

OCHRONÓZA A JEJÍ KARDIOVASKULÁRNÍ MANIFESTACE

MUDr. Jan Galuszka, Ph.D.¹, Ing. Vojtěch Bekárek², MUDr. Martin Sluka¹,
MUDr. Marcela Škvařilová¹, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.¹, MUDr. Jan Hrbek³, MUDr. Tomáš Mráz¹

¹I. interní klinika, LF UP a FN, Olomouc, ²Oddělení klinické biochemie, LF UP a FN, Olomouc

³Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Kazuistika uvádí případ dědičné metabolické poruchy s pestrými klinickými projevy, která svými důsledky postihuje rovněž kardiovaskulární aparát. Vzhledem k nálezům charakteristických pigmentací je možno postižené rozeznat na první pohled, což dokládáme obrazovou přílohou.

Úvod

Ochronóza je projevem vrozené poruchy katabolismu aminokyselin fenylalaninu, tyrosinu v důsledku autosomálně recesivně dědičného defektu aktivity oxidázy kyseliny homogentisové (KHGT), což je cytosolový enzym přítomný v játrech a ledvinách. KHGT se proto hromadí v těle (částečně vylučována močí, která na vzduchu hnědne – alkaptonurie), oxiduje, polymerizuje na „ochronotický pigment“ deponovaný do tkání (ochronóza). Vazba pigmentu na makromolekuly v pojivové tkáni inhibuje intracelulární hydroxylaci lyzinu v kolagenních vláknech a působí degenerativní změny (2).

Udává se, že postižení homozygoti s frekvencí 1:200 000 mají minimálně zvýšenou hladinu KHGT v krvi, protože se rychle vylučuje močí. Heterozygotní nosiči nevylučují KHGT v moči (3).

Onemocnění bylo popsáno v různých etnických skupinách na celém světě (například Evropa, Japonsko, Afrika, Indie, Libanon, Filipíny, Mexiko, romské etnikum, beduíni), s maximálním výskytem v Dominikánské republice a na Slovensku, kde například v okolí Trenčína a v Horehroní dosahuje frekvence patologického genu až desetinásobku.

Z historického pohledu je alkaptonurický gen starou mutací, neboť projevy ochronotické spondylózy byly nalezeny u egyptských mumii. Případy nemocných, vylučujících tmavou moč, byly popsány v písemnictví 16. a 17. století. V roce 1859 zavedl Boedeker pro vylučování tmavé moči termín alkaptonurie. V roce 1866 Virchow použil termín ochronóza k popisu patologicko-anatomického nálezu u nemocného se šedavým zbarvením chrupavek, kde mikroskopicky pozoroval okrový odstín (an ochre color). Chemickou strukturu alkaptonu identifikovali v roce 1891 Wolkow a Bauman jako 2,5-dihydroxyfenylacetovou kyselinu a nazvali ji homogentisovou kyselinou. Souvislost mezi alkaptonurií a ochronózou byla rozpoznána různými autory v prvních letech dvacátého století. Mezi vrozené poruchy metabolismu, potažmo enzymatické

defekty, zařadil alkaptonurii sir Archibald E. Garrod v roce 1908.

Fenotypické projevy alkaptonurie zahrnují tmavnutí moči (posléze urolithiasa a prostatolithiasa), pigmentaci chrupavek a kolagenních struktur (ochronosis) působící degenerativní kloubní (ochronotická arthropatie a spondylopathie) a cévní změny (degenerativní postižení srdečních chlopní – valvulární skleróza a generalizovaná akcelerovaná ateroskleróza).

Časová posloupnost projevů:

- od narození – tmavá moč (tmavé pleny) a cerumen
- 2. decenium – kožní změny zahrnující pigmentace v axilách
- 3. decenium – ušní (bubínek a ušní kůstky, hlasivky zhrubění hlasu) a oční změny (pigmentace sklér a šlach zevních očních svalů, při vyšetření šterbinovou lampou patrné pigmentace kornej a konjunktivy)
- 3. až 4. decenium – arthropatie
- od středního věku – aortální stenóza, arterioskleróza, prostatolithiasa a nefrolithiasa (2).

Popis případu

Třiaosmdesátiletá žena, dříve zcela bez kardiálních příznaků, byla hospitalizována pro edém plic. V minulosti měla pouze letité kloubní potíže, pro které v 61 letech podstoupila implantaci totálních endoprotéz obou kyčlí a hemiarthroplastiku levého kolenního kloubu. V 74 letech se podrobila ablaci pravé mammy s radioterapií pro nádorové onemocnění. Navzdory prodělaným ortopedickým operacím pacientka zůstala v posledních letech imobilní a odkázaná na ošetrovatelskou péči.

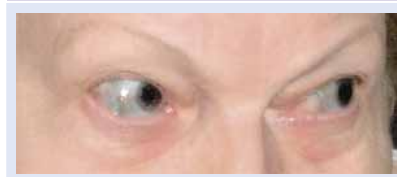
Somatický nález

BMI 39, degenerativní zhrubění malých i velkých kloubů s nálezem Heberdenových a Bouchardových uzlů, blokáda omezení hybnosti krční a bederní páteře, taktéž kyčle byly omezeny v hybnosti, kolena s flekčními kontrakturami. Šedavé pigmentace sklér a uš-

Obrázek 1. Ochronotické pigmentace ušní chrupavky



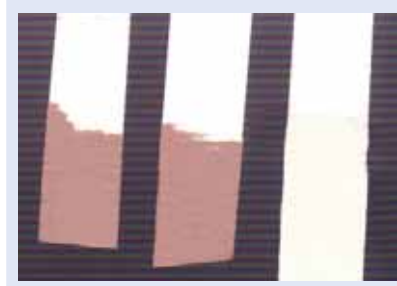
Obrázek 2. Modrošedé ochronotické pigmentace očních sklér



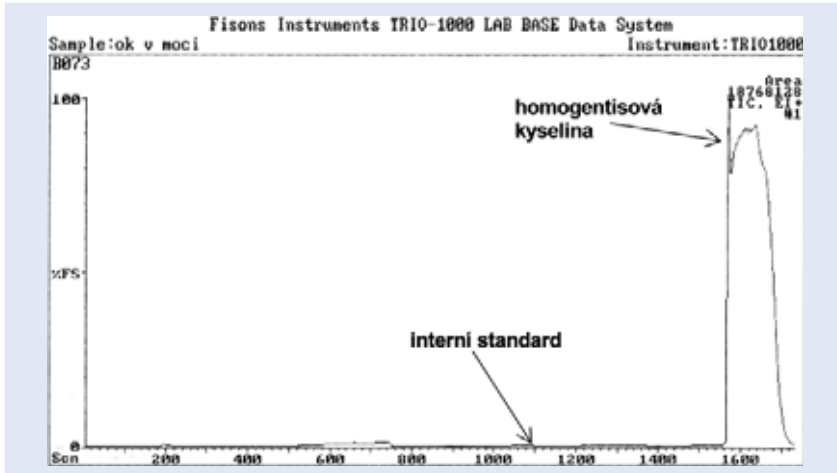
Obrázek 3. Moč: hnědé zbarvení při alkaptonurii (vlevo) ve srovnání se vzorkem normální moči (vpravo)



Obrázek 3a. Orientační test na přítomnost kyseliny homogentisové v moči – pozitivní nález vlevo a uprostřed v porovnání s nálezem normální moči vpravo



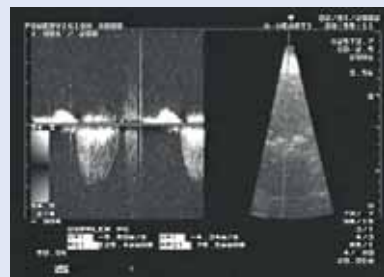
Obrázek 4. Chromatografické vyšetření moče: pozitivní záchyt kyseliny homogentisové v porovnání s interním standardem



Obrázek 5. Zadopřední RTG srdce a plic: dilatace srdce doleva, městnání v malém oběhu, kardiorakální index 0,71



Obrázek 6. Echokardiografie: aortální chlopeň tvoří kalcifikovaný konvolut, kalcifikovaný je i mitrální prstenec. Aortální stenóza s PPG 125 mmHg, MPG 75 mmHg.



Obrázek 7 a,b. EKG: vstupně sinusový rytmus 80/minutu, horizontální, osa, zatížení levé síně, přechodně fibrilace síní s frekvencí kolem 130/minutu, při které dochází k elevaci ST aVR a depresím ST v anterolaterální oblasti



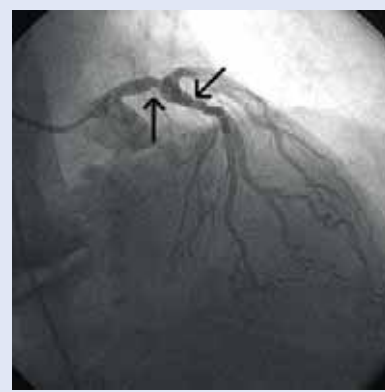
ních chrupavek (obrázky 1 a 2). Akce srdeční byla pravidelná, muzikální šelest nad aortou a mitrální chlopní, na plicích městnavé chrůpky do úrovně lopatek, krční žíly bez kongesce. Končetiny byly bez otoků.

Z vyšetření

Laboratorní testy bez známek koronární léze – biochemicky: Normální hodnoty CKMB, troponin I, cholesterol 6,08 mmol/l, HDL 1,11 mmol/l, LDL 4,288 mmol/l, triglyceridy 1,5 mmol/l. Vylučování kyseliny homogentisové: 14 g/24 hod. Koncentrace kyseliny homogentisové v moči 11,2 g/l (obrázky 3 až 4).

Jako příčina selhání levé komory (obrázek 5) byla zjištěna významná aortální stenóza, působící hypertrofií levé komory s diastolicou

Obrázek 8 a,b. Koronarografie: nativně mohutné kalcifikace aorty a aortální chlopně, nemoc dvou tepen se stenózou distálního kmene levé věnčité tepny 60%, ramus circumflexus 80%, ramus interventricularis anterior 70%



dysfunkcí. Při zachované kinetice zobrazených segmentů levé komory, EF 60 %, dilatace levé síně (obrázek 6).

Během paroxysmu fibrilace síní se demaskovala ischemie levé komory (obrázky 7 a 8).

Koronarografické vyšetření odhalilo významná zúžení v povodí levé věnčité tepny (obrázek 8 a, b).

Další postižení oběhového systému dokumentuje obrázek 9.

Postižení pohybového aparátu dokumentují obrázky 10 a, b. Vedlejším nálezem je vý-

Obrázek 9 a, b, c. CT hrudní aorty: v koronárních arteriích hrubé kalcifikace, rozšířená ascendentní aorta s trombotickými nálety při stěně aorty



Obrázek č. 10 a,b: Degenerativní postižení páteře – kyfoskopiotické změny, osteochondroza, spondyloza, spondylarthroza, vakuové fenomény, zúžené až zašlé intervertebrální prostory. V boční projekci je ventrálně od páteře patrná kalcifikovaná aorta



razně kalcifikovaná břišní aorta v boční projekci (obrázek 10 b).

Epikríza

Navržené kardiokirurgické řešení pacientka odmítla z důvodu imobility a vědomě ponechala nemoci přirozený průběh. Při konzervativním postupu přežila již jen dalších pět měsíců.

Závěr

Alkaptonurie se řadí mezi vrozené poruchy metabolismu postihující kardiovaskulární systém. Aortální stenóza a arterioskleróza jsou kardiálními důsledky alkaptonurie (1).

Ochronóza, alkaptonurie je celoživotní onemocnění, snadno diagnostikovatelné již v poporodním období, s pomalou progresí a klinicky významnými komplikacemi objevujícími se v dospělosti. Významná morbidita není provázána zvýšenou mortalitou (2). Kauzální léčba v současné době není známa.

Opožděnou manifestaci kardiálních symptomů při závažném postižení chlopní a koronárních tepen v uvedeném případě lze vysvětlit tím, že pacientka při imobilitě v důsledku postižení pohybového aparátu prakticky nevykonávala fyzickou zátěž.

Ochronózu lze u dospělého nemocného diagnostikovat tzv. prima vista podle typických barevných změn. U těchto nemocných je pak nutno pátrat po kardiálních postižení. Jedinou diagnostickou laboratorní odchylkou je průkaz kyseliny homogentisové v moči.

Literatura

1. Braunwald. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Fifth Edition, Saunders Company 1997: 1668, 1673.
2. Beighton P, Berman P, Sršeň Š. McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue. Fifth Edition, Mosby 1993: 315–330.
3. Rosenberg LE. Harrison's Principles of Internal Medicine, Thirteenth Edition. McGraw-Hill, Inc. 1994: 2123–2124.
4. Sršeň Š.: Alkaptonuria. Osveta Martin, 1984.