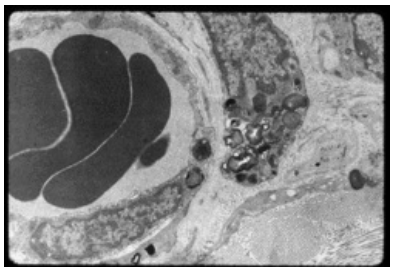
Lipidózy

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



Biopsie ze spojivky pacienta s Fabryho chorobou. V pericytech jsou patrné laminární struktury – lyzosomy střádající ceramidtrihexosid

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

Mikroskopie

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

Sfingolipidózy

Rozdělení

Podle místa postižení

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

Lysozomální 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-diacylglyerol) + další složka (cholin, ethanolamin);
  - *sfingofosfolipidy* – ceramid (sfingosin + MK) + fosfát + další složka (je-li jí cholin, jde o sfingomyelin).
- **Glykolipidy** – obsahují ceramid (sfingosin + 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
    - 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 střádající 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 analýzou 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 chraptivosti 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 protrahovaným 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 diagnosou je možná analýzou 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 střádavá porucha, patří mezi tzv. **lipidózy** – metabolické poruchy lipidů. Vzniká na podkladě ukládání **sfingomyelinu** 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 sfingomyelinázy** (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 **sfingomyelinázy** (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 (specifiky zvýšený výskyt u etnické skupiny aškenázských židů)
  - potíže se objevují již v prvních týdnech života
  - projevuje se zvracením, průjmy a celkovým neprospíváním 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 **splenomegalií** nebo **hepatosplenomegalií** (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 různě závažné formy choroby, většinou s normální délkou života
- **Diagnóza Niemann-Pickovy choroby typu A a B:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity kyselé **sfingomyelinázy** 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 snížená
  - 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 třešňová 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 tezaurizační 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