

Historický pohľad na alkaptonúriu

Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2020;21(5):229

Úvod

Alkaptonúria je dedičná porucha v metabolizme tyrozínu s hromadením kyseliny homogentízovej. Napriek tomu, že je celosvetovo zriedkavým ochorením (1 : 250 000 – 1 : 1 000 000), na Slovensku má pre vysoký výskyt výnimočné postavenie (1 : 19 000). Vyznačuje sa typickými fenotypovými prejavmi, tmavým močom a charakteristickým postihnutím spojivového tkaniva. Prítomnosť týchto znakov umožnila poznanie alkaptonúrie v dávnejšej minulosti.

Egyptská múmia s ochronózou

Alkaptonúria sa potvrdila aj u egyptskej múmie Harwy, datovanej približne do roku 1500 pred našim letopočtom. Išlo o jedinca mužského pohlavia, ktorý slúžil ako správca sýpky. Podľa röntgenových náleзов mal v čase úmrtia približne 30 rokov. Na povrchu acetábula a hlavy femuru tejto múmie boli pozorované dve čierne zóny, každá približne milimeter široká. Dôkaz pigmentu kyseliny homogentízovej viedol k diagnóze ochronózy.

Tmavo sfarbený moč

Jednoznačný klinický príznak alkaptonúrie – tmavý moč – opisovali mnohí autori v 16. – 17. storočí (Scribonius, 1584; Schenck, 1609; Zacutus Lusitanus, 1649). Až Boedeker v roku 1859 odhalil redukujúcu látku v moči týchto pacientov a nazval ju alkapton. Označenie vzniklo spojením arabského slova „alk-ali“ (veľmi rýchlo oxidované v alkalickom prostredí) a gréckeho výrazu „kaptein“ (viazať O₂ zo vzduchu so zvýšenou afinitou).

Ochronóza

V roku 1866 Rudolf L. K. Virchow publikoval sekčný nález muža s uhlíkovým sfarbením chrupaviek, me-

dzistavcových platničiek, hrtana, priedušnice, meniskov a kĺbov. Pigment mal v nezafarbených histologických rezoch v mikroskopickom obraze žltohnedú farbu a Virchow pomenoval tento stav ako ochronóza (z gréckeho ochros – žltý, a nosos – choroba). V roku 1891 Wolkow a Baumann identifikovali chemickú látku v moči alkaptonurických pacientov a nazvali ju kyselina homogentízová, Albrecht v roku 1902 poukázal, že ochronóza a alkaptonúria reprezentujú rôzne komponenty toho istého ochorenia.

Prvá metabolická porucha

Alkaptonúriu ako metabolickú poruchu odhalil Archibald Garrod (1902), ktorý si všimol u alkaptonurických pacientov, ktorí boli pomerne často príbuzní, že ich moč na vzduchu hnedne. Jednoduchou metódou sa mu podarilo extrahovať z moču kyselinu homogentízovú a pomocou chemických pokusov dokázať jej zvýšenie. Vyvrátil tým dovtedajší názor, podľa ktorého bola alkaptonúria spôsobená bakteriálnou infekciou. Ako prvý vyslovil hypotézu, že nedostatok odbúravania kyseliny homogentízovej je spôsobené metabolickým blokom s nedostatkom enzýmu v tkanivách.

Prvé ochorenie s autozómovo-recesívnou dedičnosťou

Garrodov priateľ, významný anglický botanik a genetik W. Bateson, s ktorým A. Garrod korešpondoval, ho upozornil, že konsangvinita rodičov alkaptonurických pacientov je v zhode s autozómovo-recesívnym typom dedičnosti podľa Mendelových zákonov dedičnosti (1866). Tieto znovuobjavili v roku 1900 traja nezávislí botanici, ktorí potvrdili ich správnosť. Tak mohol Garrod opísať alkaptonúriu z metabolického aj genetického hľadiska ako prvú dedičnú metabolickú poruchu s autozómovo-re-

cesívnym typom dedičnosti. Podarilo sa mu vytvoriť dovtedy nepoznanú koncepciu dedičných metabolických porúch.

Alkaptonúria na Slovensku

Prvých pacientov s alkaptonúriou a ochronózou opísal na Slovensku v roku 1947 profesor Štefan Siťaj. V roku 1956 vydal ojedinelú monografiu o alkaptonúrii a ochronóze. Významný klinický biochemik a disident Anton Neuwirth, ktorý bol v roku 1960 pridelený komunistickým režimom do okresu Čadca ako obvodný lekár, odhalil vysoký výskyt alkaptonúrie na Horných Kysuciach. Bol to tretí najväčší súbor alkaptonurických pacientov na svete z malej lokality. Komplexnému výskumu alkaptonúrie sa v ďalších rokoch venoval profesor Sršeň s docentkou Klárou Sršeňovou, ktorí spresnili vysoký výskyt alkaptonúrie na Slovensku a v spolupráci s Pasteurovým inštitútom v Paríži a Würzburgskou univerzitou prispeli k zmapovaniu alkaptonurického génu.

Literatúra

1. Sršeň Š. Alkaptonúria. Martin: Osveta; 1984: 264s.
2. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alkaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy. Review of word literature (1584 – 1962). Amer. J. Med., 1963;34:18.
3. Stenn FF, Milgram JW, Lee SL, Weigant RJ, Veis A, Rogers F. Biochemical Discovery of Homogentisic Acid Pigment in an Ochronotic Egyptian Mummy. Henry Ford Hosp Med Journal. 1979;27:44-48.
4. Bzdúch V, Behúlová D, Rovenský J. Alkaptonúria – história a súčasnosť (abstrakt). Pediatria (Bratisl.). 2016;11(Suppl 3):14.
5. Garrod A. The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality. Lancet. 1902;2:1616-1620.
6. Neuwirth A, Sršeň Š, Petříček J, Mruškovič Š. Analysis of alkaptonuria incidence in one region of North-West Slovakia (a preliminary report). Birth Def Orig Art. 1974;10:244.

Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH

Limbová 1, 833 40 Bratislava

bzduch@gmail.com