozujúcemu stavu so závažným orgánovým postihnutím po niekoľkých dňoch príjmu galaktózy z mlieka. Počiatočné príznaky bývajú nešpecifické a zahŕňajú vracanie, hnačku, letargiu, hypotóniu, žltacku a nechutenstvo s nepriberaním na hmotnosti. Často býva tento stav považovaný za sepsu. U galaktozemických detí je však zvýšená náchylnosť na septický stav, spôsobený *E. coli* (2). Neskôr sa môže objaviť hepatomegália, krvácanie, edémy a ascites.

Symptómy sú miernejšie a priebeh menej prudký, ak je dočasne mlieko odstránené zo stravy a nahradené intravenóznou výživou.

Pri vyšetrení týchto detí sa zistia začínajúce známky pečenevého poškodenia so žltackou, hepatomegáliou a známkami krvácania. (23,1). Najčastejšími laboratórnymi nálezmi sú hyperbilirubinémia, zvýšenie aminotransferáz, hypoglykémia a aminoacidúria.

Výstrahou sú nediagnostikované a neliečené deti, končiace smrťou v septickom stave so zlyhaním pečene a obličiek.

Základným skriningovým vyšetrením u všetkých detí s podozrením na galaktozémiu sú redukujúce látky v moči. Tie však nemusia byť pozitívne v akútnom stave s vracaním, odmietaním stravy a na infúznej liečbe, pretože nedochádza k vylučovaniu galaktózy. Často býva pri galaktozémii aj glykozúria, čo môže viesť pre jednoduchú detekciu glukózy v moči k mylnému diagnostickému záveru, že ide o izolovanú glykozúriu. Vzhľadom na mnohonásobnú aléliu galaktozemického lokusu a s tým súvisiaci široký rozsah transferázovej aktivity, nemusia byť

klinické príznaky tak jednoznačné. Preto je dôležité vyšetrenie galaktózy, galaktózo-1-fosfátu a UDP galaktózy v krvi. Definitívnu diagnózu potvrdí až enzymologické vyšetrenie. Ak pacient dostal transfúziu krvi, môže sa uskutočniť až po 2-3 mesiacoch (4).

Liečba

Liečba spočíva v eliminačnej diéte - vylúčení galaktózy z potravy. Preto už pri podozrení na galaktózémiu je potrebné zastaviť prívod mlieka a previesť novorodenca na bezgalaktózovú diétu.

Tyrozinémia

Definícia

Tyrozinémia I. typu alebo hepatorenálna tyrozinémia je autozómovo recesívne dedičná metabolická porucha spôsobená deficitom fumarylacetoacetáthydrolyázy, posledného enzýmu pri odbúravaní aminokyseliny tyrozínu.

Epidemiológia a skrining

Hepatorenálna tyrozinémia je pomerne zriedkavé ochorenie s výskytom 1 : 100 000 – 1 : 120 000 živo narodených detí. V dvoch oblastiach sveta je vyšší výskyt tyrozinémie, a to v kanadskom Quebecu (1 : 16 000) a v Škandinávii, napr. vo Fínsku 1 : 63 000 (25). V oblasti Saguenay-Lac-St.Jean v Quebecu je výskyt tyrozinémie až 1 : 1856, pričom každý dvadsiaty jedinec je nosičom patologického génu (9). V tejto oblasti s najvyšším výskytom bol zavedený novorodenecký skrining s detekciou hladín sukcinylacetónu v moči alebo v plazme (30).

Koncentrácie tyrozínu sa ukázali ako nešpecifické a nedostatočne citlivé pre novorodenecký skriningový program. Preto bol v mnohých krajinách skrining tyrozínu v krvi skončený pre veľké množstvo falošne pozitívnych a falošne negatívnych výsledkov (29). Zvýšené hodnoty tyrozínu v krvi sú v novorodeneckom veku pomerne často spojené s benígnou hypertyrozinémiou (17).

Klinický priebeh a diagnostika

Dominantným klinickým príznakom tyrozinémie I. typu je postihnutie pečene s progresiou do hepatálneho zlyhania v prvých mesiacoch života. Na začiatku býva neprospievanie, často spojené s vracaním a hnačkami. Neskôr sa pridruží ascites s hepatomegáliou a prejavmi krvácania. Z laboratórnych nálezov bývajú výraznejšie poruchy hemokoagulácie, vysoký alfa-fetoproteín v sére, pričom aminotransferázy a bilirubín bývajú spočiatku len málo zvýšené (5).

Každé akútne postihnutie pečene v novoro-

deneckom a dojčenskom veku je preto veľmi suspektné z tyrozinémie. Prvým signálom môže byť závažná koagulopatia ešte pred rozvinutím ďalších hepatálnych príznakov (8). Bez liečby ochorenie vo väčšine prípadov progreduje do hepatálneho zlyhania. Popri hepatálnych príznakoch sa postupne vyvíja renálna tubulárna dysfunkcia, ktorá môže viesť k hypofosfatémii a hypoproteinémii.

Analýzou plazmatických aminokyselín sa dokáže hypertyrozinémia sprevádzaná zvýšenými koncentraciami fenylalanínu a metionínu. Pre diagnostiku je najdôležitejšie stanovenie sukcinylacetónu v moči, ktorý je pri tyrozinémii zvýšený krátko po narodení (29). Ďalším dôležitým markerom, ktorý je potrebné vyšetriť a monitorovať, je kyselina delta-aminolevulová v moči.

Okrem akútneho priebehu sa v menšine prípadov môže tyrozinémia manifestovať aj neskôr s pomalšou progresiou hepatálnych príznakov. Chronické pečenné ochorenie vedúce k cirhóze sa môže objaviť u pacientov s tyrozinémiou buď ako neskorá komplikácia u tých, ktorí prežili včasnú akútnu formu, alebo ako symptóm foriem s neskorším začiatkom (6). U mnohých starších detí môžu byť viac vyznačené renálne príznaky s tubulárnou dysfunkciou, aminoacidúriou, glukozúriou a rachitídou. Častá býva aj symetrická nefromegália s kalcifikáciami v dreňovej časti obličiek (12). Chronické renálne zlyhanie pri tyrozinémii bolo opísané až v adolescentnom a dospelom veku (16).

Neurologické príznaky sa pri tyrozinémii vyskytujú veľmi variabilne a sú charakterizované bolestivými parestéziami, niekedy spojenými s opistotonom a sebapoškodzovaním, progredujúcou paralýzou končatín, ktorá niekedy vedie až k respiračnému zlyhaniu (22).

Liečba

Prevratom v liečbe tyrozinémie I. typu sa stal rok 1992, kedy švédski lekári Sven Lindstedt a Elizabet Holme zaviedli do liečby hepatorenálnej tyrozinémie nový liek NTBC a tým výrazne zlepšili nielen prežívanie týchto pacientov, ale aj kvalitu ich života (19,14). Liečbu hepatorenálnej tyrozinémie môžeme rozdeliť na dve obdobia a to pred rokom 1992 a po roku 1992, kedy sa zaviedol do terapie NTBC.

V prvom období pred rokom 1992 nebola dostupná efektívna medikamentózna liečba. Úprava diéty s nízkotyrozínovými a nízkofenylalanínovými preparátmi nebola veľmi efektívna a nedokázala zastaviť progresiu ochorenia. Tyrozinémia I. typu bola klinicky veľmi závažným ochorením, pričom jedinou účinnou terapeutickou

kou voľbou popri proteínreštrikčnej diéte bola transplantácia pečene. Prvú uskutočnil v roku 1976 profesor Starzl u 9-ročného dievčaťa, u ktorého sa rozvinul hepatocelulárny karcinóm (11). Odvtedy sa uskutočnilo viac ako sto transplantácií s vyše 80% dlhodobým prežívaním. Renálne poškodenie pomerne dlho pretrvávalo aj po úspešných transplantáciách (24). Po roku 1992 bol NTBC indikovaný v liečbe všetkých detí s tyrozinémiou I. typu a indikácia transplantácie pečene sa obmedzila na zriedkavé prípady so zlyhaním tejto liečby a pri rozvoji hepatocelulárneho karcinómu pečene (21,3). Mimo-riadny účinok NTBC spočíval v tom, že dokázal zablockovať tvorbu toxických metabolitov, čím u pomerne vysokého percenta detí s akútnym zlyhaním pečene hepatálne príznaky ustúpili a dokonca u starších detí sa zmiernili prejavy cirhózy. Metabolické efekty in vivo boli rýchle s vymiznutím exkrécie sukcinylacetónu v priebehu niekoľkých dní (27). Zablockovanie degradácie tyrozínu viedlo k zvýšeniu koncentrácie tyrozínu, preto musela byť súčasťou liečby aj striktná diéta, aby sa predišlo nežiaducim vedľajším príznakom z hypertyrozinémie. U časti pacientov pretrvávajú zvýšené koncentrácie alfa-fetoproteínu napriek dlhodobej liečbe (20). Pri včasne nasadenej liečbe sa znížilo aj riziko hepatocelulárneho karcinómu (15). Situácia nebola taká optimistická pri začiatku liečby po 2. roku života. Dlhodobé sledovanie ukázalo, že pri neskoršom začiatku liečby bol zaznamenaný až v 25% výskyt hepatocelulárneho karcinómu (21). Liečba s NTBC viedla aj k zlepšeniu renálnych funkcií (tubulopatia) (28,26).

Novorodenecká hemochromatóza

Pri novorodeneckej hemochromatóze dochádza k masívnemu ukladaniu železa v pečeni, pankrease, endokrinných žľazách a ďalších tkanivách. Ochorenie začína veľmi skoro po narodení s rýchlou progresiou hepatocelulárnej nekrózy. Diagnóza sa stanoví po vylúčení iných príčin s dôkazom zvýšenej koncentrácie sérového železa, feritínu, alfa-fetoproteínu s kompletnou saturáciou väzobnej kapacity železa a zníženej koncentrácie transferínu. Diagnóza sa potvrdí dôkazom extrahepatálnej siderózy buď magnetickou rezonanciou, alebo histologickým vyšetrením malej slinnej žľazy. V liečbe sa skúša zmes antioxidantov, no často bez efektu a jedinou terapiou ostáva transplantácia pečene.(10).

Poruchy mitochondriového respiračného reťazca

Poruchy mitochondriového respiračného reťazca sú okrem postihnutia pečene charakterizované aj postihnutím ďalších orgánov, hlavne kostnej drene, pankreasu a mozgu. Môžu sa prejavovať v prvých týždňoch života laktátovou acidózou, žltackou, konjugovanou hyperbilirubinémiou, zvýšenými aminotransferázami, ketotickou hypoglykémiou a hyperamoniémiou (31). Jedinou liečbou je transplantácia pečene u detí, ktoré nemajú závažnú extrahepatálnu manifestáciu. Je tu však riziko postihnutia iného orgánu v kratšom alebo dlhšom časovom odstupe (3).

Hereditárna intolerancia fruktózy

Hereditárna intolerancia fruktózy je spôsobená deficitom fruktóza-1-fosfát aldolázy, následkom čoho dochádza k hromadeniu fruktózo-1-fosfátu v pečeni, obličkách a čreve. Patofyziologickým dôsledkom tejto akumulácie je hepatocelulárna nekróza a renálna tubulárna dysfunkcia. Symptómy hereditárnej intolerancie fruktózy sa začínajú objavovať po zavedení fruktózy alebo sacharózy do stravy. V závislosti od množstva použitej fruktózy alebo sacharózy sa ochorenie u dojčiat môže prejavovať izolovanou asymptomatickou žltackou alebo rýchlo progresujúcim pečenným zlyhaním (13). Po eliminácii fruktózy zo stravy sa klinické symptómy a laboratórne nálezy rýchlo upravujú.

Záver

V diferenciálnej diagnostike akútneho postihnutia pečene v prvých týždňoch života by sme sa mali v prvom rade zamerať na liečiteľné dedičné metabolické poruchy, klasickú galaktóziu a tyrozinémiu I. typu. Ich diagnostika je založená na špeciálnych biochemických vyšetreniach, galaktózo-1-fosfátu v krvi a sukcinylacetónu v moči. Hereditárna fruktózová intolerancia fruktózy môže prichádzať do úvahy len pri strave s obsahom fruktózy. Poruchy mitochondriového respiračného reťazca sú typické multiorgánovým postihnutím väčšinou so závažnou laktátovou acidózou. Zložitejšia je diagnostika novorodeneckej hemochromatózy, založená na dôkaze extrahepatálnej siderózy pri histologickom vyšetrení biopptickej vzorky slinnej žľazy.

Literatúra

1. Berry GT, Segal S, Gitzelman R. Poruchy metabolizmu galaktózy. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4 vydání. Praha: Triton 2008:157-164.
2. Broomfield AA, Brain C, Grunewald S. Galactosaemia an update. *Pediatrics and Child Health* 2010;21(2):65-70.
3. Bzdúch V. Transplantácia pečene u pacientov s dedičnými metabolickými poruchami. *Čs. Pediatr* 1998;53(9):583-584.
4. Bzdúch V, Behúlová D, Vasilenková A, Strnová J, Mathéová E, Hálová K, Šaligová J, Vicianová K, Benedeková M. Úskalia včasnej diagnostiky galaktózie. *Čs. Pediatr* 1996;51(6):376-378.
5. Bzdúch V, Behúlová D, Šebová C, Fabriciová K, Brucknerová I, Bohmer D, Chalupa I. Tyrozinémia I. typu. *Pediatrica (Bratisl.)* 2010;5(4):191-193.
6. Chakrapani A, Holme E. Poruchy metabolismu tyrosinu. In: Fernandes J., Saudubray JM., van den Berghe G., Walter J.H. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. Praha: Triton, 4. vyd. 2008:269-280.
7. Cleary M. Clinical diagnosis versus newborn screening: view from a non-screening country. *International Symposium: Galactosaemia - Facts and Unresolved Issues*. Fulda, November 16th - 18th 2005 (abstract).
8. Croffie JM, Gupta SK, Chong SKF, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999;103:675-678.
9. De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and Saguenay-Lac-St. Jean. *Am J Hum Genet* 1990;47:302-307.
10. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Human Development* 2005;81:1005-1010.
11. Fisch RO, McCabe ER, Doeden D, Koep LJ, Kohlhoff JG, Silvermn A, Starzl T. Homotransplantation of the liver in a patient with hepatoma and hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1978;93:592-596.
12. Forget S, Patriquin HB, Dubois J, et al. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol* 1999;29:104-108.
13. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. Dědičné metabolické poruchy. Praha: Grada Publishing 2006:203-224.
14. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Current Opinion in Pediatrics* 1995;7:726-732.
15. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998;21:507-517.
16. Kvittingen EA, Talseth T, Halvorsen S, Jakobs C, Hovig T, Flatmark A. Renal failure in adult patients with hereditary tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:53-62.
17. La Marca G, Malvagia S, Zammarchi E, et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008;22:812-818.
18. Lindner M. Galactosaemia newborn screening - Why we should go on. *International Symposium: Galactosaemia - Facts and Unresolved Issues*. Fulda, November 16th - 18th 2005 (abstract).
19. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-817.
20. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, Ogier de Baulny H, Touati G. NTBC treatment in tyrosinemia type I: Long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:81-87.
21. McKiernan PJ. Nitisinone in the Treatment of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Drugs* 2006;66:743-750.
22. Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H, Gauthier M, Lacroix J, Vanasse M, Larbrisseau A, Paradis K, Weber A, Lefeuere Y, Melancon S, Dallaire L. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990;322:432-437.
23. Olpin SE. Metabolic disorders presenting as liver disease. *Pediatrics and Child Health* 2010;20(1):1-6.
24. Pierik LJWM, van Spronsen FJ, Buleveld CMA, van Dael CM.L. Renal function in tyrosinemia type I after liver transplantation: A long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:871-876.
25. Pitkanen ST, Salo MK, Heikinheimo M. Hereditary tyrosinaemia type I: from basics to progress in treatment. *Ann Med* 2000;32:530-538.
26. Pronicka E, Rowinska E, Bentkowski Z, Zawadzki J, Holme E, Lindstedt S. Treatment of two children with hereditary tyrosinemia type I and long-standing renal disease with a 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor (NTBC). *J Inherit Metab Dis* 1996;19:234-238.
27. Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1229-1236.
28. Santra S, Preece M, Hulton S, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:399-402.
29. Schlump JU, Mayatepek E, Spiekerkoetter U. Significant increase of succinylacetone within the first 12 h of life in hereditary tyrosinemia type I. *Eur J Pediatr* 2009;169:569-572.
30. Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet, part C. Seminar Med Genet* 2006;14C:121-126.
31. Suskind DL, Murray KF. Acute liver failure in the newborn. *Drug Discovery Today: Disease Mechanism* 2006;3(4):415-419.

DEFICIT ALFA-1 ANTITRYPSÍNU A PEČEŇ

Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová²¹Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK²III. interná klinika LFUK, Bratislava**Súhrn**

Alfa-1 antitrypsín (A1AT) je serínová antiproteáza syntetizovaná prevažne v pečeni. Deficit A1AT je genetická porucha charakterizovaná nízkymi hladinami A1AT, spojená s príznakmi poškodenia pľúc a pečene. Hepatopatia, vyskytujúca sa asi u 15% jedincov s deficitom A1AT, je dôsledkom porušenia konformácie molekuly s následným hromadením v endoplazmatickom retikule hepatocytov. Tzv. „Z“ mutácia je podmienená náhradou lyzínu glutamátom v polohe 342 a je najbežnejšou A1AT alelou spojenou so vznikom hepatopatie. V príspevku podávame prehľad súčasných poznatkov o molekulovej patogenéze A1AT deficitu, o diagnostike a liečbe tejto poruchy.

Kľúčové slová

Alfa-1 antitrypsín – deficit alfa-1 antitrypsínu - metabolické choroby pečene

ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY AND LIVER**Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová²**¹Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia²3rd Dept of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia**Abstract**

Alpha-1 antitrypsin (A1AT) is a serine antiprotease produced chiefly by the liver. A1AT deficiency is a genetic disorder characterized by decreased serum levels of A1AT and is associated with liver and lung manifestations. The liver disease, which occurs in up to 15% of A1AT-deficient individuals, is a result of mutation, which causes the A1AT protein to fold aberrantly and accumulate in the endoplasmic reticulum of hepatocytes. The so-called „Z“ mutation encodes a glutamate-to-lysine substitution at position 342 in A1AT and is the most common A1AT allele associated with disease. Here we review the current understanding of the molecular pathogenesis of A1AT-deficiency, diagnosis and treatment of this disorder.

Key words

Alpha-1 antitrypsin – alpha-1 antitrypsin deficiency – metabolic liver disease

Úvod

Široká škála metabolických chorôb pečene predstavuje špecifickú skupinu chorôb vyznačujúcich sa výraznou variabilitou ako genetických defektov, tak aj fenotypickej expresie. Naše poznatky o patofyziológii metabolických hepatopatií v posledných rokoch výrazne narastajú, čo je zapríčinené súčasnou explóziou informácií o genetike týchto chorôb, podmienenou pokrokom v molekulovej analýze týchto porúch. Novo identifikované génové mutácie podmienili mnohé nové pohľady na podstatu mechanizmov uplatňujúcich sa v patogenéze geneticky podmienených metabolických chorôb. Prevalencia metabolických chorôb pečene ukazuje, že tieto poruchy nie sú zriedkavosťou na gastroenterologických a hepatologických pracoviskách a obzvlášť nie v centrách zapoje-

ných do transplantácií pečene. Jedným z bežne sa vyskytujúcich metabolických ochorení pečene je aj deficit alfa1-antitrypsínu (A1AT).

Alfa1-antitrypsín je relatívne malý glykoproteín s m.h. 52 kDa patriaci do skupiny inhibítorov serínových proteáz, ktorého hlavným zdrojom je pečeň. Zhruba od r. 1950 je známe, že pri klasickej elektroforéze sérových bielkovín sa v pruhu alfa1-globulínov pohybuje bielkovina, ktorá inhibuje trypsin. Z tohto dôvodu aj dostala označenie „alfa1-antitrypsín“ (26). Laurell a Eriksson ako prví popísali deficit alfa1-antitrypsínu, keď v r. 1963 vo Švédsku pozorovali u mladých pacientov so závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a pľúcny emfyzémom chýbanie pruhu alfa1-globulínov pri elektroforéze plazmatických bielkovín (28). O niekoľko rokov neskôr Gross a spol. (22) pri expe-

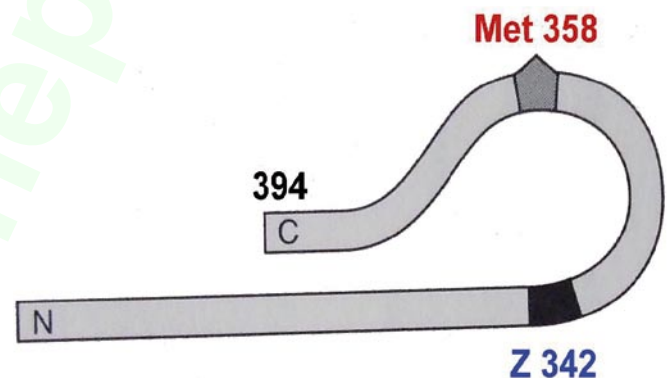
rimentoch na zvieratách dokázali, že porušenie rovnováhy medzi proteázami a antiproteázami v pľúcach spôsobovalo vznik emfyzému pľúc. Hlavným zdrojom proteáz v pľúcach sa ukázali byť neutrofilné granulocyty, ktoré vo svojich granulách obsahujú značné množstvo elastázy. Krátko nato sa ukázalo, že prirodzeným antagonistom elastázy neutrofilov je alfa1-antitrypsín. Z tohto zistenia sa odvinul dodnes platný koncept, podľa ktorého je vývoj emfyzému pľúc u človeka dôsledkom narušenej rovnováhy medzi proteolytickou aktivitou a antiproteolytickou kapacitou.

1. Alfa1-antitrypsín a jeho vlastnosti

A1AT je proteín akútnej fázy, ktorý je syntetizovaný hlavne v hepatocytoch. Okrem hepatocytov sa malé množstvo A1AT syntetizuje aj v iných bunkách, napr. v mononukleárnych fagocytoch, alveolárnych fagocytoch, enterocytoch a parenchýmových bunkách obličky (8,34). A1AT nachádzajúci sa v sére pochádza prakticky len z pečene. A1AT je typickým predstaviteľom veľkorodiny inhibítorov serínových proteáz (serpins), ktoré sú si veľmi podobné ako štruktúrou, tak aj funkciou. Prepisom génu A1AT pri translácii sa vytvára bielkovina zložená zo 418 aminokyselín, pričom 24 aminokyselín na N-konci molekuly predstavuje signálny peptid umožňujúci vstup proteínu do endoplazmatického retikula. V endoplazmatickom retikule dochádza ku posttranslačnej glykozylácii molekuly A1AT, pričom na 3 asparagínové zvyšky (Asn 46, Asn 83 a Asn 247) sa naväzujú sacharidové reťazce. Po presune do Golgiho aparátu dochádza k modifikácii sacharidových reťazcov charakterizovanej premenou „vysokomanozového typu“ reťazca na „komplexný typ“ reťazca. Táto modifikácia je predpokladom pre sekréciu A1AT z hepatocytu do extracelulárneho priestoru. Secernovaný a v krvi kolujúci A1AT je glykoproteín s m.h. 52 kDa, zložený z 394 aminokyselín a troch sacharidových reťazcov komplexného typu.

Jednou z hlavných úloh inhibítorov serínových proteáz je regulácia aktivity enzýmov zapojených do proteolytických kaskád. V rámci tejto veľkorodiny je charakteristická viac ako 30% homológia v zložení polypeptidového reťazca a zakonzervovaná terciárna štruktúra (9). Jednotlivé proteíny tejto skupiny majú metastabilnú konformáciu zloženú vo väčšine prípadov z troch β -skladaných listov (A-C) a 9 α -helikálnych úsekov (A-I) a exponovaného reakčného centra vo forme mobilnej slučky. α -helikálne úseky

ohraničujú základnú konštrukciu z β -listov. Reakčné centrum inhibítora serínových proteínáz pozostáva z 20 aminokyselinových zvyškov a funguje ako pseudosubstrát pre cieľové proteínázy (16,17,37). Dôležitým predpokladom pre plnú funkčnosť A1AT je prítomnosť metionínu v polohe 358 v reakčnom centre bielkoviny (obr. 1). Oxidácia tohto metionínového zvyšku má za následok stratu enzýmovej aktivity A1AT. Naviazanie proteínázy do reakčného centra A1AT má za následok výrazné konformačné zmeny charakterizované prechodom z napnutej do relaxovanej konformácie s presunom naviazaného enzýmu z horného pólu na dolný pól A1AT, pričom sa reakčné centrum inzeruje do stredu β -listu A (23,41). Výsledkom týchto konformačných zmien je katalytická inaktivita proteínázy a stabilizácia štruktúry A1AT (14). Komplexy proteáza-antiproteáza sa potom naväzujú na membránové receptory typu lipoproteínových receptorov, čo umožňuje ich vychytenie z cirkulácie (33).



Obr. 1: Schéma reakčného centra A1AT vo forme mobilnej slučky. Metionín v polohe 358 je nevyhnutný pre substrátovú špecifitu elastázy. Abnormálny Z-variant A1AT má v polohe 342 nahradenú aminokyselinu lyzín glutamátom. Oxidácia metionínu 358 má za následok stratu enzýmovej aktivity proteínu.

2. Etiológia a genetika deficitu A1AT

Gén kódujúci A1AT sa nachádza na dlhom ramene chromozómu 14 (14q31-32.3) na tzv. Pi lokuse (Pi = proteinase inhibitor). Má veľkosť 12,2 kilobáz a je organizovaný do 4 kódujúcich (II, III, IV a V) a 3 nekódujúcich (Ia, Ib, Ic) exónov (13,38). Exón I obsahuje regulačné miesto, na ktoré sa viažu jadrové proteíny a tak regulujú génovú expresiu. Exón V kóduje aktívne centrum, v ktorom je esenciálnym metionín v pozícii 358. Gén pre A1AT vykazuje vysokú pleomorfiiu, pričom v súčasnosti poznáme aspoň 120 variant tohto génu. Tieto varianty sú

podmienené substitúciou, resp. deléciou jednej aminokyseliny, čo sa prejaví aj zmenou náboja proteínu. Na základe rozdielnosti nábojov boli tieto varianty identifikované izoelektrickou fokusáciou v rozsahu pH 4,0-5,0. Variant s najvyššou anodickou pohyblivosťou bol označený ako „B“ a variant pohybujúci sa najbližšie ku katóde ako „Z“ (6). Normálne varianty migrujú pri izoelektrickej fokusácii v strednej zóne (middle = stredný), preto boli označené ako „M“. Varianty génu pre A1AT sa dedia autozomálne kodominantným spôsobom, t.j. produkty oboch alel sú exprimované a proteínový fenotyp je klasifikovaný podľa „Pi“ systému definovaného izoelektrickou fokusáciou.

Na základe plazmatických hladín A1AT a podľa jeho funkcie, delíme jednotlivé varianty A1AT nasledovne (tab.1):

(1) normálne: bežný je „M“ typ, ktorý predstavuje 95% všetkých alel v kaukazskej populácii (biela rasa) a je charakterizovaný normálnymi plazmatickými hladinami A1AT v rozsahu 1 100 - 2 000 mg/l. Aj keď bolo doteraz identifikovaných okolo 50 normálnych A1AT variant, z nich len štyri, označované ako M1 (Val213), M1 (Ala213), M2 a M3 sú bežné s alelovou frekvenciou viac ako 95% v európskej populácii (27). Najbežnejšou je alela M1 (Val213) s frekvenciou 44%-49%, potom nasleduje M1 (Ala213) s frekvenciou 20%-23%, M2 (14%-19%) a M3 (10%-11%).

(2) deficientné: bežným deficientným variantom je „Z“ A1AT s plazmatickými hladinami A1AT mierne zníženými u heterozygotov PiMZ v rozsahu 900 – 1 800 mg/l a len nízkym rizikom ochorenia na emfyzém pľúc (40). V prípade homozygotov PiZZ sú plazmatické hladiny A1AT signifikantne znížené pod protektívnu hranicu 800 mg/l (často až 10-50 mg/l) a pacienti majú vysoké riziko

ochorenia na emfyzém pľúc už v mladom veku (31). „Z“ variant je dôsledkom substitúcie glutamátu lyzínom v pozícii 342 (Glu342Lyz). „S“ variant patrí tiež k bežným deficientným variantom, pričom jedinci s PiSS majú hladiny A1AT v rozsahu 600-800 mg/l. „S“ variant je podmienený substitúciou glutamátu valínom v pozícii 264 (Glu264Val)(11). Znížené hladiny A1AT u homozygotných jedincov PiSS nie sú spojené so žiadnym klinickým fenotypom, zatiaľ čo u homozygotov PiZZ dochádza k dramatickým zmenám (4).

(3) nulové: tieto varianty sú spojené s nedetekovateľnými hladinami A1AT v plazme a nie sú spojené s ochoreniami pečene. Patrí sem napr. QO_{lisabon} alebo Thr68Ile.

(4) dysfunkčné: v tejto skupine máme jedinou mutáciu Pittsburgh (Met358Arg), pri ktorej dochádza k zámene metionínu v aktívnom centre A1AT za arginín, čo mení substrátovú afinitu proteínu a A1AT konvertuje z inhibítora elastázy na inhibítor trombínu (35).

Nulové a dysfunkčné mutácie sú zriedkavé. Väčšina pacientov s deficitom A1AT sú obvykle heterozygoti alebo homozygoti PiZ alebo PiS. Väčšina patologických stavov spojených s deficitom A1AT je spojených s alelou Z. V klinickej praxi 95% pacientov má fenotyp ZZ. Zvyšných 5% pripadá na fenotypy SZ, MZ a ďalšie extrémne zriedkavé deficientné alebo nulové fenotypy. Najvyššia prevalencia Z alely je v krajinách severnej a západnej Európy, s priemernou génovou frekvenciou 14 na 1 000, čo na základe predpokladá prevalenciu ZZ homozygotov 1 na 5 000 (15). Najvyššia frekvencia S alely je v južnej Európe, s priemernou frekvenciou 56 na 1 000, čo dáva predpoklad prevalencie SS homozygotov 1 na 320 (25).

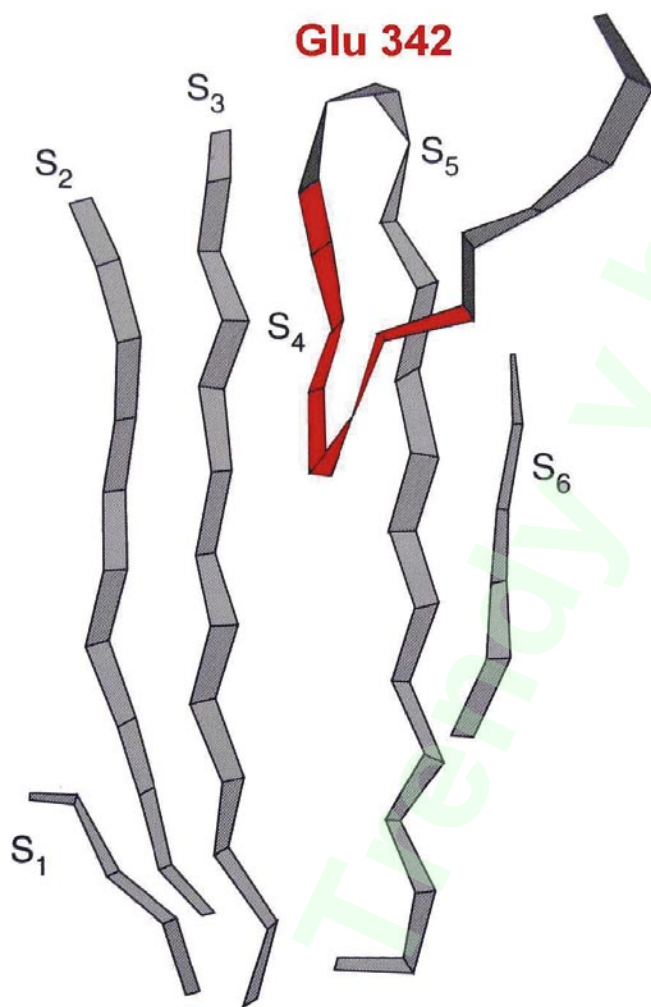
Tab. 1: Základné fenotypy A1AT, sérové hladiny A1AT a riziko vzniku ochorenia pľúc a pečene podľa (7)

Fenotyp	Sérová hladina A1AT (mg/l)	Riziko emfyzému	Riziko hepatopatie
MM	1030-2000	0	0
MS	1000-1800	0	0
SS	700-1050	0	0
MZ	660-1200	Mierne zvýšené	Mierne zvýšené
SZ	450-800	Mierne zvýšené	Mierne zvýšené
ZZ	100-400	Vysoké riziko	Vysoké riziko
nulový	0	Vysoké riziko	0

Koncentrácie sú udávané pre nefelometrické vyšetrenie.

3. Patobiochémia a patogenéza hepatálneho poškodenia pri deficite A1AT

Z hľadiska patogenézy poškodenia pečene u pacientov s deficitom A1AT sa ukázalo, že hepatopatie vznikajú nie v dôsledku zníženia plazmatickej hladiny A1AT, ale v dôsledku jeho hromadenia v hepatocytoch. Substitúcia glutamátu (kyslej aminokyseliny) lyzínom (zásaditá aminokyselina) v pozícii 342 (Glu342Lyz) má za následok konformačnú zmenu a vznik nestabilnej štruktúry. Slučka reaktívneho centra proteínu sa zasúva medzi susediace polypeptidové vlákna (obr. 2). Čiastočná inzercia reakčného centra molekuly spolu s otvorením β -skladaného listu A má za následok vznik nestabilného intermediátu. β -skladaný list A jednej molekuly môže naviazať slučku reaktívneho centra ďalšej molekuly za vzniku diméru, ktorý potom ďalej



Obr. 2: Konformačná zmena molekuly A1AT spôsobená náhradou glutamátu v polohe 342 lyzínom. Mobilná slučka reaktívneho centra sa zasúva medzi polypeptidové reťazce S3 a S5. Tým sa molekula stáva rigidná a narušuje sa jej transport cez membránu endoplazmatického retikula (podľa 21).

narastá za vzniku polymérov A1AT. Vzniknuté polyméry nemôžu byť vzhľadom na svoje fyzikálne vlastnosti (veľkosť, chýbajúca plasticita) transportované z endoplazmatického retikula a hromadia sa tu. Ako dôsledok polymerizácie sa asi len 15% molekúl A1AT dostáva do cirkulácie, čo spôsobuje pokles plazmatickej hladiny A1AT. Zníženie koncentrácie A1AT ako následku mutácie génu pre A1AT nie je teda dôsledkom poruchy syntézy proteínu na úrovni translácie alebo transkripcie, ale je dôsledkom blokády transportu vytvoreného proteínu z endoplazmatického retikula do Golgiho aparátu.

Ďalším dôkazom pre význam polymerizácie A1AT v patogenéze hepatálneho poškodenia sú ďalšie dve mutácie – A1AT S_{iiyama} (Ser53Phe)(39) a M_{malton} (Δ Phe52), ktoré sú tiež spojené s polymerizáciou A1AT. S_{iiyama} variant je najbežnejšou príčinou deficitu A1AT v Japonsku a M_{malton} je najčastejšou príčinou deficitu A1AT na ostrove Sardínia. Obe tieto mutácie podmieňujú porušenie vodíkových väzieb medzi vláknami 3 a 5 β -skladaného listu A, čo spôsobuje jeho otvorenie a umožňuje polymerizáciu molekúl (29,30).

Aj keď proces polymerizácie prebieha aj za normálnych podmienok, vysoká koncentrácia Z proteínu, vysoká teplota a zmeny pH urýchľujú proces polymerizácie (12). Mechanizmus, ktorým intracelulárna akumulácia polymérov spôsobuje poškodenie pečene, zatiaľ nie je celkom jasný. Polyméry sa po vytvorení hromadia v endoplazmatickom retikule hepatocytov, kde by za normálnych podmienok boli degradované enzýmami, ktorých funkciou je „kontrola kvality“ novovytvorených proteínov. Patria sem ubiquitín-dependentná aj ubiquitín-non-dependentná proteazómová degradácia ako aj autofágia proteínov. Poškodenie pečene zjavne koreluje so vzťahom medzi tvorbou polymérov a kapacitou kontrolného systému buniek degradovať abnormálne polyméry (32). Ako sa ukazuje, existuje výrazná interindividuálna variabilita v kapacite degradovať tieto polyméry, čo by vysvetľovalo, prečo jedinci s tým istým fenotypom vykazujú rôzny stupeň poškodenia pečene. Akumulácia polymérov abnormálneho A1AT je spojená s poškodením mitochondrií a aktiváciou apoptotických mechanizmov. Pretrvávajúci celulárny stres s následnou aktiváciou reparačných mechanizmov vyúsťujú do hepatálnej fibrózy, cirhózy a chronického orgánového poškodenia. Viaceré patogénne faktory, ako systémové zápalové procesy, toxické látky a infekcie účinkujú ako „druhý úder“ (second-hit) a urýchľujú tento pomaly progredujúci proces

poškodenia pečene. Tieto faktory zvyšujú syntézu Z proteínu a tým aj urýchľujú a stupňujú proces jeho polymerizácie a akumulácie v hepatocytoch a tým aj poškodenie pečene.

S proteín sám nepolymerizuje a preto u pacientov PiSS nepozorujeme klinické prejavy poškodenia pečene. Ak ide o koexpresiu so Z variantom A1AT (heterozygoti PiS/Z) vznikajú heteropolyméry S/Z, čo vysvetľuje, prečo u pacientov PiSZ môžeme pozorovať vývoj hepatálneho poškodenia obdobného ako u homozygotov PiZZ.

4. Klinický obraz hepatálneho poškodenia u pacientov s deficitom A1AT

S možnosťou vzniku hepatopatie sa stretávame u tých pacientov s deficitom alfa 1-antitrypsínu, u ktorých dochádza k intrahepatocytovej polymerizácii A1AT, to znamená u pacientov s alelami Z, M_{malton} a S_{iiyama}. Klinická prezentácia hepatopatií spojených s deficitom A1AT je vysoko variabilná a prejavuje sa od jednoduchého zvýšenia hepatálnych testov a neonatálnej hepatitídy, cez chronickú hepatitídu a cirhózu pečene až po fulminantné zlyhanie pečene (42). Forma manifestácie je závislá na veku, kedy sa objavili prvé príznaky choroby a stupňa progresie hepatopatie. Problematikou pľúcnej symptomatológie sa v našom článku nebudeme zaoberať.

U novorodencov s deficitom A1AT typu PiZZ dochádza asi u 10% postihnutých k vzniku neonatálnej cholestázy, u 6% k vzniku necholestatickej hepatopatie a u 70% zisťujeme patologické hodnoty hepatálnych vyšetrení, obzvlášť transamináz. U časti detí môže už dôjsť k vzniku cirhózy pečene („juvenilná cirhóza pečene“). Švédska populačná štúdia uvádza, že z 200 000 vyšetrených novorodencov bolo 120 detí PiZZ pozitívnych, pričom 22 z nich (18%) malo príznaky hepatálnej dysfunkcie v priebehu sledovania (do veku 6 mesiacov). Riziko vzniku cirhózy u detí s hepatálnou dysfunkciou sa pohybuje okolo 50%, pričom v prvej dekáde života zomiera 25% (24). Zatiaľ nie je celkom jasné, či nejaké genetické alebo exogénne faktory môžu urýchliť progresiu choroby.

Typickým prejavom A1AT hepatopatie v neonatálnom období je **neonatálna cholestáza** charakterizovaná ikterom, pruritom, slabou výživou, slabým príberaním na váhe, hepatomegáliou a splenomegáliou. Pri laboratórnom vyšetrení zisťujeme zvýšené aktivity aminotransferáz (ALT aj AST) a hypoalbuminémiu (36). Pri bioptickom vyšetrení môže byť nález veľmi

variabilný (lobulárna hepatitída, steatóza, fibróza, hepatocelulárna nekróza, proliferácia žlčových vodov). Pri farbení PAS-metódou nachádzame v hepatocytoch červeno zafarbené inklúzie. Nález PAS-pozitívnych inklúzií však nie je absolútne špecifický pre deficit A1AT (2).

U dospelých pacientov s PiZZ typom deficitu A1AT zisťujeme vo veku 50-60 rokov asi u 15% postihnutých cirhózu pečene. Vyhodnotenie autopsií ukazuje ešte vyššiu frekvenciu výskytu cirhózy. Analýza 35 postmortálnych vyšetrení u pacientov s A1AT v Malmö ukázalo prítomnosť cirhózy u 34% postihnutých. Hepatocelulárny karcinóm sa zistil u 1/3 pacientov s cirhózou pečene (18). Na základe vyhodnotenia viacerých štúdií možno konštatovať, že u pacientov s deficitom A1AT existuje 47% riziko vzniku cirhózy pečene a 29% pre vznik nádorov pečene, obzvlášť hepatocelulárneho karcinómu (19). U heterozygotov s alelotypmi PiMZ a PiSZ je riziko výrazne nižšie ako pre vznik cirhózy pečene (1,8%), tak aj pre vznik nádorového postihnutia pečene (5,7%)(3,5). Aj u heterozygotov sa so stúpajúcim vekom zvyšuje ukladanie A1AT v hepatocytoch a zhoršuje sa aj zápalová reakcia a portálna fibróza. Cirhóza pečene vznikajúca ako dôsledok deficitu A1AT sa svojimi klinickými príznakmi, typom komplikácií ako aj rozvojom portálnej hypertenzie neodlišuje od cirhózy pečene inej etiológie, avšak prognóza je výrazne horšia. Stredná dĺžka prežitia predstavuje asi 2 roky po stanovení diagnózy. Koincidenca deficitu A1AT s chronickou vírusovou hepatitídou alebo alkohol-toxickou hepatitídou urýchľuje progresiu choroby.

Významná asociácia medzi deficitom A1AT fenotypu PiZZ a vznikom hepatopatií sa odrazila aj v medzinárodných odporúčaniach, aby sa testovanie na deficit A1AT robilo u všetkých pacientov s „nejasnými, nevysvetlenými hepatopatiami ako u novorodencov a detí, tak aj u dospelých, obzvlášť vo vyššom veku“ (1).

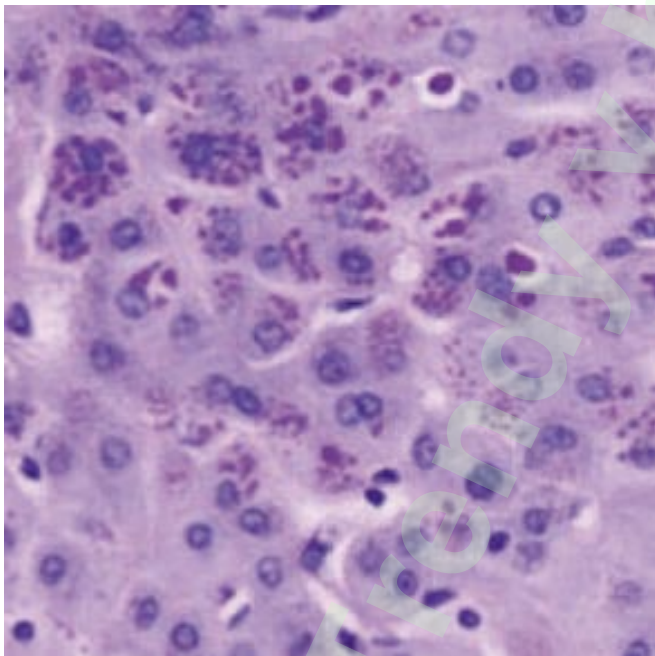
5. Morfologické zmeny v pečeni pri deficite A1AT

Morfologická penetrancia zmien v pečeni vo parenchýme je u homozygotov PiZZ veľmi variabilná. U novorodencov s ikterom môžeme v pečeni zistiť zmeny zodpovedajúce neonatálnej hepatitíde alebo pripomínajúce extrahepatálnu atreziu žlčových vodov. Môžeme pozorovať perivenulárnu prítomnosť obrovských syncytiálnych buniek, nekrózu hepatocytov, cholestázu, portálnu fibrózu s novotvorbou drobných žlčových vodov, resp. ľahké periportálne zápalové zme-

ny. V prípade cirhózy pečene ide väčšinou o zmiešanú makro- aj mikronodulárnu cirhózu. Deficit A1AT a atrezia žlčovýchodov sú najčastejšou indikáciou pre transplantáciu pečene u malých detí.

Vo včasných štádiách ochorenia môže byť histologický obraz v pečeni viac-menej v norme, alebo pozorujeme len minimálnu zápalovú reakciu v portálnej oblasti. Aj v týchto prípadoch môže farbenie PAS-metódou niekedy odhaliť jemné PAS-pozitívne a diastáza-rezistentné inklúzie v periportálnych hepatocytoch. Spoľahlivo možno A1AT dokázať v inklúziách len imunochemicky. Pomocou monoklonálnych protilátok proti PiZ možno detekovať prítomnosť genetického variantu Z. Nedá sa však zistiť, či ide o homo- alebo heterozygota, to sa dá len molekulárno-genetickými metódami.

V pokročilejších štádiách hepatopatie možno zistiť pribúdajúce množstvo inklúzií (obr. 3), ako aj periportálnu fibrózu a portálne/periportálne lymfocytové infiltráty. V štádiu cirhózy nachádzame veľké globulárne inklúzie A1AT prakticky vo všetkých hepatocytoch, pričom perimezenchýmové hepatocyty sú postihnuté najvýraznejšie.



Obr. 3: Histologický obraz pečene pacienta s deficitom A1AT typu PiZZ. Červenofialové PAS-pozitívne granulá v hepatocytoch.

6. Diagnostika

Prvou indíciou smerom k diagnóze deficitu A1AT býva rodinná anamnéza, kde zisťujeme zvýšenú frekvenciu pľúcnych a pečenných

ochorení u príslušníkov rodiny, často aj v detstvom a adolescentnom veku, bez žiadnej zjavnej príčiny. Diagnózu nám potvrdzuje laboratórne vyšetrenie. Na deficit A1AT môžeme myslieť aj na základe vyšetrenia klasickej elektroforézy plazmatických bielkovín, keď zisťujeme signifikantné zníženie podielu frakcie alfa-1globulínov, pretože A1AT tvorí dominantnú zložku tejto globulínovej frakcie. Na možnosť deficitu A1AT treba pamätať aj u každého dospelého pacienta s anamnézou ikteru v detstve, pri kryptogénnej hepatitíde alebo cirhóze pečene bez nejakej zjavnej príčiny.

Diagnostický proces by mal mať postupný charakter, pričom prvým krokom pri podozrení na deficit A1AT by malo byť vyšetrenie **plazmatickej hladiny A1AT**. Pri vyšetrovaní plazmatickej hladiny A1AT je potrebné zohľadniť analytickú metodiku použitú pri vyšetrení. Hodnoty získané bežnou imunodifúziou sú obvykle signifikantne vyššie ako pri nefelometrickom vyšetrení. Imunodifúziou získané hodnoty A1AT sú obvykle o 35-40% vyššie ako hodnoty získané nefelometrickým vyšetrením. V súčasnosti sa odporúča v prvom rade používať nefelometrickú metódu vyšetrovania plazmatických hladín A1AT, pričom je potrebné používať aj referenčné hodnoty pre nefelometrické vyšetrenie. Pri použití imunodifúzných techník a diskriminačných kritérií vypracovaných na základe nefelometrického vyšetrenia by mohlo dôjsť k falošne negatívnemu záveru vyšetrenia. Tak isto je dôležité, aby sme hladinu A1AT nevyšetrovali u pacientov s akútnym zápalovým procesom alebo infekciou, lebo A1AT je proteínom akútnej fázy a pri týchto stavoch dochádza k zvýšeniu jeho plazmatických hladín. Mohlo by sa teda stať, že v dôsledku takejto stimulácie by sme mohli u pacienta napriek existujúcemu deficitu namerať hodnoty, ktoré ešte dosahujú dolnú hranicu referenčného rozmedzia.

V prípade pozitívneho výsledku pri vyšetrení plazmatickej koncentrácie A1AT môžeme pristúpiť k ďalšej fáze diagnostiky, ktorou je genotypizácia a fenotypizácia. **Genotypizáciu** robíme z DNA izolovanej zo vzorky plnej krvi pomocou komerčnej extrakčnej súpravy. Dôkaz prítomnosti hlavných variant S a Z sa robí metódou RFLP (restriction fragment length polymorphism).

V súčasnosti sa na **fenotypizáciu** využíva metóda izoelektrickej fokusácie (IEF) v rozmedzí pH 4-5. Ako kontrolný materiál sa používajú séra jedincov so známym fenotypom. Kontroly sa spracovávajú rovnakým spôsobom ako vzor-

ky a každý gél musí obsahovať 4 kontroly s najbežnejšími alelami: MM, MS, MZ a ZZ. Ďalšie kontroly sú nevyhnutné, ak máme podozrenie na prítomnosť inej alely ako je M, S alebo Z.

Sekvenácia DNA sa používa v prípadoch diskrepancie medzi výsledkom nefelometrického vyšetrenia plazmatickej koncentrácie A1AT a genotypizácie.

V súčasnosti sa používa pri laboratórnej diagnostike deficitu A1AT vyšetrenie zo zaschnutej kvapky krvi. Na špeciálny filtračný papier sa do predtlačených políčok naniesú kvapky kapilárnej alebo venóznej krvi. Krv sa nechá počas 12 hodín voľne na vzduchu zaschnúť a môže sa potom poštou odoslať do laboratória špecializovaného na diagnostiku deficitu A1AT. Takáto vzorka krvi je pri bežnej teplote stabilná počas 1 týždňa. V laboratóriu sa zaschnutá kvapka krvi vystrihne, extrahuje a použije na diagnostiku.

7. Terapia

S ohľadom na pľúcne postihnutie je nutný prísny zákaz fajčenia, pretože abúzus nikotínu signifikantne zvyšuje progresiu pľúcneho postihnutia. Rovnako sa odporúča alkoholová abstinencia a vyhýbanie sa hepatotoxickým látkam.

Kontraindikované sú farmaká stimulujúce syntézu proteínov akútnej fázy (Danazol, Tamoxifen), pretože deficit nie je spôsobený poruchou syntézy A1AT ale poruchou jeho sekrécie.

Jedinou kauzálnou terapiou deficitu A1AT v súčasnosti je transplantácia pečene. U detí sa uvádza 5-ročné prežitie po transplantácii pečene u viac ako 83% prípadov (20) a u dospelých u viac ako 70% prípadov. Problémom ostáva nedostatok orgánov.

Jednou z terapeutických možností do budúcnosti je vývoj farmák inhibujúcich polymerizáciu A1AT a spôsobujúcich redukciu ukladania týchto polymérov do hepatocytu. V súčasnosti boli už úspešne syntetizované špecifické peptidy, ktoré spôsobovali *in vitro* inhibíciu polymerizácie A1AT (10). Ďalšou možnosťou je inhibícia apoptózy podávaním napr. inhibítorov kaspázy.

Cieľom do budúcnosti je génová terapia s integráciou génu pre normálnu alelu M do genómu somatických buniek pacientov.

**Práca vznikla za podpory VEGA grantu
č. 1/0758/10**

Literatúra

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(7):818-900.
2. Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 629-633.
3. Bell H, Schrumpf E, Fagerhol K. Heterozygous MZ alpha 1-antitrypsin deficiency in adults with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:778-792.
4. Belorgey D, Hägglöf P, Karlsson-Li S, Lomas DA. Protein misfolding and the serpinopathies. *Prion* 2007;1(1):15-20.
5. Bowlus CL, Willner I, Zern MA, Reuben A, Chen P, Holladay B, Xie L, Woolson RF, Strange C. Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:390-396.
6. Brantly M. Diagnosis and treatment of alpha-1-antitrypsin. *The Endocrinologist* 1992;2: 33-39.
7. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2008;34(7):514-527.
8. Carlson JA, Rogers BB, Sifers RN, Hawkins HK, Finegold MJ, Woo SL. Multiple tissues express alpha 1-antitrypsin in transgenic mice and man. *J Clin Invest* 1988;82:26-36.
9. Carrell R, Travis J. Alpha1-antitrypsin and the serpins: Variation and countervariation. *Trends Biochem Sci* 1985;10:20-24.
10. Chang YP, Mahadeva R, Chang WC, Shukla A, Dafforn TR, Chu YH. Identification of 4-mer peptide inhibitor that effectively blocks the polymerization of pathogenic Z alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35:540-548.
11. Curiel DT, Chytil A, Courtney M, Crystal RG. Serum alpha 1-antitrypsin deficiency associated with the common S-type (glu264-to-val) mutation results from intracellular degradation of alpha-1-antitrypsin prior to secretion. *J Biol Chem* 1989;264:10477-10486.
12. Dafforn TR, Mahadeva R, Elliott PR, Sivasothy P, Lomas DA. A kinetic mechanism for the polymerization of alpha 1-antitrypsin. *J Biol Chem* 1999;274(14):9548-9555.
13. Darlington GJ, Astrin KH, Muirhead SP, Desnick RJ, Smith M. Assignment of human alpha1 antitrypsin to chromosome 14 by somatic cell hybrid analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:870-873.
14. Dementiev A, Dobo J, Gettins PG. Active site distortion is sufficient for proteinase inhibition by serpins: structure of the covalent complex of alpha-1-proteinase inhibitor with porcine pancreatic elastase. *J Biol Chem* 2006;281:3452-3457.
15. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of 1-antitrypsin deficiency. Summary of an analysis of published genetic epidemiology surveys. *Chest* 2002;122:1818-1829.
16. Elliott PR, Lomas DA, Carrell RW, Abrahams JP. Inhibitory conformation of the reactive loop of alpha-1-antitrypsin. *Nat Struct Biol* 1996;3:676-681.
17. Elliot PR, Abrahams JP, Lomas DA. Wild-type alpha 1-antitrypsin is in the canonical inhibitory conformation. *J*

- Mol Biol 1998;275:419-425.
18. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver cirrhosis in adults: an analysis of 35 Swedish autopsied cases. *Acta Medica Scand* 1987;221:461-467.
 19. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:736-739.
 20. Filippino E, Soubrane O, Devictor D, Bernard O, Valayer J, Houssin D. Liver transplantation for end-stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin in children: pretransplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol* 1994;20(1):72-78.
 21. Gerok W, Häussinger D, Pausch J. Primäre Stofwechsel- und Speicherkrankheiten der Leber. In: Gerok W, Blum HE (eds.): *Hepatologie*. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1995:508-544.
 22. Gross P, Pfitzer EA, Tolker E, Babyak MA, Kaschak M. Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch Environ Health* 1965;11:50-58.
 23. Huntington JA, Read RJ, Carrell RW. Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation. *Nature* 2000;407(6806):923-926.
 24. Hussain M, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease: clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Inher Metab Dis* 1991;14:497-511.
 25. Hutchison DC. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998;92:367-377.
 26. Jacobsson K. Studies on the trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1955;15:132-140.
 27. Kueppers F, Christopherson MJ. Alpha-1-antitrypsin: further genetic heterogeneity revealed by isoelectric focusing. *Am J Hum Genet* 1992;30:359-365.
 28. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-140.
 29. Lomas DA, Finch JT, Seyama K, Nukiwa T, Carrell RW. Alpha-1-antitrypsin Siiyama (Ser53-Phe): Further evidence for intracellular loop-sheet polymerization. *J Biol Chem* 1993;268:15333-15335.
 30. Lomas DA, Elliott PR, Sidhar SK, Foreman RC, Finch JT, Cox DW, Carrell RW. Alpha-1-antitrypsin Mmalton (Phe52-deleted) forms loop-sheet polymers in vivo: evidence for the C sheet mechanism of polymerization. *J Biol Chem* 1995;270:16864-16870.
 31. Luisetti M, Seersholm N. Alpha-1-antitrypsin deficiency: epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004;59:164-169.
 32. Marcus NY, Perlmutter DH. Glucosidase and mannosidase inhibitors mediate increased secretion of mutant alpha1 antitrypsin Z. *J Biol Chem* 2000;275:1987-1992.
 33. Mast AE, Enghild JJ, Pizzo SV, Salvesen G. Analysis of the plasma elimination kinetics and conformational stabilities of native, proteinase-complexed, and reactive site cleaved serpins: comparison of alpha-1-proteinase inhibitor, alpha-1-antichymotrypsin, antithrombin III, alpha-2-antiplasmin, angiotensinogen and ovalbumin. *Biochemistry* 1991;30:1723-1730.
 34. Molmenti EP, Perlmutter DH, Rubin DC. Cell-specific expression of alpha-1-antitrypsin in human intestinal epithelium. *J Clin Invest* 1993;92:2022-2034.
 35. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carrell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin -1 antitrypsin Pittsburgh (358-Met,Arg), a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* 1983;309:694-698.
 36. Perlmutter DH. Liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury. *J Clin Invest* 2002;110:1579-1583.
 37. Ryu SE, Choi HJ, Kwon KS, Lee KN, Yu MH. The native strains in the hydrophobic core and flexible reactive loop of a serine protease inhibitor: crystal structure of an uncleaved alpha-1-antitrypsin at 2.7 Å. *Structure* 1996;4:1181-1192.
 38. Schroeder WT, Miller MF, Woo SL, Saunders GW. Chromosomal localization of the human alpha 1-antitrypsin gene (Pi) to 14q31-32. *Am J Hum Genet* 1985;37:868-872.
 39. Seyama K, Nukiwa T, Takabe K, Takahashi H, Miyake K, Kira S. Siiyama (serine 53 (TCC) to phenylalanine 53 (TTC)): A new alpha-1-antitrypsin-deficient variant with mutation on a predicted conserved residue of the serpin backbone. *J Biol Chem* 1991;266:12627-12632.
 40. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical Practice. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009;360(26):2749-2757.
 41. Stratikos E, Gettins PGW. Formation of the covalent serpin-proteinase complex involves translocation of the proteinase by more than 70 Å and full insertion of the reactive center loop into beta-sheet A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:4808-4813.
 42. Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis, pathophysiology and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:14-20.

MANAŽMENT PACIENTA S GAUCHEROVOU CHOROBOU - KAZUISTIKA

Eduard Veseliny¹, Peter Jarčuška¹, Jana Šaligová², Martin Janičko¹¹I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice²Metabolická ambulancia, Detská fakultná nemocnica, Košice**Súhrn**

Gaucherova choroba (GCh) je autozomálne recesívne dedičné metabolické ochorenie, ktoré je spôsobené zníženou aktivitou lyzozomálneho enzýmu β -glukocerebrosidáza, čo vedie k akumulácii glukosylceramidu a ostatných glykolipidov v lyzozómoch makrofágov. Odborná verejnosť by mala myslieť na toto zriedkavé, avšak potenciálne liečiteľné ochorenie u pacientov, u ktorých je prítomná nevysvetliteľná organomegália (obvykle masívna splenomegália, hepatomegália), trombocytopénia, anémia a niektoré kostné komplikácie. Kvôli variabilnej klinickej manifestácii, závažnosti a progresii GCh musia byť liečba a prístup ku každému pacientovi individualizované. Dospelí pacienti s GCh sú v súčasnosti liečení buď enzymatickou substitučnou terapiou (EST) alebo substrát redukujúcou terapiou (SRT). V budúcnosti bude zrejme možné liečiť pacientov génovou terapiou a enzým potencujúcou terapiou prostredníctvom tzv. chemických chaperónov. Autori prezentujú prípad 26-ročného pacienta s GCh typ 1, ktorý bol liečený pomocou EST s klinicky vynikajúcim efektom. Na základe skúseností nadobudnutých počas liečby tohto pacienta môžeme povedať, že EST je veľmi účinná, veľmi dobre tolerovaná a vysoko bezpečná liečba Gaucherovej choroby. Nevýhodou sú vysoké finančné náklady. Liečba je v súčasnosti podmienená súhlasom poisťovne.

Kľúčové slová

Gaucherova choroba – splenomegália – trombocytopénia – enzymatická substitučná terapia – imiglucéraz

MANAGEMENT OF PATIENT WITH GAUCHER DISEASE – CASE REPORT

Eduard Veseliny¹, Peter Jarčuška¹, Jana Šaligová², Martin Janičko¹.¹1st Dept of Internal Medicine, Faculty of Medicine, P. J. Šafarik University and L. Pasteur University Hospital, Košice²Metabolic Ambulance, Children's Faculty Hospital, Košice**Abstract**

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive metabolic disease which is caused by the defective activity of the lysosomal enzyme, β -glucocerebrosidase, leading to accumulation of glucosylceramide and other glycolipids within the lysosomes of macrophages. Clinicians should be aware of this rare but potentially treatable disease in patients who present with unexplained organomegaly (usually massive splenomegaly, hepatomegaly), thrombocytopenia, anemia, and some skeletal complications. Because of the variability in the manifestations, severity, and progression of GD, management and treatment must be individualized. The treatment options for adult type GD include enzyme replacement therapy (ERT) and substrate reduction therapy (SRT). Future treatment options are gene therapy and enzyme enhancement therapy by chemical chaperones. We present the case of 26-year-old man with GD type 1, who was treated by ERT with excellent clinical outcome. On behalf of our personal clinical experience we might assume that ERT is very effective, very well tolerated, and highly safe therapy of GD. The disadvantage is very big financial cost, ERT can only be started after approval of health insurance company.

Key words

Gaucher disease – splenomegaly – thrombocytopenia – enzyme replacement therapy – imiglucérase

Úvod

Gaucherova choroba (GCh) je autozomálne recesívne dedičné metabolické ochorenie, ktoré predstavuje najčastejšie ochorenie zo skupiny lyzozomálnych ochorení. Ide o skupinu raritných ochorení, ktorých podstatou je zväčša chýbanie alebo znížená aktivita špecifického enzýmu (obvykle niektorá z kyslých hydroláz), ktorý štiepi zložité látky (glykolipidy) vznikajúce napr. pri degradácii bunkových stien. V dôsledku nedostatočnej aktivity daného enzýmu potom dochádza k nahromadeniu substrátu pred enzymatickým blokom v lyzozómoch. GCh je spôsobená zníženou aktivitou lyzozomového enzýmu β -glukosidázy (glukocerebrosidáza), pričom nedegradovaný substrát – glukocerebrosid (glukosylceramid) sa hromadí v lyzozómoch voľných alebo fixných makrofágov (1,2). Toto ochorenie prvýkrát opísal v roku 1882 lekár Ernest Phillip Gaucher.

Kazuistika

Ide o 26-ročného mladého muža, u ktorého sa Gaucherova choroba typ I. diagnostikovala ešte vo veku 6 mesiacov života v DFN v Košiciach. Diagnóza GCh bola v tom čase verifikovaná enzymatickým vyšetrením β -glukocerebrosidázy v izolovaných leukocytoch (1,94 nmol/ml/hod, norma 7,5-16). DNA vyšetrením sa zistilo, že pacient je zložený heterozygot dvoch mutácií N370S/L444P. Obaja rodičia sú zdraví heterozygoti. Pre závažnú klinickú symptomatológiu (opakované a časté infekcie pri leukopénii ($2,9 \times 10^9/l$), výskyt početných hematómov a opakovanie sa epistaxy pri trombocytopénii ($43 \times 10^9/l$), výrazná slabosť, únava a dlhodobé neprospievanie) bola ešte v detskom veku indikovaná enzymatická substitučná terapia (EST). Túto liečbu sa po zdĺhavých jednaniach so zdravotnou poisťovňou podarilo začať až vo veku 18 rokov v rámci metabolickej ambulancie DFN v Košiciach. Išlo vtedy o druhého pacienta s GCh so schválenou EST v SR. Pred začatím EST vo veku 18 rokov bola u pacienta pri USG vyšetrení brucha zistená výrazná hepatosplenomegália (hepar $16,1 \times 12 \times 3$ cm, lien nad 20 cm – odtláča ľavú obličku), palpačne presahovala slezina ľavý rebrový oblúk o viac ako 10 cm. U pacienta neboli prítomné žiadne kostné a ani neurologické manifestácie GCh. Od 19 rokov života až doteraz je pacient sledovaný v hepatologickej ambulancii I. IK v Košiciach. EST sa až donedávna realizovala formou intravenózne

aplikácie prípravku CEREZYME (imigluceráza), čo je rekombinantne pripravená β -glukocerebrosidáza, v dávke 33 U/kg, t.j. 2 000 U každé 2 týždne. Do pol roka po začatí EST sa prestala opakovať epistaxa, zmizli hematómy (vzostup trombocytov na $90 \times 10^9/l$), s úpravou leukopénie ($5,3 \times 10^9/l$) sa prestali opakovať časté infekcie. Po roku trvania EST došlo k výraznej úprave celkového klinického stavu, pacient vyrástol o 15 cm na výšku 178 cm, jeho hmotnosť sa z 53 kg zvýšila na 73 kg (BMI stúpol z 20 na 23), došlo takisto aj k úprave hepatosplenomegálie (pečeň normálnej veľkosti, slezina palpačne už len o 1 cm presahovala ľavý rebrový oblúk). Pacient sa po ročnej liečbe cítil vo vynikajúcej fyzickej a psychickej kondícii, pracoval a aktívne rekreačne športoval. Laboratórne parametre (periférny krvný obraz, hodnoty zrážania krvi ako aj kompletne vyšetrenie parametrov vnútorného prostredia) boli v normálnom rozmedzí. Výnimkou je len mierna trombocytopénia ($90 \times 10^9/l$), ktorá napriek viac ako 6-ročnej terapii pretrváva doteraz. V EST sme u nášho pacienta pokračovali až do jari roku 2010, kedy sme pre celosvetový výpadok produkcie Cerezymu museli s touto liečbou prestať. Aktuálne, po plne obnovenej produkcii Cerezymu, plánujeme v EST u tohto pacienta pokračovať.

Diskusia

GCh sa podľa klinických príznakov a priebehu ochorenia klasicky delí na tri základné typy (tab. 1). U všetkých pacientov však ochorenie postihuje viscerálne orgány, kostnú dreň a kosti. Typ 1, ktorý je najčastejší, sa od typu 2 a typu 3 líši tým, že pacienti nemajú postihnutý centrálny nervový systém (CNS). Avšak v posledných rokoch sa pozorovali aj pacienti s prechodným fenotypom, čo naznačuje, že GCh predstavuje skôr spektrum rôznych chorobných manifestácií, než len ochorenie s troma zreteľnými podtypmi.

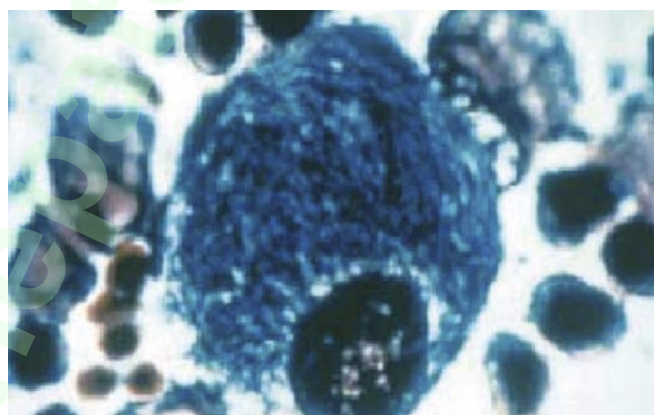
Incidencia GCh sa odhaduje na 1 : 40 000 až 1 : 50 000 panetnický; výrazne vyššia incidencia je v populácii tzv. aškenázskych Židov, kde sa uvádza na 1 : 800 (3). U pacientov s najčastejším typom mutácie (N370S) je priemerný vek, kedy vznikajú rozpoznateľné klinické symptómy, 30 rokov. Avšak niektorí jedinci s týmto genotypom ostávajú asymptomatickí počas celého života, preto aj incidencia GCh typ 1 nie je presne známa. Závažnejšie postihnutie viscerálnych orgánov (splenomegália, hepatomegália) sa vy-

skytuje hlavne u najmladších pacientov, menej výrazné viscerálne postihnutie je prítomné u dospelých. Anémia alebo trombocytopenia, alebo oboje, sú prítomné u menej než 50% pacientov, preto poznámka, že GCh typ 1 je predovšetkým hematologické ochorenie, si vyžaduje revíziu. Asi u 80-90% pacientov s GCh sa v ktoromkoľvek veku vyskytuje určité postihnutie kostí, vrátane distálnych femorálnych deformít, lytických lézií, osteopénie alebo osteoporózy, bolesti kostí alebo kostných kríz.

Gén pre glukocerebrosidázu sa nachádza na 1. chromozóme (1q21). V súčasnej dobe je známych viac ako 300 mutácií tohto génu, pričom vo viac ako 80% sa jedná o nukleotidové substitúcie, v menej ako v 20% ide o prítomnosť zriedkavých alebo neznámych alel (4). Alela N370S predstavuje približne 53% mutantných alel v registri pacientov s GCh. V prípade homozygotnej alebo heterozygotnej formy N370S mutácie vzniká u pacientov GCh typ 1, pričom obvykle nie je prítomné neurologické postihnutie. Táto mutácia sa často vyskytuje u európskej nežidovskej populácie, ale takisto aj v populácii tzv. aškenázskych Židov. Alela L444P, ktorá predstavuje približne 18% mutantných alel v registri pacientov s GCh, je častá u pacientov v severnom Švédsku a predisponuje pre GCh typ 3. V homozygotnej forme sa obvykle asociuje s neuronopatickým ochorením. Alela 84GG predstavuje len asi 7% mutantných alel. Jedná sa o tzv. nulovú mutáciu, t.j. nesyntetizuje sa žiadny proteín – enzým.

U pacientov s GCh deficit glukocerebrosidázy vedie k akumulácii glukocerebrosidu (glukosylceramidu) ako aj iných glykolipidov v lyzozómoch makrofágov. Postihnuté tkanivá môžu obsahovať 20- až 100-násobne vyššie množstvá uvedených glykolipidov. Makrofágy vyplnené

lipidovým materiálom sa označujú ako Gaucherove bunky a sú kľúčovým znakom ochorenia. Nachádzajú sa hlavne v kostnej dreni, ich priemer je 20 – 100 μm . V dôsledku nahromadenia lipidových inklúzií v cytoplazme majú Gaucherove bunky v mikroskopickom obraze charakteristický vzhľad. Ich cytoplazma sa podobá pokrčenému papieru („wrinkled-paper appearance“), pričom výrazne pozitívne reaguje s PAS farbením (obr. 1). Prítomnosť Gaucherových buniek v kostnej dreni ako aj v bioptických vzorkách z postihnutých orgánov svedčí s veľkou pravdepodobnosťou pre GCh, avšak podobné bunky sa môžu nájsť aj u pacientov s granulocytovou leukémiou a myelómom.



Obr. 1: Gaucherova bunka v bioptickom materiáli z kostnej drene (PAS farbenie); publikované so súhlasom spoločnosti Genzyme.

Klinické manifestácie GCh vznikajú v dôsledku akumulácie lipidmi preplnených makrofágov v slezine, pečeni, kostnej dreni a kostiach. Avšak patologická akumulácia lipidov v makrofágoch tvorí iba menej ako 2% z nadbytočnej masy tkaniva nahromadenej v pečeni a slezine. Za zvyšnú časť je pravdepodobne zodpovedná zápalová

Tab. 1: Klasické nozologické delenie pacientov s Gaucherovou chorobou (1)

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Vek v čase nástupu ochorenia	Dieťa alebo dospelý	Kojenec	Dieťa alebo adolescent
Hepatosplenomegália	+ → +++	+ → +++	+ → ++++
Kostné ochorenie	+ → +++	--	+ → ++++
Neurodegenerácia	--	++++	+ → +++
Vek v čase smrti	Dieťa alebo dospelý	Medián 9 mesiacov	Dieťa alebo mladý dospelý
Etnický pôvod	Panetnický alebo aškenázsky Žid	Panetnický	Panetnický alebo norrbotenský typ zo Švédska

Vyjadrenie závažnosti postihnutia: od -- (žiadne) až po ++++ (veľmi závažné)

odpoveď. V kostiach prebiehajú dva patologické procesy. Jedným je zníženie kostnej minerálovej denzity, čo je zrejme zapríčinené abnormálnou reguláciou osteoklastov alebo nadprodukciou cytokínov aktivovanými makrofágmi. Druhým patologickým procesom je fibróza a osteoskleróza kostnej drene, čoho dôsledkom je lokálna strata hematopoézy. Trombocytopénia vzniká jednak dôsledkom zníženej tvorby trombocytov ako aj ich nadmernou sekvestráciou v slezine. Oproti viscerálnym tkanivám je patogenéza GCh pri postihnutí CNS úplne rozdielna. Hlavným patogenetickým mechanizmom nie je nadmerná akumulácia glukosylceramidu v makrofágoch, ale neuronálna smrť.

Gaucherová choroba typu 1 je najčastejšia (asi 90% pacientov s GCh), vyskytuje sa predovšetkým v populácii aškenázskych Židov. Typy 2 a 3 sú menej časté, vyskytujú sa u všetkých etnických skupín. GCh typu 1 je charakteristická výraznou variabilitou vo výskyte príznakov ako aj v rýchlosti progresie ochorenia, dokonca aj u súrodencov s rovnakým genotypom. Symptomatickí pacienti majú postihnuté viscerálne orgány, trpia ochorením kostí, často sú prítomné aj príznaky krvácania. Pomerne častá je slabosť.

Viscerálne postihnutie sa prejavuje predovšetkým splenomegáliou. Slezina môže byť zväčšená 5- až 75-násobne, často zasahuje až do malej panvy a cez strednú čiaru. Okrem nebezpečenstva poranenia zväčšenej sleziny, ktorá nie je chránená hrudným košom, sa môžu stupňovať príznaky cytopénie pri prejavoch hypersplenizmu. Hepatomegália je veľmi častá, avšak pečeň sa zväčšuje relatívne v menšej miere než slezina. Pečeň je obvykle zväčšená dvoj- až trojnásobne. Typicky sa vyskytuje hepatálna fibróza, ale zlyhanie pečene, cirhóza alebo portálna hypertenzia sú zriedkavé. Hepatosplenomegália môže byť asymptomatická alebo môže byť asociovaná s pocitom včasnej sýtosti, s brušným diskomfortom a/alebo s trombocytopéniou a anémiou. Trombocytopénia sa môže prejavovať častou epistaxou, ľahkým vznikom modrín, proťahovaným krvácaním po malých chirurgických či stomatologických výkonoch, u žien aj silnou menštruáciou. Anémia sa typicky prejavuje bledosťou a únavou. Niekedy sa pozoruje aj leukopénia, neprejavuje sa však zvýšená náchylnosť k infekčným ochoreniam (2).

Postihnutie skeletu môže byť u pacientov s GCh spojené s výraznou morbiditou, čo následne ovplyvňuje každodenné životné aktivity. Charakteristickým nálezom je osteopénia, u pacientov sa môžu vyskytovať patologické fraktúry dlhých kostí, rebier, kompresívne fraktúry stavcov, ďalej avaskulárne nekrózy proximálneho a distálneho femuru, ako aj proximálnej tibie a proximálneho humeru, môže dôjsť k rozvoju tzv. Erlenmeyer flask deformít pri remodelácii stehenných kostí. Zaujímavým nálezom u pacientov s GCh je možný vznik tzv. kostných infarktov a to v dôsledku útlaču krvného zásobenia corticalis nahromadenými makrofágami v kostnej dreni. Kostný infarkt sa klinicky prejavuje tzv. kostnou krízou. Ide o veľmi bolestivý stav, pacient je na niekoľko dní upútaný na lôžko, klinické príznaky môžu imitovať osteomyelitídu, často býva prítomná horúčka a leukocytóza, hemokultúra je však negatívna. Približne u dvoch tretín detí s GCh typ 1 je rozvoj puberty oneskorený, asi u jednej tretiny je prítomná významná retardácia rastu.

Analýzou údajov z registra pacientov s GCh sa zistilo, že odhadovaná dĺžka života u pacientov s GCh typ 1 je 68 rokov oproti 77 rokom u štandardnej populácie v USA. Pacienti po splenektómii majú oproti pacientom s intaktnou slezinou kratšiu odhadovanú dobu života: 64 rokov vs. 72 rokov. Všeobecne sa dá povedať, že závažnosť ochorenia a rýchlosť progresie je nepriamo úmerná veku pacienta pri ktorom sa objavili prvé príznaky ochorenia. Teda čím skôr sa objavia prvé príznaky ochorenia, tým rýchlejší a závažnejší bude jeho priebeh. Symptomatickí pacienti môžu predčasne umrieť pre komplikácie postihnutia skeletu, pre krvácanie, infekciu, zlyhanie pečene alebo pre závažné pľúcne ochorenie. Navyše, u pacientov s GCh sa častejšie než v bežnej populácii vyskytujú nádorové ochorenia. Jednoznačne bol dokázaný vyšší výskyt mnohopočetného myelómu (takmer šesťnásobne) ako aj hematologických malignít.

Tehotenstvo môže exacerbovať príznaky GCh, hlavne v prípade, ak ochorenie nie je kontrolované enzymatickou substitučnou liečbou. U neliečených pacientok sa častejšie vyskytujú komplikácie v priebehu gravidity, častejšie sú spontánne aborty. Najčastejšou komplikáciou u tehotných je proťahované krvácanie vo včasnom popôrodnom období. Preto tieto pacientky

majú byť manažované ako vysoko rizikové, pričom krvné prípravky a čerstvá zmrazená plazma majú byť k dispozícii počas pôrodu.

Gaucherová choroba typu 2, taktiež označovaná ako akútna neuronopatická forma GCh alebo infantilná cerebrálna GCh, je najmenej častým typom; incidencia sa odhaduje na 1 : 150 000. Je charakterizovaná rýchlym nástupom, typicky prvý rok po pôrode, s rýchlo progredujúcim neurologickým postihnutím. Viscerálne postihnutie je rozsiahle a závažné. Prvým typickým príznakom postihnutia CNS je okulomotorická dysfunkcia (strabizmus, bulbárna paréza). Ďalšími príznakmi sú obvykle závažná hypertónia, rigidita, opistotonus, poruchy prehĺtania, môžu sa objavovať kŕče, psychomotorický vývoj sa zastavuje. Postihnuté deti sa obvykle nedožijú dvoch rokov.

Gaucherová choroba typu 3 je subakútna alebo chronická neuronopatická forma GCh s odhadovanou incidenciou 1 : 200 000. Ochorenie je obvykle závažnejšie a má agresívnejší priebeh ako typ 1, avšak oproti typu 2 nastupuje neskôr (prvé príznaky sa objavujú v rannom detstve) a má variabilnejší priebeh.

Diferenciálna diagnostika GCh závisí od prítomných príznakov a nálezov. Splenomegália, trombocytopénia a anémia môžu byť prítomné u mnohých ochorení. V diagnostike je nutné uvažovať o malígnom lymfóme, leukémii s dreňovým útlmom, o zápalových ochoreniach (napr. reumatoidná artritída), pri prejavoch krvácania o hemofilii. Potrebné je zvážiť aj iné príčiny splenomegálie (infekcie a pod.). Pri postihnutí skeletu je nutné vylúčiť osteomyelitídu, kostné tumory, rôzne metabolické kostné choroby (napr. rachitída, deficit vitamínu C, deficit medi a pod.), v prípade postihnutia bedrového kĺbu je nutné takisto vylúčiť aseptickú nekrózu (Legg-Calvé-Perthes syndróm).

V diagnostickom procese je na GCh potrebné vždy myslieť v prípade multisystémového postihnutia chronického progresívneho charakteru. Pri fyzikálnom vyšetrení je zásadným nálezom výrazná splenomegália; hepatomegália je zvyčajne menšieho rozsahu. Medzi prvotné príznaky patria aj znaky krvácania. Typickými laboratórnymi znakmi sú trombocytopénia, anémia, menej často leukopénia. V sére je často zvýšená

hladina feritínu, môže byť prítomná hyperimmunoglobulinémia ako aj monoklonálna gamapátia. Aktivita hepatálnych enzýmov môže byť takisto mierne zvýšená. U pacientov so splenomegáliou, trombocytopéniou alebo anémiou sa v prípade diagnostických rozpakov často indikuje biopsia kostnej drene. V prípade nálezu Gaucherových buniek sa vysloví podozrenie na GCh. Avšak predovšetkým u detí s typickou anamnézou, klinickými i laboratórnymi nálezi je lepšie vyhnúť sa invazívnym vyšetreniam. Jednoznačným dôkazom ochorenia je nález zníženej aktivity glukocerebrosidázy v izolovaných leukocytoch periférnej krvi alebo v kultúre fibroblastov. Vyšetrenie kostnej drene s dôkazom Gaucherových buniek pre stanovenie diagnózy nie je nevyhnutné. Diagnóza GCh sa môže následne doplniť genetickým vyšetrením, ktoré môže byť nápomocné nielen v predikcii klinického vývoja, ale aj v identifikácii postihnutých, doteraz nediagnostikovaných členov rodiny, ako aj v identifikácii heterozygotných nosičov (5).

Typickým nálezom pri Gaucherovej chorobe, ako aj pri iných lyzozómových ochoreniach, je zvýšená hladina (alebo aktivita) tzv. biomarkerov. V súčasnej klinickej praxi sa najviac využíva meranie aktivity chitotriosidázy. Ide o proteín, ktorý je uvoľňovaný aktivovanými makrofágmi, pričom u neliečených pacientov s GCh je jeho aktivita extrémne zvýšená. Naopak, v prípade dobrej klinickej odpovede na liečbu (obvykle ide o enzymatickú substitučnú terapiu) aktivita chitotriosidázy rýchlo klesá. Avšak asi u 5-6% populácie aktivita chitotriosidázy úplne absentuje (nulová génová mutácia). Preto neprítomnosť vysokej aktivity chitotriosidázy GCh nevyklučuje, hlavne ak je zvýšená aktivita ďalších možných biomarkerov. Medzi tieto patrí napr. tartarát rezistentná kyslá fosfatáza (TRAP), angiotenzín konvertujúci enzým (ACE) alebo proteín CCL18. Klinický význam merania aktivity spomínaných biomarkerov však zatiaľ nebol presne stanovený. Navrhovaný diagnostický algoritmus GCh je uvedený v diagrame 1.

V prípade stanovenia diagnózy GCh sú následné vyšetrenia zamerané na zhodnotenie závažnosti ochorenia a jeho možných komplikácií. Okrem iného je veľmi dôležité vyšetriť možné postihnutie skeletu. Pomocou magnetickej rezonancie (NMR) je možné zhodnotiť infiltráciu kostnej drene v dlhých kostiach alebo v stavcoch,

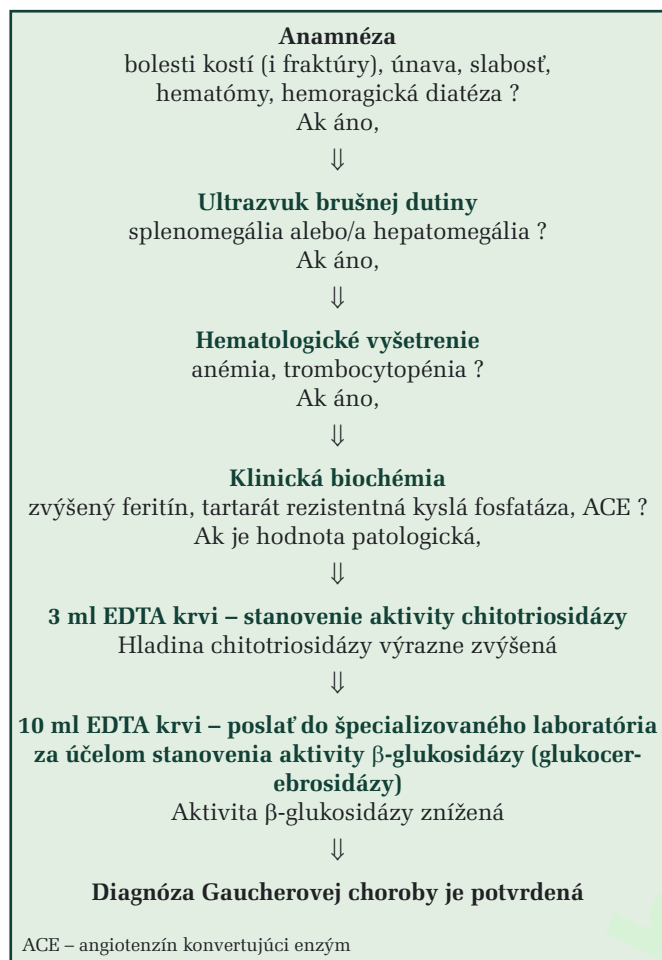


Diagram 1: Navrhovaný diagnostický algoritmus Gaucherovej choroby. Modifikované podľa 6.

pričom je však potrebné brať do úvahy aj zmeny súvisiace s vekom. Magnetická rezonancia môže byť takisto nápomocná v diagnostike možného kostného infarktu alebo osteonekrózy.

Medzi hlavné ciele liečby pacientov s GCh patrí odstránenie symptómov, prevencia ireverzibilného poškodenia organizmu ako aj celkové zlepšenie kvality života. U detí je dôležitým cieľom taktiež optimalizácia rastu a celkového vývinu. Kvôli variabilnej klinickej manifestácii, závažnosti a progresii GCh musí byť liečba každého pacienta individualizovaná. V priebehu terapie by mali byť pacienti pravidelne monitorovaní za účelom zhodnotenia liečebnej odpovede. Frekvencia monitoringu závisí od závažnosti ochorenia a pridružených komplikácií. Viscerálne, hematologické, skeletálne, ako aj ostatné aspekty nonneuronopatického ochorenia sa posudzujú separátne, nakoľko každý z uvedených komponentov je relatívne nezávislý od druhého, s ohľadom na závažnosť ochorenia a odpoveď na liečbu (5).

Enzymatická substitučná terapia (EST) s rekombinantnou glukocerebrosidázou (imiglucérazou) je preferovanou liečbou u všetkých symptomatických detí, ako aj u dospelých pacientov s klinicky závažnými manifestáciami nonneuronopatickej formy GCh. Takisto však môže byť zvažovaná aj u niektorých pacientov s neuronopatickou GCh (7). Iniciálna dávka sa pohybuje v rozmedzí od 30 do 60 U/kg podávaných intravenózne každé 2 týždne. Nutný je individuálny prístup s úpravami dávkovania podľa veku pacienta, klinickej odpovede a laboratórnych nálezov. Odpoveď na liečbu môže variovať, ale vo všeobecnosti približne za 6 mesiacov od začiatku EST sa dá očakávať úprava až vymiznutie subjektívnych príznakov, zlepšenie hematologických parametrov, zhruba za 12 mesiacov je možné očakávať postupný ústup organomegálie. Skeletálne manifestácie sú asociované s najväčšou morbiditou, pričom patria medzi komponenty, ktoré najmenej odpovedajú na EST. Nález na kostiach sa upravuje až po dlhšom čase; prvé znaky regresie infiltratívnych zmien je možné pozorovať väčšinou po 2-3 rokoch terapie. I keď EST môže spomaliť alebo zabrániť progresii skeletálnych komplikácií, osteonekróza, osteoskleróza a kompresia stavcov sú ireverzibilné. EST predstavuje obvykle celoživotnú liečbu, jej prerušenie sa neodporúča. Výhodou EST je možnosť podávať imiglucérazu v priebehu gravidity a laktácie. Nevýhodou je nutnosť intravenózne aplikácie, vysoká cena a nemožnosť ovplyvniť neurologické príznaky (veľká molekula enzýmu neprestupuje cez hematoencefalickú bariéru) (2).

Ďalšou možnosťou liečby je tzv. **substrát redukujúca terapia (SRT)**, a to hlavne u symptomatických pacientov, ktorí nechcú alebo nemôžu dostávať EST (8). Oproti EST, ktorá nahrádza chýbajúcu glukocerebrosidázu externe dodaným enzýmom, sa pri SRT p.o. podáva miglustat (N-butyldeoxynojirimycín), ktorý blokuje enzým glukosyltransferázu, čím bráni vzniku glukocerebrosidu z glukózy a ceramidu. Dôsledkom toho je, že nedochádza k akumulácii glykolipidov. Iný orálny preparát, eliglustat tartrát, je zatiaľ v štádiu klinického skúšania (9). SRT sa indikuje u symptomatických pacientov s miernym až stredne ťažkým ochorením, ktorí nie sú vhodní pre EST. Naopak, SRT nie je vhodná na začatie terapie u akútnych pacientov v zlom klinickom

stave. Výhodou je tabletová forma (odporúčaná dávka je 3x denne 100 mg), nevýhodou je menšia klinická účinnosť oproti EST. Vďaka malej molekule miglustatu sa predpokladal jeho lepší prienik do kostí a CNS. Avšak ovplyvnenie neurologických či kostných príznakov je sporné. Veľkou nevýhodou liečby miglustatom sú predovšetkým časté nežiaduce účinky: hnačka (u 79% pacientov), hmotnostný úbytok, výrazné nafukovanie, nauzea. U niektorých pacientov bol opísaný rozvoj tremoru, periférnej neuropatie ako aj poruchy pamäti. Pre tieto nežiaduce účinky sa musí liečba niekedy prerušiť (10).

Pred érou EST sa v minulosti u pacientov s GCh za účelom úpravy trombocytopénie a anémie realizovala splenektómia. Dnes sa už slezina u týchto pacientov odstraňuje zriedkavo, a to iba v prípadoch, keď zlyhajú ostatné možnosti liečby závažnej a život ohrozujúcej trombocytopénie. Ďalšími možnými indikáciami pre splenektómiu sú napr. neovplyvniteľná abdominálna bolesť pri rekurentných infarktoch sleziny, závažné reštrikčné pľúcne ochorenie, syndróm dolnej dutej žily, alebo nemožnosť dostávať ERT (11).

V budúcnosti bude zrejme možné pacientov s GCh liečiť génovou terapiou alebo tzv. chemickými chaperónmi, čo sú látky, ktoré zlepšujú reziduálnu funkciu deficitného, mutantného en-

zýmu (napr. tým, že upravia jeho terciárnu štruktúru) (12). U pacientov s GCh v závislosti od prítomných symptómov a komplikácií je potrebné realizovať aj ďalšiu podpornú symptomatickú terapiu. Ide hlavne o manažment kostných komplikácií a zvýšenú tendenciu ku krvácaniu. Súčasťou starostlivosti je aj genetické poradenstvo, vyšetrenie súrodencov, partnerov pred plánovaným rodičovstvom, eventuálne prenatálna diagnostika pri určení diagnózy behom gravidity.

Záver

Extrémna finančná náročnosť liečby zriedkavých metabolických ochorení predstavuje veľmi významný medicínsky ako aj celospoločenský problém. Cena liečby jedného pacienta s GCh, či už formou EST alebo SRT, sa pohybuje od 100 tisíc do 250 tisíc amerických dolárov ročne. V súčasnosti nie je možné poskytnúť okamžite túto terapiu všetkým diagnostikovaným pacientom. Preto je veľmi dôležité určiť pravidlá, za akých okolností sa bude liečba začínať (indikačné kritériá) a aké liečebné ciele sa majú poskytnutou liečbou dosiahnuť. Na základe našich skúseností môžeme povedať, že substitučná enzymoterapia je veľmi účinná, veľmi dobre tolerovaná a vysoko bezpečná liečba Gaucherovej choroby. Nevýhodou sú vysoké finančné náklady.

Literatúra

1. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-71.
2. Malinová V. Morbus Gaucher – možnosti diagnostiky a terapie. *Remedia* 2009;19: 426-430.
3. Beutler E, Grabowski GA. Glucosylceramide lipidosis - Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th edn. New York: McGraw-Hill 2001:3635-68.
4. Cormand B, Montfort M, Chabás A, et al. Genetic fine localization of the beta-glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: implications for Gaucher disease. *Hum Genet* 1997;100:75.
5. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. *Consensus statements*. *Eur J Pediatr* 2004;163:58.
6. Niederau C, et al. Gaucher disease, 1st edn. Bredem: UNIMED Verlag AG 2006.
7. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41:4.
8. Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:961.
9. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010;116:893-899.
10. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355:1481.
11. Zimran A, Elstein D, Schiffmann R, et al. Outcome of partial splenectomy for type I Gaucher disease. *J Pediatr* 1995;126:596.
12. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:385.

MUDr. Eduard Veseliny, PhD.

I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Tr. SNP 1, 040 01 Košice
e-mail: veseliny@yahoo.com

PORFÝRIE

Viera Kupčová¹, Ladislav Turecký²¹III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Nemocnice akad. L. Dérera Univerzitnej nemocnice Bratislava,²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava**Súhrn**

Porfýrie predstavujú skupinu ochorení, ktoré vznikajú v dôsledku vrodenej (vzácnejšie získanej) poruchy enzýmov biosyntézy hemu. Hem - produkt tejto metabolickej dráhy - je dôležitým komponentom hemoglobínu, myoglobínu a je nevyhnutný aj pre niektoré enzýmy v organizme - (napr. pre cytochróm P450- oxidázový systém). Priebeh ochorenia môže byť akútne alebo chronický. Hlavnými klinickými prejavmi väčšiny hepatálnych porfýrií sú neurologické príznaky, psychické zmeny a gastrointestinálne poruchy. Pri erytropoetických porfýriách môžeme nájsť prejavy kožnej fotosenzitivity. Niektoré typy porfýrií vyvolávajú oboje - neurologické i kožné príznaky. Existujú aj klinické jednotky s prekrývajúcou sa symptomatológiou. Porfyrické záchvaty môžu byť vyvolané liekmi, hormonálnymi faktormi, endogénnymi metabolickými zmenami, ako aj niektorými zložkami výživy. K najčastejším chronickým hepatálnym porfýriám patrí porphyria cutanea tarda s fotosenzitivitou kože. Sekundárne poruchy metabolizmu porfyrínov sprevádzajú najrozličnejšie ochorenia a označujú sa ako sekundárne porfyrinúrie.

Kľúčové slová

Hepatálne porfýrie - erytropoetické porfýrie - akútne porfýrie - chronické porfýrie - sekundárne porfyrinúrie

PORPHYRIAS

Viera Kupčová¹, Ladislav Turecký²¹3rd Department of Internal Medicine Medical Faculty, Comenius University and Dérér's hospital of University Hospital Bratislava²Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Medical faculty, Comenius University, Bratislava**Abstract**

Porphyrias are a group of diseases that results from congenital (more rarely acquired) enzyme disorder of biosynthesis of haem. Haem - product of this metabolic pathway - an important component of haemoglobin and myoglobin is also essential for some enzymes of the body - (e.g. for cytochrome P450-oxidase system). The course of the disease may be acute or chronic. The main clinical manifestations most of hepatic porphyrias are neurological symptoms, mental changes and gastrointestinal disorders. In erythropoietic porphyrias we can find manifestations of skin photo-sensitivity. Some types of porphyrias cause both neurological and skin symptoms. There are also clinical entities with overlapping symptomatology. Porphyric attacks can be induced by medicaments, hormonal factors, endogenous metabolic changes and some nutrients. To the most often chronic hepatic porphyrias belongs porphyria cutanea tarda with skin photo-sensitivity. Secondary metabolic disorders of porphyrins are accompanying wide variety of diseases and are known as secondary porfyrinurias.

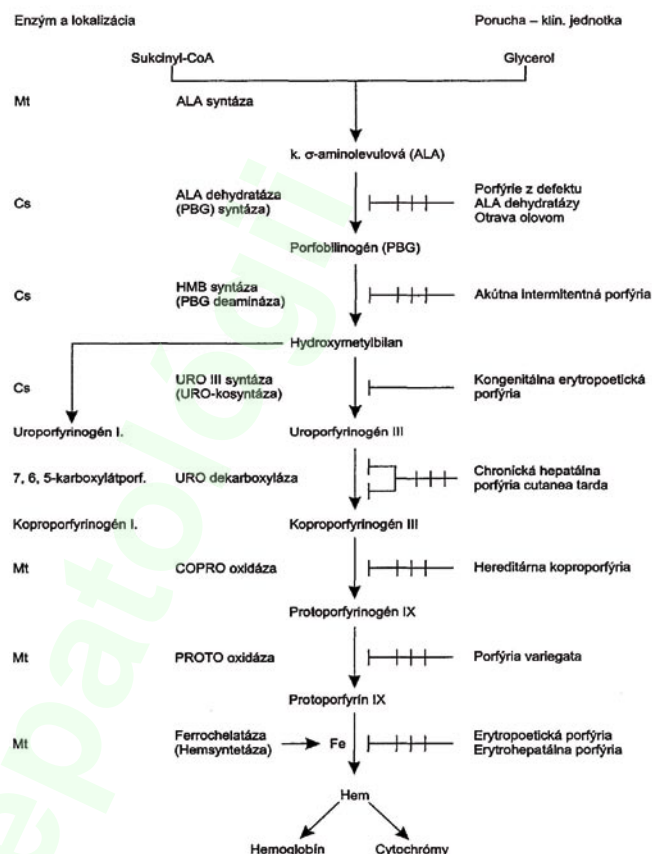
Key word

Hepatic porphyria - erythropoietic porphyria - acute porphyria - chronic porphyria - secondary porfyrinuria

Úvod

Porfýrie sú vrodené alebo získané poruchy špecifických enzýmov biosyntézy hemu, ktoré sa prejavujú charakteristickou symptomatológiou (3). Pri vzniku hemu - základného kameňa hemoglobínu, pre život nevyhnutných hemoproteínov, aj veľkej skupiny cytochrómov P-450 sú dve jednoduché látky - glycín a sukcinyl-CoA. Pomocou ôsmich na seba nadväzujúcich enzymatických krokov vzniká následne hem. Syntéza hemu je nastavená za normálnych okolností veľmi presne, pričom sa vylučuje len nepatrné množstvo medziproduktov syntézy porfyrínov a hemu. Začína v mitochondriách a po troch enzymatických krokoch v cytoplazme sa vracia do mitochondrií, kde sa aj ukončí (3). Pre každú porfýriu je charakteristické typické spektrum akumulovaných a vylučovaných porfyrínov a ich prekursorov, kyseliny delta-aminolevulovej (ALA) a porfobilinogénu (PBG) (4,16,26), (Obr. 1). Okrem toho nedostatok hemu zvyšuje výrobu ALA a PBG následkom straty negatívnej spätnej väzby na aktivitu ALA-syntázy. Klinické príznaky vznikajú z nahromadenia porfyrínov následkom enzýmového defektu. Nahromadenie včasných prekursorov (ALA/PBG) spôsobuje neurologické ataky akútneho typu vrátane bolestí brucha, periférnej neuropatie, vegetatívnej dysfunkcie a psychózy. Nahromadenie látok v metabolickej dráhe spôsobuje kožný typ porfýrie, predovšetkým fotosenzitivitu. Niektoré typy porfýrií vyvolávajú oboje - neurologické i kožné príznaky (26,29) (Tab.1). Porfyrické záchvaty bývajú vyvolané liekmi, hormonálnymi faktormi, aj endogénnymi metabolickými zmenami (17).

Väčšina porfýrií je dedičná autozomálne recesívne, ale ich penetrácia je nízka. Prevažná časť nosičov má latentnú porfýriu a je klinicky bezpríznaková.



Obr. 1: Biosyntéza porfýrií

Syntéza protoporfyrínov je najvýraznejšia v hepatocytoch a erytrocytoch, z čoho vyplýva jedna z klasifikácií na pečeňové a erytropoetické porfýrie (26,29) (Tab. 2).

Pre klasifikáciu porfýrií je možné použiť niekoľko kritérií. Na základe primárneho miesta nadprodukcie a hromadenia porfyrínových prekursorov (PP) alebo porfyrínov (P) - (t.j. podľa tkaniva, v ktorom prebieha maximum akumulácie) - sa porfýrie delia na **hepatálne** a **erytropoetické**;

Tab. 1: Klasifikácia porfýrií (26)

Typ porfýrie	Deficientný enzým	Dedičnosť	Neuroviscerálna symptomatológia	Kožné prejavy fotosenzitivita
Hepatálne porfýrie				
- porfýria z ALA-hydratázovej deficiencie	ALA-dehydratáza	AR	-	+
- akútna intermitentná porfýria (AIP)	HMB-syntáza	AD	-	+
- hereditárna koproporfýria (HCP)	COPRO- oxidáza	AD	+	+
- porphyria variegata (PV)	PROTO-oxidáza	AD	+	+
- porphyria cutanea tarda (PCT)	URO-dekarboxyláza	AD	+	-
Erytropoetické porfýrie				
- sideroplastická anémia viazaná na X-chromozóm	ALA-syntáza	XL	-	-
- kongenitálna erytropoetická porfýria	URO-syntáza	AR	+++	-
- erytropoetická protoporfýria	Ferrochelátaza	AD	+	-

AR - autozomálne recesívne, AD - autozomálne dominantné, XL - väzba na X chromozóm

existujú však aj klinické jednotky s prekrývajúcou sa symptomatológiou (Tab. 2). Pre potreby praxe sa osvedčilo delenie na **porfýrie akútne (indukovateľné)**, ktoré sú charakteristické možnosťou vzniku akútneho ataku (prítom vždy sú to porfýrie pečenevé). Je potrebné dávať pozor na rad liekov, ktoré môžu u týchto porfýrií navodiť akútny atak.

Druhou skupinou sú **porfýrie chronické (neindukovateľné)**, u ktorých nie je nikdy možnosť vyvolania akútneho ataku (39,22,32).

Klinická manifestácia vyplýva z interakcie genetických, fyziologických a environmentálnych faktorov.

Hlavné klinické prejavy **hepatálnych porfýrií** sú neurologické prejavy (prejavujúce sa ako neuropatie), ďalej psychické poruchy a gastrointestinálne poruchy (najčastejšie sú to bolesti brucha). Pacienti s **erytropoetickými porfýriami** majú prejavy kožnej fotosenzitivity. Táto je spôsobená tým, že nadbytok UV svetlom excitovaných PP a P v koži vedie k apoptóze buniek, poškodeniu, jazveniu, až k deformácii. Tvorbu porfyrínov a PP stimulujú niektoré lieky (26) (Tab. 3), aj niektoré zložky výživy. Týmto spôsobom sa môžu urýchliť alebo zhoršiť prejavy ochorenia. Za určitých okolností ochorenie môže viesť k smrti pacienta. V diagnostike porfýrií je dôležité laboratórne vyšetrenie, pretože klinická symptomatológia je často málo charakteristická (26,39). Sekundárne poruchy metabolizmu porfyrínov sprevádzajú najrozličnejšie ochorenia a označujú sa ako **sekundárne porfýrie** (4,9,26).

PATOGENÉZA PORFÝRIÍ

Porfýrie, pri ktorých sú zmnožené „včasné“ biosyntetické prekursor - ALA a PBG - sa v symp-

tomatológii prejavujú neuromuskulárnym poškodením. Ich exaktná príčina stále nie je doriešená. Porfýrie so zmnoženými porfyrínmi (uroporfyríny, protoporfyríny, koproporfyríny) sa prejavujú fotosenzitivitou. Porfyríny ožiarené svetlom s vlnovou dĺžkou okolo 400 nm v prítomnosti O₂ tvoria nestabilný singletový kyslík, ktorý je toxický pre tkanivo. Pretože koža je najviac exponovaná svetlu, poškodenie sa prejaví ako fotosenzibilita (26,9) (Tab. 1).

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA PORFÝRIÍ

V diagnostike porfýrií sa využívajú charakteristické vlastnosti porfyrínov (typická absorpcia, fluorescencia, rozpustnosť). Stanoví sa nadbytok hlavných metabolitov. Je potrebné vyšetriť moč, ktorý sa zbiera kvantitatívne. Moč sa pri zbere ukladá do chladu v tmavých zberných nádobách (ochrana vzoriek pred dekompozíciou svetlom). Iným materiálom je krv a stolica (Tab. 2). Pacienti majú často pozitívny nález urobilinogénu v moči. V moči sa stanovuje delta-aminolevulová kyselina, uro -, koproporfyríny a porfobilinogén. Porfyríny sa môžu kvalitatívne stanoviť aj v stolici po extrakcii, kde v UV svetle fluoreskujú tehlovo-červenou farbou. Podobnú fluorescenciu možno pozorovať pri prehliadaní krvného náteru a preparátov pečenevého tkaniva.

Laboratórnymi metódami je možné určiť charakteristický diagnostický profil P a PP (Tab. 2). Pre presnejšiu definitívnu diagnostiku je možný dôkaz enzýmovej poruchy na špecializovaných pracoviskách. Diagnostika na úrovni DNA má svoje špecifické indikácie. Využíva sa pri diferenciálnej diagnostike porfýrií a sekundárnych porfyrinúrií.

Tab. 2: Biochemická diagnostika porfýrií (26)

Typ porfýrie	Er porfyríny	Vylučovanie porfyrínov	
		moč	stolica
Hepatálne porfýrie			
-porfýria z ALA-hydratázovej deficiencie	-	ALA, COPRO III	-
-akútna intermitentná porfýria (AIP)	-	ALA, PBG	-
-hereditárna koproporfýria (HCP)	-	ALA, PBG	COPRO III
	-	COPRO III	
-porphyria variegata (PV)	-	ALA, PBG	COPRO III
	-	COPRO III	PROTO IX
-porphyria cutanea tarda (PCT)	-	URO I	izokopro
		7-karboxylát	
Erytropoetické porfýrie			
-sideroblastická anémia viazaná na X-chromozóm	-	n	n
-kongenitálna erytropoetická porfýria	URO I	URO I	COPRO I
-erytropoetická protoporfýria	PROTO IX	-	PROTO IX

Jednotlivé typy porfýrií sú charakterizované špecifickým postihnutím génu a charakteristickým klinickým obrazom (26,9) (Tab. 1).

HEPATÁLNE PORFÝRIE

Rýchly nástup neurologických príznakov je charakteristický pre akútne hepatálne porfýrie. Počas akútnych atakov majú pacienti veľmi zvýšené koncentrácie močových aj plazmatických PP (ALA a PBG), ktoré vznikajú v pečeni (26).

Akútne porfýrie (indukovateľné)

Akútne porfýrie sú vždy porfýrie pečenné. Zahŕňujú predovšetkým **akútnu intermitentnú porfýriu**, **hereditárnu koproporfýriu** a **porphyria variegata**. Všetky sú poznačené neuropsychickými záchvatmi so zvracaním, brušnými kolikami, zápchou a periférnou neuropatiou (39). Je možné ich vyvolať radom liekov a látok, ktoré indukujú enzýmy, vrátane barbiturátov, sulfonamidov, estrogénov, orálnej antikoncepcie, griseofulvinu, chloroquinu a snád aj alkoholu. Klinický obraz podobný akútnej hepatálnej porfýrii môže byť výsledkom ťažkej otravy olovom, pri ktorej je dehydratáza ALA značne znížená. Bol popísaný aj recesívne dedičný defekt v tomto enzýme (1). Udáva sa, že najmä hormóny sú dôležitými induktormi porfýrie. U žien môže dochádzať k záchvatom v tehotenstve a pred menštruáciou.

Počas záchvatu sa vylučuje močom veľké množstvo bezfarebných porfyrínových prekurzorov (PBG a ALA). Akútne záchvaty sa liečia podaním bolusu glukózy. Infúzie hematínu môžu byť terapeuticky účinné, pretože potlačujú pečennú ALA syntázu (6). Podanie hemarginátu môže byť užitočné (14), pretože potlačuje hyperprodukciiu hemových prekurzorov a zlepšuje oxidatívny metabolizmus v pečeni (4,39,33,21).

Akútna intermitentná porfýria (AIP). Základným problémom pri akútnej intermitentnej porfýrii je nedostatok pečenej PBG-deaminázy. Nedostatok PBG-deaminázy (HMB syntázy) možno dokázať v erytrocytoch. Sekundárne je v pečeni indukovaný enzým ALA syntáza (ALA-S), pretože kvôli hemu nefunguje mechanizmus normálnej spätnej väzby. Nasleduje hyperprodukcia ALA a PBG.

AIP je geneticky podmienené ochorenie pri ktorom aktivita PBG-deaminázy je redukovaná približne na 50%. Ochorenie má svoje topogeografické rozšírenie - vyskytuje sa viac na severe Európy. AIP bola predtým tiež označovaná ako porfýria švédskeho typu - pre vysoký výskyt ochorení v severnom Švédsku. Jeho prevalencia v našich zemepisných šírkach je 5-10/100 000 (26).

Klinické príznaky zodpovedajú akútnej porfýrii. Fotosenzitivita sa neobjavuje. Moč stáť tmavne a je pozitívny na urobilinogén a obsahuje mierne zvýšený ALA a PBG. U väčšiny heterozygotov sa dá dokázať enzýmový defekt, ale klinická manifestácia u nich nemusí byť prítomná a je veľmi variabilná. Aktivácia tohto ochorenia závisí od faktorov, ako sú predovšetkým lieky (najmä barbituráty, sulfonamidy), strava (hladovanie, intenzívne chudnutie) a infekcie.

Klinický obraz: Väčšina heterozygotov je klinicky bez príznakov až do doby expozície vplyvom, ktoré zvyšujú tvorbu porfyrínov. Endogénne a exogénne steroidy gonadálneho radu, lieky, zmena výživy pri liečbe obezity, aj zmena podnebia, úraz a iné - to sú najčastejšie vyvolávajúce príčiny. Časť atakov vzniká aj bez zrejmej príčiny. Najčastejšie farmaká, ktoré môžu pôsobiť ako spúšťacie faktory (ako aj tie, ktoré je možné aplikovať u pacientov s AIP) sú uvedené v tab. 3 (26). Pre mnohé lieky sa údaje postupne dopĺňajú. U latentných prípadov dochádza k akútnym

Tab. 3: Dôležité údaje o liečivách pri porfýriách (26)

Zakázané liečivá

alkohol, antipyrín, amidopyrín, aminoglutethimid, barbituráty, danazol, dapson, diclofenac, difenylhydantoín, ergotamínové deriváty, ethchlorynol (Normoson), glutethimid, griseofulvín, karbamazepín, meproamat, methylprylon, metamizol (Algifen, Quarelin, Novalgin), mephenoín, námelové alkaloidy, pyrazolóny, phenylbutazon, primidon, sulfóny, syntetické estrogény a gestagény, skopolamín, sukcinimidové deriváty, sulfonamidy (všetky), SU- antidiabetiká: tolazamid, tolbutamid, valproát, nifedipín a všetky ďalšie blokátory kalciového kanála

Potenciálne nebezpečné liečivá

anestetiká (alfadolon, alfaxolon), chlorochin, kolistín, erythromycín, fluoxetín, hydralazín, ketamín, methylpoda, metoclopramid (cerucal), metyrapon, nalidixová kyselina, nitrazepam, nikethamid, nortryptilín, pentazocín, pyrazinamid, rifampicín, spirolakton, pentylentetrazol, teofylín, ťažké kovy

Viac-menej bezpečné liečivá

kolchicín, diazepam, kumaríny, digoxín, ibuprofén, indometacín, labetalol, lítiové soli, metylphenidát, naproxen, neostigmín, nitrofurantoin, paracetamol, prokaín, penicilamín, propoxyphen, prostigmín, thiouracyl, thyroxín, vitamín B, vitamín C

Bezpečné liečivá

acetaminofén, amitryptilín, k. acetylsalicylová, atropín, EDTA, éter, fenothiazíny, glukokortikoidy, inzulín, penicilíny, propranolol, streptomycín, sukcinylcholin, tetrac

záchvatom po užití rôznych liekov a v neskorších štádiách tehotenstva (38,27).

Klinické príznaky sa zriedkavo objavujú pred pubertou a sú často nešpecifické. Ochorenie sa môže prejavovať len ľahšími príznakmi, ale môže mať aj fatálny priebeh. Najčastejším príznakom sú bolesti v bruchu, ktoré môžu byť trvalejšieho charakteru s meniacou sa lokalizáciou. Črevná distenzia a slabé črevné zvuky sú relatívne časté, ale môžu byť prítomné aj borborygmy a hnačky (26). Môžu byť prítomné subfebrility a mierna leukocytóza, ale väčšinou nie sú vyznačené, pretože patogenéza ťažkostí je skôr neurologická než zápalová (využíva sa v diferenciálnej diagnostike akútneho brucha). Charakteristické symptómy sú nauzea, vracanie, zápcha, psychická symptomatológia, bolesti v končatinách, hlave, hrdle, svaloch, strata citlivosti, dyzúria, príp. retencia moča. Tachykardia, hypertenzia, nepokoj, tremor a nadmerné potenie sú prejavmi aktivácie sympatiku. Periférna neuropatia je vyvolaná axonálnou degeneráciou a postihuje primárne motorické neuróny. Postihnuté sú hlavne svaly ramien a pliec. Priebeh a stupeň postihnutia je variabilný, šlachové reflexy sú prítomné, ale je prítomná hyperreflexia. S postupom ochorenia reflexy oslabujú až vymiznú. Motorická svalová slabosť môže byť ložisková a asymetrická. Môžu byť postihnuté aj hlavové nervy. Senzitívne zmeny sú vyjadrené menej (26).

Pri nerozpoznannej diagnóze sa môže objaviť progresívna svalová slabosť vedúca k respiračnej insuficiencii a bulbárna paralýza. Väčšinou sú hlavnou príčinou úmrtia dôsledky hyperaktivity sympatiku a srdcové arytmie. Pri akútnych atakoch dominuje abdominálna symptomatológia. Akútne ataky môže sprevádzať aj psychiatrická symptomatológia (úzkosť, depresia, nespavosť, strata orientácie, halucinácie, až paranoidné bludy). Krče sú spôsobené priamym neurologickým postihnutím, alebo sú vyvolané metabolicky v dôsledku elektrolytovej nerovnováhy (hyponatriémia). U veľkej časti pacientov sa nestanoví včas správna diagnóza a bývajú často hospitalizovaní na chirurgickom oddelení (pričom sú často zbytočne laparotomovaní so zhoršením stavu), alebo sú hospitalizovaní na psychiatrickom oddelení. Ich stav sa nezriedka po psychofarmakách ešte zhorší (38,26,27). Pri tomto type porfýrie nikdy nie sú prítomné kožné prejavy.

Diagnóza: Počas akútnych atakov stúpajú koncentrácie delta-ALA a PBG v moči. Po nasadení liečby (infúzie hematinu) ich vylučovanie rýchlo klesá spolu s klinickým zlepšením stavu. Hodnoty PBG v moči v referenčnom rozpätí prakticky vylučujú diagnózu AIP. Výrazne vysoké hodnoty

delta-ALA vyvolávajú podozrenie na AIP alebo intoxikáciu olovom. Menej často prídajú diferenciálne-diagnosticky do úvahy aj porphyria variegata alebo deficiencia PBG-syntázy. Porfyríny v stolici bývajú pri AIP (na rozdiel od ostatných foriem) vo fyziologickom rozpätí. Väčšina asymptomatických heterozygotov s deficienciou HMB-syntázy má normálne vylučovanie ALA a PBG.

U týchto pacientov pri väčších chirurgických zákrokoch možno vykonať celkovú anestézu bezpečne pri správnom výbere liekov. Anestéza je nebezpečná u pacientov, u ktorých diagnóza porfýrie nebola stanovená (39,21,33).

Pri akútnej hepatickej porfýrii je viac než 30-krát zvýšený výskyt hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Okrem toho aj iné rizikové faktory, ako napr. hepatitída B a C, môžu zvyšovať riziko rakoviny pečene (2).

Liečba: Počas akútnych atakov pri potvrdennej diagnóze sa na utíšenie bolesti brucha aplikujú narkotické analgetiká, fenotiazíny. Nepokoj, úzkosť, nauzea, vracanie sa s úspechom lieči pomocou fenotiazínových derivátov. Tachykardia a hypertenzia, alebo iná sympatikoadrenálna symptomatológia, si vyžadujú aplikáciu blokátorov beta-receptorov. Benzodiazepíny v malých dávkach sú relatívne bezpečné. Veľmi často je potrebné aplikovať kompletný parenterálny nutričný režim. Ak príznaky pretrvávajú dlhšie, aplikácia samotnej glukózy je nedostatočná. Redukcia vylučovania porfyrínových prekursorov sa dosahuje i.v. aplikáciou hému. Tento sa aplikuje v dávke 3-4 mg i.v. (najvýhodnejšie vo forme hemarginátu, hemalbumínu alebo ako hematín) (26).

Identifikácia spúšťacieho mechanizmu je dôležitá v prevencii atakov. Pokiaľ sa u žien objaví periodicita atakov, potom je na mieste liečba LHRH-analógmi. V mimozáchvatovom období pacient musí celoživotne dodržiavať prísny režim s absolútnou alkoholovou abstinenciou, vyhýbaním sa nadmernej záťaži, slneniu a liečivám, ktoré potencujú zhoršenie stavu. Použitie akéhokoľvek lieku sa musí konzultovať s ošetroujúcim lekárom (26,39,21,33).

Porphyria variegata (PV) patrí k hepatálnym porfýriam. Je spôsobená defektom aktivity PROTO-oxidázy. Ide o defektnú oxidázu protoporfyrinogénu. V pečeni je zvýšená ALA-S. Genetický defekt sa dedí autozomálne dominantným spôsobom. Bola opísaná aj homozygotná forma, ktorá je označovaná tiež ako porfýria juhoafrického typu - pre vysoký výskyt ochorení v Južnej Afrike v dôsledku zakladateľskej mutácie. Tento variant je častejší v južnej Afrike aj v USA. Pri tomto type

porfýrie sú často prítomné kožné prejavy (15). Klinicky sa manifestuje neurologickou a/alebo kožnou symptomatológiou.

Klinický obraz: Vyvíja sa po puberte. Klinické príznaky sú podobné ako pri akútnej intermitentnej porfýrii alebo koproporfýrii. Neuroviscerálna symptomatológia je na nerozoznanie od akútnej intermitentnej porfýrie (AIP) a hereditárnej koproporfýrie (HCP). Ochorenie prebieha v atakoch, ktoré majú tie isté spúšťacie mechanizmy (lieky, steroidy, nutričné a environmentálne faktory). Kožné príznaky sú častejšie ako pri HCP, ale ich manifestácia nejde súbežne s neuroviscerálnou symptomatológiou. Tieto kožné príznaky sú klinicky aj biopticky identické ako pri ostatných porfýriách; presná diagnóza sa stanovuje biochemickým vyšetrením. Bola opísaná aj homozygotná forma. Prvé prejavy sú už v rannom detstve. Príznaky sú typické - fotosenzitivita, neuroviscerálna symptomatológia, vývojové poruchy, retardácia rastu (15,56).

Diagnostika: V záchvatovom období sprevádzajú zvýšené hodnoty močového koproporfyrínu aj zvýšené hodnoty koproporfyrínu a protoporfyrínu v stolici. Typickým nálezom sú zvýšené koncentrácie erytrocytového Zn-protoporfyrínu. Počas atakov je zvýšené aj vylučovanie ALA a PBG. Počas bezpríznakového obdobia vylučovanie porfyrínových perkurzorov je nezvýšené, ale vylučovanie uro - a koproporfyrínov močom je obvyčajne zvýšené (kopro>uro). Meranie žltového porfyrínu môže byť prínosom v diagnostike u asymptomatického pacienta (19). Protoporfyríny v stolici sú zvýšené nielen počas atakov, ale aj mimo nich, čo je dôležitý diferenciálno-diagnostický príznak typický pre PV (nebýva pri AIP a HCP). Čím sú viac vyjadrené kožné lézie, tým spravidla bývajú aj vyššie plazmatické koncentrácie porfyrínov. Typický biochemický nález, ktorý má vysokú výpovednú hodnotu najmä v diferenciálnej diagnostike, je dôkaz fluorescencie plazmy (typický fluorescenčný peak) pri pH okolo 7,0. Definitívnym potvrdením je stanovenie aktivity proto-oxidázy vo fibroblastoch.

Liečba: Akútne ataky sa liečia podobne ako AIP. Pri liečbe (podobne ako pri hereditárnej koproporfýrii) nie sú účinné venepunkcie alebo podanie chlorochínov. Fotosenzitivitu môže niekedy znížiť používanie cholestyramínu (19,15,26).

Hereditárna koproporfýria (HCP) - hepatálna forma porfýrie - je vyvolaná defektom kopro-oxidázy (ide tu o nedostatok koproporfyrínovej oxidázy). V pečeni je zvýšená aktivita ALA-S. Koproporfyrín v stolici a moči je zvýšený s príslušným

zvýšením protoporfyrínu. Ochorenie sa dedí autozomálne dominantným spôsobom.

Klinický obraz: HCP sa manifestuje podobne ako AIP, vrátane neuroviscerálnych syndrémov. Obyčajne sú aj spúšťacie faktory podobné. Zriedkakedy sa prejaví pred pubertou. Klinická manifestácia je častejšia u žien. Niekedy sa objavuje aj fotosenzitivita, ako pri porphyria cutanea tarda (PCT) a PV. Približne u pätiny chorých sú prítomné kožné prejavy (20). Pri niekoľkých opísaných homozygotných formách sa kožné lézie objavili už v detstve. Záchvaty môžu byť neurologické alebo kožné, s léziami ako PCT (20,26).

Diagnostika: Patognomické je zvýšenie vylučovania koproporfyrínu močom počas atakov – avšak nemusí byť vždy prítomné. Hodnoty koproporfyrínu v medziobdobí sú normálne, alebo môžu byť len ľahko zvýšené. Podobne stúpajú koproporfyríny aj v stolici. Močová ALA a PBG stúpajú väčšinou len pri záchvatoch a ich vylučovanie môže byť v mimozáchvatovom období normálne. Zvýšenie vylučovania koproporfyrínu močom (bez prítomnosti iných porfyrínov) môže byť prítomné aj pri sekundárnych koproporfyrinúriách pri ochorení pečene, toxickom poškodení a pri malignitách. Pri diferenciálnej diagnostike a definitívnom dôkaze ochorenia sa stanoví enzýmová aktivita v pečenných bunkách.

Liečba: Liečba je podobná ako pri AIP. Ukázalo sa, že kožné prejavy sú rezistentné na liečbu ako pri PCT (venepunkcia, chlorochíny) (26).

Porphyria variegata a hereditárna koproporfýria môžu (čo môže byť zavádzajúce) prebiehať ako fotodermatózy. Je však dôležité, že je pri nich možnosť vzniku akútnej porfýrickej ataky (20,26).

Porfýria s defektom ALA-dehydratázy (Plumboporfýria, Dossova porfýria).

Ide o veľmi zriedka sa vyskytujúce ochorenie, je len niekoľko popísaných prípadov na svete. Doba nástupu prvých prejavov a klinické prejavy sú rôzne, závisia na reziduálnej aktivite ALA-dehydratázy.

Klinický obraz: Choroba sa môže prejavíť v rôznom veku, dokonca prvé príznaky môžu nastúpiť až po 60. roku života. V dojčenskom veku sa prejavuje svalovou slabosťou, respiračnou insuficienciou a paralýzou svalstva, najmä dolných končatín. Čím skorší vek nástupu a čím ťažšia klinická manifestácia, tým výraznejší je enzýmový defekt (znížené % reziduálnej aktivity). V dospelosti sa môže prejavíť akútnou motorickou polyneuropatiou a polycytémiou (26).

Diagnostika: Postihnuté osoby majú zvýšené vylučovanie močového ALA a koproporfyrínu.

Erytrocytárna aktivita enzýmu klesá pod 5% referenčných hodnôt. Pre diferenciálnu diagnostiku je dôležité, že sukcinylacetón (ktorý sa hromadí pri hereditárnej tyrozinémii) a olovo inhibujú ALA-dehydratázovú aktivitu, čím môžu vyvolať podobný klinický obraz. Preto je potrebné vylúčiť hereditárnu tyrozinémiu (deficienciu femarylacetoacetázy) a rôzne formy intoxikácie olovom. Heterozygoti sú klinicky asymptomatickí a nevyvolávajú zvýšené množstvá ALA. V postihnutých rodinách možno dokázať stredné zníženie aktivít ALA-dehydratázy, prípadne rôzne mutácie v príslušnom gène.

Liečba: Liečba a prevencia neurologických komplikácií je podobná ako pri ostatných akútnych porfýriách. Liečba je podobná ako pri AIP. U detí je potrebná hyperalimentácia a opakované transfúzie až do doby transplantácie pečene (26,4), ktorá však nezlepší hematologické manifestácie.

Sumárna charakteristika akútnych porfýrií:

Dedičnosť:

- Dedičnosť troch najčastejších akútnych pečenných porfýrií je autozomálne dominantná s neúplnou penetranciou a s klinicky častejším postihnutím žien.

Klinické prejavy akútnych porfýrií:

- Akútna porfyrická ataka je najzávažnejším klinickým prejavom, ktorý môže byť spoločný všetkým akútnym pečenným porfýriám.
- Vrodený defekt pri akútnych pečenných porfýriách spôsobuje zníženie syntézy porfyrínov a hemu v pečeni s následným zvýšením aktivity kľúčového enzýmu ALA-syntázy (ALA-S), ktoré má za cieľ kompenzovať defekt a je veľmi silne vyjadrené zvlášť v prípade použitia liekov, ktoré sú metabolizované skupinou hemoproteínov cytochrómu P-450. Biologická nedostupnosť hemu a následná aktivácia ALA-S v prítomnosti špecifického enzymatického defektu v syntéze hemu vedú k akumulácii prekursorov hemu a porfyrínov v pečeni s následnými typickými prejavmi porfyrického záchvatu.
- Ak nie je porfyrický záchvat rozpoznaný, môže vyústiť až v život ohrozujúcu situáciu s neuroviscerálnou symptomatológiou. Pestrá paleta príznakov privádza chorých na rôzne oddelenia, (väčšinou chirurgiou či neurológiou počínajúc a psychiatriou končiac) (39).
- Porfyrickému záchvatu veľmi často predchádza kratšia prodromálna fáza charakterizovaná nespavosťou, úzkosťou či nekludom, s bolesťou svalov a bolesťou v chrbte.
- Hlavným príznakom akútneho ataku sú výrazné, až agonizujúce kŕčovité bolesti brucha doprevá-

dzané tachykardiou, nevoľnosťou, zvracaním, potením, úpornou zápchou, resp. ich vzájomnou kombináciou.

- Moč tmavočervenej farby je takmer bez výnimky pravidelným nálezom v priebehu akútneho ataku. Veľmi častým nálezom je elektrolytová nerovnováha, takmer v polovici prípadov je prítomná hyponatrémia. Kŕče v priebehu akútneho porfyrického záchvatu môžu byť dôsledkom hyponatrémie alebo hypomagneziémie, ale môžu byť prítomné aj bez laboratórneho nálezu (29).
- Približne v štvrtine prípadov akútneho porfyrického záchvatu pozorujeme relatívne náhle mentálne zmeny, ako výraznú úzkosť, depresie, halucinácie, zmätenosť či paranoidné chovanie.
- Prehlbujúca sa svalová slabosť, až obrna, môžu byť ďalším z príznakov. Ťažké neurologické komplikácie bývajú prítomné spravidla vtedy, keď záchvat nie je rozpoznaný a pokračuje podávanie zakázaných liekov. V tomto prípade je návrat k norme dlhodobou záležitosťou (41).
- Aj keď bol v porfyrinológii dosiahnutý výrazný pokrok, patofyziológia akútnej ataky je doposiaľ nejasná, jej príčinou môže byť kombinácia nahromadenia prekursorov porfyrínov v metabolicky aktívnych tkanivách s čiastočnou depléciou hemu v nervovom systéme. Záchvat môže vyvolať tiež zníženie kalorického prísunu (v súčasnosti pravdepodobne hlavná sprievodná príčina záchvatov u mladých žien), prebiehajúca infekcia, či vplyvy hormonálne (9).

Laboratórna diagnostika akútnych porfýrií:

- Laboratórna diagnostika pri podozrení na porfyrickú chorobu sa opiera o nález mnohonásobne zvýšeného vylučovania porfobilinogénu (typicky na päť- až desaťnásobok normálnych hodnôt a vyššie), ktorý je sprevádzaný zvýšenou exkréciou kyseliny delta-aminolevulovej a porfyrínov v moči.
- Vysoký obsah porfyrínov je príčinou červenej fluorescencie stolice v ultrafialovom svetle pri PV a HCP. Príznačný je aj nález typického fluorescenčného maxima v plazme chorých s porphyria variegata (626 nm) (4).

Liečba akútnych porfýrií:

- Súčasná špecifická liečba akútneho porfyrického ataku je výsledkom objavenia mechanizmov spätnej väzby, ktorými hem kontroluje vlastnú syntézu. Intravenózna aplikácia ľudského hemínu (varianta hemu) stabilizovaného aminokyselinou L-arginínom, hemarginátu (Normosang, Orphan Europe), je vysoko účinná v represii vychýleného metabolizmu hemu pri akútnej porfyrickej atake a v normalizácii klinických prejavov. Spravidla sa podáva v dávke 3-4 mg/kg/deň po dobu štyroch nasledujúcich dní. V USA sa

v rovnakej indikácii podáva lyofilizovaný hem (Panhematin, Lundbeck Inc.). Liečba Normosangom je veľmi dobre tolerovaná, je možná i v tehotenstve. Pri nekomplikovanom záchvate sa dosiahne ústup záchvatu spravidla v priebehu týždňa. Indikované je sledovanie vylučovania porfyrínov a prekursorov – PBG a ALA (4,8).

- Akútny porfyrický atak vždy vyžaduje hospitalizáciu. Dôležitá je aj podporná liečba v priebehu porfyrického záchvatu. Spravidla býva nutné podanie narkotických analgetík. Aj v dobe nových antipsychotík má svoje dôležité miesto chlórpromazín pre zníženie úzkosti, nekludu a požiadavky na analgetiká. Použitie beta-blokátorov kontroluje tachykardiu a hypertenziu. Pozoroval sa dobrý efekt jednorazového podania hemarginátu u chorých v subakútnej fáze ochorenia. Pokiaľ nie je hemarginát k dispozícii, je nutné začať liečbu vysokým prísunom glukózy (odporúča sa najmenej 300 g/deň) (20,26). Hemoperfúzia (predtým používaná) môže viesť k rýchlejšej eliminácii vyvolávajúceho lieku i k celkovému klinickému zlepšeniu (8,9).

Preventívne opatrenia akútnych porfýrií:

- Veľmi dôležitá je prevencia akútnych záchvatov a prípadných komplikácií ochorenia. Je vhodné vykonať v rámci genetického poradenstva širokú rodinnú depistáž cielenú na zistenie nosičstva pre rodinu špecifickej mutácie. Nositelia mutovaného génu sú informovaní a každé podanie nového nevyskúšaného lieku sa má diskutovať, rovnako ako akýkoľvek chirurgický zákrok a nasadenie hormonálnej antikoncepcie. Európska porfyrická iniciatíva (www.porphyrria-europe.com) môže poskytnúť informácie o zozname zakázaných a dovolených liekov u akútnych porfýrií (www.drugs-porphyrria.org) (Tab. 3) (26).
- Zvláštnu pozornosť pri dlhodobej starostlivosti o pacientov s akútnou pečeňovou porfýriou je potrebné venovať opakovane potvrdenému pozorovaniu, že tak symptomatickí ako aj asymptomatickí pacienti majú výrazne vyššie riziko rozvoja hypertenzie, HCC a chronického renálneho zlyhania (2). U niektorých pacientov s veľmi ťažkým priebehom a rezistenciou k liečbe bola s veľmi dobrým efektom použitá transplantácia pečene, pričom sa normalizovalo vylučovanie prekursorov porfyrínov, neboli prítomné akútne ataky a výrazne sa zlepšila kvalita života chorých (35,36).

Chronické porfýrie (neindukovateľné)

Chronické porfýrie sú typické fotodermatózy s výrazným nahromadením porfyrínov v koži. Porfyrínový skelet je vysoko fotoreaktívny a voľ-

né radikály vedú k poškodeniu štrukturálnych zložiek kože vrátane drobných ciev. U týchto porfýrií nie je možné navodiť akútny porfyrický atak. Hlavným reprezentantom týchto porfýrií je **porphyria cutanea tarda** (pozdna kožná porfýria, symptomatická pečeňová porfýria) (42). K ďalším chronickým porfýriám patrí **erytropoetická protoporfýria** a vzácne sa vyskytujúca **kongenitálna erytropoetická porfýria (Güntherova choroba)** (25,5,23,28).

Laboratórna diagnostika chronických porfýrií je pomerne jednoduchá; využívajú sa typické fotometrické a fluorometrické vlastnosti porfyrínov v moči, erytrocytoch, plazme a stolici. Kožnú biopsiu nie je potrebné u týchto porfýrií vykonávať, neprispieva k diagnóze, ktorá je veľmi dobre stanovená biochemickými testami. Je však potrebné si uvedomiť, že i akútne pečeňové porfýrie - (porphyria variegata a hereditárna koproporfýria) - môžu mať pľuzgierovité lézie neodlíšiteľné od porphyria cutanea tarda (15,20,37,27).

Porphyria cutanea tarda (PCT) je najčastejšou formou porfýrie. Je spôsobená defektom enzýmu uroporfyrinogén-dekarboxylázy (URO-Dekarboxylázy, URO-D) v pečeni. Aktivita URO-D je znížená. Táto pozdná kožná porfýria je obvykle latentná (18,11) a môže byť spojená s hepatocelulárnym ochorením.

Existujú dve hlavné formy: **familiárna** (dedičná), ktorá predstavuje asi 20-25%, s bodovými mutáciami v géne URO-D a **sporadická**, u ktorej je defekt URO-D obmedzený na pečeň následkom inhibítora, ale nie mutácie. Uvedené dve hlavné formy PCT sa od seba nelíšia ani v klinických prejavoch, ani v liečbe.

V súčasnosti je teda možné rozlišovať sporadickú formu – označovanú ako typ I a familiárnu formu, ktorá sa vyskytuje v dvoch typoch (typ II a III), príp. formu symptomatickú, indukovanú napr. halogénovanými aromatickými uhľovodíkmi.

Sporadická forma porphyria cutanea tarda (PCT typ I), je spôsobená defektom URO-D, ktorý je obmedzený len na pečeňové tkanivo; je výrazne častejšia u mužov a zahŕňa 75-80% všetkých prípadov ochorenia PCT. Pri type I PCT (*sporadická f.*) je aktivita URO-dekarboxylázy v erytrocytoch normálna, defekt URO-D je obmedzený na pečeň následkom inhibítora. **Familiárna forma** porphyria cutanea tarda, ktorá predstavuje zostávajúcich cca 20-25% prípadov PCT, je ochorenie s autozomálne dominantným typom dedičnosti, pričom zníženie aktivity URO-D môže byť prítomné vo všetkých tkanivách (18,11,37). Táto forma sa vyznačuje bodovými mutáciami v géne URO-D. Pri type II PCT

je defekt enzýmovej aktivity prítomný v erytrocytoch, v pečeni, aj v ostatných tkanivách. Pri type III PCT je deficiencia enzýmu len v pečeni.

Porphyria cutanea tarda nie je vyvolávaná barbiturátmi. Akútne neurologické ataky neboli pri tejto forme pozorované. Citlivosť na lieky (napr. ani na barbituráty) sa nevyskytuje. Vystavenie sa alkoholu a estrogénom však môže vyvolať záchvat (26).

Klinický obraz: Klinicky je táto pozdná kožná porfýria charakterizovaná fotosenzitivitou kože, pluzgierikmi a jazvami, pigmentáciami a hypertrichózou. Akútne neurologické záchvaty a brušné koliky sa nevyskytujú. Väčšinou sa objavuje pečennová dysfunkcia. V moči je zvýšený uroporfyrín. Pečeňová biopsia obvykle vykazuje abnormalitu, najčastejšie siderózu, miernu steatózu, ložiskovú nekrózu a portálnu fibrózu s určitým stupňom zápalu. Menej než 15% pacientov má pečennú cirhózu. Ultrafialovým svetlom možno dokázať červenú fluorescenciu uroporfyrínu (26).

U pacientov je potrebné vykonať vyšetrenie na pečennú siderózu za účelom klinického posúdenia ochorenia (7). Zvýšený obsah železa v pečeni možno dať do súvislosti aj so zvýšeným výskytom mutácie C282Y v géne HFE (hemochromatóza), ktorá bola v niektorých štúdiách prítomná u viac než 40% (homozygotná aj heterozygotná forma) (42). Vykonaná metaanalýza ukázala, že prítomnosť alely C282Y a H63D v rôznych kombináciách je spojená s výrazne vyššou pravdepodobnosťou ochorenia PCT (4,16,17).

Železo môže znižovať aktivitu enzýmu URO-D. Dôsledkom zníženej aktivity enzýmu URO-D je akumulácia uroporfyrinogénu prevažne v pečeni, kde môže byť intravitálne oxidovaný na nefyziologický uroporfyrín (pomocou CYP1A2 - člena rodiny cytochrómu P-450) oxidatívnym mechanizmom závislým na prítomnosti železa s následným poškodením pečenného parenchýmu, zvýšeným obsahom porfyrínov v plazme a výrazne zvýšeným vylučovaním uroporfyrínu močom (4,16,17).

Mnohé faktory (napr. alkohol, nadmerný prísun železa, estrogény atď.) vedú k vývoju pečenej insuficiencie enzýmu. Z chemikálií je to napr. hexachlórbenzén, trichlórfenoly, dioxín.

Klinická manifestácia PCT sa môže spustiť súčasne s prítomnosťou iného postihnutia pečene (hepatitída C, nadmerný príjem alkoholu, estrogény). Bola zistená najmä asociácia s hepatitídou C, ale aj alkoholom - čo môže zohrávať tiež svoju úlohu.

Vírusové hepatitídy môžu prispievať k pečenej poruche, ale ich úloha v patogenéze porfýrie nebola zatiaľ spoľahlivo objasnená. U pacientov s PCT sa zistila vyššia prevalencia hepatitídy C,

jej súbežný výskyt s PCT v rôznych krajinách je však odlišný (8-80%). V Španielsku a Taliansku je hepatitída C prítomná u pacientov s PCT medzi 70-80%, v Českej republike sa udáva asi 22%, v Nemecku asi 8% (25,30,42). Pri PCT sa zistil aj zvýšený výskyt HCC (34).

Pokiaľ je pečeň zdravá, porfyríny sú bez ujmy vylúčené do žlče. Ak je pečeň postihnutá, porfyríny sa zadržujú v krvi. Porfyrín sám môže byť hepatotoxický. Exacerbácia príznakov porfýrie doprevádza zhoršenie hepatálnej funkcie (18). V tomto prípade sa môžu porfyríny (ktoré by normálne mali byť vylúčené do žlče) vylučovať obličkami do moču. Venesekcia býva účinná, pravdepodobne vďaka odstráneniu nadbytočného železa.

Pacienti (v 80% sú to muži v strednom veku), nezriedka s abúsom (alkohol, drogy), majú stredne až ťažko poškodené funkcie pečene. Určujúcim klinickým príznakom je výrazná zraniteľnosť kože. Ďalšími charakteristickými kožnými prejavmi PCT sú spontánna tvorba pluzgierikov, hyperpigmentácia a hypertrichóza predovšetkým svetlu vystavených častí kože.

Hlavným klinickým príznakom je najmä kožná fotosenzitivita. Na miestach exponovaných slnečným lúčom (tvár, chrbát rúk a pod.) sa objavujú drobné vezikuly až buly vyplnené vodnatou tekutinou. Vznik vezikúl predchádza často objavenie sa malých krupicovitých plakov označovaných ako „milia“. Koža je zraniteľná, iritovaná a už malé traumy vedú k vzniku búl. Kožné morfy sa hoja veľmi pomaly a sú náchylné na infekciu. Často sa objavuje hypertrichóza, na tvári hyperpigmentácia. Po dlhšom priebehu sa koža stenčuje, zjavuje, až kalcifikuje a pripomína zmeny pri systémovej skleróze. Porphyria cutanea tarda je tiež častejšie spojená s diabetom. Z hľadiska vzniku HCC sa pokladá PCT za prekancerózu. Malígný zvrat však nesprevádza zvýšená sekrécia porfyrínov. Potrebné je monitorovanie alfa-fetoproteínu (AFP), ktoré má asi 50-80% spoľahlivosť pre zachytenie možného vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Dôležitejší je trend ako absolútne hladiny (26). Na druhej strane môže byť PCT aj sekundárnym paraneoplastickým prejavom pri karcinóme prostaty, malígnych lymfómoch, ale aj pri iných malignitách.

Homozygotná deficiencia enzýmu URO-D podmieňuje vznik klinického obrazu označovaného ako hepato-erytropoetická porfýria. Dedičnosť je tu autozomálne recesívneho typu.

Hepato-erytropoetická porfýria (HEP) je homozygotná deficiencia enzýmu URO-D a pripomína kongenitálnu erytropoetickú porfýriu, pričom sú

prítomné kožné lézie až jazvenie, hypertrichóza. Nápadný je červený moč. Tento veľmi vzácny stav sa prejaví v prvom roku života kožným ochorením. Prejavuje sa ako hepatosplenomegália s pečenovou cirhózou. Pečeňová biopsia fluoreskuje, ale neobsahuje nadbytok železa. Akútnemu prejavu môže predchádzať akútna vírusová hepatitída (12).

Diagnostika: Porfyríny sú zmnožené v plazme, moči, stolici a v pečeni. V moči je zvýšené vylučovanie ALA pri normálnych koncentráciách PBG. Močové porfyríny tvorí hlavne uroporfyrín a 7-karboxylát-porfyrín. Vylučovanie koproporfyrínu a 5-, 6-karboxylát-porfyrínu býva ľahko zvýšené. Porfyríny v plazme sú zvýšené podobne ako v moči. Analýzu je možné realizovať zo zaslanej vzorky moču a plazmy (16,17,9). V stolici sú zmnožené izokoproporfyríny; tieto sú niekedy zmnožené v plazme aj moči. Prítomnosť zvýšených izokoproporfyrínov má vysokú, skoro definitívnu, výpovednú hodnotu pre dôkaz deficiencie pečenevej URO-D (26).

HEP a typ II PCT je možné rozlíšiť dôkazom nízkej aktivity URO-dekarboxylázy v erytrocytoch. Aktivita URO-D v pečeni, erytrocytoch a kultivovaných kožných fibroblastoch pri type II PCT je asi 50% normálnych hodnôt u postihnutých osôb a u rodinných príslušníkov s latentnou chorobou. Naproti tomu sú pri HEP aktivity enzýmov od sotva detekovateľných do 28%. Tomu zodpovedá aj prítomnosť počtu bodových mutácií génu URO-dekarboxylázy u pacientov s PCT typu II a HEP.

Pečeňové železo sa podieľa na vývoji klinického obrazu sporadických a familiárnych foriem PCT. Pri familiárnych typoch (II a III) železo inhibuje reziduálnu enzýmovú aktivitu, takže enzýmová aktivita v pečeni je menej ako 50%. Pri sporadickom type I PCT je masa enzýmového proteínu nezmenená, ale aktivita je nízka. Tieto nálezy svedčia pre prítomnosť inaktívnej formy, o čom svedčí aj to, že po venepunkciách aktivita URO-D stúpa.

Liečba: Podľa možností treba vysadiť prípadné podávanie železa, alkohol, estrogény a porfyrín-indukujúce lieky. Pre navodenie dlhodobej klinickej remisie je možné použiť dva liečebné postupy. Zrejme najrozšírenejším liečebným prístupom sú opakované venepunkcie, spočiatku v dvojtýždňových, neskôr v mesačných intervaloch. Po venepunkciách sa dá dosiahnuť dobrá terapeutická odpoveď. Potrebné sú venepunkcie (400 ml krvi) spočiatku aj v 1-2-týždňových intervaloch. Pre dosiahnutie remisie je potrebných obvyčajne 5-6 venepunkcií, aby sa dosiahli fyziologické hodnoty Fe a feritínu. Pri počte venepunkcií sa riadime krvným obrazom, ale hlavne koncentráciou feritínu,

ktoré sa snažíme udržať v dolnom intervale rozpätia referenčných hodnôt. Flebotómie vedú k odstráneniu železa, pokračuje sa až do dosiahnutia hladiny feritínu v sére v rozmedzí 15-20 ng/ml. Dlhšia liečba je prirodzene potrebná u pacientov s PCT a genetickou hemochromatózou. Potrebné je tiež obmedzenie konzumácie alkoholu a vysadenie estrogénov. V prípade súbežne prítomnej hepatitídy C postupujeme rovnako ako bez PCT (30,25,42,18,17,26,11).

Alternatívnym liečebným zásahom je liečba antimalarikami. Táto liečba sa preferuje v prípade, keď je flebotómia obtiažna alebo ju pacient odmieta. Chlorochín a hydrochlorochín tvoria komplexy s porfyrínmi a uľahčujú ich vylučovanie, a preto v malých dávkach (okolo 125 mg chlorochínfosfátu 2-krát týždenne) sa môžu použiť v liečbe. Podávanie malých dávok syntetického antimalarika chlorochínu (125 mg dvakrát týždenne) vedie k pozvoľnému znižovaniu obsahu porfyrínov v pečenevom tkanive. Chlorochín vo vyšších dávkach spôsobuje masívne vyplavenie porfyrínov a následné poškodenie pečene, preto je potrebné dodržať malú dávku. V liečbe pokračujeme až do zníženia vylučovaného uroporfyrínu pod 100 nmol/l (8,9). V indikovaných prípadoch (dlhšia terapeutická odpoveď) je možné oba spôsoby liečby kombinovať. Pri liečbe je potrebné monitorovať aj pečenevé funkcie, pretože vyššie dávky môžu vyvolať hepatocelulárne poškodenie, a tak zvyšovať fotosenzitivitu. U neliečenej PCT sa častejšie pozoroval vznik karcinómu pečene (34,2).

ERYTROPOETICKÉ PORFÝRIE

Medzi erytropoetické porfýrie patrí predovšetkým erytropoetická protoporfýria (dominantná) a kongenitálna (vrodená) erytropoetická porfýria (autozomálne recesívna). Rozlíšenie medzi jednotlivými druhmi porfýrie závisí na rozbere metabolitov porfyrínu v moči, stolici a červených krvinkách (3,16).

Pri erytropoetických porfýriách sa porfyríny z erytropoetických buniek kostnej drene a plazmatické porfyríny ukladajú do kože a vyvolávajú kožnú fotosenzitivitu.

Erytropoetická protoporfýria (EPP) sa vo väčšine prípadov manifestuje vo včasnom detskom veku. Pomerne často sa diagnostikuje v Európe, avšak u nás v podstatne menšom množstve. Ochorenie sa manifestuje veľmi bolestivou svrbivou fotodermatózou ihneď po expozícii slnečnému svetlu a je spôsobené vrodeným defektom mitochondriálne lokalizovaného terminálneho enzýmu hemovej

syntézy, ferochelatázy (13,36). Dedičnosť je dominantná s premenlivou penetráciou. Vysvetľuje sa to prítomnosťou génovej mutácie na jednom chromozóme (bez enzýmovej expresie) a obecnou nízkou variantou expresie normálneho génu (nachádzajúceho sa u normálnej populácie) na inom chromozóme (13,5,28,12,22,32).

EPP je charakterizovaná kožnou fotosenzitivitou. Protoporfyrín je zvýšený v tkanivách a moči. Pečeňová biopsia a vyšetrenia fluorescenčnou alebo fázovou mikroskopiou vykazujú fokálne depozity pigmentu obsahujúceho kryštály protoporfyrínu. Elektrónová mikroskopia zobrazuje abnormalitu jadier, endoplazmatického retikula a membrán (23). Medzi komplikácie patria žľové kamienky obsahujúce protoporfyrín.

Rozsah pečeňového postihnutia môže byť variabilný: od normálnej pečeňovej funkcie (u 20% postihnutých), cez mierne abnormality, až k chronickému ochoreniu a pečeňovej cirhóze (u 5 až 10% postihnutých). Existuje vzácny, ale veľmi závažný klinický obraz prudko postupujúcej fotosenzitivity, cholestázy a hemolýzy (22,32). Dochádza k prudkým bolestiam hornej polovice brucha a k splenomegálii s prudkým zhoršením stavu. Je nutná neodkladná liečba zahrňujúca infúzie hematínu a transfúzie erytrocytarnej masy k zníženiu tvorby porfyrínov. Plazmaferéza môže znížiť voľný protoporfyrín. Enterohepatálna cirkulácia protoporfyrínu môže byť blokovaná orálnym cholestyramínom alebo živočíšnym uhlím. Posledným záchranným zákrokom môže byť pečeňová transplantácia (31,36,24). Nakoľko je erytrocyt zdrojom protoporfyrínu, je teoretickým liečebným prístupom tiež transplantácia kostnej drene (10,40). U pacientov s terminálnym protoporfyrickým ochorením pečene bola popísaná neurotoxicita (27). Pečeňová transplantácia bola úspešná pri ťažkom pečeňovom ochorení (31,40,24), je však potrebné preventívne znížiť riziko kožnej reakcie v dobe operácie. V kostnej dreni nie je však metabolický defekt napravený, preto je možné, že sa protoporfyrické pečeňové poškodenie objaví znovu (24).

Dedičnosť je komplexná a vo väčšine prípadov pri klinickej manifestácii sú prítomné dva molekulárne defekty - mutácie v géne kódujúcom ferochelatázu a v transhypomorfnej alele IVS3-48C. Jej prítomnosť znižuje aktivitu enzýmu pod kritických 35%. U malého percenta chorých je príčinou ochorenia EPP mutácia v géne pre ferochelatázu v homoalelickej alebo heteroalelickej forme, vždy so zvyškovou enzymatickou aktivitou. Títo pacienti majú väčšie riziko ťažkého pečeňového postihnutia (13,36).

Klinický obraz: Ochorenie sa vo väčšine prípadov manifestuje pri vystavení slnečnému svetlu už v novorodeneckom alebo v útlom detskom veku. Pokožka svrbí, je prítomný opuch a výrazné začervenanie. Sú popísané aj prípady pozdneho nástupu príznakov, ale tieto sú vzácne. V dôsledku základného genetického defektu dochádza k hromadeniu voľného protoporfyrínu primárne v erytrocytoch a druhotne v pečeni, koži, plazme aj stolici (13). Aj keď je erytropoetická protoporfýria vo väčšine prípadov benígne ochorenie, je až u 25% chorých prítomná rôzne ťažká pečeňová cholestáza a tiež cholelitiáza s kameňmi s vysokým obsahom protoporfyrínu. Asi u 1-2% prípadov EPP spôsobí masívne nahromadenie protoporfyrínu v pečeni pomerne rýchle progredujúce hepatálne zlyhanie. Väčšinou nemožno dopredu predvídať, u ktorých chorých dôjde k hepatálnemu zlyhaniu (31,40,36,24).

Diagnostika: Vysoký obsah protoporfyrínov v erytrocytoch, plazme i stolici umožňuje jednoznačnú laboratórnu diagnostiku. Ako jediná porfýria vykazuje EPP typické fluorescenčné emisné spektrum s maximom 633 nm. V postihnutých rodinách sa vyšetruje prítomnosť polymorfizmu IVS3-48C a mutácia v géne kódujúcom ferochelatázu (13,22,32).

Liečba: Odporúča sa podávanie vysokých dávok betakaroténu (až 200 mg denne), ktoré zvyšuje toleranciu svetla. Túto toleranciu zvyšuje i podávanie analógu melanocyty stimulujúceho hormónu. U chorých s výraznou cholestatickou zložkou sa odporúča podávanie cholestyramínu a aktívneho uhlia, ktoré môžu v konečnom dôsledku znižovať obsah voľného protoporfyrínu v pečeni (23). V prípadoch rýchle progredujúceho hepatálneho zlyhania je jediným riešením transplantácia pečene (31,36,24). S dobrým efektom sa podával aj N-acetylcysteín, čo oddialilo nutnosť vykonania transplantácie (36). V priebehu vykonávania transplantácie je potrebné venovať zvýšenú opatrnosť extrémnej citlivosti pečene, aj všetkých orgánov v operačnom poli, k fototoxickému postihnutiu v dôsledku ostrého operačného svetla a je nutné použiť špeciálne filtre. Zvažujú sa možnosti vykonávania transplantácie kostnej drene, lebo po čase i transplantovaná pečeň akumuluje voľný protoporfyrín z primárneho zdroja (31,40,36,24).

Kongenitálna erytropoetická porfýria je známa ako Güntherova choroba. Charakteristickým defektom je defekt URO-syntázy, ktorý sa prejavuje ako hemolytická anémia sprevádzaná kožnými léziami. Dedí sa autozomálne recesívnym spôsobom. Jedná sa tu o nedostatok kosyntetázy uroporfyrinogénu III.

Klinický obraz: Kožná fotosenzitivita je obvyčajne ťažká a začína už v ranom detstve. Koža v svetlom exponovaných miestach je napnutá, početné vezikuly a buly ľahko praskajú a infikujú sa. Charakteristickým obrazom je stenčenie kože, ložiskové hypo- a hyperpigmentácie, hypertrichóza tváre a končatín. Sekundárne infekcie vedú ku kožným jazvám a mutiláciám tváre a rúk. Porfyríny sa ukladajú v kostiach a zuboch, fluorescenciou UV lampou ich možno preto dokázať. Anémia hemolytického typu je pravdepodobne dôsledkom zvýšenej koncentrácie erytrocytárnych porfyrínov. Často je sprievodná splenomegália.

Hlavným klinickým problémom u tohto vzácného stavu je fotosenzitivita. Neurologické symptómy nie sú prítomné. Pečeň môže byť zväčšená a môže obsahovať nadbytočné železo.

Ťažká mutilácia prstov, červenohnedé zuby (erytrodontia) a veľmi závažné kožné postihnutie umožňuje ľahké stanovenie klinickej diagnózy. Zásadná je ochrana pred svetlom, niekedy klinický priebeh zmierni splenektómia. Aktívne uhlie pomôže zvýšiť vylučovanie porfyrínov stolicou. V súčasnosti je účinnou liečbou transplantácia kostnej drene alebo kmeňových buniek (10,31,40,36,24).

SEKUNDÁRNE (KOPRO) PORFYRINÚRIE

Zo sekundárnych koproporfyrinúrií najmä otrava ťažkými kovmi (najčastejšie olovom) vedie k porfýrii s ALA a koproporfyrínom v moči. Proto-porfyríny v erytrocytoch sú zvýšené.

Koproporfyrinúria môže byť spojená aj s ďalšími ochoreniami, najčastejšie so sideroblastickou anémiou, avšak vyskytuje sa aj ako polieková komplikácia a môže byť prítomná aj v súvislosti s niektorými pečeňovými ochoreniami. Celkove sem zaraďujeme nasledovné ochorenia a stavy: otravy (alkoholom, ťažkými kovmi - najmä olovom, agrochemikáliami a pod.), ochorenia pečene (hepatitídy, cirhóza, steatóza, alkoholové poškodenie), krvné ochorenia (rôzne typy anémií, z nich najčastejšie sideroblastické, sideropenické, aplastické, hemolytické, megaloblastické, hemoblastózy), poruchy metabolizmu železa (hemochromatóza, hemosideróza), vrodené hyperbilirubinémie (všetky formy, ale najmä Dubinov-Johnsonov a Rotorov syndróm), ďalej diabetes mellitus, malígne ochorenia (lymfómy, ca prostaty, ca pečene, hemoblastózy), infarkt myokardu, ale aj liečivami indukované a hladovaním indukované sekundárne koproporfyrinúrie (26).

Sideroblastická anémia viazaná na X chromozóm (XLSA) je anémia v dôsledku porušenej aktivity erytroidnej formy ALA-syntázy, čo vedie k inefektívnej erytropoéze, anémii a následným sprievodným prejavom.

Klinický obraz: Klinické prejavy refraktérnej hemolytickej anémie sa prejavujú už v dojčenskom veku. Objavuje sa sekundárny hypersplenizmus, často je prítomný vysoký obsah železa v tkanivách a hemosideróza. Závažnosť klinického stavu závisí na reziduálnej erytroidnej ALA-syntázovej aktivite a na veľkosti odpovede na podaný pyridoxal-5-fosfát v závislosti na type mutácie génu. V krvnom obraze je hypochrómna mikrocytová anémia s anizocytózou, poikilocytózou a polychromáziou erytrocytov. MCV a MCHb sú znížené. Leukocyty a trombocyty sú normálne čo sa týka počtu a funkcií (26).

Diagnóza: Vyšetrenie kostnej drene odhalí hypercelulárnu dreň s posunom doľava, s megaloblastickou erytropoézou a poruchou dozrievania. Farbením berlínskou modrou sa dajú dokázať sideroblastické formy erytrocytov. Močové porfyrínové prekursor a vylučovanie močových (aj fekálnych) porfyrínov je v norme. Aktivita erytroidnej ALA-syntázy v kostnej dreni je nízka. Stanovenie aktivity je komplikované v prítomnosti normálneho „house-keeping“ enzýmu. Pre definitívnu diagnózu sa požaduje dôkaz špecifických mutácií v géne kódujúcom erytroidnú ALA-syntázu (26).

Liečba: Aj ťažká anémia môže odpovedať na liečbu pyridoxínom. Bolo opísaných niekoľko bodových mutácií génu, ktoré sa nachádzali v oblasti kódujúcej väzbové miesta pre pyridoxín, ktorý je kofaktorom tohto enzýmu. Pacienti, ktorí neodpovedajú na túto liečbu, vyžadujú chelatačnú liečbu a transfúzie (26).

DUÁLNE PORFÝRIE

Duálne porfýrie sú ochorenia, ktoré majú deficienciu viac ako jedného enzýmu syntézy hému, napr. defekt urosyntázy a urodekarboxylázy. Boli opísané viaceré kombinácie (26).

**Práca vznikla za podpory VEGA grantu
č. 1/0758/10**

Literatúra

1. Akagi R, Shimizu R, Furuyama K, et al. Novel molecular defects of the d-aminolevulinatase dehydratase gene in a patient with inherited acute hepatic porphyria. *Hepatology* 2000;31:704-709.
2. Andant C, Pily H, Bogard C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J. Hepatol.* 2000;32:933-942.
3. Anderson KE, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. 8th edition. New York: McGraw-Hill, 2001:425-458.
4. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142(6):439-450.
5. Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Postgrad Med J* 2007;83(986):739-48. Review.
6. Bissell DM. Treatment of acute hepatic porphyria with haematin. *J Hepatol* 1988;6:1-12.
7. Bulat V, Lugović L, Situm M, Buljan M, Bradić L. Porphyria cutanea tarda as the most common porphyria. *Acta Dermatovenereol Croat* 2007;15(4):254-63. Review.
8. Deybach JC, Badminton M, Puy H, et al. European porphyria initiative (EPI): a platform to develop a common approach to the management of porphyrias and to promote research in the field. *Physiol Res* 2006;55(Suppl 2):67-73.
9. Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G, Walter J. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. Praha: Triton, 2008:328-242.
10. Fontanellas A, Mazurier F, Landry M et al. Reversion of hepatobiliary alterations by bone marrow transplantation in a murine model of erythropoietic protoporphyria. *Hepatology* 2000;32:73-82.
11. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda - when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):735-45. Review.
12. Ged C, Moreau-Gaudry F, Richard E, Robert-Richard E, de Verneuil H. Congenital erythropoietic porphyria: mutation update and correlations between genotype and phenotype. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009; 55(1):53-60. Review.
13. Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* 2006;8(1):2-14.
14. Herrick A, McColl KEL, McLellan A, et al. Effect of haem arginate therapy on porphyrin metabolism and mixed function oxygenase activity in acute hepatic porphyria. *Lancet* 1987;11:1178-1187.
15. Kirsch RE, Meissner PN, Hift RJ. Variegate porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;16:33-42.
16. Köstler E, Wollina U. Therapy of porphyria cutanea tarda. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(3):377-83. Review.
17. Krátka K, Dostáliková-Cimburová M, Michalíková H, et al. High prevalence of HFE gene mutations in patients with porphyria cutanea tarda in the Czech Republic. *Br J Dermatol* 2008;159:585-590.
18. Lee KG, Hyun JJ, Seo YS, Keum B, Yim HJ, Jeon YT, Lee HS, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Um SH. Liver cirrhosis induced by porphyria cutanea tarda: a case report and review. *Gut Liver* 2010;4(4):551-5.
19. Logan CM, Weimer MK, Ellefson M, et al. Bile porphyrin analysis in the evaluation of variegate porphyria. *N Engl J Med* 1991;324:1408-1416.
20. Martasek P. Hereditary coproporphyria. *Sem Liv Dis* 1998;18: 25-32.
21. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Clinical report of four cases and review of literature. *Indian J Crit Care Med* 2010;14(2):88-91.
22. Michaels BD, Del Rosso JQ, Mobini N, Michaels JR. Erythropoietic protoporphyria: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3(7):44-8.
23. Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009 16;55(1):84-97. Review.
24. Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(3):269-76. Review.
25. Olteanu D, Argesanu M, Radu L, Nestor D, Bratanescu S, Lupu D. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *Rom J Intern Med* 2004;42(1):69-81. Review.
26. Pullmann R. Porfýrie. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny. 3. Bratislava, SAP 2001: 2810-2819.
27. Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009 16;55(1):72-83. Review.
28. Richard E, Robert-Richard E, Ged C, Moreau-Gaudry F, de Verneuil H. Erythropoietic porphyrias: animal models and update in gene-based therapies. *Curr Gene Ther* 2008;8(3):176-86. Review.
29. Sarkany RP. Making sense of the porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24(2):102-8. Review.
30. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis* 2004;19(3-4):357-81. Review.
31. Seth AK, Badminton MN, Mirza D, Russell S, Elias E. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl* 2007;13(9):1219-27. Review.
32. Schmitt C, Ducamp S, Gouya L, Deybach JC, Puy H. Inheritance in erythropoietic protoporphyria. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58(5):372-80. Review.
33. Siegesmund M, van Tuyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):593-605. Review.
34. Siersema PD, ten Kate FJW, Mulder PGH, et al. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992;12:56-67.
35. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 2004;363 (9410):705-706.
36. Šperl J, Procházková J, Martásek P, et al: N-acetyl cysteine averted liver transplantation in a patient with liver failure caused by erythropoietic protoporphyria. *Liver Transplantation* 2009;15(3):352-354.
37. Thunell S. (Far) Outside the box: genomic approach to acute porphyria. *Physiol Res* 2006;55 (Suppl. 2): 43-66.
38. Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(5):668-79. Review.
39. Ventura P, Cappellini MD, Rocchi E. The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine. *Intern Emerg Med* 2009;4(4):297-308.
40. Wahlin S, Aschan J, Björnstedt M, Broomé U, Harper P. Curative bone marrow transplantation in erythropoietic protoporphyria after reversal of severe cholestasis. *J Hepatol* 2007;46(1):174-9. Review.
41. Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, Elder GH, Badminton MN. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX gene. *Clin Chem* 2009;55(7):1406-1414.
42. Young LC. Porphyria cutanea tarda associated with Cys282Tyr mutation in HFE gene in hereditary hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis* 2007;80(5):415-8. Review.

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.

III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Nemocnice akad. L. Dérera Univezitetnej nemocnice Bratislava
 Limbová 5, 833 05 Bratislava, 02/59 54 23 70,
 email: viera.kupcova@kr.unb.sk

PRIMÁRNA SYSTÉMOVÁ AMYLOIDÓZA - KAZUISTIKA

Michaela Fedelešová, Viera Kupčová, Mária Szántová, Katarína Dostálová

III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Nemocnice akad. L. Dérera Univerzitetnej nemocnice Bratislava

Súhrn

Amyloidóza je heterogénnou skupinou chorôb spôsobených extracelulárnym ukladaním patologického amyloidu do tkanív a orgánov s následným poškodením ich funkcie. V práci je opísaný prípad primárnej amyloidózy (AL - amyloid light chains typ) s dominantným postihnutím pečene a sleziny. Práca poukazuje na skutočnosť, že základom stanovenia diagnózy je histologický dôkaz s presným určením typu amyloidu. Včasná diagnostika a dlhodobá liečba je dôležitá pre predĺženie prežitia pacientov s AL amyloidózou.

Kľúčové slová

Primárna amyloidóza - systémová amyloidóza - AL amyloid

PRIMARY SYSTEMIC AMYLOIDOSIS – CASE REPORT

Michaela Fedelešová, Viera Kupčová, Mária Szántová, Katarína Dostálová

3rd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University and Déer's Hospital of University Hospital, Bratislava

Abstract

Amyloidosis is a heterogeneous group of clinical disorders caused by extracellular deposition of abnormal amyloid that alter the normal function of tissues and organs. The paper presents a case of primary amyloidosis (AL - amyloid light chains type) with dominant liver and spleen affection. It demonstrates that diagnosis of amyloidosis is based on histological confirmation and exact determination of amyloid type. Making early diagnosis and long-term therapy is important in prolonging patients' survival.

Key words

Primary amyloidosis - systemic amyloidosis - AL amyloid

Úvod

Amyloidóza je zriedkavé ochorenie zapríčinené metabolickou poruchou v degradácii proteínov, ktorá vyústi do ukladania nerozpustnej patologickej bielkoviny - amyloidu - do extracelulárnych priestorov (perivaskulárne a periretikulárne) do jedného alebo viacerých orgánov, čím dôjde k poškodeniu až strate ich funkcie.

V medicíne bol pojem amyloid zavedený Virchowom (1954). História amyloidózy siaha až do 17. storočia, kedy Bonnet a neskôr v r. 1842 Rokitanský opísali výskyt „vosku“ v pečeni a slezine u pacientov so syfilisom a tuberkulózou. Dnes vieme, že amyloidová hmota je zložená z amyloidového proteínu a amyloidových vlákien, fibríl. Podrobná biochemická analýza sa uskutočnila v 70-tych rokoch 20. storočia, kedy Glenner a spol. zistili imunoglobulínovú štruktúru amyloidových fibríl pri primárnej amyloidóze. O pár rokov neskôr sa zistilo, že sekundárna amyloidóza je následkom nespráv-

neho odbúravania zápalových bielkovín pri chronických infekčných a systémových ochoreniach (3). V súčasnosti je u ľudí známych okolo 23 rôznych proteínov, ktoré tvoria amyloidové fibrily (1).

Amyloidózu možno deliť podľa príčiny na primárnu a sekundárnu, podľa dedičnosti na vrodenú a získanú, podľa orgánového postihnutia na systémovú alebo lokalizovanú formu a podľa biochemickej štruktúry amyloidu na AL - typ amyloid light, AA - A typ amyloid alebo iné (Tab. 1). Aj napriek tomu, že biochemická nomenklatúra a klasifikácia amyloidózy sa zdá byť najvýstižnejšou, v praxi je stále zaužívaná klasifikácia na primárnu a sekundárnu amyloidózu. **Primárna**, teda AL amyloidóza, vzniká z nadmernej tvorby ľahkých reťazcov Ig (najmä lambda) funkčne zmenenými plazmatickými alebo lymfoplazmocytovými bunkami v kostnej dreni (tzv. imunocytovej dyskrázie) a najčastejšie sprevádza mnohopočetný myelóm, ale aj iné

monoklonálne gamapatie. **Sekundárna**, teda AA amyloidóza, vzniká ako komplikácia pri akomkoľvek dlhotrvajúcom zápalovom alebo infekčnom procese alebo pri malignite a vyskytuje sa najčastejšie pri zápalových reumatických ochoreniach. AA fibrily sa tvoria z reaktantov akútnej fázy, obvykle za stimulácie sérového amyloidového proteínu A (SAA) (11).

Výskyt amyloidózy sa pohybuje medzi 0,7-1% v Európe, pomer AL:AA je 2:1, v USA je v posledných rokoch vyšší výskyt primárnej amyloidózy, čo súvisí s vyšším výskytom myelómu (9).

Klinické prejavy amyloidózy sú rozmanité a závisia od postihnutia jednotlivých orgánov (5). Ochorenie sa v začiatkových štádiách môže prejavovať celkovou slabosťou, anorexiou, hmotnostným úbytkom, dýchavičnosťou, opuchmi, príznakmi z polyneuropatie (parestézie, syndróm karpálneho tunela), zväčšením pečene, sleziny a makroglosiou. Orgánové postihnutie môže prebiehať pod obrazom nefrotického syndrómu, chronickej renálnej insuficiencie, hepatopatie (zvýšenie ALP a znaky intrahepatálnej cholestázy), reštriktívnej kardiomyopatie, ischemickej choroby srdca, periférnej neuropatie, malabsorpčného syndrómu, porúch motility GIT-u (obstipácia, hnačky, achalázia pažeráka), krvácajúcich prejavov (nedostatok f. X, zvýšenie fibrinolýzy), artropatie, myopatie a kožného postihnutia (10).

Diagnóza amyloidózy vzhľadom na pestrosť klinických ale tiež laboratórnych prejavov je veľmi ťažká. Diagnózu spoľahlivo môže určiť iba bioptické vyšetrenie (z kostnej drene, kože, jazyka, pečene, konečníkovej alebo bukálnej sliz-

nice). Pre histologický dôkaz amyloidózy sa využívajú tieto metódy: pozitívny dôkaz konžskou červeňou, dôkaz amyloidu fluorescenčným farbením a elektrónovomikroskopické vyšetrenie ultraštruktúry amyloidu. Dôležité je určenie typu amyloidového proteínu a zaklasifikovanie amyloidózy, na čo sa dnes využívajú rôzne metódy. Medzi najnovšie patrí aj LCP (luminiscent-conjugated polymer) spektroskopia (8). Na dôkaz orgánového postihnutia sa používajú aj viaceré rádionuklidové metódy. Pri postihnutí pečene môže mať význam aj použitie FibroScanu (6).

Terapia amyloidózy je málo účinná, pretože neexistuje žiadny efektívny spôsob, ktorým by sa dal už vytvorený amyloid odstrániť alebo znížiť jeho tvorba. Všeobecne platí, že včasnou diagnózou nielen amyloidózy, ale aj základného ochorenia, a teda aj ich liečbou, možno ochorenie spomaliť, prípadne predchádzať vzniku amyloidózy. V liečbe AL amyloidózy je základom chemoterapia. Doteraz najčastejšie používanú kombináciu melfalanu a prednizónu v poslednom čase nahrádza kombinovaná chemoterapia podľa rôznych schém, ktorá je riadená hematológom a u mladších pacientov tiež transplantácia kostnej drene alebo periférnych krvotvorných buniek (7). V najnovších štúdiách sa skúša aj liečba talidomidom a jeho derivátmi a inhibítormi proteáz (bortezomib) (2). V terapii sekundárnej amyloidózy sa kladie dôraz na intenzívnu protizápalovú liečbu základného ochorenia. V liečbe AA amyloidózy sa stále menej používa kolchicín, v modernejších prístupoch sa uprednostňuje cytostatická

Tab. 1: Klasifikácia amyloidózy

Amyloidóza primárna	AL amyloid light chain	Plazmocytóm
		Imunocytóm
		Idopatická amyloidóza (plazmocelulárna dyskrázia)
		Lymfóm
Amyloidóza sekundárna	AA nonimunoglobulínový amyloid	
	SAA non Ig	Infekcie (tbc, osteomyelitída)
	SAA non Ig	Autoimunitné ochor.
	AE, tyreokalcitonín, inzulín	Endokrinopatie
	Transtyretín, Apo SAA, AGel	Familárne (idiopatické)
	AS, ASc1,2, ASH, ASd	Senilné
	AH beta2M	Hemodialýza
	ApoE4, Apo A,B, ACys, ASer	Cerebrálne hereditárne formy

SAA - sérový A amyloid; **Apo SAA** - apolipoproteínový sérový amyloid A; **AE** - endokrinopatický typ amyloidu; **AS** - senilný amyloid; **AS c1, c2** - podtyp kardiálny; **AS h** - podtyp hepatálny; **ASd** - podtyp dermálny; **AH** - hemodialyzačný amyloid beta-2-mikroglobulín; **ApoE4** - apolipoproteínový cerebrálny a angiopatický; **Acys** - cystatín C; **ASer** - Scrape typ amyloidu

liečba, skúša sa imunosupresívna terapia (kortikoidy, azathioprin, metotrexát, cyklofosamid, chlorambucil). Dimetylsulfoxid (DMSO) sa používa ako organické rozpúšťadlo bielkovín - preto sa zaviedol do liečby najmä sekundárnej amyloidózy, avšak používa sa aj ako adjuvantný liek pri primárnej amyloidóze. Podávanie zmesi proteolytických enzýmov (trypsín, chymotrypsín, papaín) tiež významne predĺžilo medián prežitia pacientov s amyloidózou.

Prognóza ochorenia závisí predovšetkým od včasnosti diagnózy a začatia terapie. Nádej na jej podstatné ovplyvnenie je malá, ak sa rozpozná až v konečnej fáze systémového postihnutia. Niektorí autori poukazujú na vhodnosť využitia niektorých parametrov kardiálneho poškodenia (troponín T a I, natriuretické peptidy a pod.) ako rizikových faktorov kratšieho prežívania pacientov s amyloidózou a nepriaznivej prognózy ochorenia (4).

Popis prípadu:

Anamnéza a predchorobie:

Pacient M.H., muž, narodený v roku 1963, nebol do januára 2007 vážnejšie chorý. V mladosti - počas základnej vojenskej služby - pre výskyt tuberkulózy v kolektíve užíval preventívne antituberkulotiká. V detstve bol operovaný pre akútnu apendicitídu. Pracoval ako hasič.

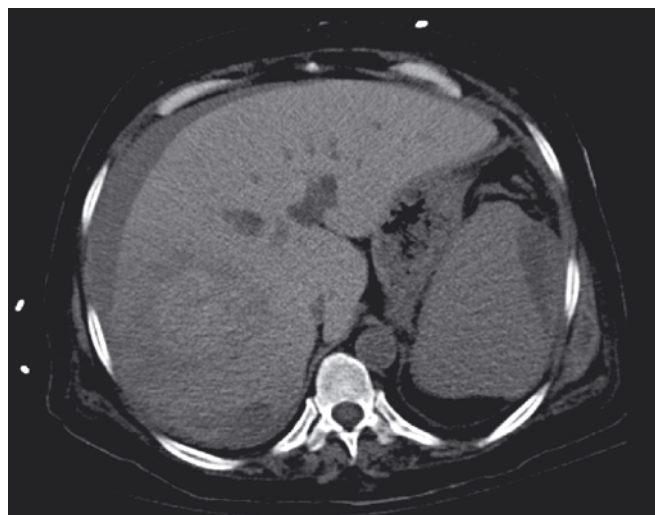
Od januára 2007 sa u pacienta postupne prejavili rôzne nešpecifické ťažkosti (upchatie nosa, suchosť slizníc, pachute v ústach, celková slabosť, nechutenstvo) a postupná elevácia aktivity hepatálnych enzýmov, ako aj významné zvýšenie hodnôt cholesterolu. Pre sťažené dýchanie cez nos bola v januári 2007 realizovaná plastika nosovej prepážky, avšak bez výrazného zlepšenia. Pri internom predoperačnom vyšetrení bola vtedy po prvýkrát zaznamenaná ľahká elevácia aktivity ALT ($0,88 \mu\text{kat/l}$), GMT ($1,31 \mu\text{kat/l}$) a hypercholesterolémia ($5,77 \text{ mmol/l}$). Zistili sa tiež ischemické zmeny na EKG, preto bola doplnená echokardiografia a ergometria – obidve s negatívnym nálezom. Pre ťažkosti zo strany gastrointestinálneho traktu a vyššie uvedený laboratórny nálež bol pacient kompletne vyšetrený gastroenterológom, ktorý predpokladal poliekovú hepatopatiu (v.s. po anestetikách). Na základe sonografického nálezu bol suponovaný ložiskový proces v pravom laloku pečene.

Na začiatku júla 2007 pre náhle zhoršenie stavu - výrazné bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, viacnásobný vzostup obštrukčných enzýmov (ALP $7,53 \mu\text{kat/l}$, GMT $9,2 \mu\text{kat/l}$), pri súčasnom vzostupe aminotransferáz (AST $1,14$

$\mu\text{kat/l}$, ALT $1,78 \mu\text{kat/l}$) - sa realizovala urgentná cholecystektómia s nálezom akútnej cholecystitídy. Odobrala sa vzorka z ložiska pečene (ktorá však nebola reprezentatívna), iné histologické vyšetrenia sa nere realizovali. Bolesti brucha ustúpili, avšak pretrvávali vyššie spomínané nešpecifické subjektívne ťažkosti s výrazným hmotnostným úbytkom. U pacienta naďalej pretrvával laboratórny obraz zvýšenia aktivity všetkých uvedených pečenných enzýmov. Pri CT vyšetrení - okrem nálezu na pečeni - bolo zistené aj ložiskové postihnutie sleziny a vyslovené podozrenie na metastatický rozsev mucinózneho tumoru (Obr. 1). Pacient bol odoslaný do Bratislavy za účelom dodiagnostikovania postihnutia pečene a sleziny.

1. hospitalizácia na III. internej klinike LFUK, Bratislava

Pri prijatí na III. internú kliniku sa pacient sťažoval na pretrvávajúce vyššie uvedené nešpecifické ťažkosti, ako aj krvácanie z nosa a ďasien. Fyzikálnym vyšetrením (až na bledší kolorit kože a ľahkú dehydratáciu) sme nenašli žiadne významné patologické zmeny. Laboratórne sme zaznamenali zvýšenú sedimentáciu erytrocytov ($52/68$), hyperkoagulačný stav podmienený trombocytózou ($605 \times 10^9/\text{l}$) a hyperfibrinogenémiou ($5,9 \text{ g/l}$) a predĺženie testu APTT ($55,1 \text{ s}$). Doplnené vyšetrenie antifosfolipidových protilátok bolo len jedenkrát slabozáporné, pri opakovanom vyšetrení sa nezachytila prítomnosť antifosfolipidových protilátok typu lupus antikoagulans. U pacienta došlo k ešte výraznejšiemu vzostupu cholestatických enzýmov (ALP $12,18 \mu\text{kat/l}$, GMT $16,33 \mu\text{kat/l}$), pretrvávala zvýšená aktivita aminotransferáz (AST



Obr. 1: CT abdomenu pacienta s amyloidózou pečene a sleziny.

1,21 $\mu\text{kat/l}$, ALT 1,16 $\mu\text{kat/l}$). Pomer pečenej a kostnej frakcie ALP bol v rámci normy; rovnako hodnoty bilirubínu a cholinesterázy boli v medziach normy. Zistili sme však zvýšenú azotémiu (79,3 $\mu\text{mol/l}$), pretrvávala výraznejšia hypercholesterolémia (8,27 mmol/l), zaznamenali sme výraznú hypoalbuminémiu (20 g/l); ďalej sme zistili znížené hodnoty sérového železa (Fe 5,84 $\mu\text{mol/l}$), CVK bola 59 $\mu\text{mol/l}$, saturácia transferínu 9,9%, hodnota Cu v sére bola hranične zvýšená. Vylúčili sme infekčnú, metabolickú, ako aj autoimunitnú príčinu hepatopatie. Kompletným mikrobiologickým vyšetrením (tampón z tonzíl, tampón z nosa, kultivácia moču, hemokultúra) a parazitologickým vyšetrením stolice sme nezachytili patologický infekčný agens. Podobne sme nezistili ani prítomný zdroj fokálnej infekcie. Doplnili sme vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR brucha), ktorou sa potvrdilo ložisko v pravom laloku pečene, bez MR charakteristiky hemangiómu (skôr mucinózneho charakteru), s možným vysokým obsahom bielkovín. Zistili sa tiež mnohopočetné ložiská v slezine iného charakteru, s vyslovením suspekcie na metastatické postihnutie, prípadne lymfangiomatózu. Bol tiež prítomný MR obraz reaktívnych zmien po cholecystektómii, redukovaných intrahepatálnych žľčových ciest s periportálnymi možnými zápalovými infiltráciami.

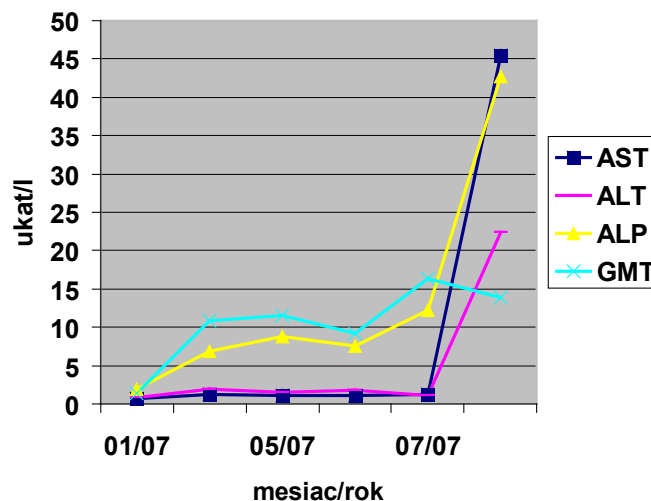
Pre sugestívny nález metastatického postihnutia sme sa zamerali na pátranie po primárnom tumore. Nakoľko boli prítomné zvýšené hodnoty onkomarkerov (TPS 201 U/l, CA 125 99,1 U/ml, B2M 3,7 mg/l, NSE 13,4 ng/ml), vyšetrili sme kompletne gastrointestinálny, urogenitálny aj respiračný systém. Pre anamnestický údaj suchosti slizníc sme doplnili aj stomatologické vyšetrenie. Sonograficky bola hranične zväčšená glandula parotis vpravo, s nehomogénnou štruktúrou a drobnou cystoidnou léziou, stomatológ však nepredpokladal systémové zápalové ochorenie a neindikoval probatórnu excíziu slinných žliazok. Oftalmológ diagnostikoval ťažký deficit slz, Schirmerov test bol pozitívny. Reumatológ nezistil prítomnosť klinických ani laboratórnych známk chronického zápalového (ani príp. systémového) ochorenia. Nakoľko sa nepodarilo potvrdiť diagnózu suponovaného neoplastického procesu so zachytením primárneho tumoru - a nezistili sme ani inú etiológiu ložiskového postihnutia pečene a sleziny - plánovali sme cieľenú biopsiu hepatálneho ložiska. Túto však nebolo možné realizovať zo strany chirurgov pre ťažko detekovateľnú lokalizáciu

ložiska a jeho neprístupnosť, preto po odbornom chirurgickom konziliárnom vyšetrení bolo indikované operačné riešenie so splenektómiou a pacient bol preložený na chirurgickú kliniku.

Hospitalizácia na Chirurgickej klinike SZU Bratislava

Na chirurgickej klinike SZU bola vykonaná expektatívna laparotómia so splenektómiou, s odbermi na histologické vyšetrenie. Počas laparotómie bol prítomný nález tuhej, hypereemickej pečene s minimálnymi zrastami v oblasti lôžka žlčníka, avšak nehomogénne ložisko v 7. segmente nebolo možné ani palpovať, preto sa odobrala len necielená vzorka pečenej parenchýmy z pravého laloka. Slezina bola takisto tuhej konzistencie, zväčšená, zaslala sa na histologickú diagnostiku. Bol prítomný tuhý, nezväčšený pankreas, s drobnou rezistenciou v tele, ktorá sa odobrala na ďalšie histologické dovýšetrovanie.

Predbežný histologický nález potvrdil depozity amyloidu v slezine a pravdepodobne aj v pečeni, pankreatické tkanivo bolo bez zmien v zmysle neoplastického alebo zápalového postihnutia. Pooperačne došlo k zhoršeniu celkového stavu pacienta, k dramatickému vzostupu aktivity všetkých hepatálnych enzýmov (AST 45,5 $\mu\text{kat/l}$, ALT 22,4 $\mu\text{kat/l}$, ALP 42,71 $\mu\text{kat/l}$) (graf 1), ďalej k vzostupu bilirubinémie (44,1 $\mu\text{mol/l}$), k poklesu albuminémie (11 g/l), objaveniu sa ťažkej hyponatrémie (124 mmol/l). Zistila sa tiež retencia dusíkatých látok v sére (kreatinín 320,1 $\mu\text{mol/l}$, urea 20,49 mmol/l), preto bol pacient preložený naspäť na III. internú kliniku.



Graf 1: Dynamický priebeh AST, ALT, ALP a GMT v priebehu ochorenia.

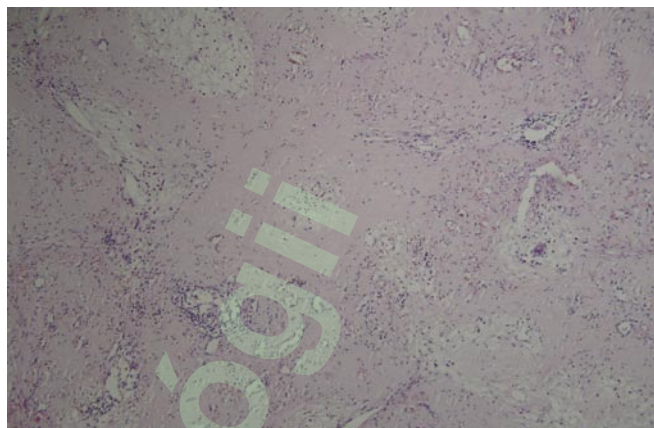
2. hospitalizácia na III. internej klinike LFUK, Bratislava

Po preklade na III. internú kliniku bol pacient dezorientovaný, subikterický, dehydratovaný. Pokožka bola bledého koloritu s ranami a hematómami na chrbte a tvári po opakovaných pádoch pri kolapsoch, podpriemernej výživy, s hypotroficným svalstvom. Bola prítomná hmatná zväčšená pečeň (+ 5cm pod pravým rebrným oblúkom), brucho bolo bolestivé najmä v okolí operačnej rany, ktorá bola pokojná, bez secernácie. U pacienta boli prítomné perimaleolárne edémy. V laboratórnom obraze pretrvávali podobné odchýlky v biochemických ukazovateľoch ako na chirurgickej klinike, došlo však k prehlbeniu hypokoagulačného stavu (zníženie protrombínového času) a k vzostupu nešpecifických zápalových parametrov (leukocyty $15,92 \times 10^9/l$, CRP 48,1 mg/l). Pacient bol ihneď odoslaný na hematologické vyšetrenie, kde sa realizovala trepanobiopsia a následné cytologické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene, ktoré vylúčilo hematologické ochorenie. Zahájili sme liečbu dehydratácie, renálneho zlyhania, polyneuropatie, neznámeho infekčného agens atď. Započala sa aj terapia amyloidózy cielene zameraná na zníženie množstva amyloidu – (podávali sme dimetylsulfoxid (DMSO) a súčasne aj imunosupresíva (cyklofosfamid s prednizolónom). U pacienta prechodne došlo k poklesu aminotransferáz (AST 14,45 $\mu\text{kat/l}$, ALT 12,15 $\mu\text{kat/l}$) a dusíkatých látok v sére, avšak došlo k zvýšeniu bilirubinémie (Bi celk. 92,8 $\mu\text{mol/l}$, Bi priamy 83,1 $\mu\text{mol/l}$), zápalových markerov (leukocyty $51,9 \times 10^9/l$, CRP 60,9 mg/l), k značnému zníženiu albumínov v sére (7,4 g/l), celkových bielkovín v sére (29 g/l), k poklesu cholinesterázy (115 $\mu\text{kat/l}$), k prehlbeniu hyponatrémie (120 mmol/l), k vývoju hyperkalémie (6,08 mmol/l). Postupne nastalo k výrazné zhoršenie celkového klinického stavu – renálne a kardiálne zlyhanie, vznik anasarky, vývoj septického stavu, čo nakoniec viedlo k exitu pacienta.

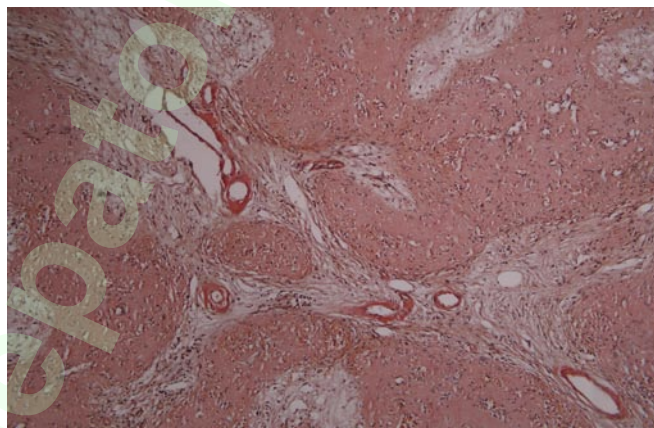
Na základe kompletného histologického nálezu sleziny a pečene sa jednalo o AL typ amyloidózy, teda primárnu amyloidózu (Obr. 2, 3, 4, 5).

Diskusia

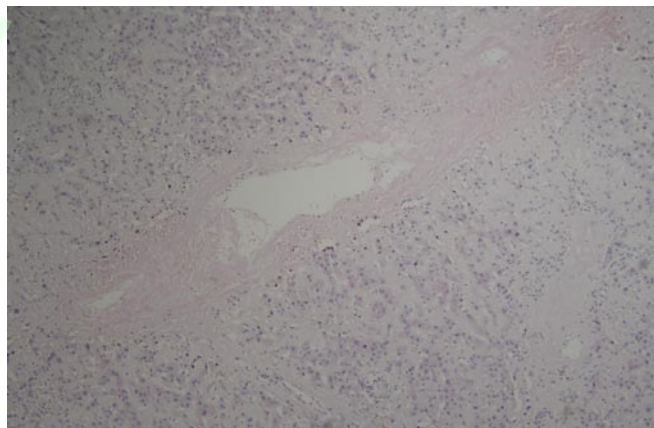
Demonštrovaný prípad opisuje postupne sa rozvíjajúcu symptomatológiu amyloidom postihnutých niekoľkých orgánov a poukazuje na dôležitosť včasnej diagnostiky ochorenia, ktorá je založená výlučne na jej histologickom dôkaze. V opísanej kazuistike sa obraz amyloidózy naj-



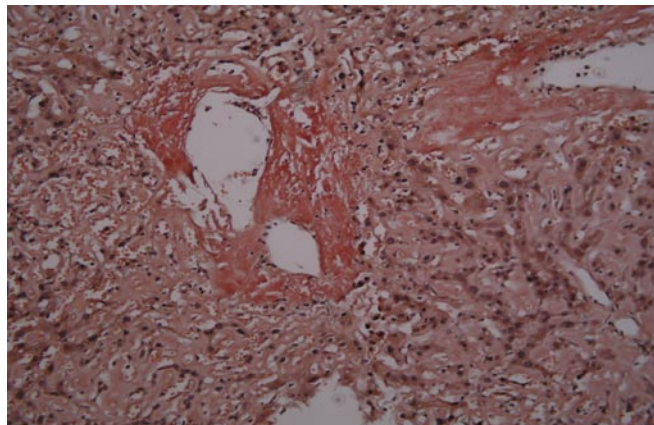
Obr. 2: Amyloidóza sleziny, farbenie hematoxylín-eozín.



Obr. 3: Amyloidóza sleziny, farbenie kongo červeň.



Obr. 4: Amyloidóza pečene, farbenie hematoxylín-eozín.



Obr. 5: Amyloidóza pečene, farbenie kongo červeň.

prv schováva za poškodenie pečene - suspektnú poliekovú hepatopatiu a ložiskové postihnutie pečene a neskôr sleziny, ktoré radiológ sugestívne záveroval ako suspektné metastázy mucinózneho tumoru. Do obrazu onkologického ochorenia zapadali aj nešpecifické subjektívne ťažkosti (anorexia, hmotnostný úbytok atď.) a zvýšenie onkomarkerov, ako aj vylúčenie inej etiológie ložiskového postihnutia pečene a sleziny (systémové ochorenie, infekcia, atď.). Možno by bolo užitočné zamyslieť sa nad podrobným popisom magnetickej rezonancie pečene, kde radiológ vyslovil možnosť vysokého obsahu bielkovín v ložisku pečene. Tiež je nutné poukázať na nedostatočnú histologickú diagnostiku pri cholecystektómii v rajónovej nemocnici, kedy bol zväčšený žľčník naplnený tekutinou (pravdepodobne amyloidom), bez prítomnosti konkrementov a stav bol operatárom uzavretý ako akútna cholecystitída. Vtedy sa uskutočnil odber len jednej vzorky z hepatálneho ložiska, ktorá sa ukázala ako nereprezentatívna (nie viacerých vzoriek z parenchýmu pečene), pričom pacient bol cca 5 mesiacov sledovaný pre hepatopatiu nejasnej etiológie.

Je dôležité upozorniť na to, že negatívny výsledok biopsie kostnej drene nemusí vylúčiť hematologickú podstatu ochorenia, teda AL amyloidózu, ako to záveroval hematológ v kazuistike. Viaceré práce poukazujú na nutnosť rebiopsie kostnej drene a kompletného histologického, najmä imunohistochemického vyšetrenia a odhalenia infiltrácie monoklonálnym lymfopro-

liferatívnym procesom, keďže existuje časová diskrepancia medzi pokročilosťou amyloidózy a diskretnosťou prejavov plazmocelulárnej dyskrázie (10). Tiež by sme chceli vyzdvihnúť dôležitosť biochemického zatriedenia amyloidózy podľa typu amyloidu, pretože jeho včasné využitie umožní správnym smerom orientovať ďalší diagnosticko-liečebný postup. Dnes vieme, že len skorá a dlhodobá liečba môže byť cestou k dlhodobějšímu prežívaniu pacientov s amyloidózou.

Záver

Autori v prezentovanej kazuistike opisujú prípad rýchle progredujúcej systémovej AL amyloidózy s fatálnym koncom, ktorej obraz bol prekrytý suponovaným onkologickým ochorením, hepatopatiou a ochorením žľčníka. Poukazujú na to, že diagnóza amyloidózy je založená striktne na histologickom dôkaze. Vyzdvihujú histochemickú klasifikáciu amyloidózy, ktorá je dnes jediným presným diagnostickým a terapeutickým vodidlom.

Aj napriek tomu, že amyloidóza je raritné ochorenie s nešpecifickými klinickými prejavmi a veľkým spektrom orgánového postihnutia, je nutné na túto diagnózu myslieť, pretože len jej včasné odhalenie a dlhodobá liečba môže predĺžiť prežívanie pacientov.

**Práca vznikla v rámci VEGA grantu
č. 1/0758/10**

Literatúra

1. Buxbaum JN. The systemic amyloidoses. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(1):67-75.
2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:287-94.
3. Glenner GG, et al. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. *Science* 1971;172:1150-1151.
4. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR, Buadi FK, Short-Detweiler K, Zeldenrust SR, Leung N, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):12-8 (abstract).
5. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
6. Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A, Yagoubi F, Abraham J, Fauchais AL, Carrier P, Lefebvre A, Bordessoule D, Vidal E, Sautereau D, Jaccard A. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid* 2011;18(1):19-24 (abstract).
7. Mollee P. Current trends in the diagnosis, therapy and monitoring of the monoclonal gammopathies. *Clin Biochem Rev* 2009;30:93-103.
8. Nilsson KP, Ikenberg K, Aslund A, Fransson S, Konradsson P, Röcken C, Moch H, Aguzzi A. Structural typing of systemic amyloidosis by luminescent-conjugated polymer spectroscopy. *Am J Pathol* 2010;176(2):563-74.
9. Sakalová A., Mistrík M., Rovenský J. Systémová amyloidóza. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny. Bratislava: SAP 2001: 1556-1564.
10. Szántová M, Kupčová V, Valko L, Sakalová A, Slovákova A, Brixová E. Príspevok k diagnostickým problémom primárnej amyloidózy. *Prakt Lek* 1992;72(10):375-379.
11. Van der Hilst J. Recent Insights into the Pathogenesis of Type AA Amyloidosis. *J Scientific World Journal* 2011;11(3):641-50.

MUDr. Michaela Fedelešová

III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Nemocnice akad. L. Dérera Univezitnej nemocnice Bratislava, Limbová 5, 833 05 Bratislava

PREVALENCIA, PRÍČINY A MORTALITA PACIENTOV S CIRHÓZOU PEČENE

Martin Janičko¹, Eduard Veseliny¹, Dušan Leško², Peter Jarčuška¹

¹I. interná klinika Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach

²I. chirurgická klinika Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach

Súhrn

Cieľ práce. Sumarizovať hospitalizácie pre cirhózu pečene, analyzovať jej etiológiu a mortalitu v rokoch 2002 až 2007 na I. internej klinike v Košiciach.

Súbor pacientov a metodika. Retrospektívna kohortová observačná štúdia zahŕňajúca všetkých pacientov hospitalizovaných pre potvrdenú cirhózu pečene v rokoch 2002 až 2007 na našom pracovisku.

Výsledky. V uvedenom období bolo pre cirhózu pečene hospitalizovaných 333 pacientov, z toho 213 mužov (64%) a 120 žien (36%). Z celkového počtu hospitalizácií tvorili hospitalizácie pre cirhózu pečene 6,6%. Cirhóza pečene bola vo veľkej väčšine zapríčinená alkoholovou chorobou pečene (82%), nasledovaná hepatitídou B (7%), hepatitídou C (5%), autoimunitným ochorením pečene (2%). Iná alebo nezistená bola príčina cirhózy v 5 percentách. V skupine Child-Pugh A bolo 18 pacientov (8%), Child-Pugh B 110 pacientov (48%) a Child-Pugh C 101 pacientov (44%). Najviac (62 pacientov) bolo v rozsahu 15-18 bodov, priemerné MELD skóre hospitalizovaných pacientov bolo 17,35 +/- 7,06 SD. V priebehu hospitalizácie a následného 2-mesačného sledovania zomrelo 48 pacientov (21%), z toho 11 žien a 37 mužov; najčastejšou bezprostrednou príčinou smrti bolo zlyhanie pečene – v 58%.

Záver. Priemerný pomer pacientov hospitalizovaných pre cirhózu pečene je asi dvojnásobný oproti celoslovenskému priemeru. Etyltoxická etiológia je prítomná o necelých 10% častejšie ako údaje hlásené z oblasti strednej Európy. Mortalita pacientov je na približne rovnakej úrovni ako prezentujú slovenské aj európske práce.

Kľúčové slová

Cirhóza pečene - etiológia - prevalencia - mortalita

PREVALENCE, CAUSES AND MORTALITY OF LIVER CIRRHOSIS PATIENTS

Martin Janičko¹, Eduard Veseliny¹, Dušan Leško², Peter Jarčuška¹

¹1st Dept. of Internal Medicine, P. J. Šafárik University in Košice

²1st Dept. of Surgery, P. J. Šafárik University in Košice

Abstract

Aim. To summarize admissions to 1st Department of Internal Medicine in Košice for liver cirrhosis and analyze the etiology and mortality in years 2002 - 2007.

Patients and methods. Retrospective observational study including cohort of all patients admitted to our department in 2002 to 2007.

Results. Three hundred thirty three patients were admitted with liver cirrhosis in the selected time period, 213 men (64%) and 120 women (36%). Admissions for liver cirrhosis accounted for 6.6% of all hospitalizations. Most common cause of liver cirrhosis was alcoholic liver disease (82%), followed by hepatitis B (7%), hepatitis C (5%), autoimmune disease (2%). Unknown or other cause of cirrhosis was reported in 5%. Eighteen patients (8%) were in Child-Pugh class A patients, 110 patients (48%) were in Child-Pugh class B and 101 patients were in Child-Pugh class C. Average MELD score was 17.35 +/- 7.06 SD. During hospitalization and two months follow-up 48 patients (21%) died, most common reported immediate cause of death was liver failure (58%).

Conclusion. Average proportion of hospitalizations in our department due to liver cirrhosis was roughly twice as high as average in Slovakia. Alcoholic liver disease was the cause of liver cirrhosis in 10% more cases than reported from central Europe. Mortality rate during hospitalization is roughly the same as data reported from Slovakia or other European countries.

Key words

Liver cirrhosis - etiology - prevalence - mortality

Úvod

Cirhóza pečene nezávisle od etiológie je vážnym medicínskym problémom na Slovensku a vo svete. V roku 2001 bola prevalencia cirhózy pečene vo Veľkej Británii 76,3 na 100 000 obyvateľov. V dekáde 1992 – 2001 bol pozorovaný 45% nárast v incidencii a 68% nárast v prevalencii tohto ochorenia (1). V slovenskej populácii máme len orientačné dáta. V rokoch 2002-2004 bola prevalencia cirhózy pečene medzi hospitalizovanými pacientmi 17,3 na 100 000 (2).

Prežívanie pacientov je výrazne odlišné vo fáze kompenzácie ako pri dekompenzovanom ochorení. Stredná doba prežívania je viac ako 12 rokov v kompenzovanej fáze, ale iba približne 2% pri dekompenzácií. Zhruba u 5-7% pacientov ročne dochádza k dekompenzácií cirhózy (3).

Okrem niektorých čiastkových údajov sledovanie a analýza etiológie, prevalence a mortality pacientov chýba. Prakticky neexistujú (až na jednu prácu) údaje z jednotlivých oddelení, kliník ale aj hepatologických ambulancií. Hlásenie výskytu cirhózy pečene a jej komplikácií nie je povinné. V posledných rokoch registrujeme snahu Slovenskej hepatologickej spoločnosti o vytvorenie registra pacientov s cirhózou pečene, ktorý je už dostupný, avšak zatiaľ neprináša očakávané výsledky.

Analýza a publikovanie týchto informácií bolo donedávna problémom kvôli chýbajúcim nemocničným informačným systémom a nedostupnosti týchto informácií, avšak v súčasnosti sú údaje o diagnózach a mortalite dostupné v nemocničných databázach.

Na základe týchto informácií sa môže odhadnúť bremeno toho ochorenia, zhodnotiť priame aj nepriame ekonomické dôsledky, analyzovať farmakoekonomiku liečby a plánovať rozvoj starostlivosti o pacientov s cirhózou v budúcnosti.

Súbor pacientov a metódy

Štúdia zahŕňala pacientov s diagnózou K70.3 Alkoholová cirhóza pečene, K71.7 Toxické ochorenie pečene s fibrózou a cirhózou a K74 Fibróza a cirhóza hospitalizovaných na I. Internej klinike UN LP Košice v rokoch 2002 až 2007. Podmienkou pre zaradenie do štúdie bolo, aby mal pacient stanovenú diagnózu cirhózy pečene a bol hospitalizovaný na I. Internej klinike UN L. Pasteura. Exklúzne kritériá boli stanovené tak, aby sa čo najviac redukoval vplyv iných premenných potenciálne ovplyvňujúcich pozitívne či negatívne mortalitu/morbiditu. Vylučovacie kritériá sú uvedené v tab. 1.

Vzhľadom k stanoveným cieľom sme výskum koncipovali ako retrospektívnu kohortovú observačnú štúdiu. Pacienti boli iníciaľne identifikovaní v knihe hospitalizácií na základe uvedenej diagnózy – vybratí boli pacienti u ktorých bola uvedená diagnóza K70.3 Alkoholová cirhóza pečene, K71.7 Toxické ochorenie pečene s fibrózou a cirhózou a K74 Fibróza a cirhóza.

U týchto pacientov sa v archíve vyhľadali chorobopisy a následne sa z nich v prvej fáze získali údaje o veku, pohlaví, etiológii ochorenia. V druhej fáze sa u zostávajúcich pacientov získali z dokumentácie relevantné klinické a laboratórne údaje zahŕňajúce dôvod prijatia, dĺžku hospitalizácie a sledovania, výskyt komplikácií a v prípade úmrtia bezprostrednú príčinu úmrtia podľa listu o prehliadke mŕtveho.

Vzhľadom k neprimerane voľnému používaniu diagnózy cirhózy pečene bola táto prehodnotená na základe 3 kritérií:

1. morfológie pečene – typické abnormality pri USG (nodulárny povrch, heterogénna echogenita, zrnitá echoštruktúra, redukovaná cievna kresba) alebo CT vyšetrení (hrboľatý povrch, nehomogénna denzita)
2. laboratórnych známk zlyhania pečene (predĺžený protrombínový čas, elevovaný bilirubín, znížená hladina albumínu a/alebo trombocytopenia)
3. klinických znakov dekompenzácie cirhózy (ascites, pažerákové varixy, pavúčikovitá né-

Tab. 1: Počet pacientov vyradených na základe vylučovacích kritérií.

Exklúzne kritérium	Počet pacientov
Príjem za účelom začatia liečby interferénom	12
Nesplnené klinické a laboratórne kritériá pre cirhózu pečene	69
Príjem za účelom invazívneho výkonu po príprave (biopsia pečene, extrakcia zubov, elektívne endoskopické ošetrenie varixov)	17
Príjem pre akútnu intoxikáciu alkoholom	15
Sprievodné nádorové ochorenie	18
Sprievodné ochorenie ovplyvňujúce mortalitu (ischemická choroba srdca, dilatčná kardiomyopatia, akútny koronárny sy, akútne brucho, chronická obštrukčná choroba pľúc v št. respiračnej insuficiencie, preexistujúca nefropatia so zlyhaním obličiek)	19
Vypadnutie zo sledovania alebo chýbajúce údaje	23
Spolu	173

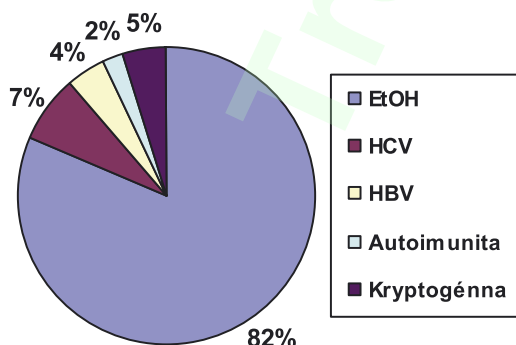
vy, caput medusae), pričom za účelom stanovenia diagnózy museli byť splnené všetky 3 kritériá aspoň 1x počas sledovania. Bioptické potvrdenie sa nevyžadovalo.

Zozískaných údajov sa vypočítali prognostické indexy MELD ($0,378 \times \ln(\text{sérový bilirubín}[\mu\text{mol/l}]) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,957 \times \ln(\text{sérový kreatinín}[\mu\text{mol/l}])$) a Child-Pugh. Po dobu minimálne 2 mesiacov od zberu údajov sa u pacientov sledovala mortalita a výskyt komplikácií cirhózy pečene, najmä výskyt zlyhania obličiek, spontánnej bakteriovej peritonitídy a krvácania z pažerákových varixov. Tieto výsledky sa hodnotili v dvoch časových bodoch 1) pri ukončení hospitalizácie a 2) po 2 mesiacoch od zberu údajov. Pre účely niektorých analýz boli všetci pacienti po 2 mesiacoch cenzurovaní. Ak pacienti cenzurovaní neboli, tento fakt sa označil vo výsledkovej časti.

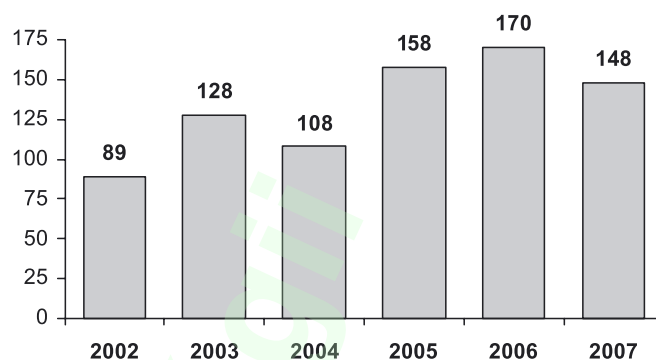
Výsledky

Predbežne bolo na základe inklúzných kritérií identifikovaných 402 pacientov, ktorí boli v priebehu rokov 2002-2007 hospitalizovaní celkovo 801-krát. Po prehodnotení diagnózy v súlade s uvedenými kritériami bolo vylúčených 69 pacientov pre nesplnenie diagnostických kritérií cirhózy pečene.

Celkový počet hospitalizácií v uvedenom období na I. internej klinike bol 10 945, z čoho hospitalizácie pre cirhózu pečene tvorili približne 6,6%. Z 333 pacientov hospitalizovaných s cirhózou pečene bolo 213 mužov (64%) a 120 žien (36%). Vekové rozpätie pacientov bolo od 21 do 90 rokov, priemerný vek 53,99 roka ($\pm 11,63$ SD). Rozdelenie pacientov podľa etiológie ochorenia zobrazuje obr. 1. Priemerná dĺžka hospitalizácie bola 10,9 dňa ($\pm 8,49$ SD). Obr. 2 zobrazuje počet hospitalizácií podľa rokov. Z grafu je zrejмый stúpajúci trend hospitalizácií pre cirhózu pečene. Z ďalších analýz zameraných na pokročilosť ochorenia, výskyt komplikácií a mortalitu sme vylúčili pacientov v kompenzovanom štádiu cirhózy alebo pacientov so závažnou komorbiditou ovplyvňujúcou prognózu (tab. 1).



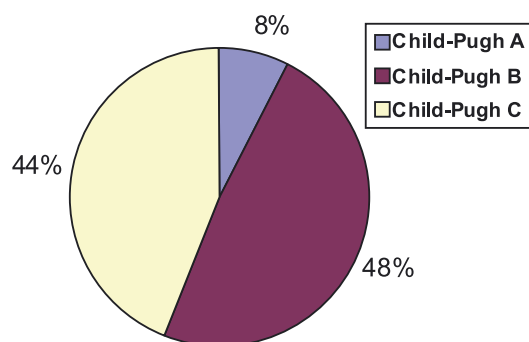
Obr. 1: Etiológia cirhózy pečene.



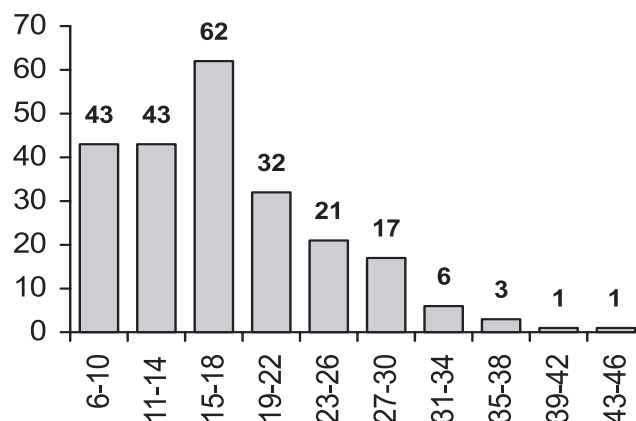
Obr. 2: Počet hospitalizácií pre cirhózu pečene v jednotlivých rokoch.

Zostávajúcich 229 pacientov tvorilo 151 (66%) mužov a 78 (34%) žien. Vekové rozpätie pacientov bolo od 21 do 90 rokov, priemerný vek 52,68 roka ($\pm 11,36$ SD). Priemerná dĺžka hospitalizácie bola 14,54 dňa ($\pm 9,5$ SD). Medián sledovania bol 73 dní, rozpätie od 3 do 2555 dní.

Pokročilosť ochorenia pečene bola hodnotená podľa Child-Pughovej klasifikácie a podľa MELD skóre ako ukazujú obr. 3A a obr. 3B. V skupine Child-Pugh A bolo 18 pacientov (8%), Child-Pugh B 110 pacientov (48%) a Child-Pugh C 101 pacientov (44%) (obr. 3A). Bodový rozsah MELD skóre rozdelený do kategórií po 4 bodoch zobrazuje histogram na obr. 3B. Priemerné MELD skóre hospitalizovaných pacientov bolo 17,35 $\pm 7,06$ SD.

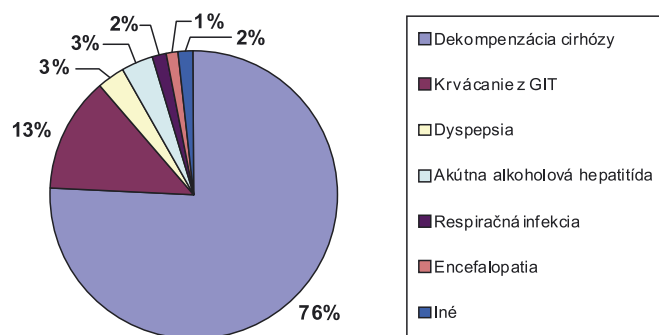


Obr. 3A: Podiel pacientov podľa kategórií Child-Pugh klasifikácie.



Obr. 3B: Klasifikácia pacientov podľa MELD skóre.

Najčastejšou príčinou prijatia na oddelenie podľa prijímacej správy bola vaskulárna alebo metabolická dekompenzácia cirhózy pečene (76%), nasledovaná krvácaním z gastrointestinálneho traktu (13%). Zoznam všetkých príčin hospitalizácie s percentuálnymi podielmi zobrazuje obrázok 4.



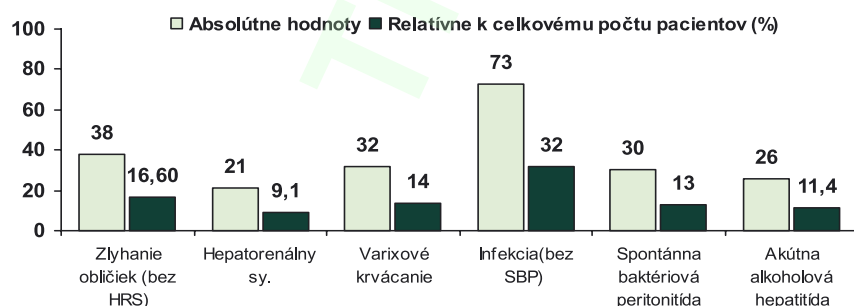
Obr. 4: Príčiny hospitalizácie pacientov s cirhózou pečene podľa prijímacej správy.

Výskyt typických komplikácií cirhózy pečene počas hospitalizácie zobrazuje obr. 5. Najčastejšou komplikáciou bola infekcia u 103 (45%) pacientov, z toho u 30 pacientov (29%) išlo o spontánnu baktériovú peritonitídu. Zlyhanie obličiek malo 59 (26%) pacientov, z toho 21 (9%) malo hepatorenálny syndróm. Varixové krvácanie počas hospitalizácie bolo prítomné u 16 pacientov (7%).

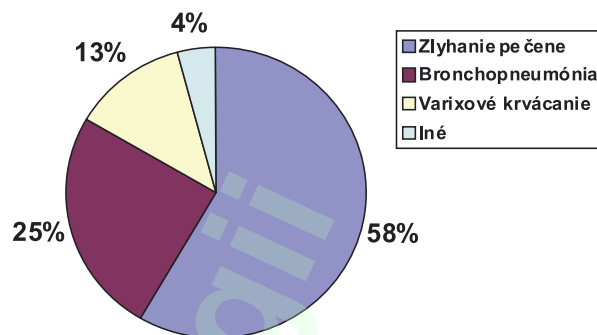
V priebehu 2-mesačného sledovania zomrelo 48 pacientov (21%), z toho 11 žien a 37 mužov, hospitalizačná mortalita bola 13,5%. Bezprostredné príčiny smrti podľa listu o prehliadke mŕtveho sú znázornené na obr. 6. Podľa očakávania najčastejšou príčinou smrti bolo zlyhanie pečene uvedené v 58%.

Diskusia

V priebehu rokov 2002 až 2007 (60 mesiacov) sme pozorovali vzostup počtu hospitalizácií na I. internej klinike Univerzity Pavla Jozefa Šafárika pre cirhózu pečene z 89 v roku 2002 na 148 v roku 2007, pričom maximum (170 hospitalizácií) bolo dosiahnuté v roku 2006. V tomto období tvorili hospitalizácie pre cirhózu pečene približne 6,6% všetkých hospitalizácií (10 945). V nedávno publikovanej práci z I. internej kliniky SZU Bratislava autori udávajú z 832 hospitalizácií celkovo 390



Obr. 5: Výskyt najčastejších komplikácií počas hospitalizácie.



Obr. 6: Príčiny smrti podľa listu o prehliadke mŕtveho.

pacientov s touto diagnózou v priebehu 46 mesiacov (4). V staršej publikácii z bratislavskej nemocnice Milosrdných bratov je udaná prevalencia cirhózy pečene medzi hospitalizovanými pacientmi približne 16%, avšak toto číslo sa týka pacientov a nie hospitalizácií (2). Pacienti s cirhózou pečene však obvyčajne bývajú hospitalizovaní pomerne často za účelom symptomatickej liečby. Ak by sme sa na základe našich údajov pokúsili odhadnúť pomer pacientov s cirhózou pečene k všetkým pacientom, hrozí skôr precenenie počtu pacientov s cirhózou pečene. Z tejto úvahy vyplýva, že na I. internej klinike v Košiciach je pomer pacientov hospitalizovaných pre cirhózu pečene takmer o 2/3 nižší ako na bratislavskom pracovisku.

Podľa údajov Ústavu zdravotníckych informácií a štatistiky bolo v roku 2002 celkovo na všetkých interných oddeleniach v SR 157 352 hospitalizácií, z toho pod kódmi MKCH 10 K70 (alkoholová choroba pečene) a K74 (fibróza alebo cirhóza pečene) bolo vedených 5539 hospitalizácií, teda 3,5% (5). V roku 2007 to bolo 5169 zo 137 653 pacientov (3,75%) (6). Dvojnásobný podiel hospitalizácií s uvedenými diagnózami na našom oddelení si vysvetľujeme najmä zarátaním hospitalizácií aj s iným MKCH kódom diagnózy (napr. I85 – pažerákové varixy) a faktom, že na našom oddelení sa poskytuje špecializovaná starostlivosť o pacientov so zlyhavaním pečene pre východoslovenský región.

Najčastejšou príčinou cirhózy pečene u našich pacientov bola alkoholová choroba pečene v 82% nasledovaná chronickou vírusovou hepatitídou C, B a autoimunitným ochorením. V 5% príčina nebola zistená alebo išlo o zriedkavú etiológiu.

Keďže ide len o hospitalizovaných pacientov, tieto údaje nereprezentujú etiologické spektrum všetkých pacientov s cirhózou pečene a je veľmi ťažko ich porovnávať. Ak však pripustíme, že väčšina pacientov s cirhózou pečene dospeje do terminálneho štádia, v ktorom je hospitalizácia za účelom symptomatickej liečby nutná, poskytnú nám tieto údaje dobrý odhad.

Prakticky žiadna publikácia doteraz neprezentovala etiologické údaje z prostredia SR. V práci Ležoviča a Egnerovej je iba okrajovo zmienené, že 53% pacientov udalo konzumáciu alkoholu, 3% prekonal vírusovú hepatitídu typu B a u 1% pacientov bola zistená kombinácia alkoholu a hepatitídy typu A alebo B, avšak aj samotní autori v diskusii predpokladajú, že tieto údaje sú podhodnotené (2). Etiológia cirhózy vo svete je zmapovaná na národnej úrovni v jednotlivých prácach, avšak jednoducho dostupná celosvetová štatistika chýba. V práci zo Spojeného kráľovstva z roku 2008 zahŕňajúcej pacientov z celonárodnej databázy obsahujúcej cca 13 miliónov pacientov bola cirhóza pečene evidovaná u 3360 pacientov. Etiologicky bola cirhóza v 38,3% spojená s alkoholom, v 5,4% s vírusovou hepatitídou, s autoimunitným ochorením v 7,1% a s metabolickými chorobami v 0,9% prípadov. Iná alebo nešpecifikovaná príčina bola uvedená v 51% prípadov (1). Haukeland a spolupracovníci prezentovali v štúdií publikovanej v roku 2007 údaje z nórskeho hlavného mesta Oslo. Išlo o ambulantne liečených aj hospitalizovaných pacientov z jednej nemocnice so spádom približne 139 000 obyvateľov. Autori identifikovali 93 pacientov s cirhózou pečene liečených alebo hospitalizovaných v období 01/1999 až 03/2004 (približne 6 rokov) (7). Na I. internej klinike UNLP Košice bolo za 6 rokov 333 pacientov (zhruba 3,5x viac ako v nórskej štúdií) s cirhózou pečene iba hospitalizovaných, pričom spádová oblasť okresov Košice I, II, III, IV a Košice-okolie s počtom obyvateľov 348 130 sa v tom období delila medzi 6 interných oddelení. Aj v tejto štúdií prevládala alkoholová cirhóza pečene v 53% prípadov, nasledovaná kryptogénnou (16%), vírusovou (12%), autoimunitnou (11%) cirhózou (7). V európskej populácii podobne ako v našej práci dominuje etyltoxická etiológia, naproti tomu v údajoch z Japonska prevláda chronická vírusová hepatitída (C v 60,9%, B v 13,9%) nasledovaná etyltoxickou cirhózou v 13,6% (8).

Pri pohľade na naše údaje vidíme zhruba o 30% vyšší podiel etyltoxickej etiológie v porovnaní s európskymi údajmi a minimálny podiel (5%) kryptogénnej cirhózy pečene. Samotní autori spomínaných štúdií predpokladajú podhodnotenie hlásenia alkoholu ako príčiny ochorenia pečene, čo hlásené údaje mierne skresľuje. Tieto údaje však korelujú so spotrebou alkoholu. Podľa údajov WHO z roku 2005 bola spotreba čistého alkoholu na osobu v Nórsku 7,81 litrov, na Slovensku 13,33 litrov. Spotreba vo Veľkej Británii bola 13,37 litrov (9), avšak údaje prezentované v publikácii Flemmingovej et al. sú výrazne zavádzajúce kvôli až 51% výskytu kryptogénnej cirhózy (1). Podiel ostatných etiologických faktorov (vírusové hepatitídy, autoimunita) je prakticky rovnaký v našich

údajoch a údajoch Haukelanda et al. (7). Nízky podiel kryptogénnej cirhózy pripisujeme vyššej udanej miere konzumácie alkoholu medzi pacientmi. V relatívne aktuálnej multicentrickej štúdií z roku 2006, ktorá zahŕňala centrá v Európe, Severnej a Južnej Amerike a Ázii, bol priemerný svetový výskyt alkoholovej cirhózy pečene na úrovni 50,3% nasledovaný hepatitídou C v 32,4% a hepatitídou B v 9,8%. V strednej Európe (konkrétne Chorvátsko, Česká republika a Maďarsko) bol alkohol príčinou cirhózy pečene v 73% (10), čo sa blíži k nami zisteným hodnotám (82%). Z uvedených údajov sa dá vypočítavať určitý trend k zvyšovaniu podielu etyltoxickej etiológie smerom na východ.

Komplikácie cirhózy pečene významne znižujú prežívanie pacientov s touto diagnózou. V našom súbore sme zistili, že najčastejšou komplikáciou bolo infekčné ochorenie bez špecifikácie v takmer 45% nasledované zlyhaním obličiek v takmer 26%. Podľa literatúry sa odhady podielu infekčných komplikácií pacientov s cirhózou pečene pohybujú od 32 do 34%, pričom SBP tvorí približne 25% z týchto infekcií (11). V prehľadovej práci českých autorov je udávaný výskyt SBP u hospitalizovaných pacientov od 10 do 30% (12). Konkrétnym sledovaním pacientov prijatých do nemocnice s cirhózou pečene a ascitom bola zistená prevalencia v Českej republike 35% (13). Tieto údaje sú porovnateľné s našimi zisteniami; podiel spontánnej bakteriovej peritonitídy v našom súbore a v literatúre bol prakticky rovnaký (25% vs. 29%).

Zlyhanie obličiek bez odlíšenia typu sa v priebehu sledovania v našej skupine vyskytlo u 26% pacientov. Táto hodnota je takmer o polovicu nižšia ako udáva Prakash et al. (44% pacientov). Táto štúdia hodnotí indickú populáciu, preto sa na tomto rozdieli môžu podieľať najmä socioekonomické faktory. Podobné údaje z európskeho prostredia sme nemali v čase písania práce k dispozícii. V prípade hepatorenálneho syndrómu (HRS) v našom súbore sme zistili jeho prítomnosť v 9,1% prípadov. V literatúre sú však publikované veľmi protichodné údaje, keď sa v rôznych prácach výskyt HRS pohyboval od 4,7 po 18% v priebehu jedného roka (14,15) a v inej práci až 22% v priebehu 6 mesiacov (16). Na týchto rozdieloch sa zrejme podieľajú socioekonomické rozdiely v krajinách pôvodu týchto prác a rozdiely v interpretácii odporúčaní o diagnostike a liečbe HRS.

Dvojmesačná mortalita v našom súbore bola približne 21%, hospitalizačná 13,5%. Bratislavskí autori prezentujú hospitalizačnú mortalitu na ich pracovisku na úrovni 8,9% (4), hospitalizačná mortalita vo Veľkej Británii sa udáva na úrovni zhruba 15% (19), čo sa približuje našim údajom. Rozklad mortality podľa MELD skóre a porovnanie s jeho validačnou štúdiou ukazuje tab. 2. Okrem rozdielu v skupine pacientov so skóre > 40 (extrémne

hodnoty), kde bol cca 30% rozdiel, sú ostatné výsledky mortality porovnateľné. Child-Pugh skóre nie je vhodné na predpoveď mortality v úrovni 2 mesiacov kvôli kategorizovaniu pacientov len do troch skupín, čím je limitovaná jeho flexibilita. V našom súbore bolo 2 mesačné prežívanie v ka-

tegórii Child-Pugh C 62%, B 94%, A 100%. Extrapoláciou výsledkov na úroveň 1 roka zistíme, že sú porovnateľné s literárnymi údajmi ročného prežívania (Child-Pugh A 84-100%, Child-Pugh B 62-81%, Child-Pugh C 42-45%) (17).

Tab. 2: Trojmesačná mortalita podľa hodnoty MELD skóre v našom súbore a v literatúre.

	Validačná štúdia MELD (18)	Naše výsledky
MELD	3- mesačná mortalita	2-mesačná mortalita
>40	71,3%	100%
30-39	52,6%	64%
20-29	19,6%	45%
10-19	6,0%	9,5%
<9	1,9%	3,2%

Literatúra

- FLEMING KM, AITHAL GP, SOLAYMANI-DODARAN M, CARD TR, WEST J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49(5):732-8.
- LEŽOVIČ M, EGNEROVÁ A. The incidence and causes of the onset of liver cirrhosis in selected population. *Lek Obz* 2006;55(6):227-32.
- GARCIA-TSAO G, D'AMICO G, ABRALDES JG et al. Predictive models in portal hypertension. In: De Franchis R, ed. *Portal Hypertension IV Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2006:47-101.
- BERNASOVSKÁ G, HRUŠOVSKÝ S, ŠTUGELOVÁ M, DEMEŠ M, SMETANOVÁ V, ŽIGRAI M. Hyponatremia-predictive mortality factor in hospitalized patients with hepatic cirrhosis. *Lek Obz* 2011;60(1):7-13.
- ÚRAD ZDRAVOTNÍCKYCH INFORMÁCIÍ A ŠTATISTIKY. Štatistika hospitalizovaných v SR 2002. Bratislava: Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky 2003.
- ÚRAD ZDRAVOTNÍCKYCH INFORMÁCIÍ A ŠTATISTIKY. Štatistika hospitalizovaných v SR 2007. Bratislava: Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky 2008.
- HAUKELAND JW, LORGEN I, SCHREINER LT et al. Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2007;42(12):1501-8.
- MICHITAKA K, NISHIGUCHI S, AOYAGI Y, HIASA Y, TOKUMOTO Y, ONJI M. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2009;45(1):86-94.
- WHO. Recorded + unrecorded adult per capita consumption of pure alcohol (in litres). In; 2005.
- ANGELIP, WONG F, WATSON H, GINES P, INVESTIGATORS TC. Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a Patient Population survey. *Hepatology* 2006;44(6):1535-42.
- TANDON P, GARCIA-TSAO G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Seminars in liver disease* 2008; 28(1):26-42.
- LATA J, PŘÍBRAMSKÁ V. Spontaneous bacterial peritonitis. *Lek Obz* 2006;55(12):501-3.
- LATA J, FEJFAR T, KRECHLER T et al. Spontánní bakteriální peritonitida v České republice. *Vnitřní lékařství* 2002;48(2):100-4.
- GINES A, ESCORSELLA, GINES P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229-36.
- PRAKASH J, MAHAPATRA AK, GHOSH B, ARORA P, JAIN AK. Clinical spectrum of renal disorders in patients with cirrhosis of liver. *Renal failure* 2011;33(1):40-6.
- SHARAWAY MA, SHAWKY EM, ALI LH, MOHAMMED AA, HASSAN HA, FOUAD YM. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatology international* 2011;
- MANSOUR A, WATSON W, SHAYANI V, PICKLEMAN J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122(4):730-5; discussion 5-6.
- WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
- ROBERTS SE, GOLDACRE MJ, D YEATES D. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut* 2005;54(11):1615-1621.

MUDr. Martin Janičko

1. interná klinika UNLP LF UPJŠ

Trybda SNP 1

040 66 Košice, Slovensko

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836