

Podezření na hypervitaminózu A při terapii acitretinem

Markéta Kobzová, Pavel Polák

Interní oddělení, Vojenská nemocnice Brno

Autoři předkládají popis případu 90leté ženy léčené dva roky pro psoriázu acitretinem, u níž byl pozorován spontánní vznik hemorhagických puchýřů na končetinách, na sliznicích dutiny ústní a rozsáhlých podkožních sufuzí a hematomů. Diferenciálně-diagnosticky bylo pomýšeno na závažné alergické projevy po cotrimoxazolu, na plazmocelulární neoplazii, amyloidózu či bakteriální endokarditidu. Mikroskopické a kulturační vyšetření sanguinolentního punktátu bylo uzavřeno jako suspektní kontaminace. Imunoelektroforéza séra neprokázala paraprotein. Při doplnění anamnézy byla zjištěna měsíce trvající xeroftalmie, xerostomie, křehkost nehtů a vypadávání vlasů, což jsou projevy konzistentní s hypervitaminózou A. Krvácivé projevy ustaly během několika dnů od vysazení acitretinu. Sérová koncentrace léčiva ani retinolu stanoveny nebyly.

Klíčová slova: acitretin, hypervitaminóza A, krvácení.

Suspicion of a hypervitaminosis A during acitretin therapy

The authors present a clinical case of a 90 years old woman treated with acitretin for psoriasis during past two years, in whom developed spontaneously haemorrhagic blisters on extremities, on oral mucosal surfaces and large subcutaneous hematomas. In the differential diagnostic work-up an allergy to co-trimoxazole, plasmocellular neoplasia, amyloidosis and bacterial endocarditis were suspected. Both microscopic evaluation as microbial cultivation of the aspirated hemorrhagic fluid were concluded as contamination. There were no signs of paraproteinemia in serum immunoelectrophoresis study. Extended medical history revealed till months persisting xerophthalmia, xerostomia, nail fragility and hair loss, which all are consistent with hypervitaminosis A. The bleeding signs subsided within several days after acitretin withdrawal. Both the drug serum concentrations and retinol concentrations were not performed.

Key words: acitretin, hypervitaminosis A, bleeding.

Úvod

Pojem „vitamin A“ označuje skupinu životně důležitých látek rostlinného i živočišného původu charakterizovaných nesaturovaným izoprenoidovým řetězcem. Vitamin A byl objeven McCollumem a Davisem v r. 1913 jako první z lipofilních vitaminů. Predominantní formou retinoidů v lidském organismu je retinol, hlavními biologicky aktivními látkami pak jeho oxidované deriváty 11-cis-retinal a all-trans-retinová kyselina (ATRA).

V potravě přijímáme retinoidy v již preformované podobě ze živočišných zdrojů, jako jsou maso, játra, ryby a mléčné výrobky, které se vstřebávají v podobě retinolu či retinylesterů. Biologická dostupnost retinoidů živočišného původu je přímo úměrná současné přítomnosti

tuků v potravě. Retinylestery živočišného původu jsou v tenkém střevě štěpeny působením lipoproteinové lipázy (LPL) a triglyceridové lipázy na retinol, jenž může do enterocytů buď pasivně difundovat, nebo jimi může být aktivně absorbován, k čemuž je nezbytný zinek. V enterocytech je pak retinol vázán na buněčný protein vážící retinol (cellular retinol binding protein, CRBP). Po vstřebání enterocyty v orální části tenkého střeva se tyto látky váží na chylomikrony a jsou transportovány lymfatickými cévami do systémové cirkulace. V krevním řečišti dochází k vazbě na protein-vážící retinoidy (retinoid-binding protein 4, RBP4). Hlavní zásoby vitaminu A jsou pak v podobě retinylesterů v Itoových, neboli hvězdovitých, buňkách jater (80–90 %) a v menší míře v hepatocytech.

Mezi karotenoidy rostlinného původu patří α - a β - karoten, lutein, lykopen a kryptoxantin. Tyto látky vstupují do enterocytů díky scavengerovému receptoru třídy B1 (SCARB1) a díky povrchovému buněčnému znaku CD36. V enterocytech jsou z menší míry metabolizovány na retinol. Po perorálním požití je intestinální absorpce karotenoidů výrazně nižší než absorpce retinoidů živočišného původu. V systémové cirkulaci je osud těchto látek obdobný jako u retinoidů živočišného původu. Eliminace retinoidů probíhá buď biliární, nebo renální cestou.

V rámci posuzování nutričních potřeb vitamínu A byly původně používány mezinárodní jednotky (International Units, IU), kdy jednu IU představovalo 0,3 mg krystalického all-trans-retinolu nebo 0,6 mg β -karotenu. Od roku 1967 byla v součinnosti se Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organisation, WHO) zavedena jednotka nová: ekvivalent retinolu (Retinol Equivalent, RE). Jeden RE odpovídal 1 mg retinolu, resp. 6 mg β -karotenu. Od roku 2001 se množství potřebného vitamínu A vyjadřuje v ekvivalentech aktivity retinolu (Retinol Activity Equivalent, RAE), kdy jeden mikrogram (μ g) RAE odpovídá 1 μ g all-trans-retinolu, 2 μ g all-trans- β -karotenu v doplňcích stravy či 12 μ g all-trans- β -karotenu v potravě, resp. 24 μ g ostatních karotenoidů v potravě. Denní potřeba retinolu je u dětí přibližně 400–500 μ g RAE, u dospělých mužů 900 μ g RAE, u žen pak 700 μ g RAE (vyšší potřeba je v graviditě a laktaci).

Vitamin A je nezbytný pro adekvátní buněčnou proliferaci a diferenciaci všech tkání. Při jeho nedostatku se rozvíjí chronická únav, náchyllost k infekcím, šeroslepost až slepota, infertilita. Naopak hypervitaminóza A může probíhat pod obrazem akutní či chronické intoxikace. Projevy hypervitaminózy A jsou pestré a nespecifické, mj. zahrnují komplexní projevy chronické nitrolební hypertenze, poruchu zrakové ostrosti, nevolnost a zvracení, bolesti břicha, svalů a kostí, xerodermii a fotosenzitivitu (Tab. 1). K závažné hyperkalcemii může dojít při současné hypervitaminóze D (1, 2).

Retinoidy lze připravit i synteticky. Acitretin je syntetický monoaromatický retinoid 2. generace používaný k léčbě psoriázy a příbuzných dermatóz od 80. let 20. století. Po vazbě na intracelulární receptory dochází k ovlivnění genů regulujících buněčnou proliferaci a diferenciaci (v případě keratinocytů se jedná o jejich sníženou proliferaci a zvýšenou diferenciaci), současně jsou ovlivněny apoptóza, angiogeneze, sekrece mazu i imunitní funkce. Běžná denní terapeutická dávka acitretinu je 30–50 mg. Lék se užívá s jídlem, vykazuje biologickou dostupnost přibližně 60 %, terminální biologický poločas je 50–60 h. Rovnovážného stavu sérových koncentrací je dosaženo za 2–3 týdny. V cirkulaci se acitretin silně váže na albumin a na buněčný

protein vážící kyselinu retinovou (cellular retinoid acid binding protein, CRABP). Eliminace probíhá lineárně především žlučí (po glukuronidaci) a v menší míře renální cestou. Hlavním metabolitem je 13-cis-acitretin, jehož biologický poločas je asi 15x delší a jehož sérové koncentrace bývají až 5x vyšší oproti acitretinu. Při současném požití alkoholu se aktivuje inverzní metabolismus se vznikem metabolitu etretinátu, jenž má eliminační biologický poločas asi 120 dnů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky acitretinu patří alopecie, cheilitida, suchost sliznic (xerofthalmie – případně s intolerancí kontaktních čoček, xerostomie, dyspareunie), hypertriacylglycerolemie a hypercholesterolemie, serózní rhinitida s častými epistaxemi, myalgie, artralgie, fotosenzitivita, tvorba osteofytů a kalcifikace šlach. Mukokutánní nežádoucí účinky jsou časté, zpravidla nevyžadují přerušeni ani ukončení léčby a bývají plně reverzibilní. Hypertriacylglycerolemie bývá pozorována přibližně u třetiny pacientů – doporučuje se tedy vyloučit dyslipidemii ještě před zahájením léčby a během léčby pravidelně kontrolovat aminotransferázy a lipidové spektrum. Všechny retinoidy jsou teratogenní a je nutno je vysadit alespoň 3 měsíce před koncepcí. Pacienti léčení acitretinem nesmějí darovat krev ani krevní složky, a to ještě minimálně jeden rok po ukončení léčby – důvodem je riziko přenosu metabolitů retinoidů gravidním či kojícím ženám. Klinicky významné lékové interakce acitretinu jsou uvedeny v tabulce 2. Kontraindikace léčby acitretinem jsou shrnuty v tabulce 3 (2–5).

Popis případu

Interně polymorbidní 90letá pacientka byla v červenci akutně přeložena na Interní oddělení Vojenské nemocnice Brno z lůžka dlouhodobé následné péče pro progresi anémie. Z anamnézy je významné uvést projevy generalizované aterosklerózy (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, stav po opakovaných cévních mozkových příhodách bez závažných trvalých následků), chronické

Tab. 2. Potenciálně rizikové lékové interakce acitretinu

Methotrexát	riziko hepatotoxicity
Imidazolová antimykotika	riziko hepatotoxicity
Tetracykliny	vyšší riziko intrakraniální hypertenze
Hypolipidemika	riziko myotoxicity

Tab. 3. Absolutní kontraindikace terapie acitretinem

Těžká jaterní nebo těžká renální dysfunkce *
Hypertriacylglycerolemie **
Ženy v reprodukčním věku ***, gravidita, laktace
Alkoholismus
Darování krve
Diabetes mellitus
Anamnéza pankreatitidy
Hypersenzitivita na účinnou látku
Hypervitaminóza A nebo současné užívání preparátů s obsahem vit. A

*pozn. 1: chronické jaterní onemocnění, nutné zvážit individuálně risk/benefit (21)

**pozn. 2: těžká hypertriacylglycerolemie nad 11,2 mmol/l s rizikem vzniku akutní pankreatitidy, nicméně lehká až středně těžká elevace triglyceridů (2–3násobná elevace nad normální hodnoty) byla zaznamenána u 66 % pacientů užívajících acitretin, je závislá na dávce a je reverzibilní (21)

***pozn. 3: ženy ve fertilním věku musí používat antikoncepci 4 týdny před léčbou, během léčby a po dobu tří let po ukončení léčby

Tab. 1. Projevy hypervitaminózy A (shrnutí)

Kožní a slizniční	xerodermie, xerostomie, exfoliace kůže, erytém, fotosenzitivita, cheilitida, krvácení do kůže a sliznic, epistaxe, alopecie, lomivost nehtů
Oční	xerofthalmie, rozmazané vidění
Neuropsychiatrické	cefalea, podrážděnost, zmatenost, deprese, vertigo
Svalové a kosterní	myalgie, svalová slabost, zvýšená fragilita kostí
GIT	nauzea/zvracení, průjem, bolesti břicha, hepatomegalie, fibróza jater
Metabolické	hypertriacylglycerolemie, hyperkalcemie

srdeční selhávání, diabetes mellitus 2. typu, chronickou pankreatitidu, recidivující žilní tromboembolickou nemoc a vředovou chorobu duodena. Zajímavý byl údaj o prodělané plicní tuberkulóze v dětství a o již čtyřech komunitních bronchopneumoniích během posledních čtyř měsíců s opakovanou systémovou terapií antibiotiky. Naopak informace o psoriáze v obšírné anamnéze prakticky zanikla. Dlouhodobá medikace zahrnovala: bisoprolol fumarát, pantoprazol, gliclazid, furosemid, antihistaminika, skupinu vitaminů B1, B6 a B12, cholekalciferol (vitamin D3) v dávce 20 kapek týdně, rutosid s kyselinou askorbovou, inhalační přípravek ipratropia, acitretin (Neotigason®, v kumulativní týdenní dávce 100 mg), aciclovir v dávce 400 mg/d pro suspektní herpes zoster thoracicus a probiotika na bázi *Saccharomyces boulardii*. Bez bližší specifikace byly uvedeny alergie na procain, metamizol, ibuprofen a tramadol. Objektivnímu nálezu dominovala celková slabost a vyčerpanost, astenie (hmotnost 55 kg, výška 157 cm, index tělesné hmoty/body mass index, BMI/22,3 kg/m²), periorbitální hematomy, výrazně křehká, suchá, atrofická pokožka s četnými podkožními hematomy na celém těle charakteru petechií, ekchymóz a sufuzí a makulózní splyvající syté erytematózní exantém pod pravým prsem, jenž byl přehodnocen na intertrigo. S ohledem na celkový stav byla provedena spíše základní laboratorní vyšetření, vybrané parametry jsou uvedeny v tabulce 4. Koncentrace folátu a vitaminu B12 v séru byly v normě, byla přítomna nápadná hyperferritinémie (1 182,1 µg/l; referenční rozmezí 20,0–300,0 µg/l) při hraničně snížené saturaci transferinu 19,9 % (referenční rozmezí 20,0–55,0 %), screeningovým vyšetřením nebyly prokázány antierytrocytární protilátky. Nebyla shledána indikace k vyšetření lipidogramu. Na elektrokardiogramu byl zachycen pravidelný normofrekvenční sinusový rytmus, hraniční PQ interval (200 ms), normální šíře QRS komplexů (90 ms), prodloužený QT interval (448 ms), bez jiných zásadních změn

v repolarizační fázi. Radiologicky byla zjištěna difúzně zhrubělá retikulární bronchovaskulární kresba se třemi nodularitami v pravém dolním plicním poli velikosti 8–10 mm. Pro podezření na probíhající infekci byla zahájena parenterální empirická terapie co-trimoxazolem, anémie si vyžádala podání 1 transfúzní jednotky erytrocytů. Pro insuficienci periferního žilního řečiště bylo nutno provést kanylací v. subclaviae vpravo zkušeným lékařem. Tento výkon byl zatížen výraznou taktilní bolestivostí a navzdory zcela nekomplikovanému průběhu intervence byl zaznamenán prakticky okamžitý rozvoj plošného podkožního hematomu téměř přes celý hemithorax (Obr. 1). V následujících dnech byl pozorován spontánní a rychlý vznik hemoragických bul v dutině ústní a tenzních bul na ploškách dolních končetin vyžadujících odlehčovací punkci (Obr. 3, 4). Diferenciálně-diagnosticky bylo pomýšleno na prokrvácené septické embolizace, na plazmocelulární neoplazii či amyloidózu. Mikroskopicky však byly v získaném sanguinolentním sekretu přítomny jen ojedinělé bakterie, kultivačně byl pouze v jednom vzorku zachycen kmen *Staphylococcus saprophyticus*, což bylo hodnoceno jako kontaminace. Po zvážení všech okolností (celková imobilita, výrazná hyperalgezie, riziko dalších plošných iatrogeně způsobených hematomů, omezená diagnostická výtěžnost) bylo upuštěno i od transtorakálního echokardiografického vyšetření a od sonografického vyšetření dutiny břišní. Zjištěné hypoglobulinemie G a A byly hodnoceny jako pravděpodobný projev nutričního marasmu. Z důvodu jen dočasného efektu nebyla jednorázová substituce IgG u pacientky nejvíce známky systémové infekce indikována. Imunoelektroforetické vyšetření séra neprokázalo paraprotein. Biopický odběr tkání k vyloučení případné

Tab. 4. Vybrané laboratorní parametry k případu pacientky

Parametr (jednotky)	Měřená hodnota	Referenční rozmezí
Hemoglobin (g/l)	86,7	120,0–160,0
Hematokrit	0,25	0,35–0,47
MCV (fl)	106,2	82,0–98,0
Erytrocyty (×10 ¹² /l)	2,39	3,8–5,2
Trombocyty (×10 ⁹ /l)	185,8	150,0–400,0
Leukocyty (×10 ⁹ /l)	6,2	4,0–10,0
aPTT-R	1,52	0,8–1,2
PT-R	1,24	0,8–1,2
Fibrinogen (g/l)	5,54	1,8–4,2
Antitrombin (%)	83,0	80,0–120,0
Albumin (g/l)	28,5	35,0–53,0
Celková bílkovina (g/l)	44,9	66,0–88,0
IgG (g/l)	2,09	5,5–16,3
IgA (g/l)	0,14	0,7–5,2
Kalcemie (mmol/l)	2,12	2,0–2,75
Bilirubin celkový (µmol/l)	6,8	3,4–17,1
Bilirubin konjugovaný (µmol/l)	3,9	0,0–3,4
ALT (µkat/l)	0,28	0,2–0,6
AST (µkat/l)	0,22	0,2–0,6
Urea (mmol/l)	4,6	2,0–6,7
Kreatinin (µmol/l)	64,1	44,0–80,0
C-reaktivní protein (mg/l)	62,1	0,0–5,0

Obr. 1. Plošný podkožní hematom



amyloidózy nebyl proveden z důvodu absence možnosti razantnější terapie v případě pozitivního nálezu. Přivolaný dermatolog vyjádřil sedmý den hospitalizace podezření na fixní lékový exantém po co-trimoxazolu, současně však vzhledem k věku a stavu kůže doporučil terapii acitretinem spíše ukončit, což bylo bezprostředně provedeno. Teprve následné doplnění cílené anamnézy výrazně podpořilo podezření na hypervitaminózu A v důsledku užívání acitretinu: Mimo již výše popsané klinické projevy udávala pacientka opakované spontánní epistaxe, výrazný pocit xeroftalmie a xerostomie, spontánně popisovala exfoliaci sliznic v dutině ústní (Obr. 2) a poruchu růstu kožních adnex včetně nehtů. Všechny popsané potíže se postupně horšily v posledním půl roce. Naopak nebyly zaznamenány přesvědčivé indicie pro případnou současnou hypervitaminózu D (neuropsychiatrické projevy, abdominalgie, polydipsie, polyurie). Po ukončení léčby acitretinem ustaly krvácivé projevy prakticky bezprostředně a pacientka byla přeložena zpět do zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče. Odběr krve ke stanovení sérové koncentrace retinolu ani acitretinu nebyl proveden.

Diskuze

Jak již bylo uvedeno, intoxikace vitaminem A může probíhat akutně či chronicky, s různou intenzitou většinou nespecifických projevů. To může být jedním z vysvětlení, proč je v odborné literatuře relativně málo popsaných případů, autorům se nepodařilo nalézt podobný případ v českém písemnictví za posledních 20 let.

Riziko alimentární intoxikace vitaminem A se zvyšuje směrem k vrcholu tzv. potravní pyramidy. Projevy hypervitaminózy A byly poprvé zaznamenány u polárních konzumujících játra ledních medvědů, velryb a tuleňů. Odhaduje se, že pro rozvoj poškození jater je třeba užívat krátkodobě více než 100–200 tis. IU/d po dobu dnů až týdnů, resp. $\geq 40\,000$ IU/d po dobu několika let. V poslední době dochází k projevům intoxikace vitaminem A nejčastěji v důsledku jeho nepřiměřeně vysokého příjmu v doplňcích stravy (1, 2).

Například byla popsána jaterní fibróza s portální hypertenzí v důsledku hypervitaminózy A u 25letého kulturisty pravidelně konzumujícího přibližně 1 kilogram masa/jater denně společně se steroidními anaboliky a vitaminem A v doplňcích stravy (6).

Ascites a pravostranný fluidothorax byly hlavními projevy intoxikace vitaminem A u 52leté ženy, která po dobu téměř 20 let užívala denně

až 270 000 IU vitaminu A v potravinových doplňcích. Histologicky byla v játrech prokázána fokální pericelulární fibróza, mikrovezikulární steatóza a hyperplazie a hypertrofie Itových buněk (7).

Brazílskými autory byla u 16 kulturistů popsána série intoxikací vitaminem A často doprovázené hypervitaminózou D se sekundární hyperkalcemií a nefropatií. Tito sportovci si pravidelně aplikovali koncentrát kombinace liposolubilních vitaminů určený pro veterinární použití (dávky jednotlivých vitaminů tedy mnohonásobně převyšovaly denní potřeby člověka). Mezi hlavní klinické projevy patřily nauzea, vomitus, bolest v epigastriu, cefalea a parestzie končetin. Akutní renální selhání bylo přítomno ve 13 případech (8).

K intoxikaci vitaminem A jsou pak zvláště náchylné děti. Mezi hlavní klinické projevy u nich patří bolesti kostí, vyklenutí velké fontanely, kraniotabes, syndrom intrakraniální hypertenze (až charakteru pseudotumoru cerebri) a hyporegenerativní anémie, případně i trombocytopenie. Při vyšetření bioptického materiálu jater nelze stav často jednoznačně odlišit od primární biliární cirhózy, což nezřídka vede k léčbě kyselinou ursodeoxycholovou (9).

Belgičtí autoři popsali případ dívky s diagnostikovaným Schwachman-Diamondovým syndromem (vrozený syndrom selhání kostní dřeně doprovázený insuficientní exokrinní činností pankreatu a chondrodysplazií metafýz kostí). Pankreatopatie vyžadovala pravidelnou suplementaci liposolubilních vitaminů (A, D, E, K) v dávkách adjustovaných věku. V daném případě byly po deseti letech regulérní suplementace těchto vitaminů diagnostikovány známky fibrózy jater a portální hypertenze. Histologicky byla v jaterním parenchymu nápadná hyperplazie Itových buněk vyplněných velkými tukovými vakuolami. Zdravotní stav nemocné byl komplikován rozvojem hepatopulmonálního syndromu s recidivujícími respiračními infekty a rozvojem hypoxemické respirační insuficience a vyžádal si ortotopickou transplantaci jater (10).

Azzam se svými spolupracovníky popsali případ intoxikace vitaminem A u 29měsíčního chlapce došetřovaného pro poruchu ortostázy, dysartrii, edém papily zřetivého nervu, pozitivní Babinského znamení, alopecii, exfoliativní dermatitidu, makulózní exantém, epistaxe a hepatosplenomegalii. Intoxikace nastala po užívání vitaminových doplňků ve formě kapek s obsahem vitaminu A, které rodiče podávali dítěti od 1 roku věku pro podezření na celiakii, včetně bezlepkové diety, první symptomy se objevily po 9měsíčním užívání (11).

Hlavní roli při vzniku fibrózy jater v rámci intoxikace vitaminem A hrají Itovy buňky, zvané též jaterní hvězdicovité buňky (hepatic stellate cells, HSCs), které byly poprvé podrobně popsány počátkem 50. let 20. století japonskými anatomy (12). Jedná se o buňky mezenchymálního původu umístěné mezi bazolaterální membránou hepatocytů a endotelem jaterních sinusoid. Při jejich aktivaci dochází k hydrolýze retinylesterů za vzniku mastných kyselin, které se akumulují do velkých tukových vakuol utlačujících jádro, jak podrobně a na subcelulární úrovni popsal již v r. 1974 přerovský rodák žijící v exilu v americkém Bostonu profesor Hruban (13, 14).

Několik ilustrativních případů akutní intoxikace vitaminem A v důsledku požití rybích jater podrobně popsali toxikologové z francouzské Marseille. V prvním případě se jednalo o 62letého muže, jenž se

Obr. 2. Spontánně vzniklý hematoma vestibulární sliznice dutiny ústní, exfoliace sliznic rtů



dvěma dalšími strážníky snědl asi 1 kg smažených jater tuňáka vážícího přibližně 75 kg. Již za 2 hodiny od požití začali všichni muži pociťovat nevolnost, bolesti v pravém podžebří, silné bolesti hlavy a zarudnutí v obličeji (flush). U jednoho z pacientů pak začala od následujícího dne deskvamace pokožky prakticky na celém těle, která přetrvávala téměř 3 týdny. Ve druhém případě se jednalo o 12letou dívku, u níž se rozvinula úporná cefalea, fotofobie, zarudnutí v obličeji a závažné zažívací potíže v návaznosti na požití jater asi 200 kg vážícího marlína. Základní laboratorní parametry včetně koagulogramu a acidobazické rovnováhy byly v akutní fázi onemocnění v normě; retrospektivně byl dostupný výsledek stanovení koncentrace retinolu v séru 5,09 mmol/l (referenční rozmezí 1,55–3,30). Za dva dny od rozvoje potíží došlo u dívky k rozvoji deskvamace pokožky především na ploskách nohou, která přetrvávala ještě 2 měsíce. Přechodně bylo zaznamenáno zhoršení preexistujícího strabismu. Deskvamace pokožky byla v mírnější podobě pozorována i u ostatních členů rodiny. Ve třetím případě se jednalo o 36letou ženu, jež v průběhu 2 týdnů celkem 4x konzumovala pokrm z jater ďása mořského s následným rozvojem bolestí hlavy, nauzey, průjmů a difuzních artralgií. Shodou okolností v té době zjistila graviditu, ale těhotenství zaniklo v osmém týdnu gestace (15).

Dokumentované případy manifestní intoxikace vitaminem A během léčby retinoidy jsou poměrně sporadické.

Italští autoři popsali stav 84leté ženy léčené acitretinem pro geneticky podmíněnou folikulární dyskeratózu (M. Darier-White). Po několika měsících léčby se začaly spontánně tvořit hemoragické buly na dlaních a ploskách nohou. Tyto projevy spontánně ustaly přibližně za 2 týdny od přerušení léčby, ale byly opět zaznamenány při pokusu o pokračování v léčbě acitretinem redukovanou dávkou, což vedlo k definitivnímu ukončení této léčby (17).

V Británii byl u 60leté ženy pozorován rozvoj závažných systémových projevů již po dvou týdnech léčby acitretinem indikované pro diskoidní lupus erythematoses. Dominovaly celková slabost, angulární cheilitida, puchýře rtů, boltců a dlaní, zvýšené padání křehkých vlasů, recidivující konjunktivitida a časté epistaxe. Během dalšího týdne léčby byla pozorována opakovaná enterorhagie, což vedlo k definitivnímu ukončení léčby. Doplněná kolonoskopie neprokázala jednoznačný zdroj krvácení (18).

V Turecku byl zaznamenán případ 20leté ženy, u níž se po měsíci léčby acitretinem v dávce 35 mg/d rozvinuly subunguální hemoragie. Tyto projevy spontánně vymizely během dalších tří týdnů od přerušení léčby. Při pokusu o pokračování v léčbě acitretinem redukovanou dávkou 25 mg/d došlo do 48 h k recidivě spontánního krvácení (19).

U 30letého muže užívajícího několik měsíců acitretin v dávce 50 mg/d byl ve Spojených státech amerických zaznamenán vznik periungálních pyogenních granulomů s lokálním krvácením (20).

Mezi další málo časté možné nežádoucí účinky acitretinu patří též akutní pankreatitida, pseudogynekomastie, poškození plic v rámci tzv. diferenciativního syndromu, syndrom kapilárního leaku (capillary leak syndrom) a repigmentace šedivých vlasů. Předávkování retinoidy může též navodit syndrom kyseliny retinové (retinoid acid syndrome), který se klinicky manifestuje jako horečnatý stav s akutním respiračním selháním (acute respiratory distress syndrome, ARDS), pleurálním a perikardiálním výpotkem s rizikem progresu do multiorgánového selhání (3, 4).

Samotné potvrzení intoxikace vitaminem A je v klinické praxi často velmi obtížné, většinou se opírá o kombinaci více či méně specifických klinických projevů v kombinaci s anamnézou. Histologické vyšetření jaterního parenchymu s typickým obrazem hyperplazie a hypertrofie Itoových buněk obsahujících velké lipidové vakuoly výrazně podporuje podezření na hypervitaminózu A, rovněž však není zcela specifické. Laboratorní stanovení aktivity retinolu v séru není k posouzení případné toxicity suficientní, protože nemusí odpovídat depotní koncentraci. Proto někteří autoři doporučují stanovit aktivitu retinyl-esterů v séru, což však není metoda běžně dostupná. Experimentálně lze provést i vyšetření zásob vitaminu A v hepatocytech izotopovou metodou (2, 3).

Závěr

Popsaný případ demonstruje komplexitu klinických projevů chronické iatrogeně-indukované intoxikace vitaminem A, které však v každodenní klinické praxi nemusí být hodnoceny v souvislostech, a proto mohou být považovány za nespecifické. Terapie retinoidy byla v prezentované kazuistice jistě alespoň relativně kontraindikována pro diabetes mellitus a údaj o chronické pankreatitidě. Na hypervitaminózu A je nutno pomýšlet především v případech akcentované xerodermie, xeroftalmie, xerostomie, neurologických projevů a hypertriglyceridemie.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kamenská M. Hypo/hypervitaminózy. Část 2, vitaminy rozpustné v tucích. Med praxi. 2023;20(3):180-184.
- Carazo A, Macáková K, Matoušová K, et al. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. Nutrients 2021; 13:1703. doi: 10.3390/nu13051703.
- Nast A, Smith C, Spuls RL, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
- Sbidian E. Acitretine. 2019. pp. 1-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963819301425>
- Masopust J, Řeháček V, Turek P, et al. Posuzování způsobilosti k dárcovství krve a krevních složek verze 10, 2022_07_28 1 z 19 Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP č. STL2007_03, verze 10 (2022_07_28). Available from: <https://transfuznispolecnost.cz/doporučene-postupy#file=accordion-doporučene-postupy-stl>
- Castaño G, Etchart C, Sookoian S. Vitamin A toxicity in a physical culturist patient: A case report and review of the literature. Ann Hepatol. 2006;5(4):293-295.
- Miksad R, de Lédinghen V, McDougall C, et al. Hepatic hydrothorax associated with vitamin A toxicity. J Clin Gastroenterol. 2002;34(3):275-279. doi: 10.1097/00004836-200203000-00017.
- Daher EDF, Martiniano LVM, Lima LLL, et al. Acute kidney injury due to excessive and prolonged intramuscular injection of veterinary supplements containing vitamins A D and E: A series of 16 cases. Nefrologia. 2017;37(1):61-67. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.017.
- Perrotta S, Nobili B, Rossi F. Infant hypervitaminosis A causes severe anemia and thrombocytopenia: evidence of a retinol-dependent bone marrow cell growth inhibition. Blood 2002;99:2017-2022. doi: 10.1182/blood.v99.6.2017.
- Buccioli G, Cassiman D, Roskams T, et al. Liver transplantation for very severe hepatopulmonary syndrome due to vitamin A-induced chronic liver disease in a patient with Schwachman-Diamond syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):69. doi: 10.1186/s13023-018-0818-2.

11. Azzam R, Dilley K, Melin-Aldana H, et al. Clinical Quiz. J Ped Gastroenterol Nutr. 2005;41(3):363-365. doi: 10.1097/01.MPG.0000145793.78028.9E.
12. Ito T, Nemoto M. Kupfer's cells and fat storing cells in the capillary wall of human liver. Okajimas Folia Anat Jpn. 1952;24(4):243-258. doi: 10.2535/ofaj1936.24.4_243.
13. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev. 2017;121:27-42. doi:10.1016/j.addr.2017.05.007.
14. Hruban Z, Russel R, Boyer JL, et al. Ultrastructural changes in livers of two patients with hypervitaminosis A. Am J Pathol. 1974;76:451-468.
15. Schmitt C, Domangé B, Torrents R, et al. Hypervitaminosis A following the ingestion of fish liver: report on 3 cases from the Poison Control Center in Marseille. Wilderness Environ Med. 2020;31(4):454-456. doi: 10.1016/j.wem.2020.06.003.
16. Zavattaro E, Celasco M, Delrosso G, et al. Acitretin-induced acral hemorrhagic lesions in Darier-White disease. Cutis. 2014;94(6): E1-5.
17. Fairhurst DA, Clark SM. Rectal bleeding following acitretin therapy for discoid lupus erythematosus. Dermatology. 2005;211(4):385. doi: 10.1159/000088519.
18. Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S. Acitretin-induced subungual hemorrhage. Int J Dermatol. 2007;46(5):494-495. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03059.x.
19. Thomas M, Shon W, Truong A. Acitretin-induced periungual pyogenic granulomas and review. Dermatol Online J. 2021;27(7): 9. doi: 10.5070/D327754369.
20. G Carretero, M Ribera, I Belinchón, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, Actas Dermosifiliogr. 2013 Sep;104(7):598-616. doi: 10.1016/j.adengl.2013.01.001