

Lysosomální onemocnění – současné možnosti diagnostiky a terapie

MUDr. Věra Malinová, doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Lysosomální onemocnění jsou vzácné, dědičně podmíněné nemoci způsobené nedostatečnou aktivitou některého z lysosomálních enzymů, event. transportních proteinů. První příznaky se mohou objevit kdykoli od novorozeneckého období až do pozdní dospělosti, časné formy mívají těžký průběh s rychlou progresí a infaustní prognózou. Postižení je multisystémové s trvalou progresí obtíží a postižením metabolicky aktivních orgánů či tkání – kostní dřeň, játra, kosti, kosterní svaly, myokard, CNS. Diagnózu definitivně potvrdíme průkazem snížené aktivity daného enzymu a mutační analýzou. Některé ze strádavých nemocí můžeme účinně léčit podáním rekombinantních enzymů intravenózně či omezením množství strádaného substrátu. U malého počtu lysosomálních onemocnění je úspěšná transplantace kostní dřeně. Je nutná mezioborová spolupráce včetně zajištění genetického poradenství a prenatální diagnostiky v rodinách pacientů. První část sdělení je věnována obecné charakteristice lysosomálních onemocnění a problematice nejčastějších onemocnění, které je možné v současné době v České republice léčit (Gaucherova nemoc, Pompeho nemoc, Fabryho nemoc, Niemann-Pickova nemoc, nemoc ze strádání esteru cholesterolu). Ve druhé části článku je věnována pozornost problematice mukopolysacharidóz, které představují další skupinu vzácných lysosomálních onemocnění.

Klíčová slova: lysosomální onemocnění, diagnostika, enzymová substituční léčba, substrát redukční terapie.

Lysosomal storage diseases: current diagnostic and therapeutic options

Lysosomal storage diseases are rare genetic diseases caused by insufficient activity of some of the lysosomal enzymes and/or transport proteins. Initial symptoms may appear any time from the neonatal period to late adulthood; early forms tend to have a severe course with rapid progression and unfavorable prognosis. There is multisystem involvement with continuous progression of symptoms and involvement of metabolically active organs or tissues – the bone marrow, liver, bones, skeletal muscles, myocardium, or CNS. The diagnosis is definitively confirmed by demonstration of reduced activity of the particular enzyme and by mutation analysis. Some of the storage diseases can be effectively treated by intravenous administration of recombinant enzymes or by limiting the amount of the substrate stored. In a small number of lysosomal storage diseases, bone marrow transplantation is successful. Multidisciplinary collaboration, including genetic counseling and prenatal diagnosis in patient families, is required. The first part of the paper deals with general characteristics of lysosomal storage diseases and the most common diseases that are currently treatable in the Czech Republic (Gaucher's disease, Pompe disease, Fabry disease, Niemann–Pick disease, cholesterol ester storage disease). The second part of the paper deals with mucopolysaccharidoses, another group of rare lysosomal storage diseases.

Key words: lysosomal storage disease, diagnosis, enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy.

Pediatr. praxi 2013; 14(2): 99–103

Obecný úvod

Lysosomální onemocnění (lysosomal storage diseases; LSD) patří mezi dědičné poruchy metabolismu. Na klinické, enzymatické a molekulární úrovni bylo popsáno cca 60 různých lysosomálních poruch. Dědičnost je většinou autosomálně recesivní, výjimkou je Fabryho nemoc a mukopolysacharidóza typ II s dědičností gonozomálně recesivní. Jedná se o vzácná onemocnění vyskytující se panetnický, jejich sumární výskyt v naší populaci je odhadován na 1:8 200 živě narozených dětí (1).

Diagnostika

Etiologicky jsou LSD podmíněny deficitem enzymu – některé z kyselých hydroláz, které jsou situovány v lysosomech a umožňují postupné štěpení velkých komplexních molekul na molekuly jednodušší. Jedná se většinou o postupnou degradaci sfingolipidů, glykoproteinů či mukopolysacharidů z buněčných stěn

zanikajících buněk. Nedostatečné množství či nedostatečná aktivita lysosomálního enzymu způsobuje nahromadění nedegradovaného substrátu v lysosomech různých buněk.

Klinické příznaky závisejí na tom, který orgán je strádáním nejvíce postižen. Velice často nacházíme splenomegalii, hepatomegalii, strádání v kostní dřeni s následnými projevy trombocytopenie, anémie, leukopenie, ztenčení kortikální kosti s patologickými zlomeninami a předčasnými degenerativními změnami kloubů. Časté je postižení CNS, projevující se zpomalením či zástavou psychomotorického vývoje, regrese, sekundární epilepsií, sníženým intelektem (2). U řady strádavých onemocnění nacházíme typický fenotyp – kraniofaciální dysmorfii (mukopolysacharidóza [MPS]) typ I – gargolizmus), rtg změny na skeletu – dysostosis multiplex (MPS I), někdy lze určit správnou diagnózu podle typických kožních projevů (angiokeratomy u Fabryho nemoci) či očního nálezu (třešňová

skvrna na očním pozadí u Tay-Sachsovy nemoci, cornea verticillata u Fabryho nemoci, zákaly rohovky u pacientů s MPS I).

Na diagnózu LSD je nutno pomyslet při multisystémovém postižení, které má progresivní charakter. Pomoci může typická anamnéza (bolesti kostí, známky krvácivé diatéze), klinický nálezný (často hepatosplenomegalie, fenotyp), v laboratorii pak nálezný změn v krevním obraze (cytopenie), vakuoly v lymfocytech či vyšší hladiny biomarkerů – proteinů, jejichž hladina se zvyšuje při aktivaci makrofágového systému (nejznámější je zvýšená aktivita kyselých fosfatázy a chitotriosidázy v plazmě). Definitivní určení diagnózy je možné přímým průkazem snížené aktivity daného enzymu v izolovaných leukocytech periferní krve, ve fibroblastech, amniocytech či choriových klících. Důležité je potvrzení diagnózy na molekulárně-genetické úrovni, tedy nalezení patogenní mutace. Tyto dvě metody také umožňují prenatální diagnostiku při plánovaném rodičovství. Aktuální přehled všech

možných vyšetření je uveden na stránkách ÚDMP 1. LF UK a VFN, <http://udmp.lf1.cuni.cz>.

V poslední době je v ČR zaváděna screenin-
gová diagnostika umožňující stanovit aktivitu
enzymu v suché krevní kapce (rutinně zatím
u Pompeho a Fabryho nemoci). Zavedení ploš-
ného novorozeneckého screeningu střídavých
onemocnění zatím není v naší republice plá-
nováno.

Možnosti terapie

V současné době je možno léčit celou řadu
LSD. Zatím nejefektivnější se ukazuje tzv. ERT
(enzyme replacement therapy – enzymová
substituční terapie), kdy defektní či chybějící
enzym nahradíme rekombinantním enzymem
aplikovaným v intervalu 1–2 týdnů v krátkých
nitrožilních infuzích (3). Tato léčba je velmi účinná
u adultního (viscerálního) typu Gaucherovy
nemoci a u Fabryho nemoci. Efekt léčby byl
prokázán i u glykogenózy typ II (Pompeho
nemoc), MPS I (syndrom Hurler-Scheie, MPS
I-H/S), MPS typ II a typ VI. Limitací této léčby
je postižení CNS – velká proteinová molekula
enzymu neprojde přes hematoencefalickou ba-
riéru. Proto u klasické MPS I (syndrom Hurlerové,
MPS I-H) zahajujeme ERT ihned po stanovení
diagnózy, abychom předešli postižení skeletu
a myokardu, dále je indikována transplantace
kostní dřeně, která zabrání rozvoji změn v CNS
a zajistí další vlastní tvorbu enzymu. Ve stadiu
klinických studií je ERT u Niemann-Pickovy ne-
moci typ A, B, metachromatické leukodystrofie
a deficitu kyselých lipázy – Wolmanovy nemoci
a nemoci ze stádání esteru cholesterolu (CESD –
cholesterol ester storage disease).

Další možností léčby je tzv. substrát reduk-
ční terapie (SRT). Zde se snažíme snížit množství
substrátu, které má být zpracováno, a tím mini-
malizovat stádavé změny. Principem je blokáce
enzymu, který vytváří substrát, jehož degradace
je díky postižení minimální. Typickým příkla-
dem je SRT u Gaucherovy nemoci, kdy miglustat
blokuje UDP-glukóza-glukosyltransferázu a sni-
žuje tím celkové množství glukocerebrosidu.
Podobný mechanismus se uplatňuje i u léčby
Niemann-Pickovy nemoci typ C. Léčba na prin-
cipu SRT či malých molekul dále předpokládá
lepší ovlivnění kompartmentů, do nichž velká
molekula enzymu při ERT hůře proniká – tedy
skeletu a CNS.

Variantou substrát redukční terapie je tzv.
„gene expression-targeted therapy“, která je jedi-
nou dosud známou možností pro léčbu MPS III.
Po podání genisteinu dochází k inhibici syntézy
glykosaminoglykanů, následně k redukcí aku-

mulace glykosaminoglykanů, a tím i k redukcí
stádání. Genistein inhibuje aktivitu kináz recep-
toru epidermálního růstového faktoru, která je
nutná pro plnou expresi genů kódujících enzy-
my účastníci se syntézy glykosaminoglykanů.
Genistein je 3-hydroxyisoflavon, léčba je proto
označována jako „gene expression-targeted iso-
flavone therapy“ (GETIT).

Terapie chaperony (tzv. malými moleku-
lami) je ve stadiu klinických studií u Gaucherovy
a Fabryho nemoci. Vychází z předpokladu, že lze
zvýšit reziduální aktivitu daného enzymu.

Další možností léčby je transplantace kostní
dřeně, která je doporučeným postupem v kom-
binaci s ERT zatím pouze u MPS I. U jiných LSD
nebyl její efekt dostatečný.

Je zvažována možnost transplantace kme-
nových neuronálních buněk, ta je však stejně
jako genová terapie zatím pouze ve stadiu studií
na zvířatech.

V poslední době je intenzivně studováno
i vnitřní složení jednotlivých buněčných kom-
partmentů. Výhledově se zvažuje možnost te-
rapeutického ovlivnění řady LSD úpravou ho-
meostázy kalcia v endoplazmatickém retikulu
(Diltiazem) či přímo v lysosomech ovlivněním
kalciových kanálů (4).

Stručná charakteristika nejčastějších lysosomálních onemocnění, které je možno v ČR léčit (první část, tabulka 1)

Gaucherova nemoc

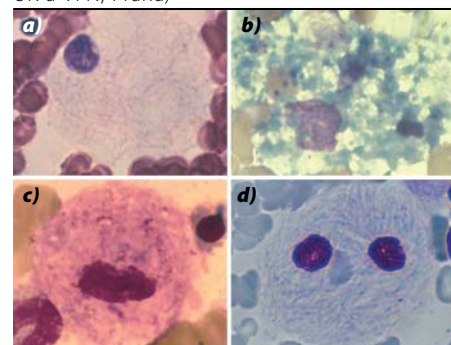
Všechny tři typy Gaucherovy nemoci
(GD typ 1, 2 a 3) jsou způsobeny poruchou glu-
kocerebrosidázy, která vede ke stádání gluco-
cerebrosidu především v makrofázích. V ČR je vý-
skyt GD 1:80 000 (1), dědičnost je autosomálně
recesivní. V ČR bylo diagnostikováno 54 pacientů
(GD1 – 46 pacientů, GD 2 a GD 3 – 8 pacientů).

Nejčastější **non-neuronopatická forma
GD typ 1** (typ adultní, viscerální) se manifes-
tuje v průběhu dětského věku a projevuje
se především výraznou splenomegalií a mír-
nější hepatomegalií (obrázek 1a) s progre-
dující trombocytopenií a anémií (rozvinout
se může i pancytopenie). Postižení kostí pů-
sobí bolesti v oblasti dolních končetin a zad.
Další komplikací u neléčených dětí bývá
porucha růstu a opožděný nástup puber-
ty. **Neuronopatická forma GD typ 2** začíná
v prvních měsících života neprospíváním,
hepatosplenomegalií, progredující spastic-
kou kvadruplegií s opistotonem a zástavou
psychomotorického vývoje. Nejméně častá

Obrázek 1a, b. Devatenáctiměsíční dívka s Gau-
cherovou nemocí typ I má a) významně zvětšené
bříško pro extrémní splenomegalií a mírnější
hepatomegalií, navíc má nápadně hubené kon-
četiny. b) Zmenšení objemu bříška při redukcí
hepatosplenomegalie po 15 měsících léčby



Obrazek 2. Cytologický obraz lysosomálního
stádání v makrofázích v nátěru kostní dřeně.
a) Pěnitá buňka (foam cell), b) makrofág s výz-
namným podílem ceroidu na lysosomálním stádání
(blíží se obrazu „sea blue histiocyte“), c) stádání
buňka Gaucherova typu, d) dvě Gaucherovy
buňky s charakteristickou striovanou cytoplaz-
mou (MUDr. Helena Hůlková, Ph.D., ÚDPM 1. LF
UK a VFN, Praha)



Tabulka 1. Základní klinické a laboratorní charakteristiky, možnosti léčby a odhadovaná cena léčby vybraných lysosomálních onemocnění

Onemocnění	Dědičnost	Enzym	Klinické projevy	Laboratorní ukazatele	Léčba	Cena/rok/10 kg	Cena/rok/60 kg
Fabryho nemoc	X-váz.	α -galaktosidáza	akroparestezie, angiokeratomy, postižení endotelu cév – ikty, KMP, CHRI, ↑ TK	proteinurie, cornea verticilata, lipidurie – obraz maltézského kříže	ERT – Fabrazyme® Replagal®	2,2 mil. Kč 1,2 mil. Kč [§]	4,4 mil. Kč 4,6 mil. Kč
Gaucherova nemoc	AR	glukocerebrosidáza	hepatosplenomegalie, krvácivá diatéze, bolesti kloubů a kostí	↓ Tr a Hb, ↑ACP ↑ chitotriosidáza	ERT – Cerezyme®; Vpriv® SRT – Zavesca®	1 mil. Kč 1 mil. Kč pro děti není indikace	5 mil. Kč 5 mil. Kč 2,4 mil. Kč
GSD typ II (Pompeho nemoc)	AR	α -1,4-glukosidáza	KMP, hypotonie, pletencová svalová slabost, makroglosie, hepatomegalie	↑ CK, JT, EMG – abnormity, sval – ↑ glykogen	ERT – Myozyme®	1,4 mil. Kč	8,3 mil. Kč
MPS I–H	AR	α -L-iduronidáza	PMR-regres, dysmorfie – gargoylismus, zákal rohovky, gibbus, drápanovitá ruka, KMP, hepatosplenomegalie	GAG v moči – DS a HS dysostosis multiplex	ERT – Aldurazyme® + transplantace kostní dřevě	1,6 mil. Kč	9,8 mil. Kč
MPS I–HS	AR	α -L-iduronidáza	zákal rohovky, postižení chlopní, hepatosplenomegalie	GAG v moči – DS a HS	ERT – Aldurazyme®	1,6 mil. Kč	9,8 mil. Kč
MPS II (m. Hunter)	X-váz.	iduronosulfát/sulfatáza	PMR-regres, dysmorfie, deformity kloubů, KMP, hepatosplenomegalie	GAG v moči – HS a DS dysostosis multiplex	ERT – Elaprase®	4,1 mil. Kč	20,5 mil. Kč
MPS III (m. Sanfillipo)	AR	typ A heparinsulfamidáza typ B α -N-acetyl-D-glukosaminidáza typ C acetyl-CoA: α -glukosaminid N-acetyltransferáza typ D N-acetylglukosamin-6-sulfátsulfatáza	po 1. roce života hyperaktivita, nekolid, porucha spánku, PMR-regres, postižení kostí a kloubů méně vyjádřené, hepatosplenomegalie, hypertrichóza	GAG v moči – HS dysostosis multiplex, vakuoly v lymfocytech, Adlerovy-Reilyho granule	SRT – Soyferm®	18,5 tis. Kč	106 tis. Kč
MPS VI (m. Maroteaux-Lamy)	AR	arylsulfatáza B	ve věku 2 let – opožděný růst, zákal rohovky, deformita hrudníku, gibbus, KMP, postižení chlopní, hepatomegalie	GAG v moči – DS a HS dysostosis multiplex	ERT – Naglazyme®	3,7 mil. Kč	22 mil. Kč
NPC	AR	porucha intracelulární esterifikace cholesterolu	hepatosplenomegalie, porucha vertikálního pohledu, ataxie, dystonie, gelastická kataplexie, změny chování, demence	pěnovité buňky v kostní dřevě (sea-blue histiocytes), někdy chitotriosidáza, filipínský test ve fibroblastech NPC-SI test	SRT – Zavesca®	1,6 mil. Kč	4,7 mil. Kč

ACP – tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza; AR – autosomálně recesivní dědičnost; CHRI – chronické selhání ledvin; CK – kreatininkáza; DS – dermatan sulfát; EMG – elektromyografie; ERT – enzymová substituční léčba; GAG – glykosaminoglykany; GSD – glykogenóza (glycogen storage disease); Hb – hemoglobin; HS – heparan sulfát; JT – jaterní testy; KMP – kardiomyopatie; MPS I–H – mukopolysacharidóza typ I, fenotyp Hurler; MPS I–HS – mukopolysacharidóza typ I, fenotyp Hurler-Scheie; NPC – Niemann-Pickova nemoc typ C; PMR – psychomotorická retardace; SRT – substrát-redukční léčba; TK – tlak krve; Tr – trombocyty; X-váz. – gonozomálně recesivní dědičnost.

§ Cena Replagalu je nižší, protože u dětí je možno přesněji nadávkovat dle hmotnosti – 0,2 mg/kg/2 týdny – dodávají se ampule á 3,5 ml (tj. 3,5 mg), zatímco u Fabrazymu je vždy jen velké balení – je nutno použít 1 ampuli á 35 mg. Velká část obsahu ampule zůstává nevyužita.

NPC-SI test – Niemann Pick C Suspicion Index – prediktivní rizikové skóre, pomáhá identifikovat susp. NPC pacienty – dostupné na www.npc-si.cz

je **intermediální forma GD typ 3**, která začíná jako typ 1, ale v průběhu onemocnění se přidružují i neurologické a oční komplikace, především porucha okohybných svalů.

Diagnostika je založena na klinickém podezření, nálezu trombocytopenie, elevaci aktivity kyselé fosfatázy a chitotriosidázy v plazmě. Sonograficky prokazujeme znám-

ky střádání ve slezině a játrech. V kostní dřevě jsou přítomny typické tzv. „Gaucherovy buňky“ s nadržaným tukovým substrátem (obrázek 2c, d). MRI končetin a páteře ukáže ztenčení kortikalis, známky střádání v kostní dřevě dlouhých kostí a obratlů. Další komplikací mohou být patologické fraktury dlouhých kostí či kompresivní fraktury obratlů. Diagnóza

je potvrzena na základě snížené aktivity glukocerebrosidázy v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech a na základě molekulární analýzy.

Léčba je možná pravidelnou substitucí rekombinantního enzymu (velagluceráza, imigluceráza, taligluceráza) formou nitrožilních infuzí v intervalu 2 týdnů. Při této léčbě dochází cca

do 6 měsíců k ústupu subjektivních obtíží a normalizaci hematologických parametrů, do 12 měsíců k významné redukci organomegalie (obrázek 1b), do 2–3 let k úpravě nálezu na skeletu. Neurologické příznaky nelze touto léčbou ovlivnit, protože enzym nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru. U některých dospělých pacientů s mírnějším průběhem onemocnění lze ERT nahradit substrát redukční terapií (SRT) – miglustat (5). V ČR je sledováno v současné době celkem 35 pacientů, 6 je neléčeno, 28 je podávána ERT, 1 pacientovi SRT.

Pompeho nemoc (glykogenóza typ II, GSD II)

Je způsobena poruchou lysosomální kyselé α -1,4-glukosidázy, která štěpí svalový glykogen. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt je 1 : 50 000, v ČR bylo diagnostikováno 26 pacientů (infantilní forma 6, juvenilní forma 9, adultní forma 11).

Podle klinických projevů a věku při rozvoji prvních příznaků rozlišujeme tzv. infantilní formu GSD II s těžkou povšechnou hypotonií v prvních měsících života („floppy baby“), postižením dýchacích svalů, rozvinutou hypertrofickou kardiomyopatií. Přítomná může být i makroglosie a hepatomegalie. Děti neprospívají, mají časté respirační infekce, trpí aspiracemi. Vývoj hrubé motoriky je významně opožděný. K úmrtí dochází většinou do 1 roku věku na kardiorepirační selhání. Adultní forma začíná mezi 2.–6. dekadou postižením skeletálních svalů (typické je pletencové postižení) včetně dýchacích svalů a bránice, progres je pomalá, myokard nebývá postižen (6). Bez léčby onemocnění progreduje až k imobilitě a respirační insuficienci.

Diagnostika je založena na klinickém podezření, zjišťujeme zvýšenou aktivitu kreatinkinázy a jaterních enzymů (ALT, AST). Hypoglykemie nepatří do obrazu GSD II. Svalová biopsie u juvenilních a adultních forem onemocnění nemusí prokázat akumulaci glykogenu. Klinicko-laboratorní podezření lze podpořit screeningovým vyšetřením enzymatické aktivity v suché kapce krve. Diagnózu lze potvrdit jak enzymatickým vyšetřením v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech, tak molekulárně-genetickým vyšetřením.

Léčba rekombinantně připravenou alfa-glukosidázou se podává v pravidelných intervalech intravenózně, ale účinná je jen u části pacientů (7). K symptomatické terapii patří často i podpůrná ventilace. V ČR je sledováno celkem 17 pacientů, 12 pacientům je podávána ERT. Efekt

léčby je závislý na včasném zahájení terapie, stupni a závažnosti postižení. Většinou pozorujeme zástavu progresu onemocnění, postupně navýšování svalové síly, ústup dušnosti, u dětí téměř normální motorický vývoj, jsou kardiálně kompenzovány.

Fabryho nemoc

Je způsobena poruchou lysosomální – galaktosidázy s následnou akumulací neutrálních glykosfingolipidů a štěpných produktů alfa-galaktosylu (GB_3 – globotriaosylceramid) v buňkách různých orgánů a tkání (ledviny – postižení glomerulů, tubulů, myokard, srdeční chlopně, ganglia zadních rohů míšních, autonomní nervový systém, endotel, hladké svalstvo cév). Dědičnost je vázaná na chromozom X (gonozomálně recesivní). V ČR je výskyt udáván na 1 : 99 000 narozených mužů, zatím bylo diagnostikováno více než 50 pacientů. Postiženi však mohou být i ženy přenašečky (diagnostikováno více než 80 pacientek). Fabryho nemoc je onemocnění s pomalou progresí bez infaustních fatálních forem.

Typickým projevem v dětství je krutá bolest akrálních částí těla (plosky, dlaně), akroparestzie jsou provokovány teplotou či fyzickou aktivitou. Nemocní špatně snášejí teplo, je snížené pocení. Později se mohou objevit angiokeratomy na kůži, postižení rohovky – cornea verticillata, postižení GIT – bolesti břicha, průjem. Často jsou pozorovány bolesti hlavy, tinnitus, vertigo, deprese, únava. V adolescenci či počínající dospělosti se objevují známky postižení ledvin a myokardu, onemocnění je progresivní, zkracuje dobu dožití. Terminální komplikací bývá renální insuficience, infarkt myokardu, iktus, ev. multiorgánové selhání.

Diagnostika je založena na klinickém podezření. Klinicko-laboratorní podezření u hemizygotních mužů lze podpořit screeningovým vyšetřením enzymatické aktivity v suché kapce krve. Diagnózu Fabryho nemoci následně potvrdíme stanovením aktivity α -galaktosidázy v plazmě, izolovaných leukocytech z periferní krve a fibroblastech. Velmi přínosná je i analýza močových lipidů, vzhledem k tomu, že ledvinné glomeruly i tubuly jsou postiženy strádáním. Toto vyšetření je symbolicky nazýváno „chemickou biopsií ledvin“. Definitivní průkaz diagnózy Fabryho nemoci je možný až průkazem přítomnosti specifické rodinné mutace na příslušném genu.

K dispozici je léčba rekombinantní agalsidázou alfa a agalsidázou beta formou nitrožilních infuzí každé 2 týdny. K symptomatické terapii pa-

tří hemodialýza či transplantace ledviny. V ČR je sledováno 110 dospělých pacientů, z toho 42 je léčeno (ERT), a 4 dětské pacienty, z toho 2 léčeni. Efektem léčby je zmírnění až ústup subjektivních obtíží, příznivé ovlivnění renálního postižení, kardiomyopatie, sporný je vliv na CNS komplikace.

Niemann-Pickova nemoc typ C (NPC, subtyp 1, 2)

NPC je lysosomální onemocnění, které je způsobeno poruchou nitrobuněčného transportu cholesterolu. Neesterifikovaný cholesterol se hromadí v lysosomech. Dědičnost je autosomálně recesivní. Výskyt v ČR je 1 : 100 000 (1), dosud u nás bylo diagnostikováno 60 pacientů. Druhá forma onemocnění, NPC2, je velmi vzácná.

Klinické příznaky začínají u 50 % pacientů v novorozeneckém a kojeneckém věku cholestatickou hepatopatií a hepatosplenomegalií, která ve většině případů ustoupí během několika měsíců. Možný je i nálezk izolované splenomegalie, který může o několik let předcházet rozvoji dalších příznaků, projevujících se většinou mezi 3.–13. rokem života. Objevuje se změna chování, porucha pohledu vzhůru (vertikální zevní oftalmoplegie) a nápadná nemotornost, progreduje ataxe, dysartrie, extrapyramidová symptomatologie (dystonie) a demence. Charakteristickým příznakem je gelastická kataplexie – náhlá ztráta svalového tonu vyvolaná emocí, nemusí být však přítomna u všech pacientů s diagnózou NPC. V dospělosti může být jediným symptomem psychiatrické postižení – schizofrenie, bipolární poruchy, deprese.

Někdy je patrná mírně zvýšená aktivita chitotriosidázy v plazmě. V punktu kostní dřeně nacházíme charakteristické „sea-blue“ histiocyty (obrázek 2a, b). Diagnózu potvrdí s konečnou platností až molekulární analýza. Stanovení NPC diagnózy je obtížné, proto bylo mezinárodní expertní skupinou vytvořeno indikační schéma, které pomáhá predikovat míru pravděpodobnosti NPC diagnózy. Schéma je dostupné na www.npc-si.cz.

V léčbě je metodou volby substrát-redukční terapie (miglustat). V ČR je sledováno 14 pacientů s NPC, z toho je 12 léčeno SRT. U některých léčených pacientů bylo pozorováno zlepšení celkového stavu, zmenšení frekvence epileptických záchvatů, zástava regrese vývoje, zlepšení polykání. Někteří pacienti však léčbu netolerují, což se projevuje GIT příznaky (průjem, bolesti břicha), u některých pokračuje progres obtíží i přes terapii (vliv má stadium nemoci a stupeň postižení v době zahájení léčby).

Wolmanova nemoc a nemoc ze střádání esterů cholesterolu (CESD)

Obě onemocnění, Wolmanova nemoc i nemoc ze střádání esterů cholesterolu (CESD), jsou způsobené poruchou lysosomální kyselé lipázy, která štěpí LDL derivovaný ester cholesterolu na neesterifikovaný cholesterol. Přitom neesterifikovaný cholesterol má významnou roli v řízení endogenní syntézy cholesterolu. V ČR je výskyt 1:350 000 (1), dědičnost je autosomálně recesivní. V ČR bylo diagnostikováno 20 pacientů.

Wolmanova nemoc je závažné onemocnění, které začíná v prvním roce života neprospíváním, hepatosplenomegalií, enteropatií s průjmy a steatoreou a rychle progredujícím selháním jater. Postižené děti mívají kalcifikace v nadledvinách. CESD, mírnější forma onemocnění, se projevuje až v předškolním a školním věku hepatosplenomegalií, hepatopatií a hypercholesterolemií, která v průběhu dospívání stoupá nad 8–10 mmol/l. V dospělosti se rozvíjí jaterní fibróza až cirhóza a předčasná ateroskleróza.

Diagnózu lze potvrdit enzymatickým vyšetřením v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech.

Léčba intravenózní aplikací rekombinantního enzymu ve dvoutýdenním intervalu probíhá zatím formou klinické studie. V ČR je sledováno 6 pacientů, 1 je léčen v rámci klinické studie, dalších 5 pacientů bude do studie zařazeno.

Práce byla podpořena výzkumným projektem RVO-VFN 64165/2012 a grantem IGA NT 14156/3.

Literatura

1. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic. Comparison with data in different populations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33: 387–396.
2. Jardim LB, Vilanueva MM, de Souza CFM, et al. Clinical aspects of neuronopathic lysosomal disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33(4): 315–329.
3. Schiffmann R. Therapeutic approaches for neuronopathic lysosomal storage disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33(4): 373–379.
4. Rigat B, Mahuran D. Diltiazem, a L-type Ca²⁺ channel blockers, also acts as a pharmacological chaperone in Gaucher patient cells. *Mol Genet Metab.* 2009; 96(4): 225–232.

5. Weinreb NJ. Advances in Gaucher Disease: Therapeutic Goals and Evaluation and Monitoring Guidelines. *Semin Hematol.* 2004; 41(4 Suppl 5): 1–3.

6. Beek NA, Hagemans MLC, Reuser AJJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19: 113–117.

7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early Treatment With Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival Of Infants With Pompe Disease. *Pediatr Res.* 2009; 66(3): 329–335.

Dokončení v příštím čísle

Článek doručen redakci: 26. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2013

MUDr. Věra Malinová

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze
Ke Karlovu 2, 128 08, Praha 2
malinovav@seznam.cz

