

Metodika průkazu kyseliny mevalonové v moči při podezření na periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou (MKD)

Úvod

Periodický syndrom asociovaný s deficiencí mevalonát-kinázy (Mevalonate kinase deficiency, MKD) je vzácné vrozené autosomálně recesivní onemocnění, které je svou etiopatogenezí řazeno na rozhraní metabolických a autoinflamatorních chorob. Podstatou onemocnění je loss-of-function mutace genu *MVK*, kódujícího enzym mevalonát-kinázu, lokalizovaného na dlouhém raménku 12. chromozomu (12q24). Onemocnění vykazuje autosomálně recesivní typ dědičnosti. (1)

Mevalonát-kináza je klíčovým enzymem metabolické dráhy syntézy cholesterolu a izoprenoidů. Katalyzuje přenos γ -fosfátu z ATP na 5-hydroxylovou skupinu mevalonátu a funkčně navazuje na aktivitu 3-hydroxy-3-methylglutaryl reductázy. V případě snížené aktivity mevalonát-kinázy dochází k akumulaci kyseliny mevalonové a narušení syntézy izoprenoidových derivátů. Tyto metabolické změny vedou k hromadění meziproductů a ke stimulaci nepřiměřené zánětlivé odpovědi, zejména zvýšené sekreci interleukinu IL-1 β . (2-4)

Terminologie

Onemocnění s minimální enzymatickou aktivitou mevalonát-kinázy (pod 0.5 % normy) je označováno jako mevalonová acidurie (Mevalonic aciduria, MA) (2, 5, 6). Jedná se o závažné multisystémové onemocnění charakterizované systémovým zánětem, poruchami růstu, dysmorfickými rysy, psychomotorickou retardací, cerebelární ataxií, hypotonii, myopatií, kataraktou, závažným kognitivním postižením, retinální dystrofií a enteropatií. (2, 7-9). Hladina kyseliny mevalonové v moči bývá u těchto pacientů trvale zvýšená, a to i mimo febrilní epizody (10).

Mírnější forma onemocnění je charakterizována reziduální enzymatickou aktivitou v rozmezí přibližně 1.8 –28 % normy. Jedná se o periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou (Deficit mevalonátkinázy; Mevalonate kinase deficiency; MKD), dříve označovaný jako syndrom hyper IgD (Hyper-IgD syndrome, HIDS). (2, 5, 6).

Genetickou poruchu způsobující pokles aktivity mevalonát-kinázy lze také chápat jako kontinuum projevů sahající od mírné deficience mevalonát-kinázy (MKD) až po těžkou formu odpovídající mevalonové acidurii (MA). (11)

Klinický obraz MKD

Projevy zbytkové aktivity MVK odpovídají syndromu periodické horečky charakteru MKD. Onemocnění se obvykle manifestuje již v průběhu prvního roku života opakovanými febrilními epizodami trvajících 3–7 dní, s intervaly mezi záchvaty přibližně 2–8 týdnů (3, 12-14). S narůstajícím věkem může docházet ke zmírnění fenotypu (7, 15). Za spouštěče febrilních epizod jsou považovány infekce, očkování, fyzický či psychický stres nebo trauma (2, 3).

Klinický obraz epizod zahrnuje horečku, bolesti v krku při faryngitidě, krční lymfadenopatii a bolesti břicha s různým vegetativním doprovodem. Výjimkou nebývají ani artralgie či artritida. Mukokutánní postižení je popisováno až u 80 % pacientů (2, 16). Případy sekundární amyloidózy jako chronické komplikace dlouhodobě zánětlivého stavu byly u MKD popsány zatím spíše formou kazuistik (méně než 5 %), nicméně v průběhu let byl popsán zvyšující se trend této komplikace (7, 15, 17).

Typické laboratorní nálezy

Laboratorní nálezy v době horečnaté epizody jsou nespecifické a odpovídají prozánětlivému stavu s elevací reaktantů akutní fáze (14). U části pacientů je pozorována elevace imunoglobulinu typu D, přičemž až u 80 % pacientů je popsána i zvýšená hladina imunoglobulinu typu A (18, 19). Klíčovým biochemickým markerem MKD je **zvýšené vylučování kyseliny mevalonové močí**, zejména v průběhu febrilních epizod (10).

Diagnostika

Základem stanovení správné diagnózy MKD je podrobná anamnéza osobní i rodinná. Vzhledem k možnému rozvoji renální amyloidózy je nezbytné cíleně pátrat po výskytu onemocnění ledvin v rodině. Definitivní potvrzení MKD poskytuje genetické vyšetření genu *MVK*, umožňující přesnou identifikaci mutací. V situacích, kdy genetické vyšetření není k dispozici nebo lze jeho výsledek očekávat až s odstupem času, lze jako rychlý a citlivý screening využít stanovení kyseliny mevalonové v moči, jejíž zvýšené hladiny, zejména během febrilních epizod, jsou u MKD pravidlem. (1, 20)

Klasifikační kritéria

Pro MKD nejsou stanovena žádná diagnostická kritéria. Pro lepší orientaci mezi skupinami pacientů se syndromy systémových autoinflamatorních onemocnění charakteru periodické horečky nám mohou pomoci publikovaná klasifikační kritéria (obecná a klinická) pro pacienty s rekurentní horečkou. (Obrázek 1, upraveno podle (21))

Eurofever/PRINTO klasifikační kritéria MKD	Eurofever/PRINTO klinická klasifikační kritéria MKD
Přítomnost potvrzujícího genotypu* a nejméně jeden z následujících příznaků	Přítomnost nejméně tří následujících projevů
→ gastrointestinální projevy	→ začátek obtíží dříve než v 1 roce života
→ krční lymfadenopatie	→ gastrointestinální projevy
→ aftózní stomatitida	→ bolestivé lymfatické uzliny
	→ aftózní stomatitida
	→ triggery
	→ makulopapulózní vyrážka
Senzitivita: 0.98	Senzitivita: 0.91
Specifická: 1.0	Specifická: 0.82
Přesnost: 1.0	Přesnost: 0.92

Jedná se o pacienty s prokázanými elevacemi reaktantů akutní fáze (FW, CRP, SAA), které odpovídají horečnatým epizodám, po pečlivé diferenciaci možných onemocnění (nádory, infekce, autoimunitní onemocnění, imunodeficity) a trvající recidivující aktivita onemocnění je klasifikován jako pacient s dědičnou rekurentní horečkou, pokud jsou splněna příslušná kritéria.

* Patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty (heterozygotní u autozomálně dominantních chorob, homozygotní nebo složené heterozygotní (v pozici trans nebo bialelické) u autozomálně recesivních onemocnění).

Terapie

Léčba pacientů s MKD je cílená na kontrolu aktivity onemocnění (zánětlivých epizod) a prevenci dlouhodobých komplikací (poškození orgánů), přičemž volba terapie závisí na závažnosti fenotypu a frekvenci klinických projevů. U pacientů s mírnější formou onemocnění může být dostačující epizodické podávání nesteroidních antirevmatik či kortikosteroidů. U závažnějších forem onemocnění nebo u pacientů s častými a těžkými zánětlivými epizodami se využívá cílená biologická terapie, zejména inhibitory interleukinu-1 (IL-1), v některých

případech inhibitory TNF α či IL-6. Nejtěžší formy onemocnění vyžadují alogenní transplantaci kmenových buněk (HSCT). (1, 16, 20, 22)

Stanovení kyseliny mevalonové v moči

Deficit mevalonátkinázy (MKD) je vzácné autoinflammatorní onemocnění, jehož diagnostika je klinicky náročná a zlatým standardem je genetická analýza. Celosvětově neexistuje standardizovaná metodika pro stanovení kyseliny mevalonové v moči, což omezuje její širší využití. Přesto může být toto vyšetření cenné zejména v situacích, kdy genetické testování není bezprostředně dostupné. Analýza moči poskytuje rychlejší výsledky a umožňuje včasné rozpoznání pacientů, čímž může urychlit diagnostický proces a zlepšit klinický outcome.

Fakt, že stanovení kyseliny mevalonové v moči v čase epizod horeček může být přínosné, ale jeho praktické využití je limitováno nejednotnou metodologií vyšetření, zdůrazňují i obecná doporučení pro autoinflammatorní onemocnění v rámci Evropských doporučení SHARE. Evropská doporučení také upozorňují na problematiku odlišení MKD od syndromu PFAPA, což opět podporuje možnost jednoduchého screeningového testu pomocí vyšetření moči na přítomnost kyseliny mevalonové u pacientů s tímto syndromem. (20)

Navržená metodologie se opírá o závěry rutinního i experimentálního vyšetřování přítomnosti kyseliny mevalonové u pacientů nejen s autoinflammatorními stavy v Centru vysoce specializované péče pro vzácná dětská revmatická a Autoinflammatorní onemocnění ERN RITA (přiložený článek).

Doporučení k indikaci

- Pacienti s podezřením na poruchu funkce enzymu mevalonát-kinázy s projevy recidivujících febrilních stavů neinfekčního původu doprovázených zánětlivou aktivitou s možným doprovodem gastrointestinálních obtíží, lymfadenopatie, mukokutánních projevů, artralgií/artritidy
- Pacienti s projevy systémového zánětu, poruchami růstu, dysmorfickými rysy, psychomotorickou retardací, cerebelární ataxií, hypotonii, myopatií, kataraktou, závažným kognitivním postižením, retinální dystrofií a enteropatií
- Pacienti s projevy syndromu PFAPA

Metodika preanalytické fáze

Typ vzorku: sběr 3 separátních porcí moči získaných v průběhu prvních 24-48 hodin typické febrilní epizody

Odběr: Moč postupně odebrat do jedné čisté plastové nádoby s řádným označením (jméno, rodné číslo, datum a čas odběrů)

Uchování: Po dobu odběru ponechat nádobu s močí v lednici, po ukončení odběru promíchat a nechat zamrazit na -20 °C/ -80 °C až do doby analýzy

Transport: Po dobu transportu do místa analýzy lze ponechat v pokojové teplotě (částečné/úplné rozpuštění ledu tolerováno)

Dostupnost výsledku vyšetření: do 2 týdnů

Metodika stanovení kyseliny mevalonové v moči (Ing. Chrastina)

Princip metody: Vzorky moči jsou analyzovány pomocí plynové chromatografie a hmotnostní spektrometrie a kvantifikovány po extrakci ethylacetátem a derivatizací ethoxy-trimethylsilylovou skupinou.

Provádí: Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu - Diagnostické laboratoře DPM, kontaktní osoba Ing. Petr Chrastina (tel. 224967710)

Metoda: profilová, semikvantitativní, plynová a hmotnostní chromatografie

Žádanka: Organické kyseliny v moči (Na žádanku do pole komentářů vždy nutné připsat poznámku, že se jedná o vyšetření indikované z důvodu vyloučení Deficitu mevalonátkinázy/Syndromu Hyper IgD (MKD/HIDS))

Interpretace nálezů

- Průkaz kyseliny mevalonové v moči je typickou známkou snížené enzymatické funkce mevalonát-kinázy, u zdravých osob je kyselina mevalonové v moči nedetekovatelná.
- Výsledek je nutné interpretovat v souvislosti s klinickým stavem pacienta. Pro zajištění vysoké výtěžnosti vyšetření je nutné odebírat moč při febrilní epizodě, u pacientů s hraničně detekovatelným množstvím vylučované kyseliny mevalonové by mohl být výsledek odebraný za afebrilního stavu falešně negativní.

Pozitivní (prokázané hodnoty): Zvýšená exkrece kyseliny mevalonové je indikátorem zejména periodického syndromu spojeného s deficitem mevalonátkinázy nebo mevalonové acidurie. Zvýšení mevalonátu může být rovněž spojeno s defekty jiných enzymů mevalonátové dráhy, kdy dochází k akumulaci mevalonátu. Sekundárně se mírné nebo variabilní zvýšení mevalonátu může objevit také u poruch metabolismu lipidů či cholesterolu, například u některých poruch lipoproteinů nebo stavů ovlivňujících homeostázu cholesterolu, přičemž tyto změny nejsou typicky diagnosticky specifické.

Negativní (neprokázané hodnoty): Metabolické poruchy mevalonátové dráhy jsou při negativním nálezu vysoce nepravděpodobné, nicméně při přetrvávajícím klinickém podezření je vhodné opakované měření při objektivizované febrilní epizodě, případně lze vyšetření rozšířit na 24 hodinový sběr moči či v případě přetrvávajícího podezření indikovat genetické vyšetření.

Závěr

Dosud neexistovala publikovaná a ověřená metodika pro stanovení kyseliny mevalonové v moči, což omezovalo její širší využití v diagnostice syndromu mevalonátkinázy (MKD). Navržená metodika, založená na vlastním výzkumu a rutinní praxi v Centru pro vzácná dětská autoinflamatorní onemocnění, poskytuje vysokou senzitivitu i specifitu a umožňuje efektivní screening pacientů s podezřením na MKD nebo PFAPA.

Pozitivní nález kyseliny mevalonové může podpořit indikaci genetické analýzy genu *MVK*, avšak není podmínkou pro její provedení. Genetické vyšetření zůstává zlatým standardem diagnostiky MKD a při přetrvávajícím klinickém podezření je indikováno i v případě negativního nálezu v moči. Výsledky vyšetření je vždy nutné interpretovat v kontextu klinického stavu pacienta, přičemž pro maximální spolehlivost se doporučuje odběr moči během febrilních epizod.

Pavla Doležalová
Šárka Horáčková Fingerhutová
Petr Chrastina

Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dětská revmatická a autoinflamatorní onemocnění ERN RITA

*Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2*

Literatura:

1. Lengvari L, Takacs K, Lengyel A, Palinkas A, Wouters CH, Kone-Paut I, et al. Mevalonate kinase deficiency: an updated clinical overview and revision of the SHARE recommendations. *Front Immunol.* 2024;15:1466844.
2. Federici S, Caorsi R, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13602.
3. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol.* 2013;147(3):197-206.
4. Miziorko HM. Enzymes of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Arch Biochem Biophys.* 2011;505(2):131-43.
5. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet.* 1999;22(2):175-7.
6. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, van der Meer JW, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(4):260-6.
7. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9:101-10.
8. Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, Mancini J, Leichsenring M, Gibson KM, et al. Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. *Pediatrics.* 1993;91(5):915-21.
9. Prietsch V, Mayatepek E, Krastel H, Haas D, Zundel D, Waterham HR, et al. Mevalonate kinase deficiency: enlarging the clinical and biochemical spectrum. *Pediatrics.* 2003;111(2):258-61.
10. Poll-The BT, Frenkel J, Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, et al. Mevalonic aciduria in 12 unrelated patients with hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2000;23(4):363-6.
11. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:13.
12. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Kimpen JL, et al. Mevalonate kinase deficiency and Dutch type periodic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(4):525-32.
13. Ter Haar N, Lachmann H, Woo P, Simon A, Meini A, Dolezalova P, et al. Preliminary analysis of 85 patients with mevalonate kinase deficiency from the eurofever registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11(Suppl 2):P325.
14. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):30.
15. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2795-805.
16. Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torrelo A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clinics in Dermatology.* 2014;32(4):488-501.
17. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1215-27.
18. Klasen IS, Goertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JW, Drenth JP. Hyperimmunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(1):58-61.
19. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Ossualdo A, Palladini G, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2966-9.
20. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44.
21. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32.
22. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):17.