

# **LYSOZOMÁLNÍ STRÁDAVÁ ONEMOCNĚNÍ**

**Možnosti diagnostiky a terapie**

**V. Malinová**

# Lysosomální střádavá onemocnění

- Cca 70 dg. , incidence celkem 1:7 000
- Výskyt panethnicky, častější v uzavřených populacích
- Vrozená, dědičně podmíněná (AR, min. GR)
- Porucha štěpení složitých sloučenin
- ↓ aktivity lysozomálního enzymu, transportních bílkovin, aktivátorů

# ETIOPATOGENEZE

## MECHANISTICKÁ TEORIE

Nahromadění nedegradovaného substrátu v lysozomu, interferuje s funkcí buňky

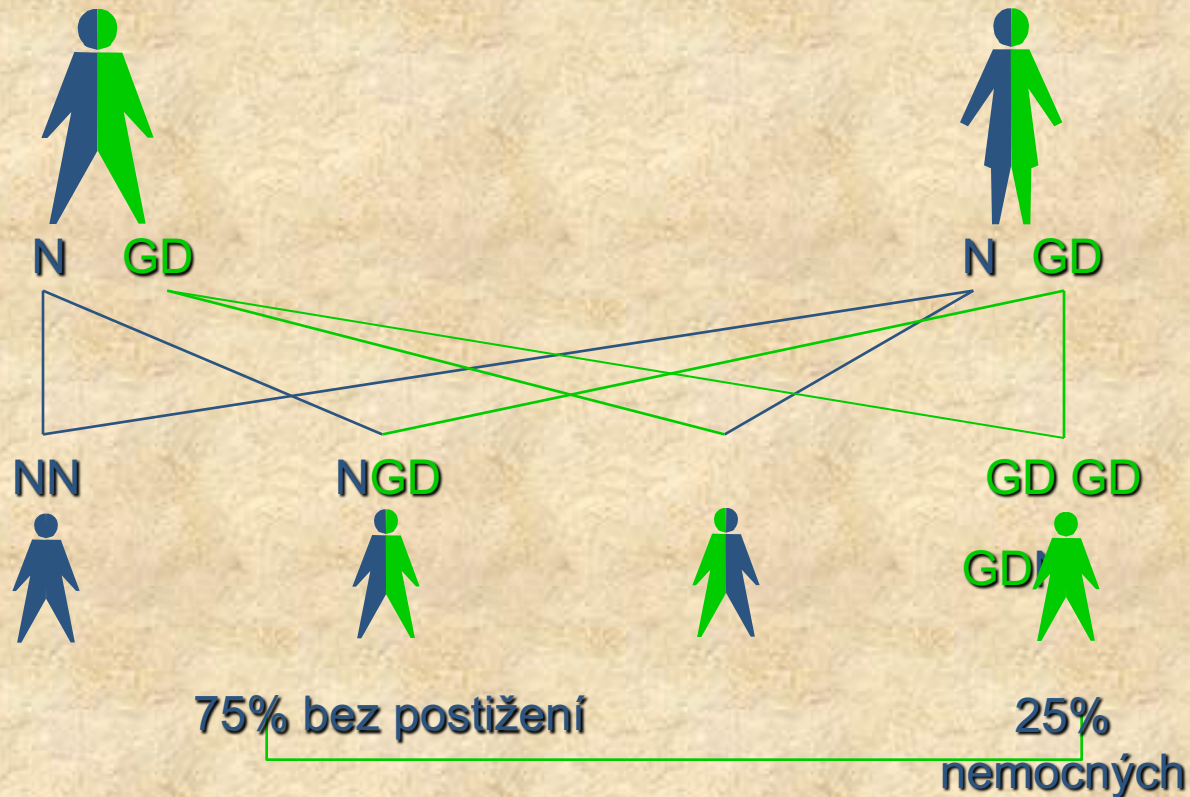
## RETENCE ENZYMU V GER

ERAD – toxické působení – membránový potenciál, iontové kanály, eflux  $\text{Ca}^{2+}$  do cytosolu, signální proteiny, cytokiny, mitochondrie, volné kyslíkové radikály, apoptosa

# Genetické vlivy — AR dědičnost

otec - přenašeč

matka - přenašečka



N = normální gen

GD = Gaucher disease gene

# Obecné vlastnosti strádavých onemocnění

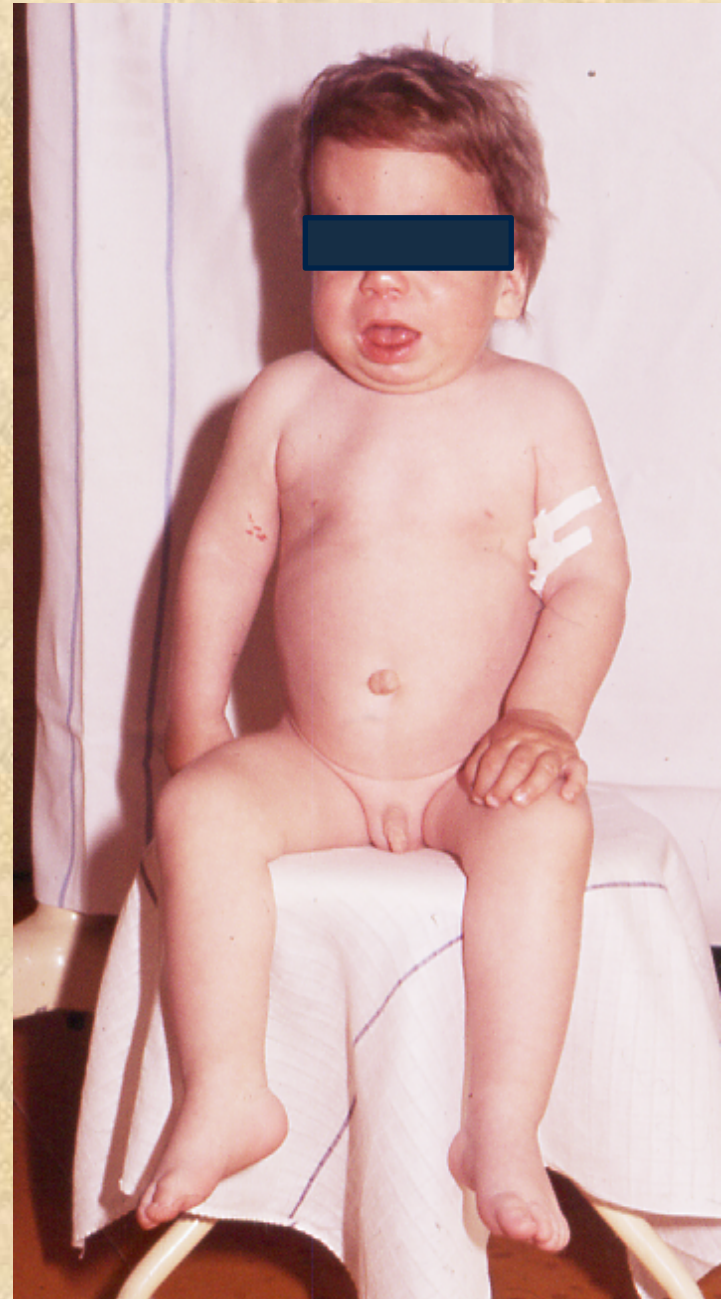
- Multisystémové, progresivní postižení
- První příznaky v kterémkoli věku – čím dříve, tím závažnější průběh
- Mohou postihnout kterýkoli orgán – nejčastěji metabolicky aktivní – játra, svaly, srdce, CNS

# OBTÍŽE PŘI STANOVENÍ DG.

- Variabilita příznaků v různém věku
- Postižení různých systémů -odborné ambulance – chybí komplexní pohled
- Příznaky podobné jiným – častějším onemocněním (MPS – JRA, NPC – autismus, ADHD, schizofrenie)
- Dr. Google – rodiče si sami stanoví dg.

# MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY

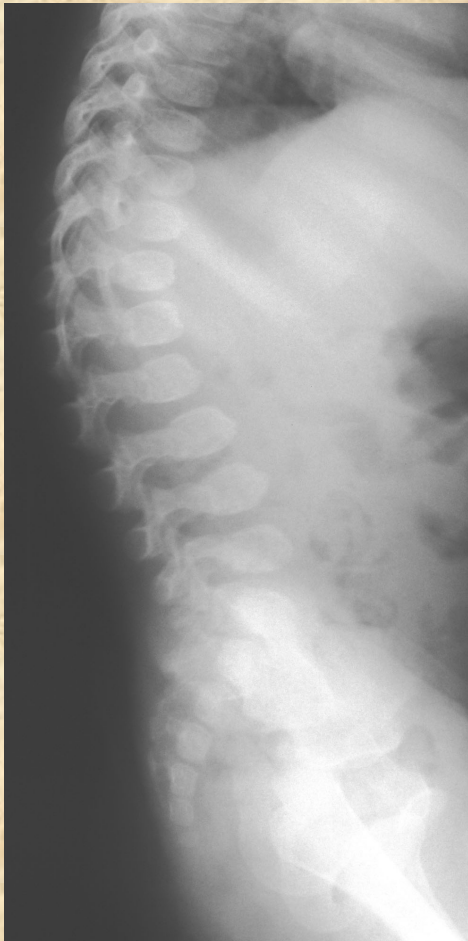
TYPICKÝ FENOTYP - MPS



# MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY

**MPS** – skelet. změny,

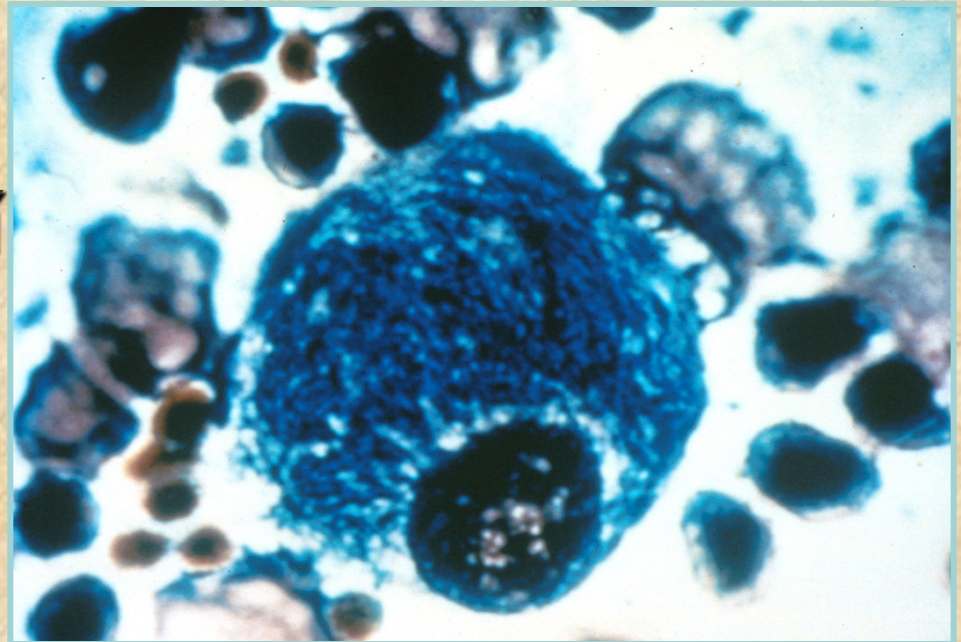
zákal rohovky





# Diagnostika LSD – přímá diagnostika - specifická vyš.

- Aktivita enzymu v izolovaných leukocytech periferní krve (fibroblasty, b. chor. klků..)
- Potvrzení specifické mutace – DNA vyš.
- Suchá krevní kapka



# Možnosti terapie - ERT

## Bezpečnost a efektivita

- Efektivita při doporučeném dávkování a doporučené frekvenci dávek
- Minimální nežádoucí účinky
- Možnost podání i v průběhu gravidity a laktace
- N – ne do CNS, i.v. aplikace, cena

# Substrát redukční terapie

## Výhody:

- malá molekula – průnik do CNS, kostí
- p.o. aplikace, cena (*XERT*)

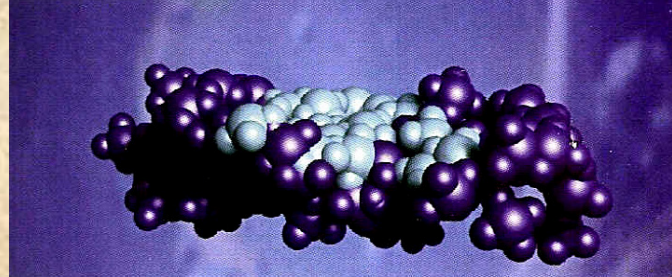
## Nevýhody - nežádoucí účinky :

- GIT – průjmy
- Polyneuropatie, mnestické poruchy
- Vliv na spermatogenesi, KI v graviditě

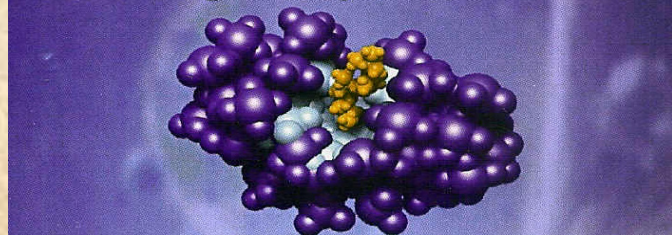
# Farmakologické chaperony

- Malé molekuly, selektivní vazba na defektní protein
- Oprava trojrozměrné struktury – stabilizace
- Možný transport z ER do cílové destinace
- Po dosažení cíle (LYSOZOM) – uvolnění chaperonu z vazby

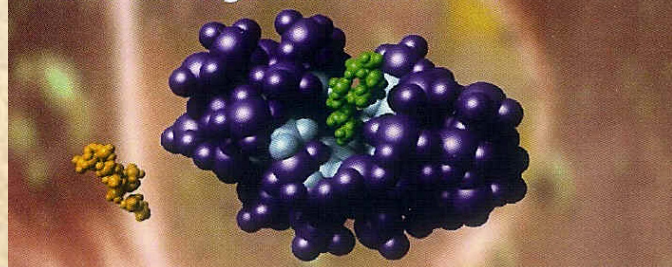
Misfolded Protein Inside the Endoplasmic Reticulum



Properly Folded Protein Bound to a Pharmacological Chaperone



Properly Folded Protein Performing Its Normal Biological Function



# Možnosti terapie

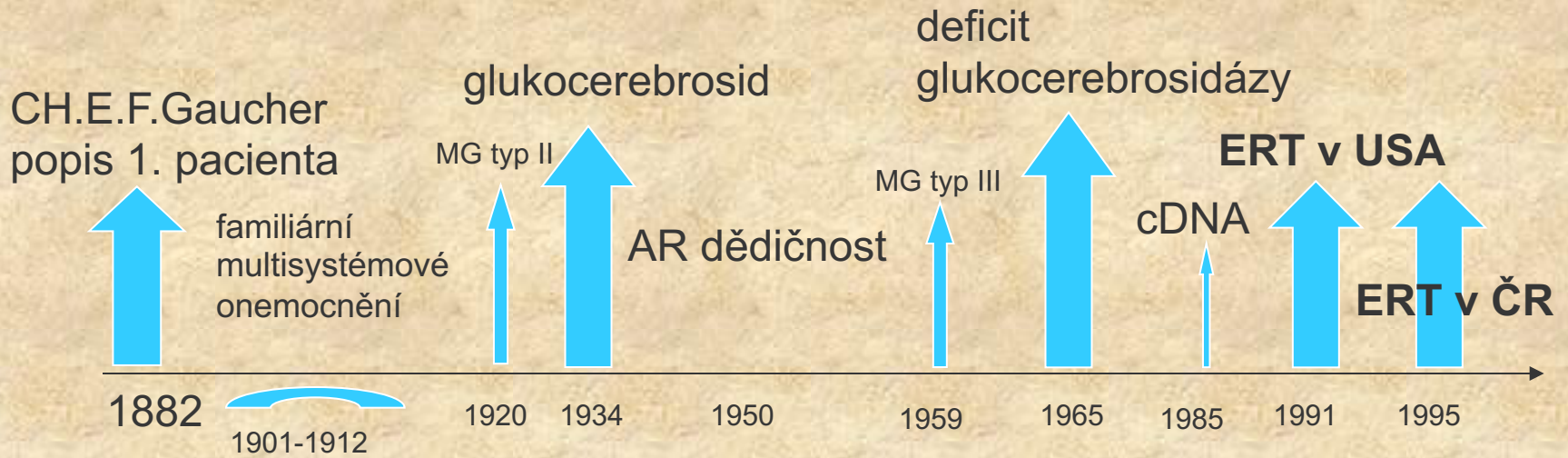
- Transplantace kostní dřeně
- Genová terapie
- Transplantace kmenové buňky
- Prenatální diagnostika

# **MORBUS GAUCHER**

# Co je to m. Gaucher ?

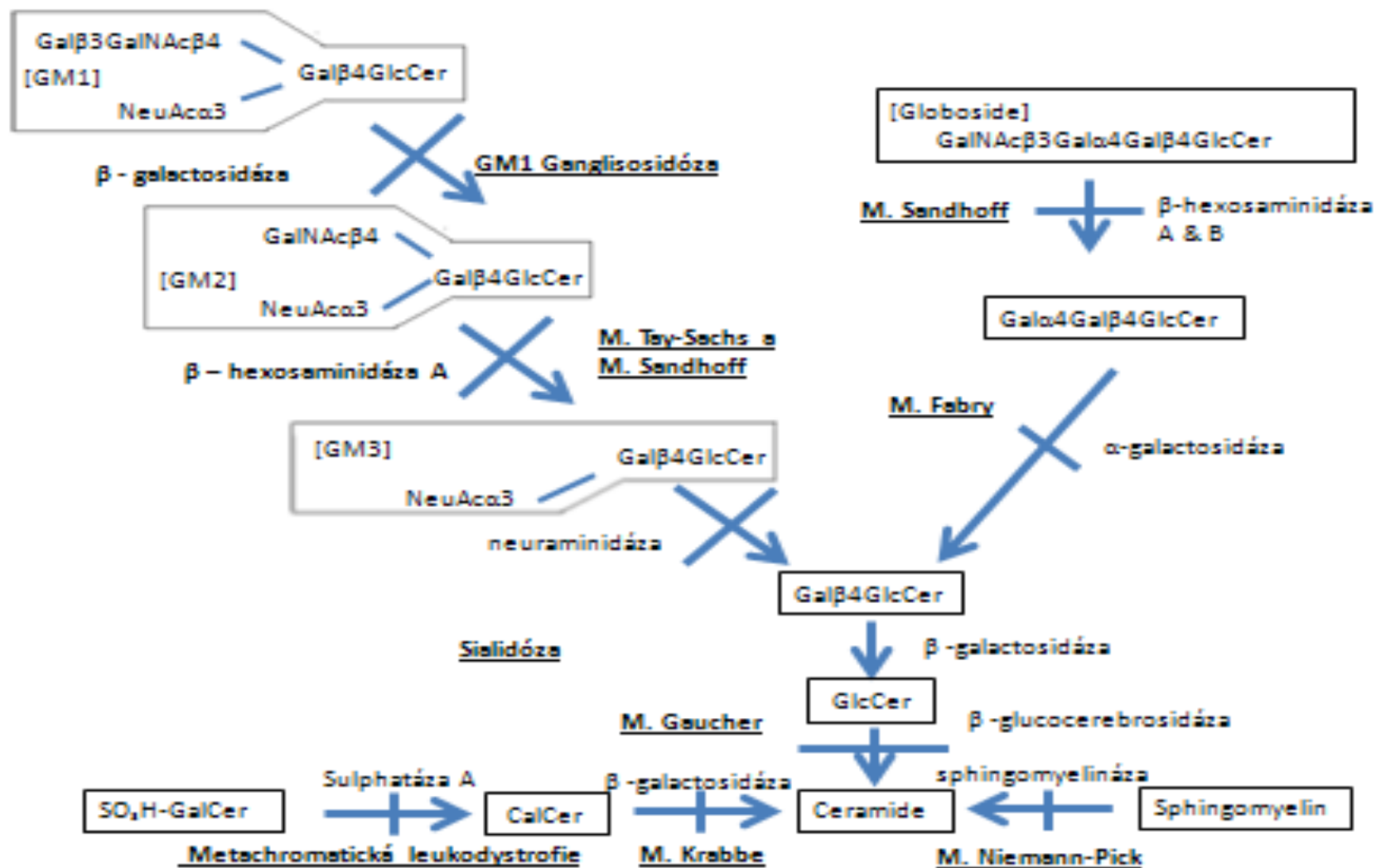
- Výskyt 1: 60 000 (ČR 1:80 000)
- Multisystémové onemocnění:
- Progresivní charakter
- AR dědičnost
- Lysozomální střádání glukocerebrosidu
- Deficit lysoz. enzymu glukocerebrosidázy
- Gen na 1 chromozomu - téměř 400 mutací

# Vývoj poznatků o m. Gaucher

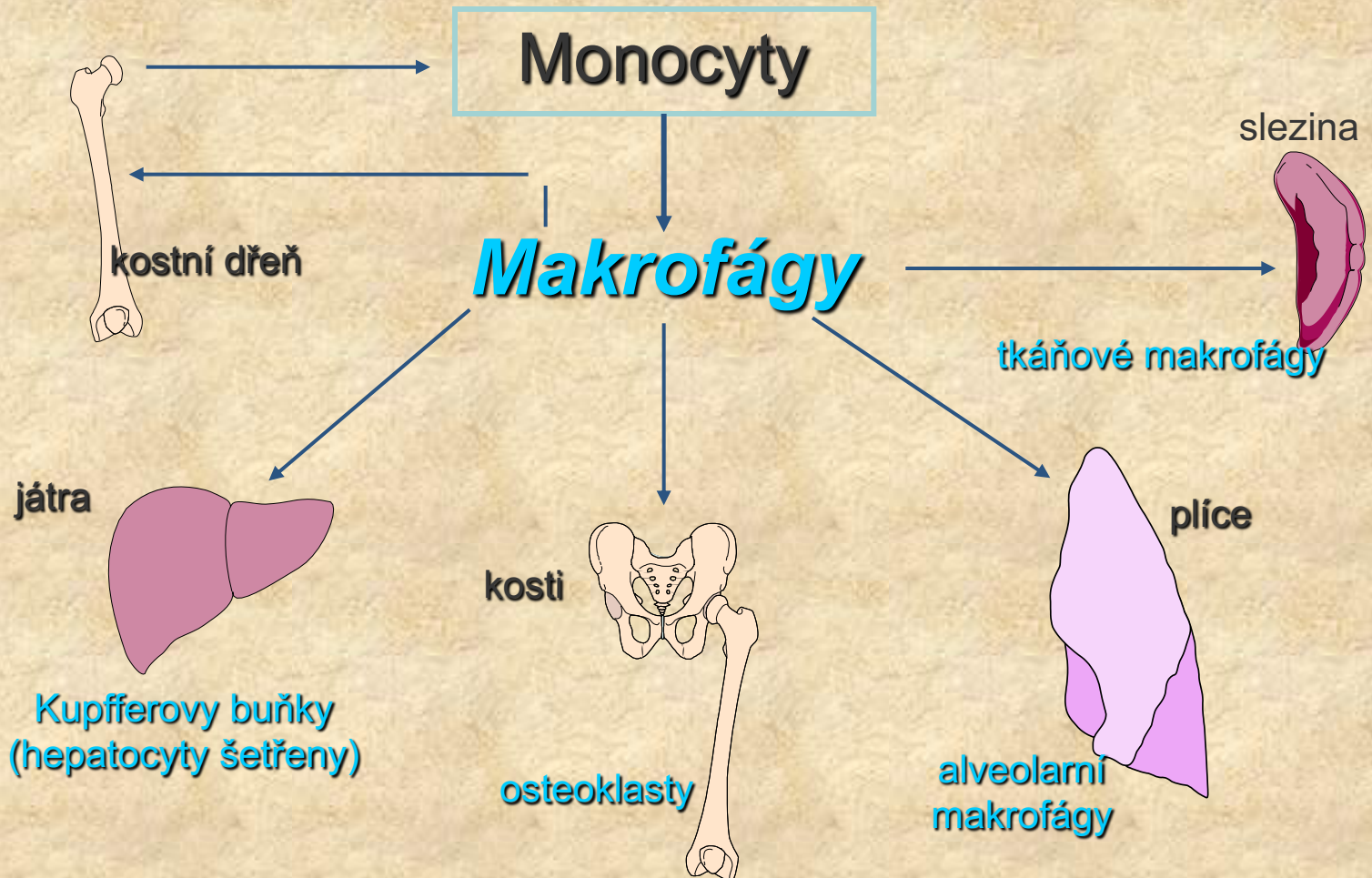




# Schema katabolismu glykosfingolipidů



# Patofyziologie Gaucherovy choroby



# Gaucherova choroba -Typ 1

**Splenomegalie**

**Hepatomegalie**

**Známky krvácivé diathesy**



**Postižení skeletu**



**Normální fenotyp**

**Normální intelekt**

# Gaucherova choroba typu 2

- První příznaky po nar.
- Úmrtí do 2 let
- Visceromegalie
- Strabismus, křeče
- Retroflexe krku
- Kachexie
- Kožní změny - ichtyosa



# Gaucherova choroba typu 3

- První projevy v časném dětství, těžký průběh
- Excesivní hepatosplenomegalie
- Progresivní vývojové opožďování
- Epilepsie
- Deformita hrudníku - gibus



# S čím přichází pacient s potenciální dg. MG do ordinace ?

- Snadná tvorba modřin, krvácení z nosu, petechie, krvácení po extrakci zubu, prolongovaná menstruace
- Únava – anemie
- Bolesti kloubů, páteře, kostí, fraktury (páteř – kompresivní), předčasná arthrosa
- Bolesti břicha - hepatosplenomegalie

# Diagnostika m. Gaucher – děti X dospělí

## Děti:

- menší vzrůst, hmotnost, opožděný nástup puberty
- Příznaky jednoznačněji vyjádřeny, trvalá progrese, rychlejší průběh – snadnější dg.

## Dospělí:

- Plíživější průběh
- Vliv rozvoje dalších onemocnění v závislosti na věku – DM, hypertenze...
- Vliv dlouhodobé medikace pro jiná onemocnění
- Obtížnější diagnostika

# Fyzikální vyšetření

- Znamky krvácivé diathesy
- Splenomegalie
- Hepatomegalie
- **Není** faciální dysmorfie
- **Není** porucha intelektu

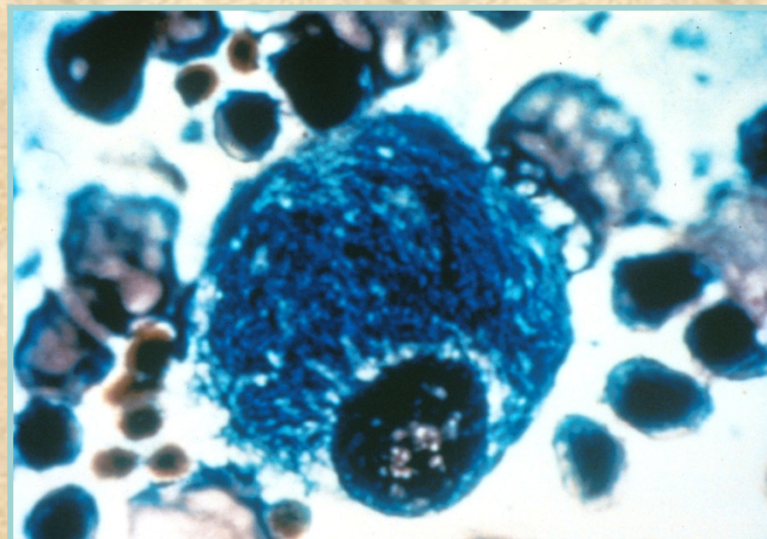


# Laboratorní nálezy

- **Trombocytopenie**
- **Anemie, leukopenie**
- **Prodl. APTT, vys. D-dimery**
- **Hyper Ig**
- **Biomarkery** – chitotriosidáza, ACP, ACE, ferritin

# Laboratorní nálezy

- Gaucherovy buňky v kostní dřeni, jat. biopsii
- **Specifické pro diagnosu**
  - Deficit enzymu
  - Analýza mutace



# Diagnostika - zobrazovací metody



Fraktura humeru



Časná nekroza hlavice femoru

# Diagnostika – zobrazovací metody

- Erlenmayer flask deformity u m. Gaucher
- Nahromadění G. buněk - remodelace



# Diagnostika - zobrazovací metody

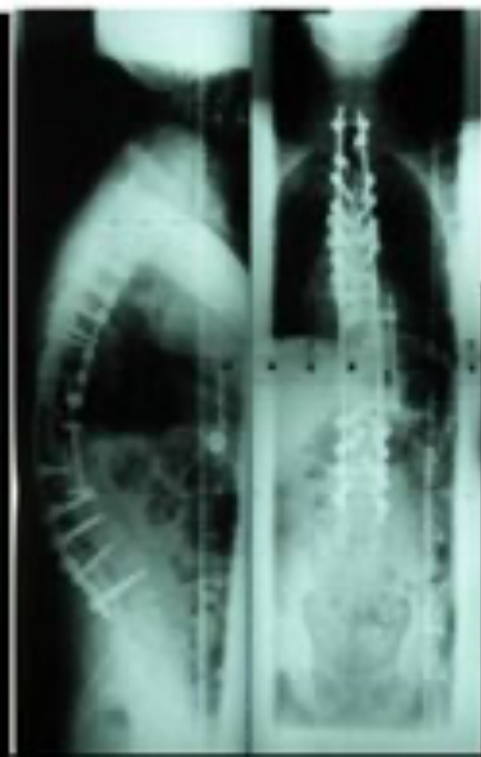
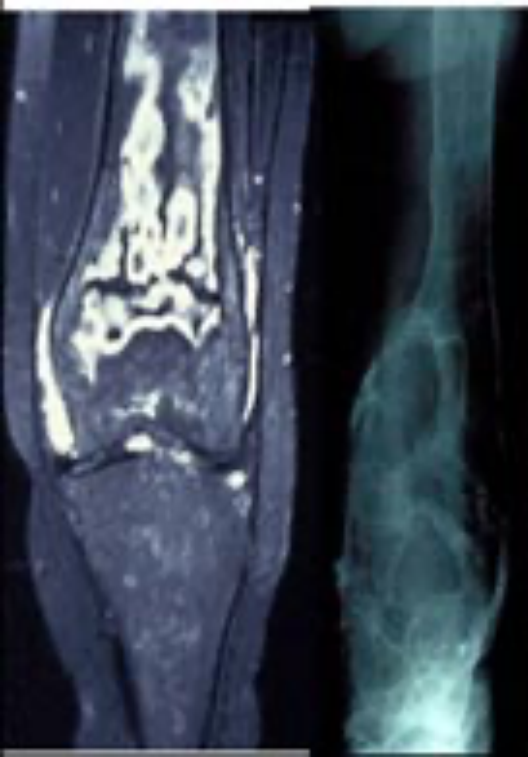
Femur: RTG abnormality

Sklerotická oblast

Lytická léze



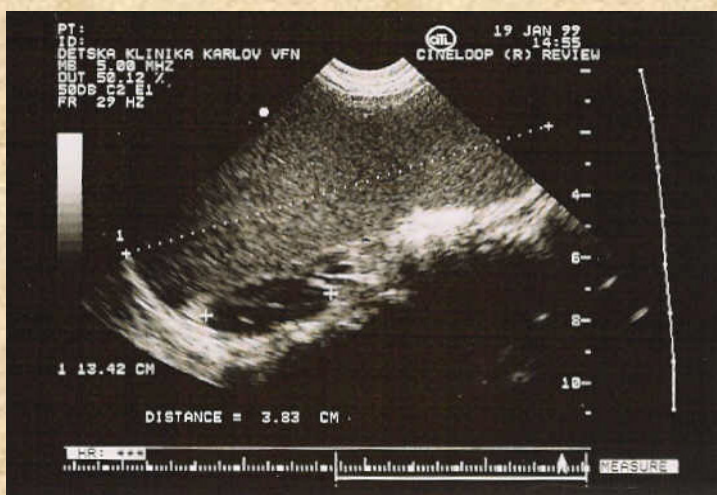
# Late sequelae of untreated Gaucher disease



# Gaucherova choroba: Diferenciální diagnostika

- Lymfom
- Leukemie
- Krvácivé choroby
- Osteomyelitis
- Legg-Calvé-Perthes

# Efekt ERT – 1 rok terapie





# M.Gaucher – port. hypertenze, infarkt sleziny



# Žena 61 let (BK)

Sepse

*UPT – zdrav. důvody*

Sepse

Bakt. Endokarditis

Pyelonefritis

Totální endoprotéza P kyč.

Komplikovaná fraktura PDK

**ERT 70j**

Spála

Neprospívání

Menší vzrůst

Bolesti kostí

Splenomegalie – k. dřeň

Str. b. - **splenektomie**

Fraktura  
bérce l. sin.

Fraktura  
bérce l. dx.

Kostní krize,  
*porod* ♂

*UPT*

*SP. AB*

*Porod* ♂

**ERT 35j/kg/2T**

3 roky

10 roků

17 roků

19 roků

20 roků

21 roků

23 roků

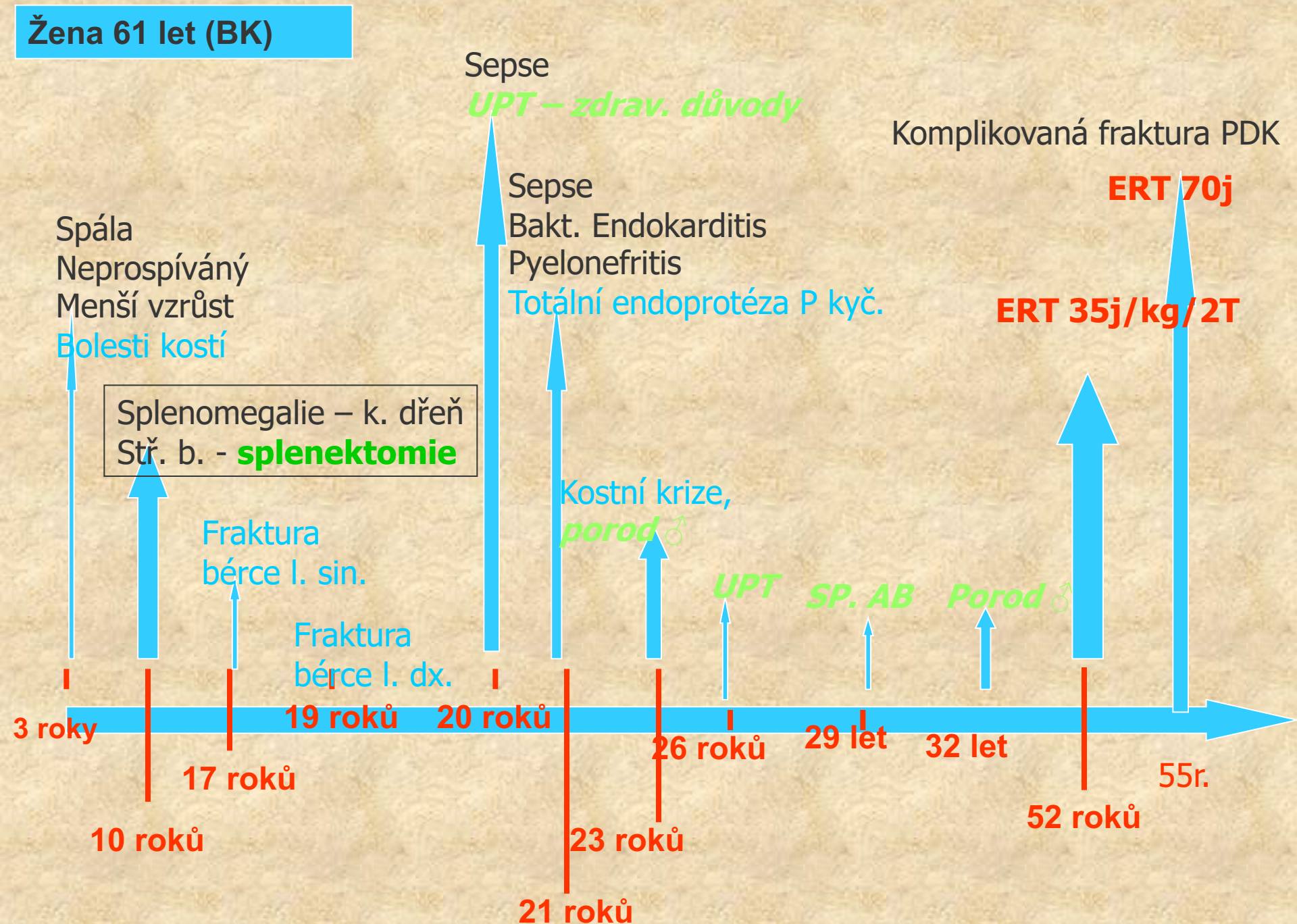
26 roků

29 let

32 let

52 roků

55r.



# Laboratorní nálezy –

kasuistika I – žena 61 let – ERT 9 r.

Leukocyty –  $\beta$ -glukosidáza 1,27 nmol/mg/h (n 7,5-13)

Genotyp: N370S / R163X

	Před terapií	Nyní
Hb	116 g/l	140 g/l
PLT	234 x 10 <sup>9</sup> /l	350 x 10 <sup>9</sup> /l
Chitotriosidáza (n 4-195)	9 804 nmol/ml/h	430 nmol/ml/h
ACP	138 nkat/l	40 nkat/l
ACE	81 U/l	39 U/l
D-dimery	1 359 ug/l	381 ug/l
ferritin	>2000 ug/l	479 ug/l

Osteopenie (DEXA) – terapie bisfosfonáty, Ca, D vit.

# Chlapec 22 let (DM)



Bol. pr. kolene – úraz ? - fotbal  
Osteomyelitis pr. femoru – Neloren,  
Oper. revize - Garamycin i.o.

## KOSTNÍ KRIZE ???!!

Febrilie, sept. stav, vys. CRP  
Anemie, trombocytopenie  
k. dřeň – střádávě b.

Hepatosplenomegalie  
Anemie  
Trombocytopenie

Bolesti pr. kolene

Coxitis l. dx.  
Pat. signál -  
MRI

Fraktura  
l. předloktí

**ERT 57j/kg/2T**

3 roky

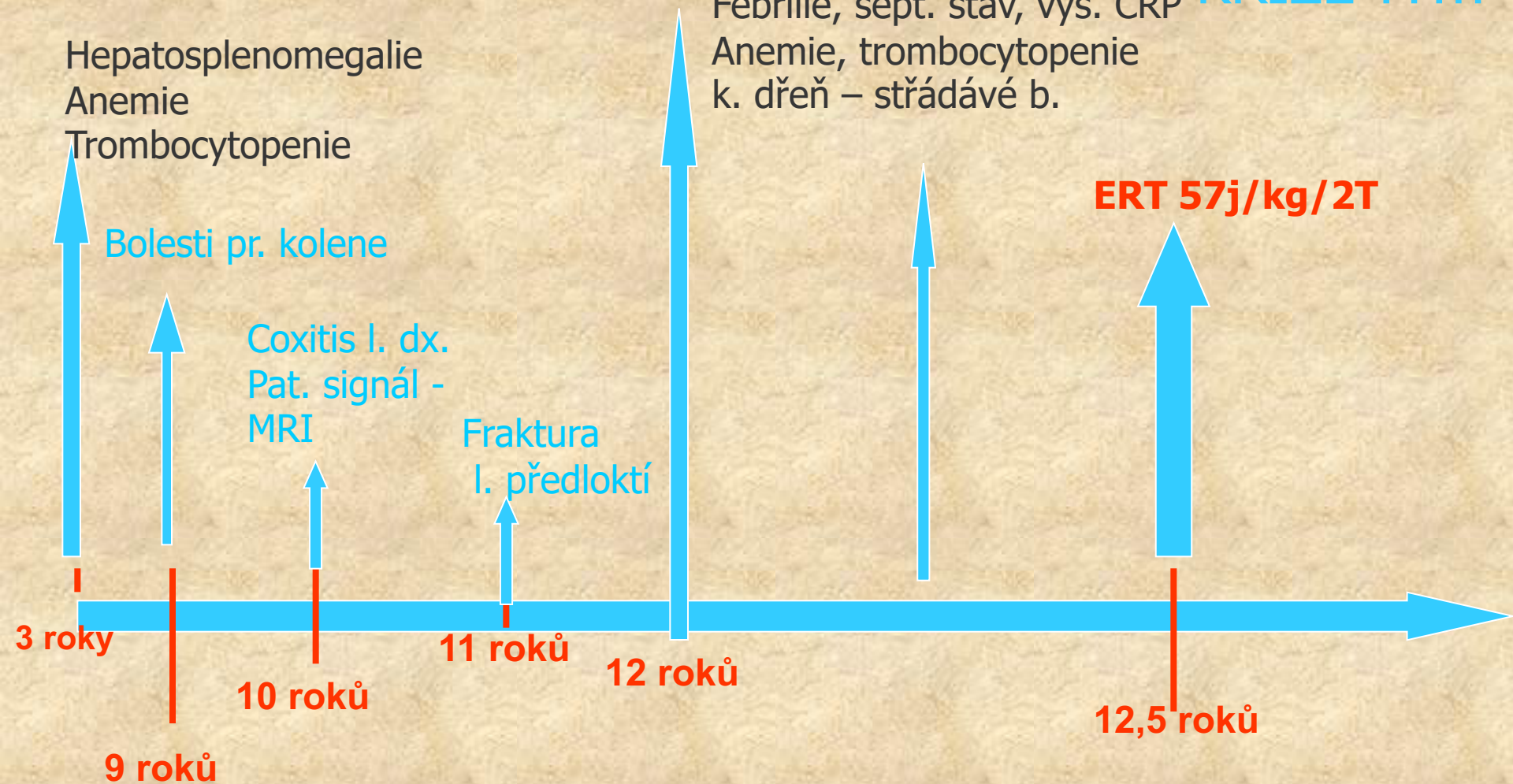
9 roků

10 roků

11 roků

12 roků

12,5 roků



# Laboratorní nálezy –

kasuistika II – chlapec 22let, ERT 12 r.

Leukocyty –  $\beta$ -glukosidáza 1,62 nmol/mg/h (n 7,5-13)

Genotyp: N370S / IVS 2+1 G>A

	Před terapií	Nyní
Hb	99 g/l	146 g/l
PLT	125 x 10 <sup>9</sup> /l	181 x 10 <sup>9</sup> /l
Chitotriosidáza (n 4-195)	12 446 nmol/ml/h	1328 nmol/ml/h
ACP	243 nkat/l	40 nkat/l
ACE	214 U/l	37 U/l
D-dimery	>1000 ug/l	71 ug/l
ferritin	199 ug/l	59 ug/l
objem sleziny	839 ccm	282 ccm

# Klinický efekt ERT

2-letá dívka léčbou a  
15 měsíců po  
zahájení ERT.



Před léčbou

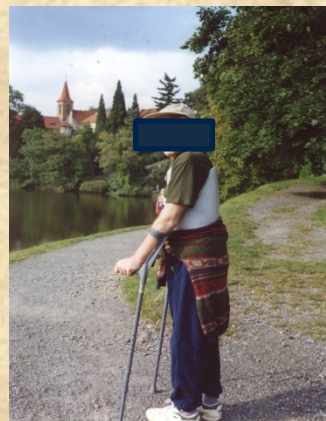


15 měs. na léčbě

# Efekt ERT u LSD



# Efekt ERT u MG





# Efekt ERT u LSD





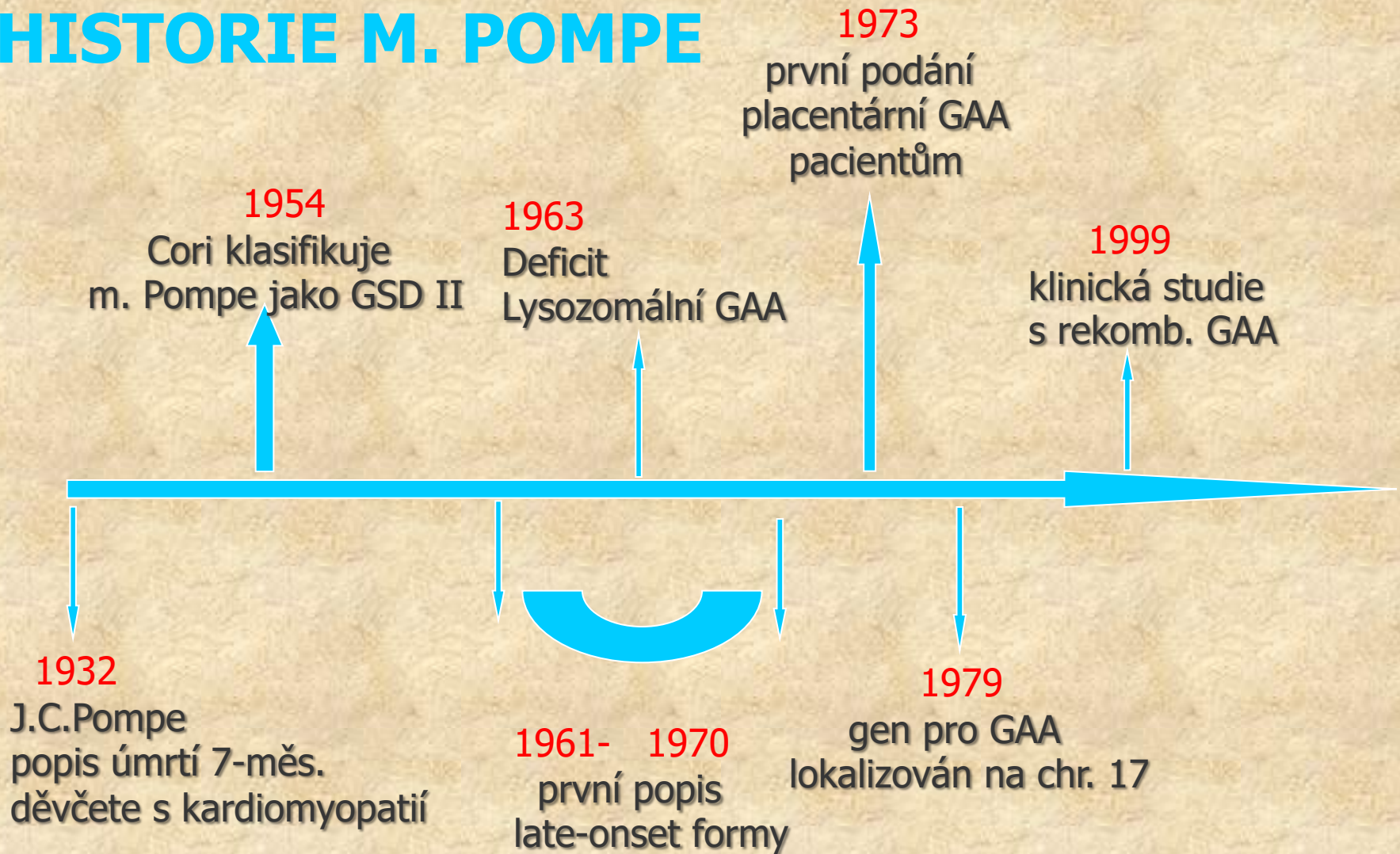
# **MORBUS POMPE**

**Možnosti diagnostiky a terapie**

# M.POMPE – základní fakta

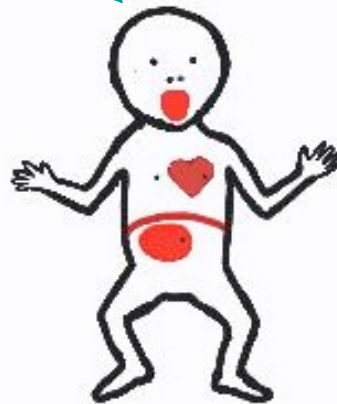
- řazena k LSD
- první popis – 1932 – holandský patolog J.C. Pompe – idiopatická kardiomegalie 7-měs. ♀ – glykogen ve všech tkáních
- AR dědičnost
- výskyt – Evropa 1:100 000  
Čína, Thajvan 1: 50 000 (až 1% nosiči)

# HISTORIE M. POMPE

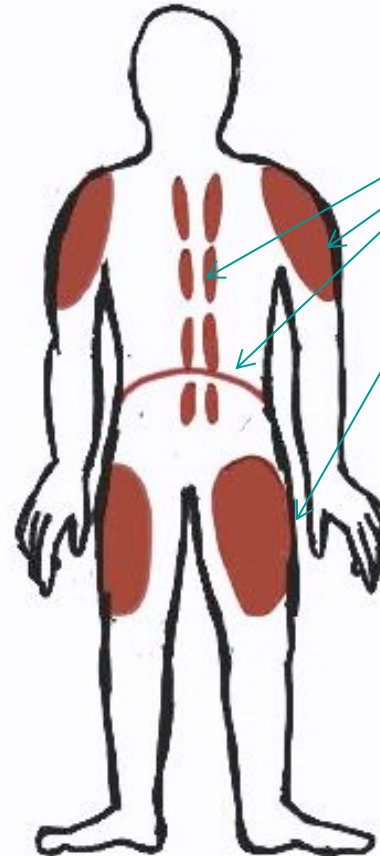


# Rozdíly v klinické symptomatologii u dětí a dospělých

Povšechná svalová slabost plus



Pouze svalové postižení



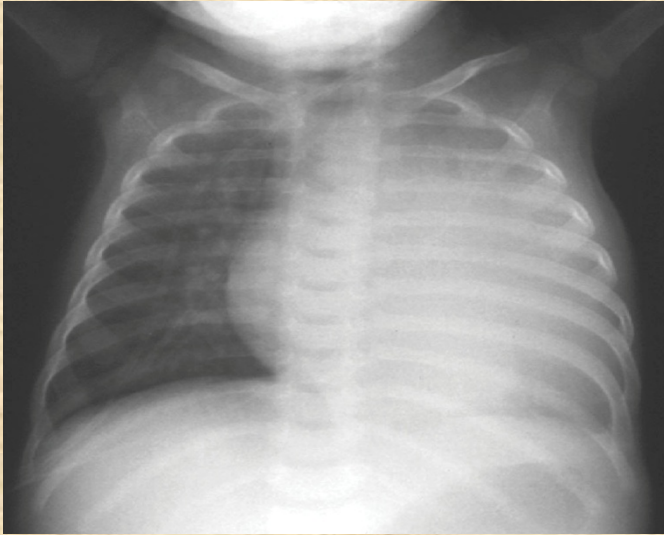
# GSD II - klinika

## INFANTILE ONSET

- zač. v prvních měsících života
- hypotonie, sval. slabost – floppy baby
- problémy s krměním
- GER, aspirace
- problémy s dýcháním
- resp. infekce

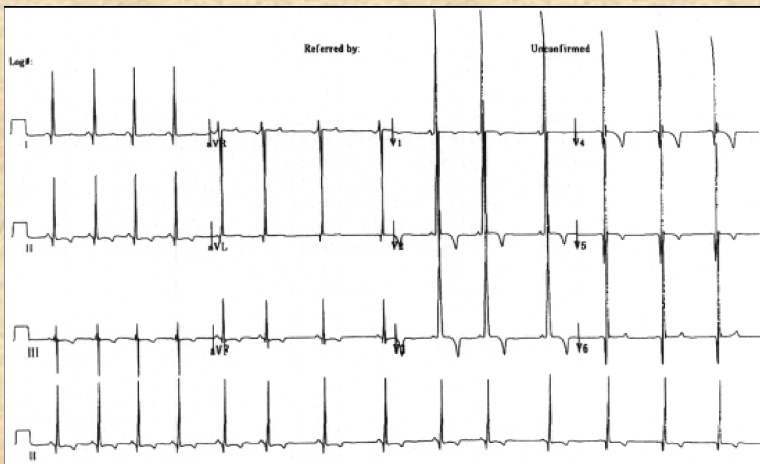


# M. Pompe



- kardiomegalie
- hepatomegalie
- makroglosie,
  
- opoždění – motor. vývoj
- mentální vývoj v normě
- kardioresp. selhání

**rychlá progrese,  
úmrtí to 1 r. věku**



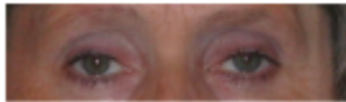


# GSD II - klinika

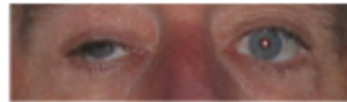


## ADULT ONSET

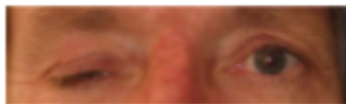
- poč. projevy od 2. do 6. dekády
- pomalá progrese myopatie
- postižení jen skeletálních svalů včetně dýchacích (není kardiomegalie), více DK než HK (proxim svaly), bránice – hypoventilace, somnolence, ranní bol. hlavy, ortopnoe, námahová dušnost



female (34)\* mild left-sided ptosis



male (63) severe right-sided ptosis



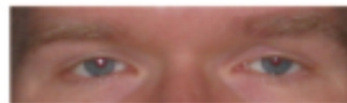
female (33) severe right-sided ptosis



female (67) no ptosis



female (37) no ptosis



male (25) "boggy" ptosis †



male (43) no ptosis



female (47) mild right-sided ptosis

# GSD II – klinika

## ADULT ONSET

- bolesti zad v L oblasti –
- CT – disproporcionální atrofie paraspinálních svalů
- vymizení hlubokých šlachových reflexů
- úmrtí – resp. selhání, plicní hypertenze, srdeční selhání



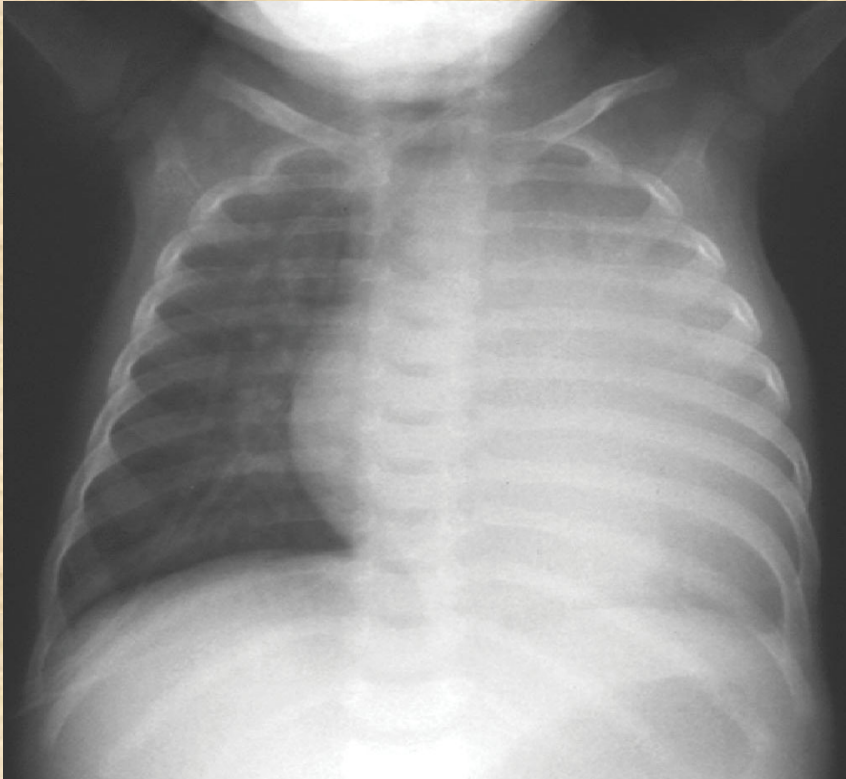
# GSD II - DIAGNOSTIKA

- úskalí diagnostiky – děti  
sledování v různých odborných poradnách  
hepatopatie – gastro  
hypotonie – neurologie
- late onset formy – pozdější věk, plíživý průběh, komorbidity, modifikace příznaků další medikací

# GSD II - DIAGNOSTIKA

- Anamnesa, klinika
- laboratoř - ↗ CK, AST, ALT, LDH
  - nejsou odchylky v metabolismu glycidů**NENÍ HYPOGLYKEMIE**

# GSD II - diagnostika



- **EKG** – zkrác. PR, vys. QRS komplexy
- **echokardio** –  
hypertrofie stěn  
iv septa+  
obstrukce výtokového  
traktu

# GSD II – diferenciální diagnostika

- **hypotonie** - spinální muskulární atrofie  
(=m. Wernig Hoffmann)
  - muskul. dystrofie – Duchen, Becker
- **myopatie + myokard** - GSD III, GSD IV
  - mitochondriální on.
  - m. Danon (LAMP 2)
  - syst. deficit karnitinu
- **myokard** - fibroelastosa endokardu

# GSD II - terapie

## ERT –

- substituce – Myozyme – alglukosidáza  
rekombinantní enzym  
20 mg/kg/2T

# Kasuistika ♂ nar. 10/2007 ( tč. 6,5 r.)

MRI CNS, oční, kardio  
EMG – myogenní léze

Porod v 39.TT  
3600g/51cm

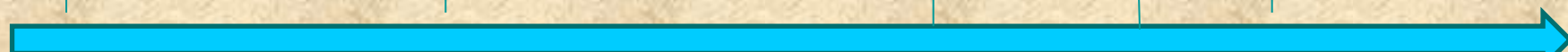
Hypotonie  
myopatie

Hepatomegalie  
hepatopatie

Svalová biopsie –  
vakuolární myopatie,  
intralysosom. střádání glykogenu

Verifikace dg. GSDII

ERT



0

6 měs.

1 r.

1,5 r.

2 r.

úsměv, přetočí se

řeč -slova

sed

stoj s oporou

chůze za ruku



# **MORBUS NIEMANN PICK C**

V.Malinová

# Historie

něm. pediatr Albert Niemann  
chlapeček – neurologické symptomy  
hepatosplenomegalie

patolog Ludwig Pick  
cholesterol ve tkáních

Kanfer  
deficit sfingomyelinázy

Praha – prof. Elleder  
rozdělení A-D

Pentchev – myší model  
porucha intracelulární  
esterifikace cholesterolu

NPC1 18. chromozom  
NPC2 14. chromozom

1914

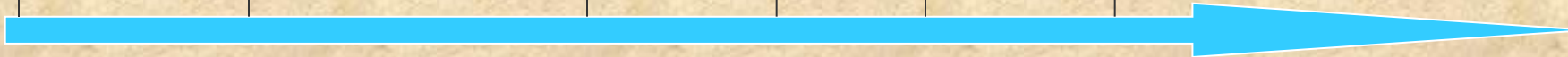
1920

1966

1982

1984

1997



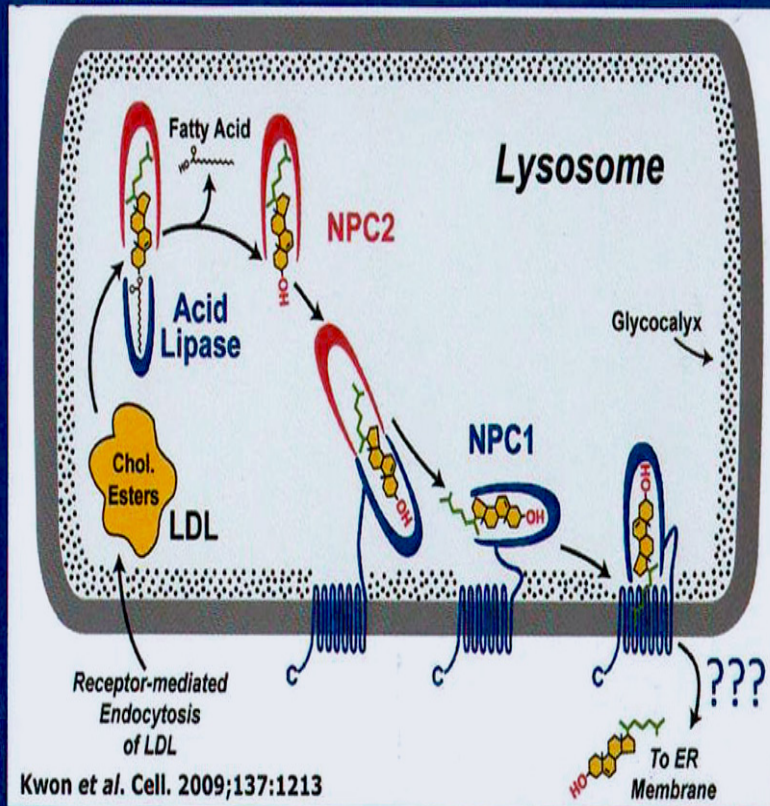
# Rozdělení NPC

NPC - typ	Projevy	Patofyziologie	Genetika
NPC A	Časné projevy, špatná prognosa	Deficit kys. sfingomyelinázy	Mutace v genu SMPD 1
NPC B	Juvnilní forma plicní postižení	Deficit kys. sfingomyelinázy	Mutace v genu SMPD 1
NPC C	První projevy nezávisle na věku, CNS postižení	Porucha intracel. trafikace cholesterolu	Mutace v genu NPC1, NPC2
NPC D	Podobný typu C, Nové Skotsko	Porucha intracel. trafikace cholesterolu	Mutace v genu NPC1

# Niemann Pick typ C

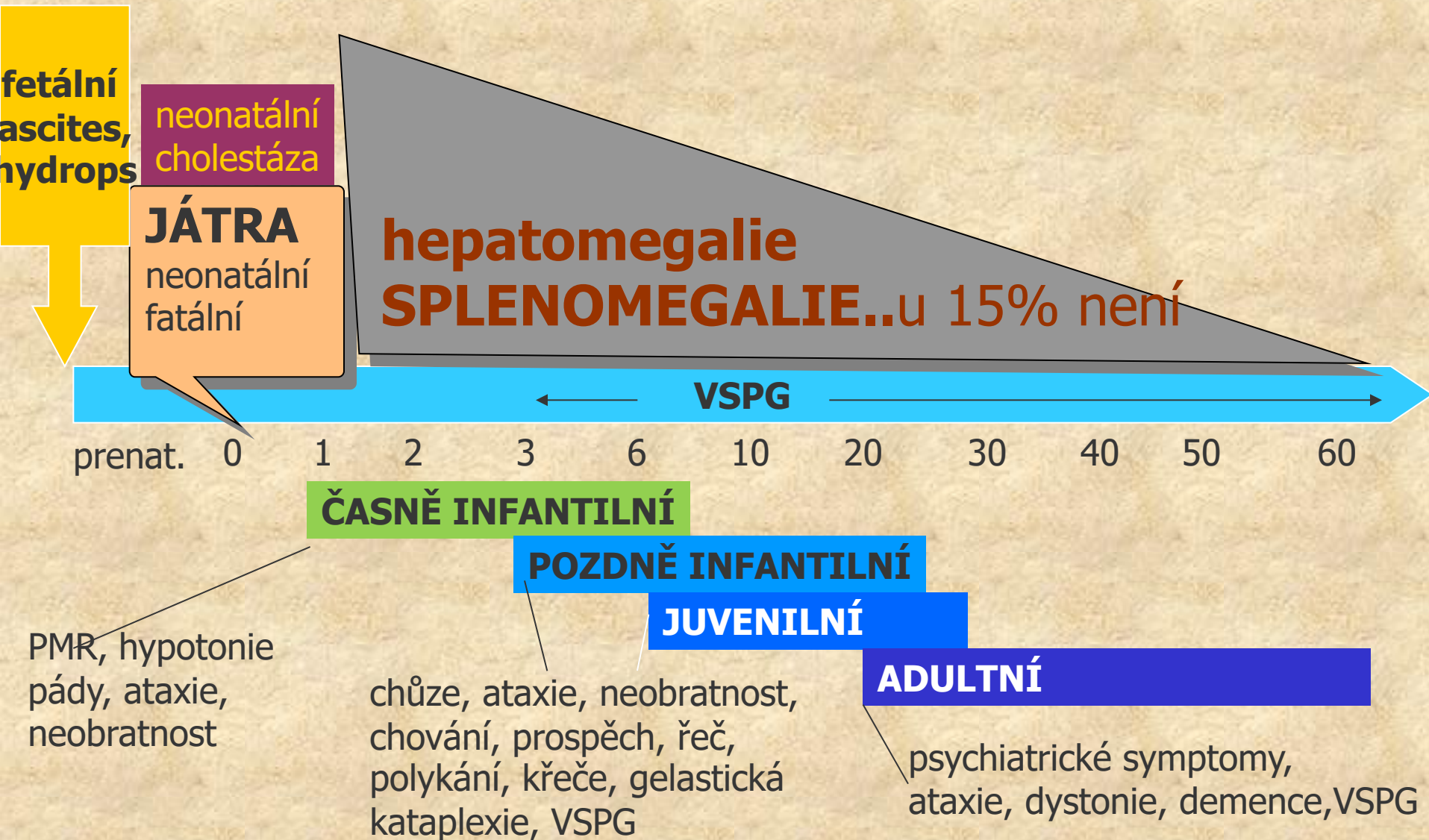
## Model for egress of lipoprotein-derived cholesterol from lysosomes

Still hypothetical



- Cholesterol- vstup do buňky přes LDL receptor – kyselá lipáza – volný cholesterol - porucha dalšího nitrobuněčného zpracování
- Hromadí se toxická množství neesterifikovaného cholesterolu, sfingosinu, sfingomyelinu, fosfolipidů, glykolipidů
- Funkční a strukturální poškození buňky

# KLINICKÉ PROJEVY NPC V ZÁVISLOSTI NA VĚKU



# PSYCHIATRICKÉ PROJEVY

dospělost, popis již od 12 let

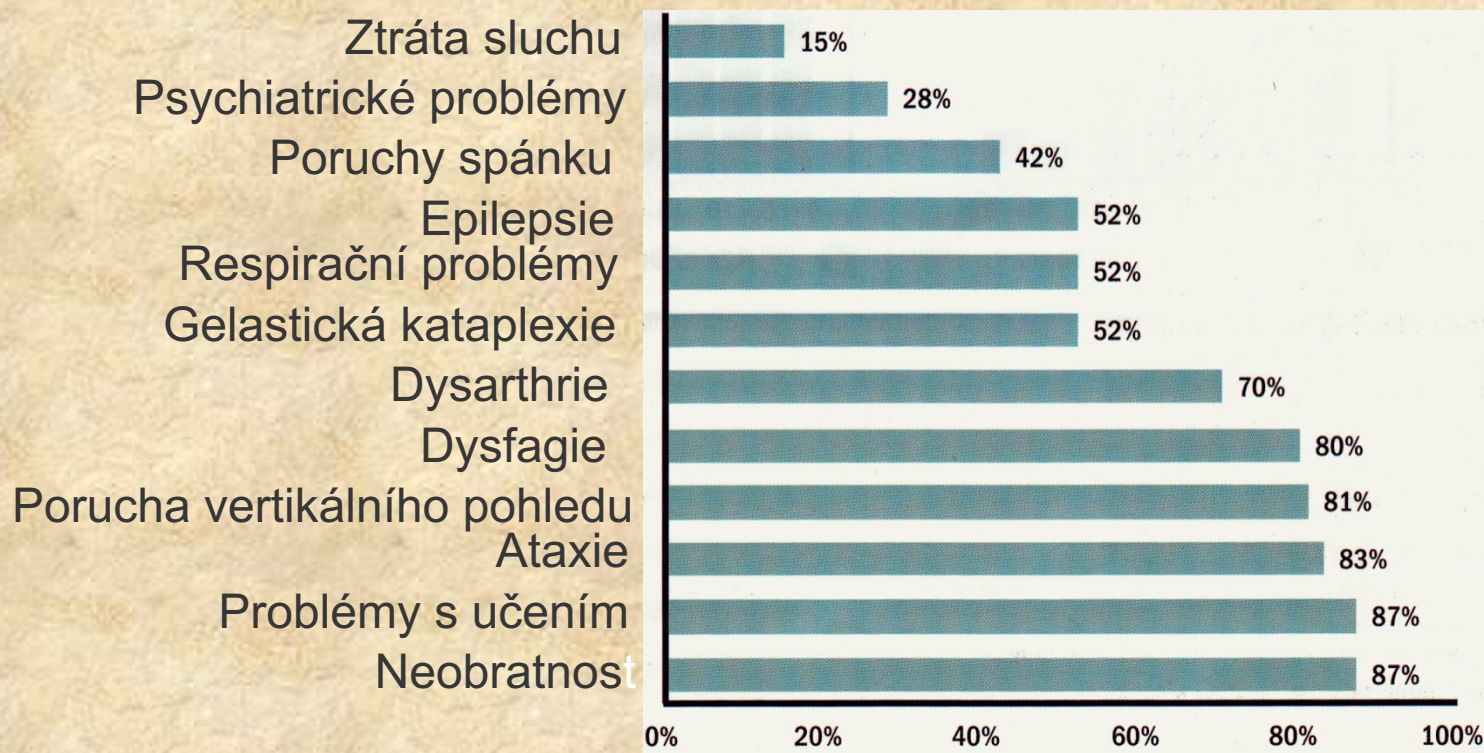
- Paměť, pozornost, logické myšlení, abstrakce
- Obtížné vybavování slov, stereotypie
- Anxieta, hypochondrie, paranoia, agrese
- Autistické projevy
- Zrakové, sluchové halucinace
- Schizofrenie rezistentní na terapii

# PSYCHIATRICKÉ PROJEVY

## určující známky

- Časný začátek
- Rezistence na léčbu
- Kognitivní dysfunkce, progrese
- Specifické symptomy – kataplexie, VSPG  
splenomegalie
- Neurologické příznaky  
(X vedl. účinky léčby)

# Obvyklé symptomy u NPC



Procento postižených pacientů



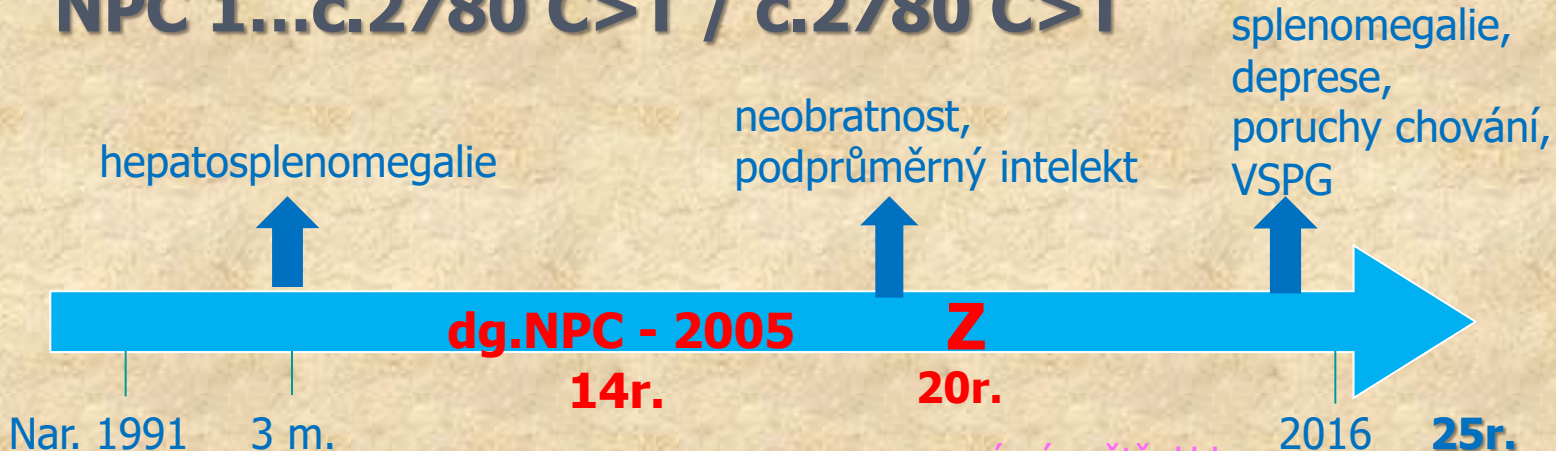
# MIGLUSTAT – ZAVESCA

- **Zahájení léčby** – včas – před rozvojem ireverzibilních neurologických změn
- **Ukončení léčby** – disability score >20bb. – evaluace a 6 měs.
- **Dieta** s omezením oligosacharidů – GIT
- **Komplexní léčba**, symptomatická – RHB, epilepsie, nutriční (PEG – včas), respirace, ortopedie – korekce kontraktur, psychiatrie, ORL – sluch, sociální poradenství...

# GENOTYP X FENOTYP

**NPC 1...c.2780 C>T / c.2780 C>T**

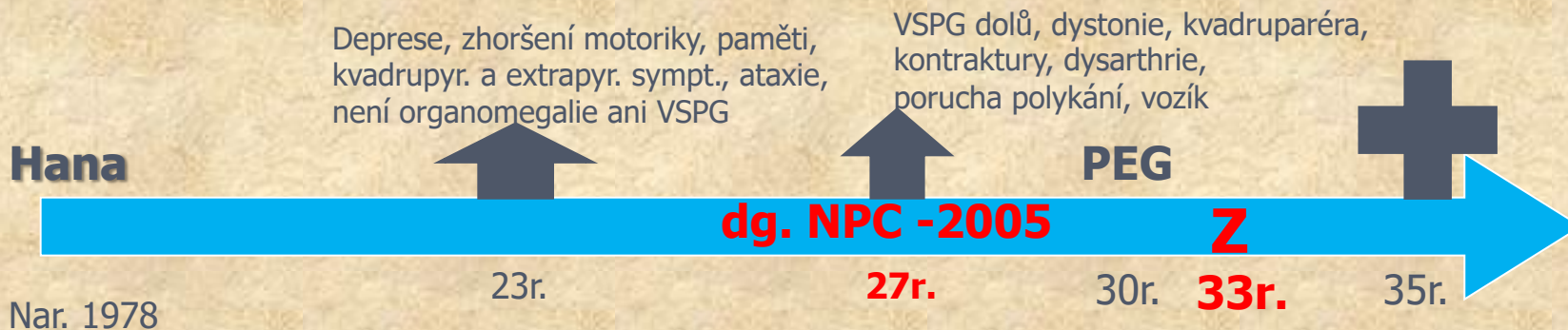
**Milan**



**Markéta**



**Hana**



# Pacient PH

splenomegalie,  
ACP 134 nkat/L

dřeň, střád.bb.  
filipin staining  
genetika

**DG.NPC1**

**GELASTICKÁ KATAPLEXIE,  
PARÉZE VERTIK. POHLEDU**

vážne koordinace pohybů  
mírná ataxie, jemná  
motorika,  
chůze, řeč, soustředění,  
běh

Křeče, status  
epilepticus, aspirace,  
pneumonie, UPV,  
hypotrofie

Zlepšení  
trofiky,  
kompenzace  
epilepsie

prohloubení mentální deteriorace,  
regres, ataxie, splenomegalie, PLT,  
porucha polykání, epilepsie

**Zavesca**

**PEG**

perinatálně  
bez pat., ikterus

0

8 měs.

1,5 r.

8 r.

9 r.

11 r.

12 r.

13 r.

# MORBUS FABRY

# Fabryho nemoc - přehled

- Panethnický výskyt
- Incidence cca 1:40,000 mužů
- Enzymový deficit -  $\alpha$ -galaktosidasa
- X- vázaná dědičnost - ženy přenašečky, není přenos z muže na muže
- Symptomatické ženy - heterozygotky  
různá intenzita projevů

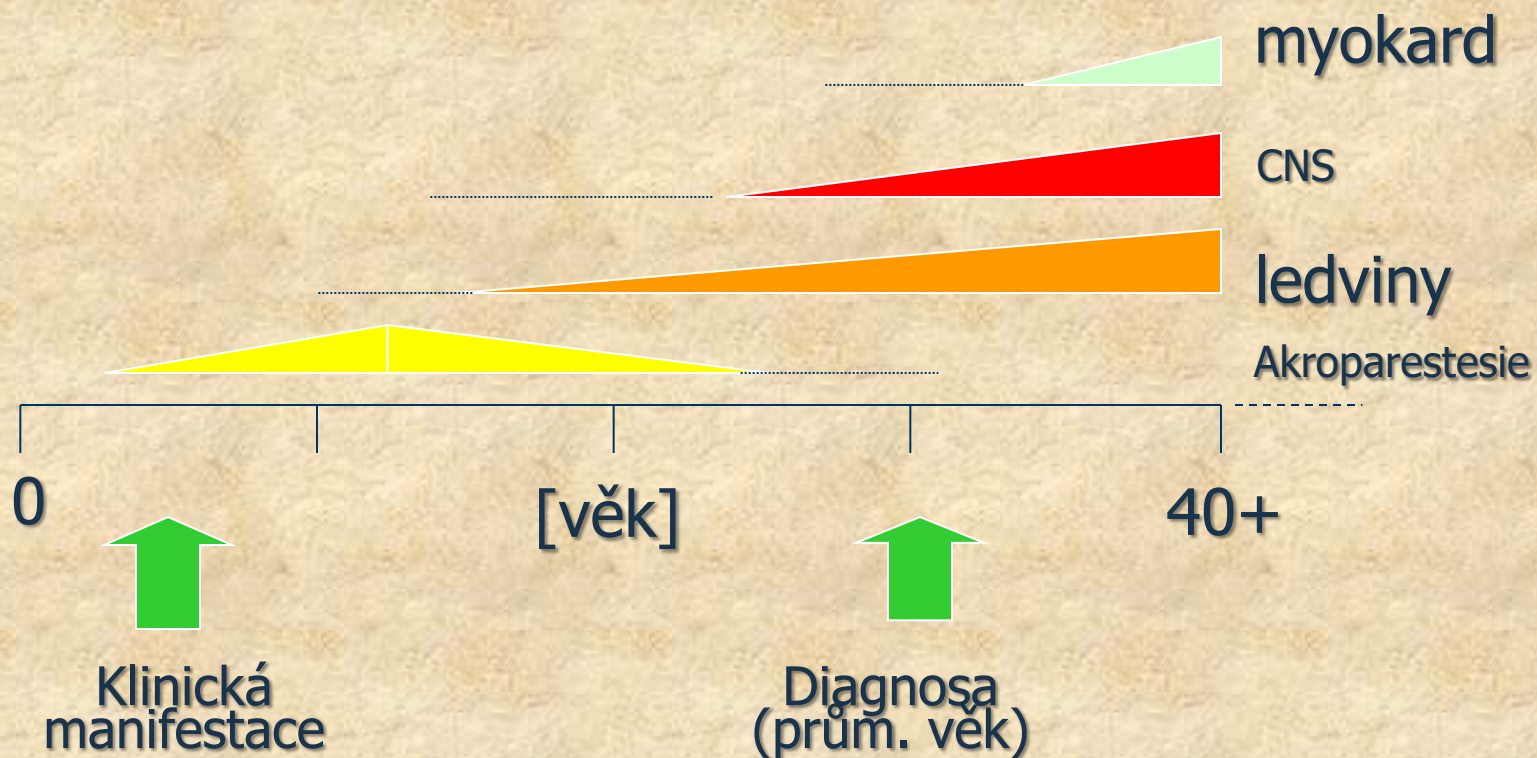
# Fabryho nemoc - přehled

- Akumulace globotriaosylceramidu (GL-3) v endothelu cév a dalších tkáních
- Multi-systémová manifestace
- Poškození cílových orgánů v důsledku vaskulárních komplikací (iktus, infarkt myokardu, renální selhání)

# **MF – progresivní charakter, život ohrožující onemocnění**

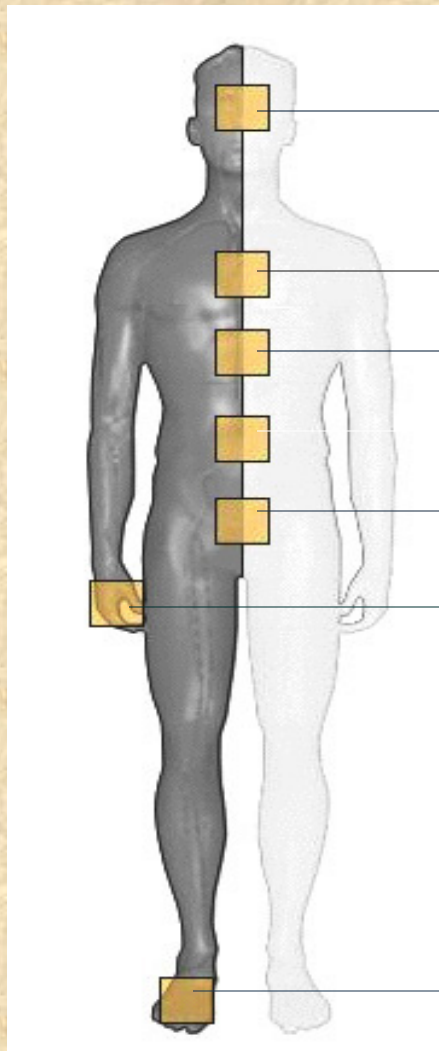
- Progresivní akumulace GL-3 vede ke zkrácení doby dožití
- K úmrtí dochází obvykle pro renální selhání, postižení myokardu či v důsledku cerebrovaskulárních komplikací ve 4.- 5. dekádě života

# Progrese Fabryho nemoci





# Příznaky a symptomy



**časná ischemická léze - iktus**

**hypertrofie levé komory**

**hypohidrosa**

**progresivní renální insuficience**

**angiokeratomy**

**akroparestesie**

**akroparestesie**

# Multisystémová manifestace

Progresivní akumulace GL-3 –  
zhoršující se postižení různých  
orgánových systémů:

- Neurologické
- Dermatologické
- Oční
- Gastrointestinální
- Renální
- Kardiologické
- Cerebrovaskulární  
postižení

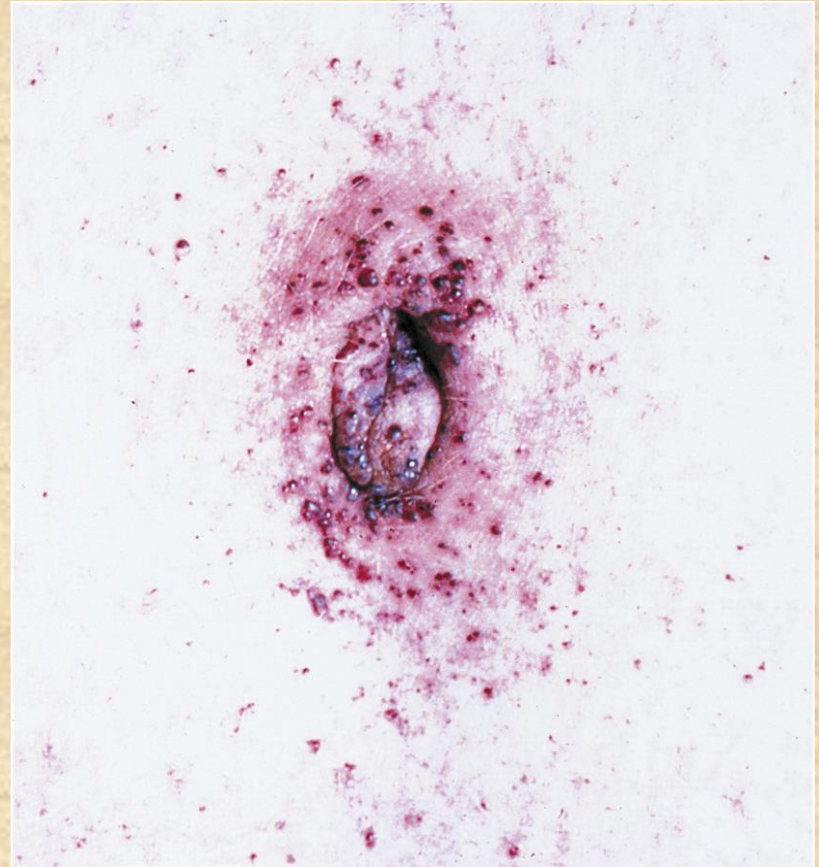
# Neurologická manifestace

- TIA
- Časný iktus
- Hemiparesa
- Hemiplegie
- Polyneuropatie
- Diplopie
- Dysartrie
- Nystagmus
- Nausea/zvracení
- Vertigo/závratě
- Bolest hlavy
- Hemiataxie
- Ataktická chůze

# **Dermatologická manifestace**

- **Hypohidrosa nebo anhidrosa**
- **Nesnášenlivost tepla a chladu**
- **Angiokeratomy**
  - **načervenalé kožní léze**
  - **nevybledávají**
  - **špendlíkovité až velikosti několika mm**
  - **výskyt v oblastech od pupku ke stehnům**

# Angiokeratoma



With permission, from R.J. Desnick, PhD, MD

# Kardiologická manifestace

- Hypertrofie levé komory
- Postižení chlopní - mitrální insuficience
- Postižení koronárních arterií
- Infarkt myokardu
- Kongestivní srdeční selhání
- Poruchy vedení
- Arytmie

# Renální manifestace

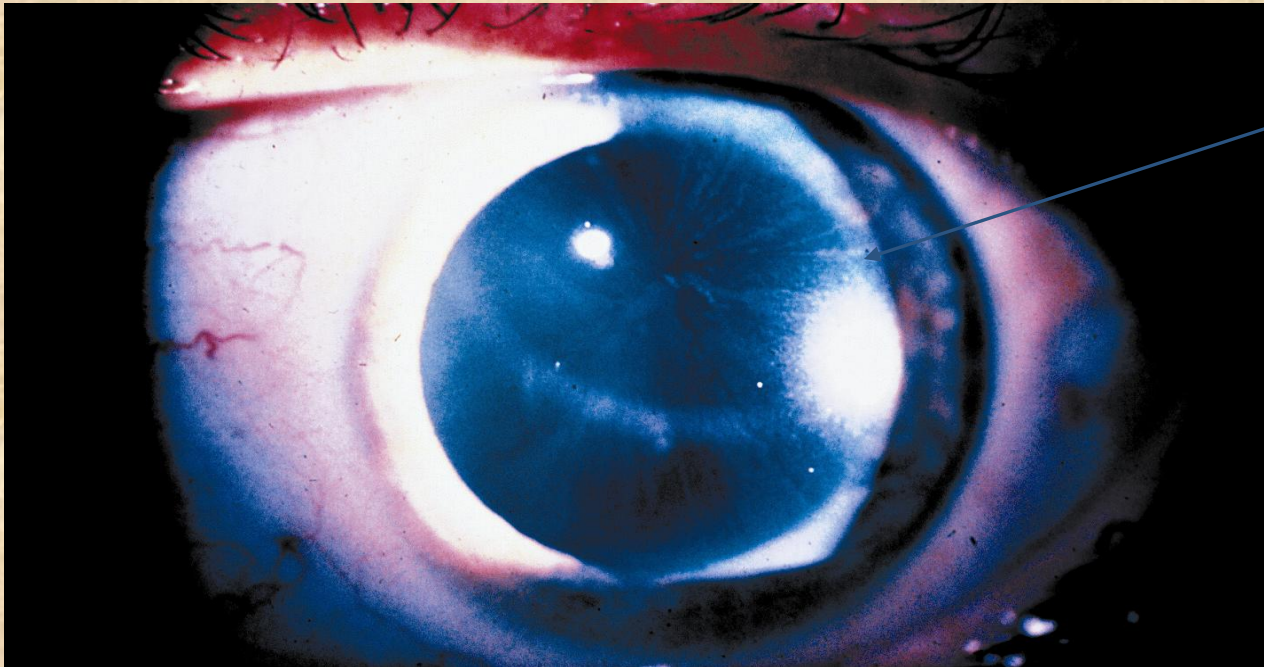
- **Progresivní renální insuficience**
  - zvýšené hladiny kreatininu
  - proteinurie, izostenurie, azotemie
- **Konečné stadium Fabryho nemoci**
- **Nejčastější příčina úmrtí u mužů**

# Gastrointestinální manifestace

- Episodické průjmy
- Postprandiální plynatost a bolest
- Pocity časně sytosti
- Nausea a zvracení
- Hubnutí



# Korneální opacity



“paprskovité, loukot’ovité” změny kornej, viditelné při vyšetření štěrbinovou lampou

With permission, from R. J. Desnick, PhD, MD

# Postižení spojivky



„Sausage-like”-  
zřetelně dilatované  
cévy

With permission,  
from R. J. Desnick, PhD, MD

# Diferenciální diagnosa

- Iktus nejasné etiologie
- Renální selhání nejasné etiologie
- Teplota, bolest, kožní léze nejasného původu

# Léčba

## ■ Efektivita

- postihnout přímo příčinu onemocnění
- prevence akumulace substrátu či jeho odstranění z endotelu cév a dalších tkání

**Enzymatická substituční terapie –  
alfa a beta galaktosidáza**

# Fenomén dr. Google

Dotaz: Niemann-Pick

Odesláno: 4. října 2015 23:57 Komu: [Malinova Vera](#)

Dobrý den,

obracím se na Vás otázkou zda by se mohlo jednat o juvenilní formu Niemann-Pickovy choroby typu C.

Synovi je 10 let a 9 měsíců, normální kótemporodní anamnéza a PM vývoj. Od 1. třídy ZŠ je v péči pedagogicko-psychologické poradny - zjištěna porucha pozornosti těžké klinické závažnosti, dyslexie, dysgrafie, potíže s počítáním. V průběhu 4. třídy ZŠ vyzkoušena farmakologická léčba ADHD (Ritalin, Strattera, Tiapridal) - bez efektu. Potíže se postupně horší. Výrazné potíže s pamětí. Při opakovaných vyšetřeních progresse deteriorace intelektových, poznávacích i mnestických schopností.

Na začátku září byl hospitalizován na neurologické klinice, kde zjištěno: těžká paréza vertikálního pohledu, neocerebellární syndrom s převahou na DK a počínající extrapyramidové příznaky charakteru dyskinéz, intenční třes. Laboratoř bez patologie. Doplněno vyšetření psychologem, dle kterého dochází k další postupné progresi deteriorace kognitivních funkcí.

Koncem září provedeno molekulárně genetické vyšetření spinocerebelární ataxie (SCA) - negativní nález.

Na 19.10. jsme objednáni ambulantně ke genetickému vyšetření.

Kontrola v neurologické ambulanci s výsledky je až 16.11.

Připadá mi, že je to dlouhá doba, protože synův stav se postupně horší.

Předem Vám děkuji za odpověď.



Terezka Orosová, 17 r. MG

Děkuji za pozornost