

Klinička zapažanja

Clinical observations

ALKAPTONURIJA – PRIKAZ BOLESNICE

ALKAPTONURIA – A CASE REPORT

ANA PARLOV, MARIN PETRIĆ, DIJANA PERKOVIĆ, DUŠANKA MARTINOVIĆ KALITERNA*

Deskriptori: Alkaptonurija – dijagnoza, komplikacije; Ohronoza – dijagnoza, etiologija, komplikacije; Homogentizinska kiselina – metabolizam, u urinu; Spondiloartropatije – etiologija; Reumatoidni artritis – etiologija; Poremećaji pigmentacije – etiologija

Sažetak. 63-godišnja bolesnica, koja se više godina obrađuje zbog sumnje na upalnu reumatsku bolest (seronegativni reumatoidni artritis, spondiloartropatija), hospitalizirana je zbog progresije boli u kukovima, koljenima i malim zglobovima šaka. Nekoliko godina prije hospitalizacije primijetila je plavilo uški i vrška nosa te tamnjenje urina ako stoji na zraku. Navedeni simptomi uklapaju se u kliničku sliku nasljedne metaboličke bolesti alkaptonurije, koja se uz artropatiju manifestirala i ohronozom (plavičasto-crna pigmentacija ležišta nokta, bjeloočnice, hrskavice nosa, uha i zglobova). Sumnja na alkaptonuriju potvrđena je analizom urina u kojem su utvrđene povišene vrijednosti homogentizinske kiseline. Svrha je ovog članka upozoriti na rijetku bolest koja oponaša upalne reumatske bolesti te degenerativne promjene na zglobovima i kralježnici, a za koju trenutačno nema specifičnog lijeka.

Descriptors: Alkaptonuria – complications, diagnosis; Ochronosis – complications, diagnosis, etiology; Homogentisic acid – metabolism, urine; Spondylarthropathies – etiology; Arthritis, rheumatoid – etiology; Pigmentation disorders – etiology

Summary. A 63-year-old patient, who was for a long time suspicious of inflammatory rheumatic disease (seronegative rheumatoid arthritis, spondylarthropathies), was hospitalized due to progression of pain in the hips, knees and small joints of the hand. A few years ago she noticed that her ears and tip of the nose were flooded and urine was tarnishing in air. These symptoms fit the clinical presentation of an inherited metabolic disease alkaptonuria. Our patient manifested with arthropathy and also with the ochronosis (bluish black pigmentation of nails, scleras, cartilages, joints). The suspicion of alkaptonuria was confirmed by the analysis of urine in which elevated levels of the homogentisic acid were found. The purpose of this paper is to present a rare disease that mimics the inflammatory rheumatic diseases and degenerative changes in the joints, and for which there has not yet been discovered a specific treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:222–224

Alkaptonurija je rijetka autosomno recesivna nasljedna metabolička bolest uzrokovana manjkom oksidaze homogentizinske kiseline (HTA).¹ Nedostatak tog enzima dovodi do nakupljanja produkata oksidacije HTA u kolagenim strukturama, što uzrokuje progresivna oštećenja različitih organskih sustava.² Postoji nekoliko karakterističnih kliničkih znakova alkaptonurije koji vrlo često ostanu neprepoznati ili zanemareni. Bolesnici najčešće nemaju simptoma do trećeg ili četvrtog desetljeća života. Nakon dugog asimptomatskog razdoblja javljaju se simptomi poput boli u kralježnici i zglobovima (kukovima i koljenu) oponašajući sliku degenerativne bolesti te ohronoza (plavičasto-crna pigmentacija ležišta nokta, bjeloočnica, hrskavice nosa, uha, zglobova) uz tamnjenje mokraće ako stoji na zraku zbog prisutnosti oksidacijskih produkata HTA.³ Rjeđe se razvija kalkuloza bubrega, mokraćnog mjehura, prostate, kao i kalcifikacija srčanih zalistaka (najčešće aorte) i koronarnih krvnih žila.² Dijagnoza alkaptonurije postavlja se otkrivanjem povišenih razina HTA u mokraći (> 4 – 8 g/24 h). Trenutačno ne postoji specifično i etiološko liječenje alkaptonurije. Temeljno je liječenje simptomatsko radi poboljšanja kvalitete života bolesnika, što podrazumijeva fizikalnu terapiju, primjenu nesteroidnih antireumatika, pravilnu prehranu i liječenje osteoporoze kao komplikacije bolesti. U određenim slučajevima nužna je kirurška zamjena zglobova i aortalne valvule. Cilj je rada prikazati rijetku

bolest koja se očituje kroničnim reumatskim, degenerativnim promjenama, a dijagnosticira se postupkom pretrage mokraće na HTA.

Prikaz bolesnice

63-godišnja bolesnica koja je više godina osjećala boli u kralježnici, kukovima, koljenima i ramenima hospitalizirana je zbog progresije boli u lijevom kuku i desnom koljenu uz otekline koljena i malih zglobova šaka. Nekoliko godina prije hospitalizacije primijetila je plavilo uški i vrška nosa (slike 1. i 2.) te tamnjenje urina ako stoji na zraku.

Iz anamneze je poznato da se liječi zbog arterijske hipertenzije. Prije 40-ak godina doživjela je prometnu nesreću, nakon koje je imala subduralni hematom. Žalila se na česte vrtoglavice. Pri fizikalnom pregledu bolesnice palpira se napeta paravertebralna muskulatura torakalnog i lumbalnog dijela kralježnice, otežana je pokretljivost u lumbalnoj kralježnici, uočena je plavičasto-crna pigmentacija vrška nosa i uški uz oteklinu i deformaciju obaju koljena (više desno-

* Odjel za transfuzijsku medicinu, KBC Split (Ana Parlov, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, KBC Split (Marin Petrić, dr. med.; doc. dr. sc. Dijana Perković, dr. med.; prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Ana Parlov, Velebitska 61, 21000 Split, e-mail: ana.parlovst@gmail.com

Primljeno 15. rujna 2016., prihvaćeno 2. kolovoza 2017.



Slika 1. Plavičasto-crna pigmentacija uški
Figure 1. Bluish black pigmentation of ears



Slika 2. Plavičasto-crna pigmentacija vrška nosa
Figure 2. Bluish black pigmentation of top of the nose

ga) te zadebljanje 2. i 3. metakarpofalangealnog zgloba desne šake. Bolesnica je bila slabije pokretna uz pomoć štapa.

Iz laboratorijskih nalaza uočeno je da su kompletna krvna slika, C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija eritrocita (SE), urati, imunoglobulini A (IgA), imunoglobulini G (IgG) i imunoglobulini M (IgM) uredni, antitijela protiv stanične jezgre (ANA) negativna su, reumatski faktor (RF) i antitijela na ciklički citrulinirani peptid (anti CCP) negativni su, C3 i C4-komponente komplekta uredne su, elektroforeza serumskih proteina uredna te acidobazni status uredan.

Na standardnoj radiološkoj rendgenskoj (RTG) snimci lijevog kuka opisana je deformacija glave lijevog femura, koja je valovitih kontura uz sklerozaciju. Reducirana je širina zglobnog prostora u smislu degenerativnih promjena zgloba kuka te je ortoped savjetovao ugradnju totalne endoproteze kuka. Na RTG-u prsne i lumbosakralne kralježnice izražene su degenerativne promjene s gotovo potpunim gubitkom visine intervertebralnog (i.v.) prostora uz blažu sklerozaciju sakroilijakalnog (SI) zgloba desno. Na RTG-u srca i pluća vidljivi su znakovi opterećenja krvotoka pluća s povećanim miopatskim srcem, a ehosonografija srca (UZ srca) pokazuje blago dilatiran lijevi atrij i desni ventrikul te blagu mitralnu i trikuspidalnu regurgitaciju bez pokazatelja plućne hipertenzije, dok je aortalna valvula uredna. Scintigrafija skeleta s pomoću tehnecij 99 (Tc-99) difosfonata pokazala je intenzivno nakupljanje aktivnosti u oba ramena, koksofemoralnim zglobovima, koljenima te SI zglobovima, što je

shvaćeno kao posljedica upalno-degenerativnih promjena. Elektromioneurografija (EMNG) upozorila je na srednje tešku kroničnu, dobro kompenziranu radikularnu leziju korijena petoga lumbalnog i prvoga sakralnog živca (L5 i S1) obostrano, izraženije desno te blažu kroničnu radikularnu leziju četvrtog i petoga lumbalnog živca (L4 i L5) obostrano. Zbog pogoršanja boli duž kralježnice i otežane pokretljivosti preporučena je magnetska rezonancija lumbosakralne kralježnice (MR LS kralježnice) koja upućuje na difuzne kronične degenerativne promjene bez znakova sakroileitisa.

Na temelju kliničkog stanja bolesnice i učinjenih dijagnostičkih pretraga (plavičasto-crna pigmentacija vrška nosa i uški, taman urin, artritis) postavljena je sumnja na nasljednu metaboličku bolest alkaptonuriju. Pretragom urina utvrđeno je pojačano izlučivanje HTA čime je potvrđena klinička sumnja o alkaptonuriji.

Rasprava

Alkaptonurija je rijetka metabolička bolest (1 : 250.000)¹⁻³ iako je u određenim područjima kao što su Slovačka i Dominikanska Republika incidencija znatno veća.⁴ Jedan od prvih simptoma bolesti jest tamnjenje urina ako stoji na zraku zbog prisutnosti oksidacijskih produkata HTA, što je primijetila i naša bolesnica. Osim toga, bolesnici su većinom bez simptoma do trećeg ili četvrtog desetljeća života.¹ Oksidirana i polimerizirana HTA taloži se u cijelom tijelu, posebice u fibroznom i hrskavičnom tkivu.⁴ To dovodi do postupnog razvoja fenomena poznatog kao ohronoza (plavičasto-crna pigmentacija ležišta nokta, bjeloočnica, hrskavice nosa, uha, zglobova) nakon 20 do 30 godina.²

Degenerativna ohronotska artropatija nalik je osteoartritu koji se podmuklo javlja obično u četvrtom desetljeću života.^{1,4} Zahvaćeni su intervertebralni diskovi i veliki periferni zglobovi (koljena, kukovi, ramena). Dolazi do taloženja ohronotičnih pigmentnih depozita u zglobnu hrskavicu i intervertebralne diskove s posljedičnim bolima u kralježnici i velikim zglobovima. Česti su posljedični zglobni izljevi, sinovitis, osteoporoza, ruptura tetiva i ligamenata.^{2,4,6} Bolesnica je više godina bila pod kontrolom ortopeda i fizijatra zbog boli u kralježnici, kukovima, koljenima i ramenima. Navedene kliničke manifestacije uz ohronozu i tamnjenje urina ako stoji na zraku potpuno se uklapaju u kliničku sliku alkaptonurije.

Postoje i brojni izvanzglobni simptomi alkaptonurije koji se odnose ponajprije na kardiovaskularni i genitourinarni trakt. Bolest može dovesti do fibroze i kalcifikacije srčanih zalistaka, aortalne stenoze i koronarne bolesti.⁴ Bolesnica je imala uredan nalaz aortalne valvule na UZ-u srca, a opisane promjene na mitralnoj i trikuspidalnoj valvuli (blaga regurgitacija) vjerojatno su posljedica dilatativne kardiomiopatije. Najčešći simptomi genitourinarnog sustava jesu kalkuloza bubrega, mokraćnog mjehura i prostate te promjena boje urina.

Tipične radiološke promjene u ohronotičnoj artropatiji jesu suženje, osteofitoza i kalcifikacija i.v. diskova, osobito lumbalne kralježnice.⁵ Na RTG snimkama perifernih zglobova vidljivi su suženi zglobni prostori uz rubnu sklerozu i blagu osteofitozu.⁵ Moguća je skleroza sakroilijakalnih zglobova u ohronozi. Diferencijalnodijagnostički u ankilozantnom spondilitisu (AS) očuvani su i.v. prostori, kalcifikacije se ne nalaze u i.v. disku već u anulusu fibrozusu uz tipično simetrično zahvaćanje SI zglobova.⁵

Dijagnoza alkaptonurije postavlja se dokazivanjem HTA u urinu. Ranije se dijagnoza postavljala u dječjoj dobi kada

bi se u djece uočile crno obojene pelene.⁶ Iako dijagnostička potvrda alkaptonurije nije komplicirana, a temelji se na kvantitativnom određivanju HTA u urinu, samo 21% bolesnika prepoznato je prije prve godine života.^{2,4}

Trenutačno ne postoji specifično i učinkovito etiološko liječenje, ali holistički pristup liječnika bolesniku važan je za poboljšanje kvalitete života i sprječavanje invaliditeta. Suportivna terapija, npr., upotreba nesteroidnih antireumatika i fizikalne terapije, korisna je u liječenju arthropatije. Međutim, očekivano trajanje života bolesnika je nepromijenjeno, a uzroci smrti su isti kao u općoj populaciji.^{1,2,4} Niti-zinon, kompetitivni inhibitor 4-hidroksifenilpiruvat dioksigaze, znatno smanjuje stvaranje i izlučivanje HTA urinom, međutim, dugoročna učinkovitost i nuspojave ovakvog liječenja nepoznate su. Identificiranje gena za alkaptonuriju pruža potencijal za novi terapijski pristup koji uključuje zamjensku terapiju rekombinantnim enzimom.⁴ U uznapredovaloj bolesti kirurška zamjena zglobova i aortalne valvule obično rezultira znatnim poboljšanjem kvalitete života. Većina bolesnika s ohronozom treba ortopedsku operaciju, uključujući i našu bolesnicu (totalna endoproteza lijevog kuka). Srednja dob kirurške zamjene zgloba je 55 godina.²

Zaključak

Iako je alkaptonurija rijetka bolest i ne utječe bitno na mortalitet, rano prepoznavanje simptoma, postavljanje dijagnoze i adekvatno simptomatsko liječenje znatno poboljšavaju kvalitetu života ovih bolesnika. Bolesnici s alkaptonurijom vrlo često su dugo godina liječeni pod kri-

vom dijagnozom te prolaze nepotrebne i skupe dijagnostičke postupke. Napredak u ortopediji i kardiokirurgiji omogućio je brojnim bolesnicima s alkaptonurijom poboljšanje kvalitete života i smanjenje invalidnosti.

Važno je razgovarati s bolesnikom o njegovim potrebama i očekivanjima vezanima za bolest, razmisliti o potencijalnim ugrožavajućim čimbenicima (ortopedska operacija, zamjena aortalne valvule) i čimbenicima rizika (osteoporoza, progresivna ateroskleroza), obaviti genetičko savjetovanje, educirati bolesnika o prehrani i tjelesnoj aktivnosti (ciljane medicinske vježbe i aerobne aktivnosti kao što su plivanje, vožnja bicikla i sl.).

LITERATURA

1. Verma SB. Early detection of alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:189–91.
2. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL i sur. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111–21.
3. Kontinen YT, Hoikka V, Landtman M, Saari H, Santavirta S, Metsärinne K i sur. Ochronosis: a report of a case and a review of literature. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:435–44.
4. Fisher AA, Davis MW. Alkaptonuric ochronosis with aortic valve and joint replacements and femoral fracture: a case report and literature review. *Clin Med Res* 2004;2:209–15.
5. Balaban B, Taskaynatan M, Yasar E, Tan K, Kalyon T. Ochronotic spondyloarthropathy: spinal involvement resembling ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2006;25:598–601.
6. Mishra V, Ranganath LR. Pigmented sclera: a diagnostic challenge? *Postgrad Med J* 2004;80:491.
7. Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. *Rare Dis* 2013;1:e27475.

PROLAZNI NEONATALNI DIJABETES UZROKOVAN NOVOM AKTIVIRAJUĆOM MUTACIJOM KCNJ11-GENA I USPJEŠNO PREVOĐENJE NA TERAPIJU SULFONILUREJOM

TRANSIENT NEONATAL DIABETES CAUSED BY ACTIVATING NOVEL KCNJ11 GENE MUTATION AND SUCCESSFUL TRANSFER TO SULPHONYLUREA THERAPY

GORDANA STIPANČIĆ, MARIJA POŽGAJ ŠEPEC, LAVINIA LA GRASTA SABOLIĆ*

Deskriptori: Šećerna bolest – farmakoterapija, genetika; Bolesti novorođenačke dobi – farmakoterapija, genetika; Antidi-jabetici – terapijska primjena; Glibenklamid – terapijska primjena; Receptori sulfonilureje – genetika; Inzulin – terapijska primjena; KATP kanali – genetika; Mutacija

Sažetak. Neonatalni diabetes mellitus (NDM) rijetka je monogenska forma dijabetesa koja se klinički prezentira uglavnom do 6. mjeseca života. Javlja se u obliku trajnog i prolaznog NDM-a. Dok je u trajnom NDM-u liječenje nužno cijeli život, u prolaznom NDM-u nakon nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja dolazi do remisije, a samo oko 50% oboljelih doživi relaps bolesti tijekom adolescencije ili u ranoj odrasloj dobi. Mutacije ABCC8 ili rjeđe KCNJ11-genâ koji kodiraju pod-jedinice kalijeva kanala (K_{ATP}-kanal) ovisnog o adozin trifosfatu uzrok su bolesti u manje od 30% oboljelih. Prikazujemo svoju bolesnicu s prolaznim NDM-om uzrokovanim novom aktivirajućom mutacijom KCNJ11-gena s učinkom na Kir6.2-podjedinicu K_{ATP}-kanala i uspješno prevođenje s inzulinske terapije na terapiju sulfonilurejom. Genetička analiza

* Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice (doc. dr. sc. Gordana Stipančić, dr. med.; Marija Požgaj Šepc, dr. med.; prim. Lavinia La Grasta Sabolić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. G. Stipančić, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: gordana.stipancic@zg.t-com.hr

Primljeno 30. rujna 2016., prihvaćeno 3. srpnja 2017.