

Metabolne bolezni jeter

Jurij Hanžel*, Srečko Štepec

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 32–37

Ključne besede: *hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina, Wilsonova bolezen*

IZVLEČEK

Metabolne bolezni jeter so redke, njihova klinična slika pa lahko v veliki meri posnema druge jetrne bolezni, zato jih moramo aktivno iskati. Pri odraslih so najpomembnejše metabolne bolezni jeter hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina in Wilsonova bolezen. V prispevku predstavlja nekatera pogosta napačna prepričanja o teh boleznih in podajava pravilne razlage.

UVOD

Posamezne prirojene metabolne motnje so sicer redke, a so zaradi svoje številčnosti vendarle sorazmerno pogoste, ocenjujejo, da je njihova prevalenca 50 primerov na 100 000 prebivalcev (1). Te motnje pogosto prizadenejo jetra, kjer se v odsotnosti ključnih encimov, prenašalcev ali regulatornih beljakovin kopičijo substrati, ki privedejo do klinično izražene bolezni. Klinična slika metabolnih bolezni jeter je raznolika in lahko v marsičem posnema druge vzroke jetrnih bolezni, zato moramo na to diferencialno diagnostično možnost pomisliti in jo aktivno iskati. Številne redke metabolne bolezni jeter se klinično izrazijo že v otroštvu, pri odraslih pacientih pa so najpomembnejše hereditarna hemokromatoza, pomanjkanje alfa-1-antitripsina in Wilsonova bolezen.

Omenjene bolezni so sistematično predstavljene v nedavnih preglednih člankih (2–4), v pričujočem prispevku pa se osredotočava na nekatera napačna prepričanja o teh obolenjih, ki lahko privedejo do napak v obravnavi.

Napaka 1: Povišane vrednosti feritina so indikacija za genetsko testiranje za hereditarno hemokromatozo

Sum na hereditarno hemokromatozo postavimo ob zvišanih vrednostih feritina in saturaciji transferina (količnik med serumsko koncentracijo železa in totalno vezavno kapaciteto za železo [TIBC], izražen v odstotkih) nad 45 % (5). Pozitivna napovedna vrednost teh dveh laboratorijskih odstopanj za diagnozo hereditarne hemokromatoze ne presega 20 %.

Hiperferitinemija je nespecifična najdba, pri približno 90 % bolnikov odkrijemo vsaj enega od naslednjih vzrokov, ki niso povezani s hemokromatozo: vnetje (korelacija z vrednostmi CRP), maligni tumorji, metabolni sindrom, nealkoholna zamaščenost jeter in kronično uživanje alkohola. Po ocenah iz raziskav je feritin povišan pri skoraj dveh tretjinah bolnikov z alkoholno boleznijo jeter (6). Pri bolnikih z alkoholno boleznijo jeter so vrednosti feritina sicer praviloma nižje kot pri bolnikih s hemokromatozo

*Jurij Hanžel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: jurij.hanzel@kclj.si

(300–500 µg/L proti 1000–10 000 µg/L), podoben trend opazimo tudi pri saturaciji transferina (20–60 % proti 60–100 %). Kljub temu je pozitivna napovedna vrednost saturacije transferina nad 60 % za diagnozo hemokromatoze 40 %, koncentracije feritina nad 1000 µg/L pa 50 %.

Genetsko testiranje za hereditarno hemokromatozo torej opravimo le pri bolnikih, pri katerih smo z anamnezo, kliničnim pregledom ter laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami izključili druge možne vzroke povišanega feritina in ki imajo ob dveh ločenih odvzemih krvi saturacijo transferina večjo od 45 %.

Napaka 2: Patološko kopičenje železa v jetrih se razvije pri vseh mutacijah gena HFE

S konvencionalnim genskim testiranjem za hereditarno hemokromatozo lahko dokažemo nekatere najpogostejše mutacije v genu HFE, in sicer zamenjavo cisteina za tirozin na mestu 282 (C282Y), zamenjavo histidina za asparaginsko kislino na mestu 63 (H63D) ter zamenjavo serina za cistein na mestu 65 (S65C). Homozigotno stanje za mutacijo C282Y potrjuje diagnozo hereditarne hemokromatoze, medtem ko sta pri interpretaciji drugačnih genotipov potrebna previdnost in razmislek o alternativnih diagnozah.

Prisotnost drugih mutacij (sestavljene heterozigot C282Y/H63D, homozigot H63D) sama po sebi namreč ne zadostuje za klinično pomembno kopičenje železa v jetrih. Možen vzrok so mutacije v genu HFE, ki jih z rutinskim testiranjem ne moremo dokazati. Lahko gre tudi za redko obliko hemokromatoze, povezano z mutacijami v drugih genih, za katere testiranje še ni široko dostopno (npr. feroportinska bolezen, juvenilna hemokromatoza, mutacije v transferinskem receptorju 2, aceruloplazminemija). Vseskozi moramo razmišljati tudi o morebitnih sekundarnih vzrokih kopičenja železa v jetrih, kot so ciroza, virusni hepatitis, uživanje alkohola in obremenitev z železom zaradi transfuzij. Za dokaz

obremenitve z železom in izključitev alternativnih diagnoz, zato v teh primerih praviloma opravimo jetrno biopsijo.

Napaka 3: Venepunkcije so učinkovita terapija zunajjetrne prizadetosti pri hereditarni hemokromatozi

Po začetku venepunkcij lahko regres jetrne fibroze pričakujemo pri skoraj dveh tretjinah bolnikov, izboljšanja ni le pri bolnikih z razvito jetrno cirozo ob diagnozi (5). Vpliv venepunkcij na zunajjetrno prizadetost je slabše podprt z dokazi in vse prej kot enoznačen. Podatki glede presnovne urejenosti sladkorne bolezni po začetku venepunkcij si med seboj nasprotujejo – izboljšanje so dokazali predvsem v raziskavah z manjšim številom preiskovancev (7). Podobno nejasen je tudi vpliv venepunkcij na kardiomopatijo v sklopu hemokromatoze. Venepunkcije dokazano odpravijo hiperpigmentacijo kože, medtem ko na artralgijsko nimajo vpliva (5).

Napaka 4: Normalna serumska koncentracija alfa-1-antitripsina izključuje njegovo pomanjkanje

Alfa-1-antitripsin je reaktant akutne faze in lahko ob vnetju poraste tudi pri bolnikih s pomanjkanjem alfa-1-antitripsina, vendar praviloma ne doseže spodnje meje normale (0,9 g/L), se ji pa lahko približa. Zlati standard za dokaz pomanjkanja alfa-1-antitripsina je zato specializirana oblika elektroforeze, izoelektrično fokusiranje, s katerim natančno opredelimo fenotip pri posameznem bolniku (3).

Napaka 5: Nadomeščanje alfa-1-antitripsina je učinkovito pri jetrni prizadetosti

Patogenezi jetrne in pljučne prizadetosti v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina sta povsem različni. Če poenostavimo, se emfizem pljuč razvije zaradi delovanja proteaz, ki bi jih sicer inaktiviral alfa-1-antitripsin, vzrok za jetrno prizadetost pa je patološko kopičenje mutiranih oblik beljakovine v endoplazmatskem retikulumu hepatocitov (8). Eksogeno na-

domeščanje alfa-1-antitripsina, zbranega iz plazme zdravih darovalcev, je pokazalo določeno mero učinkovitosti pri zdravljenju pljučne prizadetosti. Zaradi različnih patofizioloških mehanizmov si terapevtske koristi od nadomeščanja pri jetrni bolezni ne moremo obetati. Zdravljenje jetrne bolezni pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina tako ostaja izključno podporno, indikacije za presaditev so enake kot pri cirozi zaradi drugih vzrokov.

Razvoj učinkovin za zdravljenje jetrne prizadetosti v sklopu pomanjkanja alfa-1-antitripsina se osredotočajo na mehanizme znotrajcelične razgradnje napačno zviti beljakovin. V živalskih modelih se je izkazal antiepileptik karbamazepin, ki je preprečil kopičenje alfa-1-antitripsina v jetrih in zavrl razvoj jetrne fibroze (9). Na podlagi teh obetavnih rezultatov so nato zasnovali randomizirano raziskavo pri ljudeh (NCT01379469), ki pa kljub začetku leta 2012 in načrtovani vključitvi 30 pacientov še ni zaključena, njeni izsledki pa niso bili objavljeni niti v obliki povzetka. Četudi bodo njeni rezultati negativni, pa je dokaz tega terapevtskega koncepta v živalskih modelih spodbudil preizkušanje že registriranih učinkovin, kot sta litij in sirolimus, za doseganje istega cilja v živalskih modelih. Preučujejo tudi možnost utišanja izražanja alfa-1-antitripsina z uporabo kratkoverižnih molekul RNA (8).

Napaka 6: Jetra so prizadeta le pri fenotipu PiZZ

Pomanjkanje alfa-1-antitripsina je heterogena bolezen, kar je vsaj v določeni meri pogojeno s številnimi različnimi fenotipi, ki jih opredelimo z izoelektričnim fokusiranjem. Glede na hitrost potovanja po elektroforetskem gelu jih označimo s črkami. Glede na plazemsko koncentracijo alfa-1-antitripsina in njegovo funkcijsko sposobnost tako ločimo štiri glavne skupine:

- fenotip MM ima normalno koncentracijo in funkcijo alfa-1-antitripsina;
- pri fenotipih ZZ in SS je koncentracija alfa-1-antitripsina močno znižana. Bolniki s fenotipoma SZ in ZZ zbolevajo za jetrno in pljučno boleznijo, s fenotipom SS pa le za pljučno boleznijo;

- koncentracija alfa-1-antitripsina je normalna, vendar je afunkcionalen. Ti bolniki le redko zbolevajo za jetrno boleznijo;
- popolna odsotnost alfa-1-antitripsina z neznavnimi plazemskimi koncentracijami. Pri teh bolnikih je pljučna bolezen najhujša, jetra pa niso prizadeta.

Jetрна prizadetost se torej pojavlja pri fenotipih SZ in ZZ. Kljub prisotnosti alela S jetra pri fenotipu SS niso prizadeta, saj je za škodljivo polimerizacijo S-oblike v jetrih nujno potrebna še Z-oblika (3). Fenotip MZ sam po sebi načeloma ne zadostuje za prizadetost jeter, zato moramo ob sumu na jetrno bolezen in dokazanem fenotipu MZ opraviti obsežno dodatno diagnostiko za izključitev drugih vzrokov.

V nedavni metaanalizi so povzeli podatke o bolnikih s presaditvijo jeter zaradi pomanjkanja alfa-1-antitripsina – za 130 izmed 656 bolnikov je bil znan tudi fenotip, in sicer ZZ v 74 % in SZ v 19 %, preostalih 7 % bolnikov je imelo fenotipa MM oziroma MZ, vendar so imeli ti bolniki dodaten razlog za jetrno bolezen (10).

Napaka 7: Diagnoza Wilsonove bolezni je enostavna

Wilsonova bolezen se lahko prvič manifestira z nevropsihiatrično simptomatiko, jetrno simptomatiko ali kombinacijo obeh. Spekter jetrne bolezni sega od asimptomatske hepatomegalije, patološkega hepatograma, razvite jetrne ciroze do akutne jetrne odpovedi (11). Noben diagnostični test sam po sebi ni dovolj občutljiv ali specifičen, da bi zadoval za postavitev diagnoze (tabela 1). Ključno je tudi sodelovanje drugih specialistov, saj klinična ocena Kayser-Fleischerjevih obročev brez špranske svetilke ni zanesljiva, k postavitvi diagnoze pa lahko pomembno doprinese tudi nevrološki pregled. Poseben izziv je tudi diagnoza akutne Wilsonove bolezni z jetrno odpovedjo – bolezen je brez presaditve smrtna, zaradi obsežne jetrne nekroze so vrednosti ceruloplazmina lahko normalne, ob mul-tiorganski odpovedi z anurijo pa določanje bakra v

24-urnem urinu ni možno. Na akutno jetrno odpoved zaradi Wilsonove bolezni posumimo ob ledvični tubulni acidozi in Coombs-negativni hemolitični anemiji. V hepatogramu je močno povišan bilirubin, alkalna fosfataza je nenavadno nizka, aminotransferazi pa sta blago povišani (AST bolj kot ALT).

Pri diagnostični obravnavi nam je lahko v pomoč leipziški točkovnik, ki s točkami vrednoti izvide posameznih preiskav, na podlagi seštevka pa lahko ocenimo verjetnost diagnoze (tabela 2).

Napaka 8: Histološka slika Wilsonove bolezni je patognomonična

Histološki izvid jetrne biopsije pri Wilsonovi bolezni je nespecifičen, opravimo jo le, če tudi po opravljenih diagnostičnih preiskavah, opisanih zgoraj, obstaja dvom v diagnozo ali pa ne moremo izključiti prisotnosti dodatnega vzroka za jetrno bolezen (11). Najpogostejši najdbi v preparatu sta steatoza oziroma steatohepatitis, izvid pa lahko posnema tudi avtoimunski hepatitis. Dokaz bakra v običajnem

Tabela 1. Diagnostični testi za Wilsonovo bolezen z vzroki za lažno negativne oziroma pozitivne rezultate. Povzeto po (11)

Test	Tipičen izid	Lažno negativen	Lažno pozitiven
serumski ceruloplazmin	znižan na manj kot 50 % normale (< 0,1 g/L)	normalne vrednosti pri fulminantnem hepatitisu, med nosečnostjo, ob terapiji z estrogeni	znižane vrednosti ob malabsorpciji, aceruloplazminemiji, pri heterozigotih
baker v 24-urnem urinu	> 1,6 µmol/d	normalen ob nepravilnem zbiranju urina	povišan ob hepatocelularni nekrozi ne glede na vzrok
vsebnost bakra v jetrih	> 250 µg/g suhe teže	napaka v biopsijskem vzorčenju zaradi nehomogene porazdelitve bakra v jetrih	holestatske bolezni jeter
Kayser-Fleischerjevi obroči ob pregledu s špranjsko svetilko	prisotni	odsotni pri 50 % bolnikov z jetrno obliko Wilsonove bolezni	primarni biliarni holangitis

Tabela 2. Leipziški točkovnik za postavitve diagnoze Wilsonove bolezni. Povzeto po (11, 12)

Simptomi in znaki		Drugi testi	
Kayser-Fleischerjev obroč prisoten odsoten	2 točki 0 točk	Vsebnost bakra v jetrih > 250 µg/g 50–250 µg/g < 50 µg/g histokemijski dokaz bakra	2 točki 1 točka -1 točka 1 točka
Nevrološki simptomi/ izvid MRI hudi (oz. tipičen izvid MRI) blagi odsotni	2 točki 1 točka 0 točk	Baker v 24-urnem urinu > 1,6 µmol (> 2x nad normalo) 1–2x nad normalo normalen	2 točki 1 točka 0 točk
Serumski ceruloplazmin < 0,1 g/L 0,1–0,2 g/L > 0,2 g/L	2 točki 1 točka 0 točk	Analiza mutacij dve mutaciji ena mutacija mutacija ni zaznana	4 točke 1 točka 0 točk
Coombs-negativna hemolitična anemija prisotna odsotna	1 točka 0 točk	Seštevke točk: ≥ 4 – diagnoza potrjena 3 – diagnoza možna, opraviti dodatne teste ≤ 2 – diagnoza le malo verjetna	

preparatu, obarvanem s hematoksilinom in eozinom, ni zanesljiv, posebno v zgodnji fazi bolezni, ko je večina bakra vezanega v citoplazmi hepatocitov in ga histokemijsko ni mogoče dokazati. Biopsija je torej predvsem uporabna za pridobitev tkiva z namenom določitve vsebnosti bakra.

Napaka 9: Razvita ciroza je kontraindikacija za urgentno presaditev jeter pri Wilsonovi bolezni

Že razvita jetrna ciroza je kontraindikacija za urgentno presaditev jeter. Ti pacienti so razvrščeni na elektivno listo za presaditev glede na vrednost MELD. Za Wilsonovo bolezen z akutno jetrno odpovedjo, ki izpolnjuje kriterije King's College, ta omejitev ne velja, bolnike se lahko zato razvrsti na urgentno listo za presaditev.

Napaka 10: Ko postavimo diagnozo metabolne bolezni jeter pri danem pacientu, ni več potrebno razmišljati o alternativnih diagnozah

Kot je bilo omenjeno že na več mestih v besedilu, se po dokazu enega laboratorijskega odstopanja, povezanega z eno od metabolnih bolezni jeter, ne smemo zadovoljiti z diagnozo metabolne bolezni jeter kot edinega vzroka za prizadetost jeter pri posameznem pacientu. Določene mutacije (npr. sestavljeno heterozigotno stanje pri hemokromatozi) in fenotipi (npr. MZ pri pomanjkanju alfa-1-antitripsina) namreč sami po sebi ne zadostujejo za pojav klinično izražene jetrne bolezni. Pri diagnostični obdelavi moramo biti temeljiti in izključiti druge možne vzroke jetrne bolezni. Tako ne bomo spregledali potencialno ozdravljivega vzroka jetrne bolezni (npr. kronične okužbe z virusnim hepatitisom). Tudi če je diagnoza metabolne bolezni jeter trdna in ne gre za mutacije z omejenim kliničnim pomenom, lahko ugotovitev in zdravljenje dodatnega vzroka za jetrno bolezen pomembno upočasni progres do ciroze. O pomembnosti temeljite diagnostike priča retrospektivna raziskava pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo v univerzitetni bolnišnici v ZDA (13). Izmed 42 bolnikov

so pri devetih (21 %) dokazali dodatno jetrno bolezen, najpogosteje okužbo z virusom hepatitisa C, redkeje pa hereditarno hemokromatozo, primarni biliarni holangitis in primarni sklerozirajoči holangitis. Preživetje pri bolnikih s pridruženo boleznijo je bilo slabše, večina jih je imela razvito cirozo že ob postavitvi diagnoze. Kljub jasnemu sporočilu, ki priča o pomembnosti doslednosti pri diagnostiki, moramo izsledke te raziskave vrednotiti pazljivo, saj zaradi retrospektivne zasnove ob postavitvi diagnoze pridružene jetrne bolezni niso bile vedno na voljo vse sodobne diagnostične metode (določitev mutacij v genih HFE oziroma ATP7B), diagnoza Wilsonove bolezni pa je kljub upoštevanju leipziške diagnostične lestvice (vsi bolniki so imeli vsaj tri točke – Wilsonova bolezen je verjetna) slonela predvsem na določanju vsebnosti bakra v jetrnem tkivu, ki je lahko povišana tudi pri holestatskih boleznih jeter, kot sta primarni biliarni holangitis in primarni sklerozirajoči holangitis.

Literatura

1. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*;2018;8: 0211102.
2. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:767–78.
3. Patel D, Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2018;22:643–55.
4. Kathawala M, Hirschfield GM. Insights into the management of Wilson's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10:889–905.
5. EASL. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22.
6. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med*. 1994;236:315–22.
7. Wood MJ, Gonsalkorala ES, Powell LW. Diabetes and Hemochromatosis. V: Ghigo E, Porta M, uredniki. *Frontiers in Diabetes*. Basel: S. KARGER AG; 2014. str. 155–66
8. Lomas DA. New Therapeutic Targets for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 2018;5:233–43.
9. Hidvegi T, Ewing M, Hale P, Dippold C, Beckett C, Kemp C, et al. An Autophagy-Enhancing Drug Promotes Degradation of Mutant a1-Antitrypsin Z and Reduces Hepatic Fibrosis. *Science*. 2010;329:229–32.
10. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:877–85.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56:671–85.
12. Ferenci P, Ott P. Wilson's disease: Fatal when overlooked, curable when diagnosed. *J Hepatol*. 2019;71:222–4.
13. Wong RJ, Gish R, Schilsky M, Frenette C. A Clinical Assessment of Wilson Disease in Patients With Concurrent Liver Disease: *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:267–73.