

Vrozené hyperbilirubinemie a molekulární mechanismy žloutenky

M. Jirsa, E. Sticová

Centrum experimentální medicíny IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA

Souhrn: Úvod shrnuje klasickou dráhu degradace hemu a z ní odvozené rozdělení žloutenek. Následuje popis vrozených žloutenek známých jako Crigler-Najjarův, Gilbertův, Dubin-Johnsonův a Rotorův syndrom s důrazem na vysvětlení molekulární podstaty těchto metabolických poruch. Zvláštní pozornost je věnována nedávno objevenému molekulárnímu mechanismu Rotorova syndromu spočívajícímu v neschopnosti jater zpětně vychytávat frakci konjugovaného bilirubinu vylučovaného primárně do krve a nikoliv do žluči. Snížená schopnost jater vychytávat konjugovaný bilirubin přispívá i k rozvoji hyperbilirubinemie u běžných onemocnění jater a žlučových cest a k toxicitě xenobiotik a léků využívajících transportní proteiny pro konjugovaný bilirubin.

Klíčová slova: hem – bilirubin – Gilbertův syndrom – Dubin-Johnsonův syndrom – Rotorův syndrom – OATP1B1 – OATP1B3

Neonatal hyperbilirubinemia and molecular mechanisms of jaundice

Summary: The introductory summarises the classical path of heme degradation and classification of jaundice. Subsequently, a description of neonatal types of jaundice is given, known as Crigler-Najjar, Gilbert's, Dubin-Johnson and Rotor syndromes, emphasising the explanation of the molecular mechanisms of these metabolic disorders. Special attention is given to a recently discovered molecular mechanism of the Rotor syndrome. The mechanism is based on the inability of the liver to retrospectively uptake the conjugated bilirubin fraction primarily excreted into the blood, not bile. A reduced ability of the liver to uptake the conjugated bilirubin contributes to the development of hyperbilirubinemia in common disorders of the liver and bile ducts and to the toxicity of xenobiotics and drugs using transport proteins for conjugated bilirubin.

Key words: heme – bilirubin – Gilbert's syndrome – Dubin-Johnson syndrome – Rotor syndrome – OATP1B1 – OATP1B3

Úvod

Bilirubin je konečným produktem degradace hemu, jehož hlavními zdroji jsou erythrocyty a buňky erythropoetické řady pohlcované makrofágy ve slezině a v krvetvorné kostní dřeni. Méně významným zdrojem jsou cytochromy v jaterních buňkách. Nekonjugovaný, ve vodě prakticky nerozpustný bilirubin, vázaný na albumin, je krví transportován do jater. Po disociaci vazby na albumin je bilirubin importován do hepatocytů, v jejichž cytosolu se váže na proteiny ze skupiny glutathion-S-transferáz označované dříve názvem ligandin. Následuje konjugace se dvěma molekulami kyseliny glukuronové, která se odehrává v lumen endoplazmatického retikula za katalýzy uridindifosfátglukosiduronát bilirubin glukuronosyltransferázou UGT1A1 (EC 2.4.1.17) (obr. 1).

Gen *UGT1A1* lokalizovaný v komplexním genovém lokusu *UGT1A* [1] kóduje jediný pro bilirubin specifický

konjugační enzym UGT1A1. Konjugovaný, ve vodě rozpustný bilirubin je zatím neznámým mechanismem exportován z endoplazmatického retikula zpět do cytosolu, odkud migruje ke žlučovému pólu hepatocytu. Ze žlučového pólu je konjugovaný bilirubin aktivně secernován do žluči působením kanalikulárního ABC transportéru ABCC2/MRP2 fungujícího jako exportní pumpa multivalentních organických aniontů. Vedle této pumpy je pravděpodobná účast dalších transportérů s nižší afinitou ke konjugovanému bilirubinu (např. ABCG2), které při vyřazení genu *ABCC2* přejímají úlohu bilirubinové pumpy [2]. Ve střevě je konjugovaný bilirubin dekonjugován, zčásti resorbován a zčásti dále degradován působením bakteriální střevní flóry.

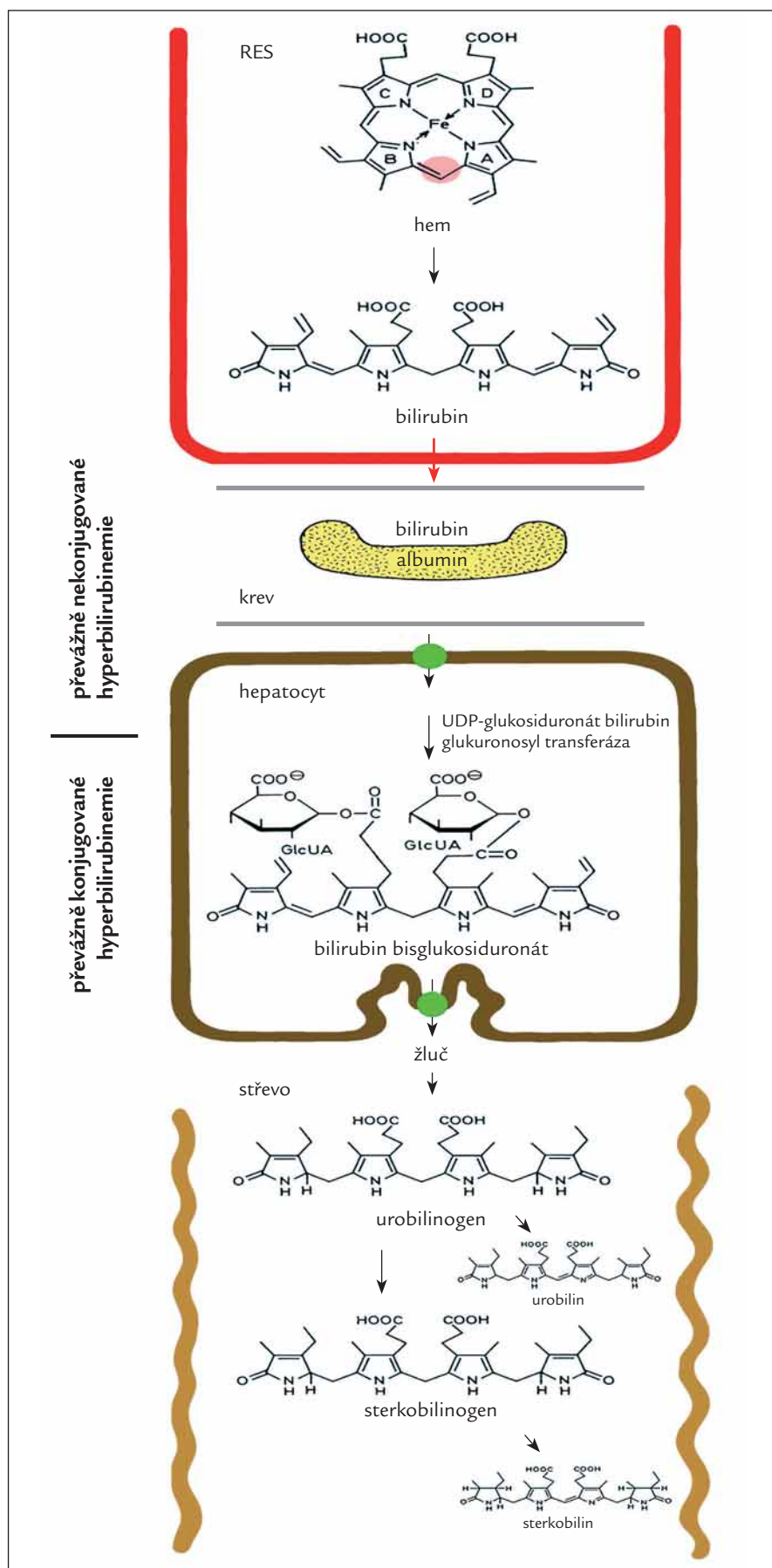
Dědičné poruchy metabolismu jsou klíčem k poznání metabolických drah. Nejinak je tomu i v případě metabo-

lické dráhy degradace hemu. Na základě biochemického vyšetření je možno rozlišovat převážně **nekonjugované** žloutenky, vyvolané buď nadprodukcí bilirubinu při hemolýze, nebo sníženou rychlostí jaterní konjugace, a převážně **konjugované** žloutenky, jejichž vyvolávající příčinou je onemocnění jaterního parenchymu, intrahepatální cholestáza nebo obstrukce žlučových cest (obr. 1).

Dědičné převážně nekonjugované hyperbilirubinemie jsou vyvolány mutacemi v genu pro UGT1A1 a zahrnují Crigler-Najjarův syndrom I. a II. typu a benigní hyperbilirubinemii Gilbertova typu. Dědičné převážně konjugované hyperbilirubinemie zahrnují Dubin-Johnsonův a Rotorův syndrom.

Crigler-Najjarův syndrom (CNS)

Crigler-Najjarův syndrom (CNS) [3] je raritní autozomálně recesivní porucha konjugace bilirubinu vyvolaná



Obr. 1. Odbourávání hemu na žlučová barviva a rozdělení hyperbilirubinemií podle převážujícího typu bilirubinu v séru [44].

mutacemi ve strukturálních oblastech genu *UGT1A1*. Podle koncentrace sérového bilirubinu se rozlišuje CNS I. typu (OMIM #218800) a CNS II. typu (OMIM #606785) [4].

Pro **CNS I. typu** jsou charakteristické hodnoty bilirubinu nad 350 $\mu\text{mol/l}$. Ostatní laboratorní nálezy, chromoexkreční testy, jakož i jaterní histologie jsou v mezích normy. Konjugační aktivita bilirubinu je prakticky nulová a bilirubinemie neklesá po podání fenobarbitalu. Příčinou jsou nonsense a některé missense mutace v exonech či jejich intronickém okolí, jejichž důsledkem je ztráta funkce či prakticky nulová exprese proteinu *UGT1A1* [5]. Neléčená choroba je letální, postižení umírají zpravidla v dětském věku na jádrový ikterus. Terapie spočívá v celoživotní intermitentní fototerapii (někdy až po dobu 12 hod denně) nebo v transplantaci jater. Při fototerapii dochází k intenzivnímu vylučování ve vodě rozpustných fotoizomerů nekonjugovaného bilirubinu do žluči. Ve střevě probíhá částečná zpětná izomerace na nekonjugovaný bilirubin IX α , který vstupuje do enterohepatálního cyklu. Zvýšení účinnosti fototerapie je možno dosáhnout adjuvantní terapií, která spočívá v sekvestraci bilirubinu ve střevě (např. vazbou na neresorbovatelný fosforečnan vápenatý) nebo v urychlení střevní degradace bilirubinu. K transplantaci jater se přistupuje kolem 5. roku věku, neboť účinnost fototerapie s věkem postupně klesá a tím roste riziko náhlého poškození mozku [6].

CNS II. typu je benigní formou CNS. Bilirubinemie dosahuje hodnot 100–350 $\mu\text{mol/l}$. Stejně jako u CNS I. typu jsou ostatní laboratorní nálezy a jaterní morfologie normální. Aktivita *UGT1A1* v játrech je snížena na 10–25 % normální hodnoty a hlavním produktem bilirubinu je bilirubin monoglukosiduronát. Na rozdíl od většiny případů CNS I. typu dochází u CNS II. typu po podání fenobarbitalu k výrazné indukci transkripce genu *UGT1A1*, která se projeví poklesem bi-

lirubinemie. CNS II. typu je podmíněn takovými mutacemi v genu *UGT1A1*, z nichž alespoň jedna nemá za následek kompletní inaktivaci či nulovou expresi kódovaného enzymu [5]. Průběh CNS II. typu je benigní a s výjimkou novorozeneckého období zpravidla nevyžaduje žádnou terapii.

Gilberův syndrom (GS)

Familiární nehemolytická žloutenka, popsaná jako benigní hyperbilirubinemie již v roce 1901 [7], je autozomálně recesivně dědičná metabolická odchylka podmíněná konstitutivním snížením rychlosti konjugace bilirubinu v játrech na hodnoty kolem 30 % [8,9]. Prevalence GS v kavkazské populaci je 5–10 % [10,11]. V evropské populaci je GS v převážné většině případů podmíněn homozygotním stavem pro variantu A(TA₇) TAA TATA-boxu v promotoru genu *UGT1A1* [12]. Normální sekvence TATA-boxu je A(TA₆)TAA. Inzerce TA má za následek snížení exprese strukturálně normálního enzymu *UGT1A1* [12]. U většiny nositelů GS je exprese *UGT1A1* dále snížena přítomností druhé mutace T>G v pozici -3 279 od začátku translace genu *UGT1A1* v tzv. gtPBREM (glucuronosyltransferase phenobarbital response enhancing motif) [13,14]. Tato mutace je příčinou zpomaleného poklesu bilirubinemie po podání fenobarbitalu, čehož bylo v minulosti využíváno diagnosticky v tzv. fenobarbitalovém testu. Vedle uvedených mutací v promotoru genu *UGT1A1* mohou GS vyvolat i mutace ve strukturálních oblastech genu. Nejčastější je heterozygotní mutace c.211G>A vyskytující se především v asijských populacích [15]. V homozygotním stavu vyvolává tato mutace CNS II. typu [16]. Fenotyp heterozygotů pro některé mutace vyvolávající CNS odpovídá fenotypu GS [17].

Klinicky se familiární nehemolytická žloutenka Gilbertova typu projevuje jako intermitentní ikterus sklér, popř. mírná žloutenka kůže a sliznic. K tomu se mohou přidružit neurotické sym-

ptomy, zvýšená únava, nechutenství bez poklesu tělesné hmotnosti a abdominální dyskomfort. Fyzikální vyšetření je zcela v normě stejně jako laboratorní nález s výjimkou hyperbilirubinemie nekonjugovaného typu zřídka přesahující 100 μmol/l. Bilirubinemie se zvyšuje při fyzické zátěži, stresu a hladovění, čehož bylo v minulosti využíváno k diagnostickému testu (tzv. test hladověním). U části nositelů GS byla pozorována snížená clearance bromsulfoftaleinu, indocyaninové zeleně a dalších aniontových barviv [4]. V bioptických vzorcích jater bylo pozorováno hromadění lipofuscinu v hepatocytech, a to především v centrilobulární zóně [4]. Ani testy jaterní chromoexkrece, ani výsledky jaterní biopsie nemají žádnou diagnostickou hodnotu, a proto tato vyšetření nejsou indikována. GS dnes není považován za chorobu, nýbrž za metabolickou odchylku, která nevyžaduje žádnou terapii ani dietní či režimová opatření. U nositelů GS byl naopak prokázán nižší výskyt kardiovaskulárních chorob a nádorových onemocnění, což je přičítáno antioxidačním vlastnostem bilirubinu [18].

Dubin-Johnsonův syndrom (DJS)

Dubin-Johnsonův syndrom (DJS, OMIM #237500) je vzácná benigní autozomálně recesivně konjugovaná hyperbilirubinemie. Genetickou příčinou DJS jsou mutace v genu *ABCC2/MRP2* [19]. Gen *ABCC2* je lokalizován na dlouhém raménku 10. chromozomu (10q24), zaujímá 45 kb a sestává z 32 protein kódujících exonů.

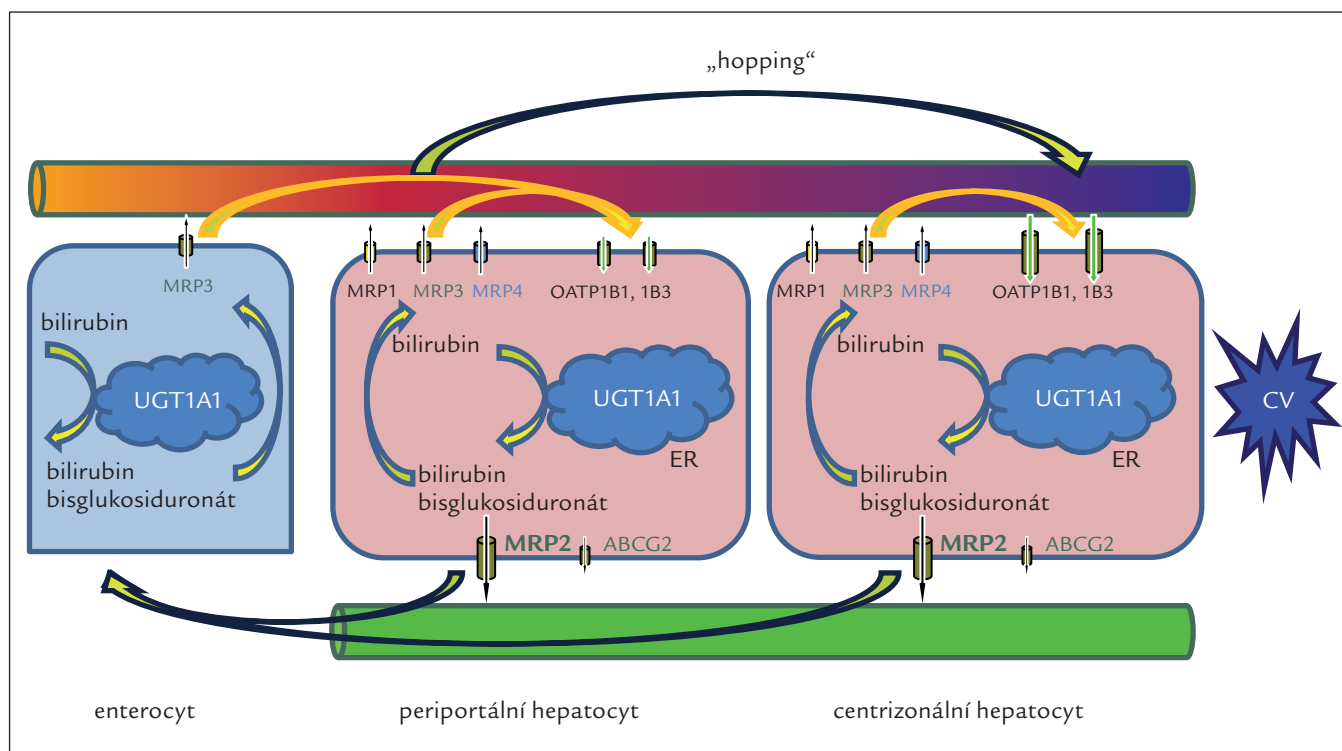
Pro klinický obraz je charakteristický kolísavý ikterus sklér a někdy i kůže bez dalších příznaků. Hladina celkového bilirubinu se pohybuje kolem 100 μmol/l, přičemž více než 50 % připadá na přímý bilirubin [20,21]. Ostatní laboratorní nálezy včetně odpadu celkových porfyrinů jsou normální, avšak izomer I koproporfyriu představuje více než 50 % vylučovaného koproporfyriu [22]. Vylučování bromsulfoftaleinu do žluči po i.v. po-

dání je zpomaleno a v 90. min po podání dochází k opětovnému vzestupu jeho koncentrace [23]. Obdobnou kinetiku jako bromsulfoftalein mají indocyaninová zeleň a další organické anionty včetně radiofarmak používaných k choleoscintigrafii, takže vizualizace jater i plnění žlučníku jsou opožděny [24–26]. Jaterní histologie je normální s výjimkou akumulace tmavého melanin-like pigmentu s výraznou autofluorescencí v hepatocytech. Pigment, jehož chemické složení dosud není známo, dává pozitivní PAS reakci a redukuje amoniakální roztok stříbra (Masson-Fontanova reakce), avšak na rozdíl od melaninu neredukuje neutrální roztok stříbra. Byly dokumentovány i případy DJS bez pigmentace jater [27,28]. Imunohistologicky lze ve většině případů prokázat absenci proteinu ABCC2 v kanalikulární membráně hepatocytů [29]. Výjimečně může být mutovaný nefunkční protein ABCC2 normálně exprimován [30].

Na našem pracovišti byly zachyceny nové mutace v genu *ABCC2* u jedinců s DJS [31,32] a zdokumentován první případ dosud nepopsané převážně nekonjugované dědičné žloutenky vyvolané přítomností mutací typických pro DJS a GS [31]. Podíl konjugovaného bilirubinu u této tzv. duální hereditární žloutenky činí pouze 20–50 % sérové koncentrace celkového bilirubinu.

Rotorův syndrom (RS)

Rotorův syndrom (RS, OMIM #237540) je velmi vzácná autozomálně recesivně dědičná forma převážně konjugované žloutenky, která je klinickým a základním laboratorním vyšetřením neodlišitelná od DJS. Stejně jako u DJS je u RS převažujícím vylučovaným koproporfyrim izomer I. Na rozdíl od DJS je odpad celkových porfyrinů v moči zvýšen a poměr izomeru I koproporfyriu k izomeru III bývá nižší než u DJS [33]. Vylučování aniontových barviv játry je pomalejší než u DJS a nedochází k opětovnému vzestupu jejich koncentrace [34]. Při choleoscintigrafii se nezobrazí ani játra ani žlučník a zobra-



Obr. 2. Jaterní cyklus konjugovaného bilirubinu.

Cyklus zprostředkovaný proteiny MRP3 a OATP1B se může odehrávat jak v periportálních, tak v centrilobulárních hepatocytech, kde je exprese proteinů OATP1B nejvyšší. Nejvýznamnější je ale přesun („hopping“) konjugovaného bilirubinu a dalších substrátů MRP3 a OATP1B z periportálních do centrilobulárních hepatocytů. Tento přesun nejen zvyšuje celkovou sekreční kapacitu jater pro bilirubin, ale může i chránit periportální hepatocyty před toxicitou vstřebaných xenobiotik, léků a jejich konjugátů. Proteiny OAT1B rovněž odpovídají za jaterní clearance bilirubinu konjugovaného ve splachnické oblasti, zejména ve střevě, a konečně střevní konjugace spolu s jaterním vychytáváním konjugátů může představovat alternativní dráhu v enterohepatálním oběhu bilirubinu. Úplná absence proteinů OATP1B1 a OATP1B3 byla pozorovaná u RS.

CV – centrální vena, ER – endoplazmatické retikulum

zení žlučníku bylo pozorováno teprve po řadě hodin [24,35,36]. Jaterní histologie je zcela normální. Příčina Rotorova syndromu nebyla donedávna známa.

Na našem pracovišti se během 10 let jeho existence podařilo shromáždit klinické a laboratorní nálezy 11 nositelů Rotorova syndromu pocházejících ze 4 střeoevropských, 3 arabských a 1 filipínské rodiny. Ve spolupráci se skupinou Ing. S. Kmocha z Ústavu dědičných metabolických poruch 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze se nám kombinací homozygotního mapování a mapování unikátních delecí podařilo identifikovat kandidátní lokus na chromozomu 12p12 obsahující dvojici genů *SLCO1B1* a *SLCO1B3*, jejichž všechny alely byly mutovány u všech 11 jedinců s RS [37]. Naopak všichni rodiče a sourozenci postižených nesli ale-

spoň 1 normální alelu genu *SLCO1B1* nebo *SLCO1B3*.

Geny *SLCO1B1* a *SLCO1B3* kódují proteiny OATP1B1 a OATP1B3 expromované v sinusoidální membráně jaterních buněk, které jsou odpovědné za jaterní vychytávání nekonjugovaného i konjugovaného bilirubinu, jakož i řady dalších endogenních látek, xenobiotik a léků. Odpověď na otázku, jak se konjugovaný bilirubin dostane do sinusoidální krve, poskytly experimenty s geneticky modifikovanými myšmi liniemi provedené skupinou A. Schinkela v The Netherlands Cancer Institute v Amsterdamu [37]. Výsledky ukázaly, že významná frakce konjugovaného bilirubinu je za fyziologických podmínek secernována do krve prostřednictvím sinusoidální bilirubinové pumpy MRP3 homologní s MRP2. Zvýšená exprese proteinu MRP3 byla

již dříve popsána jako hlavní kompenzační mechanismus vylučování konjugovaného bilirubinu z cytosolu hepatocytů do krve u DJS [38] a při některých formách získané cholestázy, u nichž je blokována sekrece konjugovaného bilirubinu do žluči (sepse, toxiny, obstrukce žlučových cest) [39]. V centrální zóně jaterního lalůčku, kde je exprese rotorovských proteinů OATP1B1 a OATP1B3 nejvyšší, dochází ke zpětnému a téměř kompletnímu vychytávání konjugovaného bilirubinu z krve a jeho následnému vyloučení do žluče (obr. 2).

Rotorovské proteiny se podílejí i na vychytávání bilirubinu konjugovaného mimo játra, zejména ve střevě. Pravděpodobně největší význam transportní smyčky tvořené pumpou MRP3 a rotorovskými proteiny (obr. 2) spočívá v ochraně portálních hepatocytů před

toxickým působením zvýšených koncentrací látek přicházejících do jater z portálního oběhu a ve zvýšení sekreční kapacity jater na podkladě přenosu části nálože organických aniontů a aniontových konjugátů z přetížených periportálních hepatocytů do méně zatěžovaných hepatocytů v centrální zóně [40].

Molekulární mechanizmy žloutenky a jejich farmakologický význam

Poznání molekulárního mechanismu žloutenky u RS má význam pro vysvětlení patofyziologie žloutenky u běžných chorob jater a žlučových cest. Při parenchymové žloutence dochází vedle poruchy konjugace a sekrece bilirubinu i k poruše jaterního vychytávání nekonjugovaného a patrně i konjugovaného bilirubinu ze sinusoidální krve. Na snížení vychytávání obou forem bilirubinu se může podílet snížená aktivita či exprese proteinů OATP1B1 a OATP1B3. U cholestázy či obstrukce žlučových cest může být konjugovaná hyperbilirubinemie potencována snížením exprese rotorovských proteinů. Tuto hypotézu podporují imunohistologické nálezy snížené exprese proteinů OATP1B1 a OATP1B3 u některých cholestatických jaterních chorob [41].

Jako zásadní se jeví význam jaterního cyklu bilirubinu a dalších organických aniontů pro vychytávání a metabolismus xenobiotik a léků v jaterních buňkách. Rotorovské proteiny např. zprostředkovávají vychytávání nekonjugovaných žlučových kyselin, konjugovaných steroidů, hormonů štítné žlázy, bromsulfoftaleinu, indocyaninové zeleně, radiofarmak pro choleoscintigrafii, benzylpenicilinu, rifampicinu, atorvastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu, některých sartanů či metotrexátu [42]. Rovněž bylo prokázáno, že variace v rotorovských genech jsou asociovány se závažnými nežádoucími účinky léků, např. statinů [43].

Závěr

Dráha degradace hemu je považována za jednu z nejjednodušších a nej-

lépe prostudovaných metabolických drah u člověka. Cesta k poznání molekulární podstaty RS však ukázala, že i v takto detailně prostudované metabolické dráze existuje řada dosud nezodpovězených otázek, mezi něž patří např. dosud neznámý mechanismus třídění molekul konjugovaných v endoplazmatickém retikulu na sloučeniny vylučované do žluči a do krve či úloha nosičství patogenních mutací v některé z alel genů *SLCO1B1* či *SLCO1B3* v rozvoji nežádoucích účinků některých běžně používaných léků.

Literatura

- Owens IS, Basu NK, Banerjee R. UDP-glucuronosyltransferases: gene structures of UGT1 and UGT2 families. *Methods Enzymol* 2005; 400: 1–22.
- Vlaming ML, Pala Z, van Esch A et al. Functionally overlapping roles of Abcg2 (Bcrp1) and Abcc2 (Mrp2) in the elimination of methotrexate and its main toxic metabolite 7-hydroxymethotrexate in vivo. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3084–3093.
- Crigler JF Jr, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus; a new clinical entity. *AMA Am J Dis Child* 1952; 83: 259–260.
- Chowdhury JR, Wolkoff AW, Chowdhury NR et al. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill 2001: 3063–3101.
- Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000; 16: 297–306.
- Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 2): S89–S94.
- Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Sem Med* 1901; 21: 241–243.
- Arias IM, London IM. Bilirubin glucuronide formation in vitro; demonstration of a defect in Gilbert's disease. *Science* 1957; 126: 563–564.
- Black M, Billing BH. Hepatic bilirubin udp-glucuronyl transferase activity in liver disease and gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1969; 280: 1266–1271.
- Owens D, Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1975; 12: 152–156.
- Sieg A, Arab L, Schlierf G et al. Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1206–1208.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171–1175.
- Sugatani J, Kojima H, Ueda A et al. The phenobarbital response enhancer module in the human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase

UGT1A1 gene and regulation by the nuclear receptor CAR. *Hepatology* 2001; 33: 1232–1238.

14. Sugatani J, Yamakawa K, Yoshinari K et al. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 492–497.

15. Koiwai O, Nishizawa M, Hasada K et al. Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1183–1186.

16. Aono S, Yamada Y, Keino H et al. Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 1239–1244.

17. Aono S, Adachi Y, Uyama E et al. Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995; 345: 958–959.

18. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449–456.

19. Paulusma CC, Oude Elferink RP. The canalicular multispecific organic anion transporter and conjugated hyperbilirubinemia in rat and man. *J Mol Med* 1997; 75: 420–428.

20. Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice; a review of fifty cases. *Am J Med* 1958; 24: 268–292.

21. Shani M, Seligsohn U, Gilon E et al. Dubin-Johnson syndrome in Israel. I. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Q J Med* 1970; 39: 549–567.

22. Wolkoff AW, Cohen LE, Arias IM. Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome. *N Engl J Med* 1973; 288: 113–117.

23. Erlinger S, Dhumeaux D, Desjeux JF et al. Hepatic handling of unconjugated dyes in the Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1973; 64: 106–110.

24. Bar-Meir S, Baron J, Seligson U et al. 99mTc-HIDA choleoscintigraphy in Dubin-Johnson and Rotor syndromes. *Radiology* 1982; 142: 743–746.

25. Bujanover Y, Bar-Meir S, Hayman I et al. 99mTc-HIDA choleoscintigraphy in children with Dubin-Johnson syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 311–312.

26. Artiko V, Obradovic VV, Kostic K et al. Choleoscintigraphy in Dubin-Johnson syndrome. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 1999; 2: 83–84.

27. Arias IM. Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells. *Am J Med* 1961; 31: 510–518.

28. Shieh CC, Chang MH, Chen CL. Dubin-Johnson syndrome presenting with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child* 1990; 65: 898–899.

29. Kartenbeck J, Leuschner U, Mayer R et al. Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 1061–1066.

30. Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N et al. Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome. *J Biol Chem* 2001; 276: 36923–36930.

31. Cebecauerova D, Jirasek T, Budisova L et al. Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 2005; 129: 315–320.
32. Sticova E, Elleder M, Hulkova H et al. Dubin-Johnson syndrome coinciding with colon cancer and atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 946–950.
33. Wolkoff AW, Wolpert E, Pascasio FN et al. Rotor's syndrome. A distinct inheritable pathophysiological entity. *Am J Med* 1976; 60: 173–179.
34. Wolpert E, Pascasio FM, Wolkoff AW et al. Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. *N Engl J Med* 1977; 296: 1099–1101.
35. Fretzayas AM, Garoufi AI, Moutsouris CX et al. Cholescintigraphy in the diagnosis of Rotor syndrome. *J Nucl Med* 1994; 35: 1048–1050.
36. Fretzayas AM, Stavrinadis CS, Koukoutsakis PM et al. Diagnostic approach of Rotor syndrome with cholescintigraphy. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 635–636.
37. van de Steeg E, Stranecky V, Hartmannova H et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 519–528.
38. König J, Rost D, Cui Y et al. Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology* 1999; 29: 1156–1163.
39. Lee J, Boyer JL. Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 373–384.
40. Iusuf D, van de Steeg E, Schinkel AH. Hepatocyte hopping of OATP1B substrates contributes to efficient hepatic detoxification. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 559–562.
41. Keitel V, Burdelski M, Warskulat U et al. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2005; 41: 1160–1172.
42. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 157–181.
43. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799.
44. Karlson P, Gerok W, Gross W. *Patobiochemie*. Praha: Academia 1987.

doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.

www.ikem.cz

e-mail: milan.jirsa@ikem.cz

Doručeno do redakce: 20. 3. 2013