

Poruchy metabolismu lyzozomů/Deficit lyzozomálních hydroláz

- Lyzozomy obsahují různé hydrolázy podle toho, jaký skladovaný substrát štěpí. Poruchy funkce těchto enzymů vedou ke strádání substrátu v lyzozomálním aparátu buňky. Patří mezi ně:

- **Lipidózy a Sphingolipidózy**
- **Mukopolysacharidózy**
- **Mukopolysacharidózy a glykoproteinózy**
- **Glykogenózy**
- **Proteinózy**

Lipidózy jsou **vrozené poruchy enzymů** (enzymopatie) lipidového metabolismu. Jde především o lyzozomální hydrolázy, které působí rozkládání složených lipidů – vyznačuje se hromaděním (strádáním, thesaurací) lipidů v lyzozomálním aparátu. Odbourávání sphingolipidových glykokonjugátů probíhá v lyzozomech postupným odštěpováním cukerných jednotek z neredukujícího konce řetězce specifickými exohydrolázami až na **ceramid**. Podobně **sphingomyelin** je degradován odštěpením fosforylcholinu. Ceramid je dále deacylován na **sphingosin**. Tyto konečné produkty opouští lyzozom a jsou použity znovu k biosyntéze, nebo jsou dále degradovány. **Estery cholesterolu** jsou hydrolyzovány, **cholesterol** je transportován do cytozolu a esterifikován.

Lipidózy bývají kvůli postižení nervového systému někdy označovány také jako **neurolipidózy**.

Mikroskopie

Hypertrofie lyzozomů – mikrovakuolární, pěnitý až voštinovitý vzhled buněk. Následně regresivní změny včetně sekundární tvorby lipopigmentů (ceroid i lipofuscin). Strádanými lipidy bývají **gangliosidy**, **cerebrosidy**, **sphingomyelin**, **ceramid**, **cholesterol** a jeho **estery**. Postihují především histiocyty RES, ale i epitelie a endotelie (viscerální lipidózy) nebo gangliové buňky (neuronální lipidózy).

Rozdělení

Podle místa postižení

- Neuronální;
- viscerální;
- neuroviscerální;
- **podle strádaného lipidu** (a defektního enzymu).

Lyzozomální onemocnění CNS mají dvě formy:

1. postižení **gangliových buněk** – thesaurující onemocnění;
2. postižení **bílé hmoty** – leukodystrofie (poruchy metabolismu myelinu).

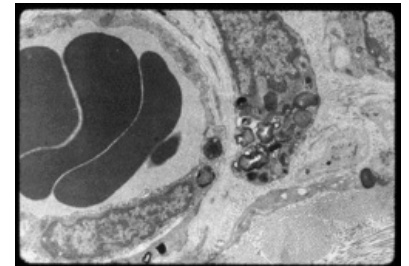
Zjednodušené rozdělení složených lipidů

- **Fosfolipidy:**
 - *glycerofosfolipidy* – kyselina fosfatidová (3-fosfo-1,2-diacylglycerol) + další složka (cholin, ethanolamin);
 - *sphingofosfolipidy* – ceramid (sphingosin + MK) + fosfát + další složka (je-li jí cholin, jde o sphingomyelin).
- **Glykolipidy** – obsahují ceramid (sphingosin + MK) s navázanou cukernou složkou:
 - *cerebrosidy* – vazba hexosy (Glc, Gal) na ceramid;
 - *gangliosidy* – vazba oligosacharidu s kys. sialovou (N-acetylneuraminovou) na ceramid.

Gaucherova choroba

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Gaucherova choroba.*

- **Defekt:** deficit **glukocerebrosidázy** způsobuje hromadění glukocerebrosidů ve slezině (RES) a CNS.
- **Klinické příznaky:**
 - **typ 1:**
 - počátek onemocnění je v dětství, plná manifestace v dospělosti
 - typická je splenomegalie, hepatomegalie je jen mírná, ale je možný vznik cirhózy
 - dochází k infiltraci kostní dřeně, patologickým frakturám a aseptickým nekrózám



Biopsie ze spojivky pacienta s Fabryho chorobou. V pericytech jsou patrné laminární struktury – lysozomy strádající ceramid trihexosid



Sphingolipidózy

- masivní postižení plic může vést až ke *cor pulmonale*; známa je též kožní hyperpigmentace a koincidence s různými malignitami
- **typ 2:**
 - mezi základní znaky patří hepatosplenomegalie a těžká neurologická symptomatologie (trismus, strabismus, retroflexe hlavy, progresivní spasticita, hyperreflexie a vznik patologických reflexů, v terminálním stadiu 🧠 hypotonie)
- **typ 3:**
 - delší průběh nemoci a neuroviscerální symptomatologie kolem 1 - 3 let života, hepatosplenomegalie a později neurologická symptomatologie - ataxie a spastické parézy, poruchy oční motility, mentální retardace a záchvaty (často myoklonie)
- **Mikroskopie:** charakteristickým nálezem jsou tzv. *Gaucherovy buňky* - velké makrofágy strádající lipidy, s „pomačkanou“ cytoplasmou, nejprve se objevují v kostní dřeni, později i jinde (podobné buňky, tzv. gaucheroidní, se vyskytují v kostní dřeni při CML)
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity b-glukosidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech; doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýza nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů
- **Léčba:** i.v. dodáním chybějícího enzymu, inhibice biosyntézy glukocerebrosidu

Farberova choroba

- jedná se o **AR onemocnění**
- **Defekt:** deficit aktivity kyselé **ceramidázy**
- **Klinické příznaky:** poškození podkoží a sliznic deformujícími uzly podmíněnými granulomatosním jizvícím procesem - maximum změn je na kloubech a v okolí šlachových pochev
 - postižení hrtanu vede k chraplivosti až k afonii
 - bylo popsáno též postižení srdečních chlopní, mírná hepatosplenomegalie, retinální změny podobné tzv. "třešňové skvrně"
 - neurologické postižení je méně časté - hypotonie, denervační atrofie a myopatické změny
 - mezi základní znaky forem s pozdním nástupem patří mitigované postižení s protražovaným průběhem (klinicky podobné klasické Farberově chorobě)
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity kyselé ceramidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýza nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů
- **Léčba:** není dostupná

Niemann-Pickova choroba

🔍 *Podrobnější informace naleznete na stránce Niemann-Pickova choroba.*

Autosomálně recesivní dědičná strádavá porucha, patří mezi tzv. **lipidózy** - metabolické poruchy lipidů. Vzniká na podkladě ukládání **sfinomyelinu** v makrofázích retikuloendotelového systému - převážně v játrech, slezině a kostní dřeni.

Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění **typu A, B, C**, které se liší metabolickou poruchou - **deficit kyselé sfinomyelinázy** (typ A, B) vs. **porucha transportu lipidů** (typ C).

Akutní formy typické pro dětský věk postihují nervový systém, chronické se projevují později cholestatickým postižením jater, přecházejícím až do cirhózy. Sekundárně dochází ke zvýšení koncentrací neesterifikovaného cholesterolu.

Niemann-Pickova choroba, typ A a B: deficit aktivity kyselé **sfinomyelinázy** (je následkem mutace genu SMPD1, je známo více než 100 mutací)

- **typ A** - mezi základní znaky patří **neuroviscerální postižení** s úmrtím do 1-3 let věku (specificky zvýšený výskyt u etnické skupiny aškenázských židů)
 - potíže se objevují již v prvních týdnech života
 - projevuje se zvracením, průjmy a celkovým neprosíváním novorozence až kachexií; během pár měsíců progreduje v lymfadenopatii a hepatosplenomegalii (vzácně v cholestatický ikterus)
 - objevuje se svalová slabost, hypotonie, psychomotorická retardace, postupně dochází ke ztrátě motorických funkcí, spasticitě a rigiditě svalstva; na kůži se mohou vyskytovat xantomy hnědožluté skvrny
 - asi u poloviny pacientů se na sítnici objevuje tzv. **třešňová skvrna**
 - pacienti většinou umírají do věku 3 let
- **typ B** - **chronické** onemocnění (častěji v jižní Evropě a severní Africe), může se projevit kdykoliv od pozdního dětského věku až do dospělosti
 - většinou se projevuje **splenomegalii** nebo **hepatosplenomegalii** (těžší onemocnění jater je vzácné)
 - často dochází k **retikulonodulární RTG infiltraci plic** související s intersticiálním postižením, které se může projevit v různé míře námahovou dušností
 - dochází také ke zpomalení růstu, opoždění kostní věku a puberty
 - intelekt a nervový systém nebývá postižen

- dospělí mívají patologický profil lipidů, trombocytopenii a zvýšenou aktivitu jaterních transamináz
- existují různé závažné formy choroby, většinou s normální délkou života
- **Diagnóza Niemann-Pickovy choroby typu A a B:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity kyselé **sfinngomyelinázy** v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech; doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícím vyšetřením je analýza ultrastruktury choriových klků
- **Léčba:** terapie rekombinantním enzymem se připravuje

Krabbeho choroba (leukodystrofie)

- **Defekt:** deficit aktivity **galaktocerebrosid b-galaktosidázy**
- **Klinické příznaky:** mezi základní znaky patří manifestace po půl roce života a rychlý průběh
 - nejprve je zvýšená iritabilita, hyperestézie, hyperakuzie a zvýšená fotosenzitivita, postupně nastupuje psychomotorická retardace, hypertonie a tonické a klonické záchvaty
 - ve finálním stadiu je decerebrace, opistotonus, slepota, popř. hluchota
 - exitus nastává okolo 2 let
 - laboratorně je nález zvýšené hladiny proteinu v likvoru (zejména albuminu a alfa-2-globulinu) při normálním počtu buněk, atrofie optiku a známky periferní neuropatie (snížena rychlost vedení periferním nervem); EEG může být abnormální, často s fokálními epileptickými záchvaty; na CT a NMR je difúzní atrofie bílé hmoty mozku
 - u forem s pozdním nástupem klinických příznaků patří mezi základní znaky - mentální retardace, pyramidové poruchy, poruchy reakce, porucha zraku
 - protein v likvoru nemusí být zvýšený, rychlost vedení periferním nervem může být normální, nebo snížena
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity galaktocerebrosid-b-galatozidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů
- **Léčba:** není dostupná

Metachromatická leukodystrofie

- **Defekt:** deficit aktivity **arylsulfatázy A**
- **Klinické příznaky:** mezi základní znaky patří poruchy chůze, mentální regrese, ataxie, ztráta řeči, periferní neuropatie, kvadruparéza, atrofie očního nervu, šedavé zbarvení makuly
 - choroba trvá několik měsíců
 - laboratorně je nález zvýšené hladiny proteinu v likvoru (zejména albuminu a alfa-2-globulinu) při normálním počtu buněk, atrofie optiku a známky periferní neuropatie (snížena rychlost vedení periferním nervem); EEG může být abnormální, často s fokálními epileptickými záchvaty; na CT a NMR je difúzní atrofie bílé hmoty mozku
 - u forem s pozdním nástupem klinických příznaků patří mezi základní znaky mentální retardace, psychotické příznaky, pyramidové poruchy, poruchy reakce, porucha zraku
 - protein v likvoru nemusí být zvýšený, rychlost vedení periferním nervem může být normální, nebo snižená
 - v moči je mnohonásobně zvýšená koncentrace sulfatidu
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity arylsulfatázy A v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech; doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů
- **Léčba:** není dostupná

Tay-Sachsova choroba (GM2 gangliosidóza)

- **Defekt:** deficit aktivity **N-acetyl-beta-D-glukózaminidázy A**
- **Klinické příznaky:** existují klinické varianty podle doby nástupu choroby a závažnosti projevu
 - u *infantilní formy* patří mezi základní znaky progredující neurologická symptomatologie, hypotonie, myoklonie, křeče, dále třeshňová skvrna na očním pozadí, progresivní psychomotorická deteriorace, makrocefalie, a exitus do 2-4 let; frekvence výskytu choroby je vysoká u aškenázských Židů
 - u *infantilního typu s pozdějším nástupem* patří k základním symptomům centrální neurologická symptomatologie a teaurizační retinopatie
 - neurologické postižení je velmi variabilní - může dominovat klasické postižení CNS (dystonie, extrapyramidové příznaky, ataxie), ale může být i obraz juvenilní spinální svalové atrofie (typu Kugelberga-Walanderové), systémové atrofie blízké amyotrofické laterální skleróze nebo progresivní spinocerebelární ataxie Friedreichova typu
 - typické je hromadění GM2 gangliosidu v mozku
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity N-acetyl-beta-D-glukózaminidázy A v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů

- **Léčba:** není dostupná

Fabryho choroba

 Podrobnější informace naleznete na stránce Fabryho choroba.

- jedná se o **X vázané** onemocnění, frekvence 1:40 000
- **Defekt:** deficit aktivity **alfa-galaktozidázy A**
- **Klinické příznaky:** mezi základní znaky patří u hemizygotů (mužů) trvalé nebo epizodické akroparestézie nebo palčivá bolest různé intenzity, mírně zvýšená teplota a sedimentace
 - charakteristické jsou výsevy kožních angiokeratomů, zákal rohovky a deformity retinálních a spojivkových cév
 - renální postižení zahrnuje lipidurii, proteinurii a progredující insuficienci
 - kardiovaskulární postižení zahrnuje hypertenzi (renální), hypertrofii myokardu (kardiomegalie) a ischemické změny různých orgánů, zejména mozku
 - může být přítomna centrální neurologická symptomatologie
 - u heterozygotů (žen) je postižení různé - plně vyvinuté příznaky až jejich úplná absence
 - v moči je mnohonásobně zvýšená koncentrace globotriaosylceramidu
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity a-galaktozidázy A v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo v kultivovaných kožních fibroblastech; doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA, pro potvrzení heterozygotního stavu je však nezbytná
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná v nativních a kultivovaných choriových klcích nebo kultivovaných amniocytech; doplňujícím vyšetřením je analýza ultrastruktury choriových klků
- **Léčba:** terapie je možná i.v. dodáním rekombinantní a-galaktozidázy A

Odkazy

Související články

- Glykogenózy
- Glykoproteinózy
- Mukopolysacharidózy

Reference

Použitá literatura

- HŘEBÍČEK, . *Dědičné poruchy lysosomů a peroxisomů* [online]. [cit. 2010-10-30]. <<https://ubeo.lf1.cuni.cz/cesky.htm>>.
- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. ©2006. [cit. 2009-09-01]. <<https://langenbeck.webs.com/>>.