

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu**

**Podłoże metaboliczne różnych objawów klinicznych u dorosłych
10.12.2021 *on line***

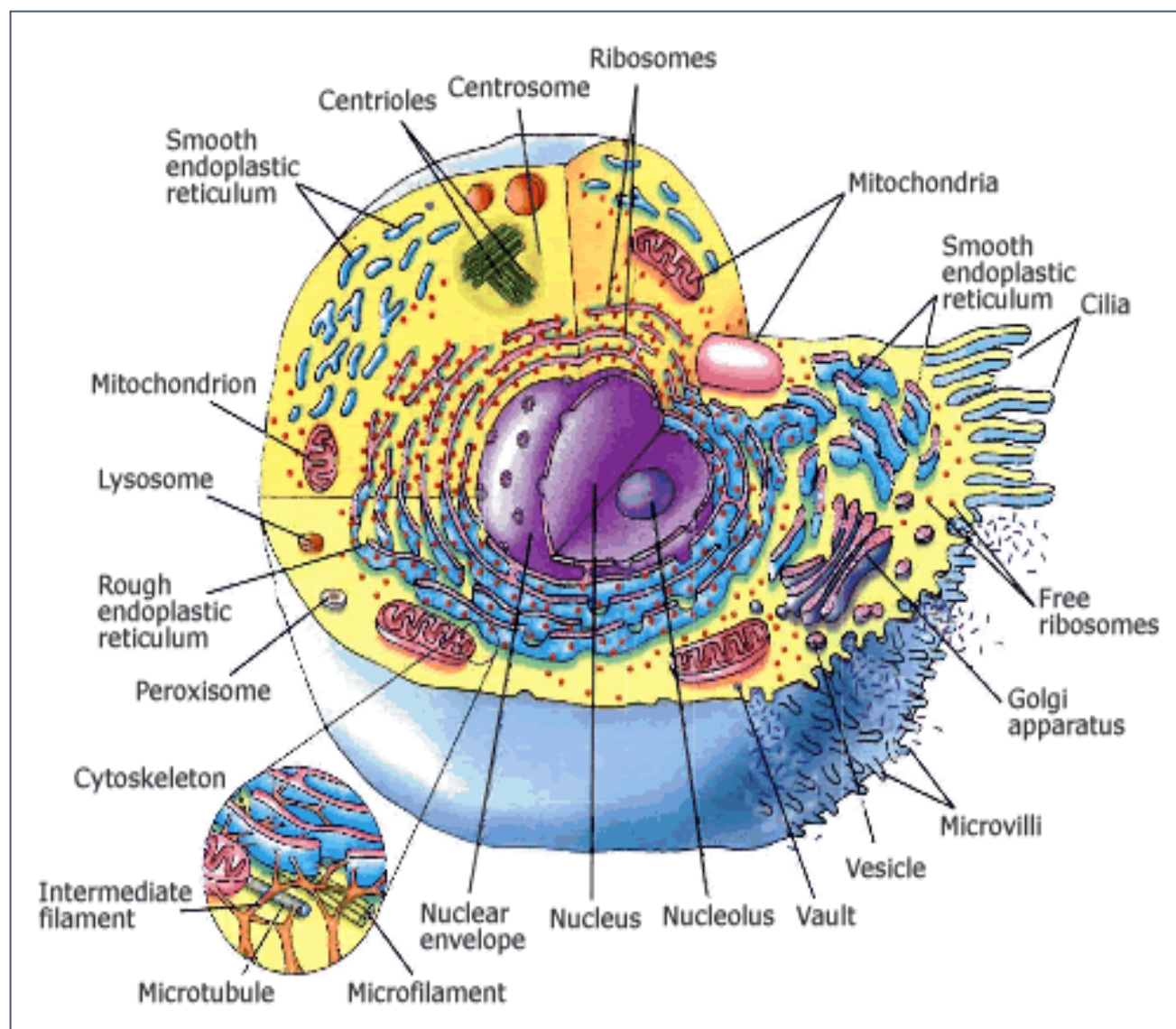
Lizosomalne choroby spichrzeniowe – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu



Nowe funkcje lizosomów

- Interakcje z innymi organellami komórkowymi (mitochondrium, aparat Golgi'ego, ER) i fuzje (np. z fagosomami, autofagosomami)
- Adaptacyjne np. do czynników środowiska, substancji odżywczych, rytmu dobowego
- Dynamiczne np. zmiana lokalizacji w komórce z blisko jądra do obwodowej i *vice versa*
- Rola w chorobach powszechnych np. PD, AD, nowotwory (związane z wwm)

Lizosomalne choroby spichrzeniowe

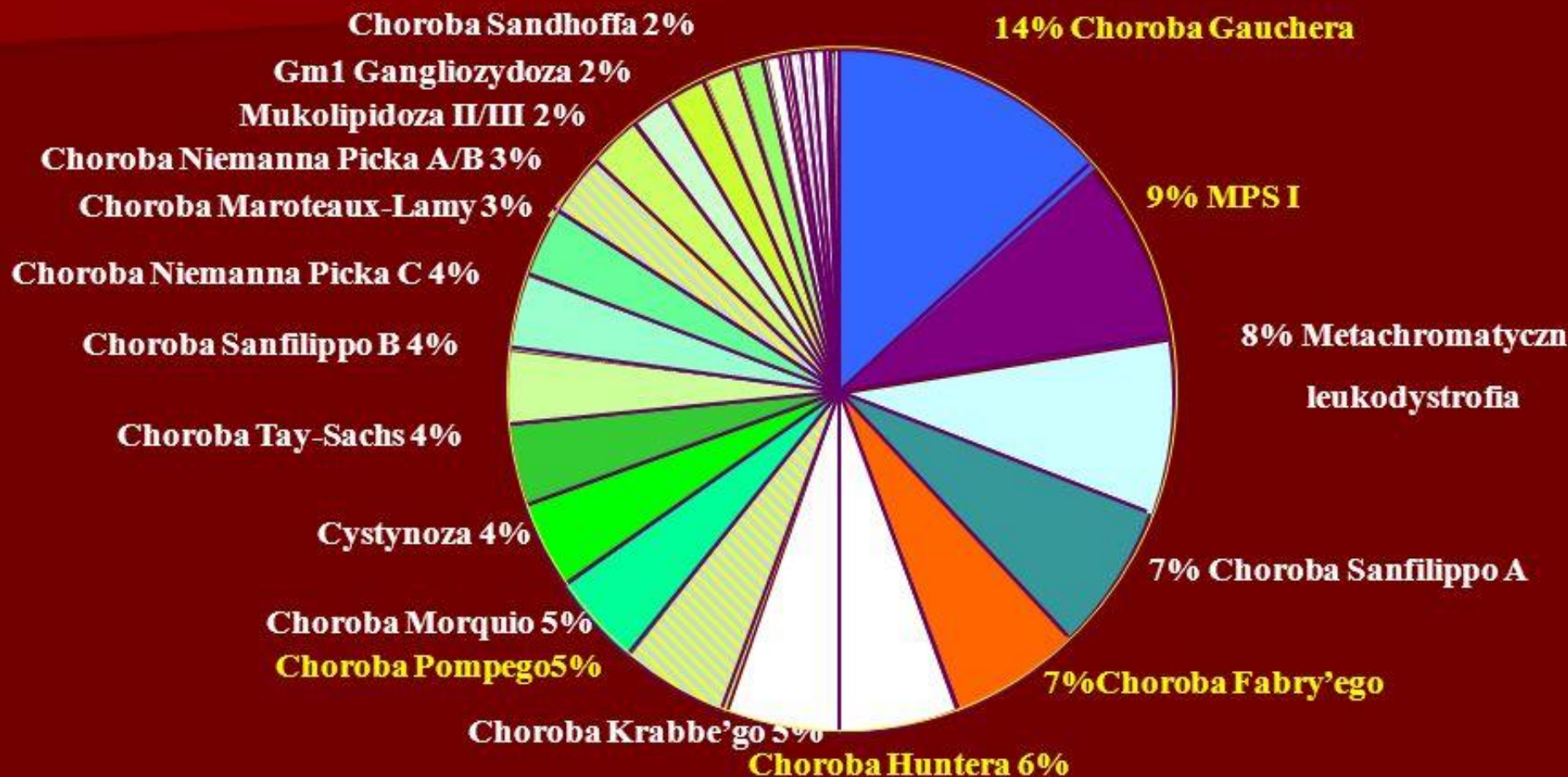
Lysosomal Storage Disorders (LSD)

- >40 różnych enzymów hydrolitycznych (proteazy, nukleazy, glikozydazy, lipazy, sulfatazy itp.)
- Ok. 50 chorób
- 4 rodzaje LSD – brak/niedobór aktywności:
 - kwaśnych hydrolaz lizosomalnych rozkładających zw. org.
 - białek uczestniczących w transporcie przez błonowym
 - białek niezbędnych do procesu kierowania enzymów do lizosomów
 - aktywatorów enzymów lizosomalnych
- Częstość 1:7-8 tys. urodzeń

Podział LSD

- Mukopolisacharydozy (MPS)
- Oligosacharydozy
- Sfingolipidozy
- Neuronalne ceroidolipofuscynozy (CLN)
- Defekty eksportu lizosomalnego (cystynoz)
- inne choroby lizosomalne

Lizosomalne choroby spichrzeniowe LSD



Zaburzona funkcja lizosomalna	Przykładowe choroby
Degradacja glikozoaminoglikanów	Mukopolisacharydozy: MPS typu I, II, III, IV, VI, VII oraz IX
Degradacja glikoprotein	Glikoproteinozy: α -mannozydoza, β -mannozydoza, fukozydoza, aspartyloglukozaminuria, choroba Schindlera, mukolipidoza typu I (sialidoza)
Degradacja glikogenu	Glikogenozy: Choroba Pompego (glikogenoza typu II)
Degradacja glikolipidów	Gangliozydozy: GM ₁ -gangliozydoza, GM ₂ -gangliozydozy (choroba Taya-Sachsa, choroba Sandhoffa), choroba Gauchera; Degradacja sulfatydów: leukodystrofia metachromatyczna (MLD), choroba Krabbe; Degradacja ceramidów: choroba Fabry'ego
Degradacja sfingolipidów	Sfingolipidozy: choroba Niemann-Picka typu A i B, choroba Farbera
Degradacja lub transport cholesterolu, estrów cholesterolu lub innych złożonych lipidów	Lipidozy: choroba spichrzenia estrów cholesterolu (CESD), choroba Wolmana, choroba Niemann-Picka typu C
Degradacja polipeptydów	Pyknodysostoza, lipofuscynoza ceroidowa typu I oraz II
Mnogie niedobory enzymów lizosomalnych	Mnogi niedobór sulfataz, galaktosialidoza
Transportery lizosomalne	Cystynoza (choroba spichrzenia cystyny), choroba spichrzeniowa kwasu sialowego, choroba Salla
Kierowanie związków (w tym enzymów) do lizosomów	Mukolipidoza typu II i III, mukolipidoza IV, lipofuscynoza ceroidowa (wiele typów)
Defekt strukturalnych białek lizosomalnych	Choroba Danona

Kłoska A et al. 2011

Dziedziczenie LSD

- Większość – AR
- Wyjątki – *X-linked*:
 - choroba Fabry'ego
 - MPS II (choroba Huntera)
 - choroba Danona

Choroba Gaucher'a



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Choroba Gaucher'a

- Deficyt beta-glukocerebrozydazy (GBA)
- Aktywator – saponyna C
- Najczęstsza LSD; 1:75 000
- 3 typy:

1 – nieneuronopatyczny	94%
2 - neuronopatyczny/ostry	1%
3 - neuronopatyczny/przewlekły	5%

Tabela III – Klasyfikacja kliniczna choroby Gauchera według podziału Knudsona i Kaplana z 1962 roku w modyfikacji z 1997 roku [33] oraz 2015 roku [32]
Table III – Clinical classification of Gaucher disease according to Knudson and Kaplan classification from 1962, with modifications from 1997 [33] and 2015 [32]

Podtyp	Typ 1	Typ 2	Typ 3		
			3a	3b	3c
Początek choroby (wiek)	>1. r.ż.	<1. r.ż.	>10. r.ż.	<5. r.ż.	2.–20. r.ż.
Hepatosplenomegalia	++	±	±	+++	+
Zajęcie układu kostnego	++	-	-	+++	-
Apraksja okoruchowa	-	+	+	+	+
Postępujące zajęcie mózgu	-	+++	+	±	±
Zajęcie zastawek serca	-	-	-	-	+++
Zmętnienie rogówki	-	BD	BD	BD	+
Okres przeżycia (w latach)	60–80	<3	<20	30-60	<20

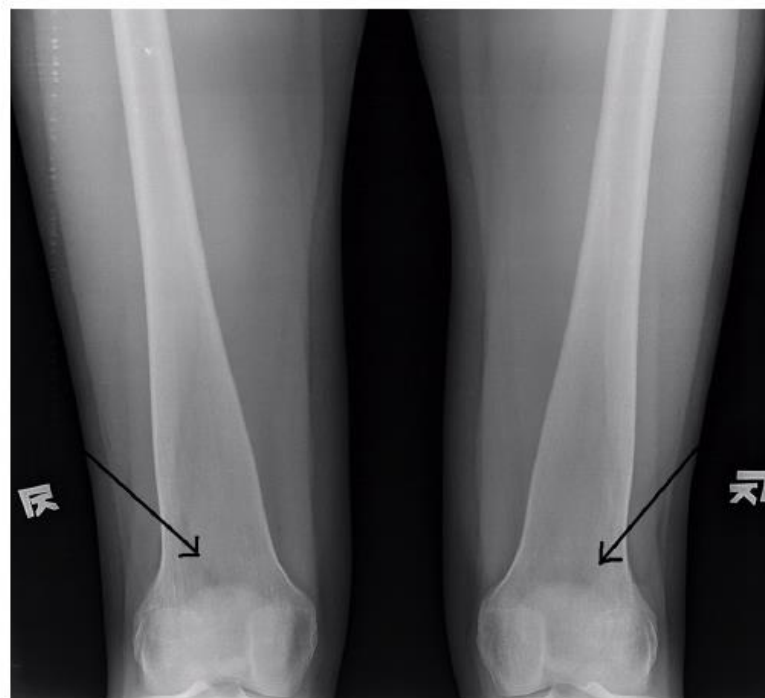
BD – brak danych, r.ż. – rok życia.

[Hasiński et al. 2017]

Choroba Gaucher'a typu 1

- Trombocytopenia, anemia
- Splenohepatomegalia
- Choroba kości:

Bóle, deformacje, złamania patologiczne, przełomy, osteoliza, torbiele, osteoporoza, osteoskleroz, martwica jałowa



Ryc. 3 – Charakterystyczna dla choroby Gauchera deformacja o typie kolby Erlenmeyera dystalnego końca kości udowej (strzałki)

Choroba Gaucher'a typu 1

- Anemizacja, trombocytopenia
- Splenohepatomegalia
- Choroba kości
 - Choroba Parkinsona
 - Neuropatia obwodowa
 - Szpiczak mnogi
 - Monoklonalna gammopatia (w 20% dorosłych)
- Spektrum objawów

Leczenie w chorobie Gaucher'a

- ERT: imigluceraza
velagluceraza
taligluceraza
- SRT: miglustat
eliglustat
- Unikać splenektomii

LSD w programach lekowych

- Choroba Gaucher'a
- Choroba Pompe'go
- MPS I
- MPS II
- MPS VI (obecnie nie)
- Cystynoza
- Choroba Fabry'ego

Choroba Fabry'ego

Historia choroby Fabry'ego

- 1898 – opis klasycznego fenotypu w czasopismach dermatologicznych jako
- Niezależne opisy:
 - Johannes Fabry z Niemiec
(„*Purpura papulose haemorrhagica Hebrae*”)
 - William Anderson z Anglii
(„*Angio-keratoma*”)



Choroba Fabry'ego

- Częstość występowania: 1:476 tys.-1:117 tys.,
1:40 tys. mężczyzn
- Lizosomalna choroba spichrzeniowa
z grupy sfingolipidoz
- Deficyt/brak α -galaktozydazy A (α -GAL)



postępujące gromadzenie
globotriaosyloceramidu (lyso-Gb3)
w śródbłonku naczyń i w innych tkankach

Spichrzanie wewnątrzlizosomalne i dysfunkcja komórki



Śmierć komórki

Zaburzony metabolizm energetyczny

Mikroangiopatia

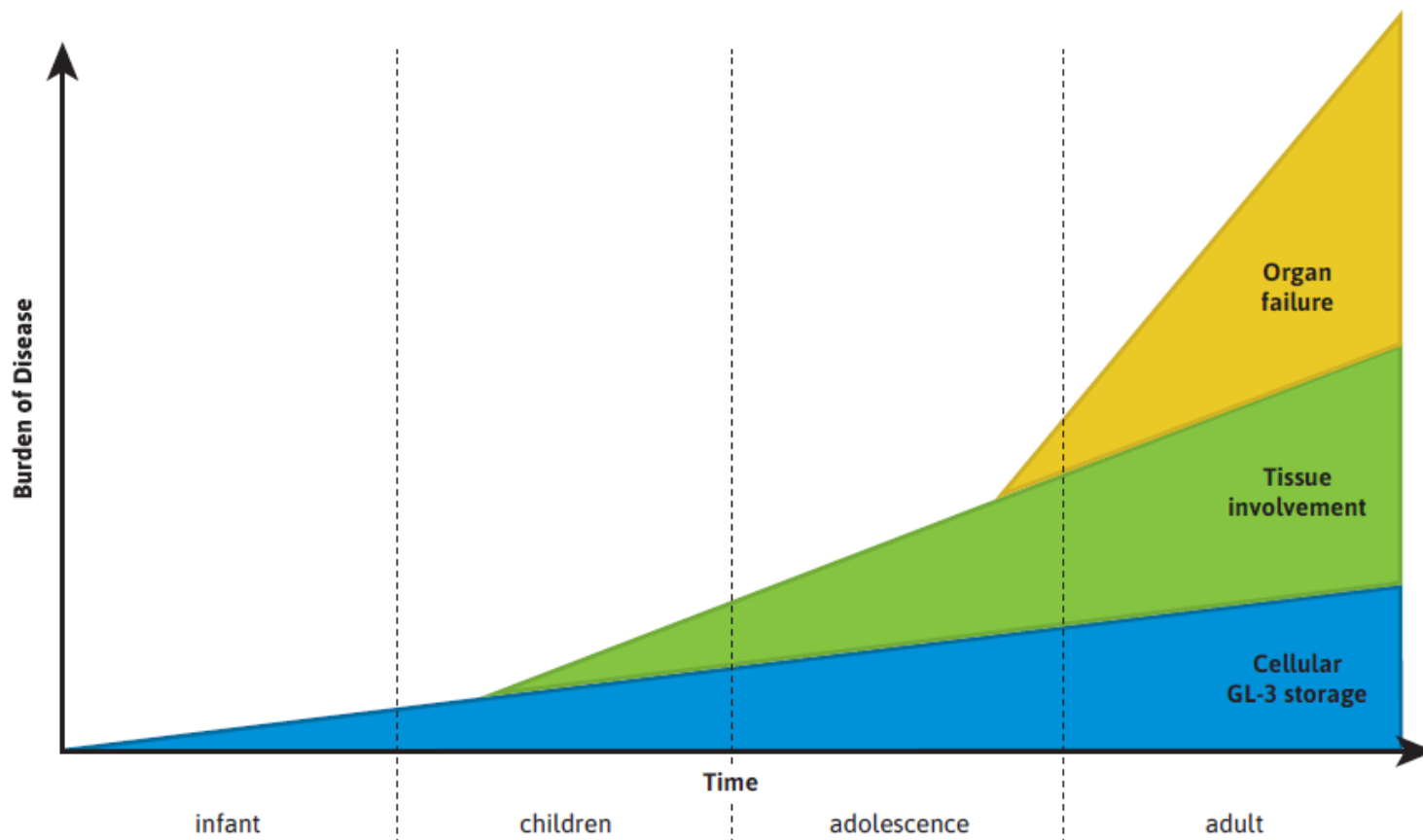
Dysfunkcja kanałów jonowych w komórkach śródbłónka

Stres oksydacyjny

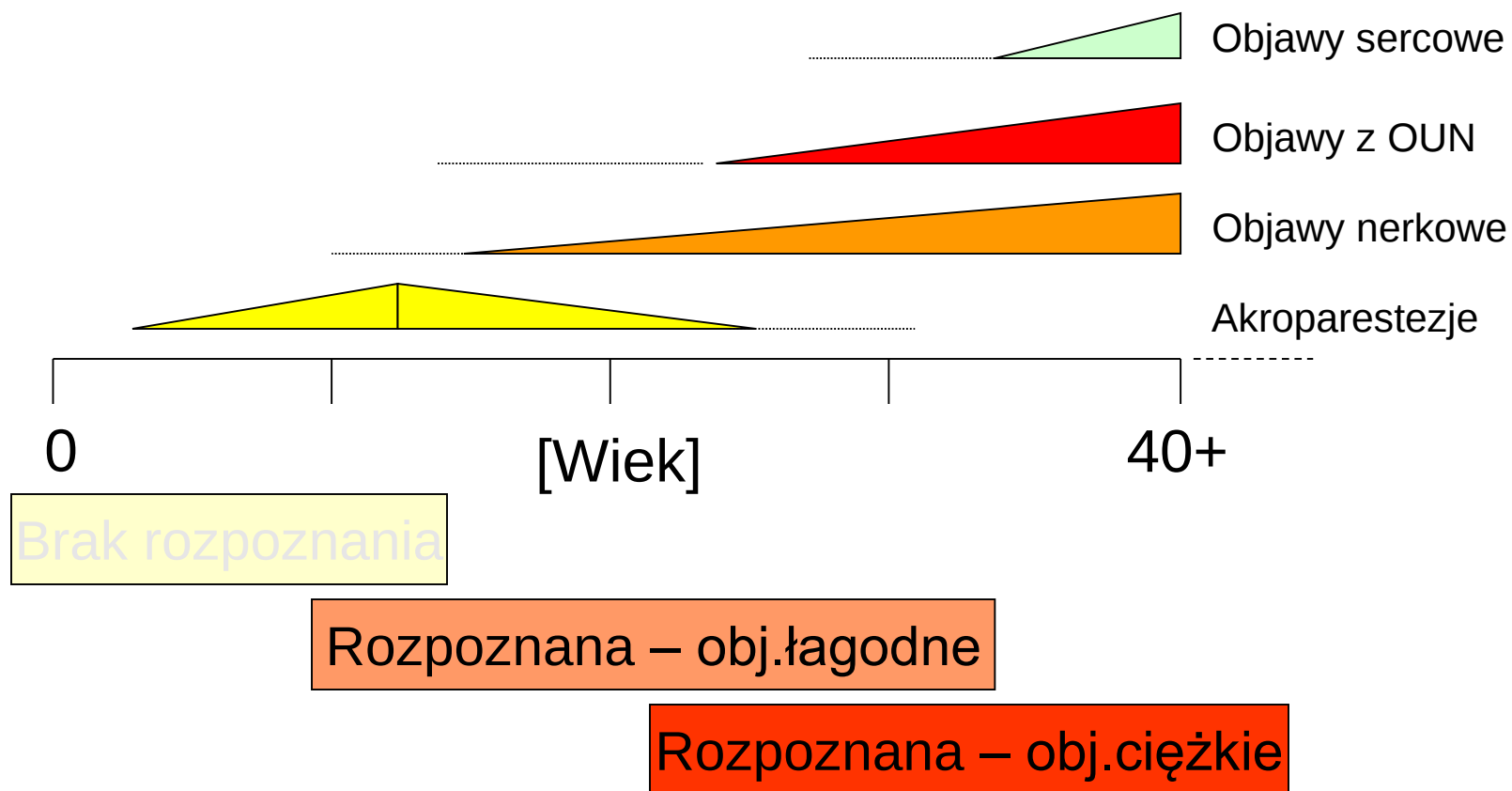
Zaburzona dojrzałość autofagosomów

Niedokrwienie tkanek

Nieodwracalne włóknienie tkanki nerek i serca



Progresja objawów w chorobie Fabry'ego



Objawy kliniczne choroby Fabry'ego

- W dzieciństwie:
 - Kryzy bólowe (epizodyczne lub stałe) gł. kończyn
 - Akroparestezje
 - Hypohydroza (brak lub zmniejszone pocenie)
 - Zmętnienie rogówki lub soczewki
 - Nietolerancja gorąca lub zimna
 - Nawracające gorączki

Objawy kliniczne choroby Fabry'ego

- W wieku dorosłym:
 - **Dysfunkcja nerek**
 - **Powikłania neurologiczne**
 - **Choroba naczyń mózgu**
 - **Dysfunkcja serca**
 - **Utrata słuchu**
 - *Angiokeratoma*
 - **Męczliwość**
 - Kryzy bólowe (epizodyczne lub stałe) gł. kończyn
 - Akroparestezje
 - Hypohidroza...

Inne objawy choroby Fabry'ego

- Niedobór wzrostu
- Opóźnione dojrzewanie
- Zaburzona płodność
- Zmiany w stawach i kościach
- Przewlekłe bronchity
- Depresja
- Zaburzone kontakty społeczne
- Obniżona jakość życia

Heterozygoty (kobiety) z chorobą Fabry'ego

- Wiele jest bezobjawowych przez całe życie
- Czasem objawy choroby postępują z wiekiem
 - 30% *angiokeratoma*
 - <10% akroparestezje
 - 70% zmętnienie rogówki lub soczewki
 - <1% hypohydroza, zajęcie serca, nerek lub OUN

Rozpoznawanie choroby Fabry'ego

- Oznaczenie aktywności enzymu w „suchej” kropli krwi, leukocytach, osoczu, fibroblastach
- W UK: opóźnienie Dx – 8 lat od bólu
10 lat od *angiokeratoma*
- W USA: opóźnienie Dx – 15 lat
9 specjalistów przed Dx

Obraz kliniczny w chorobie Fabry'ego

- Manifestacja wieloukładowa
- Przebieg postępujący
- Powikłania naczyniowe *ALTE*:

udar

zawał serca

niewydolność nerek – najczęstsza przyczyna zgonu u mężczyzn z chorobą Fabry'ego

- Nagłe zgony w 4-5. dekadzie życia



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



[Pol Arch Intern Med.](#) 2019 Dec 20. doi: 10.20452/pamw.15117. [Epub ahead of print]

Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland - position statement.

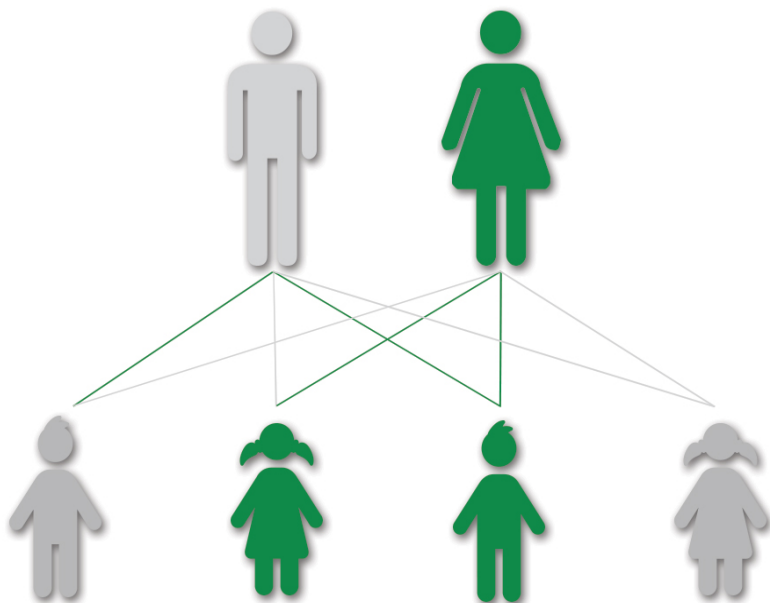
[Nowicki M](#), [Bazan-Socha S](#), [Błażejewska-Hyzorek B](#), [Gellert R](#), [Imiela J](#), [Kaźmierczak J](#), [Kłopotowski M](#), [Oko-Sarnowska Z](#), [Pawlaczyk K](#), [Ponikowski P](#), [Sławek J](#), [Sykut-Cegielska J](#), [Witkowski A](#), [Zwolińska D](#).

Wskazania do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku choroby Fabry'ego

- przewlekła choroba nerek, białkomocz lub albuminuria o nieustalonej przyczynie
- niewyjaśniona kardiomiopatia przerostowa lewej komory
- przejściowy incydent niedokrwieny/udar występujący u młodych osób
- zmiany w istocie białej o niejasnej przyczynie
- niewyjaśniona neuropatia cienkich włókien nerwowych
- angiokeratoma lub keratopatia wirowata
- aktywny skrining rodziny chorego z rozpoznaną chorobą Fabry'ego (dziedziczenie związane z chromosomem X)

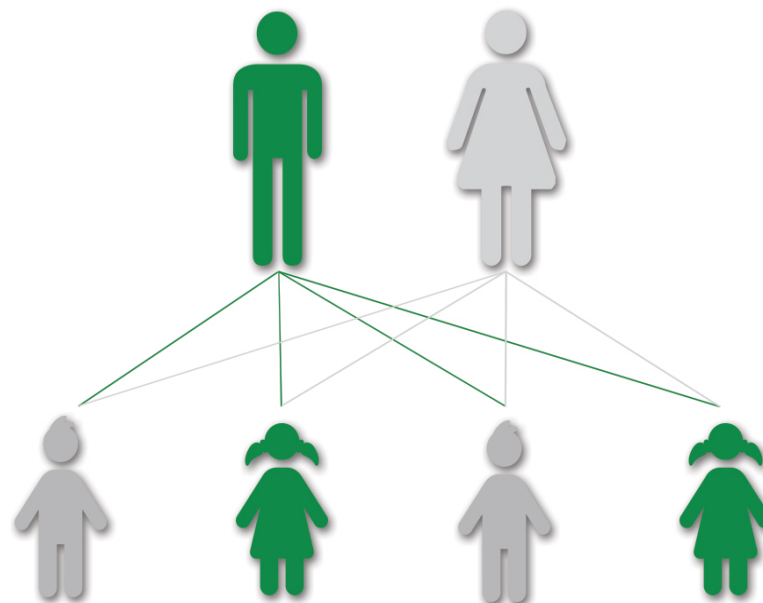
Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X recesywne

Matka będąca nosicielem
genu choroby Fabry'ego



Przekazuje gen na statystyczną połowę swoich synów i córek

Ojciec będący nosicielem
genu choroby Fabry'ego



Przekazuje gen wyłącznie córkom

Leczenie w chorobie Fabry'ego

Enzymatyczna terapia zastępcza

- Agalzydaza alfa (Replagal®) – rej. w EMA w 2001r.
- Agalzydaza beta (Fabrazyme®) – rej. w EMA w 2001r.

Czaperon farmakologiczny

- Migalastat (Galafold®) – rej. w EMA w 2016r.

Objawowe

- Profilaktyka p-krzepliwa
- P-bólowe, dieta, laser argonowy...

Choroba Niemann-Picka typu C (NPC)

Postacie NPC

- *W NPC Registry*
 - Wczesno-niemowlęca 11%
 - Późno-niemowlęca 32%
 - Młodzieńcza (6-15 lat) 36%
 - Dorosłych (>15 lat) 21%
- Postacie z LO zwykle łagodniejszy przebieg kliniczny
- SRT - Miglustat w EMA 2009 dla postępującej postaci neurologicznej NPC

Rozwój objawów psychiatrycznych w chorobie Niemann-Picka typu C

Wiek wystąpienia objawów neurol.

0 -15 lat

15-30 lat

30-50+ lat

ADHD
ASD

Schizofrenia
Choroba
dwubiegunowa

Depresja

Cystynozza

- 75% populacji Europy ma $\approx 57\text{kb}$ delecję w *CTNS*
exony 1-10
- Dziedziczenie AR
- Częstość ok. 1:100 – 200 000 ur.
- Objawy ESRD w cystynozie nefropatycznej niemowlęcej ok. 9 rż
- Po Rtx cystyna gromadzi się w *non-renal* narządach

Cystynoza

- Defekt transportu cystyny przez błonę lizosomalną wewnątrzlizosomalną $\Rightarrow$ kumulacja cystyny w komórkach ukł. siateczkowo-śródbłonkowego gł. w śledzionie, wątrobie, węzłach chłonnych, szpiku, cewkach nerkowych, rogówce i spojówce, też w leukocytach i fibroblastach
- W nerkach: zanik i skrócenie cewki proksymalnej tuż poniżej kłębka, kryształki cystyny w tkance śródmiąższowej (czasem tylko w ME), włóknienie śródmiąższowe, szklwienie kłębków

Postacie cystynozy

- 1. Niemowlęca: tubulopatia od 3-12 mż, uogólniona hiperaminoaciduria bez cystynurii, białkomocz cewkowy, potem kłębkowy, PNN w 1-ej dekadzie życia.

Inne objawy: niski wzrost, jasne włosy i karnacja (zaburzona synteza melaniny), światłowstręt, hypotyreoza

- 2. Młodzieńcza: początek w 6-10 rż, białkomocz kłębkowy, mierne uszkodzenie nerek
- 3. Dorosłych: bez uszkodzenia nerek

Cystynozą - cd

- Rozpoznanie

Stężenie hemicystyny w leukocytach >2 nmol/mg białka komórkowego

Obecność kryształków cystyny w rogówce i w fibroblastach

Diagnostyka prenatalna (podwyższone stężenie cystyny w komórkach płynu owodniowego)

Postępująca retinopatia i światłowstręt

- Leczenie

Ograniczenie metioniny w diecie

Alkalizacja moczu do pH 7,5

Cysteamina obniża zawartość cystyny wewnątrzkom. i czasem zwalnia tempo rozwoju PNN

Hemodializy

Transplantacja nerki

Krople z cysteaminą

Cystynoza – powikłania u dorosłych

- Cukrzyca (z niewydolności trzustki) – gł. po Rtx i glikosteroidach
- Nietolerancja glukozy
- Niedoczynność tarczycy
- Hepatomegalia, ale nie hepatopatia
- Dystalna wakuolarna miopatia (z dysfagią)
- Restrykcyjna choroba płuc
- Objawy piramidowe i pozapiramidowe
- Wodogłowie
- Zaburzenia świadomości, poznawcze, demencja
- Drgawki
- *Stroke-like*
- Hypogonadyzm i azoospermia



Deficyt lizosomalnej kwaśnej lipazy (LALD)

Estry cholesterolu



Cholesterol FFAs

LAL

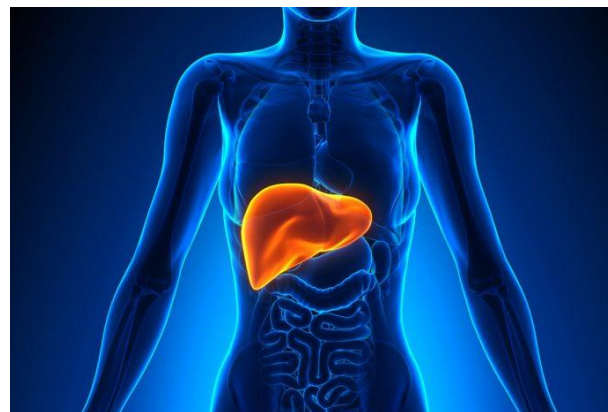
Triglicerydy



Glicerol FFAs

Klinika LALD (Cholesterol Ester Storage Disease; CESD)

- Powiększenie wątroby
- Hipertransaminazemia
- Stłuszczenie wątroby
- Postępująca/niejasna choroba wątroby
- Samoistna marskość wątroby (gł. wczesna)
- Włóknienie okołowrotne wątroby



- Dyslipidemia: wzrost LDL-Ch i TG, niski HDL-Ch
- Inne objawy:
 - limfadenopatia
 - zespół złego wchłaniania
 - cholecystitis*, kamica
 - przedwczesny udar
 - przedwczesna choroba serca

LALD (Cholesterol Ester Storage Disease; CESD)

Misdiagnoses:

- Dyslipidemia typu IIb
- *Fatty liver – NASH*
- Kryptogenna marskość wątroby
- Zespół metaboliczny

Wśród 134 pacjentów 90% Dx pomiędzy 3-12 rż,
a 10% Dx później; w tym *post mortem*
[Stiziel et al. 2013]

Leczenie w LALD

- ERT – sebelipaza alfa

Objawy kliniczne	Powikłania	FU	Postępowanie
Ogólne związane z chorobą	Męczliwość, wyniszczenie, biegunka	Biomarkery (chitotriozydaza) + inne badania	Poprawić stan odżywienia, ew. suplementować witaminy itp.
Hepatomegalia	Włóknienie /marskość wątroby, nadciśnienie wrotne	MRI, USG, fibroskan	Statyny, ezetimib, LTx, ERT
Małopłytkowość, koagulopatia	Krwawienia	Płytki krwi, aPTTT, PT	Suplementacja np. okołooperacyjnie
Dyslipidemia	Przedwczesna miażdżyca	Wykluczyć inne czynniki ryzyka sercowo-naczyń.	Zmiana stylu życia, statyny/ezetimib

Nowe terapie w LSD - przykłady

- Cerliponaza (Brineura®)

w ceroidolipofuscynozie neuronalnej typu 2

- Elosulfaza alfa (Vimizim®)

w MPS IV A

- Velmanaza alfa (Lamzede®)

w pozaneurologicznych objawach alfa-mannozydozy postaci łagodnej do umiarkowanej (wg ChPL)

- Westronidaza alfa (Mepsevii®)

w pozaneurologicznych objawach MPS VII (zespół Sly'a)

- Genowe terapie

w MPS IIIA