

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 3

ČÍSLO 1/2011

TIRÁŽ

3. ročník, číslo 1/2011
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: 4.10.2011

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

OBSAH

METABOLICKÉ OCHORENIA PEČENE I

EDITORIÁL: Metabolické ochorenia pečene v detstve a dospelosti prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.	3
Metabolické poruchy, metabolické ochorenia a stukovatenie pečene prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc., MUDr. Michaela Fedelešová	4
Nealkoholová tuková choroba pečene - NAFLD-NASH doc. MUDr. Martin Zima, PhD.	13
Metabolický syndróm a pečeň MUDr. Tomáš Koller, PhD.	22
Wilsonova choroba prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.	28
Metabolické choroby pečene z nadbytku železa MUDr. Marián Kaščák, PhD.	42

EDITORIÁL

METABOLICKÉ OCHORENIA PEČENE V DETSTVE A DOSPELOSTI

Metabolické ochorenia pečene sú skupinou veľmi rôznorodých ochorení, ktoré zahŕňajú tri skupiny porúch. Klasicky „metabolické ochorenia v pravom slova zmysle“ zahŕňajú najmä:

1. **Skupinu ochorení pečene s poruchou určitej metabolickej dráhy**, kedy sa jedná predovšetkým o špecifické kongenitálne enzýmové defekty so špecifickým kongenitálne podmieneným deficitom enzýmu v metabolizme uhľovodíkov, tukov, proteínov, hemu a pod. Bývajú typicky odhalené v detstve alebo včasnej dospelosti. Chýbanie špecifického enzýmu vedie k akumulácii substrátu, výsledkom čoho dochádza k hepatotoxickému a/alebo systémovému toxickému efektu. Príkladmi týchto ochorení sú glykogenózy, poruchy metabolismu tyrozínu, galaktozémia, poruchy beta oxidácie mastných kyselín, hepatálne porfýrie a pod.
2. **Skupinu metabolických ochorení pečene, ktoré spôsobia chorobu pečene ako dôsledok sekundárneho systémového efektu určitého ochorenia**. Jedná sa teda o vznik metabolickej choroby pečene ako súčasti sekundárneho systémového efektu určitého stavu, resp. ochorenia - napr. steatóza pečene a steatohepatitída (v spojitosti s ochoreniami ako obezita, dyslipoproteinémia, diabetes mellitus a pod.), ďalej genetické poruchy ako napr. deficit alfa-1 antitrypsínu, cystická fibróza, Wilsonova choroba, hemochromatóza a pod.
3. **Skupinu metabolických ochorení pečene, kde dochádza k vzniku priameho efektu infiltratívneho procesu na pečeň**, napr. primárna a sekundárna amyloidóza s depozíciou abnormálneho matrixu extracelulárneho materiálu v pečeni.

Vďaka pokrokom v diagnostike a terapii v posledných rokoch aj také metabolické poruchy, ktoré boli viazané v minulosti výlučne na detský vek, sa v súčasnosti dožívajú dospelosti a vyžadujú si starostlivosť gastroenterológov a hepatológov pre dospelých. Príkladmi takýchto ochorení sú vrodené poruchy metabolismu žlčových kyselín, galaktozémia, hereditárna fruktozémia, poruchy cyklu močoviny a pod. Po ich diagnostikovaní si vyžadujú optimálnu compliance pacienta a starostlivé monitorovanie lekárom pre možný vývoj komplikácií. Pre väčšinu z nich je nevyhnutné kontinuálne pravidelné sledovanie, v niektorých prípadoch pri dekompenzácií ochorenia je potrebné zváženie indikácie transplantácie pečene. Pri niektorých metabolických poruchách (napr. metabolizme medi, železa) včasná diagnostika a liečba umožní predchádzanie vzniku ireverzibilného poškodenia pečene aj iných orgánov a nezriedka aj zabráni vzniku možných fatálnych následkov.

V tomto a nasledujúcom čísle Trendov sú uvedené vybrané príklady rôznorodých ochorení pečene z veľkej skupiny „metabolických ochorení“, ktoré sú určitým príkladom pre niektorú z troch vyššie uvedených skupín, a to od najzriedkavejších (so zdôraznením potreby čo najvčasnejšej diagnostiky, režimových opatrení a terapie) až po najčastejšie sa vyskytujúce – ako je steatóza a steatohepatitída pečene. Celkove možno podčiarknuť, že je potrebné na uvedené aj zriedkavejšie sa vyskytujúce ochorenia myslieť, aj keď klinické príznaky nie sú vždy typické a dostatočne vyjadrené. Veľký dôraz sa kladie na ich včasnú diagnostiku a potrebu komplexnej liečby (režimovej, dietetickej, medikamentóznej), ako aj na dispenzárnú starostlivosť v súvislosti s optimalizáciou ich prognózy.

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.
zostavovateľka

METABOLICKÉ PORUCHY, METABOLICKÉ OCHORENIA A STUKOVATENIE PEČENE

Viera Kupčová, Michaela Fedelešová

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

Súhrn

Primárne metabolické poruchy a s tým súvisiace ochorenia sú spôsobené endogénnymi faktormi, obvykle génovou mutáciou. Nakoľko primárny defekt je predominantne, resp. výlučne lokalizovaný v pečeni, v tomto orgáne sa aj manifestujú z toho vyplývajúce – výsledné – ochorenia. **Sekundárne metabolické poruchy** sa objavujú s viac alebo menej vyznačenou intenzitou takmer pri všetkých hepatopatiách. Tieto poruchy a s tým súvisiace ochorenia môžu byť vyvolané malnutríciou, ako aj mnohými exogénnymi faktormi a noxami. Všeobecne sa teda môžu tieto ochorenia manifestovať ako latentné metabolické poruchy pôsobením uvedených faktorov. **Tezaurizmány** sú ochorenia spôsobené akumuláciou metabolických produktov alebo substancií v telových tekutinách, orgánoch alebo bunkách, ako výsledku určitej metabolickej poruchy.

Kľúčové slová

Steatóza pečene - tuková infiltrácia - tuková degenerácia - nealkoholová tuková choroba pečene - nealkoholová steatohepatitída

METABOLIC DISORDERS, METABOLIC DISEASES AND FATTY LIVER

Viera Kupčová, Michaela Fedelešová

3rd Dept of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University and L. Déřer's Hospital of University Hospital, Bratislava, Slovakia

Abstract

Primary metabolic disorders and storage diseases are caused by endogenous factors, usually a gene mutation. Since the primary defect is predominantly or exclusively located in the liver, the resulting diseases also manifest there.

Secondary metabolic disorders and storage diseases appear, with more or less pronounced intensity, in almost all hepatic diseases. They are, however, also caused by malnutrition as well as by many exogenous factors or noxae - just as latent metabolic disorders could generally become manifest due to such factors.

Thesaurismoses are storage diseases caused by the accumulation of metabolic products or substances in body fluids, organs or cells as a result of metabolic disorders.

Key words

Steatosis hepatis - fatty infiltration - fatty degeneration - non-alcoholic fatty liver disease - non-alcoholic steatohepatitis

Úvod

Termín **nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD)** sa používa na opis širokého spektra tukových zmien v pečeni, od jednoduchej **steatózy pečene**, ktorá je benígnym, neprogredujúcim poškodením pečene, v protiklade s **nealkoholovou steatohepatitídou** (NASH), ktorá môže progredovať do fibrózy až cirhózy pečene.

Ide o nahromadenie tuku v pečeni (**stukovatenie pečene**), ktoré nie je spôsobené alkoholom - **non-alcoholic fatty liver (NAFL)**. Vzniká tým ochorenie označované ako **nealkoholová tuková choroba pečene** (odvodené z **non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD**).

Patogenéza

Patogenetické procesy vedúce k vývoju **primárnych** metabolických porúch a s tým súvisiacich ochorení sú spôsobené dvoma mechanizmami:

1. tvorbou atypických makromolekúl,
2. extenzívnou alebo kompletnou blokádou metabolickej dráhy (13,32,38,17,34,53,31).

Tieto patologicky vytvárané makromolekuly nemôžu byť vylúčené, výsledkom čoho je ich akumulácia v bunkách (vrátane hepatocytov) alebo v extracelulárnych priestoroch.

Blokáda metabolickej dráhy vedie k

1. insuficientnej produkcii metabolitov,
2. akumulácii metabolitov v mieste blokády, alebo
3. tvorbe abnormálnych metabolitov.

To vedie k vzniku príslušnej primárnej metabolickej poruchy, resp. ochoreniu. Je však do značnej miery nejasné, aké mechanizmy sú aktuálne zodpovedné za poškodenie pečenných buniek (13,32,17,31,34).

Patogenéza **sekundárnych** metabolických porúch a s tým súvisiacich ochorení závisí od špecifických metabolických vplyvov, ktoré vyplývajú z charakteru existujúceho ochorenia pečene, ako aj iných individuálnych faktorov (napr. malnutrícia, abúzus alkoholu, toxíny atď.) (13,26,44,33,52,29,42). Tak závažná deficiencia, ako aj excesívny prívod živín, môže spôsobiť perzistentné poruchy v hepatálnom metabolizme a dokonca vyústiť do morfologických zmien. Rovnako aj latentná metabolická porucha sa môže manifestovať a tiež - podobne - spôsobiť hepatocelulárne poškodenie. To je možné najmä ak je prítomná kombinácia stresujúcich faktorov, ktoré narušia hepatický metabolizmus (napr. diabetes mellitus, obezita, abúzus alkoholu, hyperurikémia, hyperlipidémia a pod.) (13,33,44,52,9).

Tab. 1: Možnosti porúch metabolických funkcií pečene (25)

Metabolizmus aminokyselín
Metabolizmus proteínov
Metabolizmus uhľovodíkov
Metabolizmus lipidov
Metabolizmus lipoproteínov
Metabolizmus medi
Metabolizmus železa
Metabolizmus porfyrínov
Metabolizmus mukopolysacharidov
Metabolizmus glykolipidov
Metabolizmus bilirubínu - ikterus
Metabolizmus žlčových kyselín - cholestáza

Takmer všetky metabolické funkcie pečene môžu byť postihnuté primárnou alebo sekundárnou metabolickou poruchou alebo ochorením (25) (tab. 1).

Zdravá pečeň je schopná dlhšie časové obdobie tolerovať významné zmeny v charaktere prívodu potravy, čo sa týka pravidelnosti (nepravidelné jedlo) alebo zmeny v kvantite a kvalite samotného jedla (25). Avšak aj zdravá pečeň reaguje funkčnou poruchou alebo morfologickými zmenami na dlhotrvajúcu malnutríciu alebo hyperalimentáciu. Počas stavu hladovania, alebo obdobia nízkeho proteínového príjmu, majú napr. takmer všetky toxické látky závažnejšie účinky (43,13,29,4,43). Schopnosť imunologického systému likvidovať infekciu je taktiež podobne narušená (5). Všeobecne hyperalimentácia vedie k nadbytku dodávky kalórií. Exces uhľovodíkov a tukov sa často vyskytuje so simultánnou proteínovou deficienciou. V tomto kontexte obidva druhy živín - tak tuky, ako aj uhľovodíky, sú v súvislosti s určitou dysbalanciou medzi lipogénnymi a lipotropnými látkami extrémne dôležité (25,19,51).

Fyziologické aspekty

Pečeň obsahuje zvyčajne 0,8–1,5% svojej vlhkej hmotnosti jemne disperzné štruktúrne tuky, ktoré sú extrahovateľné, ale nie je možné ich detekovať normálnymi histologickými technikami. Pod mikroskopom je viditeľný tuk, ktorý je prítomný takmer výlučne vo forme triglyceridov a prevažne vo forme malých kvapôčok. Ten sa stáva viditeľným len ak jeho množstvo stúpne na viac ako 2-3% vlhkej hmotnosti. Toto množstvo je považované za patologické (25). Nahromadenie tuku v pečenných bunkách je najčastejšou formou morfologickej zmeny hepatocytu (25,7).

Hromadenie tuku v pečenných bunkách predstavuje stukovatenie – steatózu pečene, ak obsah tuku prekročí 10-12% vlhkej váhy pečene, ak viac ako 50% hepatocytov obsahuje *mikrovezikulárne* (malé kvapôčky) alebo *makrovezikulárne* (veľké kvapôčky) a ak hromadenie tuku je difúzneho charakteru (25,27,45).

Nízky stupeň hromadenia tuku v pečenných bunkách s depozíciou *drobných až stredných kvapôčok* sa hodnotí ako relatívne menej závažný fenomén (25,13).

Difúzne hromadenie tuku - steatózu pečene - s nálezom *stredných a veľkých kvapôčok* je už treba považovať za ochorenie, najmä ak je viac ako 50% hepatocytov postihnutých. Niekedy sa môže objaviť excesívne hromadenie tuku (až do 100% postihnutých hepatocytov) s vysokým stupňom mortality (napr. pri akútnej alkoholovej intoxikácii a akútnej otrave spôsobenej chemikáliami alebo toxínmi) (25,23,2,43). Maximum intenzity hromadenia tuku, ktoré bolo pozorované, dosahovalo hodnotu 24% vlhkej váhy pečene. (25,50).

Patogenéza

Ak sú hepatocyty kontinuálne zaplavené mastnými kyselinami (bez ohľadu na to, či z čreva alebo tukových depozitov), môže byť redukovaná kapacita ich oxidatívnej degradácie alebo redukovaná kapacita syntézy lipoproteínov (25,15). K tomu dochádza, ak syntéza apoproteínov alebo tvorba lipoproteínov je narušená nejakou noxou (napr. alkohol) (41). Akumulácia tukov v hepatocytoch je otázka vyváženia - ak rýchla alebo zvýšená tvorba triglyceridov v pečenných bunkách nie je kompenzovaná dostatočnou syntézou lipoproteínov a adekvátnou sekréciou VLDL z pečenných buniek (36). Z tohto dôvodu obidva - tak exogénne ako aj endogénne patogenetické faktory - môžu byť zodpovedné za vývoj steatózy pečene (13,15). V tomto procese sa môžu objaviť aditívne ako aj potencujúce metabolické poruchy, ktoré vyúsťujú do biochemicko-morfologického *circulus vitiosus* (25,55) (tab. 2).

Tab. 2: Patogenéza steatózy pečene (25)

Exogénne faktory:

1. Vzostup absorpcie tukov z čreva
2. Zvýšenie prívodu prekursorov triglyceridov (glukóza, fruktóza, galaktóza)

Endogénne faktory:

1. Zvýšenie periférnej mobilizácie tukov:
 - Zvýšená lipolýza (ACTH, kortizol, katecholamíny, prostaglandíny, kofeín, alkohol, nikotín)
2. Inhibícia utilizácie lipidov v hepatocytoch:
 - Znížená utilizácia mastných kyselín
 - Zníženie proteínu viažúceho mastné kyseliny
3. Vzostup syntézy lipidov v hepatocytoch
 - Zvýšená tvorba mastných kyselín
 - Zvýšená tvorba triglyceridov
4. Redukcia exportu tukov:
 - Znížená sekrécia VLDL
 - Znížená syntéza apoproteínov B, C1-C3, E
 - Porucha glukoneogenézy

Morfológia

Najrannejšie histologické kritériá stukovatenia pečene - steatózy pečene - popísal W. Bowman v r. 1842. V r. 1861 F.T. Frerichs demonštroval vývoj steatózy pečene a jej reverzibility u psa a ešte v tom čase diferencoval medzi **tukovou infiltráciou** a **tukovou degeneráciou**. Frerichs považoval tukovú degeneráciu za viac „zhubnú“ než tukovú infiltráciu (25).

Tuková infiltrácia - typ A

Hromadenie tuku v pečenných bunkách začína **drobnými kvapôčkami**, ktorých depozity sú v endoplazmatickom retikule a cytoplazme (45,11,30,16) bez okolitej ohraničujúcej membrány. Táto forma sa označuje aj ako **tuková infiltrácia** - typ A (25). Spočiatku je len málo hepatocytov postihnutých depozitmi malých kvapôčok, kým neskôr celé skupiny sú spolu grupované, prevažne na periférii lobulov alebo v centroacínárnej oblasti (7). Pomaly ale neustále sa kvapky zväčšujú a vyúsťujú do **strednokvapôčkovej steatózy**. Nahromadené tukové kvapôčky ďalej zväčšujú svoju veľkosť a môžu eventuelne aj vyplniť kompletne celý hepatocyt (25,13,27) (tab. 3, tab. 4, tab.5).

Ako výsledok **veľkokvapôčkovej steatózy** sa hepatocyty zväčšujú, jemné cytoplazmatické štruktúry sú narušené a jadro je vytlačené k bunkovej membráne. Funkcie jadra sú porušené alebo dokonca má jadro pozastavenú činnosť. To tiež vedie k výraznej tendencii stukov-

Tab. 3: Stupne a štádiá steatózy pečene (25)

1. Depozity drobných tukových kvapôčok, tvorba malých tukových kvapôčok
- **drobnokvapôčková steatóza pečene**
↓
 2. Zväčšovanie veľkosti tukových kvapôčok
- **strednokvapôčková steatóza pečene**
↓
 3. Ďalšie zväčšovanie veľkosti tukových kvapôčok - zhluky, splývanie tukových kvapôčok, poškodenie funkcií bunkového jadra
- **veľkokvapôčková steatóza**
↓
- Steatóza pečene so zmiešanými kvapôčkami:
- **tvorba tukových cýst**

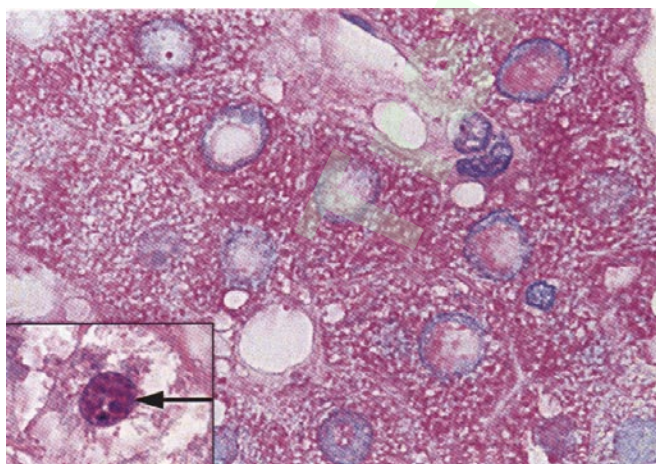
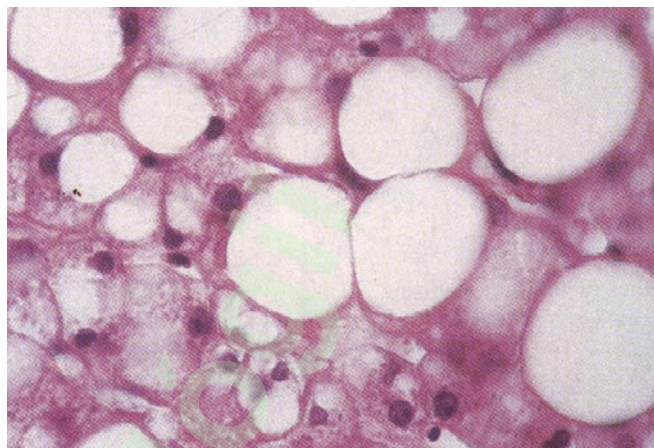
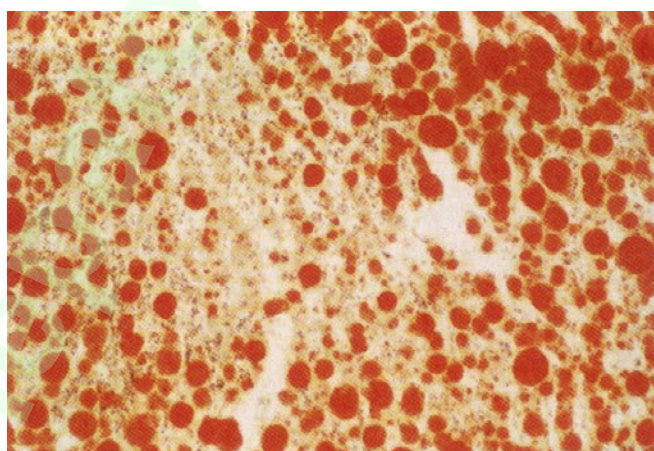
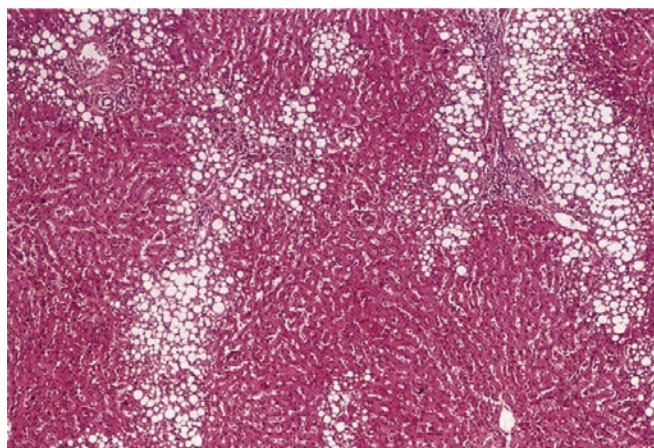
Tab. 4: Lokalizácia steatózy pečene (25)

- Steatóza pečene:
1. periférna
 2. centroacínárna
 3. zonálna
 4. difúzna

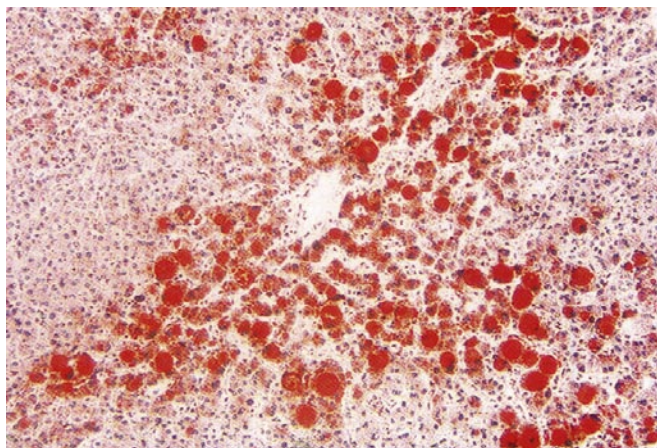
Tab. 5: Rozličné stupne a typy steatózy - stukovatenia pečene

1. Nízky stupeň steatózy pečene
 - cca 5% vlhkej váhy pečene
 - 10-15% hepatocytov
2. Stredný stupeň steatózy pečene
 - cca 5-8% vlhkej váhy pečene
 - 15-30% hepatocytov
3. Pokročilý stupeň steatózy pečene
 - 8-9% vlhkej váhy pečene
 - 30-50% hepatocytov
4. Ťažký stupeň stukovatenia hepatocytov - ťažká steatóza pečene
 - 10-12% vlhkej váhy
 - >50% hepatocytov
 - (stredné a veľké kvapôčky, difúzne)
5. Vysoký stupeň stukovatenia hepatocytov - najzávažnejšia steatóza pečene
 - 12-17% vlhkej váhy pečene (300-500 mg/g)
 - >70% hepatocytov

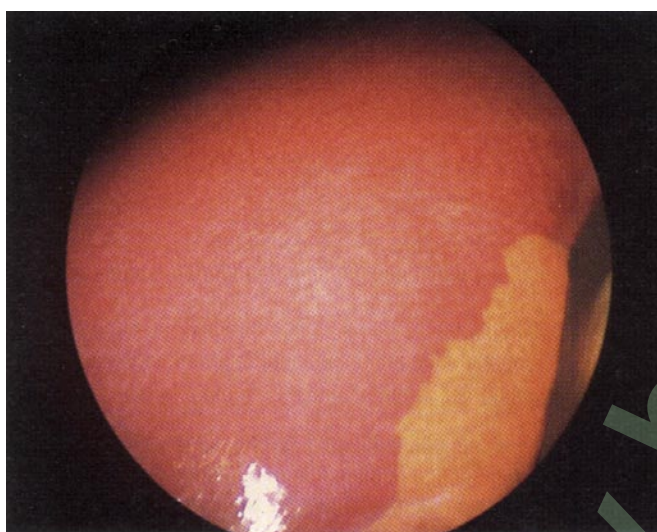
vatených buniek nekrotizovať (dokonca aj za mierne toxických podmienok (3). V tom istom čase hepatocyty strácajú viac a viac glykogénu, vytvára sa **glykogénová vakuolizácia** (25,7) (obr. 1). To možno pozorovať pri rôznych ochoreniach, najčastejšie pri diabetes mellitus, predominantne v oblasti portálnych polí (14). Tzv. **tukové cysty** rozličnej veľkosti sú výsledkom veľkokvapôčkovej steatózy. Vznikajú tým, že sa bunčná membrána roztrhne (25,27) (obr. 2). To vedie napokon k **zmiešanej forme** stukovatenia pečene (obr. 3). **Periférne** lokalizované tukové depozity (zóna 1) vznikajú prevažne na podklade infekčného alebo toxického poškodenia priamo postihujúceho perifériu, kde pečenné bunky sú v užšej súvislosti s prietokom krvi a lipidovým metabolizmom (4,26) (obr. 4). V kontraste s tým **centroacinózna** steatóza (zóna 3) je prevažne prítomná pri deficite kyslíka, nutrične

**Obr. 1:** Glykogénové jadrá (glykogénová vakuolizácia).**Obr. 2:** Veľkokvapôčková steatóza.**Obr. 3:** Steatóza so zmiešanými kvapôčkami.**Obr. 4:** Steatóza v periportálnej oblasti pečenného parenchýmu.

spôsobenom poškodení, diabete a abúze alkoholu (39,42,52). Centroacinózna steatóza je vo všeobecnosti považovaná za závažnejšiu formu poškodenia (obr. 5). **Zonálna** steatóza sa manifestuje, ak sú postihnuté len určité zóny alebo oblasti lobulov. Môže sa eventuelne objaviť aj **difúzna** steatóza celého lalôčika (8) (tab. 4, obr. 3). Vo všeobecnosti ľavý lalok vykazuje menej ho-



Obr. 5: Centroacinárna steatóza.

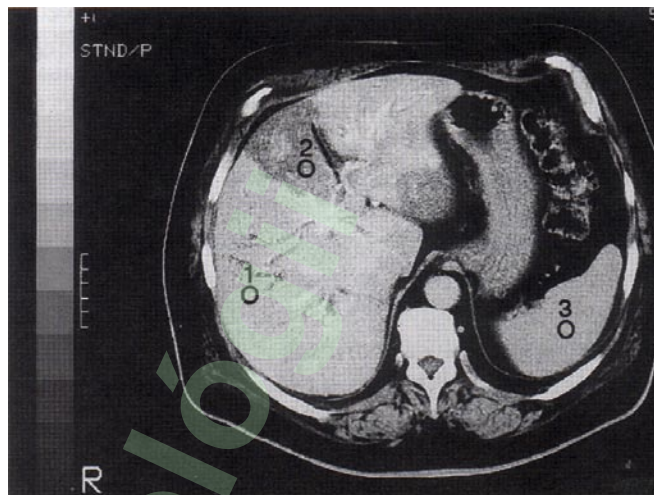


Obr. 6: Steatóza pečene na periférii ľavého laloka pečene.



Obr. 7: Fokálna steatóza pečene. Natívne CT.

mogénnu steatózu než pravý lalok. Regionálne viac zreteľné tukové zmeny, ktoré boli známe laparoskopicky po dlhú dobu ako „žlté škvrny“ (obr. 6), možno detekovať ako **fokálnu** (obr. 7)



Obr. 8: Segmentálna steatóza pečene. CT po podaní kontrastnej látky.

alebo ako segmentálnu (obr. 8) tukovú infiltráciu prostredníctvom zobrazovacích metód – USG, MR, CT (obr. 7, obr. 8) (25,13,22,35).

Za vývoj pečenej steatózy sú zodpovedné rozličné exogénne a endogénne mechanizmy, ktoré sa môžu kombinovať a potencovať navzájom (10). V patogenéze steatózy pečene sa zvažujú početné kauzálne faktory (25,13,1,28,37) (tab. 6 - tab.10).

Tab. 6: Získané príčiny steatózy - stukovatenia pečene (25)

1. Nutričné príčiny
 - Gastrický bypass
 - Hyperalimentácia/obezita
 - Jejunoileostómia
 - Malnutrícia (malabsorpcia, hladovanie, Kwashiorkor)
 - Parenterálna výživa
2. Metabolické poruchy
 - Diabetes mellitus
 - Dna
 - Hyperlipidémia
3. Alkohol
4. Lieky
5. Chemické látky
6. Fytotoxíny, mykotoxíny
7. Infekcie
 - Bronchiektázie
 - Chronická osteomyelitída
 - Chronická tuberkulóza
 - Hepatitída C
 - HIV infekcia
 - Sprue
 - Ulceratívna kolitída/Crohnova choroba
 - Žltá horúčka
8. Deficit kyslíka
 - anemický
 - kardiálny
 - respiračný
9. Endokrinopatie
 - Akromegália
 - Cushingov syndróm
 - Myxedém
10. Chirurgia pečene
 - Resekcia pečene
 - Primárna dysfunkcia transplantovanej pečene
11. Akútna steatóza pečene v gravidite
12. Non-alkoholová steatohepatitída
13. Kryptogénna steatóza pečene

Tab. 7: Stukovatenie - steatóza pečene spôsobená medikamentami, chemickými substanciami alebo toxínmi (25)

1. **Medikamenty**
 - Flurazepam
 - Glukokortikosteroidy
 - Hydrazín
 - Merkaptopurín
 - Metotrexát
 - Fenylbutazon
 - Probenecid
 - Rifampicín
 - Salicyláty
 - STH
 - Tetracyklín
 - Kyelina valproová a pod.
2. **Chemické substancie**
 - Antimón
 - Arzén
 - Chloronaftalén
 - Chlorid uhličitý
 - Chloroform
 - Chróm
 - DDT
 - Dinitrobenzén
 - Dioxíny
 - Hexachlórocyklohexán
 - Olovo
 - Pentachlóroetán
 - Fosfor
 - Tetrachlóroetán
 - Toluiléndiamín
3. **Fytotoxíny a mykotoxíny**
 - Aflatoxíny
 - Amanitíny
 - Gyromitrín

Tab. 8: Kongenitálne príčiny stukovatenia - steatózy pečene (25)
Primárne tezaurizmózy

Abetalipoproteinémia
 Akumulácia cholesterolesterov
 Fruktózová intolerancia
 Galaktozémia
 Glykogenózy
 Homocystinúria
 Hypoalfalipoproteinémia
 Nieman-Pickova choroba
 Wolmanova choroba
 Wilsonova choroba
 Mukolipidóza
 Mukoviscidóza
 Refsumova choroba
 Sfingolipidóza
 Tyrozinémia, atď

Tab. 9: Príčiny tukovej degenerácie (25)

1. Akútna steatóza pečene v gravidite
2. Penová alkoholová degenerácia
3. Kwashiorkor
4. Primárne tezaurizmózy
5. Reyov syndróm
6. **Medikamentózne príčiny:**
 - acetylsalicylová kyselina
 - amineptín
 - ibuprofén
 - ketoprofén
 - pirprofén
 - tetracyklín
 - kyselina valproová
 - warfarín atď

Tab. 10: Príčiny fosfolipidózy (25)

1. Amiodaron
2. Chloroquin
3. 4,4 dietylaminooetoxihexestrol
4. Perhexilín maleát atď

Tuková degenerácia – typ B

Táto forma **drobnokvapôčkovej** akumulácie tuku v hepatocytoch, označovaná ako B typ, je vzácna, ale prognosticky závažná (25,7). Cytoplazma je vyplnená malými, nesplývavými tukovými partikulami, ktoré sú ohraničené jemnou membránou. To môže vyústiť do objavenia sa penových hepatocytov. Jadro ostáva prevažne nezmenené v centre bunky. Takáto **mikrovezikulárna degenerácia** sa môže nájsť pri ochoreniach ako Kwashiorkor, Reyov syndróm, akútna steatóza v gravidite, alkoholová penová degenerácia, medikamentózne indukované stukovatenie pečene (napr. tetracyklínom, ketoprofénom, kyselinou valproovou, warfarínom), primárne tezaurizmózy a pod. (25,23,2,42,34,45,6) (tab. 8, tab. 9).

Fosfolipidóza

Zvýšená akumulácia fosfolipidov spôsobená inhibíciou fosfolipáz je ďalšou špeciálnou formou steatózy pečene (13,54). Hepatocyty sú zväčšené a vykazujú zreteľnú charakteristickú osobitnú penovú jasnosť cytoplazmy. Elektronovým mikroskopom sú v lyzozómoch viditeľné kryštálové inklúzie a aglomerácie myelínových štruktúr. Podobne sú evidentné aj Malloryho telieska (13,47). Toto idiosynkratické metabolické poškodenie pečene sa môže vyvinúť aj do cirhózy (25,7,21,49) (tab. 10).

Príčiny stukovatenia - steatózy pečene

Príčiny stukovatenia - steatózy pečene sú mnohopočetné (tab. 6-10) a kombinácia príčin je pomerne bežná (13,18,31). **Získané príčiny** sú zďaleka najčastejšie, ale existujú aj zriedkavejšie príčiny, napr. céliakia, parenterálna výživa a pod. **Kongenitálne metabolické poruchy** môžu tiež viesť k vývoju stukovatenia - steatózy pečene, ako v prípade zriedkavej tezaurizmózy (6,13,17,34). Etiologické objasnenie steatózy pečene má značný terapeutický a prognostický význam (25,18,24,50,20,40,12,39,48,46) (tab. 6 – tab. 10).

Steatóza pečene - stukovatenie pečene a nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) ako ochorenie nie je doposiaľ celkom presne vymedzené a definícia nie je všeobecne akceptovaná. Podľa konferencie AASLD, ktorá sa konala v r. 2002 v Atlante v USA a bola venovaná nealkoholovej steatohepatitíde (NASH), je za nealkoholovú steatózu pečene považovaná akumulácia tukov v pečenných bunkách presahujúca 5-10% hmotnosti pečene u pacientov bez významnej konzumácie alkoholu (13). K histopatologickej diagnóze nealkoholovej steatohepatitídy je okrem prítomnej steatózy potrebný aj nález lobulárneho zápalu a perivenulárnej a portálnej fibrózy. Väčšina patológov pre diagnózu NASH ďalej požaduje prevažne makrovezikulárny charakter steatózy, balónovanie hepatocytov a zvýraznenie zmien v zóne III. Na vyššie uvedenej konferencii bola prijatá nasledujúca klasifikácia NAFLD: **1.** prostá steatóza, **2.** steatóza s lobulárnym zápalom, **3.** regresívne (balónovité) zmeny hepatocytov, **4.** prítomnosť Malloryho hyalínu alebo fibrózy.

Fibróza pri NAFLD je klasifikovaná do štyroch štádií: **1. štádium:** perivenulárna, perisinusoidálna alebo pericelulárna fibróza v zóne III (fokálna, alebo difúzna), **2. štádium:** rovnako, ako v 1. štádiu, ale pridáva sa ložisková alebo difúzna portálna fibróza, **3. štádium:** premostujúca fibróza (ložisková alebo difúzna), **4. štádium:** cirhóza s reziduálnou perisinusoidálnou fibrózou alebo bez nej. Nealkoholovú steatohepatitídu (NASH) preto treba považovať za pokročilú fázu nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD).

Epidemiológia, patogenéza, morfológia, diagnostika, prognóza, komplikácie a liečba steatózy pečene, resp. NAFLD je popisovaná v nasledujúcich príspevkoch.

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

Literatúra

- Adler M, Taylor S, Okebugwu K, Yee H, Fielding C, Fielding G, Poles M. Intrahepatic natural killer T cell populations are increased in human hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2011;17(13):1725-31.
- Akhondi-Meybodi M, Mortazavy-Zadah MR, Hashemian Z, Moaiedi M. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis in females treated with tamoxifen for breast cancer. *Arab J Gastroenterol* 2011;12(1):34-6.
- Amir M, Czaja MJ. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(2):159-66.
- Begrache K, Massart J, Robin MA, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol* 2011;54(4):773-94.
- Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Iannelli A, Gugenheim J, Barr J, Mato JM, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One*. 2010;5(10):e13577.
- Bikman BT, Summers SA. Sphingolipids and hepatic steatosis. *Adv Exp Med Biol* 2011;721:87-97.
- Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(42):5286-96.
- Carter-Kent C, Brunt EM, Yerian LM, Alkhoury N, Angulo P, Kohli R, Ling SC, Xanthakos SA, Whittington PF, Charatcharoenwitthaya P, Yap J, Lopez R, McCullough AJ, Feldstein AE. Relations of steatosis type, grade, and zonality to histological features in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):190-7.
- Comhair TM, Garcia Caraballo SC, Dejong CH, Lamers WH, Köhler SE. Dietary cholesterol, female gender and n-3 fatty acid deficiency are more important factors in the development of non-alcoholic fatty liver disease than the saturation index of the fat. *Nutr Metab (Lond)* 2011;24:8:4.
- Daly AK, Ballestri S, Carulli L, Loria P, Day CP. Genetic determinants of susceptibility and severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(2):253-63.
- Dara L, Ji C, Kaplowitz N. The contribution of endoplasmic reticulum stress to liver diseases. *Hepatology* 2011;53(5):1752-63.
- Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M, Said A. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2011;91(6):684-9.
- Ehrmann J., Húlek P. a kolektív. *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing a.s. 2010:1-590.
- Ferreira DM, Castro RE, Machado MV, Evangelista T, Silvestre A, Costa A, Coutinho J, Carepa F, Cortez-Pinto H, Rodrigues CM. Apoptosis and insulin resistance in liver and peripheral tissues of morbidly obese patients is associated with different stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2011;54(7):1788-98.
- Fon Tacer K, Rozman D. Nonalcoholic Fatty liver disease: focus on lipoprotein and lipid deregulation. *J Lipids* 2011;783-976.

16. Gentile CL, Frye M, Pagliassotti MJ. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(2):505-21.
17. Gutiérrez-Cirlos C, Ordóñez-Sánchez ML, Tusié-Luna MT, Patterson BW, Schonfeld G, Aguilar-Salinas CA. Familial hypobetalipoproteinemia in a hospital survey: genetics, metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2011;10(2):155-64.
18. Hagymási K, Lengyel G. Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis -- 2010. *Orv Hetil* 2010;151(47):1940-5.
19. Haubert NJ, Padovan GJ, Zucoloto S, Vannucchi H, Marchini JS. Experimental induction of steatosis in different tissues after the ingestion of a carbohydrate-rich diet: effect on the liver, on the heart and on indicators of oxidation. *Arq Gastroenterol* 2010;47(4):388-92.
20. Hůlek P, Dresslerová I. Steatosis and steatohepatitis in diabetic patient. *Vnitr Lek* 2011;57(4):364-7.
21. Jee SJ, Kim YJ, Song SY, Paik SS. Association among histopathology, clinical manifestation, and ultrasonographic grades in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Korean J Gastroenterol* 2011;57(3):158-65.
22. Kim JH, Yim HJ, Yeom SK. Focal hepatic steatosis that appears as a liver mass in imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(5):e45.
23. Kneiseler G, Bachmann HS, Bechmann LP, Dechene A, Heyer T, Baba H, Saner F, Jochum C, Gerken G, Canbay A. A Rare Case of Propofol-Induced Acute Liver Failure and Literature Review. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4(1):57-65.
24. Kukla M, Ciupińska-Kajor M, Kajor M, Wyleżół M, Żwirska-Korczala K, Hartleb M, Berdowska A, Mazur W. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery. *Pol J Pathol* 2010;61(3):147-53.
25. Kuntz E., Kuntz H.D. *Hepatology. Principles and practice.* Heidelberg: Springer-Verlag 2002:1-825.
26. Lakatos M, Hagymási K, Lengyel G. Fatty liver and hepatitis C virus infection. *Orv Hetil* 2011;152(38):1513-9.
27. Li M, Song J, Mirkov S, Xiao SY, Hart J, Liu W. Comparing morphometric, biochemical, and visual measurements of macrovesicular steatosis of liver. *Hum Pathol* 2011;42(3):356-60.
28. Macfarlane DP, Zou X, Andrew R, Morton NM, Livingstone DE, Aucott RL, Nyirenda MJ, Iredale JP, Walker BR. Metabolic pathways promoting intrahepatic fatty acid accumulation in methionine and choline deficiency: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300(2):E402-9.
29. Makovicky P, Dudova M, Tumova E, Rajmon R, Vodkova Z. Experimental study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on a model of starving chickens: is generalization of steatosis accompanied by fibrosis of the liver tissue? *Pathol Res Pract* 2011;207(3):151-5.
30. Malhi H, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J Hepatol* 2011;54(4):795-809.
31. Mencin AA, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(2):151-7.
32. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, Chatterjee S. Dorfman-Chanarin syndrome: a rare neutral lipid storage disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(4):799-801.
33. Morán-Salvador E, López-Parra M, García-Alonso V, Titos E, Martínez-Clemente M, González-Pérez A, López-Vicario C, Barak Y, Arroyo V, Claria J. Role for PPAR{gamma} in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts. *FASEB J* 2011;25(8):2538-50.
34. Mutel E, Abdul-Wahed A, Ramamonjisoa N, Stefanutti A, Houberdon I, Cavassila S, Pilleul F, Beuf O, Gautier-Stein A, Penhoat A, Mithieux G, Rajas F. Targeted deletion of liver glucose-6 phosphatase mimics glycogen storage disease type 1a including development of multiple adenomas. *J Hepatol* 2011;54(3):529-37.
35. Park YS, Park SH, Lee SS, Kim DY, Shin YM, Lee W, Lee SG, Yu ES. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT. *Radiology* 2011;258(3):760-6.
36. Pereira IV, Stefano JT, Oliveira CP. Microsomal triglyceride transfer protein and nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(2):245-51.
37. Petta S, Camma C, Di Marco V, Macaluso FS, Maida M, Pizzolanti G, Belmonte B, Cabibi D, Di Stefano R, Ferraro D, Guarnotta C, Venezia G, Craxi A. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int* 2011;31(4):507-15.
38. Poggiogalle E, Olivero G, Anania C, Ferraro F, Pacifico L. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent advances and challenges. *Minerva Pediatr* 2010;62(6):569-84.
39. Qu A, Taylor M, Xue X, Matsubara T, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Shah YM. Hypoxia-inducible transcription factor 2? promotes steatohepatitis through augmenting lipid accumulation, inflammation, and fibrosis. *Hepatology* 2011;54(2):472-83.
40. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, Yee LJ. Serum lipids and their associations with viral levels and liver disease severity in a treatment-naive chronic hepatitis C type 1-infected cohort. *J Viral Hepat* 2011;18(4):e144-52.
41. Ress C, Moschen AR, Sausgruber N, Tschoner A, Grazia-dei I, Weiss H, Schgoer W, Ebenbichler CF, Konrad RJ, Patsch JR, Tilg H, Kaser S. The role of apolipoprotein A5 in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011;60(7):985-91.
42. Ronis MJ, Hennings L, Stewart B, Basnakian AG, Apostolov EO, Albano E, Badger TM, Petersen DR. Effects of long-term ethanol administration in a rat total enteral nutrition model of alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300(1):G109-19.
43. Schwingel PA, Cotrim HP, Salles BR, Almeida CE, dos Santos CR Jr, Nachev B, Andrade AR, Zoppi CC. Anabolic-androgenic steroids: a possible new risk factor of toxicant-associated fatty liver disease. *Liver Int* 2011;31(3):348-53.
44. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(8):456-65.
45. Söderberg C, Marmur J, Eckes K, Glaumann H, Sällberg M, Frelin L, Rosenberg P, Stal P, Hultcrantz R. Microvesicular fat, inter cellular adhesion molecule-1 and regulatory T-lymphocytes are of importance for the inflammatory process in livers with non-alcoholic steatohepatitis. *APMIS* 2011;119(7):412-20.
46. Sorice GP, Muscogiuri G, Mezza T, Priolella A, Giaccari A. Metabolic syndrome in transplant patients: an academic or a health burden? *Transplant Proc* 2011;43(1):313-7.
47. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, Flott-Rahmel B. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* 2011;458(5):511-23.
48. Tevar AD, Clarke CN, Schuster R, Wang J, Edwards MJ, Lentsch AB. The effect of hepatic ischemia reperfusion injury in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Surg Res* 2011;169(1):7-14.

49. van Werven JR, Schreuder TC, Aarts EO, Nederveen AJ, Meijer JW, Berends FJ, Janssen IM, Mulder CJ, Jansen PL, Stoker J. Hepatic steatosis in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery: assessment with open-system 1H-MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6):736-42.
50. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):274-85.
51. Vial G, Dubouchaud H, Couturier K, Cottet-Rousselle C, Taleux N, Athias A, Galinier A, Casteilla L, Leverve XM. Effects of a high-fat diet on energy metabolism and ROS production in rat liver. *J Hepatol* 2011;54(2):348-56.
52. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2011;34(5):1139-44.
53. Visser ME, Lammers NM, Nederveen AJ, van der Graaf M, Heerschap A, Ackermans MT, Sauerwein HP, Stroes ES, Serlie MJ. Hepatic steatosis does not cause insulin resistance in people with familial hypobetalipoproteinaemia. *Diabetologia* 2011;54(8):2113-21.
54. Yeran L. Histopathological evaluation of fatty and alcoholic liver diseases. *J Dig Dis* 2011 ;12(1):17-24.
55. Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17(29):3377-89.

Trendy v hepatológii

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.

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

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE - NAFLD-NASH

Martin Zima*Klinika vnútorného lekárstva II, FNsP Nové Zámky***Súhrn**

Steatóza pečene sa dlhodobo považovala za benígne ochorenie s benígnym priebehom. V ostatných rokoch sa však zistilo, že môže progredovať do závažnej formy nazývanej nealkoholová steatohepatitída. Termín prvýkrát použil Ludwig v r. 1980. Patogenéza je multifaktoriálna. Predpokladá sa rozhodujúci vplyv inzulínovej rezistencie s následným rozvojom oxidačného stresu a lipoperoxidácie. Pečeňová biopsia je zlatým štandardom pre stanovenie diagnózy a prognózy ochorenia. Liečba je zameraná na redukciu telesnej hmotnosti a liečbu pridružených ochorení. Aplikujú sa cytoprotektíva - hepatiká, antioxidanty, antidiabetiká, inzulínové senzibilizéry a hypolipidemiká. Liečebný efekt je však neistý.

Kľúčové slová

Steatóza pečene - steatohepatitída - inzulínová rezistencia - obezita - dyslipidémia

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**Martin Zima***2nd Dept of Internal Medicine, Faculty Hospital, Nové Zámky***Abstract**

Hepatic steatosis has been traditionally regarded as a benign condition. In the last years it has been recognised that fatty liver may evolve into severe condition termed nonalcoholic steatohepatitis. This term was first used in 1980 by Ludwig. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis is multifactorial. Insulin resistance is thought to be pivotal in the development of steatosis, after which a second oxidative stress and lipid peroxidation produces nonalcoholic steatohepatitis. Liver biopsy is the gold standard for diagnosis and prognosis. Treatment is directed toward weight loss and comorbidity management. The treatment agenda includes cytoprotective, antioxidant, antidiabetic, insulin-sensitizing and antihyperlipidemic agents. The effect of the treatment is uncertain.

Key words

Steatosis hepatis - steatohepatitis - insulin resistance - obesity - hyperlipoproteinemia

Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene (NATCHP) predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov, ktoré sa postupne rozvíjajú od **jednoduchej steatózy pečene – nahromadenia tuku v hepatocytoch** - cez **nealkoholovú steatohepatitídu** (NASH) až do štádia **cirhózy pečene** s jej možným prechodom do **hepatocelulárneho karcinómu**. Nealkoholová steatohepatitída predstavuje prognosticky najzávažnejšiu formu tukovej choroby pečene (1,8,14).

Vymedzenie pojmov, ktoré sa v súčasnosti používajú, vo svetových jazykoch ani v slovenskom jazyku nie sú ustálené. Najvšeobecnejší

pojem je nealkoholové nahromadenie tuku v pečeni (stukovatenie pečene, non-alcoholic fatty liver, NAFL). Choroba, ktorú nahromadenie tuku vyvoláva, sa označuje ako nealkoholová tuková choroba pečene –NATCHP (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). Tradičný pojem steatóza pečene sa v súčasnosti používa pri vyšetrení USG pečene (veľká „biela“ pečeň), pri CT (zväčšená hyperdenzná pečeň s denzitou viac ako 50 Hounsfieldových jednotiek), pri MR (zväčšenie pečene a hypersignál v T2). Pojem steatóza pečene sa používa aj pri histologickom vyšetrení (makrovezikulárna, mikrovezikulárna steatóza).

Epidemiológia

Vo vyspelých krajinách sa NATCHP vyskytuje až u 25% až 33% dospeljej populácie. NASH predstavuje najťažšiu formu NATCHP. Prevalencia NASH nie je dostatočne známa. Pri hodnotení pečeňových punktátov sa vyskytuje v rozmedzí od 1,2 až do 9%. Vo vyspelých západných krajinách je jej výskyt v 7–9%, ale v Japonsku iba v 1,2%. Štúdie z ostatného desaťročia svedčia o možnom progresívnom trende výskytu pečeňovej fibrózy a cirhózy. Môže sa rozvinúť až u 20–40% rizikových pacientov. Z týchto prác vyplýva, že NASH je častou, možno najčastejšou príčinou kryptogénnej cirhózy (18).

Napriek tomu, že patogenéza NATCHP a NASH stále nie je ešte dostatočne objasnená, je všeobecná zhoda v tom, že v jej rozvoji zohrávajú dôležitú úlohu niektoré **rizikové faktory**.

Obezita sa považuje za hlavný rizikový faktor v rozvoji pečeňovej steatózy a následne NASH dospelých aj detí. Častým dôsledkom obezity je inzulinová rezistencia a z nej vyplývajúci DM typ 2, dyslipoproteinémia (DLP), hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia i ďalšie. Literárne údaje nasvedčujú skutočnosti, že nie je dôležitý stupeň obezity, ale predovšetkým množstvo intraabdominálneho viscerálneho tuku. Tento môžeme posúdiť zmeraním obvodu pásu a bokov a vypočítať pomer obvodu pásu a bokov, tzv. waist-to-hip ratio (W/H ratio, resp. WHR). V súčasnosti prevláda názor, že stačí odmerať obvod pásu, ktorý by mal byť u mužov menší ako 94 a u žien menší ako 80 cm. Obezita býva jediným identifikovateľ-

ným a patologickým faktorom u 12% pacientov s dokázanou kryptogénnou cirhózou. Cirhóza pečene sa vyskytuje 6-krát častejšie u obéznych ako u ostatnej neobéznej populácie.

DM 2. typu je ďalšou známou a všeobecne akceptovanou príčinou pečeňovej steatózy. Steatózu nachádzame asi v 30% prípadov pri autopsii diabetikov. Diabetes mellitus 2. typu sa zistil v 34% až 75% pacientov s NASH. Možno konštatovať, že ak sa pri ultrasonografickom vyšetrení nájde „svetlá pečeň“, s veľkou pravdepodobnosťou často zistíme aj zjavnú poruchu glycidového metabolizmu.

Dyslipoproteinémia (DLP) sa vyskytuje v 20 až 81% pacientov s NATCHP. Jej dôsledky nemožno jednoznačne oddeliť od obezity a poruchy glycidového metabolizmu, môže však byť ich sprievodným prejavom.

Úloha **pohlavia** v prechode NATCHP do NASH sa v minulosti preceňovala, čo potvrdili epidemiologické štúdie, CT vyšetrenia, ako aj pitevné nálezy.

V ostatnom čase sa diskutuje o význame **etnickej a rasovej príslušnosti**. NATCHP a NASH sa vyskytujú častejšie u Hispáncov ako u bielej alebo čiernej rasy.

Obezita, DM typ 2 a DLP sa v literatúre označujú ako rizikové faktory tzv. **primárnej NASH**. Prehľad rizikových faktorov steatózy je uvedený v **tabulke 1**. **Sekundárnu NASH** môžu spôsobiť mnohé iné vyvolávajúce faktory. Niektoré z nich sú uvedené v **tabulke 2**.

Tab. 1: Prehľad rizikových faktorov steatózy pečene

1. Obezita	
Telesný habitus	Prevalencia pečeňovej steatózy
Normálny	21%
>10% nad ideálnu hmotnosť	75%
Morbídna obezita	100%
- pečeňová steatóza sa vyskytuje u všetkých morbidne obéznych jedincov vrátane detí - pomer obvodu pásu a bokov je spoľahlivým prediktorom pečeňovej steatózy - nekroinflamačná zložka je u 8-20% obéznych pacientov s pečeňovou steatózou	
2. Diabetes mellitus	
- pečeňová steatóza je aspoň u 1/3 pacientov s 2. typom DM - steatóza pečene nie je typickým sprievodným javom u diabetikov 1. typu, a to ani v prípade, že diabetes je nedostatočne metabolicky vyrovnaný	
3. Lipidové abnormality	
- hypertriacylglycerolémia sa vyskytuje ako rizikový faktor pečeňovej steatózy - hypercholesterolémia pravdepodobne nie je samostatným rizikovým faktorom pečeňovej steatózy	
4. Pohlavie, etnická a rasová príslušnosť	
- ženské pohlavie nie je rizikovým faktorom pečeňovej steatózy - častejší výskyt u Hispáncov ako u bielej alebo čiernej rasy	

Tab. 2: Faktory, ktoré sa spájajú so vznikom a rozvojom NASH

Nutričné	Rýchly úbytok telesnej hmotnosti
	Parenterálna výživa
	Kwashiorkor
Lieky	Amiodarón, estrogény
	Metotrexát, chlorochín
	Perhexilín, kortikosteroidy
Metabolické	Wilsonova choroba
	Abetalipoproteinémia
	Hypobetalipoproteinémia
	Lipodystrofia
	Weberova - Christianova choroba
Chirurgické	Resekcia tenkého čreva
	Jejunoileálny bypass
	Jejunokolický bypass
	Gastroplastika
Toxické	Tetrachlórmetán
	Torotrast
Iné	Hepatitída C
	Uhlíkovodíky

Patogenéza NATCHP a NASH

NATCHP sa vyvíja v kontexte mnohých iných patologických stavov, napr. DM typ 2, obezita, DLP, proteínová malnutrícia, totálna parenterálna výživa, hladovanie, užívanie rôznych liekov a pod.

Častá asociácia **obezity, DM 2. typu a dyslipoproteinémie** s pečeňovými ochoreniami vedie k úvahám o úlohe **inzulínovej rezistencie (IR)**, ktorú možno definovať ako subnormálnu biologickú odpoveď na dané množstvo inzulínu. IR je podmienkou pre vznik metabolického syndrómu (MS), patofyziologického mechanizmu, ktorý sa podieľa na vzniku a progresii NATCHP do NASH. V súčasnosti sa NASH považuje za pečeňovú manifestáciu MS (20,21). V patogenéze NATCHP a NASH sa uplatňuje celá paleta cytokínov, ktoré vo všeobecnosti označujeme ako **adipokíny**. Z nich je dokumentovaný účinok **resistínu, adiposínu, adiponektínu, TNF- α a PAI-1**. Osobitnú úlohu zohráva **leptín a leptínová rezistencia**. Leptín považujeme za významný homeostatický humorálny signál vychádzajúci z tukového tkaniva. Vzájomné metabolické vzťahy medzi inzulínom a leptínom sa prekrývajú, pretože existuje **adipopankreatická regulačná os**. Ak je β -bunka pankreasu rezistentná na inhibičný efekt leptínu, pokračuje hypersekrécia inzulínu napriek obezite ako aj hyperleptinémii. **Adipocyty** produkujú rôznych faktorov aktívne zasahujú do procesov IR a teda aj do patogenézy NATCHP a NASH. Zdá sa, že práve adiponektín zohráva v týchto pro-

cesoch kľúčovú úlohu. Vylučovanie adiponektínu je regulované abdominálnym tukovým tkanivom. Medzi vzostupom abdominálnej obezity a plazmatickou koncentráciou adiponektínu je inverzný vzťah.

V patogenéze NATCHP a NASH zohráva dôležitú úlohu metabolizmus **voľných mastných kyselín (VMK)**. Tieto sa môžu v pečeni metabolizovať **esterifikáciou** na triacylglyceroly alebo **oxidáciou** so vznikom energetického substrátu. O tom, ktorá metabolická dráha sa aktuálne uplatní, rozhoduje súčasný metabolický stav organizmu. V dôsledku IR dochádza k akumulácii VMK v pečeni, čo predisponuje k rozvoju **oxidačného stresu** stimuláciou mikrozomálnej lipoperoxidácie. Zároveň sa uplatňuje aj mechanizmus **zvýšenej inzulínémie** s následným poklesom mitochondriálnej β -oxidácie, čo má za následok vzostup koncentrácie VMK v pečenej bunke. Priamy anatomický a funkčný vzťah medzi centrálnym tukovým tkanivom a pečňou zároveň vysvetľuje aj skutočnosť, že VMK sú oveľa rýchlejšie mobilizované z centrálnych, teda viscerálnych, ako z periférnych (subkutánnych) zásob, pretože portálnou cirkuláciou sa dostávajú priamo do pečene (17).

Diskutuje sa aj o úlohe **oxidačného stresu, úlohe endotoxínu, cytochrómu P 450 (CYP 2E1), centrulobulárnej hypoxie, železa, o úlohe mitochondrií**.

Oxidačný stres a jeho produkty aktivujú uvoľňovanie **TNF- α** z pečeňových buniek, Kupfero-

vých buniek a buniek tukového tkaniva. $\text{TNF-}\alpha$ narušuje funkciu mitochondrií, v dôsledku čoho sa znižuje syntéza ATP. Sunyal a spol. zistili pri elektrónovom mikroskopickom vyšetrení závažné morfológické zmeny na mitochondriách. Boli zväčšené (tzv. megamitochondrie), obsahovali kryštalické inklúzie. Tieto zmeny pozoroval len u pacientov s NASH, neboli u pacientov s NATCHP alebo u zdravých dobrovoľníkov.

Endotoxín a ním sprostredkovaná cytokínová odpoveď (interleukín 1, interferón γ , $\text{TNF-}\alpha$) zohráva dôležitú úlohu v patogenéze NASH. $\text{TNF-}\alpha$ je zodpovedný za uvoľňovanie a produkciu ďalších cytokínov, ktoré sa podieľajú na rozvoji zápalovej reakcie a reparačných procesov.

Pri progresii NATCHP do NASH sa diskutovalo o **dvoch metabolických úderoch**, experimentálne práce z ostatného obdobia pripúšťajú aj možnosť **tretieho úderu**.

Prvým úderom je vznik steatózy pečene v dôsledku inzulínovej rezistencie. Tento patologický stav za určitých okolností môže mať dlhodobý stacionárny priebeh, bez ďalších následkov pre organizmus jedinca. Avšak v prípade, že v organizme sú prítomné iné negatívne sa uplatňujúce metabolické pochody (oxidačný stres s lipoperoxidáciou, nadmerná tvorba endotoxínu s cytokínovou odpoveďou), môže sa vo forme **druhého úderu** rozvíjať **nekroinflamačná** odpoveď, ktorá je sprevádzaná aktiváciou procesu **fibrogenézy**. Štádium iniciácie fibrogenézy kontinuálne prechádza do fázy perpetuácie s jej závažnými dôsledkami pre pečeň. Výsledným efektom týchto procesov je NASH. V súčasnosti sa uvažuje o možnosti **tretieho úderu**, ktorý by mohol byť reprezentovaný niektorými cytokínmi, skúma sa úloha leptínu, viď obrázok 1.

Klinický obraz NATCHP a NASH

Klinický obraz býva nevýrazný, pretože pacienti s NATCHP s NASH sú spravidla asymptomatickí. Najčastejšími príznakmi ochorenia sú únava, malátnosť, nevykonnosť, telesná slabosť. Asi $\frac{3}{4}$ pacientov udáva pocit tupého tlaku, resp. tupú bolesť v pravom podrebrí. Zriedkavejšie sa môže vyskytnúť dyspeptický syndróm. Subjektívne ťažkosti pacienta sa spravidla pripisujú sprievodným ochoreniam, ako sú napr. obezita, 2. typ DM, resp. ich komplikáciám. Pri objektívnom vyšetrení môže byť iba zväčšená pečeň, ktorú občas vyšetrujúci lekár u obézneho pa-



Obr. 1: Patogenéza NASH

cienta prehliadne. V pokročilom štádiu NASH, resp. už pri cirhóze pečene sú typické prejavy chronického pečeneového ochorenia. Asi 25% pacientov môže mať splenomegáliu. Podľa klinického priebehu NATCHP klasifikujeme nasledovne (15):

- **nealkoholová steatóza pečene** - bez prejavov progresie či aktivity;
- **chronická NASH** je pomaly progredujúca choroba; predstavuje väčšinu ochorení, nezriedka končiacich pečeneovou cirhózou;
- **subakútna – subfulminantná NASH** - ide o zriedkavú formu, ktorá sa môže vyskytnúť pri rýchlom chudnutí, resp. v prípadoch operačných výkonov zameraných na redukciu hmotnosti (jejunoileálne bypassy). Priebeh ochorenia môže byť fatálny.

Laboratórne vyšetrenia

Nemáme jednoznačné laboratórne biochemické vyšetrenia, pomocou ktorých by sme mohli jednoznačne stanoviť diagnózu NASH. Zvýšená aktivita aminotransferáz je najčastejším patologickým nálezom v rámci skriningového vyšetrenia, ktoré núti klinika myslieť v prípade prítomnosti rizikových faktorov metabolického syndrómu na toto ochorenie. V typických prípadoch môžu dosahovať 3-až 4-násobok fyziologických hodnôt. Vyšetrením aktivity aminotransferáz však nemôžeme rozlíšiť NATCHP od NASH,

pretože neexistuje korelácia medzi hodnotami aminotransferáz a histopatologickým nálezom zisteným pri pečenej biopsii. Hodnoty AST bývajú spravidla nižšie ako ALT. Pomer AST/ALT môže napomôcť rozlíšeniu medzi alkoholovou hepatitídou a NASH. Hodnota ALP môže dosahovať dvojnásobok normy, vyšetrenie nie je však diagnostickým. Podobne ani stanovenie GMT, bilirubinémie, albuminémie a protrombínového času nepredstavuje významný diagnostický prínos. Bežným nálezom je DLP. Častým príznakom bývajú zvýšené hodnoty glykémie nalačno, u časti pacientov zisťujeme poruchu glukózovej tolerancie, resp. 2. typ DM. U pacientov s NASH môžeme zistiť poruchy metabolizmu železa, zvýšenú siderémiu, zvýšené hodnoty sérového feritínu, pokles saturácie transferínu. U každého pacienta s podozrením na NATCHP a NASH musia sa exaktne vylúčiť iné príčiny pečenej choroby, napr. vírusová genéza, autoimunitné ochorenia, metabolicky podmienené stavy, účinky liekov a rôznych faktorov environmentálneho prostredia.

Zobrazovacie techniky

Zobrazovacie techniky používané v súčasnosti nedokážu dostatočne spoľahlivo rozlíšiť NATCHP od NASH.

Pri **ultrasonografickom** vyšetrení zisťujeme obraz tzv. svetlej pečene. Žiaľ, ultrasonografické vyšetrenie nedokáže úplne spoľahlivo rozlíšiť ani množstvo tuku v pečeni, ani prípadnú zápalovú reakciu, resp. prítomnosť fibrózneho tkaniva. Ultrasonografické vyšetrenie pečene má 89–95% senzitivitu a 84–96% špecificitu pre prítomnosť steatózy, avšak pre prítomnosť možnej fibrózy má iba 57–77% senzitivitu a 85–89% špecificitu.

CT vyšetrenie pečene môže byť za určitých okolností diagnostickým prínosom. Denzita pečene sa porovnáva s denzitou sleziny. V prípade NATCHP a NASH je denzita pečene nižšia v porovnaní s denzitou sleziny. CT vyšetrenie však nepovažujeme za metódu na diagnostiku NASH.

Vyšetrením **magnetickou rezonanciou** možno spoľahlivo detekovať pacientov so steatózou pečene. Žiaľ, ani táto metodika nedokáže dostatočne spoľahlivo odhaliť prítomnosť zápalovej zložky alebo fibrózy v pečenej parenchýme.

Rádionuklidové vyšetrenia využívajúce pri zobrazovaní technécium 99 môžu odhaliť lo-

žiskové depozity tukovateného tkaniva, tzv. fokálnu steatózu. Techniky využívajúce vychytávanie xenónu 133 sú vysoko senzitívne, avšak v bežnej klinickej praxi na detekovanie a diagnostikovanie pečenej steatózy sa málo využívajú.

Sľubným prínosom v diagnostike NASH je **tranzičná elastografia**, neinvazívna metóda, ktorá umožňuje stanoviť prítomnosť fibrózy, resp. posúdiť štádium vývoja fibrogenézy v NASH, ako i jeho neinvazívne dynamické sledovanie.

Histológia

NASH sa vo svojom histologickom obraze veľmi podobá alkoholovému poškodeniu pečene. **Steatóza** je najčastejšia a najfrekvencovanejšia abnormalita, **zápalový infiltrát** môže byť minimálny, je však podmienkou pre diagnózu NASH. Prítomné sú **balónové hepatocyty**, **glykogénové jadrá**, **Malloryho telieska**. **Fibróza** je podobne ako v prípade alkoholovej hepatitídy v typických prípadoch situovaná perivenulárne, okolo centrálnej vény. Perisinusoidálne vytvára charakter jemného pletiva, v literatúre označovaného ako „chicken wire appearance“. Jej prítomnosť je prognosticky nepriaznivým prejavom, pretože môže byť znakom budúceho vývoja ochorenia do pečenej cirhózy.

Diagnostika NATCHP a NASH

Diagnostika NATCHP predstavuje celý komplex klinických ako aj laboratórnych postupov. Steatóza pečene je totiž častým nálezom pri početných iných patologických stavoch prebiehajúcich v organizme. V prípade, že u jedinca sú prítomné prejavy metabolického syndrómu, musíme cielene pátrať po možnosti NATCHP resp. NASH.

Po rozbere podrobných **anamnestických údajov** zisťujeme základné antropometrické údaje pacienta (telesná výška, hmotnosť, obvod pásu, obvod bokov, BMI, WHR).

Vykonáme **fyzikálne, hematologické, biochemické a zobrazovacie vyšetrenia**. Biochemické vyšetrenia majú za úlohu potvrdiť poškodenie funkcie pečene, resp. jej jednotlivých štruktúr. V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné vylúčiť inú etiológiu pečenej choroby, napr. chronické vírusové hepatitídy, autoimunitné hepatitídy, metabolicky podmienené choroby pečene a pod.

V odôvodnených prípadoch je potrebné **urobiť histologické vyšetrenie pečene**. Pečeňová biopsia sa aj v súčasnosti považuje za „zlatý štandard“ v diagnostike NASH. Je indikovaná u pacientov, u ktorých sú prítomné jednotlivé komponenty metabolického syndrómu, ktorí majú viac ako 45 rokov a majú patologické hodnoty aminotransferáz. Je to jediný efektívny prostriedok, pomocou ktorého môžeme presne stanoviť prítomnosť steatózy, kvantifikovať množstvo tuku v pečeňových bunkách. Čo je však najdôležitejšie, toto vyšetrenie nám dáva informácie o tom, či je alebo nie je prítomná zápalová reakcia, nekrotické zmeny, či sú prítomné známky fibrózy. Pečeňová biopsia však nenapovie veľa o tom, či v pečeni prebiehajú pro- alebo antifibrogenetické pochody. Tieto sú však z hľadiska prognózy pacienta ako aj z hľadiska liečebnej stratégie rozhodujúce. Pre exaktné sledovanie priebehu ochorenia sú preto nezriedka nutné rebiopsie. Nie je preto prekvapením, že je snaha presnejšie objektivizovať prebiehajúce procesy v pečeni zavedením neinvazívnej diagnostiky, biomarkerov, ktorá by pomerne presne stanovila prírastok, resp. úbytok extracelulárneho matrixu (ECM). Poznatky zo štúdií publikovaných v nedávnej dobe, v ktorých sa hodnotil sérový **laminín**, **kolagén IV**, **kyselina hyaluronová** môžu byť určitým povzbudením (11). Diagnostickým prínosom môže byť stanovenie **prokolagénových peptidov**. V klinickej praxi je najviac skúseností s N terminálnym propeptidom prokolagénu III. Inou skupinou sú enzýmy podieľajúce sa na degradácii ECM tzv. **matrix metaloproteínázy** (MMPs) a ich **tkanivové inhibítory** (TIMPs). MMPs sú zodpovedné za odbúranie ECM, TIMPs ich činnosť inhibujú. V klinickej praxi sa nateraz využíva stanovenie MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 (9). Stanovenie fibrogeneticky pôsobiacich cytokínov, napr. TGF- β , sa v bežnej klinickej praxi nevyužíva.

Liečba NATCHP a NASH

Liečba sa zameriava predovšetkým na ovplyvnenie rizikových faktorov ochorenia, t. j. komponentov metabolického syndrómu (DM 2. typu, obezity a DLP). Zároveň je nutné eliminovanie účinku rôznych hepatotoxicky pôsobiacich látok. Po splnení týchto podmienok prichádza do úvahy liečba samotného ochorenia (2).

Keďže v patogenéze NATCHP a NASH sa významnou mierou uplatňuje inzulínová rezistencia, rozhodujúcim momentom v liečbe je **redukcia telesnej hmotnosti**. Redukčná diéta by mala byť nízkokalorická, ale v zásade vyvážená, s prihliadnutím k proporcionálnemu zastúpeniu jednotlivých základných zložiek. Kalorický príjem obézneho pacienta zameraný na redukciju hmotnosti by nemal byť väčší ako 1 200 kcal/24 hodín. Živočíšne proteíny je potrebné zaistiť v dávke 45 – 100 g/24 hod., cukry v dávke maximálne do 100 g/24 hod., tuky v dávke do 10 g/24 hodín (3). Redukčná diéta musí zároveň zohľadňovať aj pridružené ochorenia, napríklad ochorenie kardiovaskulárneho aparátu, diabetickú nefropatiu atď. Nesmieme však zabúdať na skutočnosť, že hmotnosť pacienta možno znížiť nielen zníženým príjmom potravy, ale aj zvýšenou fyzickou aktivitou. Pokles telesnej hmotnosti by sa mal pohybovať v rozmedzí 0,45 až 0,90 kg/týždeň. Pokles telesnej hmotnosti o 10% môže mať za následok normalizáciu aktivity aminotransferáz. V prípade poklesu telesnej hmotnosti vyššej ako 1,5 kg/ týždeň je jediniec ohrozený vznikom cholelitiázy.

Po vyčerpaní režimových opatrení je nutné začať **farmakoterapiu**.

Fibráty a statíny. Vzhľadom na to, že v patogenéze NATCHP a NASH zohráva dôležitú úlohu dyslipidémia, logicky vzniká predpoklad terapeutického využitia fibrátov resp. statínov. Podávanie klofibrátu gemfibrozilu, resp. simvastatínu, atorvastatínu nemalo jednoznačný efekt. Spravidla došlo k zníženiu aktivity aminotransferáz, nebol však jednoznačne dokumentovaný efekt na proces fibrogenézy, pretože u probandov nebola vykonaná rebiopsia pečene. Dĺžka jednotlivých štúdií bola pomerne krátka. Diskutuje sa aj o kombinovanej aplikácii statínov a fibrátov, relevantné výsledky nateraz nie sú však k dispozícii. Diskutuje sa o možnom hepatotoxickom účinku oboch liekových skupín. Je konsenzus v tom, že u pacientov pri opakovanom a precíznom monitorovaní aktivity aminotransferáz, ostatných parametrov pečeňového a lipidového spektra, je táto liečba pomerne bezpečná a pre pacienta prospešná (6,16).

Cytoprotektívne a antioxidantné látky. V liečbe NATCHP a NASH sa podávala ursodeoxycholová kyselina, betaín, N-acetylcys-

teín, vitamín E, α -tokoferol, silymarín. Dostupné literárne údaje nateraz favorizujú aplikáciu ursodeoxycholovej kyseliny a silymarínu.

Ursodeoxycholová kyselina sa aplikovala v niektorých pilotných štúdiách pacientom v dávke 10 – 15 mg/kg/24 hod. počas 6 – 12 mesiacov. Zistil sa pokles biochemickej aktivity pečeňových testov. Zároveň sa potvrdila aj čiastočná úprava morfológického nálezu na pečeni. Žiaľ, niektoré iné štúdie tieto údaje nepotvrdili. Nezistil sa žiadny rozdiel medzi skupinou liečenou ursodeoxycholovou kyselinou a placebovou skupinou. Ani aplikácia vysokých dávok UDCA (23-28 mg/kg hmotnosti) nemala vplyv na úpravu histologického nálezu na pečeni (5,10,12,13,19).

Silymarín - v súčasnosti sa prehodnocuje vplyv na aktivitu a progresiu NASH. Veľmi perspektívne sa ukazujú dávky silymarínu 700 mg a viac denne.

Kombináciou redukčnej diéty s **orlistatom** po znížení telesnej hmotnosti o viac ako 10% dosiahla sa čiastočná úprava biochemických a histologických nálezov.

Liečba inzulínovej rezistencie. Asociácia medzi IR a rozvojom NASH podporuje úvahy o liečebnom využití **metformínu**. Metformín je antidiabetikum, ktoré znižuje IR, redukuje hyperinzulinémiu, znižuje glykémiu nalačno, dokonca aj u nediabetických jedincov, nevyvo-

láva hypoglykémiu. Vyvoláva miernu redukciu hmotnosti, v prípade redukcie hmotnosti (v dôsledku diétnych opatrení) prispieva k jej udržaniu. Znižuje množstvo tukového tkaniva v brušnej dutine.

Inou liečebnou možnosťou je aplikácia **thiazolidíndiónov**, novej skupiny liekov, ktoré zasahujú do patogenézy IR. Prvým preparátom uvedeným do klinickej praxe bol troglitazón, pôvodne vyvinutý v Japonsku. V USA bol zavedený do klinickej praxe v dávkach 200 – 600 mg/24 hodín. V roku 2000 bol však z liečebného používania vyradený pre zjavnú hepatotoxicitu. Ďalšie deriváty, rosiglitazón a pioglitazón, ktoré boli uvedené do praxe v USA v roku 1999, taktiež vykazujú mierne známky hepatotoxicity. Aplikácia rosiglitazónu viedla k zlepšeniu histologického nálezu NASH. Neovplyvnila však všetky biochemické parametre. Aplikáciou thiazolidíndiónov sa však zvyšuje telesná hmotnosť pacienta, čo z pohľadu MS nie je žiaduce. V písomníctve sa objavujú aj správy o ich nežiaducim účinku na kardiovaskulárny aparát (22).

Potenciálnym možným terapeutickým postupom v budúcnosti by preto mohla byť aplikácia protilátok proti TNF- α , resp. liekov, ktoré jeho aktivitu blokujú (pentoxifylín, anti-TNF- α), sporadicky sa objavujú správy o možnom využití blokátorov pre receptor angiotenzínu II (losartan), ako aj o využití probiotík.

Tab. 3: Prehľad niektorých liečebných možností NASH

Redukcia inzulínovej rezistencie	Redukcia telesnej hmotnosti o 10%
	Zvýšenie fyzickej aktivity
	Nízkotuková diéta
	Orlistat
	Metformín
	Thiazolidíndióny
Zníženie oxidačného stresu	Vitamín E, vitamín C
Protizápalová liečba	Antibiotiká
	Probiotiká, pre-probiotiká
	Anti TNF- α
Cytoprotektíva - hepatiká	UDCA
	Lecitín
	Silymarín
	S-adenosyl methionín
	Selén
Lipotropné látky	Cholín
	Betaín
Hypolipidemická liečba	Statíny
	Fibráty
	Probucol
Iné	Resveratrol

Nerozpoznaná a neliečená NASH môže vyústiť do pečenej cirhózy. Finálnym terapeutickým riešením tohto stavu je **ortotopická transplantácia pečene**. Žiaľ, stále častejšie sa objavujú správy o tom, že v pečeni príjemcu sa po niekoľkých mesiacoch znova objavila NASH, ktorá v ojedinelých prípadoch veľmi rýchlo progredovala, až vyústila znova do cirhózy. Kazuistiky, aj keď zatiaľ len ojedinelé, poukazujú na skutočnosť, že NASH predstavuje systémové multifaktoriálne metabolické ochorenie, v ktorom sa svorne uplatňuje nielen obezita, DM typ 2, DLP, ale aj posttransplantačná aplikácia kortikosteroidov. Prehľad liečebných možností je v tabuľke 3.

Prognóza NATCHP a NASH

Steatóza pečene sa vo všeobecnosti považuje za stav s pomerne priaznivým priebehom, ktorý podstatne nemení ani zdravotný stav pacienta, ani neovplyvňuje dĺžku prežívania. Situácia sa však môže dramaticky zmeniť po jej prechode do NASH. Ochoreniu, ktoré sa pôvodne považovalo za neškodné, sa v súčasnej dobe venuje mimoriadna pozornosť. Z hľadiska hodnotenia priebehu ochorenia ako aj stanovenia prognózy je dôležitá prítomnosť, resp. neprítomnosť fibrózy pri histopatologickom vyšetrení. Angulo a spol. (4) multivariačnou analýzou zistili, že **vek pacienta, obezita a prítomnosť 2. typu DM sú nezávislé rizikové faktory rozvoja pečenej fibrózy**. Vek pacienta je najsignifikantnejším

prediktívnym rizikovým faktorom pre prítomnosť fibrózy. Dixon a Raziu (7,19) odporúčajú v klinickej praxi použiť **HAIR resp. BAAT skóre**. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke 4.

Záver

NATCHP a NASH je systémové metabolické ochorenie, ktoré je samostatnou klinickou jednotkou. Cieľovým orgánom tohto ochorenia je pečeň. Na druhej strane sa všeobecne prijíma názor, že NATCHP/NASH je orgánovým prejavom MS a ukazuje sa, že zohráva v etiopatogenéze MS zásadnú úlohu. Pri vzniku a progresii sa uplatňuje celá plejáda faktorov vonkajšieho a vnútorného prostredia. Ide o všeobecne známe rizikové faktory viacerých ochorení, nielen pečene. Výsledky klinických štúdií ako aj závery rôznych experimentálnych prác nasvedčujú tomu, že oproti pôvodným predpokladom Ludwiga a spol. nepôjde vôbec o zriedkavé, stacionárne a neškodne prebiehajúce ochorenie. V súčasnosti sa 7–14% pečenej transplantácii vykonáva z indikácie kryptogénnej cirhózy, ktorej najčastejšou príčinou je nerozpoznaná a neliečená NASH. Odpoveď na otázku o prevalencii a incidencii NASH, o mechanizmoch, ktoré sa uplatňujú v jej patogenéze, o nových liečebných možnostiach, ako aj o jej skutočnom význame v rozvoji pečenej ochorenia nám dajú prospektívne epidemiologické štúdie, základný laboratórny výskum a rozsiahle klinické štúdie.

Tab. 4: Prediktory nealkoholovej steatohepatitídy a pokročilej fibrózy (7,19)

Dixon a spol.		Raziu a spol.	
HAIR skóre		BAAT skóre	
Hypertenzia	> 140/90 mmHg	BMI	≥ 28
Index IR	> ako 5	Vek	≥ 50 rokov
ALT	> 40 U/l	ALT	≥ dvojnásobok normy
		TAG	≥ 1,7 mmol/l

Vysvetlivky:

ALT - Alanín aminotransferáza, IR - Inzulínová rezistencia, BMI - Body mass index, TAG - Triacylglycerol, HAIR - Hypertension, ALT, Insulin Resistance, BAAT - BMI, Age, ALT, Triglycerides
 $\text{Index IR} = (\log \text{inzulínu}) + (\log \text{glykémie nalačno}) / = 1/\text{QUICKI}$,
 QUICKI - QUantitative Insulin sensitivity Check Index

Hodnotenie:

HAIR skóre: prítomnosť 2 alebo 3 faktorov je prediktorom NASH.
 BAAT skóre: neprítomnosť žiadneho alebo prítomnosť len 1 faktora vylučuje septálnu fibrózu alebo cirhózu.

Literatúra

1. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
2. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: Present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001;21:81-88.
3. Angulo P. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol* 2002;1:12-19.
4. Angulo P, Keach J, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
5. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:37-44.
6. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, et al. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-356.
7. Dixon JB, Bathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
8. Holoman J. Non-alcoholic steatohepatitis: A new old disease. In: Holoman J, Glasa J, (Eds.): *Non-Alcoholic steatohepatitis. Progress in Hepato-Pharmacology* 2001;6:5-12.
9. Holoman J, Glasa J, Galbavy S, et al. Serum markers of liver fibrogenesis and histology findings in patients with chronic liver diseases. *BLL* 2002;102:70-75.
10. Holoman J, Glasa J, Bednarova A, et al. Effect of therapy with ursodeoxycholic acid in patients with non - alcoholic steatohepatitis. A pilot study. In: Holoman J., Glasa J. (Eds.): *Non-Alcoholic steatohepatitis. Progress in Hepato-Pharmacology* 2001;6:51-61.
11. Kupčová V, Valková M, Szantová M. Serum hyaluronic acids as a marker of hepatic fibrosis in patients with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2002;36, suppl. 57.
12. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herman G, et al. High dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double blind, placebo, randomized controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-479.
13. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of randomised trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
15. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
16. Nelson A, Torres D, Morgan A, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomised placebo - controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:990-994.
17. Neuschwander-Tetri BA. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. In: Holomán J, Glasa J. (Eds.): *Non-Alcoholic steatohepatitis. Progress in Hepato-Pharmacology* 2001;6:29-38.
18. Poonawala AQ, Nair AP, Thuuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
19. Ratzliff V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:117-1123.
20. Sanyal AJ, Campbell - Sargent C, Mirshani F, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.
21. Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? *Am J Gastroenterol* 2001;96:274-276.
22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamine E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.

Doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Klinika vnútorného lekárstva II, FNŠP Nové Zámky, Slovenská 11, 940 34 Nové Zámky
tel.: 035 691 2524, e-mail: zima@nspnz.sk

METABOLICKÝ SYNDRÓM A PEČEŇ

Tomáš Koller

V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Nemocnice akad. L. Dérera Univerzitnej nemocnice Bratislava

Súhrn

V súčasnosti máme čoraz viac dôkazov o tom, že okrem tradične uznávaných činiteľov, ktoré poškodzujú pečeň (alkohol, vírusy a pod.), aj prítomnosť metabolického syndrómu vyvoláva lézie v pečeni. Tieto siahajú od jednoduchej steatózy pečene, ktorá sa považuje za benígnu léziu, až po steatohepatitídu, ktorá progreduje do vyšších štádií fibrózy pečene. Každý z komponentov metabolického syndrómu izolovane môže vyvolať poškodenie pečene. Prítomnosťou viacerých týchto komponentov je riziko vzniku poškodenia vyššie a zvyšuje sa stupeň poškodenia. Konečným štádiom poškodenia pečene môže byť cirhóza a chronické zlyhanie pečene ako aj hepatocelulárny karcinóm. V štádiu cirhózy pečene už však nie je možné identifikovať lézie pečene spôsobené metabolickým syndrómom a etiológiu cirhózy preto považujeme za kryptogénnu. Metabolický syndróm je taktiež faktorom, ktorý zhoršuje prognózu alkoholovej choroby pečene a chronickej hepatitídy C. V súčasnosti sme svedkami celosvetovej epidémie metabolického syndrómu a sprievodné poškodenie pečene sa stáva najčastejšie sa vyskytujúcou chorobou pečene. Prítomnosť markerov poškodenia pečene navyše zvyšuje riziko progresie metabolického syndrómu a jeho kardiovaskulárnych komplikácií.

Kľúčové slová

Nealkoholová tuková choroba pečene - steatóza pečene - fibróza pečene - cirhóza pečene - metabolický syndróm

METABOLIC SYNDROME AND THE LIVER

Tomáš Koller

5th Dept of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University and University Hospital, Bratislava

Abstract

We know have increasing evidence that in addition to traditionally recognized factors affecting the liver (alcohol, viruses, etc.), the presence of the metabolic syndrome causes lesions in the liver. These range from simple steatosis, which is considered a benign lesion, to steatohepatitis, which progresses to higher stages of liver fibrosis. Each of the components of the metabolic syndrome in isolation can cause liver damage. The presence of several of these components increases the degree of damage leading potentially to cirrhosis, end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma. At the stage of liver cirrhosis specific liver lesions caused by the metabolic syndrome cannot be identified and the etiology of cirrhosis is therefore considered as cryptogenic. Metabolic syndrome is also a factor that worsens the prognosis of alcoholic liver disease and chronic hepatitis C. We are currently witnessing a worldwide epidemic of the metabolic syndrome and associated liver injury becomes the most prevalent liver disease. In addition, the presence of liver injury markers increases the risk of progression of the metabolic syndrome itself and its cardiovascular complications.

Key words

Non alcoholic fatty liver disease - liver steatosis - liver fibrosis - liver cirrhosis - metabolic syndrome

Úvod

S objavením sa modernej vyspelej spoločnosti došlo prvýkrát v histórii k situácii, že veľká časť jedincov má súčasne dostatok potravy a zároveň málo fyzickej aktivity. Sedavý spôsob života a normálny spôsob stravovania vedú k nepomeru medzi príjmom a výdajom energie. Ľudský organizmus reaguje na tieto zmeny fyziologic-

kými procesmi, ktoré vedú k obezite. Nadmerné tukové zásoby a pretrvávajúci sedavý spôsob života neskôr vedú k patogenetickým procesom. Tieto mechanizmy sa postupne objasňujú a ich spoločným vyústením je vznik inzulínovej rezistencie. Za spoluúčasti genetických faktorov a inzulínovej rezistencie dochádza skôr či neskôr ku vzniku metabolického syndrómu.

Spoločným patogenetickým podkladom metabolického syndrómu je inzulínová rezistencia, ale klinický obraz je zhrnutý do jednotlivých zložiek alebo komponentov metabolického syndrómu. Tie sa dajú ľahko identifikovať klinicky alebo podľa základných laboratórnych parametrov. V roku 2005 Medzinárodná federácia diabetu odporučila nasledovnú definíciu metabolického syndrómu (12):

Centrálna obezita

- obvod pásu u mužov > 94 cm
- u žien > 80 cm

plus akékoľvek dve z nasledujúcich kritérií:

1. glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l alebo prítomnosť diabetu 2. typu
2. tlak krvi $\geq 130/85$ mmHg alebo liečba hypertenzie
3. triacylglyceroly $\geq 1,7$ mmol/l alebo liečba tejto poruchy lipidov
4. HDL cholesterol u mužov < 1,03 mmol/l, u žien < 1,29 mmol/l alebo liečba tejto poruchy lipidov

S rozširujúcimi sa poznatkami o metabolickom syndróme sa ukázalo, že veľmi často sa s obrazom metabolického syndrómu asociuje aj jeho hepatálna manifestácia, nealkoholová tuková choroba pečene (10). V slovenskej populácii sme zistili výskyt aspoň jedného markera poškodenia pečene (elevácia ALT a/alebo GMT a/alebo steatózy pečene na USG) u 41% pacientov s minimálne jedným komponentom metabolického syndrómu (14).

Obezita a poškodenie pečene

Prvé údaje o vzťahu medzi obezitou a poškodením pečene pochádzajú z druhej polovice minulého storočia. Podľa vtedajších údajov viac ako 80% obéznych pacientov malo steatózu pečene, pričom zápalový infiltrát v portálnych priestoroch a fibróza boli prítomné asi u 30% pacientov a asymptomatická cirhóza u 3-10%. Obezita bola nezávislým rizikovým faktorom vývoja fibrózy pečene.

So zavedením chirurgickej liečby obezity laparoskopickou technikou sa objavili práce, ktoré analyzovali bioptické vzorky pečene odobraté počas týchto výkonov u morbidne obéznych pacientov (5). Z ich záverov jasne vyplýva podobné zistenie, že viac ako 2/3 pacientov mali steatózu pečene a približne 15-30% pacientov má steatohepatitídu alebo pokročilú fibrózu pečene. Dokonca asymptomatická cirhóza pečene

bola prítomná u 2-11% obéznych pacientov. Faktory, ktoré boli identifikované ako nezávislé prediktory fibrózy u týchto pacientov, sú prakticky buď markermi prebiehajúceho poškodenia pečene (elevácia alanínaminotransferázy, ALT), alebo len ďalšími komponentami metabolického syndrómu (hypertenzia, hypertriglyceridémia).

Na druhej strane, série pacientov s obezitou tiež ukázali, že nie všetci obézni pacienti majú rovnaké riziko. Pri 1% zvýšení podkožného tuku dochádza ku 22% zvýšeniu obsahu tuku v pečeni, ale pri 1% zvýšení intraabdominálneho tuku sa obsah tuku v pečeni zvýši až o 104%. Presnejším ukazovateľom rizika metabolického syndrómu u obéznych pacientov je teda obvod pásu, tak ako je zadefinovaný v kritériách pre metabolický syndróm (20).

V našej populácii sme u pacientov s BMI nad 25 zistili steatózu pečene na USG u 45,68% pacientov, zvýšené GMT u 31,74% pacientov a zvýšené ALT u 13,6% pacientov (14).

Diabetes mellitus 2. typu a poškodenie pečene

Prevalencia diabetes mellitus v populácii vyspelých krajín neustále stúpa. Podľa údajov z databázy NHANES III v Spojených štátoch je prevalencia diagnostikovaného a nediagnostikovaného diabetu podľa WHO kritérií spolu takmer 14,3% americkej populácie nad 20 rokov v porovnaní s 11,4% z konca 70 rokov (15). Vzťah medzi diabetom a steatózou pečene sa v literatúre objavuje už niekoľko desaťročí pod rôznymi názvami ako „nealkoholová diabetická cirhóza“ alebo „diabetická hepatitída“. Spektrum postihnutia pečene siaha od asymptomatickej elevácie hepatálnych testov, cez steatózu pečene až po pokročilú fibrózu, cirhózu a hepatocelulárny karcinóm. Navyše, diabetici so steatózou pečene majú signifikantne častejší výskyt ischemickej choroby srdca, náhlejšieho cievneho mozgovej príhody a periférnych cievnych ochorení v porovnaní s diabetikmi bez steatózy (23).

Sledovaním vzťahu medzi výskytom diabetu a eleváciou aminotransferáz u zdravých mladých mužov (19) s poruchou glukózovej tolerancie, poruchou glukózy nalačno resp. novodiagnostikovaným diabetom sa zistilo, že prítomnosť diabetu a poruchy glukózovej tolerancie bola signifikantne asociovaná s eleváciou ALT a GMT (gamaglutamyltransferázou). Elevácia ALT a GMT je nezávisle od obezity asociovaná s prítomnosťou poruchy glukózovej tolerancie. Jej prevalencia v absolútnych číslach je u pacientov s poruchou glukózovej tolerancie 7,7% v porovnaní s 3,5% v zdravej populácii.

Sledovaním populácie diabetikov 2. typu sa zistilo, že ultrasonograficky má známky steatózy pečene približne polovica z nich (8). Histologické vyšetrenie pečene diabetikov ukázalo, že známky čistej steatózy pečene malo cca 12% a vyše 87% malo už histologické známky steatohepatitídy. Znaky fibrózy pečene malo 21% pacientov (11). Naše sledovanie slovenskej populácie potvrdilo, že takmer 50% pacientov s DM 2. typu má prítomné znaky poškodenia pečene (14).

Vzťah medzi diabetom, cirhózou pečene a hepatocelulárnym karcinómom je dobre zdokumentovaný aj pri dlhodobom sledovaní. Podľa Verona Diabetes Study (4), ktorá zahŕňala sledovanie 7148 diabetikov 2. typu počas 5 rokov, sa analýzou príčiny smrti zistilo, že diabetici 2. typu v porovnaní s nediabetickou populáciou majú viac ako 2,5-násobné riziko smrti na cirhózu pečene. Taktiež relatívne riziko úmrtia na hepatocelulárny karcinóm bolo u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi 1,8-násobné.

Z uvedeného teda jednoznačne vyplýva zvýšené relatívne riziko chorôb pečene u diabetikov. O absolútnych rizikách úmrtia diabetikov na cirhózu pečene nie je dostatočné množstvo údajov, ale už dnes je zrejmé, že 5-10% z nich zomiera na komplikácie cirhózy pečene alebo na hepatocelulárny karcinóm. Vzhľadom na rastúcu prevalenciu diabetu sa ukazuje, že diabetici budú v budúcnosti najpočetnejšou skupinou hepatologických pacientov.

Artériová hypertenzia a poškodenie pečene

Poškodenie pečene pri hypertenzii nie je v súčasnosti ešte plne preskúmané. V nedávnej práci autori skúmali 55 hypertenzných pacientov bez diabetu, bez obezity a bez konzumácie alkoholu (6) a zistili, že hypertonici majú signifikantne vyššiu prevalenciu steatózy pečene pri USG vyšetrení ako aj zvýšený index inzulínovej rezistencie (2,25 vs. 1,56) a tendenciu k vyššiemu BMI (24,9 vs. 24). V multivariačnej analýze boli inzulínová rezistencia a BMI nezávisle spojené so steatózou pečene. Naopak, inzulínová rezistencia bola signifikantne spojená s aktivitou ALT, s prítomnosťou artériovej hypertenzie a s BMI. Zvýšená prevalencia steatózy pečene u inak zdravých hypertonikov s normálnymi hepatálnymi testami sa zdá byť priamo závislá od zvýšenej telesnej hmotnosti a od zvýšenej rezistencie na inzulín. V novších prácach sa zistilo, že steatóza pečene u pacientov s hypertenziou je častejšie asocio-

vaná s diastolickou dysfunkciou ľavej komory a s endoteliálnou dysfunkciou (7).

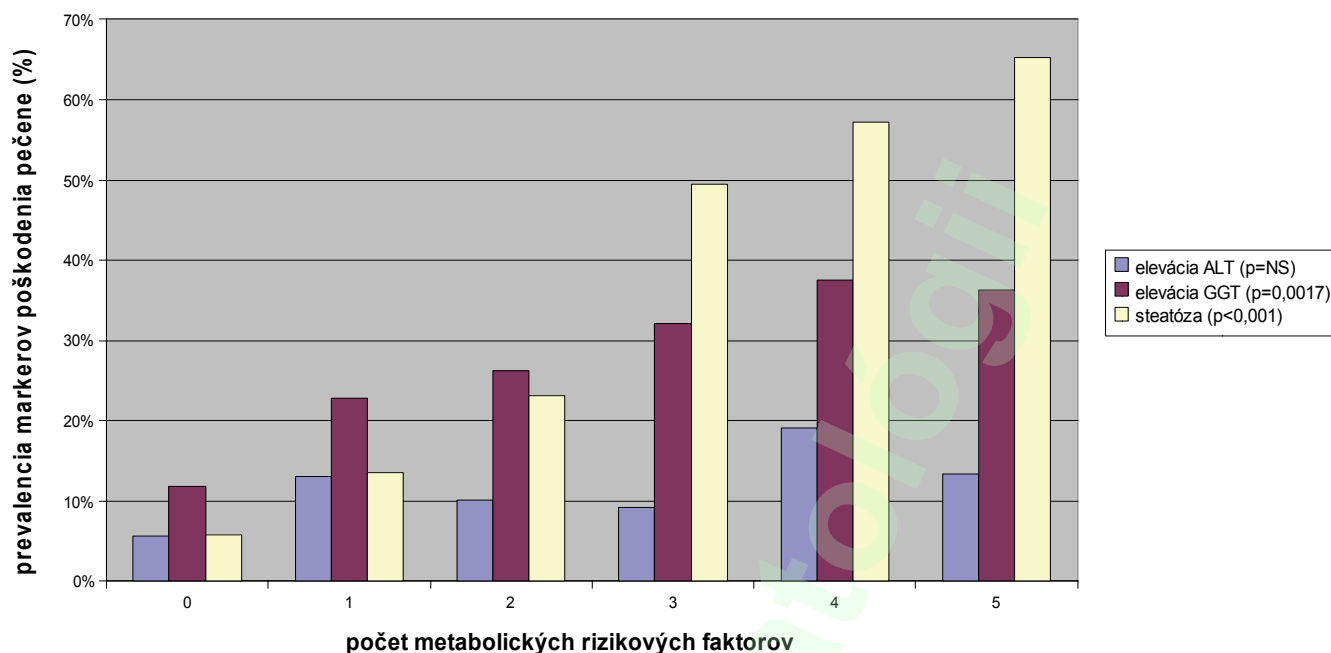
Hyperlipidémia a poškodenie pečene

Vzhľadom na centrálnu úlohu pečene pri metabolizme exogénnych a endogénnych lipidov nie je prekvapujúce, že hyperlipidémia je ďalším rizikovým faktorom vzniku steatózy pečene. USG vyšetrením bola dokázaná steatóza pečene u cca polovice pacientov s hyperlipidémiou. V tomto zmysle sa zdá rizikovejšia skôr hypertriglyceridémia, menej zmiešaná hyperlipidémia a najmenej izolovaná hypercholesterolémia. Nezávislými prediktormi prítomnosti steatózy pečene boli hladina AST, hyperglykémia, vek, hypertriglyceridémia a diabetes (3). Hypertriglyceridémia je teda akceptovaným faktorom, ktorý nezávisle zvyšuje riziko vzniku steatózy pečene.

Metabolický syndróm a markery poškodenia pečene

V slovenskej populácii sme na súbore 482 pacientov s vylúčením iných chorôb pečene zistili, že pri zvyšujúcom sa počte metabolických rizikových faktorov dochádza aj ku zvyšovaniu prevalence markerov poškodenia pečene (viď Graf 1). Prevalencia bola štatisticky významne vyššia u pacientov s 3 a viac komponentmi v porovnaní s kontrolami pri sérovom GMT a USG znakoch steatózy pečene (14).

V poslednom období sa objavujú dôkazy o tom, že markery poškodenia pečene nie sú len sprievodným znakom metabolického syndrómu, ale mohli by byť jeho citlivým skorým ukazovateľom. Podľa výsledkov sledovania francúzskej kohorty DESIR (1656 mužov a 1889 žien) bola aktivita ALT pri vstupe signifikantne asociovaná s objavením sa metabolického syndrómu do troch rokov. U žien bola táto asociácia zistená aj s aktivitou GMT (2). Dokonca aj vyššie hodnoty ALT ešte v rámci normálnych hodnôt (porovnaním extrémnych kvartilov) znamenajú pre pacientov 2,72-násobné riziko vzniku diabetu 2. typu podľa 5 ročnej prospektívnej štúdie u 3500 starších mužov z Veľkej Británie (24). Údaje z Framinghamskej štúdie na 3451 sledovaných osobách počas 19 rokov potvrdzujú, že vyššia aktivita GMT (horný kvartil) pri vstupe do štúdie bola signifikantným prediktorom vzniku metabolického syndrómu a zvyšovala riziko kardiovaskulárnych chorôb o 67% a aj smrti (16). Vyššia aktivita GMT aj v rámci normálnych hodnôt je asociovaná s vyšším rizikom vzniku diabetu 2. typu, odds ratio = 3,68 aj po korekcii



Graf 1: Prevalencia markerov poškodenia pečene v závislosti od počtu metabolických rizikových faktorov (test chi-kvadrát pre trend) (14)

na inzulínovú rezistenciu (13). Aktivita GMT je teda asociovaná s objavením sa metabolického syndrómu a diabetu 2. typu. V literatúre existuje aj množstvo dôkazov o tom, že pacienti so steatózou pečene zistenou USG vyšetrením majú kompletnejší obraz metabolického syndrómu a vyššie hladiny vysoko senzitivného C reaktívneho proteínu, citlivého markera kardiovaskulárneho rizika (9,23). V práci sledujúcej 1637 japonských mužov bolo kardiovaskulárne riziko dokonca ešte tesnejšie asociované so steatózou pečene nad rámec ostatných metabolických rizikových faktorov (9).

Metabolický syndróm a histologické zmeny v pečeni

Ak vychádzame z predpokladu, že metabolický syndróm poškodzuje pečeň, tak potom musí platiť, že čím je úplnejší a pokročilejší jeho obraz, tým je aj vyšší stupeň poškodenia pečene. Histologická štúdia vyše 550 pacientov s morbidnou obezitou a metabolickým syndrómom potvrdila, že existuje aditívny vzťah medzi poškodením pečene a komponentmi MS. V podskupine žien sa zistil exponenciálny nárast rizika steatózy pečene s pribúdajúcimi komponentmi metabolického syndrómu (17).

V súbore pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene bez prítomnosti diabetu bola u 163 pacientov vykonaná biopsia pečene. Z nich malo 73,6% známky steatohepatitídy

dy a 26,4% čistú steatózu pečene (18). Pacienti so steatohepatitídou mali pokročilejšie metabolické poruchy a vyššiu prevalenciu kritérií pre metabolický syndróm v porovnaní s pacientmi s čistou steatózou pečene. Pravdepodobnosť prítomnosti steatohepatitídy bola u pacientov s metabolickým syndrómom 3,2-násobne vyššia aj po korekcii na pohlavie, vek a BMI. Pravdepodobnosť pokročilej fibrózy pečene 3. a 4. stupňa bola 3,5-násobná. Tieto údaje potvrdzujú, že aj bez manifestného diabetu existuje silný vzťah medzi poškodením pečene a súčasným výskytom viacerých komponentov MS. Naviac potvrdili, že MS je významným faktorom, ktorý by mohol ovplyvňovať progresiu čistej steatózy pečene, ktorá je považovaná za benígny nález, do progresívneho poškodenia pečene.

Metabolický syndróm a kryptogénna cirhóza

U časti pacientov s cirhózou pečene resp. s hepatocelulárnym karcinómom sa napriek intenzívnemu pátraniu nezistí etiológia poškodenia pečene. Viacerí autori si všimli, že u pacientov s kryptogénnou cirhózou pečene je v podstatnej miere prítomná obezita. Sledovaním skupiny pacientov s kryptogénnou cirhózou s hepatocelulárnym karcinómom sa zistilo, že 50% z nich malo obezitu a 56% diabetes (1). V porovnaní s pacientmi s hepatocelulárnym karcinómom a vírusovou a alkoholovou cirhózou pečene malo

obezitu a diabetes len 11 až 17% pacientov. Obezita a diabetes sa teda javia ako dôležité rizikové faktory vzniku kryptogénnej cirhózy u pacientov s HCC. Mechanizmus tohto poškodenia však nie je objasnený. Do úvahy prichádza buď priama súvislosť medzi diabetom a hepatálnou karcinogénou alebo poškodenie v chronologickej postupnosti steatóza-steatohepatitída-cirhóza-HCC. V skupine pacientov s kryptogénnou cirhózou bol v porovnaní s pacientmi s cirhózou C a PBC signifikantne častejší prítomný diabetes a obezita. Na druhej strane bola prevalencia diabetu a obezity rovnako vysoká ako v skupine pacientov s dokázanou nealkoholovou steatohepatitídou (21). V súčasnosti sa preto predpokladá, že nealkoholová steatohepatitída hrá významnú, aj keď doposiaľ nerozpoznanú rolu u pacientov s kryptogénnou cirhózou pečene. Jedná sa najmä o skupinu starších obéznych žien s diabetom 2. typu. V štádiu cirhózy pečene môžu histologické známky steatózy resp. steatohepatitídy už chýbať.

Obezita, diabetes 2. typu a ostatné choroby pečene

Obezita je rizikovým faktorom progresie alkoholovej choroby pečene v každom z jej štádií – steatózy, alkoholovej hepatitídy a cirhózy. U konzumentov alkoholu nad 50 g denne bolo relatívne riziko steatózy pečene 2,5-násobné u pacientov s BMI >25 a pacientok s BMI >27. Nadvätnosť bola jediným nezávislým rizikovým faktorom steatózy. Podobne nadvätnosť zvyšovala riziko alkoholovej hepatitídy na trojnásobok a cirhózy pečene (kompenzovanej aj dekompenzovanej) na dvojnásobok. Faktory, ktoré boli nezávisle spojené s progresiou fibrózy boli vek, BMI, ženské pohlavie, hladina glykémie nalačno a ukladanie železa (22). Steatózu pečene môžeme pozorovať asi u polovice pacientov s chronickou hepatitídou C. Podobne je aj počet diabetikov medzi pacientmi s chronickou hepatitídou C vyšší ako v bežnej populácii. Nadvätnosť je najsilnejším faktorom, ktorý je asociovaný so steatózou pečene u pacientov s hepatitídou C. Naviac sa predpokladá, že steatóza pečene by mohla hrať dôležitú rolu aj v patogenéze progresie fibrózy pečene v priebehu chronickej hepatitídy C. V mnohých prospektívnych sledovaniach pacientov s chronickou hepatitídou C bola zistená priama súvislosť medzi BMI a rýchlosťou progresie fibrózy.

U pacientov s normálnou aktivitou aminotransferáz a chronickou hepatitídou C bol BMI >30 jediným prediktívnym faktorom fibrózy pečene v univariantnej analýze. Prítomnosť obezity je taktiež faktorom pozitívne asociovaným so zlyhaním terapie hepatitídy C interferénom a ribavirínom (22).

Záver

Inzulínová rezistencia s klinickým obrazom metabolického syndrómu vyvoláva lézie pečene, ktoré sú v súčasnosti celosvetovo najčastejšie sa objavujúcou chorobou pečene. Histologické zmeny v pečeni siahajú od jednoduchej steatózy pečene, ktorá je považovaná za benígnu léziu, až po steatohepatitídu, ktorá progreduje do vyšších štádií fibrózy pečene. Každý z komponentov metabolického syndrómu izolovane môže vyvolať poškodenie pečene, ale prakticky sa takmer vždy vyskytuje viac komponentov súčasne. Prítomnosťou viacerých týchto komponentov sa zvyšuje stupeň poškodenia. Konečným štádiom poškodenia pečene môže byť cirhóza a chronické zlyhanie pečene ako aj hepatocelulárny karcinóm. V štádiu cirhózy pečene už však nie je možné identifikovať lézie pečene spôsobené metabolickým syndrómom a etiológiu cirhózy preto považujeme za kryptogénnu. Metabolický syndróm je taktiež faktorom, ktorý zhoršuje prognózu alkoholovej choroby pečene a chronickej hepatitídy C. Markery poškodenia pečene pri metabolickom syndróme sa v súčasnosti ukazujú ako nezávislí prediktori objavenia sa kardiovaskulárnych komplikácií metabolického syndrómu.

Literatúra

- AGA technical review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
- Andre P, Balkau B, Vol S, Charles MA, Eschwege E; DESIR Study Group. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome. (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort. *Diabetes Care* 2007;30:2355-61.
- Assy A, Kaita K, Mymin D. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;10:1929-34.
- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-761.
- Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, et al. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2002;12:802-4.
- Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004;7:923-4.
- Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, Ermani M, Catena C, Soardo G, Di Piazza L, Bernardi S, Bertolotto M, Pinamonti B, Fabris B, Sechi LA. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):646-53.
- Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N, Madan A, Amarapurkar A, Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:854-8.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-84.
- Hůlek P, Dresslerová I. Metabolic syndrome and the liver (NAFLD/NASH). *Vnitr Lek* 2009;55(7-8):646-9.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and Insulin Resistance: Insulin Hypersecretion and Specific Association With the Insulin resistance Syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-378.
- IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005, International Diabetes Federation, www.idf.org
- Kang YH, Min HK, Son SM, Kim IJ, Kim YK. The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:306-13.
- Koller T, Kollerová J, Hlavatý T, Huorka M, Payer J. Prevalence of liver disease markers among patients with metabolic risk factors. *Vnitr Lek* 2010;56:183-9.
- Krahulec B. Obezita a niektoré faktory prostatickej choroby. *Cardiol* 2005;14(4):161-165.
- Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-33.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver Pathology and the Metabolic syndrome X in Severe Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;5:1513-1517.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis and the Metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
- Miyake Z, Eguchi H, Shinchi K, et al. Glucose intolerance and serum aminotransferase activities in Japanese men. *J Hepatol* 2003;38:18-23.
- Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(26):3540-3553.
- Ratzliff V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
- Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-8.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-21.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005;28:2913-8.

MUDr. Tomáš Koller, PhD.

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

WILSONOVA CHOROBA

Viera Kupčová

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

Súhrn

Wilsonova choroba je vrodené ochorenie s autozomálne recesívnym typom dedičnosti, vedúce k akumulácii medi v tkanivách, predovšetkým v pečeni a mozgu. Genetický defekt je v géne kódujúcom ATP-ázu typu P (ATP 7B). Je známych vyše 500 mutácií, ktoré spôsobujú Wilsonovu chorobu. V strednej Európe je najčastejšou mutáciou H1069Q (His1069Gln). Pečeňová forma Wilsonovej choroby sa manifestuje ako akútna alebo chronická hepatitída, steatóza alebo cirhóza. Neurologická forma sa prejaví najčastejšie po druhej dekáde poruchami motoriky (tras, poruchy reči a písma), ktoré môžu progredovať do ťažkého extrapyramídového syndrómu s trasom a rigiditou, dysartriou, dysfágiou a svalovými kontraktúrami. Diagnózu možno stanoviť na základe klinických a laboratórnych vyšetrení (neurologické prejavy, pečeňová lézia, nízky ceruloplazmín, sérová meď, vyššia hodnota voľnej medi v sére, vysoký odpad medi do moču, prítomnosť Kayserovho-Fleischerovho prstenca). Potvrdenie diagnózy prinesie vyšetrenie medi v sušine pečeňového tkaniva z pečeňovej biopsie, či genetické vyšetrenie. Liečba je založená buď na odstránení medi z organizmu chelatačnými látkami, ktoré sa vylučujú do moču (penicilamín, trientin), alebo na obmedzení vstrebávania medi z čreva a znížení toxicity medi (zinok, amónium-tetrathiomolybdén). Najčastejšie sa používa penicilamín alebo zinok. Pečeňová transplantácia je indikovaná u pacientov s fulminantným zlyhaním alebo s dekompenzovanou pečeňovou cirhózou.

Kľúčové slová

Wilsonova choroba - ceruloplazmín - meď - P-typ ATPázy - ATP7B - Kayserov-Fleischerov prstenec

WILSON DISEASE

Viera Kupčová

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

Abstract

Wilson disease is a congenital disease with autosomal-recessive type of inheritance with accumulation of copper in tissues, dominantly inside the liver and brain. Genetical defect is in gene, which is coding ATP-ase type P (ATP 7B). It is known more than 500 mutations, which result in Wilson disease. In middle Europe is most frequent mutation H1069Q (His1069Gln). The hepatic form of Wilson disease may be manifested as acute or chronic hepatitis, steatosis or cirrhosis. The neurologic form is manifested most often after second decade as motoric disturbance (tremor, storage of speech and writing), which may have progression to severe extrapyramidal syndrome with tremor and rigidity, with dysarthria, dysphagia and contractures of muscles. The diagnosis can be determined on the basis of clinical and laboratory findings (neurological symptoms, hepatic lesion, decreased level of ceruloplasmine, copper in serum, elevated value of free copper in serum, high copper in urine, finding of Kayser-Fleischer ring). Confirmation of the diagnosis brings investigation of copper in liver tissue from liver biopsy, or genetical investigation. Treatment is based on the elimination of copper from organism by chelating agents, which are excreted into urine (penicillamine, trientine), or on the restriction of copper resorption from the bowel and reduction of its toxicity (zinc, ammonium-tetrathiomolybden). Most often is used penicillamine or zinc. Liver transplantation is indicated for patients with fulminant failure and decompensated liver cirrhosis.

Key words

Wilson disease - ceruloplasmine - copper - P-typ ATPase - ATP7B - Kayser-Fleischer ring

Úvod

Wilsonova choroba predstavuje jedno z najvýznamnejších geneticky podmienených pečeňových ochorení s poruchou metabolizmu medi. Je to autozomálne recesívne dedičné ochorenie spôsobené deficitom med' transportujúcej ATPázy (ATP 7B), ktoré vedie ku kumulácii medi v orgánoch, predovšetkým v pečeni a mozgu. Ochorenie je spôsobené mutáciou v géne, kódujúcom tento med' transportujúci P-typ ATPázy. Deficit med' transportujúcej ATPázy (ATP 7B) vedie k poruche exkrécie medi do žlče a k inkorporácii medi v pečeni, mozgu i v ďalších orgánoch (33).

Inou geneticky podmienenou chorobou súvisiacou s poruchou metabolizmu medi je Menkesova choroba (Menke's kinky-hair syndrom). Je to na chromozóm X viazaná choroba spojená s veľmi podobným genetickým defektom chromozómu ako pri Wilsonovej chorobe - defektom ATP-ázy 7A. Gén je z 62% identický s génom pre Wilsonovu chorobu. Defekt vedie k poruche predovšetkým na elastickej lamine artérií a spôsobuje progresívnu mozgovú degeneráciu, zmeny na skelete a vlasoch. Neliečené ochorenie je fatálne do tretieho roku veku dieťaťa (25,33).

Ďalším ochorením úzko súvisiacim s metabolizmom medi je cirhóza indických detí (childhood cirrhosis), kde je prítomná kombinácia genetického faktora s nadmerným príivodom medi v diéte (25).

Wilsonova choroba sa vyskytuje na celom svete, ale najčastejšie u Židov pochádzajúcich z východnej Európy, u Arabov, Talianov, Japoncov, Číňanov, Indov a ďalších komunít s vysokým počtom príbuzenských sobášov. Prevalencia ochorenia sa udáva najčastejšie 1 : 25 000-30 000, výskyt heterozygotných nosičov génu je 1/90 obyvateľov (33,25).

História Wilsonovej choroby

Wilsonovu chorobu popísal ako prvý neurológ Samuel Kinnier Wilson v r. 1912 v článku „Progresívna lentikulárna degenerácia: familiárne nervové ochorenie spojené s pečeňovou cirhózou“ v časopise Brain. S. K. Wilson popísal ochorenie ako progredujúce familiárne ochorenie postihujúce centrálny nervový systém a pečeň, ktoré je neliečiteľné a vedie k smrti do piatich rokov od klinickej manifestácie ochorenia (29). Ešte predtým (v r. 1902) pozoroval Kayser a potom Fleischer (v r. 1903) prstenec na rohovke, ktorý neskôr Wilson zaradil medzi základné znaky ochorenia. Nález zníženej hladiny ceruloplazmínu v sére Scheinbergom a Gitlinom v roku 1952 zname-

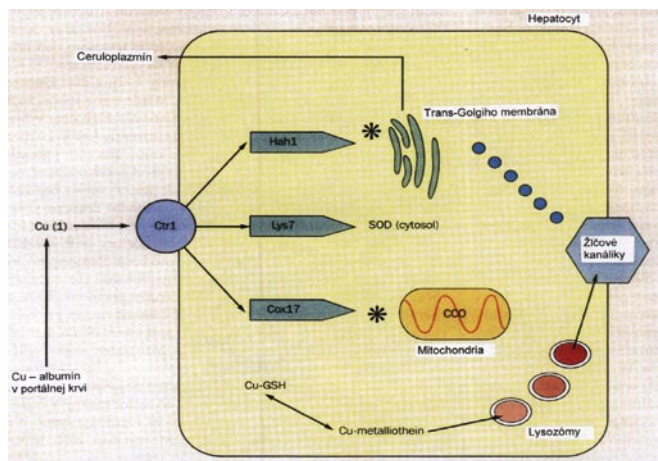
nal významný pokrok v diagnostike Wilsonovej choroby. Avšak až zavedenie penicilamínu do liečby Wilsonovej choroby Walshom (v r. 1956) urobilo zásadný obrat v prognóze tohto ochorenia. Neskôr, v roku 1993 sa dvom skupinám autorov podarilo identifikovať gén pre Wilsonovu chorobu ako gén pre ATP-ázu 7B (33,25).

Etiopatogenéza

Normálny denný príjem medi v strave je 4 mg, z toho 2 mg sú absorbované a vylučujú sa do žlče, čím sa udržiava rovnováha medi v organizme. U pacientov s Wilsonovou chorobou sa môže vylúčiť do žlče len 0,2-0,4 mg a močom je vylúčený 1 mg; výsledkom je pozitívna bilancia medi (33,25,30). U postihnutých jedincov je sérová hladina medi takmer vždy znížená. Množstvo ceruloplazmínu, α -2-globulínu - zodpovedného za transport medi v plazme - je redukované. Exkrécia medi močom je zvýšená (33).

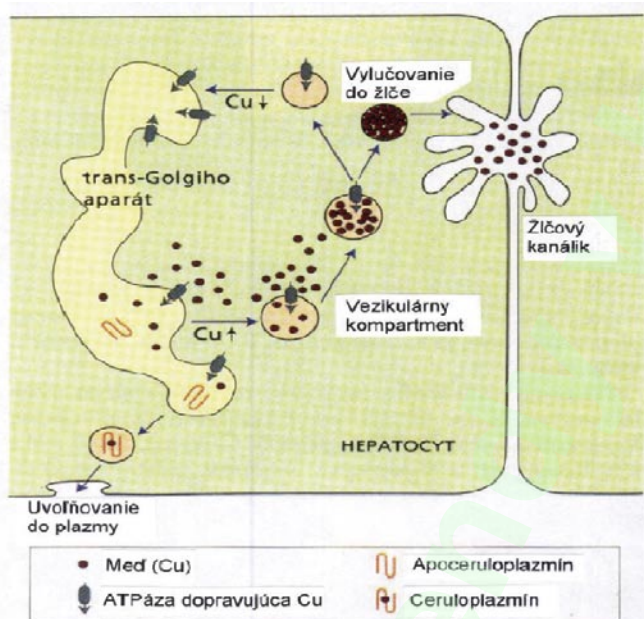
V patogenéze ochorenia sa kombinujú dva faktory: genetický defekt a faktor vonkajšieho prostredia - med'. Med' je dôležitý prvok, ktorý zohráva významnú úlohu pri viacerých metabolických chorobách. Deficit medi v diéte spôsobuje predovšetkým u novorodenca a malých detí významné poruchy v krvotvorbe - sideropenickú anémiu, neutropéniu, demineralizáciu skeletu a pod.

Deficit med' transportujúcej ATP-ázy spôsobí poruchu exkrécie medi do žlče a jej hromadenie v mozgu, pečeni, ale aj rade ďalších orgánov (29). Výsledky ukazujú, že proteín Wilsonovej choroby sa prevažne nachádza na membránach trans-Golgiho systému, do ktorého transportuje med', ktorá je zabudovávaná do ceruloplazmínu (32,33,29) (obr. 1). S rastúcou koncentráciou medi v cytoplazme a trans-Golgiho systéme dochádza k zmene v distribúcii proteínu Wilsonovej choroby do vezikúl v blízkosti biliárnej kanalikulárnej membrány (32,33) (obr. 2). Mutácia génu Wilsonovej choroby je spojená s poruchou transportu medi do trans-Golgiho aparátu a do žlčových kanálikov (32,33,29) (obr. 3, obr. 4). Klesá vylučovanie medi do žlče, plazmatické hladiny ceruloplazmínu a medi sú nízke a med' sa hromadí v hepatocytoch (8,29) (obr. 5, obr. 6). Koncentrácia medi je zvlášť vysoká v mitochondriách. Funkcia mitochondriálnych enzýmov v pečeni u pacientov s fulminantnou Wilsonovou chorobou je významne znížená v porovnaní s terminálnymi fázami hepatálneho zlyhania z iných príčin (33,25,30). U chorých s Wilsonovou chorobou vedie znížené vylučovanie medi do žlče k dosiahnutiu toxických hladín medi v pečeni a ďalších tkanivách.

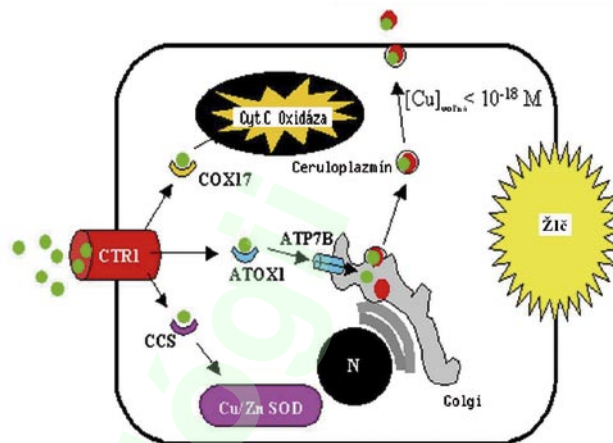


Obr. 1: Funkcie medi a možnosti jej metabolizmu.

Meď je vysoko reaktívny ión, potrebný pre syntézu cytochróm C oxidázy (CCO), superoxiddizmutázy (SOD), lysyl oxidázy, ceruloplazmínu atď. Ak nie je viazaná na špecifické proteíny, je schopná katalyzovať poškodenie sprostredkované voľnými kysíkovými radikálmi. Prostredníctvom rôznych prenášačov (napr. Hah1) sa meď dostáva k proteínu Wilsonovej choroby v trans-Golgiho membráne, je viazaná s apoceruloplazmínom a sekretovaná do plazmy alebo transportovaná ku kanalikulárnej membráne a exkretovaná do žlče. Glutathión (Cu-GSH) a metalothioneín viažu meď v cytosole a následne sa meď dostáva aj do lyzozómov (33)



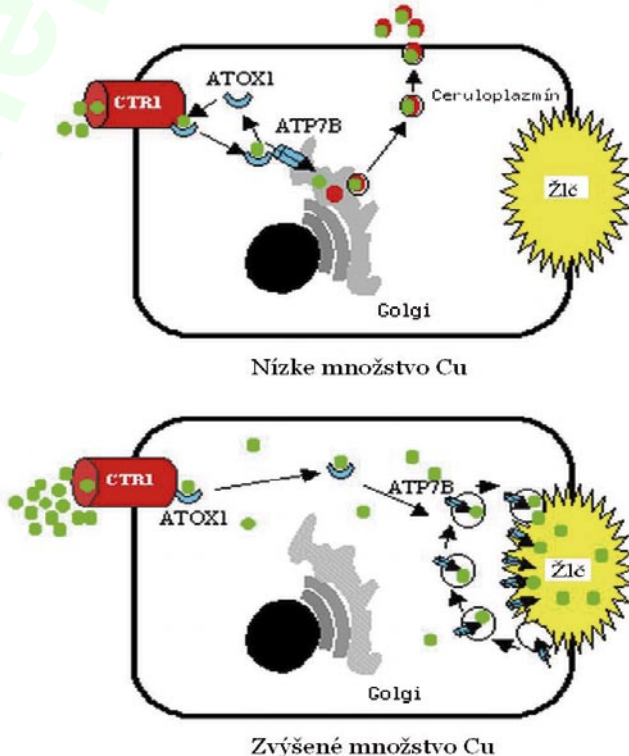
Obr. 2: Funkcie proteínu Wilsonovej choroby v hepatocyte. Pri rovnovážnom stave v metabolizme medi je meď transportujúca ATPáza - proteín Wilsonovej choroby - umiestnená prevažne na membráne trans-Golgiho aparátu a dodáva meď potrebnú pre inkorporáciu do ceruloplazmínu aj meď určenú k exkrécii. Pokiaľ intracelulárne koncentrácie medi stúpajú, dochádza k redistribúcii meď transportujúceho proteínu do vezikúl v blízkosti žľových kanálikov, čo uľahčuje exkréciu medi do žlče (32)



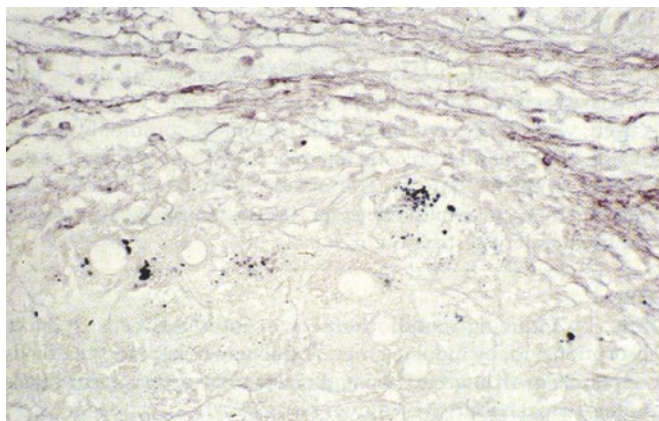
Obr. 3: Metabolizmus medi v hepatocyte za fyziologických podmienok.

Membránový transportér CTR1 viaže meď a 3 špecifické prenášače (COX17, ATOX1, CCS) sú zodpovedné za zabudovanie medi do enzýmov a bunkového kompartmentu. COX17 prenáša meď do cytochróm C-oxidázy (CytC oxidáza), CCS umožňuje zabudovanie medi do Cu/Zn-superoxiddizmutázy (Cu/Zn SOD) a ATOX1 transportuje meď k membráne trans-Golgiho aparátu.

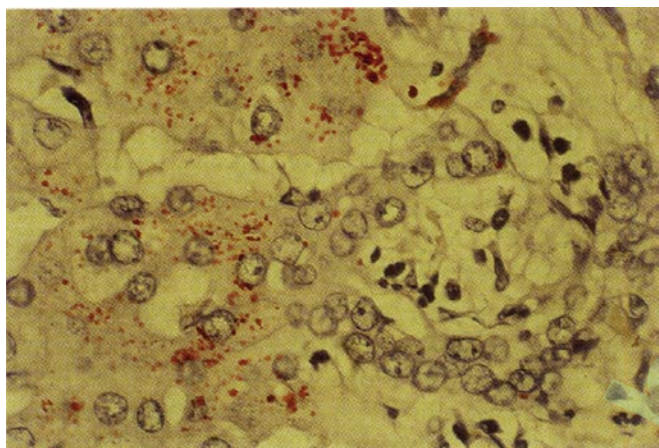
ATOX1 sa viaže na meď-transportujúcu ATP-ázu (ATP 7b) - proteín Wilsonovej choroby - v trans-Golgiho aparáte, kde dochádza k väzbe medi na apoceruloplazmín, ktorý je potom exocytózou vylúčený do krvi (32)



Obr. 4: Porovnanie metabolizmu medi v hepatocyte pri nízkom a zvýšenom množstve medi v organizme. Ak je nízke množstvo medi v hepatocyte, ceruloplazmín sa vylúči cez vezikuly z hepatocyту do krvi a je k dispozícii pre ďalšie bunky v organizme. Pri zvýšenom množstve medi v hepatocyte meď nemôže byť dostatočne spätne resorbovaná. ATOX1 transportuje meď k ATPáze mikrotubúl (ATP7B), cez ktoré sa dostáva do žľových kanálikov za účelom biliárnej exkrécie. Na oboch cestách sa zúčastňuje prenášač ATOX1 a proteín Wilsonovej choroby-ATP7B (29)



Obr. 5: Depozity medi (tmavé granuly) pri Wilsonovej chorobe (29).



Obr. 6: Depozity medi v periportálnej oblasti pri cirhóze pečene pri Wilsonovej chorobe (8).

Základným patogénnym mechanizmom je kumulácia medi v orgánoch, ktorá vedie k nadbytku voľných radikálov a k poklesu redukovaného glutatiónu. Následkom je peroxidácia membránových lipidov, poškodenie proteínov bohatých na SH skupiny a poškodenie DNA (25,30).

Genetika

Wilsonova choroba je najčastejším geneticky podmieneným poškodením pečene u detí.

Dedičnosť ochorenia je autozomálne recesívna. Zásadným pokrokom v genetike Wilsonovej choroby bola lokalizácia génu pre Wilsonovu chorobu na dlhé ramienko chromozómu 13 do oblasti 13q 14.3-q21.1. Génovým produktom je meď transportujúci P-typ ATPázy, ktorý viaže šesť atómov medi (15). Priama molekulárne genetická analýza Wilsonovej choroby sa datuje od roku 1993, kedy sa podarilo klonovať DNA z oblasti 13q 14.3.

Novo identifikovaný gén pre Wilsonovu chorobu bol označený ako ATP 7B. Vykazoval 62% zhodu s už skôr objavenou ATP-ázou (ATP 7A), ktorá

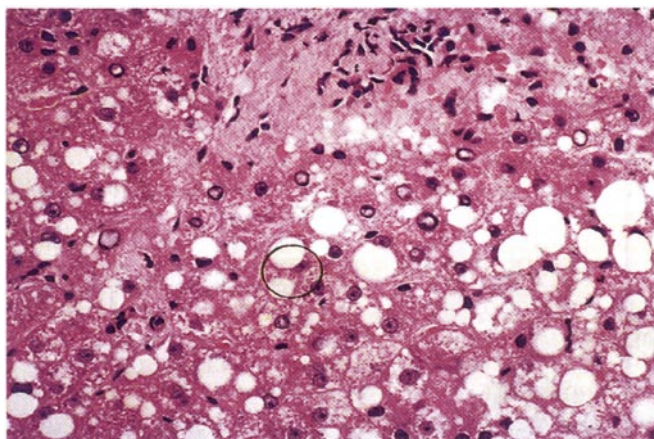
je defektná pri Menkesovej chorobe. Po charakteristike génu pre ATP 7B mohlo dôjsť k priamej analýze porúch. Defekt enzýmu je výsledkom mutácií v ATP 7B géne, ktoré sú populačne i individuálne špecifické (22). Produktom ATP 7B je 165 kDa veľký proteín, najčastejšie označovaný ako proteín Wilsonovej choroby (Wilsonov proteín). Genetický defekt vedie k dvom poruchám - k poruche transportu medi z oblasti trans-Golgi do lyzozómov a odtiaľ do žlče a k poruche transportu medi pre syntézu ceruloplazmínu (4). Gén je veľmi variabilný. Do dnešného dňa sa v tomto géne našlo vyše 500 mutácií (23). Väčšina z nich sú bodové mutácie. Najčastejšou mutáciou v strednej Európe je zámena histidínu za glutamín v pozícii 1.069 - H1069Q (His1069Gln). Táto mutácia je v tejto geografickej oblasti prítomná u 30-65% pacientov (25).

Pokrok v genetike Wilsonovej choroby bol významným prínosom pre jej diagnostiku u súrodencov a v asymptomatickej fáze ochorenia. Genetické metódy boli využité aj v prenatalnej diagnostike. Genetické výsledky doposiaľ neobjasnili rôznorodosť klinického obrazu ochorenia, jej manifestáciu. V poslednom období sa uvažuje o ďalšom géne, ktorý by mal byť zodpovedný za rôznorodosť klinickej manifestácie (7).

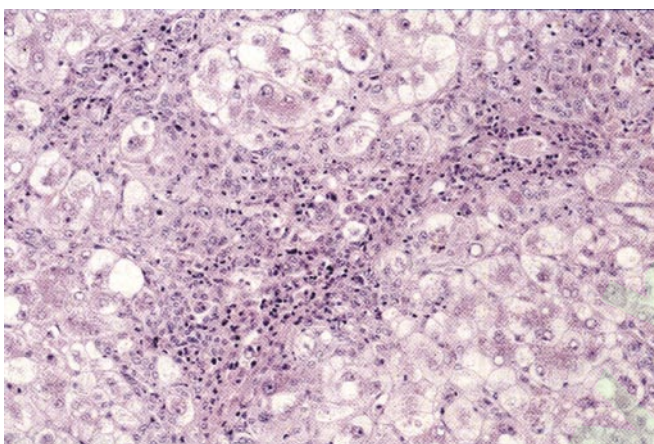
Väčšina mutácií je v oblastiach ATPázy, skôr než v oblastiach viažucich meď. Vzhľadom k veľkému množstvu mutácií nie je genetická analýza vhodná ako diagnostický test, napriek tomu však v oblastiach s prevahou jednej alebo dvoch mutácií môže mať praktický význam (5). Skôr než bol gén klonovaný, bola analýza haplotypov (analýza alel v mikrosatelitoch v oblasti génu Wilsonovej choroby na 13. chromozóme) dôležitou pomôckou pre identifikáciu oblasti, kde sa gén nachádza. Táto technika sa stále uplatňuje pri vyšetrovaní súrodencov postihnutých jedincov (homozygot, heterozygot, alebo bez prítomnosti mutácie), pokiaľ u choreho nemožno mutáciu identifikovať (18). Odlišenie je dôležité, lebo heterozygotní prenášači nemajú klinické známky ochorenia a nie je potrebné zahájiť liečbu.

Morfológia

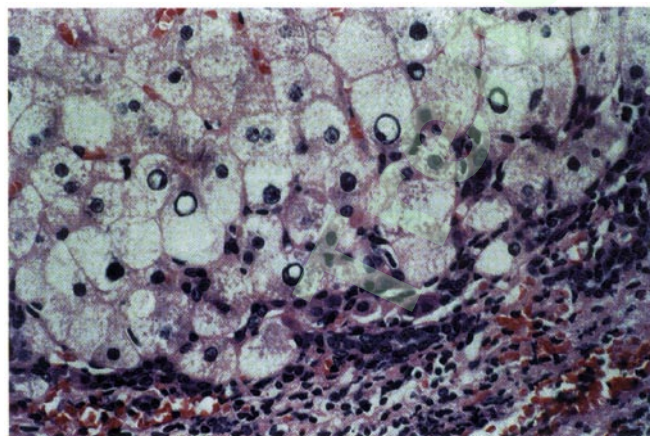
V pečeni je možné dokázať zmeny od periportálnej fibrózy cez submasívnu nekrózu až po pokročilú makronodulárnu cirhózu. Pečeňové bunky sú balónovité, majú viac jadier, zhluky glykogénu a vakuolizáciu jadier glykogénom. Časté sú tukové zmeny. Kupfferove bunky sú veľké (obr. 9). U niektorých pacientov je vidno floridný obraz s Malloryho telieskami, podobne



Obr. 9: Vakuolizácia jadier (glykogénová degenerácia) a tukové zmeny pečeneých buniek pri Wilsonovej chorobe (32).



Obr. 10: Zápalová infiltrácia a expanzia portálnych traktov s "interface hepatitídou" pri Wilsonovej chorobe. Zväčšenie hepatocytov, s bledým sfarbením, prejasnenou cytoplazmou, vakuolizácia jadier (29).



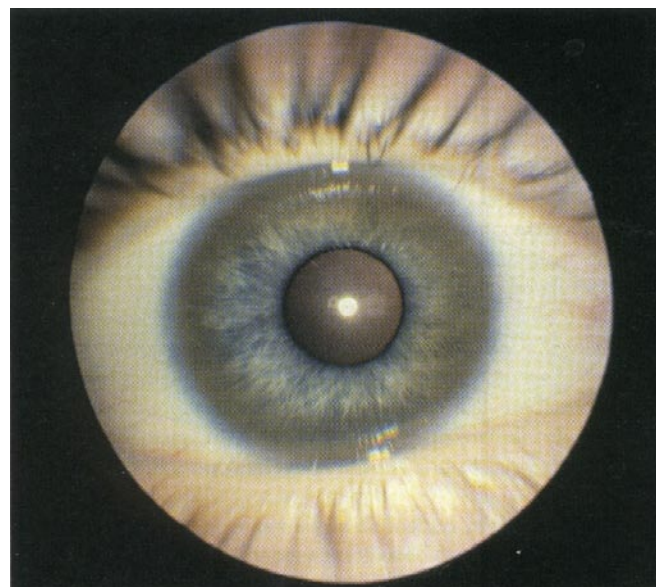
Obr. 11: Lymfocytárna infiltrácia a "piecemeal" nekrózy, tukové zmeny v hepatocytoch, vakuolizácia jadier pri Wilsonovej chorobe s obrazom chronickej hepatitídy (32).

ako pri akútnej alkoholovej hepatitíde. Zmeny môžu byť podobné aj tým, ktoré sa objavujú pri chronickej hepatitíde (obr. 10, obr. 11). Histologický obraz nie je diagnostický, ale u mladých jedincov s cirhózou by mal vždy vzbudiť podozrenie na Wilsonovu chorobu (38). Farbenie kyselinou rubeanovou alebo rhodanidom na dôkaz medi môže byť zavádzajúce, pretože kov je v pečeni nepravideľne rozmiestnený a nebýva prítomný v regenerujúcich uzloch. Med sa nachádza obvykle periportálne spolu s atypickými lipofuscínovými depozitmi (38). Pri elektrónovej mikroskopii sa v pečeneých bunkách nachádzajú autofagické vakuoly, mitochondrie sú veľké a abnormálne aj u asymptomatických pacientov. Tukové zmeny môžu mať súvislosť so zmenami mitochondriálnymi. Kolagénové fibrily infiltrujú medzi bunky a prítomné sú svetlé a tmavé pečeneé bunky. Z iných orgánov - napr. v obličkách dochádza k tukovým a hydropickým zmenám s ukladaním medi do buniek proximálnych stočených kanálikov (21).

Kayserov-Fleischerov prstenec je spôsobený pigmentom obsahujúcim med, ktorý sa ukladá do Descemetovej membrány na okraji zadnej plochy rohovky (28) (obr. 7).

Klinický obraz

Klinický obraz Wilsonovej choroby je veľmi rôznorodý a môže byť komplikovaný, vzhľadom k poškodeniu tkanív medou. Je to ochorenie mladšieho veku, avšak len raritne začína pred 5. rokom, vzácne sa zistí až po 50. roku života. Maximum výskytu zapadá do druhého až tretieho



Obr. 7: Kayserov-Fleischerov prstenec - zelenohnedé sfarbenie v okolí periférie rohovky (29).

desaťročia, konkrétne do obdobia 13. až 25. roku života (33,25,12). U väčšiny pacientov dochádza k rozvoju symptómov medzi 5. a 30. rokom veku. Napriek tomu sa popisuje, že u malého počtu pacientov sa diagnóza stanoví až medzi 40. až 60. rokom. Ochorenie je o niečo častejšie u mužov. Je určitá tendencia k postihnutiu jedincov rovnakého pohlavia. V závislosti na veku dominuje postihnutie rôznych orgánov.

Klinický obraz ochorenia je možné rozlíšiť do dvoch fáz – asymptomatickej a symptomatickej. Asi v 15% sa ochorenie zachytí ako forma asymptomatická. Podľa prevažujúcej symptomatológie rozlišujeme formu: (25)

- neurologicko-psychiatrickú
- pečennú
- iné formy manifestácie

Dominujúcou formou manifestácie zostáva forma neurologicko-psychiatrická, ktorá tvorí viac než 50% všetkých prípadov. Pečenná forma manifestácie je typická pre detský vek a adolescentné obdobie a predstavuje asi 30% všetkých prípadov (27). Pacienti, u ktorých sa ochorenie manifestuje po 20. roku, majú obvykle neurologické príznaky (1,28,36). Neurologická forma je typom manifestácie u dospelých. Tieto dve formy ochorenia sa môžu prekrývať (25,32).

Sú možné aj iné formy manifestácie – renálne, kostné a kĺbne, hemolytické ataky (3,2,13,14).

Neurologicko-psychiatrická forma

Často začína nenápadnými príznakmi – ľahký tras, zhoršenie reči, mikrografia. V rozvinutej fáze ochorenia dominuje dysartria, dystonia, rigidita, tras, hyperkinézy. Reč je postihnutá u väčšiny, resp. takmer u všetkých chorých. Väčšinou je prítomná aj symptomatológia psychiatrická - zmeny osobnosti, iritabilita, ale sú možné aj ťažké depresie vyžadujúce psychiatrickú hospitalizáciu. Neliečené ochorenie rýchle progreduje a celkom imobilizuje choreho. Podľa prevládajúcich príznakov sem patria podskupiny uvedené podľa incidencie: parkinsonská, pseudosklerotická, dystonická (dyskinetická) a choreatická. Neurologická manifestácia môže byť akútna a rýchle progredujúca. Medzi včasné zmeny patrí flekčne-extenčný tras v zápästiach, grimasovanie, obtiaže s písaním a zmazaná reč. Na končatinách je rigidita kolísavej intenzity. Intelektuálne schopnosti sú dobre zachované, aj keď 61% pacientov má psychiatrické poruchy, ktoré sa obvykle prejavujú postupnými zmenami osobnosti.

Neurologické zmeny sú častejšie chronické. Začínajú sa rozvíjať vo včasnej dospelosti výrazným trasom charakteru mávania krídlami, tras sa zhoršuje voľnými pohybmi. Senzorické postihnutie alebo známky poškodenia pyramídovej dráhy nie sú prítomné. Výraz tváre je zotretý. Chorí s ťažkou dystoniou majú horšiu prognózu než ďalšie skupiny (33,25,29). Postihnutie kôrovej oblasti s poruchami intelektu je veľmi pozdné. Pri CT a MR mozgu nachádzame zmeny nielen v bazálnych gangliách, ale aj kortikálnu atrofiu, mozočkové a kmeňové zmeny (obr. 6). Pri EEG vyšetrení sa zisťujú generalizované nešpecifické zmeny, ktoré môžu byť prítomné aj u asymptomatických súrodencov (33,36,26).

Výraznejšia hepatálna symptomatológia takmer úplne chýba. Pečeňové testy sú takmer vždy v norme alebo len mierne elevované. Laparoskopicky je takmer vždy už prítomná plne rozvinutá pečeňová cirhóza. Dvadsať percent pacientov s neurologickou manifestáciou ochorenia má pri pečenej biopsii len minimálne zmeny alebo steatózu (33,25).

Hepatálna forma

Wilsonova choroba môže prebiehať len pod obrazom pečenej choroby, bez akejkoľvek klinicky zachytiteľnej neurologickej symptomatológie. Pečeňové ochorenie sa môže manifestovať v niekoľkých klinických a morfológických formách; obraz pečenej steatózy nemá charakteristický klinický obraz, jedná sa prevažne o zmeny histologické (33,28,25):

Akútna hepatitída

Pečeňová steatóza

Fulminantné pečenné zlyhanie

Chronická aktívna hepatitída

Pečeňová cirhóza

Akútna hepatitída: Ochorenie môže prebiehať pod obrazom akútnej hepatitídy. Obraz je identický s vírusovými hepatitídami. Ochorenie môže prebehnúť aj niekoľko rokov pred manifestáciou základnej choroby a môže aj viac rokov predchádzať vlastnú manifestáciu Wilsonovej choroby. Vo väčšine prípadov spontánne regreduje a upravuje sa k norme (28,25).

Pečeňová steatóza: Pečeňová steatóza sa zachytí náhodne po vykonanej pečenej biopsii pre nejasnú eleváciu pečenných testov (obr. 9). Klinický obraz je väčšinou nemý, v laboratórnych nálezoch býva ľahká elevácia bilirubínu a transamináz. Obraz je ľahko zameniteľný s benígnou hyperbilirubinémiou Gilbertovho typu (29,25).

Fulminantné pečeňové zlyhanie: Jedná sa o mimoriadne závažnú formu manifestácie Wilsonovej choroby. S fulminantným pečeňovým zlyhaním sa stretávame buď na začiatku ochorenia u detí, mladých jedincov, alebo u chorých, ktorí dlhodobo prerušia liečbu. Interval od prerušenia liečby do manifestácie ochorenia sa pohybuje medzi piatimi mesiacmi až piatimi rokmi. Obraz je veľmi búrlivý, s rýchlou progresiou, prejavuje sa hemolytickou anémiou (Coombsov test negatívny), intenzívnym ikterom a znakmi hemolyticko-uremického syndrómu (33,25,9,8). Je charakterizovaný progredujúcim ikterom, ascitom a pečeňovým a obličkovým zlyhaním. Prakticky všetci pacienti už majú pečeňovú cirhózu.

Postihnuté sú predovšetkým ženy vo veku 18-22 rokov. Diagnostika je veľmi obtiažna predovšetkým preto, že klasické laboratórne príznaky - nízka hladina ceruloplazmínu a medi - môžu byť celkom v norme a niekedy dokonca elevované. Sérové hladiny aminotransferáz a alkalické fosfatázy sú nezvykle nízke oproti fulminantnej vírusovej hepatitíde. Nízky pomer alkalické fosfatázy k bilirubínu vyvoláva podozrenie na fulminantnú formu Wilsonovej choroby, aj keď nie je diagnostický. Sérový ceruloplazmín je obvykle nízky, ale môže byť aj normálny alebo zvýšený, pretože ceruloplazmín je tiež proteínom akútnej fázy a môže byť zvýšený aktívnym pečeňovým ochorením. Kayserov-Fleischerov prstenec môže chýbať (33,31).

Nekrózy pečeňových buniek sú pravdepodobne spôsobené akumuláciou medi. Akútna intravaskulárna hemolýza môže byť spôsobená deštrukciou erytrocytov, ktorú vyvolala náhle uvoľnená meď z nekrotických pečeňových buniek. Podobný typ hemolýzy je popísaný u oviec pri intoxikácii meďou a u ľudí pri náhodnej otrave meďou (33).

Diagnóza sa opiera o vysokú exkréciu medi močom a vysoký obsah medi v pečeňovom punktáte. Pečeňová punkcia je obtiažna pre koagulačnú poruchu, musí sa preto vykonať transjugulárnou cestou. Bez pečeňovej transplantácie končí fulminantné pečeňové zlyhanie vždy smrťou. Základné diagnostické kritériá fulminantnej formy sú uvedené v tabuľke 1. (25).

Chronická aktívna hepatitída: Manifestácia formou chronickej hepatitídy obvykle vo veku 10-30 rokov sa morfológicky ani klinicky neodlišuje od iných chronických hepatítid. Klinická a laboratórna symptomatológia je výrazná. Prítomný môže byť ikterus, výrazná elevácia

Tab. 1: Diagnostické kritériá fulminantnej formy Wilsonovej choroby

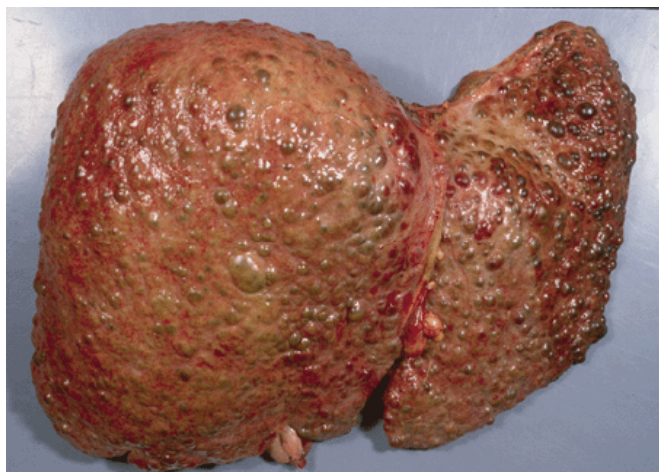
ženy	75%
hemolytická neautoimunitná anémia	95%
bilirubín	500-700 $\mu\text{mol/l}$
ALP: bilirubín	<2
nízky haptoglobín	
INR	> 2,5
normálna alebo zvýšená hladina sérovej medi	
ľahko znížená hladina ceruloplazmínu	
vysoká exkrécia medi močom	
veľmi vysoký obsah medi v pečeni	> 600 $\mu\text{g/g}$
Kayserov-Fleischerov prstenec	60%
pečeňová biopsia:	
- cirhóza	
- chronická hepatitída	
tendencia k rýchlej progresii	

aminotransferáz, hypergamaglobulinémia, hepatosplenomegália, niekedy aj ascites. Konštantne je veľmi často prítomná závažná koagulačná porucha (33,30,25).

Ceruloplazmín je často len nevýrazne znížený. Jedná sa o v súčasnosti najčastejšiu formu pečeňovej manifestácie. Ochorenie má výraznú tendenciu k progresii, so závažnými hemokoagulačnými poruchami a tendenciou ku krvácaniu. Neurologické symptómy sa objavujú asi o 2-5 rokov neskôr. Klinický obraz môže byť veľmi podobný iným formám chronickej hepatitídy. Preto je nutné u všetkých týchto pacientov vykonať aj vyšetrenie na Wilsonovu chorobu (25).

Pečeňová cirhóza: Najčastejšou formou manifestácie je pečeňová cirhóza. Ku klinickým príznakom patria pavúčkové névy, splenomegália, ascites a portálna hypertenzia. Ochorenie sa môže niekedy vyvíjať ako latentná cirhóza. Neskôr je prítomná aj klinická, aj laboratórna symptomatológia – ikterus, elevácia transamináz, konštantným nálezom je ťažká koagulačná porucha, hodnoty ceruloplazmínu sú znížené. Býva prítomná hepatosplenomegália, ascites. Nemusia byť prítomné žiadne neurologické príznaky. Ochorenie má tendenciu k rýchlej progresii (29,28).

Pokiaľ sa pečeňová forma ochorenia manifestuje až vo fáze pečeňovej cirhózy, je manifestácia väčšinou búrlivá s obrazom pečeňového zlyhávania. U neliečených pacientov je prítomná



Obr. 12: Cirhóza pečene pri Wilsonovej chorobe (29).

rýchle progredujúca pečenná cirhóza, takmer vždy s výraznými koagulačnými poruchami a portálnou hypertenziou (Obr. 12).

U niektorých pacientov je cirhóza dobre kompenzovaná. Preto všetky etiologicky nejasné pečenné cirhózy u osôb mladších ako 45 rokov by sa mali vyšetriť na možnosť Wilsonovej choroby. K diagnóze je potrebné určenie množstva medi v pečennom tkanive získanom biopsiou. Všetci mladí pacienti s chronickým pečenným ochorením, s mentálnymi zmenami, skandovanou rečou, včasným rozvojom ascitu alebo hemolýzou a hlavne s rodinnou anamnézou cirhózy by mali byť skriningovo vyšetrení na Wilsonovu chorobu (33,25).

Iné formy manifestácie: Sú možné aj vzácnejšie formy manifestácie Wilsonovej choroby - renálna, kostná a kĺbová, kardiálna, endokrinná, hemolytické ataky a pod. (29,33,25,28).

Renálne zmeny: Najvýznamnejšia je renálna manifestácia. Renálne poškodenie je rôzneho typu. Najčastejšie je poškodenie tubulárne, vedúce k aminoacidúrii, hyperkalciúrii, hyperfosfátúrii, hyperurikosúrii, fosfátúrii a abnormalitám v exkrécii cukrov. Ich príčinou je predovšetkým ukladanie medi do proximálnych tubulov obličiek. Vzácné je prítomný rozvinutý Fanconiho syndróm. Častým príznakom je nefrolitiáza. Najčastejším prejavom postihnutia distálneho nefrónu je distálna renálna tubulárna acidóza a môže byť sprevádzaná tvorbou kameňov.

Kostné zmeny: Pri Wilsonovej chorobe sú kostné zmeny časté, nachádzame osteomaláciu aj osteoporózu. Kĺbové zmeny obťažujú vysoké percento chorých, predovšetkým staršieho veku, najčastejšie postihnutým kĺbom je koleno. Príčinou sú predčasné degeneratívne zmeny

na chrupavkách. K postihnutiu skeletu patrí demineralizácia kostry, predčasná osteoartróza, subartikulárne cysty a fragmentácia kostí v oblasti kĺbov. Časté sú zmeny chrbtice spôsobené ukladaním dihydrogénfosforečnanu vápenatého (33).

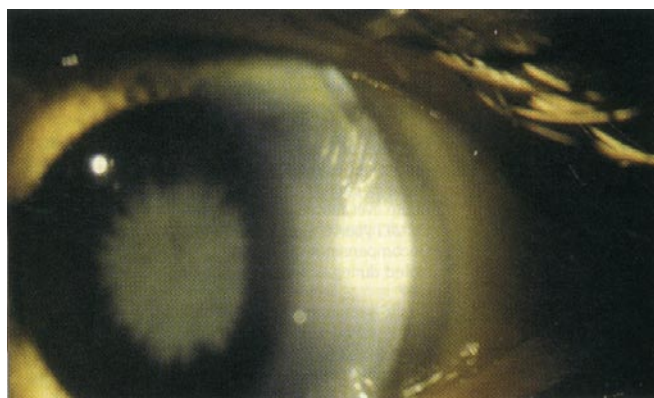
Postihnutie srdca: Postihnutie srdca je vzácné, ale môže mať aj fatálny priebeh. Najčastejšie sa jedná o zmeny srdcového rytmu. Môžu byť prítomné aj závažné komorové arytmie.

Endokrinné zmeny: Z endokrinných zmien najčastejším príznakom je amenorea, môže byť aj hyperparatyreóza. Ukladanie medi je asi tiež príčinou asociácie ochorenia s hypoparatyreózou (33).

Hemolytické ataky: Hemolytické ataky sú častou manifestáciou predovšetkým v detskom veku (2).

Očné zmeny: Z očných zmien je najčastejší Kayserov-Fleischerov prstenec, ktorý je vysoko špecifickým príznakom (Obr. 7). Je prítomný u neurologickej formy ochorenia, ale môže chýbať až u 50% chorých s pečennou formou ochorenia. Je to zelenohnedý prstenec na okraji rohovky. Najskôr je postihnutý horný pól rohovky. K dôkazu je obvykle nutné vyšetrenie štrbinovou lampou u očného špecialistu. Obvykle sa vyskytuje súčasne s neurologickými príznakmi (33,29,28,25). Môže chýbať aj u mladých pacientov s akútnym priebehom. V asymptomatickej fáze ochorenia je prítomný vzácné. Podobný prstenec sa môže vzácné vyskytovať pri dlhodobej cholestáze alebo kryptogénnej cirhóze (17,28).

Vzácné môže byť na zadnej vrstve šošovky prítomná zelenohnedá „slniečnicová“ katarakta, (tzv. „sunflower cataract“), podobná katarakte spôsobenej cudzími telieskami obsahujúcimi meď. Je to druhý popisovaný očný príznak - javí sa ako zmeny opacity v centrálnej oblasti šošovky (33) (obr. 8).



Obr. 8: Katarakta pri Wilsonovej chorobe (29).

Ďalšie zmeny: Vzácné môžu byť nechtové lunuly modré v dôsledku zvýšeného obsahu medi. Vznik žľových kameňov súvisí s hemolýzou.

Hepatocelulárny karcinóm je veľmi vzácny, keď môže mať ochranný účinok (33).

Diagnostika

Klinický obraz umožňuje len vyslovenie podozrenia na Wilsonovu chorobu. Definitívna diagnóza sa opiera o biochemické, histologické, oftalmologické a genetické vyšetrenia. Diagnostika stále nie je na dostatočnej úrovni. V mnohých prípadoch je diagnostika neskorá, až vo fáze ireverzibilných zmien. Značná časť chorých (až 50%) stále uniká správnej diagnóze a umiera s diagnózou nepoznanej fulminantnej hepatitídy, či juvenilnej cirhózy, alebo v neurologicko-psychiatrických zariadeniach s diagnózami nejasnej extrapyramídovej symptomatológie a progredujúcej demencie (33,25).

Laboratórne vyšetrenie:

Biochemické zmeny: sérové hladiny ceruloplazmínu a medi sú obvykle znížené (12,13,40). Základným skríningovým vyšetrením je stanovenie hladiny ceruloplazmínu v sére. Zníženie je prítomné u viac než 80-90% všetkých chorých. U väčšiny chorých je zníženie veľmi výrazné (pod 0,1 g/l). U 10-15% chorých sa stretávame s hodnotami, ktoré sú len ľahko pod normálnym rozmedzím. Je potrebné odlíšiť zníženie sérového ceruloplazmínu pri akútnej alebo chronickej hepatitíde, ktoré je spôsobené poruchou syntézy. Tiež podvýživa znižuje sérové hladiny ceruloplazmínu. Zvýšené hladiny ceruloplazmínu sa môžu vyskytovať pri liečbe estrogénmi, užívaní antikoncepcie, biliárnej obštrukcii, alebo v tehotenstve (29,28).

Zníženie sérovej medi je tiež konštantným nálezom, ale pokles býva menej priekazný než pokles hladiny ceruloplazmínu.

Exkrécia medi močom býva vyššia než 1,5 $\mu\text{mol}/24$ hodín. Vzostup exkrécie je väčšinou niekoľkonásobný (5-7 $\mu\text{mol}/24$ hod.). Výsledok môže byť obtiažne hodnotiteľný, pokiaľ nie sú dodržané prísne podmienky zberu moču; odporúča sa používať nádoby so širokým hrdlom a s polyetylénovou vnútornou vrstvou bez obsahu medi.

Vyšetrenie je možné spresniť vyšetrením exkrécie medi močom po podaní penicilamínu - tri dni podávame 1 200 mg penicilamínu a sledujeme odpady močom. Malo by dôjsť aspoň k päťnásobnému vzostupu exkrécie. Výsledok je často falošne pozitívny (33,29,28,25).

Keď v pečeni je najpresnejším diagnostickým parametrom a stanoví diagnózu Wilsonovej choroby. Zistené koncentrácie medi v cirhotickej pečeni majú široké rozmedzie. Normálne hodnoty obsahu medi v pečenevnom tkanive sú nízke 25-50 $\mu\text{g Cu/g}$ suchého pečenevého tkaniva. Horná hranica pre heterozygotov Wilsonovej choroby je 250 $\mu\text{gCu/g}$ suchého pečenevého tkaniva. Hodnoty u chorých s Wilsonovou chorobou sa najčastejšie pohybujú medzi 450-1 200 $\mu\text{gCu/g}$ suchého tkaniva. Vysoké hodnoty sa môžu vyskytovať aj u pacientov s normálnym histologickým nálezom. Vysoké hodnoty medi v pečeni sú však prítomné aj u dlhotrvajúcej cholestázy rôznej etiológie (33,29,25).

Diagnostické testy sú uvedené v tab. 2. Prehľad indikácií pre testovanie na Wilsonovu chorobu je uvedený v tab. 3 (25).

Genetické vyšetrenie:

Genetické vyšetrenie je prínosné predovšetkým v rodinách s dokázaným výskytom Wilsonovej choroby – súrodencov chorých. V súčasnej dobe sa vykonávajú len vyšetrenia na najčastejšie sa vyskytujúce mutácie. Negatívny výsledok genetického vyšetrenia však nevylučuje

Tab. 2: Diagnostické testy pre Wilsonovu chorobu

Screeningové testy
- ceruloplazmín
- keď v sére
- voľná keď v sére
- exkrécia medi močom
Cielené testy
- exkrécia medi močom po penicilamíne
- pečenevá biopsia
- stanovenie obsahu medi v pečenevnom tkanive
- genetické vyšetrenie
- izotopové vyšetrenie CU64 a CU67

Tab. 3: Indikácie pre testovanie na Wilsonovu chorobu

Nejasná lézia pečene u detí a mladých jedincov
- juvenilná pečenevá cirhóza
- non-B - non-C chronická hepatitída
- pečenevá steatóza
- pečenevá porucha s hemolýzou
- fulminantné pečenevé zlyhanie
Neurologicko-psychiatrické ochorenie mladých jedincov
- dystónia
- extrapyramídový syndróm
- tremor
- dysartria
- hypersalivácia
- depresia
- hystéria
- psychóza
- aminoacidúria, Fanconiho syndróm, nefrolitiáza,
- distálna renálna tubulárna acidóza
- hypourikémia
- Kayserov-Fleischerov prstenec
- „slnečnicová“ katarakta
- súrodenci postihnutí jedincov

čuje ochorenie, môže sa jednať o inú genetickú mutáciu (33,25,11,16). Testy s rádioaktívnou medou sa na Slovensku nevykonávajú.

Zobrazovacie metódy:

CT vyšetrenie mozgu môže ukázať zmeny, ako napríklad zväčšenie mozgových komôr, ešte skôr, než sú prítomné neurologické príznaky. Senzitívnejšie je vyšetrenie magnetickou rezonanciou. Vyskytuje sa dilatácia tretej mozgovej komory, zmeny v bazálnych gangliách, fokálne lézie v talame, putamene a pallide, nálezy majú vzťah ku klinickému obrazu v jednotlivých podskupinách (33,19).

Diagnostika v asymptomatickej fáze je obťažnejšia, častejšie sa stretávame s normálnymi hodnotami ceruloplazmínu a medi v sére i s normálnou exkréciou medi močom, rovnako Kayserov-Fleischerov prstenec takmer vždy chýba. Výrazné zvýšenie obsahu medi v pečeni je však prítomné u všetkých asymptomaticky chorých (25).

Indikácie pre testovanie na Wilsonovu chorobu:

Výskyt určitých symptómov a nálezov je potrebné považovať za indikáciu na testovanie na Wilsonovu chorobu: Neurologicko-psychiatrické ochorenie mladých pacientov (dystonia, extrapyramídový syndróm, tremor, dysartria, hypersalivácia, hystéria, psychóza), prítomnosť nejasnej pečenej lézie u detí a mladých jedincov (juvenilná pečenná cirhóza, chronická hepatitída, pečenná steatóza, pečenná porucha s hemolýzou, fulminantné pečenné zlyhanie), nález aminoacidúrie, Fanconiho syndrómu, prítomnosť nefrolitiázy u mladého jedinca, hypourikémie, Kayser-Fleischerovho prstenca, „sunflower“ katarakty. Podobne je to aj pri výskyte uvedených nálezov u súrodencov postihnutých jedincov (25) (tab. 3).

Diagnostické problémy:

Kombinácia nálezu zníženej hladiny sérového ceruloplazmínu a prítomnosti Kayserovho-Fleischerovho prstenca je diagnostická pre Wilsonovu chorobu. Napriek tomu u 20-35% chorých s prejavmi pečenného postihnutia nemusia byť tieto charakteristické znaky prítomné (33,29,25). Aj keď príčinou falošne negatívnych výsledkov môžu byť technické dôvody, je nutné trvať na vylúčení diagnózy Wilsonovej choroby, pokiaľ je prítomné klinické podozrenie založené na pečenných alebo neurologic-

kých príznakoch. Užitočné môžu byť ďalšie neinvazívne vyšetrenia. Mali by byť zamerané vylučovanie medi močom (28,25).

Pomôcť môže genetické vyšetrenie na mutáciu, ktorá sa v danej populácii vyskytuje často - napr. H1069Q (Hisl069Gln) v strednej Európe. Je známe, že pri chýbaní typických klinických príznakov nie je možné jediným laboratórnym vyšetrením s istotou stanoviť diagnózu Wilsonovej choroby. Pečenná biopsia s odhadom koncentrácie medi v pečeni zostáva základným diagnostickým kritériom, aj keď chybný odber vzorky môže viesť k zavádzajúcim výsledkom (17,25).

Vyhľadávanie asymptomatických homozygotov:

Všetci súrodenci chorých musia byť skrínin-govo vyšetrení. Homozygoti majú obvykle príznaky ako hepatomegáliu, splenomegáliu, pavúčkové névy a zvýšenie sérových transamináz. Kayserov-Fleischerov prstenec môže, ale nemusí byť prítomný. Hladina sérového ceruloplazmínu býva obvykle znížená pod 20 mg/100 ml. Pečenná biopsia spolu so stanovením obsahu medi diagnózu potvrdzuje (25).

Niektoré potiaže môžu nastať pri rozlíšení homozygotov a heterozygotov, ale väčšinou býva odlíšenie jednoznačné. Pokiaľ sú známe u postihnutého jedinca obidve mutácie, môžu byť súrodenci vyšetrení na ich prítomnosť. Pokiaľ mutácia v géne Wilsonovej choroby nie je detekovaná, mala by sa vykonať analýza haplotypu porovnávajúca haplotyp pacienta a súrodencov (33,25). Homozygoti musia byť liečení, aj keď sú asymptomatickí. Heterozygoti nevyžadujú žiadnu liečbu (25).

Heterozygotní nosiči génu Wilsonovej choroby:

Medzi najobťažnejšie diagnostické problémy patrí odlíšenie heterozygotných nosičov génu Wilsonovej choroby. Heterozygoti sú všetci rodičia a väčšina detí chorých s Wilsonovou chorobou (33,28). Títo jedinci majú normálne hodnoty pečenných funkčných skúšok, aj hemokoagulačné parametre. Hodnoty ceruloplazmínu sú u 20% v oblasti diagnostických hodnôt pre Wilsonovu chorobu, majú zvýšenú exkréciu medi močom a tiež zvýšený obsah medi v pečeni do 250 µg/g. Diagnostika sa opiera o kombináciu biochemických zmien s genetickým vyšetrením. V nejasných prípadoch je nutné pristúpiť k pečenej biopsii a dlhodobému sledovaniu. Je preto nevyhnuté vždy vyšetriť všetkých členov rodiny aj bočné generácie (29,25).

Liečba

Zmyslom liečby je vyplaviť kumulovanú med' z orgánov a znížiť jej toxicitu. Zdá sa, že zníženie toxicity medi je významnejším faktorom, než vyplavenie medi z orgánov (35,25). Diéta s nízkym obsahom medi má len okrajový význam a striktné sa dodržiava len v prvom roku liečby. Obmedzujeme potraviny s vysokým obsahom medi: pečeň, vnútornosti, morské plody, čokoláda, kakaový prášok, orechy, kokosová múčka, huby, strukoviny, ovsené vločky, čierne korenie, kari korenie, kuracie mäso. Významný je vzťah i k obsahu medi v pitnej vode. V centrálnych rozvodoch sa obsah medi testuje, v lokálnych zdrojoch môže dôjsť k prekročeniu odporúčanej koncentrácie medi (25).

Niektoré špecifiká liečebnej stratégie sú predmetom diskusií, avšak základné princípy liečby sú všeobecne uznávané. V súčasnosti používanými liečebnými modalitami sa snažíme navodiť negatívnu bilanciu medi a odstránenie jej nahromadenej zásoby v organizme. Možno to dosiahnuť: znížením obsahu medi v sére, znížením resorpcie medi z gastrointestinálneho systému, zvýšením exkrécie medi močom, zvýšením odpadu medi stolicou.

Pacienti s hepatálnou aj neurologickou formou sú liečení chelátmi. Po úspešnej úvodnej liečbe sa ako udržiavacia liečba podávajú väčšinou tiež cheláty. Súčasne s nimi sa môže používať zinok, ktorý ich môže aj úplne nahradiť. Jednotlivé liečebné centrá majú svoje vlastné liečebné protokoly, porovnanie týchto postupov však chýba. Úvodná liečba je zameraná na zlepšenie klinického stavu a stabilizáciu (33,29,28).

Penicilamín

Liekom prvej voľby je stále penicilamín (beta-beta dimetylcysteín), ktorý vytvára s meďou chelát, ktorý sa vylučuje močom. Okrem toho má schopnosť reaktivovať enzýmy obsahujúce sulfydrylové skupiny. Liečba penicilamínom je liečbou celoživotnou a nesmie byť na dlhšiu dobu prerušená (29,25).

Pri dlhodobej liečbe sa najčastejšie podáva 900 až 1 200 mg/deň. Základnou zásadou je začínať malou dávkou, napr. 150-300 mg/deň. Plná liečebná dávka sa dosahuje v 3. až 5. mesiaci. Pri chronickej liečbe po úvodnom období liečby - pokiaľ dochádza k očakávanému zlepšeniu, sa dávky penicilamínu znižujú. Nasadenie plnej dávky hneď na úvod liečby môže byť sprevádzané radom závažných nežiaducich

príznakov (až u 25% pacientov s neurologickou formou choroby) a môže viesť k významnému a ireverzibilnému zhoršeniu neurologickej i pečenej symptomatológie. Nástup účinku je pomalý a výraznejší efekt je možné očakávať až po 4-6 mesiacoch liečby. Vzhľadom k zvýšenej spotrebe vitamínu B6 je nutné chorým trvale podávať malú dávku pyridoxínu (40-60 mg) (33,29,25).

Pokiaľ nedochádza k zlepšeniu stavu, dávka penicilamínu sa môže zvýšiť až na 2 g denne. Zlepšenie je sprevádzané ústupom a vymiznutím Kayserovho-Fleischerovho prstenca, reč je jasnejšia, znižuje sa tras a rigidita. Úprava rukopisu je dobrým testom postupu liečby. Funkcia pečene sa upravuje. Biopsia pečene preukazuje zníženie aktivity procesu a prechod do inaktívnej cirhózy. Úspech liečby počas úvodného obdobia sa posudzuje podľa klinického zlepšenia, je potrebné pravidelné sledovanie a vyšetrowanie voľnej medi v sére (celková meď v sére mínus meď viazaná na ceruloplazmín) a vylučovanie medi v moči a tým aj hodnotenie spolupráce pacienta (33,29,25).

Nežiaduce účinky: Nežiaduce účinky liečby penicilamínom sa vyskytujú asi u 20% pacientov s Wilsonovou chorobou. Ide prevažne o nezávažné prejavy - reakcia z precitlivenosti v priebehu prvých týždňov liečby s horúčkou a vyrážkou, ale aj leukopénia, trombocytopénia a lymfadenopatia; môže sa vyskytnúť proteinúria a syndróm podobný systémovému lupus erythematos. Môže však dôjsť i k závažnému poškodeniu - nefrotický syndróm, neuritída n. opticus a pod. Medzi najzávažnejšie komplikácie patrí glomerulonefritída z imunokomplexov sprevádzaná nefrotickým syndrómom. Ďalšími možnými komplikáciami sú myozitídy, poruchy syntézy kolagénu, polyartritídy, pokles IgA (20). Z kožných zmien sa vyskytuje elastosis perforans serpiginosa a cutis laxa (6). Na začiatku terapie - predovšetkým pri prudkom zvyšovaní dávky - môže dôjsť k zhoršeniu pečenej i neurologickej symptomatológie, pričom tieto zmeny môžu byť ireverzibilné (25).

Zinok

Zinok je dnes najčastejšou alternatívou liečby penicilamínom. Väčšina autorov ho však stále považuje až za liek druhej voľby (37). Základným mechanizmom účinku je stimulácia syntézy metalothioneínu v črevných bunkách a vytvorenie slizničného bloku pre resorpciu medi, a tým zvýšenie exkrécie medi stolicou

(33,25,34). Bežná liečebná dávka je trikrát 50 mg esenciálneho zinku denne. Nástup účinku je ešte pomalší než pri penicilamíne. Preto sa neodporúča ako počiatočná liečba symptomatických pacientov (37).

Zinok sa stále viac používa ako udržiavacia liečba po úvodnej liečbe chelátmi. Názory v tejto oblasti nie sú jednotné, niektorí autori odporúčajú podávať ako udržiavaciu liečbu znížené dávky použitého chelátu (penicilamínu, alebo trientinu), iní trvajú na samostatnej liečbe zinkom. Pri porovnaní klinického efektu sú oba typy liečenia porovnateľné. Problémom zostáva pretrvávajúce vysokých koncentrácií medi v pečeni.

Liečba zinkom má nižší výskyt nežiaducich reakcií než liečba penicilamínom. Veľkou výhodou zinku je len minimálny výskyt vedľajších účinkov – len asi u 10% pacientov sa môže vyskytnúť mierny abdominálny dyskomfort (33,29,25).

Trietylén tetramín

Trietylén tetramín (TETA) je ďalšou možnou alternatívou liečby Wilsonovej choroby. Je to ďalší chelát viažúci meď, ktorý sa začal úspešne používať k liečbe pacientov netolerujúcich penicilamín. Má menší efekt na vylučovanie medi močom než penicilamín. Preparát je však nestabilný a u nás nie je dostupný. Mechanizmus účinku a úspešnosť liečby je zhodná s penicilamínom. K včasným toxickým prejavom patrí dreňový útlm a proteinúria, potenciálnymi neskoršími komplikáciami sú autoimunitné poruchy, systémový lupus erythematosus, Goodpastureov syndróm (33,29,25). Trietylén tetramín (trientin) patrí podobne ako penicilamín medzi látky s chelatačnými vlastnosťami. Bol zavedený do terapie Wilsonovej choroby v roku 1969 ako alternatívny liek pre pacientov netolerujúcich penicilamín. Sú s ním menšie skúsenosti ako s liekom prvej voľby pri pečenej aj neurologickej forme choroby. K voľbe trientinu sa pristupuje okrem spomínanej intolerancie penicilamínu i pri ochoreniach, ktoré by mohli potenciálnu intoleranciu penicilamínu naznačovať (anamnéza obličkového ochorenia, splenomegália s trombocytopéniou, predispozícia k autoimunitnému poškodeniu) (33,29,25). Výhodou podávania trientinu je nižší výskyt nežiaducich účinkov. Jeho nevýhodou je nízka stabilita. Denne sa podáva 750–1500 mg trientinu rozdelených v 2-3 dávkach 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Udržiavacia denná dávka je 750–1 000 mg. Vzhľadom

k tomu, že má menej nežiaducich účinkov než penicilamín, je teraz považovaný za alternatívny liek pri úvodnej liečbe (25).

Tetrathiomolybdát

Tetrathiomolybdát nie je doposiaľ komerčne dostupný, ale mal by sa objaviť na trhu už v dohľadnej dobe. Predstavuje pravdepodobne liečbu budúcnosti. Tetrathiomolybdát tvorí komplexy s proteínmi a meďou v potrave, ktoré sa tak stávajú nerezorbovateľné. Vytvárajú tiež komplexy s albumínom a voľnou meďou v sére, ktorá sa tým stáva nedostupnou pre ďalší metabolizmus (33,25), a tým bráni vstupu medi do buniek a ich poškodeniu. Podáva sa v iniciálnej fáze liečenia tak pri neurologickej, ako aj pri pečenej forme ochorenia. Pri liečbe pacientov s neurologickou formou nedochádza k počiatočnému zhoršeniu príznakov, s ktorým sa môžeme stretnúť pri liečbe penicilamínom. Preparát má tiež veľmi priaznivý bezpečnostný profil (33,17,25).

Kombinovaná liečba - penicilamín + zinok

Kombinovanú liečbu používame len vzácné. Výsledky štúdií nepotvrdili zlepšenie účinnosti pri kombinovanej terapii. Stúpala však počet nežiaducich reakcií. Kombináciu možno použiť pri nedostatočnej odpovedi na terapiu penicilamínom (25).

Transplantácia pečene

Transplantácia pečene je jedinou možnou formou liečenia fulminantnej formy Wilsonovej choroby, kde má vynikajúce výsledky. Ďalšou indikáciou pre transplantáciu pri Wilsonovej chorobe je progredujúce pečenevé zlyhanie nereagujúce na medikamentóznú terapiu a pokročilá portálna hypertenzia s recidivujúcim krvácaním (33,17,24,25).

Prognóza

Neliečená Wilsonova choroba je ochorenie progredujúce a fatálne. Pokiaľ nie je diagnostikované, pacienti bez liečby zomierajú. Do objavu účinnej terapie bola prognóza infaustná. Chorí zomierali za jeden až šesť rokov od manifestácie klinickej symptomatológie. Taká je i dnes prognóza nediagnostikovaných pacientov (25,10).

Penicilamín zásadne zmenil prognózu ochorenia. Pri zahájení liečby v asymptomatickej fáze je možné celkom zabrániť manifestácii ochorenia. Liečbou sa darí výrazne zlepšiť i

veľmi pokročilé prípady. Prognóza chorých s Wilsonovou chorobou s pečeňovou cirhózou s portálnou hypertenziou je desaťkrát lepšia než prognóza rovnako pokročilých pečeňových cirhóz inej etiológie. Wilsonova choroba nie je kontraindikáciou gravidity (33,29,28,25).

Pri akútnej neurologickej forme ochorenia je prognóza zlá vzhľadom k cystickým zmenám v bazálnych gangliách, ktoré sú ireverzibilné.

U formy s chronickým priebehom závisí prognóza na včasnej diagnóze, najlepšie ešte pred rozvojom symptómov. Najhoršie na terapiu odpovedá psychiatrická symptomatológia. Konečná prognóza závisí od efektu kontinuálnej chelatačnej liečby (33,17,29).

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

Literatúra

1. Algin O, Taskapilioglu O, Hakyemez B, Ocakoglu G, Yurtogullari S, Erer S, Parlak M. Structural and neurochemical evaluation of the brain and pons in patients with Wilson's disease. *Jpn J Radiol*. 2010 28(9):663-71. Epub 2010 Nov 27.
2. Agrawal AK, Haddad FG, Matsunaga A. Acute nonimmune hemolytic anemia without fulminant hepatitis in Wilson disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4):e163-5.
3. Beyersdorff A, Findeisen A. Morbus Wilson: Case report of a two-year-old child as first manifestation. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(4):496-7.
4. Braiterman L, Nyasae L, Leves F, Hubbard AL. Critical roles for the C-terminus of the Cu-ATPase, ATP7B, in protein stability, trans-Golgi network retention, copper sensing and retrograde trafficking. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011 Mar 31.
5. Burkhead JL, Ralle M, Wilmarth P, David L, Lutsenko S. Elevated copper remodels hepatic RNA processing machinery in the mouse model of Wilson's disease. *J Mol Biol* 2011;406(1):44-58.
6. Carlesimo M, Narcisi A, Cortesi G, Mari E, Fidanza L, De Marco G, Rossi A, Camplone G. An 18-year follow-up of a case of d-penicillamine-induced Elastosis perforans serpiginosa. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(1):257-9.
7. Dmitriev OY, Bhattacharjee A, Nokhrin S, Uhlemann EM, Lutsenko S. Difference in stability of the N-domain underlies distinct intracellular properties of the E1064A and H1069Q mutants of Cu-transporting ATPase ATP7B. *J Biol Chem* 2011 Mar 11.
8. Dockter G. Morbus Wilson - hepatic manifestation. *Klin Paediatr*. 2009;221(7):407-8.
9. Erhardt A, Donner MG, Häussinger D. Metabolic disorders of the liver. Part 1: Hemochromatosis, Wilson's disease, α 1-antitrypsin-deficiency, Gaucher's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(49):2481-8.
10. Fischer RT, Soltys KA, Squires RH Jr, Jaffe R, Mazariegos GV, Shneider BL. Prognostic scoring indices in Wilson disease: a case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(4):466-9.
11. Ferenci P. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as disease modifier - a déjà vu in Wilson disease? *J Hepatol* 2011 Mar 8.
12. Honma Y, Harada M, Sato M, Katsuki Y, Hiura M, Shibata M, Narita R, Harada R, Abe S, Tabaru A, Tajiri N, Shimajiri S. Late diagnosed Wilson disease with hepatic and neurological manifestations. *Hepatol Res* 2011;41(3):270-6.
13. Goetz HR, Jacob FD, Yager JY. Lingual dyskinesia and tics: a novel presentation of copper-metabolism disorder. *Pediatrics* 2011;127(2):e505-8.
14. Goetz HR, Jacob FD, Fealey RD, Patterson MC, Ramaswamy V, Persad R, Johnson ES, Yager JY. An unusual presentation of copper metabolism disorder and a possible connection with niemann-pick type C. *J Child Neurol* 2011;26(4):518-21.
15. Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzchowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *J Genet* 2010;89(4):463-7.
16. Gupta A, Bhattacharjee A, Dmitriev OY, Nokhrin S, Braiterman L, Hubbard AL, Lutsenko S. Cellular copper levels determine the phenotype of the Arg875 variant of ATP7B/Wilson disease protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(13):5390-5.
17. Gunter P, Hermann W, Kuhn H.J., Wagner A. Morbus Wilson. *Therapeutische Umschau* 2007;64(1):57-61.
18. Hardman B, Luff S, Ackland ML. Differential intracellular localisation of the Menkes and Wilson copper transporting ATPases in the third trimester human placenta. *Placenta* 2011 Jan;32(1):79-85.
19. Cheon JE, Kim IO, Seo JK, Ko JS, Lee JM, Shin CI, Kim WS, Yeon KM. Clinical application of liver MR imaging in Wilson's disease. *Korean J Radiol* 2010;11(6):665-72.
20. Ibel H, Feist D, Endres W, Belohradsky BH. D-penicillamine-induced IgA deficiency in the therapy of Wilson's disease. *Klin Padiatr* 1990;202(6):427-9.
21. Jonas L, Fulda G, Salameh T, Schmidt W, Kröning G, Hopt UT, Nizze H. Electron microscopic detection of copper in the liver of two patients with morbus Wilson by EELS and EDX. *Ultrastruct Pathol* 2001;25(2):111-8.
22. Lenartowicz M, Krzeptowski W. Structure and function of ATP7A and ATP7B proteins--Cu-transporting ATPases. *Postepy Biochem* 2010;56(3):317-27. Review.
23. Li XH, Lu Y, Ling Y, Fu QC, Xu J, Zang GQ, Zhou F, De-Min Y, Han Y, Zhang DH, Gong QM, Lu ZM, Kong XF, Wang JS, Zhang XX. Clinical and molecular characterization of Wilson's disease in China: identification of 14 novel mutations. *BMC Med Genet* 2011;12:6.
24. Lin HL, Chen J, Huang LT, Chen YP. Efficacy of microencapsulated HepG2 cells transplantation in rats with hepatolenticular degeneration. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12(12):959-962.
25. Mareček Z, Bruha R. Wilsonova choroba. In: Ehrmann J, Hulek P a kol. *Hepatologie*. Praha: Grada publishing, a.s. 2010: 347-355.
26. Netto AB, Sinha S, Taly AB, Panda S, Rao S. Sleep in Wilson's disease: a polysomnography-based study. *Neurol India* 2010;58(6):933-8.
27. Oosthuizen NM. Undetectable serum alkaline phosphatase activity in a patient with fulminant hepatic failure and hemolytic anemia. *Clin Chem* 2011;57(3):382-5.
28. Ramseier H, Jung H.H. Morbus Wilson. *Praxis* 2010;99:175-182.
29. de Romana DL, Olivares M, Uauy R, Araya M. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis.

- J Trace Elem Med Biol 2011;25(1):3-13.
30. Roberts E.A., Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-2111.
31. Rosencrantz RA, Schilsky ML. Mining for a diagnosis of Wilson's disease in children: genetics, score, and ore. *Hepatology* 2010;52(6):1872-4.
32. Schäfer M, Weiss KH, Merle U, Stremmel W, Rasp B. Wilson disease-evaluation of disease-related topics through the eyes of patients by patient-generated paintings-a cooperative study with the German patient organisation Verein morbus Wilson e. V. *Z Gastroenterol* 2010;48(10):1189-99.
33. Sherlock S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest. Hradec Králové: Olga Čermáková, grafické a reklamní studio, nakladatelství 2004:1-703.
34. Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, Sato M, Kodama H, Kohsaka T, Inui A, Fujisawa T, Tamai H, Ida S, Itoh S, Ito M, Horiike N, Harada M, Yoshino M, Aoki T. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl Res* 2010;156(6):350-7.
35. Summer KH, Lichtmanegger J, Bandow N, Choi DW, Dispirito AA, Michalke B. The biogenic methanobactin is an effective chelator for copper in a rat model for Wilson disease. *J Trace Elem Med Biol* 2011;25(1):36-41.
36. Tamás G, Raethjen J, Muthuraman M, Folhoffer A, Deuschl G, Szalay F, Takáts A, Kamondi A. Disturbed post-movement beta synchronization in Wilson's disease with neurological manifestation. *Neurosci Lett* 2011;494(3):240-4.
37. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140(4):1189-1198.
38. Zischka H, Lichtmanegger J, Schmitt S, Jägemann N, Schulz S, Wartini D, Jennen L, Rust C, Larochette N, Galluzzi L, Chajes V, Bandow N, Gilles VS, Dispirito AA, Esposito I, Goettlicher M, Summer KH, Kroemer G. Liver mitochondrial membrane crosslinking and destruction in a rat model of Wilson disease. *J Clin Invest* 2011 Mar 1. pii: 45401.

Trendy v hepatologii

METABOLICKÉ CHOROBY PEČENE Z NADBYTKU ŽELEZA

Marián Kaščák

Fakulta zdravotníctva TnUAD, Trenčín

Súhrn

Fyzikálne a chemické vlastnosti železa sú jedinečné a v prírode nie je podobný prvok, ktorý by železo v organizmoch nahradil. Vo Fentonovej reakcii vznikajú reaktívne zlúčeniny kyslíka, ktoré môžu poškodiť nukleové kyseliny, membránové proteíny a spustiť proces lipoperoxidácie. Preto je nadbytok železa v organizme toxický. To je dôvod starostlivej regulácie hladiny železa v bunke a aj v celom organizme (4,25). Veľa pochodov tejto regulácie nie je objasnených. Medzi proteíny viažuce železo patria: sérový transferín, laktoferín, ovotransferín, melanotransferín, hemoglobín, cytochróm C, cytochróm P450, ribonukleotidreduktáza, IRP1, IRP2 (iron regulatory protein 1 a 2) a iné. Najčastejšou poruchou metabolizmu železa a najbežnejším celosvetovým problémom je nedostatok železa s dominujúcim prejavom – anémiou. Opačným problémom jeho zvýšené množstvo. Najtypickejšou príčinou patologického nahromadenia železa v tele je genetická – hereditárna hemochromatóza (HH). Ďalšou príčinou je kongenitálna atransferinémia a hereditárna aceruloplazminémia. Medzi sekundárne príčiny akumulácie železa patrí alkoholová choroba pečene (10,16), porphyria cutanea tarda, NASH, hemolytické a dyserytropoetické anémie, opakované transfúzie krvi, zvýšený perorálny alebo parenterálny príjem železa (5). Značný záujem sa v súčasnosti zameria na úlohu železa pri chronickej hepatitíde C. Medzi najviac postihnuté orgány pri nahromadení železa patrí pečeň, srdce, nasleduje pankreas, endokrinný systém, pohybový aparát, koža, pohlavné orgány a CNS (11). Objav HFE génu (14) viedol k prekvapujúcemu zisteniu, že HH patrí medzi najčastejšie dedičné choroby. Začiatok mutácie C282Y, ktorá je z HH najčastejšia, bol v strednej Európe datovaný do roku 4000 pred Kr. Najväčší výskyt je u kaukazskej rasy s keltským pôvodom (13). Na Slovensku sa táto mutácia vyskytuje u homozygotov 1:1000 a u heterozygotov 1:30 (23). Napriek tomu sa HH klinicky prejaví iba v 28,4% u mužov a v 1,2% u žien. U zmiešaných heterozygotov má klinickú symptomatológiu iba 1 – 2% postihnutých. Pretože je možná jednoduchá, lacná, bezpečná, „low tech“ a veľmi účinná liečba HH, je dôležité tieto stavy v hepatologickej praxi diagnostikovať a efektívne liečiť.

Kľúčové slová

Hereditárna hemochromatóza - nadbytok železa v organizme - hepcidín - hemojuvelín - venepunkcie - mutácie HFE

METABOLIC DISORDERS OF THE LIVER FROM IRON OVERLOAD

Marián Kaščák

Faculty of Health Studies, Alexander Dubcek University, Trenčín

Abstract

Due to the fact that physical and chemical properties of iron are unique, there is no similar element that could replace iron in living organisms. In Fenton's reaction reactive oxygen compounds are generated and they may damage nucleic acids, membrane proteins and induce the process of lipid peroxidation. Due to the above mentioned fact the iron overload in any organism is toxic. This is a reason to regulate carefully the level of iron in a cell and in the entire organism. Many of the steps of the regulation have not been clarified. Among the iron-binding proteins are serum transferrin, lactoferrin, ovotransferrin, melanotransferrin, haemoglobin, cytochrome C, cytochrome P450, ribonucleotide reductase, IRP1, IRP2 (iron regulatory protein 1 and 2) and others. The most frequent iron metabolic disorder and the most common problem spread worldwide is deficiency of iron with a prevailing manifestation – anaemia. Contrary to it there may be iron excess in organisms. The most common cause for pathological iron accumulation in a human body is genetic, hereditary hemochromatosis (HH). Another cause can be congenital atransferinaemia and hereditary aceruloplasminaemia. Secondary causes for iron accumulation can be alcohol

induced liver disease, porphyria cutanea tarda, NASH, hemolytic and dyserythropoetic anaemias, repeated blood transfusions, excessive peroral or parenteral iron intake. Lately the attention has been focused on the role of iron in chronic hepatitis type C. The most affected organs, where iron is overloaded, are liver, heart, pancreas, endocrine system, musculoskeletal system, skin, genitals and CNS. Discovering the HFE gene has led to a surprising finding that HH belongs to the hereditary diseases with the most frequent incidence. The C282Y mutation beginning, that is the most frequent one in HH, dates back to the year 4000 B.C. The most frequent incidence is in the Caucasian race of Celtic origin. In Slovakia this mutation occurs in homozygotes in the ratio 1 : 1000 and in heterozygote genotype the ratio of occurrence is 1:30. By contrast, the HH clinical occurrence is in 28.4 per cent in men only and in women the percentage is 1.2. In the mixed heterozygote type the clinical symptomatology is in only 1 – 2 per cent of affected people. Due to the fact that „low tech”, simple, safe, cost effective treatment of the HH is available, an early diagnose and an effective treatment in the hepatology practice are important.

Key words

Hereditary hemochromatosis - iron overload - hepcidine - hemojuveline - venesection - HFE mutations

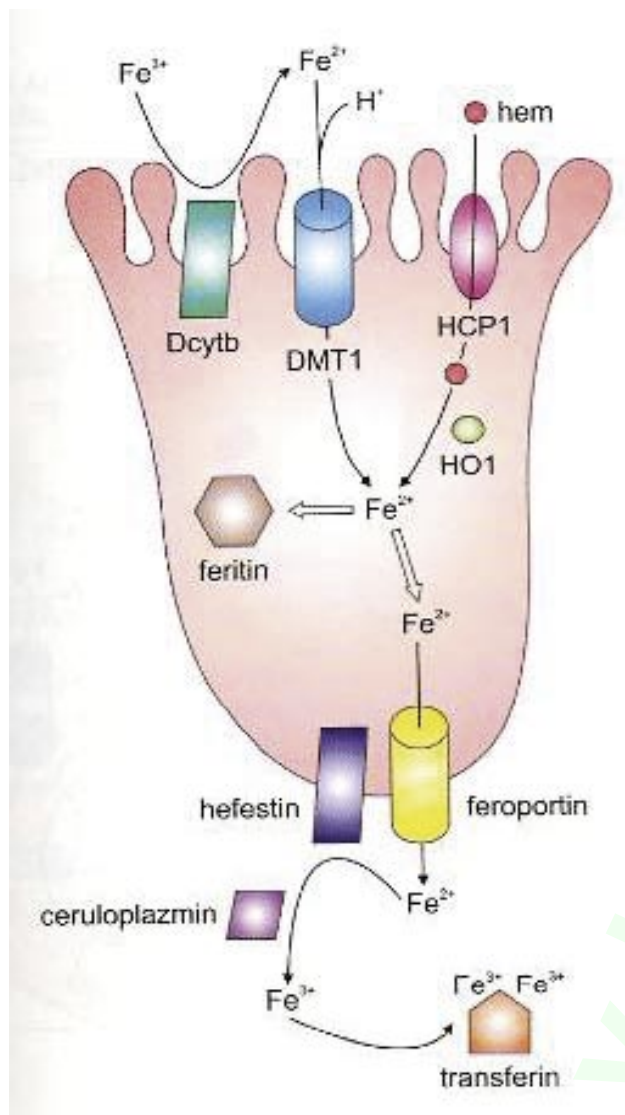
Úvod

Železo budilo pozornosť ľudí už v dávnych dobách. Pre jeho prítomnosť v meteoritoch mu bol pripisovaný Božský pôvod.

V histórii ľudstva boli časy, keď malo železo väčšiu cenu ako zlato. Podobnosť medzi krvou a hrdzou viedla k používaniu vody, v ktorej kováči chladili podkovy, na liečenie anémie a aj ako tonika. Crocus Martis, čiže železné piliny namočené vo víne či v octe slúžili na liečbu infekcií. Poctu železu vzdalo aj postavenie Eiffelovej veže v r. 1889 a Atómia v r. 1958, ktoré symbolizuje 165 miliárdkrát zväčšený atóm železa. Železo je nenahraditeľný prvok potrebný pre rast a prežívanie všetkých buniek a to nielen u cicavcov. Napr. u zvierat, ktoré sa orientujú podľa magnetického poľa Zeme, je jeho lokalizácia v mozgu rozhodujúca pre orientáciu, ako je to u delfínov alebo u vtákov. V ľudskom tele je jeho atómov menej ako 0,01%, čo je 2 – 6 gramov v závislosti od veku, pohlavia, veľkosti tela, množstva hemoglobínu a iných faktorov. Jedinečnou vlastnosťou je redoxný potenciál železa: +300 až – 500 mV, čo zaisťuje prenos elektrónov a kyslíka. To znamená účasť na dýchaní a katalytickú aktivitu pri biochemických a energetických pochodoch (4). Železo v organizme sa delí na funkčné (hemoglobín, myoglobín, cytochrómy), transportné (transferín) a zásobné (feritín, hemosiderín). Ak je železa v organizme veľa alebo málo, vždy to vedie k poškodeniu organizmu. Metabolizmus železa je pod komplikovanou kontrolou a je ovplyvnený aj stavom erytropoézy. U zdravého dospelého človeka sa napr. denne vytvorí 6 – 7 g hemoglobínu. Na to je

potrebných 30 – 40 mg železa, ktoré pochádza z hemoglobínu starých erytrocytov a ktoré sa cestou makrofágov opäť dostáva do disponibilnej zásoby organizmu. Táto recyklácia železa z hemu a črevná absorpcia železa z potravy kompenzuje denné straty, asi 1,5 mg železa. Sú to dôležité zložky jeho homeostázy. Pri absorpcii železa duodenálnymi enterocytmí hrá úlohu jeho pôvod (7). Ak ide o nehemové železo, toto je v oxidovanej, trojmocnej, feriforme a preto je inرالuminálne najprv redukované na dvojmocnú feroformu, pomocou intestinálnej ferireduktázy – Dcytb (duodenálny cytochróm B) a takéto železo je importované do enterocytu pomocou transportéra divalentných kovov-DMT1 (36). Tento kľúčový transportér je známy aj ako SLC11A2 a transportuje aj ďalšie dvojmocné kovy (Mn, Zn, Pb, Co, Cu).

Železo v enterocyte sa uloží vo forme feritínu alebo je cez bazolaterálnu membránu transportované do krvného obehu. Exportérom železa z enterocytu je ferroportín (známy aj ako IREG1, MTP1, SLC40A1). Ferroportín exportuje železo aj z hepatocytov, makrofágov, placéntárnych syncytiotrofoblastov a z CNS (36). Ďalším transmembránovým transportným proteínom je hefestín, ktorý oxiduje dvojmocné železo na trojmocné, čím sa umožní jeho väzba na transferín (7). Hefestín je membránovým homológom plazmatického ceruloplazmínu. Druhým zdrojom železa z potravy je železo z hemu, čiže z mäsa. Toto železo je dvojmocné. Do enterocytu ho importuje enterocytový hemový importér 1 (HCP1) pomocou endocytózy. V bunke je z protoporfyrínu železo uvoľnené pomocou hemovej oxygenázy

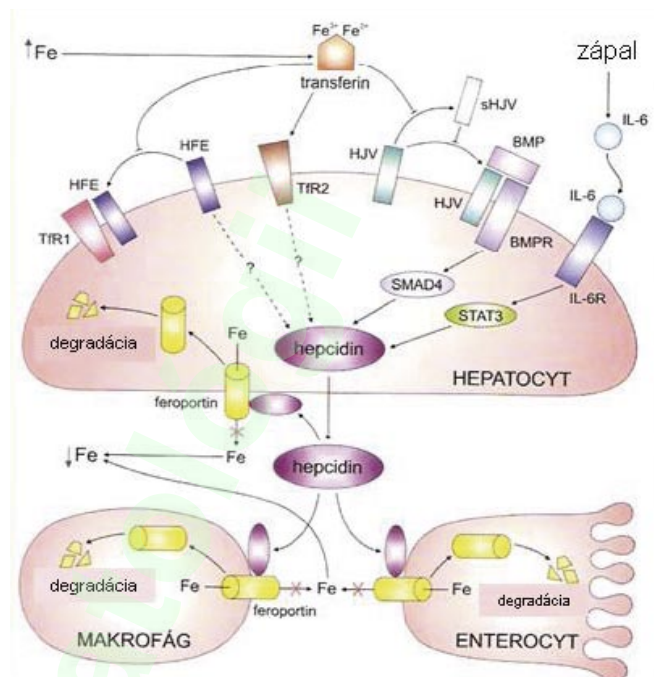


Obr. 1: Absorpcia železa duodenálnymi enterocytmí a jeho uvoľňovanie do obehu

Dcytb – duodenálny cytochróm B (ferireduktáza)
DMT1 – transportér divalentných kovov 1
HCP1 – enterocytový hemový importér 1
HO1 – hemová oxygenáza 1

Prevzaté a upravené z (20)

1 (HO1) a potom má už podobné metabolické cesty ako železo nehemové (Obr. 1). Hem je teda v enterocyte degradovaný na Fe^{2+} , CO a biliverdín. Kľúčovú úlohu v metabolizme železa má hepcidín (HAMP), objavený Krausom v r. 2000 (24). HAMP pôvodne zaradený medzi defenzíny je proteín s baktericídnou aktivitou a je považovaný za reaktant akútnej fázy (30). Jeho syntéza v hepatocyte je regulovaná najmä hemjuvelínom –HJV (29), génom pre hemochromatózu (HFE) a transferínovým receptorom 2 (TfR2). Pri zápale je regulovaný hlavne cez interleukín 6 (IL-6). Tým sa vysvetľuje anémia pri chronických, najmä zápalových chorobách. HAMP reguluje príjem železa



Obr. 2: Regulácia hladiny železa hepcidínom v organizme

TfR1 – transferínový receptor 1
HFE – gén pre hemochromatózu
TfR2 – transferínový receptor 2
HJV – hemojuvelín
sHJV – solubilný hemojuvelín
BMP – kostný morfogenetický proteín
BMPR – BMP receptor
IL-6 – interleukín 6
IL-6R – IL 6 receptor

Prevzaté a upravené z (20)

za do organizmu z enterocytov a uvoľňovanie železa z hepatocytov a makrofágov (Obr. 2).

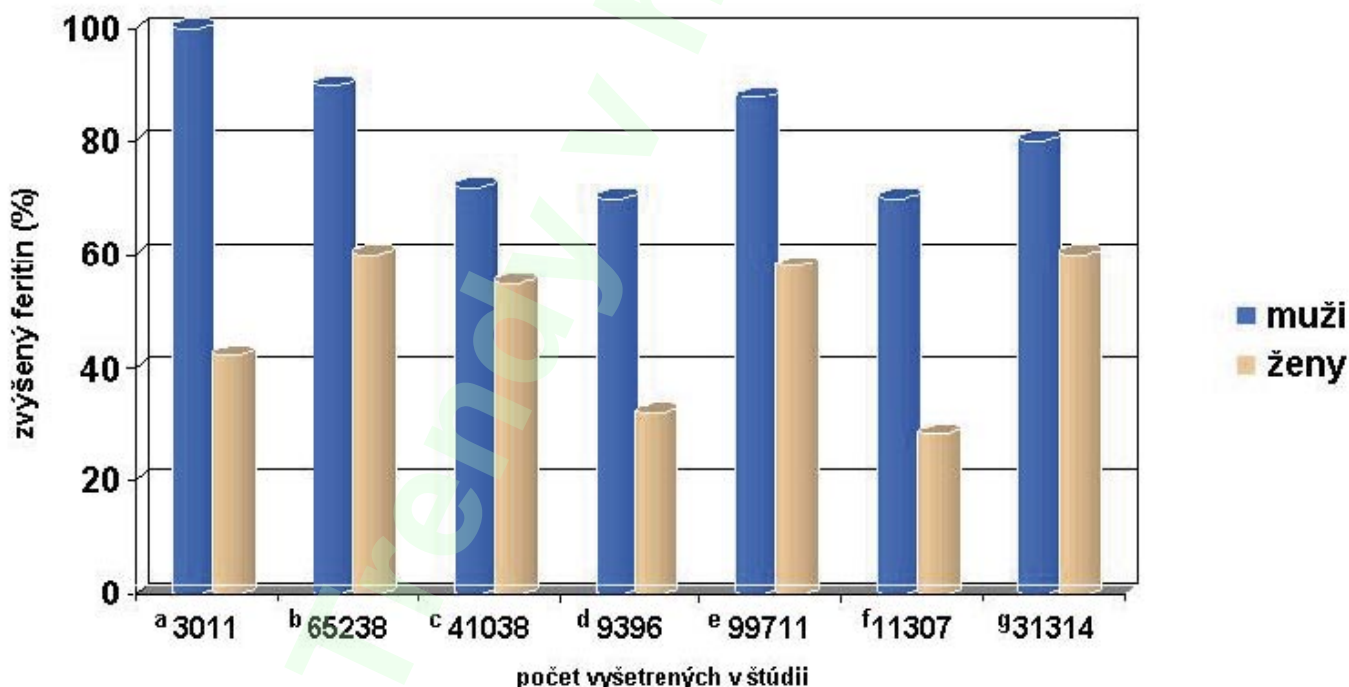
Deje sa tak na základe internalizácie a degradácie ferroportínu. Hlavným senzorom, ktorý monitoruje hladinu železa v cirkulácii, je zrejme transferín. Účinok HAMP sa prirovnáva k účinku inzulínu. Vo väčšine prípadov hereditárnej hemochromatózy (HH) je HFE mutovaný. Dochádza k poklesu HAMP a k zvýšeniu hladín železa v cirkulácii a aj k ukladaniu do orgánov. Naopak, pri chronických chorobách, pri ktorých je expresia HAMP zvýšená, dochádza k zníženiu hladín železa (Obr. 3). Je dokázané, že pri obezite a NASH je HAMP secernovaný aj adipocytmi. Zaujímavé je poznanie, že mutácia C282Y je trikrát častejšia u NASH než u kontrol. Alkohol znižuje expresiu HAMP v pečeni. Tým je možné čiastočne vysvetliť hemosiderózu pečene pri alkoholovej chorobe (10,11,16). Typickým predstaviteľom nahromadenia železa v organizme je hemochromatóza.

História

Hereditárnu hemochromatózu (HH) popísal Trousseau v r. 1865 u diabetika „skoro bron-

zového“. Ako „diabeté bronzé“ ju pomenoval Troisier v r. 1871. Hanot a Chauffard v r. 1882 upozornili na to, že ukladanie železa môže zaviniť poškodenie hepatocytu a v r. 1897 Janselme zistil aj poškodenie pankreasu a myokardu. Názov „hemochromatóza“ zaviedol v r. 1889 Von Recklinghausen. Sheldon v r. 1935 zhodnotil 311 publikovaných prípadov a na základe vyšetrených rodín poukázal na vrodenú poruchu metabolizmu železa. Zistil aj postihnutie žliaz s vnútornou sekréciou. Schumacher v r. 1964 popísal postihnutie kĺbov. Po Sheldonovej práci nasledovalo množstvo genealogických štúdií, ktoré si všimli aj spojenie HH s inými chorobami, napr. s porfýriou a deficienciou alfa-1-antitrypsínu. Významným objavom bolo poznanie Simona a spol. v r. 1976, že gén pre HH je na krátkom ramene 6. chromozómu a upriamil pozornosť na spojenie s HLA systémom, najmä s haplotypmi HLA-A3, HLA-B7 a HLA-B14. Najvýznamnejší pokrok priniesli Feder a spol. v r. 1996 objavením génu pre HH, najprv ako HLA-H a neskôr nazvaný HFE (Obr. 4) (14,32). Dosiaľ bolo popísaných viac ako 20 mutácií v HFE géne. Najčastejšou je mutácia, pri ktorej sa vyme-

ní guanín za adenín na nukleotidovej pozícii 845, čo spôsobí zmenu cysteínu za tyrozín na 282. aminokyselinovom mieste. Táto vôbec najrozšírenejšia mutácia sa označuje ako C282Y. Pri druhej najčastejšej mutácii dochádza k výmene cytozínu za guanín na 187. pozícii. To zmení proteínový produkt v ktorom je na 63. aminokyselinovom mieste vymenený histidín za kyselinu asparagovú. Táto mutácia sa označuje ako H63D. Podobne a dôkladne sú zmapované aj ďalšie mutácie, napr. S65C, P168X, V59M, atď. Pretože HH je najčastejšia dedičná, monogénová, autozómovo recesívna choroba na svete, púta veľkú pozornosť a stúpa aj počet populačných štúdií zahŕňajúcich tisíce vyšetrených. Najväčšia štúdia zahrnula 99 711 vyšetrených z viac ako 100 000 pôvodne zahrnutých (Obr. 5) (2). U nás prvý popísal HH v roku 1927 Filo (15). V domácej literatúre publikovalo väčšinou kauisticky 19 autorov. Práce Kovácsa, Zlochu, Kupčovej, Požgayovej, Dúbravu a Pavlíkovej sú zamerané aj na výskyt a molekulovo-genetickú diagnostiku HH a okrem epidemiologických poznatkov zachytili aj moderné diagnostické trendy (23,35).



s-feritín: muži > 300 µg/l, ženy > 200 µg/l

Obr. 5: Zvýšený sérový feritín u C282Y homozygotov (populačné štúdie).

s-feritín: muži > 300 µg/l, ženy > 200 µg/l

*Olynyk J, 1999; ^bAsberg A, 2001; ^cBeutler E, 2002; ^dDeugnier Y, 2002; ^eAdams PC, 2005; ^fDelatycki M, 2005; ^gAllen K, 2006

Prevzaté a upravené z (2)

Definícia

HH je vrodená choroba pri ktorej dochádza k porušenej regulácii vstrebávania železa v duodéne a v hornej časti jejuna, čo vedie k nadmernému ukladaniu železa v organizme a k následnému poškodeniu tkanív a orgánov. Najčastejšou formou HH je 1. typ. Pre túto formu je typická klinická triáda: hyperpigmentácia kože, cirhóza pečene a diabetes mellitus. Podľa veku, v ktorom sa fenotypicky HH prejaví, poznáme formu neonatálnu, juvenilnú a dospelých. Neonatálna HH je známa zásluhou Cottiera z r. 1957. Táto forma vyvrátila predstavy o časovom faktore, ktorý je potrebný na nahromadenie železa v organizme. Z 30 dosiaľ publikovaných prípadov sa všetky deti narodili predčasne. Mali hypotenziu, hypoglykémiu, hyperbilirubinémiu, koagulopatiu a hypoxiu. Väčšina z nich zomrela v neonatálnom období. Pri autopsii sa najviac železa našlo v pečeni, pričom pečeň nevykazovala známky ani zápalu, ani fibrózu a mala zachovanú architektúru. Boli vylúčené stavy, ktoré by mohli viesť k preťaženiu železom, ako tyrozinémia, či cerebro-hepato-renálny syndróm Zellwegerov. Za možnú príčinu sa považuje defekt ceruloplazmín-peroxidázy I a defekt transferínových receptorov v placentе. Glista popísal výskyt HH u otca a u novorodenca (1).

Delenie HH (Tab. 1) (9)

HH 1. Je to klasický typ. Autozómovo recesívne dedičná choroba s rôznou penetranciou génu HFE, ktorý je lokalizovaný na chromozóme 6p21.3. Vyskytuje sa hlavne u mužov nad 40 rokov, pomer muži:ženy je 9:1, čo sa týka fenotypových prejavov. Až 80% postihnutých sú homozygoti pre C282Y/C282Y, 5 – 7% sú zmiešaní heterozygoti C282Y/H63D, veľmi vzácny je homozygotný stav H63D/H63D, zvyšok tvoria heterozygoti C282Y/-, H63D/- a iné mutácie. Avšak iba homozygoti pre C282Y majú závažnú formu HH, ostatné kombinácie majú klinicky ľahké formy. Ale ani u homozygotov C282Y sa choroba nezistí vždy. U zmiešaných heterozygotov sa HH klinicky prejaví iba u 1 – 2% pacientov.

HH 2. Juvenilná forma A. Je autozómovo recesívne dedičná choroba s mutáciou génu pre hemojuvelín (HJV), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 1q21 (27,29). Je známych viac ako 15 mutácií HJV génu, najčastejšia je mutácia G320V (3). Na Slovensku bola zistená nová mutácia G320V/S328fsX337 s veľkou penetranciou a expresivitou (17). Juvenilná HH je závažná choroba najmä s postihnutím srdca, ktoré buď pre zlyhanie alebo pre arytmiu býva najčastejšou príčinou smrti u týchto pacientov. Fenotyp sa prejaví už vo veku 10 – 20 rokov, muži a ženy sú postihnutí v rovnakom pomere a môže sa vyskytnúť aj u menštruujúcich žien.

Tab. 1: Súčasné delenie hereditárnej hemochromatózy. Upravené podľa (9)

Typ	Názov	Charakteristika	Postihnutý gén	Chromozóm	Mutácia
1	Klasická	Autozom. recesívna Rôzna penetrancia Muži nad 40 rokov	HFE	6p21.3	C282Y 18
2A	Juvenilná A	Autozom. recesívna Ťažká forma 10-20 roční	HJV (hemojuvelin)	1q21	G320V 15
2B	Juvenilná B	Autozom. recesívna Ťažká forma 10-20 roční	HAMP (hepcidín)	19q13	C70R 8
3	TfR-2	Autozom. recesívna Rôzna penetrancia Muži nad 40 rokov	TfR-2 (transferínový receptor-2)	7q22	Q317X 10
4	SLC40A1 feroportínová choroba	Autozom. dominantná Fe hlavne v RES	SLC40A1	2q32	N144H 15
5	FTH1	Autozom. dominantná Japonské rodiny Mierna forma	FTH1 (5'IRE) (subjednotky feritínu s ťažkými reťazcami)	11q12-q13	49A > T

HH 2. Juvenilná forma B. Je autozómovo recesívna choroba s mutáciou génu pre hepcidín (HAMP), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 19q13. Je známych zatiaľ 8 mutácií, najčastejšia je C70R. Klinicky je úplne rovnaká ako forma A.

HH 3. Nazývaná aj TfR2 hemochromatóza. Je autozómovo recesívna s mutáciou génu pre transferínový receptor-2 (TfR-2), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 7q22 s rôznou penetranciou (26). Táto HH bola zistená vo veľmi malých počtoch v talianskych a v španielskych rodinách. Klinicky sa prejavuje u mužov nad 40 rokov. Bolo popísaných 10 mutácií, najznámejšia je Q317X.

HH 4. Označovaná ako SLC40A1 hemochromatóza, nazývaná aj feroportínová choroba. Je autozómovo dominantná s mutáciou génu pre feroportín 1 (SLC40A1), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 2q32. Pri tejto forme sa železo ukladá hlavne v RES. V laboratórnych nálezoch býva vysoká hladina sérového feritínu a normálna alebo mierne zvýšená saturácia transferínu. Choroba má ľahký priebeh. Pacienti zle tolerujú venepunkcie, ak sú indikované. Je známych 15 mutácií, najznámejšia je N144H.

HH 5. Popisovaná ako FTH1 hemochromatóza. Je autozómovo dominantne dedičná s mutáciou génu pre subjednotku feritínu s ťažkými reťazcami (FTH1; 5'IRE), ktorý je lokalizovaný na chromozóme 11q12-q13. Známa mutácia je 49A>T. Táto forma bola popísaná iba v niekoľkých japonských rodinách a choroba má miernejší priebeh.

Epidemiológia

V štúdií HEIRS (Hemochromatosis and Iron Overload Study), ktorej sa v USA zúčastnilo 101 168 osôb multietnickej spoločnosti, bol zistený výskyt homozygotov C282Y u belochov 1:227 (2). Najvyššia prevalencia, 1:83, bola zistená v Írsku (18). V Európe je výskyt 1:200-400 (0,4%) a na Slovensku 1:1000 (0,1%). Heterozygotov je na Slovensku 2,95 – 5,5%, čiže 1:30, v Dubline 1:4, v Európe 8 – 10% a vo svete 11,1%. Zmiešaných heterozygotov je vo svete 2,4%. U pacientov s plne vyvinutým fenotypom HH sa homozygotný stav C282Y/C282Y vyskytuje v 82 – 90%. Medzi 1618 pacientmi s dokázanou HH bol výskyt mutácií: C282Y/C282Y v 84%, C282Y/H63D v 3%, H63D/wt

v 4%, C282Y/wt v 1%, H63D/H63D v 1% a wt/wt v 6%. (wt znamená wild typ). Mutácia HFE génu má najvyšší výskyt u kaukazskej rasy s keltským pôvodom. U nekaukazskej rasy bol už tiež popísaný heterozygot C282Y/IVS3+16/T a aj u Vietnamca – homozygota pre prepojené miesto HFE génu IVS5+1G/A (34). V Ázii je výskyt HH veľmi nízky a popísané prípady u Japoncov a u Číňanov boli všetky negatívne pre C282Y.

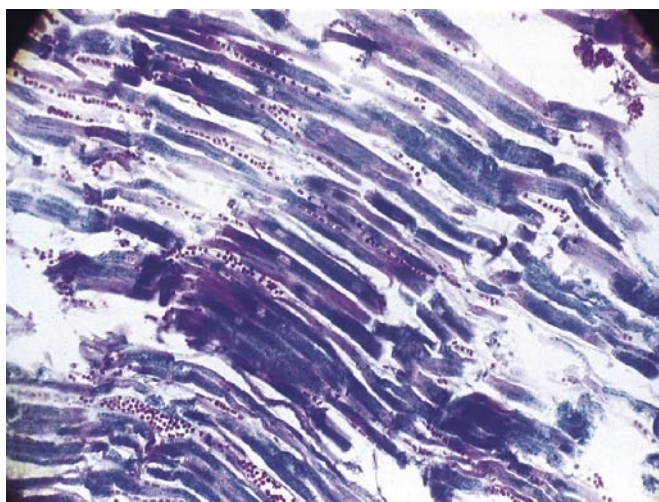
Patofyziológia

Vrodené alebo získané poruchy hepcidínu (HAMP) vedú k nekontrolovateľnému vstrebávaniu železa, uvoľňovaniu železa z erytrocytov a makrofágov, k zvýšenému nahromadeniu a nakoniec až k preťaženiu organizmu železom. Nízke až nulové hodnoty HAMP boli zistené v moči u pacientov s HH typu 1 – 3. Naopak, zvýšenie HAMP vedie k hyposiderémii a k vzniku anémie pri chronických chorobách. Experimentálne bola úloha HAMP dokázaná u HFE knockautovaných myší, kde bol dokázaný defektný HAMP (19,31). Pacienti s anémiou pri chronických chorobách/zápaloch majú 100-násobne zvýšenú exkréciu HAMP obličkami. Infúzia IL-6 ľudským dobrovoľníkom zvýšila exkréciu HAMP močom behom 2 hodín a spôsobila hyposiderémiu. Hlavným patofyziologickým činiteľom u HH je preoxidatívny účinok voľného železa (hlavne Fe²⁺), ktorý vo Fentonovej reakcii dáva vznik hydroxylovému radikálu z peroxidu vodíka:



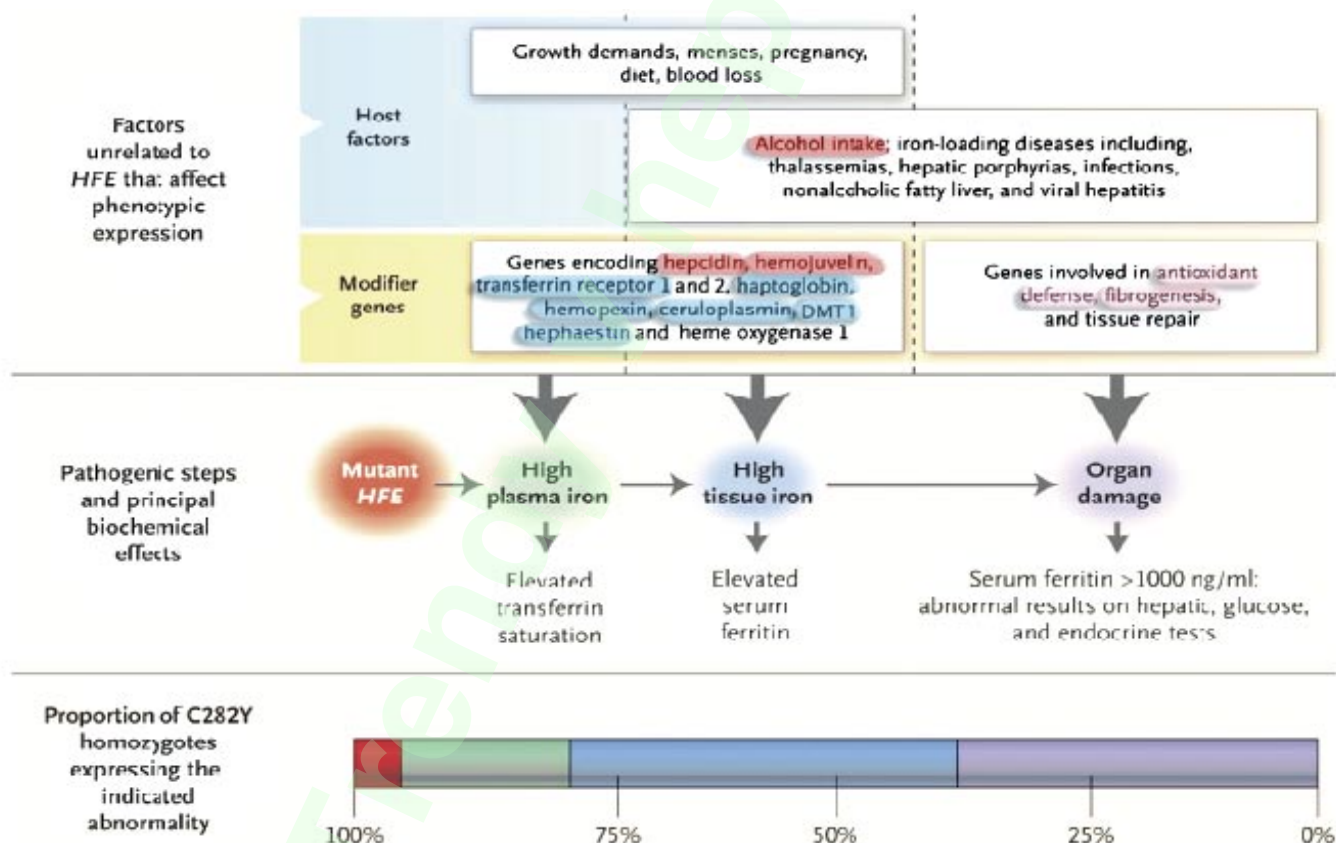
Hydroxylový radikál môže spôsobiť poškodenie životne dôležitých molekúl, ako sú nukleové kyseliny (DNA) a bielkoviny bunkových membrán alebo spustiť reťazovú reakciu lipoperoxidácie. Zvýšená tvorba voľných kyslíkových radikálov a peroxidácia lipidov vedú k aktivovaniu hviezdicovitých a Kupfferových buniek, čím sa spustí fibrogenéza vedúca k vzniku cirhózy. Na tkanivovom a orgánovom poškodení sa podieľajú aj cytokíny, najmä TNFα. Kritický prah železa, pri ktorom vzniká fibróza/cirhóza je 233 – 675 μmol/l Fe/g suchého tkaniva pečene. Uvedené faktory však môžu priamo spôsobiť smrť bunky (11). Nie u každého človeka s genotypom HH vzniknú tkanivové, orgánové poškodenia, či biochemické abnormality.

Na rozvoji fenotypu HH sa podieľa veľa faktorov, ako je napr. vek pacienta, príjem železa



Obr. 6: Histologický obraz myokardu získaný z autopsie u 24-ročného pacienta A.P. s juvenilnou hemochromatózou 2A typu ukazuje fragmentáciu myofibríl, nahromadenie železitého pigmentu vo vláknach, zväčša difúzne, miestami iba na póloch jadier. Farbenie podľa Perlso.

v potrave, menzes, gravidita, krvné straty. Veľmi významná pre rozvoj choroby je konzumácia alkoholu. Pri spotrebe nad 60 g alkoholu denne sa zvyšuje riziko vzniku cirhózy u HH až 9-násobne (10,16). Sú to tiež choroby, ktoré vedú k zvýšeniu zásob železa, ako sú porfýrie, NASH, vírusové hepatitídy, infekcie, talasémie. Modifikujúcimi faktormi sú gény kódujúce hepcidín, hemojuvelín, transferínový receptor 1 a 2, haptoglobín, hemopexín, ceruloplazmín, DMT 1, hefestín a hemoxygenázu 1. Patria sem aj gény podieľajúce sa na antioxidačnej obrane, na fibrogenéze a pri obnove tkanív. Veľmi názorne je to vidieť na obrázku 6. Jeho autorom je Pietrangelo (31), od ktorého pochádza aj výrok: „Máme mutácie, no nemáme chorobu.“ Tento obrázok názorne ukazuje, prečo je to tak.



Obr. 7: Známe a predpokladané modulatory ľudskej hemochromatózy vzťahujúcej sa na HFE gén.

Väčšina C282Y homozygotov sa dožije progresívneho prenikania plazmatického železa, čo sa prejaví zvýšením saturácie plazmatického transportéra železa – transferínu. Táto progresia môže byť urýchľovaná zvýšeným príjmom železa a spomaľovaná aktívnou utilizáciou a/alebo stratami železa. V niektorých prípadoch príznaky choroby nikdy neprejdú nad túto „biochemickú fázu“. Avšak viac ako polovica všetkých C282Y homozygotov s nadbytkom plazmatického železa pokračuje v progresívnom ukladaní železa v parenchymatóznych tkanivách pečene a iných orgánov, čo sa prejaví stúpajúcimi hladinami železo ukladajúceho proteínu – feritínu. Tretia fáza, ktorá sa vyskytne iba v obmedzenom percente prípadov, sa prejaví výrazne zvýšenými hladinami sérového feritínu spolu so znakmi a príznakmi poškodenia cieľových orgánov. Náchylnosť k orgánovému postihnutiu závisí od modifikujúcich génov, ktoré pôsobia na intenzitu akumulácie železa v riečisku a v tkanivách a/alebo na sklone k poškodeniu oxidantmi, obnoveniu tkanív a tvorbe väziva. Medzi rôzne činitele, ktoré sa predpokladajú ako modifikátory hemochromatózy, sú už niektoré známe (červené) alebo suspektné (ružové), ktoré zhoršujú fenotyp hemochromatózy a sú založené na štúdiách u ľudí. Modrou sú označené modifikátory preťaženia železom u experimentálnej hemochromatózy u myši.

Prevzaté z (31), s povolením.

Klinický obraz

O klinickom obraze rozhodne to, či ide o genetickú predispozíciu bez abnormalít alebo o nadbytok železa bez patologických prejavov, či o symptomatické postihnutie prejavujúce sa napr. únavou, artritídou a pod. alebo o preťaženie organizmu železom s orgánovými poškodeniami, napr. cirhózou, kardiomyopatiou a pod (5).

Subjektívne príznaky zoradené podľa častosti výskytu sú: únava, bolesti brucha, ponáhľavá dýchavičnosť, chudnutie, búšenie srdca, artralgie, smäd, impotencia, nauzea, hnačka, meteorizmus, dysmenorea a náchylnosť k infekciám.

Z objektívnych nálezov je najčastejšie postihnutie pečene (90%).

Môže sa prejaviť iba miernym zvýšením aktivít aminotransferáz, bilirubínu a/alebo hepatomegáliou. V pokročilejších štádiách možno zistiť kožné prejavy hepatálneho postihnutia, ako stratu ochlpenia, vypadávanie vlasov, gynekomastiu, ako aj splenomegáliu, periférne opuchy, ikterus, encefalopatiu, ascites.

Druhým príznakom je hyperpigmentácia kože (60–80%), najčastejšie generalizovaná s nádychom do siva. Dala aj pôvodný názov chorobe – bronzový diabetes. Zvýšene pigmentované môžu byť aj sliznice. Názory na zmenu koloritu sa stále rôznia. Jedni tvrdia, že ide o depozity železa v hlbších vrstvách epidermis, iní že ide o melanín pri poškodenej tyrozináze a častejšej insuficiencii nadobličiek. Diabetes mellitus sa u HH vyskytuje v 40–60%. Vzniká priamym poškodením B buniek pankreasu nahromadeným železom, ale aj porušeným metabolizmom glykogénu a zvýšenou inzulínovou rezistenciou. Najčastejšie má charakter diabetu 2. typu. Kardiomyopatia (KMP) sa vyskytuje v 20–50% a býva dominantným príznakom u typu HH2 (juvenilná hemochromatóza A, B). Z nahromadenia hemosiderínu vzniká ruptúra myofibríl a intersticiálna fibróza. To vedie k dilatácii oboch komôr. Prejaví sa buď ako dilatačná alebo ako reštrikčná KMP, spojená s dýchavicou a/alebo arytmiami (Obr. 6). Artropatie sa vyskytujú v 20–30% a sú spôsobené ukladaním železa do synovie. Železo inhibuje aktivitu pyrofosfátu a tým sa zvýšia v kĺboch depozitá kalcium – pyrofosfátu. Typicky sú postihnuté 2. a 3. metakarpofalagové kĺby. Prvým prejavom aj závažnej formy HH môže byť koxitída (28). Endokrinopatie sa vyskytujú v 20–50%. Okrem kožných zmien býva strata libida, impotencia, azoospermia,

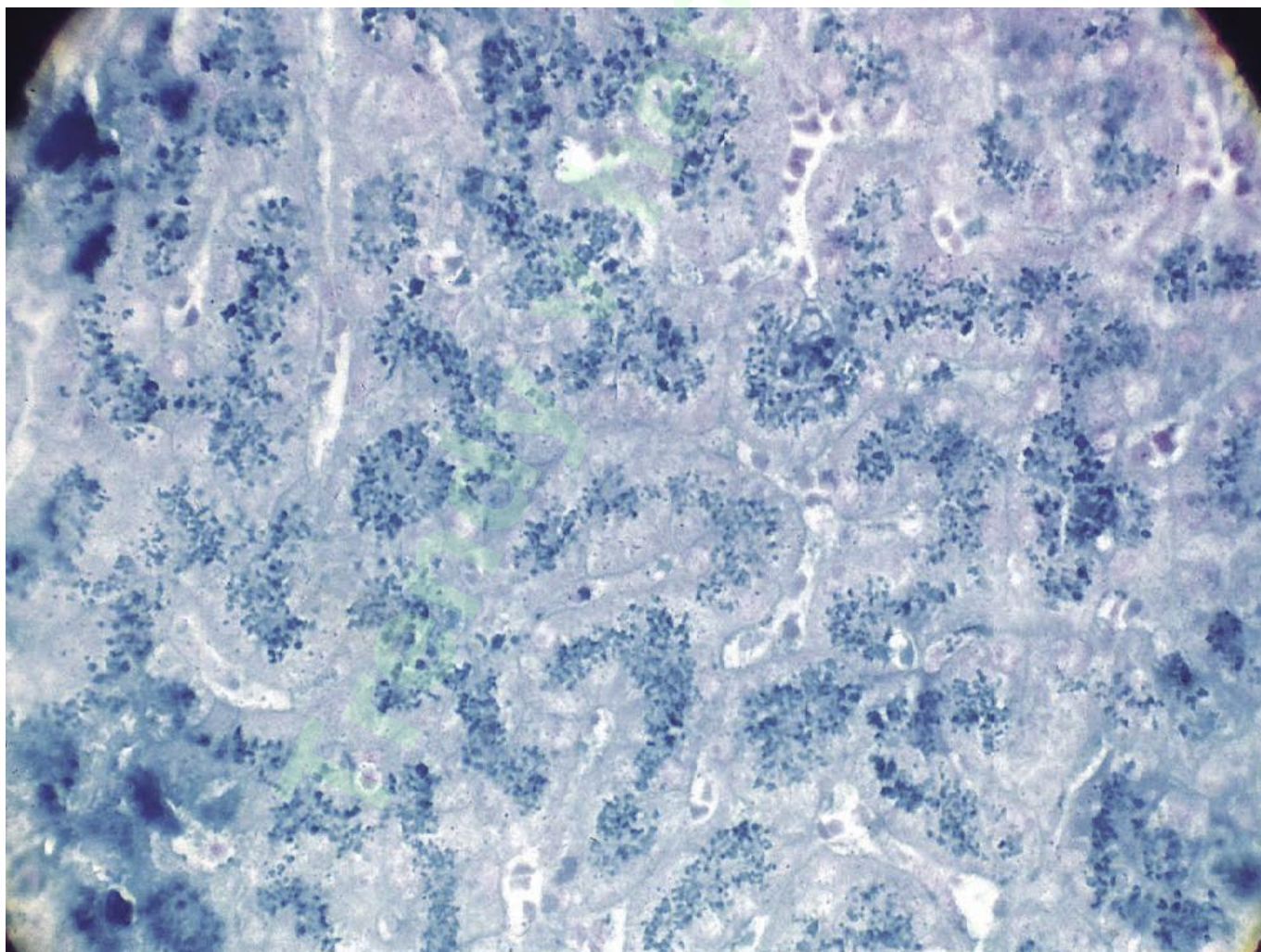
poruchy menštruačného cyklu, amenorea, infertilita. Tieto zmeny sú spôsobené nahromadením železa v hypofýze. Bol zistený aj zvýšený výskyt hypotyreózy a hyperparatyreózy.

Diagnostika

Ak na základe anamnézy, napr. pri výskyte HH v rodine a podľa príznakov a znakov vyslovíme podozrenie na HH, diagnózu môžeme potvrdiť alebo vylúčiť laboratórnym, genetickým, histologickým vyšetrením a zobrazovacími metódami. Stanovenie hladiny sérového železa je podmienkou, ale samo o sebe nestačí. Vo väčšine laboratórií je za hypersiderémiu považovaná hodnota nad $35 \mu\text{mol/l}$. Hodnoty celkovej a voľnej väzbovej kapacity séra pre železo (TIBC, resp. UIBC) sú znížené a pomôžu pri výpočte dôležitých indexov. Dôležitým laboratórnym ukazovateľom je stanovenie saturácie transferínu. Vyráta sa ako pomer s-Fe k transferínu alebo k TIBC $\times 100$. Pomer nad 45% u žien a 55% u mužov je patologický a vyšetrenie by sa malo opakovať po hladovaní. Ak aj potom je tento pomer zvýšený, treba vyšetriť sérový feritín. Jeho hodnota nad $500 \mu\text{g/l}$ môže svedčiť pre HH. Hodnota nad $1\,000 \mu\text{g/l}$ sa považuje za istú pre HH. Zvýšené hodnoty feritínu bývajú tiež pri zápaloch, autoimunitných procesoch, chronickej hepatitíde C aj B, pri alkoholizme, hypotyreóze, nádoroch a aj pri užívaní orálnych kontraceptív. Ako často býva zvýšený sérový feritín u C282Y homozygotov ukazuje obr. 5. Čísla pod horizontálou udávajú počty vyšetrených v uvedených siedmich populačných štúdiách. Ďalším z indexov je transferínový index, čo je pomer s-Fe k s-transferínu, oboje vyjadrené v $\mu\text{mol/l}$. U zdravých je pomer 0,1–0,8 a pri HH je 1,5–1,9. Pri zvýšenej saturácii transferínu a zvýšenej hladine feritínu je indikované molekulovo-genetické vyšetrenie (33). Ak sa pri ňom zistí homozygot alebo C282Y zmiešaný heterozygot pod 40 rokov veku s normálnymi aktivitami ALT a AST, je diagnóza HH ukončená. Ak sa mutácia nezistí, ale podozrenie na HH trvá, najmä u mladých, je treba pátrať aj po iných mutáciách. U pacientov nad 40 rokov so zvýšenou saturáciou transferínu a hladinou s-feritínu nad $1\,000 \mu\text{g/l}$ alebo so zvýšenými aktivitami ALT a AST je indikovaná biopsia pečene. Histologicky farbením podľa Perlso na berlínsku modrú Scheuer stanovil 4 stupne nahromadenia hemosiderínu v pečeni: 0 = žiadne železo; 1 = Fe v niekoľkých hepatocytoch; 2 = Fe zmnožené, ale nie viac ako v po-

lovici hepatocytov; 3 = Fe vo viac ako v polovici hepatocytov; 4 = Fe vo všetkých bunkách pečene, všade a veľa (Obr. 8). Pri HH sa železo hromadí predilekčne v hepatocytoch, najmä periportálne, menej v Kupfferových bunkách a v RES. Pri hemosideróze, čiže sekundárnej hemochromatóze, sa železo hromadí hlavne v Kupfferových bunkách, v RES a málo v hepatocytoch. Obsah kolagénu varíruje od normy po cirhózu. Predpokladá sa, že fibróza vznikne, ak koncentrácia železa v pečeni presiahne $22\,000\ \mu\text{g/g}$ alebo $400\ \mu\text{mol/g}$ suchého tkaniva. Ak chýbajú fibrogénne faktory, napr. alkohol alebo infekcie, potom zápalové zmeny nie sú prítomné. Ak sa zistí interface hepatitis, či iné zápalové prejavy, sú príčinou týchto zmien aj iné pridružené choroby, napr. chronická hepatitída C (8,11). Kombináciou bioptického a biochemického vyšetrenia je stanovenie hepatálnej koncentrácie železa (HIC). Pre HH svedčia hodnoty HIC vyššie ako $80\ \mu\text{mol Fe/g}$,

resp. $4\,500\ \mu\text{g Fe/g}$ suchého tkaniva pečene. Pretože akumulácia Fe sa zvyšuje vekom, bol zavedený ďalší index – hepatálny index železa (HII). Je to pomer HIC v $\mu\text{mol/g}$ k veku pacienta. Pomer HII nad 1,9 svedčí pre HH. Neinvasívnou metódou stanovenia HIC je vyšetrenie pomocou MRI. Vyšetrenie je založené na inverznej lineárnej korelácii medzi koncentraciou Fe v pečeni a pomerom sily signálu. Za hodnoty, ktoré svedčia pre HH sa považuje zvýšenie nad $80\ \mu\text{mol Fe/g}$, resp. $4\,500\ \mu\text{g Fe/g}$ suchého tkaniva pečene. Najnovšie vyšetrenia sú založené na susceptometrických metódach, ktoré využívajú vodivosť tkanív. Zatiaľ sa používajú iba na ojedinelých pracoviskách sveta (MR a supravodivá kvantová interferencia) (9). Podľa všeobecnej a konsenzuálnej definície sa za HH považuje, ak má muž viac ako 5 gramov a žena viac ako 4 gramy mobilizovateľného železa v organizme. Toto množstvo sa najjednoduchšie vypočíta z úvahy, že 1 mg Fe



Obr. 8: Histologické vyšetrenie punktátu pečene u 27-ročného pacienta M.P. s juvenilnou hemochromatózou typu 2A pred zahájením liečby ukázalo excesívne nahromadenie železa v hepatocytoch, Kupfferových bunkách a vo väzive. Ide o 4. stupeň podľa Scheuera. Farbenie podľa Perlsa na berlínsku modrú.

je v 1 ml erytrocytovej masy. Potom odber 500 ml krvi predstavuje odstránenie 200–250 mg Fe v závislosti na hodnote hematokritu.

Diagnostické kritériá pre HH možno zhrnúť:

1. Stupeň farbitelného železa v pečeni podľa Scheuera 3 alebo 4
2. HIC nad 80 $\mu\text{mol Fe/g}$, resp. 4 500 $\mu\text{g Fe/g}$ sušiny
3. HII nad 1,9
4. Odstránenie 5 a viac gramov železa liečebnými venepunkciami, bez vzniku deficiencie železa
5. Potvrdenie homozygotného stavu pre C282Y alebo zmiešaného heterozygotného stavu, napr. C282Y/H63D

Diagnózu HH však možno postaviť za predpokladu vylúčenia iných príčin preťaženia organizmu železom. Hlavne treba vylúčiť: nadmerný prísun železa transfúziami krvi, parentálnymi preparátmi železa a potravou; chronické hemolytické anémie; talasémiu maior; sideroplastickú anémiu; chronické choroby pečene, ako: hepatitídu C a B, alkoholovú chorobu pečene, fotosenzitívnu hepatálnu porfýriu, aceruloplasminémiu a atrensferinémiu.

Liečba

Najúčinnejším spôsobom liečby HH sú venepunkcie. Robia sa raz týždenne a odoberá sa 500 ml krvi. Niektorí odporúčajú pokračovať dovtedy, kým neklesne hematokrit u muža o 36% a u ženy o 34%. Iní odporúčajú stanovenie stredného objemu erytrocytov (MCV), ktorý by mal byť pod 80 μm^3 . Najvhodnejším spôsobom riadenia liečby venepunkciami je sledovanie hladiny sérového feritínu. Malo by sa robiť každé 3 mesiace a jeho hodnota by mala byť okolo 50 $\mu\text{mol/l}$. Pri dosiahnutí tejto hodnoty sa prechádza na udržiavaciu, celoživotnú liečbu, pri ktorej sa robia odbery 2–4-krát za rok. Odbery krvi sa majú robiť v centrách darcovstva krvi. Pacienti znášajú venepunkcie veľmi dobre. Dlhodobým cieľom je udržať hladinu s-feritínu v rozmedzí 25–75 $\mu\text{mol/l}$. Pacienti by nemali byť anemickí. Krvný obraz sa kontroluje po každom odbere. Hoci sa to často odporúča, nie je nutné udržiavať saturáciu transferínu na nízkej hodnote. Normalizácia saturácie transferínu by si u niektorých vyžadovala častejšie odbery bez tomu primeraného efektu. Kontraindikáciami pre liečbu venepunkciami sú anémia, hepatálna insuficiencia, vysoký vek, malígne ochorenie, niekedy kardiálna dekompenzácia.

V prípade pochybností, či sme dosiahli zníženie zásob železa v organizme, môže pomôcť výpočet odstráneného mobilizovateľného železa a/alebo kontrolné MRI vyšetrenie.

Alternatívou liečby venepunkciami je cyto-redukčná erythrocytoferéza v izovolemickom režime. Jej výhodou je možnosť 5–6-násobne väčšieho odberu objemu erytrocytov, odbery sa robia menej často a je šetrnejšia pre žilové riečisko (21). Nevýhodou je oveľa vyššia cena a obmedzená dostupnosť.

V prípadoch, keď nie je možná liečba venepunkciami, sú k dispozícii cheláty: deferoxamín, deferipron a deferasirox. Chelatačná liečba je indikovaná hlavne u potransfúznej hemosiderózy a najviac skúseností je u pacientov s myelodysplastickým syndrómom, pri talasémii maior, pri porfýrii a pri preťažení organizmu hliníkom u dialyzovaných pacientov. Deferoxamín sa podáva iba parenterálne, buď intramuskulárne, viac sa preferuje podávanie vo forme subkutánnej infúzie do implantovanej minipumpy. Dávka je 20–60 mg/kg/deň. Možná je aj kombinácia s perorálnym chelátom. Okrem nevýhody parenterálnej aplikácie je ďalšou nevýhodou finančná náročnosť tejto liečby, podobne ako aj u perorálnych preparátov. Deferipron sa podáva v dávke 3 x 25 mg/kg/deň, deferasirox 1-krát denne v dávke 20 mg/kg/deň. Popísaná je už aj kombinovaná liečba oboma týmito prípravkami súčasne. Cheláty sú kontraindikované pri hypersenzitívite na tento liek. Po ich podaní môžu vzniknúť alergické kožné reakcie, anafylaktické reakcie, poruchy zraku a sluchu a iné neurotoxické prejavy. Bol popísaný zvýšený výskyt oportunných bakteriálnych infekcií. Sľubnou sa ukazuje liečba kyselinou taurodeoxychovou, ktorá zatiaľ u nás nie je registrovaná.

Ak nie je možné aplikovať niektorú z uvedených liečebných modalít alebo je liečba neúčinná, je indikovaná transplantácia pečene. Jej dlhodobé výsledky sú však horšie než u iných hepatopatií. Pacientom s HH radíme, aby vôbec nepili alkohol (10,16). Zakazujeme jedlá s vyšším obsahom železa, ako sú krvavničky, jaternice, zabíjačková kaša, tlačienky, tmavé mäsa. Neodporúčame piť kyselky a minerálne vody s vyšším obsahom železa. Nie sú vhodné polyvitamínové a iné preparáty obsahujúce železo a tiež vitamín C, ktorý zvyšuje vstrebávanie železa. Veľmi vhodným nápojom je čierny čaj bez prísad. Taníny v ňom obsiahnuté účinne inhibujú vstrebávanie non-hemového železa (22). Ostatná liečba pacienta s HH

súvisí so stupňom funkčných a orgánových zmien. To znamená liečbu komplikácií cirhózy, diabetu, kardiomyopatie, artropatií, endokrinných porúch a pod.

Prognóza

Mnohé štúdie potvrdili, že pacienti s HH, u ktorých sa táto choroba zistila pred vznikom cirhózy a ktorí sa podrobili pravidelným a pokračujúcim venepunkciám, mali rovnakú dobu prežívania ako zdraví jedinci. Ale aj pacienti, ktorí už dospeli do štádia orgánových zmien v zmysle cirhózy pečene, majú prospech z liečby. Stále je však najčastejšou príčinou smrti u týchto pacientov cirhóza pečene s jej komplikáciami. Ďalej je to diabetes mellitus s jeho komplikáciami. Pacienti s HH majú relatívne riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu (HCC) 200-krát vyššie ako je u kontrol. To znamená, že u 15% pacientov s HH vznikne HCC (12). Inou príčinou smrti týchto pacientov je kongestívne zlyhanie srdca alebo vznik fatálnej arytmie, obe spôsobené vznikom dilačnej alebo reštrikčnej kardiomyopatie.

Ak sa HH diagnostikuje včas a podľa jej typu a štádia sa zahájí adekvátna liečba, prognóza týchto pacientov je veľmi dobrá a dĺžka života sa nelíši od zdravej populácie. Prevenciou vzniku ochorenia by mohlo byť aj darcovstvo krvi. Imperatívom je vyšetrenie všetkých prvostupňových príbuzných pacienta u ktorého bola HH zistená.

Záver

V klinickej praxi sa môžeme s niektorou z foriem hereditárnej hemochromatózy stretnúť nielen iba ako s nevýznamnou laboratórnou odchýlkou, ale aj s mimoriadne závažnou formou postihujúcou najmä pečeň a srdce (6). Preto je dôležité zaistiť jej včasnú diagnostiku.

To je možné dosiahnuť,

- ak budeme na chorobu myslieť,
- zhodnotením anamnézy, napr. pravidla „3A“ (artralgia, asténia, aminotransferázy),
- ak zistíme fenotyp (siderémia, feritinémia, saturácia transferínu, UIBC),
- stanovením genotypu (mutácie HFE pre C282Y, H63D a iné),
- histologickým vyšetrením punktátu pečene, MRI.

A u koho máme predovšetkým na HH myslieť?

- u všetkých prvostupňových príbuzných pacienta s HH,
- u všetkých pacientov s cirhózou pečene,
- pri nejasnej hepatopatii,
- pri stavoch so sekundárnou hemochromatózou (hemosiderózou),
- u pacientov s nejasnou artropatiou,
- u diabetikov, ak sú prítomné aj iné symptómy,
- u ľudí s bronzovým sfarbením kože,
- ak sú prítomné laboratórne nálezy svedčiacie o porušenom metabolizme železa.

Včasné zistenie choroby umožní včas zahájiť liečbu.

Liečba venepunkciami, ak je správne zvolená a robená, je

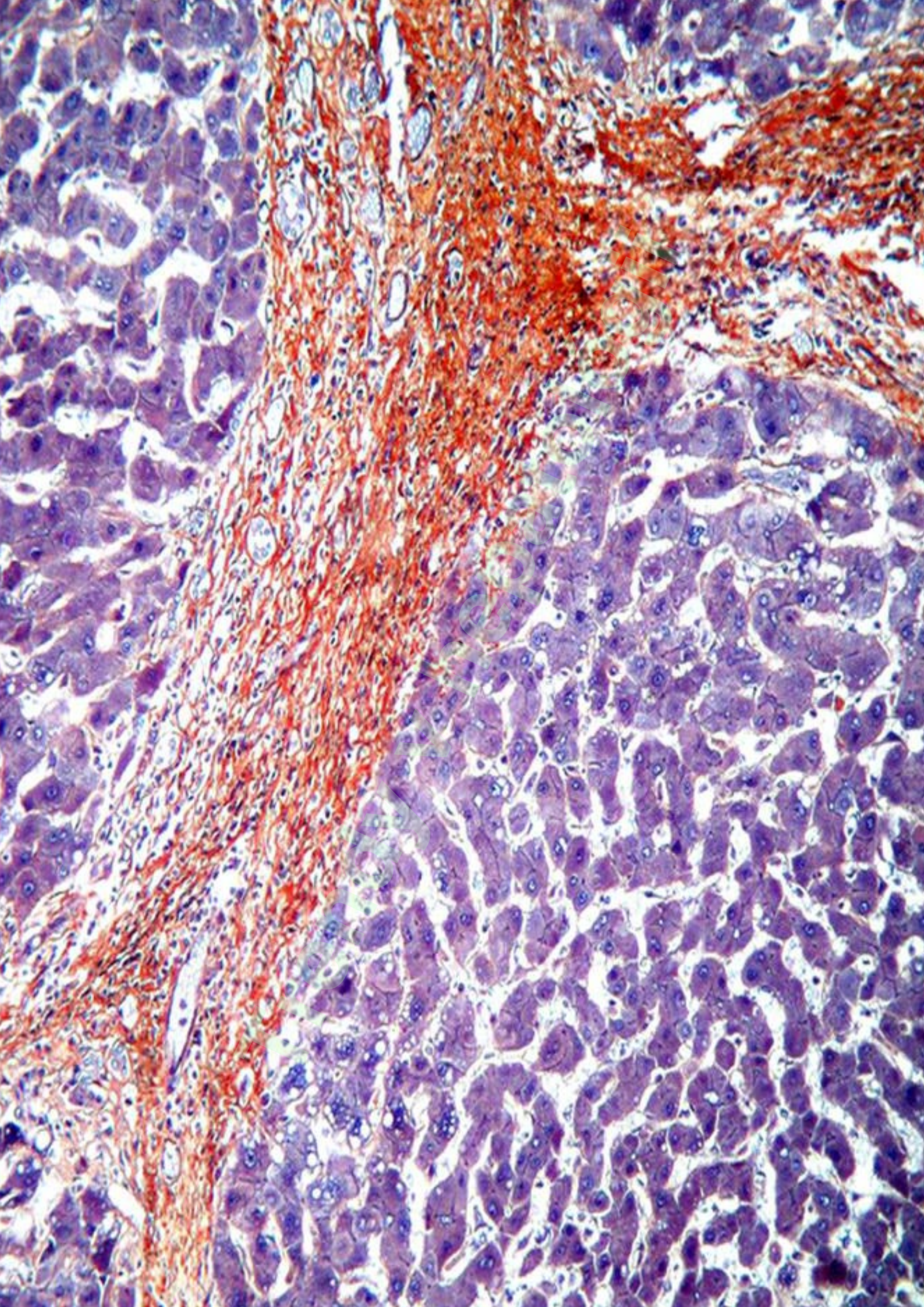
- jednoduchá,
- lacná,
- bezpečná,
- technicky nenáročná,
- veľmi účinná.

Takáto liečba

- predĺži život,
- zlepši jeho kvalitu,
- priaznivo ovplyvní orgánové zmeny,
- zabráni vzniku diabetu,
- udržiava kompenzáciu orgánov,
- zachová alebo navráti pracovnú schopnosť.

Literatúra

- Adams PC, Searle J. Neonatal hemochromatosis: A case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1988;83:422-425.
- Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet* 2007;370:1855-1860.
- Aguilar-Martinel P, Lok CY, Cuna S, Cadet E, Robson K, Rochette J. Juvenile hemochromatosis caused by a novel combination of hemojuvelin G320V/R176C mutations in a 5-year old girl. *Haematologia* 2007;92(3):421-422.
- Aisen P, Enns C, Weissling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:940-959.
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CM, Bahlo M, Nisselle EA, Vulpe CHD, Anderson GJ, Sothey MC, Giles GG, English DR. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Eng J Med* 2008;358(3):221-230.
- Aslam MF, Vemareddy K, Merhi ZO, Minkoff H. Unusual case of postpartum hepatitis due to hereditary haemochromatosis. *BJOG* 2010;117:620-622.
- Barisani D, Parafioriti A, Armiraglio E, Meneveri R, Conte D. Duodenal expression of a putative stimulator of Fe transport and transferrin receptor in anemia and hemochromatosis. *Gastroenterology* 2001;120:1404-1411.
- Bonkowsky HL, Troy N, McNeal K, et al. Iron and HFE TFR1 mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002;37:848-854.
- Bonkowsky HL. Hereditary hemochromatosis. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2006;60(Suppl 1):76-78.
- Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis and alcohol: A fibrogenic cocktail. *Gastroenterology* 2002;122:563-575.
- Burt AD, Portmann BC, Ferrel LD. Mac Sween's pathology of the liver. Philadelphia:Churchill Livingstone Elsevier 2007:1-973.
- Deugnier YM, Guyader D, Grantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, Jouanolle H, Campion JP, Launois B, Halliday JW, Powell LW, Brissot P. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1993;104:228-234.
- Distante S, Robson K, Graham-Campbell J, Arnaiz-Villena A, Brissot P, Worwood M. The origin and spread of the HFE-C282Y hemochromatosis mutation. *Hum Genet* 2004;115:269-279.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Rudy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeler N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzmann RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolf RK. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- Filo E. Diabète bronzé. *Bratisl lek Listy* 1927;6:585-598.
- Fletcher LM, Dixon JL, Purdi DM, Powell LW, Grawford DHG. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-289.
- Gehrke SG, Pietrangelo A, Kaščák M, Braner A, Eisold M, Kulaksiz H, Herrmann T, Hebling U, Bents K, Gugler R, Stremmel W. HJV gene mutations in European patients with juvenile hemochromatosis. *Clin Genet* 2005;67:425-428.
- Glesson F, Ryan E, Barrett S, Crowe J. Clinical expression of hemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:859-863.
- Gouya L, Muleau F, Robreau AM, Letteron P, Couchi E, Lyomuis S, Deybach JCH, Fleming R, Demant P, Beaumont C, Grandcham B. Genetic study of variation in normal mouse hemostasis reveals ceruloplasmin as an HFE-hemochromatosis modifier gene. *Gastroenterology* 2007;132(2):679-686.
- Horák J a kol. Hemochromatóza. Praha: Grada Publishing 2010:1-232.
- Kajzlíková I, Vítek P, Chalupa J, Pták J, Hořava V Jr. Coincidence celiakální sprue s hereditární hemochromatósou a její klinické dopady – popis případu. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2008;6(2):70-73.
- Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut* 1998;43:699-704.
- Kovács L, Zlocha J, Požgayová S, Dúbrava M, Kupčová V, Pavlíková D. Výskyt a molekulovo-genetická diagnostika hereditárnej hemochromatózy na Slovensku. *Medicínsky monitor* 2005;2:7-9.
- Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147-150.
- Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang T. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med* 2001;(1-2):1-87.
- Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, Camachella C. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005;105(4):1803-1806.
- Niederkofer V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest* 2005;115:2180-2186.
- Olynyk JK, Hall P, Ahern M, Kwiatek R, Mackinnon M. Screening for genetic haemochromatosis in rheumatology clinic. *Aust NZ J Med* 1994;24:22-25.
- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonalds ML, Franchini PL, Dube MP, Anders L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politon M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomsk CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806-7810.
- Pietrangelo A. The penetrance of hemochromatosis: Mice to the rescue. *Gastroenterology* 2007;132(2):805-808.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-2397.
- Scotet V, Legac G, Mérour MCH, Mercier AY, Chanu B, Ka CH, Mura C, Nussbaum JB, Férec C. Impact of HFE gene testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis: new epidemiological data. *BMC Medical Genetics* 2005;6:24-38.
- Steiner M, Ocran K, Genchel J, Meier D, Gerl H, Went M, Schneider ML, Büttner C, Wadowska K, Kerner W, Schuff-Werner P, Lochs H, Schmidt H. A homozygous HFE gene splice site mutation (IVS5+1G/A) in a hereditary hemochromatosis patient of Vietnamese origin. *Gastroenterology* 2002;122:789-795.
- Zlocha J, Kovács L, Požgayová S, Kupčová V, Durínová S. Molekulovo-genetická diagnostika a skrining hereditárnej hemochromatózy. *Vnitř Lék* 2006; 52(6):602-608.
- Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G, Haile DJ, Vogel W, Weiss G. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology* 2001;120:1412-1419.



Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836