

NÁDORY PEČENE PRI DEDIČNÝCH METABOLICKÝCH CHOROBÁCH PEČENE U DOSPELÝCH

Liver tumors in inherited metabolic liver diseases in adults

Adriana GREGUŠOVÁ¹, Michal GERGEL², Katarína GAZDÍKOVÁ³, Miroslav ŽIGRAI¹

¹I. interná klinika SZU a UNB Bratislava, prednosta doc. MUDr. M. Žigrai, PhD.

²Chirurgická klinika SZU a UNB Bratislava, prednosta I. Brychta, PhD.

³Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra všeobecného lekárstva, vedúca prof. MUDr. Mgr. K. Gazdíková, PhD., MPH

Abstrakt

Dedičné metabolické choroby sú ako samostatné klinické jednotky väčšinou zriedkavé. Medzi najčastejšie dedičné metabolické choroby pečene u dospelých patria hereditárna hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsínu, Wilsonova choroba a porfýrie. Vzhľadom na zlepšenú starostlivosť sa okrem nich častejšie u dospelých pacientov stretávame aj s dedičnými metabolickými chorobami typickými pre detský vek. Jednou z najobávanejších komplikácií dedičných metabolických chorôb sú nádory pečene, predovšetkým hepatocelulárny karcinóm (tab. 1, obr. 2, lit. 31). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: dedičné metabolické choroby pečene, hereditárna hemochromatóza, Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsínu, porfýrie, hepatocelulárny karcinóm. Lek Obz 2025, 74 (7): 262-267

Abstract

Inherited metabolic diseases are usually rare clinical entities. Among the most common inherited liver metabolic diseases in adults are hereditary hemochromatosis, alpha-1-antitrypsin deficiency, Wilson's disease, and porphyria. Due to improved care, in addition to these, we are increasingly encountering inherited metabolic diseases typical of childhood in adult patients. One of the most concerning complications of inherited metabolic diseases is liver tumors, particularly hepatocellular carcinoma (Tab. 1, Fig. 2, Ref. 31). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: inherited liver metabolic diseases, hereditary hemochromatosis, Wilson's disease, alpha-1-antitrypsin deficiency, porphyria, hepatocellular carcinoma. Lek Obz 2025, 74 (7): 262-267

Úvod

Dedičné metabolické choroby pečene patofyziologicky rozdeľujeme na tri skupiny. Dedičné metabolické choroby (DMCH) spôsobujúce tzv. intoxikáciu, kde vzniká metabolický blok v dôsledku poruchy enzýmu s následným hromadením toxických látok. Patria sem poruchy katabolizmu aminokyselín (fenyloketonúria, choroba javorového sirupu, homocystínúria...), organické acidúrie (metylmalonová acidúria...), poruchy cyklu močoviny (citrulinémia...), intolerancia sacharidov (galaktózmia, hereditárna, intolerancia fruktózy), intoxikácia kovmi (Wilsonova choroba, hemochromatóza) a porfýrie. Druhú skupinu DMCH tvoria poruchy energetického metabolizmu v dôsledku mitochondriálnych a cytoplazmatických enzýmových porúch. Medzi mitochondriálne poruchy patria laktátové acidémie (poruchy prenášačov pyruvátu, deficit pyruvátkarboxylázy a pyruvátdehydrogenázy, deficit enzýmov Krebsovho cyklu), napr. MELAS syndróm, poruchy respiračného reťazca a poruchy oxidácie mastných kyselín. Medzi cytoplazmatické enzýmové poruchy patria poruchy glykolýzy, poruchy metabolizmu glykogénu a glukoneogenézy.

Tretiu skupinu tvoria poruchy metabolizmu komplexných molekúl.

Patogenéza vzniku nádorov pečene pri dedičných metabolických chorobách je komplexný proces, na ktorom sa zúčastňujú viaceré faktory, výsledkom ktorých je malígna transformácia hepatocytov a vznik hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Cirhóza pečene predstavuje jeden z najdôležitejších rizikových faktorov vzniku HCC. Pri dedičných metabolických chorobách pečene môže vzniknúť HCC aj bez preexistujúcej cirhózy pečene. V patogenéze vzniku HCC v necirhotickej pečeni pri DMCH sa uplatňuje akumulácia toxických metabolitov v pečeni, progresívna intrahepatálna cholestáza, glykogenóza, genetická predispozícia, interakcia medzi vírusovými a nevírusovými rizikovými faktormi, bunkové mikroprostredie, imunitné procesy, či samotná chronická choroba pečene (1, 2, 3).

Hereditárna hemochromatóza

Hepatocelulárny karcinóm je obávanou chronickou komplikáciou hereditárnej hemochromatózy (HH) a vo veľkej miere sa podieľa na zvýšenej úmrtnosti týchto

pacientov. Jeho výskyt je spojený s vysokým preťažením železom. Ukázalo sa, že je väčšinou dôsledkom homozygotnej mutácie C282Y. Hlavným patogénnym mechanizmom rozvoja HCC je oxidačné poškodenie deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), ktoré je vyvolané tvorbou hydroxylových radikálov v dôsledku katalytickej aktivity železa (4). Je príčinou smrti u 45 % pacientov s HH. Riziko vzniku HCC je až 219-násobne vyššie v porovnaní s bežnou populáciou. Celková prevalencia HCC u pacientov s HH je 8 – 10 % a nemení sa posledných 40 rokov. Riziko je vyššie u homozygotov C282Y, heterozygotov C282Y/H63D (v porovnaní s homozygotmi H63D), pri určení diagnózy HH vo vyššom veku, pri hodnotách sérového feritínu viac ako 1000 µg/l v čase určenia diagnózy HH a zvyšuje sa dĺžkou trvania cirhózy pečene. U pacientov s cirhózou pečene zvýšené riziko HCC pretrváva. U pacientov s HH bez cirhózy pečene boli opísané aj ojedinelé prípady HCC. Dôležitú úlohu má skrining. U tých pacientov s vysokými hodnotami sérového feritínu nad 1000 µg/l a cirhózou pečene EASL odporúča realizovať brušnú ultrasonografiu každých 6 mesiacov a pri nedostatočnej vizualizácii doplniť CT, alebo MR každých 6 mesiacov (5). U ostatných pacientov sa má ultrasonografia, event. CEUS brucha vykonávať individuálne minimálne raz ročne (obr. 1). Hodnoty biomarkeru alfafétoproteínu (AFP) sú menej nápomocné pre jeho nízku senzitivitu a špecificitu, najmä pri rozmerovo malých HCC. AFP zostáva normálny u 40 % pacientov s HCC, a to najmä v skorých štádiách choroby (6). Vyšší vek v čase určenia diagnózy ukázal najsilnejšiu súvislosť s výskytom HCC vo švajčiarskej skupine pacientov s HH. Pacienti s diagnostikovanou HH vo vyššom veku a s vysokým preťažením železom, vyjadreným hladinami feritínu v sére viac ako 1000 µg/l, boli vystavení zvýšenému riziku vzniku HCC a vyžadujú si pravidelný skrining, aj bez prítomnosti cirhózy pečene (7, 8).

Deficit alpha-1-antitrypsínu

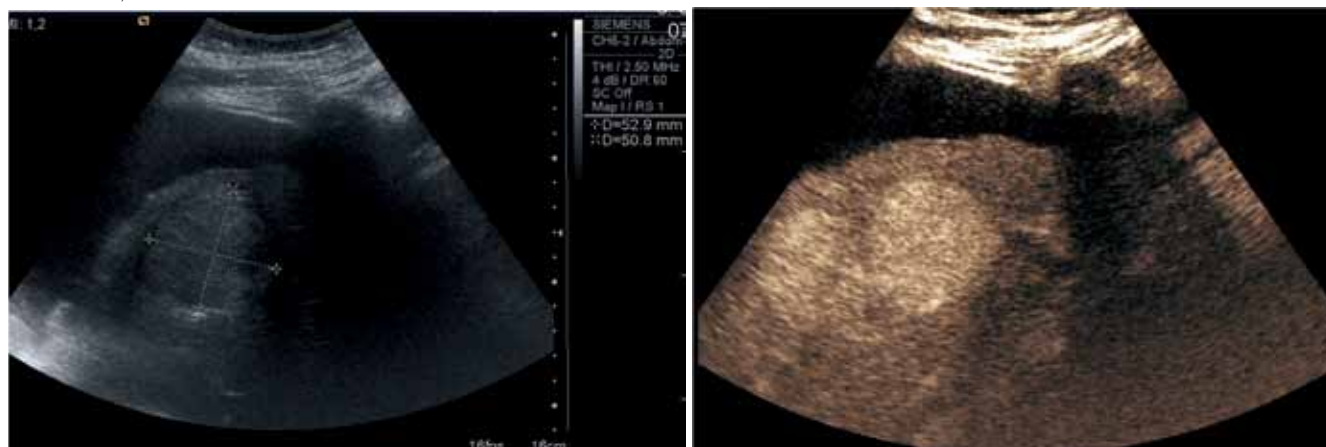
Alfa-1-antitrypsín (AAT), kódovaný génom SERPINA1, je reaktant akútnej fázy a hlavný inhibítor plazmatickej

serínovej proteázy (Pi). Plazmatický AAT sa tvorí hlavne v pečeni. Časť AAT sa syntetizuje v črevných a pľúcnych alveolárnych bunkách, obličkách, neutrofiloch, makrofágoch a v menšom rozsahu v mnohých iných tkanivách. Hlavnou úlohou AAT je chrániť pľúcne tkanivo pred poškodením neutrofilnou elastázou, ktorú inaktivuje, a tým bráni degradácii a odbúraniu buniek a tkanív. SERPINA1, nachádzajúca sa na 14q32.13, sa dedí autozomálne recesívne. Prevalencia v západnej Európe sa odhaduje na 1 : 2500, pričom častejší výskyt sa pozoroval u ľudí škandinávského pôvodu. V severnej Európe je najčastejšia mutácia alely typu Z a typu S, pri závažnom priebehu ide o mutáciu typu ZZ (9, 10).

Heterozygoti pre Z alebo S alely AAT majú nízke hladiny AAT v sére. Ochorenie pečene sa vyskytuje v dôsledku agregácie antitrypsínových polymérov v endoplazmatickom retikule (ER) pečenečných buniek (11). Interakcia medzi AAT a tumor nekrotizujúcim faktorom alfa (TNF-alfa) bola predmetom mnohých štúdií, najmä u pacientov s pľúcnym ochorením spojeným s deficitom alfa-1-antitrypsínu (AATD). Interakcia medzi AAT a TNF-alfa je komplexná a zahŕňa štyri hlavné mechanizmy, ktorými AAT môže modulovať signalizáciu TNF-alfa (12). Po prvé, zdá sa, že AAT moduluje samoexpresiu génu TNF-alfa v endotelových bunkách aj v neutrofiloch (13). Po druhé, pri deficite AAT sa ukázalo, že nesprávne zložený Z AAT sa hromadí v ER neutrofilov a prispieva k stresu ER, čo vedie k expresii proapoptotických cytokínov, vrátane TNF-alfa. Po tretie, AAT môže regulovať aktivitu ADAM metalopeptidázovej domény 17 (ADAM-17), matricovej metaloproteázy známej aj ako TNF-alfa, konvertujúceho enzýmu v endotelových bunkách a neutrofiloch, čím sa znižuje množstvo transmembránového TNF-alfa (mTNF -alfa) konvertovaného na rozpustný TNF-alfa (sTNF-alfa) na bunkovom povrchu (14). Po štvrté, AAT môže viazať TNF-alfa príbuzné receptory TNFR1 a TNFR2, čím bráni interakcii a následnej signalizácii smerom dole, čím moduluje „priming“ a degranuláciu buniek v neutrofiloch (15). AAT tiež preukázal významnú antiapoptotickú funkciu v pľúcnych endotelových bunkách priamou inhibíciou kaspáz 3, 6 a 7. Je

Obrazok 1. Kontrastný ultrazvuk (CEUS) pečene pacienta cirhózou pečene na podklade hereditárnej hemochromatózy s HCC (archív I. rádiologickej kliniky LF UK, SZU a UN Bratislava).

Figure 1. CEUS of the liver of a patient with liver cirrhosis on the basis of hereditary hemochromatosis with HCC (archive of I. radiology clinic of LF UK, SZU and UN Bratislava).



zrejme, že strata alebo znížená hladina AAT môže viesť k prozápalovému a proapoptotickému stavu. Nosič genotypu MZ je tiež spojený s poruchami imunity, ako je vaskulitída spojená s ANCA. ANCA-asociovaná vaskulitída sa vyskytuje aj pri iných variantných alelách, ako je alela S. Táto skutočnosť naznačuje súvislosť imunitne sprostredkovaného ochorenia so zníženou hladinou a/alebo funkciou AAT (10, 16, 17). Deficit AAT je často poddiagnostikovanou chorobou. Klinicky sa v detstve ochorenie manifestuje ako prolongovaný novorodenec-ký ikterus. Cirhóza pečene sa môže objaviť až v neskoršom veku (aj po 50 rokoch). Iba približne 10 % pacientov dospeje do cirhózy pečene. U dospelých boli mužské pohlavie a zvyšujúce sa BMI jedinými potenciálnymi rizikovými faktormi pre rozvoj cirhózy pečene vyžadujúcej transplantáciu pečene. Zistilo sa, že mutácie typu PiZZ a PiSZ AATD sú rizikovejšie pre vývoj komplikácií (emfyzém, cirhóza, HCC). Jednou z najobávanejších komplikácií je HCC. Mutácia PiZZ je vysoko-asociovaná s rizikom vzniku HCC u pacientov starších ako 50 rokov s cirhózou pečene, najmä u mužov. U pacientov s mutáciou PiZM je riziko vzniku HCC nižšie, riziko však stúpa, najmä ak je súčasne prítomný iný rizikový faktor pečenej choroby (vírusových hepatítid, metabolicky asociovanej tukovej choroby pečene, abúzus alkoholu, či iných) (9). V súbore pacientov s cirhózou pečene bolo signifikantne menej pacientov s HCC medzi heterozygotmi s MZ a SM ako medzi homozygotmi s MM. Riziko HCC bolo nižšie u heterozygotov s MZ a MS ako u homozygotov s MM (10). U pacientov s cirhózou pečene a deficitom AAT, je riziko vzniku HCC približne 0,88 % ročne, a stúpa prítomnosťou inej preexistujúcej choroby pečene (HBV, HCV, MASH, alkoholu) (18).

Porfýrie

Porfýrie sú heterogénnou skupinou dedičných metabolických ochorení vyplývajúcich z variabilného katalytického defektu jedného z ôsmich enzýmov zapojených do biosyntézy hemu. Akútna intermitentná porfýria (AIP), porfýria variegata (VP) a hereditárna koproporfýria (HCP) tvoria akútne pečenej porfýrie (AHP) (19). Pretože AHP predstavujú zriedkavé choroby, v súčasnosti je k dispozícii len obmedzený počet malých, väčšinou retrospektívnych štúdií. V patofyziológii týchto porfýrií má významnú úlohu pečeň. Pri AHP sú časté hepatálne prejavy. Pozoruje sa zvýšenie hodnôt transamináz, ktoré však nemusí byť vždy prítomné. Tieto ochorenia boli identifikované ako rizikové faktory pre nádory pečene, a to najmä HCC, ale aj cholangiocelulárny karcinóm (CCC) samotný, alebo v kombinácii s HCC. Intrahepatálny cholangiokarcinóm (iCCC) je epitelová malignita pečene vychádzajúca z buniek medzi intercelulárnymi kanálkami a žľčovými kanálkami druhého rádu (t. j. interlobulárnych a lobulárnych žľčovodov). Je spojený s alarmujúcou mierou úmrtnosti v dôsledku jeho tichého prejavu. Incidencia celosvetovo stúpa, čo zdôrazňuje potrebu zlepšiť jeho súčasné diagnostické možnosti (20). Biliárna stenóza môže predstavovať

diagnostickú a terapeutickú výzvu, ktorá môže viesť pri rozlíšení benígnej a malígnej stenózy k oneskoreniu diagnostiky a liečby (21). Pri AHP sa ročná miera výskytu HCC pohybuje od 0,16 do 0,35 %, s vyšším rizikom u AIP, starších žien, symptomatických pacientov a pacientov s inými rizikovými faktormi ochorenia pečene. Riziko sa zvyšuje vekom nad 50 rokov. Vyššie opísaná ročná miera výskytu bola opísaná u švédskych a nórskeho pacientov. Patofyziológia zahŕňa priame toxické účinky prekursorov hemu, najmä kyseliny δ -aminolevulinovej (ALA), heterozygotnosť zlúčenín pre gény zahrnuté v dráhe biosyntézy hemu, oxidačný stres v dôsledku relatívneho nedostatku hemu. AIP je v európskych krajinách spojená so zvýšeným rizikom nádorov pečene hlavne HCC, kým riziko pri VP a HCP zostáva nejasné. Boli opísané dva typy primárnych tumorov pečene spojených s akútnou pečenej porfýriou: hepatocelulárny karcinóm (HCC) a cholangiocelulárny karcinóm (CCC), pričom prevláda HCC najmä u pacientov s AHP. Dôkazy spájajúce HCC s VP sú nedostatočné a súvisia s malým počtom publikovaných prípadov (19, 22).

Glykogenózy

Glykogenózy sú dedičné metabolické choroby spôsobené s nedostatkom rôznych enzýmov, ktoré súvisia s glykogenolýzou a glukoneogenezou. Rozoznávame viaceré typy pečenej glykogenózy: typ Ia, Ib, III, IV, VI, IX. Typy Ia, Ib, III sa prejavujú typicky hepatomegáliou, hypoglykémiami a sú rizikové pre vznik pečenej adenómov, ktoré majú malígny potenciál pretransformovať sa na HCC. Typy III, IV sa prejavujú hepatomegáliou, periportálnou fibrózou, vznikom adenómov a HCC. Typy VI, IX sú benígne a typická je hepatomegália. Najčastejším typom je glykogenóza Ia (von Gierkeho choroba). Je to autozomálne recesívne ochorenie, ktoré vedie k abnormálnemu metabolizmu glukózy a akumulácii glykogénu vyvolanému defektom glukóza-6-fosfatázy. Ide o zriedkavú chorobu spôsobenú chýbaním enzýmu glukóza-6-fosfatáza (potrebný pre glukoneogenezu a glykogenolýzu). Prejavuje sa v skorom detstve epizódami hypoglykémie, výraznou hepatomegáliou, len zriedkavo cirhózou pečene. Ukazuje sa, že zlá metabolická kompenzácia choroby môže spôsobiť vznik adenómov a HCC (23). HCC vzniká väčšinou v teréne adenómu (sekvencia adenóm na karcinóm). Adenómy vznikajú v 22 - 75 % prípadov v 2. a 3. dekáde života. V porovnaní s adenómami v bežnej populácii sú prevažne malé, neopuzdrené, viacpočetné, bilobárne. Komplikácie adenómov sú lokálna kompresia, intratumorové krvácanie a najmä malígna transformácia, pričom riziko je nízke, stúpa však s dĺžkou trvania choroby, počtom a veľkosťou ložísk, pričom rizikové sú adenómy priemeru viac ako 5 cm. Spoľahlivý biomarker progresie adenómu do HCC chýba, používa sa najmä alfa-fetoproteín (AFP). Ako skrining sa odporúča brušná ultrasonografia, pri zlých zobrazovacích pomeroch CT/MR každých 6 - 12 mesiacov. Pri diskrepancii pri zobrazovacích vyšetreniach je nevyhnutná histologizácia

tumoru. Z dlhodobých komplikácií je najzávažnejší HCC (23, 24, 25). Existuje niekoľko kohortových štúdií o GSD (glycogen storage disease) s dlhodobým sledovaním, najmä pokiaľ ide o vývoj adenómu a HCC. Patogenéza hepatálneho adenómu a HCC u pacientov s GSD ešte nebola jasne identifikovaná. Je známe, že dobrá metabolická kompenzácia pacientov s GSD vedie k nižšej pravdepodobnosti rozvoja adenómu pečene. Iné štúdie však uviedli, že u pacientov s GSD existuje jasné riziko hepatálneho adenómu aj pri dobrej metabolickej kontrole (19, 25). Za rizikové faktory vzniku adenómu sa označujú hyperurikémia, hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypertransaminazémia, či operácia portakaválneho skrátu, ktoré sú štatisticky významnými rizikovými faktormi vzniku adenómu pečene. Keď sa ostatné typy porovnali s GSD typu I pre rizikový pomer vývoja adenómu, GSD typ I preukazoval významne vyššiu mieru výskytu ($p = 0,006$). Ďalšie faktory, ako pohlavie, metabolická porucha, zvýšenie hepatálnych testov, štatisticky nesúviseli s vývojom adenómu. Výsledky nepreukázali žiaden štatisticky významný vzťah medzi vývojom adenómu a diétnou terapiou, alebo metabolickou kompenzáciou. HCC sa vyvinul u 4 z 32 pacientov s adenómom (12,5 %) v mediáne veku 26,8 roka (rozsah 13,5 – 34,1 roka). Interval od diagnostiky adenómu po diagnostiku HCC bol 6,7 roka (rozsah 3 – 14 rokov). Výsledky ukázali, že žiaden rizikový faktor nemal štatisticky významnú ($p > 0,05$) súvislosť so vznikom HCC (25, 26).

Glykogenóza III. typu (Forbesova choroba) patrí medzi pečenevé glykogenózy. Chorobu charakterizuje zvýšenie hladín aminotransferáz, balóniková degenerácia hepatocytov a fibrotická prestavba pečene. Adenómy vznikajú u 4 – 25 % prípadov, malígna transformácia na HCC je menej častá, takmer vždy v teréne cirhózy pečene. Pri glykogenóze IV. typu sú nádory pečene veľmi zriedkavé a pri pečenevých glykogenózach VI. a IX. typu nádory pečene neboli zatiaľ opísané (23).

Wilsonova choroba

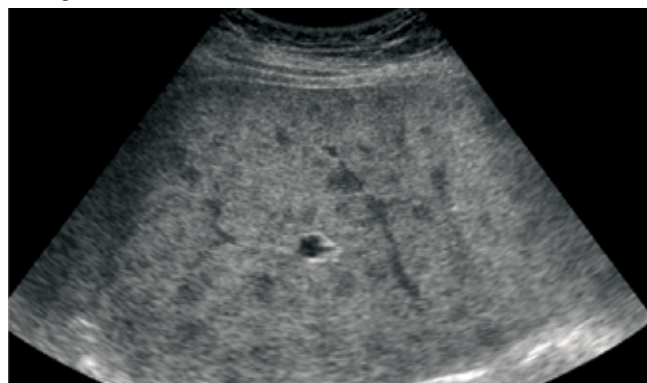
Wilsonova choroba je dedičné autozomálne recesívne ochorenie. Jediný genóm, ktorého mutácia je zodpovedná za jeho vznik, je gén pre enzým ATPáza 7B (27). Pečeňové poškodenie sa pri Wilsonovej chorobe môže manifestovať pestrým obrazom, od náhodného nálezu zvýšených hodnôt sérovej aktivity aminotransferáz až po obraz pokročilej cirhózy alebo fulminantného zlyhania pečene. Fulminantná Wilsonova choroba (Wilsonova kríza) je charakterizovaná hemolytickou anémiou (Coombs negatívnou), vysokými hodnotami celkového bilirubínu, pri mierne zvýšenej aktivite aminotransferáz v sére, závažnou poruchou hemokoagulácie, extrémnou kupriúriou, vysokými hodnotami sérovej medi. Jej nesprávne vyhodnotenie môže zabrániť včasnej indikácii transplantácie pečene (28) (obr. 2).

Cirhóza pečene na podklade Wilsonovej choroby sa považuje v porovnaní s cirhózou pečene inej etiológie za menej rizikovú z hľadiska vzniku zhubných nádorov pečene. Vo veľkej retrospektívnej štúdii zahŕňajúcej

1186 pacientov s Wilsonovou chorobou bola incidencia primárnych zhubných nádorov pečene 0,28 na 1000 patientských rokov s prevalenciou 1,2 %, s miernou prevahou HCC (8 prípadov HCC, vs. 6 prípadov CCC). V prospektívnej 15 rokov trvajúcej štúdii bola ročná incidencia HCC v teréne cirhózy na podklade Wilsonovej choroby 0,14 % (29). Extrémne zriedkavý je vznik HCC pri Wilsonovej chorobe v necirhotickej pečeni (30).

Obrázok 2. Ultrasonografia pečene pacienta s Wilsonovou chorobou. Viacpočetné hypoechogénne ložiská imitujúce metastatické poškodenie pečene (vlastný archív).

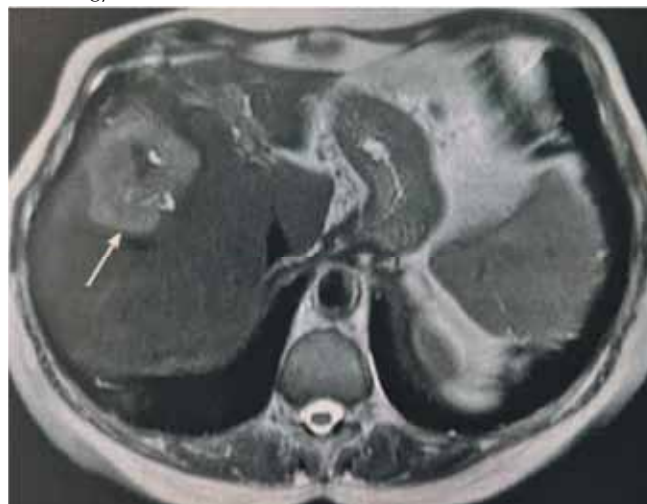
Figure 2. Ultrasonography of the liver of a patient with Wilson's disease. Multiple hypoechogenic foci mimicking metastatic liver damage (own archive).



Obrázok 3. Magnetická rezonancia pečene T2 vážený obraz, axiálny rez. 75-ročná pacientka s liečenou Wilsonovou chorobou.

Intrahepatálny cholangiocelulárny karcinóm (archív I. rádiologickej kliniky LF UK, SZU a UN Bratislava).

Figure 3. Magnetic resonance imaging of the liver T2-weighted image, axial section. A 75-year-old female patient with treated Wilson's disease. Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (archive of I. radiology clinic of LF UK, SZU and UN Bratislava).



Záver

Nádory pečene a dedičné metabolické choroby pečene sú samostatne zriedkavé, spolu však časté. Ich výskyt je v dospelosti častejší, u detí naopak zriedkavý. Keďže miera prežitia sa zvyšuje, častejšie sa pozorujú aj dlhodobé komplikácie, ako je vznik hepatocelulárneho adenómu, hepatocelulárneho karcinómu, či cholangiocelulárneho karcinómu. Ako skrining sa odporúča

Tabuľka 1. Dedičné metabolické choroby asociované s nádormi pečene (31).
Table 1. Inherited metabolic liver diseases associate with liver tumors.

Disorder	Gene	Inheritance	Neoplasia	Background cirrhosis	RR
Hereditary tyrosinemia	<i>FAH</i>	AR	HCC	++	ND
AAT deficiency	<i>SERPINA1</i>	AR	HCC, CC, CHCC	+/-	5
Hereditary hemochromatosis	<i>HFE</i>	AR	HCC	++	20
Wilson disease	<i>ATP7B</i>	AR	HCC, CC	+	ND
Acute intermittent porphyria	<i>HMBS</i>	AD	HCC	+	>30
PFIC-2	<i>ABCB11 (BSEP)</i>	AR	HCC, CC, CHCC	+/-	ND
Mitochondrial ETC disorders	Multiple	AR	HCC	+	ND
GSD-I	<i>G6PC, G6PT</i>	AR	HA, HCC	-	ND
GSD-III	<i>AGL</i>	AR	HCC, HA	+	ND
GSD-IV	<i>GBE1</i>	AR	HCC	+	ND
NASH	Multiple	Complex	HCC	+	ND
Transaldolase deficiency	<i>TALDO1</i>	AR	HCC	+	ND

AAT – α -1 antitrypsin; PFIC – progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza; ETC – elektrónový transportér; GSD – glykogénové choroby; NASH – non-alkoholová steatohepatitída; FAH – fumarylacetoacetate hydroláza; SERPINA1 – serine proteázový inhibítor alpha 1; HFE – hemochromatóza; ATP7B – ATPase, Cu⁺⁺ transportér, beta polypeptide; HMBS – hydroxymethylbilan syntáza; ABCB11 – ATP-binding cassette, sub-family B, member 11; BSEP – bile salt export pump- exportér žľových kyselín; G6PC – glucose-6-phosphatáza, catalytic subunit; G6PT – glucose-6-phosphatáza transportér; AGL – amylo-1, 6-glucozidáza, 4-alpha-glycanotransferáza; GBE1 – glucan (1,4-alpha-), 1 (glycogen branching enzyme); AR – autozomálne recesívne; AD – autozomálne dominantný; HCC – hepatocelulárny karcinóm; CC – cholangiokarcinóm; CHCC – zmiešaný cholangio-hepatocelulárny karcinóm; HA – hepatocelulárny adenóm RR – relatívne riziko; ND – neurčený.

ultrasonografia v 6-mesačných intervaloch, pri nedostatku zobrazení CT alebo MR. Detekcia včasnej fibrózy pomocou elastografických metód je v súčasnosti najlepšou neinvazívnou metódou na identifikáciu osôb s rizikom závažného pečeneového poškodenia. Podkladom pre lepšie pochopenie mechanizmov pečeneového poškodenia, identifikáciu rizikových faktorov pre účinný skrining a možnosť kuratívnej liečby sú potrebné medzinárodné štúdie zhromažďujúce údaje o jednotlivých skupinách pacientov s DMCH pečene.*

*Autori prehlasujú, že štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. KHANNA R, VERMA SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018, 24 (35): 3980 – 3999.
2. LLOVET JM, KELLEY RK, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021, 7 (6).
3. GARZALI İU, HARGURA AS, İNCE V, VAROL Fİ, CARR BI, YILMAZ S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with inherited metabolic liver diseases: A single-center analysis. *Turk J Gastroenterol* 2023, 34 (12): 1235 – 1239.
4. LV YF, CHANG X, HUA RX, et al. The risk of new-onset cancer associated with HFE C282Y and H63D mutations: evidence from 87,028 participants. *J Cell Mol Med* 2016, 20: 1219 – 1233.
5. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis, ZOLLER, HEINZ et al., *Journal of Hepatology* 2023, 77 (2): 479 – 502.
6. DANIELE B, BENCIVENGA A, MEGNA AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127 (5 Suppl. 1): S108 – 12.
7. MERRYWEATHER-CLARKE AT, POINTON JJ, JOUANOLLE AM, et al. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000, 4: 183 – 198.
8. NOWAK A, GIGER RS, KRAYENBUEHL PA. Higher age at diagnosis of hemochromatosis is stronger predictor of the occurrence of hepatocellular carcinoma in the Swiss hemochromatosis cohort. A prospective longitudinal observational study. *Medicine* 2018, 97: 42.
9. BLANCO I, DIEGO I, BUENO P, PÉREZ-HOLANDA S, CASAS-MALDONADO F, MIRAVITLLES M. Prevalence of α -1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020, 29 (157).
10. RABKOVA Z, FRANKOVA S, JIRSA M, NEROLDOVA M, et al. Alpha-1 Antitrypsin and Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: *SERPINA1* MZ or MS Genotype Carriage Decreases the Risk. *Int J Mol Sci* 2021, 22, 10560.
11. 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 – 885.
12. HURLEY K, REEVES EP, CARROLL TP, MCELVANEY NG. Tumor necrosis factor- α driven inflammation in alpha-1 antitrypsin deficiency: A new model of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Respir Med* 2015, 10: 207 – 222.

-
13. SUBRAMANIYAM D, VIRTALA R, PAWŁOWSKI K, CLAUSEN IG, et al. TNF- α -induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized α 1-antitrypsin. *Int J Biochem Cell Biol* 2008, 40: 258 – 271.
 14. HURLEY K, LACEY N, O'DWYER CA, BERGIN DA, et al. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Corrects Accelerated Neutrophil Apoptosis in Deficient Individuals. *J Immunol* 2014, 193: 3978 – 3991.
 15. EAGAN TML, UELAND T, WAGNER PD, HARDIE JA, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: Results from the Bergen COPD Cohort Study. *Eur Respir J* 2009, 35: 540 – 548.
 16. MERKEL PA, XIE G, MONACH PA, JI X, et al. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated with Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017, 69: 1054 – 1066.
 17. RAHMATTULLA C, MOOYAART A, VAN HOOVEN D, et al. European Vasculitis Genetics Consortium. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015, 75: 1687 – 1692.
 18. ANTOURY C, LOPEZ R, ZEIN N, STOLLER JK, ALKHOURI N. Alpha-1 antitrypsin deficiency and the risk of hepatocellular carcinoma in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2015, 7 (10): 1427 – 1432.
 19. PEOCH K, MANCEAU H, ZOUBIDA K, WAHLIN S, et al. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: A Damocles Sword. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019, 128 (3): 236 – 241.
 20. GREGUŠOVÁ A, MAYER A, GERGEL M, MIKULA P, ŽIGRAI M. Aktuálny prehľad diagnostiky intrahepatálneho cholangiokarcinómu. *Lek Obz* 2024, 2: 47 – 53.
 21. GREGUŠOVÁ A, GERGEL M, MAYER A, KLEPANCOVÁ P, ŽIGRAI M. Biliárna stenóza imitujúca perihilárny cholangiokarcinóm. *Lek Obz* 2024, 73 (7): 241 – 269.
 22. SINGAL AK, REDDY RK, GUDIWADA MC, JASTI JJ, ANDERSON KE. Hepatocellular Carcinoma in Acute Hepatic Porphyria: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Dis Sci* 2024, 69 (11): 4268 – 4274.
 23. KISHNANI PS, et al. American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2014, 16.
 24. DI ROCCO M, CALEVO MG, TARO' M, MELIS D, ALLEGRI AE, PARENTI G. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Mol Genet Metab* 2008, 93 (4): 398–402. Doi 10.1016/j.ymgme.2007.10.134.
 25. JANG HJ, YANG HR, KO JS, MOON JS, CHANG JY, SEO JK. Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Glycogen Storage Disease: a Single Center Retrospective Study. *J Korean Med Sci* 2020, 35 (1).
 26. WANG DQ, FISKE LM, CARRERAS CT, WEINSTEIN DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2011, 159 (3): 442 – 446. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.031.
 27. COFFEY AJ, DURKIE M, HAGUE S, MCLAY K, et al. A genetic study of wilsons disease in the United Kingdom. *Brain* 2013, 136 (Pt 5): 1476 – 1487.
 28. ŽIGRAI M. Wilsonova choroba, 1. vydanie. HERBA: Bratislava, 2020. ISBN 978-80-8229-000-7.
 29. VAN MEER S, DE MAN RA, VAN DEN BERG AP, HOUWEN RH, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, 30 (3): 535 – 539.
 30. THATTIL R, DUFOUR JF. Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient with Wilsons disease. *World J Gastroenterol* 2013, 19 (13): 2110 – 2113.
 31. SCHADY DA, ROY A, FINEGOLD MJ. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015, 4 (4): 290 – 303.

Do redakcie došlo 28. 4. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Miroslav Žigrai, PhD.
I. interná klinika SZU a UNB
Nemocnica ak. L. Déjera
Limbová 5
833 05 Bratislava