

БАКТЕРИЈСКИ ЕНДОКАРДИИС У БОЛЕСНИКА СА АЛКАПТОНУРИЈСКОМ ОХРОНОЗОМ

Смилић Ј.¹, Ристић С.², Антић М.²

¹Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Медицински факултет Фоча Универзитета у Српском Сарајеву, Република Српска

BACTERIAL ENDOCARDITIS IN PATIENTS WITH ALCAPTONURIC OCHRONOSIS

Смилић Ј., Ристић С., Антић М.

¹Internal clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

²Medical faculty Foca, Republika Srpska

SUMMARY

Alcaptonuria is one of 4 disorders originally defined as an inborn error of metabolism. The hallmark of the disease is passage of urine that becomes black when left standing. There is a familial pattern of inheritance. The defect lies in the catabolic pathway of tyrosine. The product, homogentisic acid, in deficiency of the hepatic enzyme homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) accumulates in the blood, but is rapidly cleared in the kidney and excreted. Upon contact with air, homogentisic acid is oxidized to form a pigmentlike polymeric material responsible for the black color of standing urine. Although homogentisic acid blood levels are kept very low through rapid kidney clearance, over time homogentisic acid is deposited in cartilage throughout the body and is converted to the pigmentlike polymer through an enzyme-mediated reaction that occurs chiefly in collagenous tissues. As the polymer accumulates within cartilage, a process that takes many years, the normally transparent tissues become slate blue, an effect ordinarily not seen until adulthood. The earliest sign of the disorder is the tendency for diapers to stain black. but in most cases disease is hardly diagnosed before the fourth decade of life, external signs of pigment deposition, called ochronosis, begin to appear. The slate blue, gray, or black discoloration of sclerae and ear cartilage is indicative of widespread staining of the body tissues, particularly cartilage. The hips, knees, and intervertebral joints are affected most commonly and show clinical symptoms resembling rheumatoid arthritis. Because of calcifications that occur in these sites, however, the radiologic picture is more consistent with osteoarthritis.

Keywords: Bacterial endocarditis, Alcaptonuric ochronosis.

САЖЕТАК

Алкаптонурија, или излучивање урина који се тамно пребојава при излагању ваздуху представља ретки поремећај метаболизма, који се преноси аутозомним рецесивним моделом наслеђивања настаје услед недостатка ензима хомогентизинске киселе оксидазе, ензима важног за катаболизам ароматичних аминокиселина. Поменути ензим катаболише хомогентизинску у малелацетоацетатну киселину која се ултимативно конвертује у фумарну и ацетоацетну киселину. Пацијенти са алкаптонуријом су углавном без симптома у детињству или раном периоду сазревања. Старењем почиње да се појављује најпре, пигментација склера или хрскавице ушних шкољки, затим зуба, пебојавање букалне слузнице и ноктију или/и коже, дајући им прашњаву колорацију. Распрострањено депоновање пигмента у алкаптонуријских пацијената познато је као охроноза, термин којим се описује потамњивање ткива настало услед споре кумулације црног полимера хомогентизинске киселине у хрскавици и мезенхималним ткивима. Артритис се јавља код скоро свих пацијената одмакле доби и главни је узрок инвалидитета овог стања. Артритис има клиничке карактеристике реуматоидног артритиса, радиолошка слика међутим, тешког остеоартритиса. Постоји висока инциденца срчаних обољења, углавном последица митралног и аортног валвулитиса. Секундарне калцификације аортних валвула могу бити толико тешке да захтевају ургентну замену истих. Ишемична болест срца праћена миокардном ифаркцијом је чест узрок смрти ових болесника.

Кључне речи: Бактеријски ендокардитис, Алкаптонуријска охроноза.

УВОД

Алкаптонурија је редак метаболички поремећај, који се карактерише тријадом, хомогентизинске ацидурије, артритисом и охронозом. Могло би се рећи да јој са поносом припада почасно место ентитета преко

кога је Менделов модел рецесивног наслеђивања представљен и потврђен, обољење које припада групи обољења са урођеном грешком метаболизма. Болест има своју историјску прошлост, откривена је на египатским

мумијама из периода 1500 год. Карактеристике се експресивним излучивањем хомогентизинске киселине урином, која мења боју у црно стањем и алкализацијом - консекутивна последица, артритисом великих зглобова и црном охронотичном пигментацијом хрскавице и колагенозног ткива. Ово обољење је неуобичајено чешће у Словачкој и Доминиканској Републици у односу на остале делове света. Ситај и сар. су 1956 год. у забаченим планинским насељима Словачке открили 102 особе са алкаптонуријом у 15 породица. Њена појава у више генерација једне породице или у појединим изолованим насељима указује на консангвиналне бракове па и онда када се то не може директно доказати. У земљама Средњег Истока обољење је први пут пријављено у Либану 1958, а 1965 у Судану. До сада је забележено 108 случајева у Немачкој и 90 у УСА. Немамо података о учестлости ове болести у Југославији.

У прошлој декади је клониран хумани HGO генски локус, на 3q21-q23 хромозому и мапиран, а промјетерски регион идентификован при чему је откривено укупно 84 мутација на овом гену и то како на хуманим тако и анималним моделима. 43 од овог броја исказују супституцију једне једине аминокиселине. Више од 40 различитих мутација забележено је у 100 пацјената са алкаптонуријом, који нису били у родбинским везама из различитих земаља. Најшире распрострањене мутације HGO гена су вероватно старе мутације, које су се рашириле кроз Европу и Азију за време хумане миграције. Алкаптонурију карактеристике изразита алелска хетерогеност, а особе са овим поремећајем су или хомозиготи или (compound) хетерозиготи са губитком функционалне мутације(а) у HGO. У студијама новијег датума, које су обухватале 58 болесника, 46 су били compound хетерозиготи код којих није било корелације, између присуства или одсуства HGO мутација, екскреције хомогентизинске киселине у урину, и тежине обољења.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Наш пацјент је имао таман урин, и изразиту, прогресивну пигментацију коже, склера аурикуларне хрскавице, узнапредовалу спондилартропатију, аортну ману, асимптоматску нефролитиазу промене на периферним зглобовима.

Иако је алкаптонурија и охроноза, била евидентна и као таква потврђена, јако позитиван синдром инфламације уз општу прострацију је био главни узрок хоспитализације нашег пацјента. С обзиром да је и при ранијим хоспитализацијама у својој регионалној установи исказивао исту проблематику, али ишао више под сликом полартритиса (у више наврата рађена артроцентеза) то је и испитиван у смислу искључивања или потврђивања малигног процеса и системске болести. Добијени налази у том правцу су били углавном негативни. Рутинска биохемија такође. Хемограм - и периферни размаз - указивали на анемију хроничне болести уз токсичне гранулације у гранулоцитима. Код нас долази са значајним полиартритисом, који је добро одреаговао на имуносупресорску терапију. С обзиром на јако позитиван синдром инфламације, уз негативне реуматолошке пробе, и недовољност критеријума за постојање

системске болести поново испитиван у смислу паранеопластичног процеса (тумор маркери, скинтиграфија костију). Резултати у границама референтних вредности. Упућен на ултразвучни преглед срца, који је потврдио промене на срчаним залисцима (аортним и митралним) али није дао потврду у смислу инфективног инфламаторног процеса. Болесник се отпушта у релативно добром стању. После краћег периодаведеног кући поново се враћа са сликом акутног плућног едема. У тешком стању се упућује у референтну установу, где се поставља дијагноза бактријског ендокардитиса. Стање и после примене терапије се и даје погоршава и завршава леталним исходом.

ДИСКУСИЈА

Алкаптонурија, или излучивање урина који се тамно пребојава при излагању ваздуху представља ретки поремећај метаболизам, који се преноси аутозомним рецесивним моделом наслеђивања, настаје услед недостатка ензима хомогентизинске киселе оксидазе, ензима важног за катаболизам ароматичних аминокиселина. Поменути ензим катаболише хомогентизинску у малелацетоацетатну киселину која се ултимативно конвертује у фумарну и ацетоацетну киселину. Пацјенти са алкаптонуријом су углавном без симптома у детињству или раном периоду сазревања. Старењем почиње да се појављује најпре, пигментација склера или хрскавице ушних шкољки, затим зуба, пребојавање букалне слузнице и, ноктију или/и коже, дајући им прашњаву колорацију. Распрострањено депоновање пигмента у алкаптонуријских пацјената познато је као охроноза, термин којим се описује потамњивање ткива настало услед споре кумулације црног полимера хомогентизинске киселине у хрскавици и мезенхималним ткивима.

Урин особа са алкаптонуријом изгледа сасвим уобичајено, ако се не задржава и не скупља да одстоји. Стајањем међутим врло брзо мења боју - почиње да тамни, услед оксидације и полимеризације хомогентизинске киселине, алкална средина нарочито то послешује. Уколико је урин кисео, исти се неће пребојити и после више саги стајања. Ово је можда један од разлога што затамњивање урина може да прође незапажено од стране особе, која има овај поремећај, а правовремено постављање дијагнозе, одложено за постадолесцентни период или животну доб са већ израженим артритисом или охронозом.

Хомогентизинска киселина је јако редуктивно средство, које даје позитивну реакцију Fehlin-овим или Бенедиктовим реагентом, појавом која била први пут препозната 1859. год. Дијагноза се потврђује мерењем хомогентизинске кис. ензимском спектофотометријом или течноном гасном хроматографијом. Дијагноза се такође може потврдити методом течне хеоматографије под високим притиском, за мерење хомогентизинске киселине и њених benzoquinon деривата. Мерење ових продуката поменутом методом, користи се за терапијски мониторинг обољења. Екскреција хомогентизинске киселине урином је углавном масивна и креће се од 4-8 гр. дневно, док су њене концентрације у плазми незнатне. Клиничке манифестације алкаптонуријске охронозе се

јављају одложено, не пре четврте деценије, јер се старењем смањује ренални клиренс хомогентизинске киселине. Ови болесници са реналном нефропатијом и попуштањем бубрега, са своје стране потврђују важност очуване тубуларне секреције у елиминисању хомогентизинске киселине из организма. Код нашег болесника није било знакова бубрежне дисфункције али су зато други механизми допринели тежини болести. То поткрепљују и подаци добијени од 58 болесника са алкаптонуриском охронозом код којих је смањен клиренс креатинина био потврђен само у пацијената са дијабетесном нефропатијом.

Охронична спондилартропатија је најчешћа компликација алкаптонурije, следе велики носећи зглобови, а касније и рамена. Промене типичне за алкаптонуриску охронозу периферних зглобова се обично јављају неколико година по захватању кичме. Карактеристичне екстензивне калцификације и вакум феномен у охроничним интервертебралним дискусима се патохистолошки разликују од класичних дегенеративних реуматских промена дискуса, услед слабије вредности саме хрскавице, и њене фрагментације, која је слична захваћеним периферним зглобовима. Реуматоидни артритис уз охронозу, анкилозирајући спондилитис и хондроплазију могући. За разлику од РА, нема симетричне захваћености ситних зглобова шака и стопала. Артритис се јавља код скоро свих пацијената одмакле доби и главни је узрок инвалидитета овог стања. Најранији симптоми се јављају на великим, носећим зглобовима углавном, куковима, кичми коленима. Артритис има клиничке карактеристике реуматоидног артритиса, радиолошка слика међутим, тешког остеоартритиса. Изгледа да је артропатија, нарочито аксијална тежа код у HLA B 27 позитивних пацијената. Код нашег пацијента присутне су промене које подсећају на анкилозирајући спондилитис (Груби и велики остеофити, премопћававање,...). HLA B 27 нисмо били у стању да урадим а RF је био негативан. Диференцијално дијагностички према анкилозирајућем спондилитису, кичмае попут бамбусовог штапа, ануларне осификације, синдесмофита, ерозије и фузије сакроилиачног зглоба нема.

За разлику од остеоартритиса, велики зглобови, кука и рамена су најчешће захваћени док сакроилиачни могу бити поштеђени. Дегенеративне промене на лумбалној кичми су прилично карактеристичне са сужавањем међузглобног простора и фузијом вертебралних тела, што резултује ограниченом покретљивошћу кичме и ултимативном анкилозом. Охронична артропатија кукова и колена често може бити тако тешка да захтева артропластику. Болест иде са тежом клиничком сликом код мушкараца иако је инциденца у оба пола скоро иста.

Постоји висока инциденца срчаних обољења, углавном последица митралног и аортног валвулитиса, што је и код нашег болесника био случај. Секундарне калцификације аортних валвула могу бити толико тешке да захтевају ургентну замену истих. Ишемична болест срца праћена миокардном ифаркцијом је чест узрок смрти ових болесника.

ЗАКЉУЧАК

Лечење алкаптонуриских пацијената представља изазов за лекара, почев од педијатра. До сада се оно није показало као успешно. Рестриктивне дијете, (унос тирозина и пхенлаланина) донекле су смањиле излучивање, хомогентизинске киселине, оно што међутим обезхрабрује је немогућност спровођења ове дијете на дуже време. Хомогентизинска киселина инхибира раст хуманих хондропита у културама, и везује се за везивно ткиво у експеримент. моделима на мишевима. Аскорбинска киселина превенира ове ефекте. Wolff и сарадници су третирали своја два пацијента са високим дозама аскорбинске киселине. Ниво излучивања хомогентизинске кис. се није променио, али се њен дериват међутим, benzoquinon ацетна киселина потпуно ишчезла из урина. Правовремено препознавање овог метаболичког поремећаја је изузетно важно за рани третман, превенцију системских компликација и прогнозу обољења. Nitisinone, потентан инхибитор 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, драматично редукује производњу и уринарну екскрецију хомогентизинске киселине; Лек међутим није дуго у употреби и још увек се не може говорити о крајњем учинку ове терапије на дужи период, као и о нежељеним реакцијама које изазива. Идентификација гена за алкаптонурiju пружа нови потенцијал за успешнији терапеутски приступ (супституциона терапија са рекомбинантним ензимом) у лечњу алкаптонуриске охронозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kottinen YT, Hoikka V, Landtman M, Saari H, Santavirta S, Metsarinne K, Seegmiller JE. Ochronosis: a report of a case and a review of literature. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:435-444.
2. Janocha S, Wolz W, Srsen S, Srsnova K, Montagutelli X, Guenet JL, Grimm T, Kress W, Mueller CR. The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. *Genomics.* 1994;19:5-8.
3. Phornphutkul C, Inrone WJ, Perry MB, Bernardini I, Murrey MD, Fitzpatrick DL, Anderson PD, Huizing M, Anikster Y, Gerber LH, Gahl WA. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med.* 2002;347:2111-2121.
4. Zatkova A, Chmelikova A, Polakova H, Ferakova E, Kadasi L. Rapid detection methods for five HGO gene mutations causing alkaptonuria. *Clin Genet.* 2003;63:145-149.
5. Lee SL, Stenn FF. Characterization of mummy bone ochronotic pigment. *JAMA.* 1978;240:136-138.
6. Gaines JJ Jr. The pathology of alkaptonuric ochronosis. *Hum Pathol.* 1989;20:40-46.
7. Garrod E. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet.* 1902;2:1616-1620.
8. La Du BN, Seegmiller JE, Laster L, Zannoni V. Alkaptonuria and ochronotic arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1958;8:163-164.
9. Pollak MR, Chou YH, Cerda JJ, Steinmann B, La Du BN, Seidman JG, Seidman CD. Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nat Genet.* 1993;5:201-204.
10. Rodriguez JM, Timm DE, Titus GP, Beltran-Valero De Bernabe D, Criado O, Mueller HA, Rodriguez De Cordoba S, Penalva MA. Structural and functional analysis of mutations in alkaptonuria. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2341-2350.

11. Hamdi N, Cooke TD, Hassan B. Ochronotic arthropathy: case report and review of the literature. *Int Orthop*. 1999; 23: 122-125.
12. Borman P, Bodur H, Ciliz D. Ochronotic arthropathy. *Rheumatol Int*. 2002;21:205-209.
13. Kabasakal Y, Kiyici I, Ozmen D, Yagci A, Gumusdis G. Spinal abnormalities similar to ankylosing spondylitis in a 58-year-old woman with ochronosis. *Clin Rheumatol*. 1995; 14:355-357.
14. Kihara T, Yasuda M, Watanabe H, Suenaga Y, Shiokawa S, Wada T, Nonaka S, Suzuki T, Nobunaga M. Coexistence of ochronosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1994; 13:135-138.
15. Simianer S, Krause D, Rau R. [Concomitant manifestation of ochronosis and chronic polyarthritis in a patient]. *Z Rheumatol*. 1998;57:50-52.
16. Gemignani G, Olivieri I, Semeria R, Giustarini S, Pasero G. Coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1990;17:1707-1709.
17. Yagan R, Khan MA. The coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1991;18:1639-1640.
18. Weinberger KA. The coexistence of ochronosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1991;18:1948-1949.
19. Roth A, Schmidt K, Muller KM, Haaker R. [A case report: ochronosis in combination with chondrocalcinosis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1999;137:76-78.
20. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochrotrophic arthropathy. Review of world literature (1584-1962). *Am J Med*. 1963;34:813-838.
21. Cortina R, Moris C, Astudillo A, Gosalbez F, Cortina A. Familial ochronosis. *Eur Heart J*. 1995;16:285-286.
22. Vlay SC, Hartman AR, Culliford AT. Alkaptonuria and aortic stenosis. *Ann Intern Med*. 1986;104:446.
23. Gaines JJ Jr, Pai GM. Cardiovascular ochronosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:991-994.
24. Kragel AH, Lapa JA, Roberts WC. Cardiovascular findings in alkaptonuric ochronosis. *Am Heart J*. 1990;120((6 Pt 1)):1460-1463.
25. Cercek M, Prokselj K, Kozelj M. Aortic valve stenosis in alkaptonuric ochronosis. *J Heart Valve Dis*. 2002;11:386-388.
26. Morava E, Kosztolanyi G, Engelke UF, Wevers RA. Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria. *Ann Clin Biochem*. 2003;40:108-111.
27. Forslind K, Wollheim FA, Akesson B, Rydholm U. Alkaptonuria and ochronosis in three siblings. Ascorbic acid treatment monitored by urinary HGA excretion. *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6:289-292.