

# Alkaptonúria: vzťah genotyp – fenotyp, klinický obraz a diagnostika ochorenia

Richard Imrich, Andrea Začková, Oľga Lukáčová, Jozef Lukáč, Jana Sedláková, Elizabeth Záhová, Danka Maceková, Miroslav Vlček, Adela Penesová, Žofia Rádiková, Zuzana Popracová, Eva Ďurínová, Helena Glasová, Lakshminarayan Ranganath

*Alkaptonúria (AKU) je vzácné, pomaly progredujúce, ireverzibilné, multisystémové ochorenie, ktorého klinické zvládnutie vyžaduje multidisciplinárny tím špecialistov. AKU je metabolické ochorenie vznikajúce v dôsledku deficitu enzýmu homogentizát deoxigenázy, ktoré vedie k akumulácii kyseliny homogentizovej, ukladaniu jej pigmentu, čo vedie k poškodeniu spojivových tkanív. Dôsledkom toho dochádza k poškodeniu chrčtice, kĺbov, vzniku obličkových a prostatických kameňov, fraktúram a osteoporóze, aortálnej stenóze, ruptúram šliach a väzov. Tieto komplikácie vyžadujú aktívny prístup špecialistov v oblasti metabolických porúch, reumatológie, fyzioterapie aj ďalších odborníkov. Tento článok sumarizuje najnovšie poznatky v oblasti genetiky, klinického obrazu a diagnostiky AKU.*  
**Kľúčové slová:** alkaptonúria, ochronóza, nitizinón

## **Alkaptonuria: genotype-phenotype relationship, clinical features and diagnosis**

*Alkaptonuria (AKU) is a rare, slowly progressive, irreversible, multisystem disorder requiring a multidisciplinary team of specialists to manage the unique challenges posed. AKU is a metabolic disease due to deficiency of homogentisate dioxygenase, leading to accumulation of homogentisic acid (HGA), resulting in ochronotic HGA-pigment formation and resulting damage to connective tissues. The consequences are spine and joint damage, renal and prostate stones, fractures and osteoporosis, aortic stenosis and ruptures of tendons and ligaments. These complications require active input from metabolic diseases experts, rheumatologists and physical therapy experts. The present reviews is aimed at providing current updates on genetics, clinical aspects as well as diagnostics of AKU.*

**Keywords:** alkaptonuria, ochronosis, nitisinone

Interná med. 2021; 21 (9): 393-397

## Úvod

Alkaptonúria (AKU) (OMIM, No. 203500) je vrodená porucha metabolizmu fenylalanínu a tyrozínu, pri ktorej dochádza k poruche štiepenia kyseliny homogentizovej (HGA) v dôsledku mutácií v géne pre homogentizát-1,2-dioxygenázu (HGD). HGA sa postupne kumuluje v podobe žltého alebo tmavého pigmentu v organizme, čo vedie k poškodeniu spojivových tkanív známeho ako ochronóza. Výskyt AKU vo svete je približne 1 : 250 000 až 1 : 500 000. Na Slovensku je výskyt tohto ochorenia približne 1 : 19 000, pričom najvyššia frekvencia je v lokalitách, ktoré sa vyvíjali do 2. svetovej vojny ako genetické izoláty, napr. Kyšuce, Orava, okolie Trenčína či Horehronie. Z globálneho pohľadu tak Slovensko predstavuje „hot spot“ nielen genetický, ale aj výskumný. Od roku 1902, keď sir Archibald Garrod prvýkrát vyslovil predpoklad o dedičnom základe AKU, niekoľko generácií lekárov a vedcov vrátane slovenských významne prispelo k poznaniu patogenézy, zlepšeniu diagnostiky, ku klinickému manažmentu a k vývoju novej účinnej liečby<sup>(3,4)</sup>. Kulmináciou tohto úsilia je schválenie nitizinónu na liečbu dospelých pacientov s AKU Európskou liekovou agentúrou z októbra 2020.

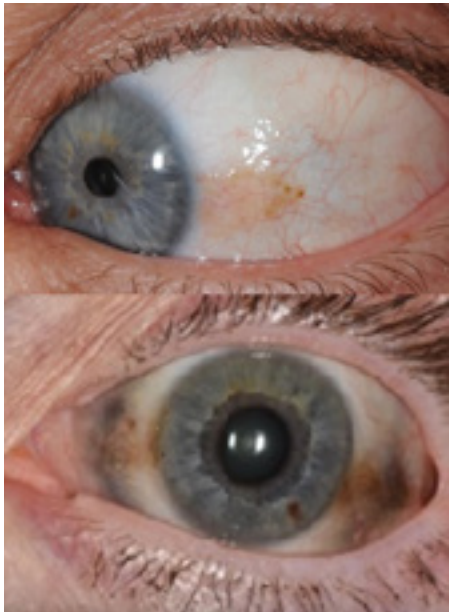
## Vzťah genetických mutácií HGD k fenotypu AKU

V roku 1993 sa podarilo lokalizovať gén kódujúci enzým HGD na chromozóme 3q13.33, a to aj vďaka väzbovej analýze v rodinách slovenských pacientov<sup>(13)</sup>. Krátko nato bola opísaná sa-

motná štruktúra génu s jeho 14 exónmi a identifikované prvé mutácie v rodinách pacientov<sup>(5)</sup>. Do dnešných dní je v celosvetovej HGD mutačnej databáze <http://hgddatabase.cvtisr.sk>, vytvorenej a spravovanej Laboratóriom genetiky človeka Biomedicínskeho centra SAV evidovaných až 249 variantov tohto génu, identifikovaných asi u 720 pacientov z celého sveta<sup>(28)</sup>.

Toto autozomálne recesívne ochorenie je klasickým príkladom vrodenej poruchy metabolizmu a vôbec prvým ochorením, pri ktorom bol opísaný prenos na princípoch mendelistickej dedičnosti<sup>(3)</sup>. Pacienti sú homozygoti alebo zložení heterozygoti pre varianty/mutácie v HGD géne. V súčasnosti sa na ich identifikáciu najčastejšie používa priame sekvenovanie všetkých 14 exónov tohto génu s krátkymi časťami susediacich intrónov. Vo väčšine prípadov sú takto identifikované oba varianty spôsobujúce ochorenie, no u niektorých pacientov je zistená len jedna, resp. žiadna zmena DNA. Na Slovensku bola preto vyvinutá špeciálna analýza Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), ktorá umožňuje identifikáciu rozsiahlejších delécií v HGD géne. Touto metódou sa skutočne u niektorých pacientov podarilo identifikovať 4 nové rozsiahlejšie delécie v rámci HGD génu<sup>(1)</sup>. Ani táto metodika však neidentifikovala zmeny DNA u všetkých klinicky potvrdených AKU pacientov. Predpokladá sa u nich prítomnosť variantov v intronických sekvenciách, ktoré ovplyvňujú mRNA zotruih. Takéto varianty by bolo

**Obrázok 1.** Depozícia ochronotického pigmentu v spojovke u 37-ročného muža (hore) a v sklére 68-ročnej ženy (dole) s alkaptonúriou. Zdroj: The Robert Gregory National Alkaptonuria Centre, Liverpool, Spojené kráľovstvo.



**Obrázok 2.** Depozícia ochronotického pigmentu v chrupke ušnice 62-ročného muža (vľavo) a 68-ročnej ženy (vpravo) s alkaptonúriou. Zdroj: The Robert Gregory National Alkaptonuria Centre, Liverpool, Spojené kráľovstvo.



možné identifikovať len nákladným celogénovým sekvenovaním, ktoré je nateraz nad rámec bežných diagnostických metód.

V spektre identifikovaných HGD variantov pri AKU predstavujú až 65 % tie, ktoré vedú k zámene aminokyseliny. Je známe, že funkčný HGD proteín je tvorený zo 6 monomérov, ktoré sú spojené do komplexnej štruktúry hexaméru, respektíve diméru trimérov. Podľa ich efektu na štruktúru proteínu možno missense varianty v HGD klasifikovať na tie, ktoré menia aktívne miesto enzýmu a redukujú aktivitu, na tie, ktoré destabilizujú protomér a redukujú aktivitu, a na varianty, ktoré bránia formovaniu hexaméru, čím narušujú aktivitu<sup>(26)</sup>. Informácie k efektu doteraz známych missense variantov na štruktúru enzýmu sú tiež k dispozícii v HGD mutačnej databáze. Už v roku 2000 Rodriguez a kol. pozorovali rozdielnu reziduálnu aktivitu HGD enzýmu nesúceho rôzne missense varianty, čo bolo následne potvrdené aj v našej práci<sup>(21,28)</sup>. Predpokladalo sa, že táto rozdielna reziduálna aktivita môže byť zodpovedná za rozdiely v závažnosti prejavov AKU. Naša analýza korelácie medzi genotypom a fenotypom u pacientov s variantom p.(Gly161Arg), pri ktorej je zachované len 1 % aktivity enzýmu, však v porovnaní so skupinou nesúcou varianty p.(Met368Val) a p.(Ala122Val), ktoré, naopak, mali až asi 30 % aktivity divokého typu, neukázala rozdiel v koncentrácii sérovej HGA. Nemožno však vylúčiť, že do klinického fenotypu môžu prispievať aj ďalšie genetické faktory alebo biomechanické, napríklad štruktúra spojivových tkanív.

### Klinický obraz AKU

Vylučovanie HGA v moči býva hlavne v detstve jediným chorobným príznakom. Sú opisované hnedočierny škvrny na plienkach, ktoré vedú k pátraniu po tejto diagnóze. Prítomnosť HGA v moči býva u týchto pacientov vo väčšine prípadov pozitívna, ale ojedinele sa môžu vyskytnúť aj prípady intermitentného vylučovania HGA s negatívnym nálezom pri jednom vyšetrení. Pri pozitívnej rodinnej anamnéze by sa u týchto malých pacientov malo robiť opakované vyšetrenie na prítomnosť HGA alebo doplniť genetické vyšetrenie na zistenie mutácií asociovaných

s AKU. Iné príznaky okrem tmavšieho moču v detstve sa nevyskytujú, ale napriek tomu sa už počas tohto obdobia ukladajú usadeniny HGA a jej derivátov do bradytrofických tkanív, čím sa postupne sfarbia do hnedo až čierneho. Spočiatku ide o relatívne benígny proces, postupne sa však ukladaním HGA znižuje mechanická odolnosť tkanív, čo hlavne v prípade chrupiek vedie k strate ich elasticity, zvýšenej krehkosti a lámavosti. Dôsledkom je vznik ťažkých degeneratívnych zmien pohybového aparátu, srdcových chlopní, poškodení obličiek a ďalšie orgánové zmeny<sup>(17)</sup>.

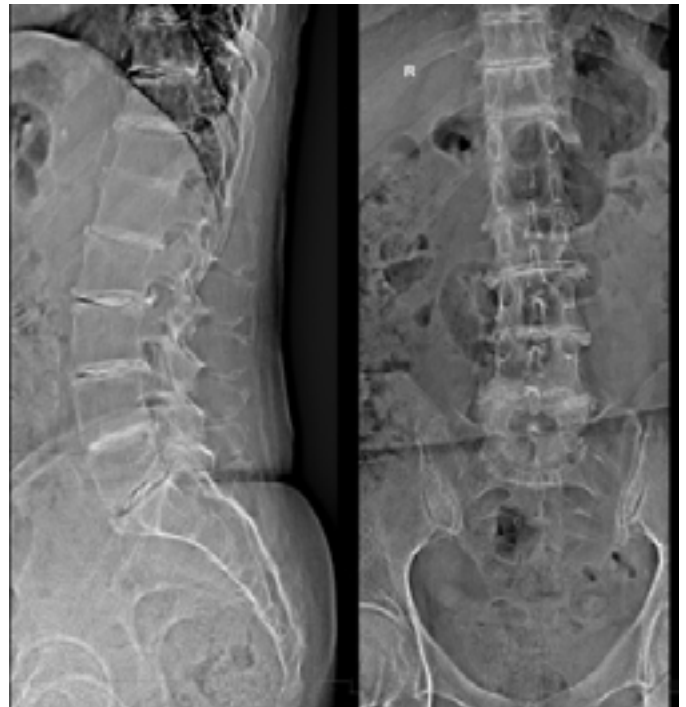
Pojem alkaptonúria prvýkrát použil v roku 1859 Boedeker na opis redukujúcej zlúčeniny v moči pacienta a neskôr v roku 1866 zaviedol Virchow termín ochronóza ako označenie tmavožltého až hnedočierného sfarbenia tkanív<sup>(13)</sup>. Väčšinou po 30. roku života sa u pacientov s AKU objavuje modro-čierny sfarbenie sklér (**obrázok 1**), uší (**obrázok 2**), modro-hnedé pigmentácie na koži, často sa sfarbenie vyskytuje na rukách, na tvári, okolo očí a pod pazuchami. Pri histologickom vyšetrení sa pigment nachádzal v intíme ciev a makrofágoch, nie v samotných bunkách dermis a cutis. Nechty bývajú modravé, prípadne s hnedými prúžkami. HGA sa nachádza v mazových žľazách, ale nie v pote. Ochrotonický pigment sa ukladá v sklére a rohovke, mimo očnej štrbiny. Pigment sa v ušnici ukladá do subperichondrálnej zóny. Ušnica môže byť krehká, lomivá, zmeny na ušnici môžu byť tuhšie, sú nebolestivé, pevne späté so spodinou. Ušný maz môže byť tmavohnedý, lesklý. Bubienok môže byť tmavší, modrasto sfarbený, môžu byť prítomné kalcifikácie<sup>(23,27)</sup>.

Ochrotonické zmeny v kardiovaskulárnom systéme predstavujú tmavohnedé škvrnité pigmentácie na perikarde, na endokarde a intíme ciev aj sklerotické zmeny a kalcifikácie na intíme aorty, endokarde chlopní a chordae tendinae. Koronárne artérie sú sklerotické, bez pigmentácie<sup>(11)</sup>. V pľúcach sa ochrotonické zmeny nachádzajú v bronchiálnej chrupke, v okolí bronchov. Zmeny boli detegované aj v obličkách, ktoré sú kľúčovým orgánom pre elimináciu HGA glomerulovou filtráciou a tubulárnou sekréciou<sup>(20)</sup>. Depozícia pigmentu bola zistená aj

Obrázok 3. Ochronotická spondylopatia hrudnej chrbtice 54-ročnej ženy s alkaptonúriou. Zdroj: Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany.



Obrázok 4. Ochronotická spondylopatia lumbosakrálnej chrbtice 54-ročnej ženy s alkaptonúriou. Zdroj: Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany.



v nadobličkách, tyreoidi, semenníkoch, nadsemenníkoch, menej v slezine a v pankrease. V prostate boli opísané hnedé drobné konkrementy. Pigment býva uložený vo forme zrníek, hlavne v okolí ciev<sup>(15)</sup>.

Klinicky najvýznamnejšie je však postihnutie kĺbov vznikajúce v dôsledku depozícií derivátov HGA. Postihnuté sú všetky dôležité kĺbové štruktúry, sú prítomné zmeny najmä v subchondrálnej vrstve kĺbu. Dochádza k degeneratívnym zmenám na chrbtici (**obrázok 3, 4**) a veľkých kĺboch (bedrové, kolenné a ramenné kĺby). Hlavným príznakom postihnutia pohybového aparátu sa stáva bolesť, niekedy aj opuch postihnutého kĺbu a artritída. Predpokladá sa, že poškodenie chrupkovitého tkaniva pri ochronóze je spôsobené blokádou lymfatických splavov, dochádza k zmenám pH v miestach novotvorby kostí. Je možné aj postupné presakovanie HGA a jej derivátov do ďalších vrstiev chrupky. Dochádza k zmene elasticity chrupky a postupnému tvrdnutiu, k zníženiu počtu proteoglykánov. Chrupka je sklovitá, fragilnejšia, krehkejšia, nedochádza však k rozvlákneniu povrchovej vrstvy, ako to býva pri osteoartróze. Drobné úlomky zmenenej chrupky sa hromadia v kĺbovej štrbine, kde môže dochádzať k dráždeniu, hyperémii. Pri postihnutí chrbtice pacient pociťuje stuhnutosť v lumbosakrálnej oblasti, postupne sa zväčšuje bolesť celej chrbtice, hlavne pri pretrvávajúci v určitej polohe, na začiatku pohybu, pri zvýšení námahe, niekedy aj v noci. Ťažkosti sa stupňujú postupne, pomaly. Pri vyšetrení nachádzame postupné sploštenie fyziologických zakrivení, objavuje sa rigidita bedrovej a neskôr aj hrudnej chrbtice. Pri ochronotickej artropatii bývajú postihnuté aj kĺby, najčastejšie kolenné. V tretine prípadov sa vyskytuje hydrops kolena. Bolesť vzniká postupne, pomaly, hlavne po záťaži, objavujú sa „štartovacie“ bolesti na začiatku pohybu. Pri progresii nálezu koleno hrubne, dochádza k osovej úchyľke, väčšinou valgóznej. Zníži sa rozsah pri flexii. Ochronózou bývajú často postihnuté aj ramenné a bedrové kĺby. Bolesť bedrových kĺbov nemusí byť výrazná napriek postupujúcemu zmenšeniu rozsahu pohybu v kĺbe<sup>(8,25)</sup>.

Na opis závažnosti a progresie príznakov AKU sa používa skóre AKUSSI (Alkaptonuria Severity Score Index), ktoré zohľadňuje prítomnosť ochronózy očí, uší, osteoporózy (T-skóre), rýchlosť pulzovej vlny v aorte, bolestivosť kĺbov, počet kĺbov postihnutých artropatiou, bolestivosť chrbtice, počet oblastí chrbtice postihnutých artropatiou, prítomnosť kyfózy a skoliózy (Cobbov uhol). V súčasnosti sa klinický výskum zameriava na ďalší vývoj modifikácie AKUSSI s cieľom presnejšie opísať rozvoj a progresiu postihnutia jednotlivých orgánových systémov<sup>(6,12)</sup>. V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné myslieť aj na predchádzajúcu liečbu minocyklínom<sup>(22)</sup>.

### Špecifiká ochronotickej artropatie

Ako už bolo spomenuté, ochronóza časom vedie k rozvoju ochronotickej artropatie, ktorá môže byť podobná osteoartróze, má s ňou aj podobný rádiografický obraz a môže sa s ňou v diagnostike zameniť. Podobnosť vedie k tomu, že ochronotická artropatia sa niekedy považuje za sekundárnu či extrémnu formu osteoartrózy<sup>(9)</sup>. Profil biomarkerov ochronotickej chrupky zodpovedá vyššiemu veku ako chrupky od pacientov s osteoartrózou alebo kontrol. To naznačuje metabolický obrat v chrupkách AKU pacientov, čo má za následok prevahu katabolizmu s resorpciou hlbších vrstiev chrupky a subchondrálnej kosti. V chrupke možno pozorovať depozíciu pigmentu a v priľahlej kosti nastáva resorpcia kalcia. Poškodenie chrupky nastáva hlavne pre jej zvýšenú krehkosť, na rozdiel od osteoartrózy, kde dochádza k jej enzymatickej degradácii. Chrupka s obsahom pigmentu je síce krehkejšia, ale jej pevnosť je zvýšená oproti normálnej chrupke, to vedie k prenosu stresu na hlbšie štruktúry a ich poškodzovaniu. Konečným dôsledkom je fragmentácia a vtláčanie pigmentovanej chrupky do priľahlej kosti<sup>(16)</sup>.

Z hľadiska časového vývoja ochronotickej artropatie je počiatočná pigmentácia spojivových tkanív zvyčajne iba fokálna. Vyskytuje sa v jednotlivých chondrocytoch kalcifikovanej chrupky a v ich okolitom extracelulárnom matrixe, chrupka je stuhnutá,



láme sa a nie je schopná poskytnúť potrebnú ochranu trabekulárnej kosti pred normálnym mechanickým zaťažením a začína sa jej agresívna resorpcia. V tejto súvislosti je zaujímavé, že ochronóza je pozorovaná práve v oblastiach s vysokým mechanickým zaťažením, ako sú veľké kĺby, ale aj aortálne a mitrálne chlopne<sup>(23)</sup>. K zmenám v chrupke prispieva práve mechanická a biochemická degradácia proteínov, proteoglykánov a glykozaminoglykánov extracelulárneho matrixu. Ich deplécia pri AKU nielen spúšťa, ale aj urýchľuje a zosilňuje degeneráciu v chrupke (hypotéza exponovaného kolagénu)<sup>(24)</sup>. Narastajúca koncentrácia HGA môže postupne viesť až k strate proteoglykánov a glykozaminoglykánov. Fragmenty chrupky sa nachádzajú aj v kostnej dreni, aj v synoviálnom tkanive. Ochronóza teda spôsobuje bolestivé ničenie veľkých kĺbov a fúzie stavcov. Celý proces sprevádza pretrvávajúci zápal nízkej intenzity a sekundárna amyloidóza. Otvorenou zostáva otázka, či bude možné uvedené rozdiely v patogenéze ochronotickej artropatie v porovnaní s osteoartrózou využiť na regeneráciu chrupky, napr. mezenchymálnymi kmeňovými bunkami.

### Zobrazovacie metódy v diagnostike AKU

U väčšiny pacientov s AKU sa postupne vyvíja ochronotická artropatia a spondylopatia, ktorú možno röntgenologicky verifikovať. Vrchol incidencie ochronotickej artropatie je okolo 50 rokov, pomer mužov k ženám 2 : 1. Tmavožltý pigment sa ukladá do chrupiek, spojivového tkaniva a vytvára pigmentácie, kalcifikácie, degenerácie. Ochronotická spondylopatia s kalcifikáciami medzistavcových diskov je častejšia ako periférna artropatia. Periférna ochronotická artropatia postihuje najmä kolená, ramená a bedrové kĺby. Prejaví sa ako artróza postihnutého kĺbu. V kolennom kĺbe sa môže okrem zúženia artikulárnych štrbín, výraznej subchondrálnej sklerotizácie a osteofytických apozícií objaviť kalcifikácia meniskov. V bedrovom aj ramennom kĺbe býva výrazné zúženie kĺbovej štrbiny, sploštenie aj fragmentácia hlavice, osteoplastický lem na hlavici aj okrajoch kĺbovej jamky. Drobné kĺby rúk a nôh nebývajú typicky postihnuté. Z pohľadu ochronotickej spondylopatie je najčastejšie postihnutá lumbálna chrbtica, menej hrudná a relatívne najmenej krčný segment chrbtice. Už v tretej dekáde života možno zistiť zúženie medzistavcových štrbín, prítomnosť denzných kalcifikácií v medzistavcových priestoroch a často aj vákuových fenoménov. Približne od štvrtej dekády dochádza u pacientov postupne až k fúzii stavcových tiel. Prítomná je difúzna poróza, na telá stavcov nasadajú menšie osteofyty, neskôr až súvislé hyperostotické premostujúce apozície. Klinicky dochádza k rozvoju hyperkyfózy Th chrbtice a skolióze vo všetkých úsekoch chrbtice. V sakroiliakálnych kĺboch sa u pacientov s AKU vyvinie artróza<sup>(7,19)</sup>. Spektrum zobrazovacích metód dopĺňa aj ultrasonografia na dôkaz renálnych a prostatických konkrementov i echokardiografia srdca s dôrazom na funkčný stav srdcových chlopní.

### Biochemická diagnostika AKU

Biochemická diagnostika AKU je založená na dôkaze zvýšeného vylučovania HGA do moču. Skriningovou metódou je stmavnutie moču po jeho alkalizácii u pacientov s AKU. Diagnóza je potvrdená vyšetrením odpadu HGA v zbieranom 24 h moči. V minulosti často používaná spektrofotometrická metóda bola postupne v praxi nahradená vysokoúčinnou kvapalino-

vou chromatografiou (HPLC) s detekciou v UV/VIS oblasti alebo v súčasnosti štandardne používanou metódou plynovej chromatografie s hmotnostnou detekciou (GC-MS) na kvantitatívne stanovenie koncentrácie HGA (moč, sérum)<sup>(2,10)</sup>. Alternatívu predstavuje aj metóda kvapalinovej chromatografie v kombinácii s hmotnostnou spektrometriou (LC-MS/MS), ktorá umožňuje súčasné stanovenie tyrozínu a fenylanínu<sup>(14)</sup>.

### Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Centrum pre pokročilé terapie chronických zápalových ochorení, kód ITMS2014+: 313011W410.

#### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc.  
Národný ústav reumatických chorôb,  
Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany  
Biomedicínske centrum SAV  
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava  
e-mail: richard.imrich@savba.sk

Mgr. Andrea Zafková, PhD.

Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum  
SAV, Dúbravská cesta 9, 814 39, Bratislava

MUDr. Oľga Lukáčová, PhD., doc. MUDr. Jozef Lukáč, CSc.

Národný ústav reumatických chorôb,  
Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany  
Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,  
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

MUDr. Jana Sedláková, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb,  
Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany  
Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,  
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

MUDr. Elizabeth Záhová, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb,  
Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany

Ing. Danka Maceková, PhD.

Národný ústav detských chorôb, Limbová 1, 831 01 Bratislava

MUDr. Miroslav Vlček, PhD., MUDr. Adela Penesová, PhD.,

MUDr. Žofia Rádiková, PhD.  
Národný ústav reumatických chorôb,  
Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany  
Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum  
SAV, Dúbravská cesta 9, 814 39, Bratislava  
Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita,  
Limbová 12, 833 03 Bratislava

doc. MUDr. Zuzana Popracová, PhD.

Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,  
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

Mgr. Eva Ďurínová

Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,  
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

MUDr. Helena Glasová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta,  
Slovenská zdravotnícka Univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava

prof. Dr. Lakshminarayan Ranganath  
Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool,  
Spojené kráľovstvo

## Literatúra

- Ascher DB, Spiga O, Sekelska M, Pires DEV, Bernini A, Tiezzi M, Kralovicova J, Borovska I, Soltysova A, Olsson B, Galderisi S, Cicaloni V, Ranganath L, Santucci A, Zatkova A (2019) Homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD) gene variants, their analysis and genotype-phenotype correlations in the largest cohort of patients with AKU. *Eur J Hum Genet* 27:888-902
- Bory C, Bouliou R, Chantim C, Mathieu M (1990) Diagnosis of alcaptonuria: rapid analysis of homogentisic acid by HPLC. *Clin Chim Acta* 189:7-11
- Garrod AE (1902) About Alkaptonuria. *Med Chir Trans* 85:69-78
- Garrod AE (2002) The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 [classical article]. *Yale J Biol Med* 75:221-231
- Granadino B, Beltran-Valero de Bernabe D, Fernandez-Canon JM, Penalva MA, Rodriguez de Cordoba S (1997) The human homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) gene. *Genomics* 43:115-122
- Griffin R, Psarelli EE, Cox TF, Khedr M, Milan AM, Davison AS, Hughes AT, Usher JL, Taylor S, Loftus N, Daroszewska A, West E, Jones A, Briggs M, Fisher M, McCormick M, Judd S, Vinjamuri S, Sireau N, Dillon JP, Devine JM, Hughes G, Harrold J, Barton GJ, Jarvis JC, Gallagher JA, Ranganath LR (2018) Data on items of AKUSSI in Alkaptonuria collected over three years from the United Kingdom National Alkaptonuria Centre and the impact of nitisinone. *Data Brief* 20:1620-1628
- Groșeanu L, Marinescu R, Laptoiu D, Botezatu I, Staniceanu F, Zurac S, Ionescu R (2010) A late and difficult diagnosis of ochronosis. *J Med Life* 3:437-443
- Helliwell TR, Gallagher JA, Ranganath L (2008) Alkaptonuria--a review of surgical and autopsy pathology. *Histopathology* 53:503-512
- Chow WY, Norman BP, Roberts NB, Ranganath LR, Teutloff C, Bittl R, Duer MJ, Gallagher JA, Oschkinat H (2020) Pigmentation Chemistry and Radical-Based Collagen Degradation in Alkaptonuria and Osteoarthritic Cartilage. *Angew Chem Int Ed Engl* 59:11937-11942
- Jellum E, Thoresen O, Horn L, Seip R, Nilsen E, Kvittingen EA, Stokke O (1989) Advances in the use of computerized gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography with rapid scanning detection for clinical diagnosis. *J Chromatogr* 468:43-53
- Kragel AH, Lapa JA, Roberts WC (1990) Cardiovascular findings in alkaptonuric ochronosis. *Am Heart J* 120:1460-1463
- Langford B, Besford M, Hall A, Eddowes L, Timmis O, Gallagher JA, Ranganath L (2018) Alkaptonuria Severity Score Index Revisited: Analysing the AKUSSI and Its Subcomponent Features. *JIMD Rep* 41:53-62
- Merolla G, Dave AC, Pegreff F, Belletti L, Porcellini G (2012) Shoulder arthroplasty in alkaptonuric arthropathy: a clinical case report and literature review. *Musculoskelet Surg* 96 Suppl 1:S93-99
- Milan AM, Hughes AT, Davison AS, Khedr M, Rovinsky J, Psarelli EE, Cox TF, Rhodes NP, Gallagher JA, Ranganath LR (2019) Quantification of the flux of tyrosine pathway metabolites during nitisinone treatment of Alkaptonuria. *Sci Rep* 9:10024
- Millucci L, Bernardini G, Spreafico A, Orlandini M, Braconi D, Laschi M, Gemini M, Lupetti P, Giorgetti G, Viti C, Frediani B, Marzocchi B, Santucci A (2017) Histological and Ultrastructural Characterization of Alkaptonuric Tissues. *Calif Tissue Int* 101:50-64
- Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM (2013) Alkaptonuria. *Rare Dis* 1:e27475
- Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, Anderson PD, Huizing M, Anikster Y, Gerber LH, Gahl WA (2002) Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 347:2111-2121
- Pollak MR, Chou YH, Cerda JJ, Steinmann B, La Du BN, Seidman JG, Seidman CE (1993) Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nat Genet* 5:201-204
- Ranganath LR, Khedr M, Vinjamuri S, Gallagher JA (2021) Characterizing the alkaptonuria joint and spine phenotype and assessing the effect of homogentisic acid lowering therapy in a large cohort of 87 patients. *J Inherit Metab Dis* 44:666-676
- Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Khedr M, Davison AS, Shweihdi E, Norman BP, Hughes JH, Bygott H, Luangrath E, Fitzgerald R, Psarelli EE, van Kan C, Laan D, Olsson B, Rudebeck M, Mankowitz L, Sireau N, Arnoux JB, Le Quan Sang KH, Jarvis JC, Genovese F, Braconi D, Santucci A, Zatkova A, Glasova H, Stancik R, Imrich R, Rhodes NP, Gallagher JA (2020) Homogentisic acid is not only eliminated by glomerular filtration and tubular secretion but also produced in the kidney in alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis* 43:737-747
- Rodriguez JM, Timm DE, Titus GP, Beltran-Valero De Bernabe D, Criado O, Mueller HA, Rodriguez De Cordoba S, Penalva MA (2000) Structural and functional analysis of mutations in alkaptonuria. *Hum Mol Genet* 9:2341-2350
- Suwannarat P, Phornphutkul C, Bernardini I, Turner M, Gahl WA (2004) Mincycline-induced hyperpigmentation masquerading as alkaptonuria in individuals with joint pain. *Arthritis Rheum* 50:3698-3701
- Taylor AM, Boyde A, Wilson PJ, Jarvis JC, Davidson JS, Hunt JA, Ranganath LR, Gallagher JA (2011) The role of calcified cartilage and subchondral bone in the initiation and progression of ochronotic arthropathy in alkaptonuria. *Arthritis Rheum* 63:3887-3896
- Taylor AM, Hsueh MF, Ranganath LR, Gallagher JA, Dillon JP, Huebner JL, Catterall JB, Kraus VB (2017) Cartilage biomarkers in the osteoarthropathy of alkaptonuria reveal low turnover and accelerated ageing. *Rheumatology (Oxford)* 56:156-164
- Taylor AM, Jenks DD, Kammath VD, Norman BP, Dillon JP, Gallagher JA, Ranganath LR, Kerns JG (2019) Raman Spectroscopy identifies differences in ochronotic and non-ochronotic cartilage; a potential novel technique for monitoring ochronosis. *Osteoarthritis Cartilage* 27:1244-1251
- Titus GP, Mueller HA, Burgner J, Rodriguez De Cordoba S, Penalva MA, Timm DE (2000) Crystal structure of human homogentisate dioxygenase. *Nat Struct Biol* 7:542-546
- Zannoni VG, Lomtevas N, Goldfinger S (1969) Oxidation of homogentisic acid to ochronotic pigment in connective tissue. *Biochim Biophys Acta* 177:94-105
- Zatkova A, Sedlackova T, Radvansky J, Polakova H, Nemethova M, Aquaron R, Dursun I, Usher JL, Kadasi L (2012) Identification of 11 Novel Homogentisate 1,2 Dioxygenase Variants in Alkaptonuria Patients and Establishment of a Novel LOVD-Based HGD Mutation Database. *JIMD Rep* 4:55-65