

# Liečiteľné lyzozómové ochorenia s extrapyramídovou manifestáciou

**MUDr. Alexandra Lacková, doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.**

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Lyzozómové ochorenia sú skupinou dedičných metabolických porúch spôsobených mutáciami v génoch kódujúcich rozpustné lyzozomálne hydrolázy, čo vedie k progresívnemu hromadeniu nedegradovaných makromolekúl do životne dôležitých orgánov a tkanív. Fenotypovo sú tieto poruchy charakterizované pestrým klinickým obrazom s kombináciou viscerálnych, očných, hematologických, skeletálnych a neurologických prejavov, pričom postihnutie extrapyramídového systému je obzvlášť časté. Počas posledných rokov sa dosiahol významný pokrok v liečbe týchto ochorení so zameraním na rôzne inovatívne terapeutické prístupy. Cieľom tohto prehľadu je zamerať sa na klinické rozpoznanie najčastejších lyzozómových ochorení s extrapyramídovou manifestáciou (Gaucherova choroba, Fabryho choroba a Niemann-Pickova choroba typ C, Tay-Sachsova choroba) a súčasne dostupné možnosti liečby.

**Kľúčové slová:** lyzozómové ochorenia, extrapyramídové príznaky, neurodegenerácia, parkinsonizmus, Gaucherova choroba, Niemann-Pickova choroba typu C, Fabryho choroba, Tay-Sachsova choroba, enzýmová substitučná liečba, ERT, SRT.

## Treatable lysosomal storage disorders with movement disorder manifestations

Lysosomal storage disorders are a group of inherited metabolic disorders caused by mutations in genes encoding soluble lysosomal hydrolases, leading to the progressive accumulation of undegraded macromolecules in vital organs and tissues. Phenotypically, these disorders are characterised by a wide range of clinical symptoms with a combination of visceral, ocular, haematological, skeletal and neurological manifestations, with involvement of the extrapyramidal system being particularly common. Significant progress has been made in the treatment of these diseases in recent years, focusing on various innovative therapeutic approaches. The aim of this review is to focus on the clinical recognition of the most common lysosomal storage disorders with movement disorder manifestations (Gaucher disease, Niemann-Pick disease type C, Fabry disease, Tay-Sachs disease) and the current treatment options available.

**Key words:** lysosomal storage disorders, movement disorders, neurodegeneration, parkinsonism, Gaucher disease, Niemann-Pick disease type C, Fabry disease, Tay-Sachs disease, enzyme replacement therapy, ERT, SRT.

## Úvod

Lyzozómové ochorenia (z angl. Lysosomal storage disorders – ďalej LSD) tvoria klinicky heterogénnu skupinu zriedkavých, vrodených porúch metabolizmu. Tieto poruchy sú spôsobené nedostatočnou aktivitou niektorého lyzozomálneho enzýmu alebo narušením lyzozomálneho transportného systému, čo vedie k narušenej degradácii zložitých makromolekúl a následne k ich abnormálnemu skladovaniu v rôznych tkanivách a bunkách

(Sun, 2018). Klinický fenotyp, vek nástupu a spektrum príznakov vykazuje značnú variabilitu v závislosti od typu skladovaného materiálu a povahy bunky alebo tkaniva, v ktorej k ukladaniu substrátu dochádza, pričom centrálny nervový systém (CNS) je obzvlášť zraniteľný. U detí sa ochorenie môže prejaviť ako oneskorený vývoj, poruchy správania, záchvaty, strata sluchu, časté je aj mentálne postihnutie či extrapyramídové príznaky (Pastores, 2018). Príznaky často spojené s LSD zahŕňajú

dysmorfické znaky, muskuloskeletálne abnormality, organomegáliu, záchvaty, hypotóniu, ataxiu, progresívnu kognitívnu a motorickú retardáciu a hydrops fetalis v závažných prípadoch (Kingma, 2015). Neuropsychiatrické prejavy u lyzozómových ochorení s neskorým nástupom môžu predstavovať demenciu, depresiu či psychózu. Je potrebné poznamenať, že formy s neskorším nástupom sú často nespávne diagnostikované ako psychiatrické ochorenia, ktoré môžu roky maskovať alebo



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Alexandra Lacková, alexandra.mosejova@gmail.com  
Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice  
Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(2):124-131

Článek přijat redakcí: 17. 8. 2021

Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2021

predchádzať iným neurologickým či systémovým znakom (Pastores, 2018). Tab. 1 znázorňuje prehľad najčastejších lyzozómových ochorení so zreteľom na neurologickú resp. extrapyramídovú symptomatiku a možnosti liečby.

## Diagnostika lyzozómových ochorení v neurologickej ambulancii

S LSD sa môžu stretnúť rôzni lekári špecialisti – najčastejšie je to pediater, hematológ, kardiológ, nefrológ a neurológ. Diagnostika je náročná, vyžaduje si interdisciplinárny prístup a hoci už existuje liečba niektorých LSD, veľakrát sa na tieto zriedkavé ochorenia nemyslí. Pre LSD sú charakteristické niektoré špecifické klinické prejavy, laboratórne parametre a nálezy zobrazovacích vyšetrení – trombocytopenia v laboratórnom nále-

ze a hepatosplenomegália zistená USG pri Gaucherovej a Niemann-Pickovej chorobe, kardiomyopatia detekovateľná echokardiografickým vyšetrením, či nález cornea verticillata na očnom vyšetrení štrbinovou lampou pri Fabryho chorobe (Pastores, 2018). Pri podozrení na konkrétnu LSD možno diagnózu ľahko potvrdiť enzýmologickým vyšetrením a geneticko-molekulárnym testom s použitím buniek pochádzajúcich z periférnej krvi. K najjednoduchším a momentálne aj najpoužívanejším metódam aktuálne patrí vyšetrenie suchej kvapky krvi, ktorej testovanie je k dispozícii prostredníctvom špecializovaných laboratórií. V rámci SR by ale mali diagnostické postupy odrážať nové slovenské štandardy pre diagnostiku zriedkavých extrapyramídových ochorení (<https://www.standardnepostupy.sk/prevenicia-neurodegenerativnych-ochorenii/>).

## Všeobecné možnosti liečby lyzozómových ochorení

Možnosti liečby lyzozómových ochorení sa v posledných rokoch značne rozšírili a v súčasnosti zahŕňajú niekoľko stratégií zameraných na zvýšenie reziduálnej aktivity chýbajúceho enzýmu, ako je transplantácia krvotvorných kmeňových buniek, enzýmová substitučná terapia, substrát redukujúca terapia, farmakologická chaperonoterapia a génová terapia (Hollak, 2014). Enzýmová substitučná terapia (ERT) modifikuje priebeh ochorenia u rôznych typov LSD, ovplyvňuje viscerálnu symptomatiku, prekážku však v tomto prípade predstavuje hemato-encefalická bariéra, čiže ERT neprechádza do CNS a teda nevie ovplyvniť neurologickú prognózu pacienta. Alternatívou liečby je substrát redukujúca terapia (SRT), kde použitie malého molekulárneho činidla inhibuje syntézu

**Tab. 1.** Klasifikácia lyzozómových porúch podľa molekulárneho defektu a hlavných neurologických náleзов (Edelman, 2020)

| Ochorenie                                               | Deficit enzýmu                                 | Gén                       | Neurologická symptomatika                                                                                                                                                                                                                                                | Iná symptomatika                                                                                                                                          | Terapia       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Gaucherova choroba (I., II., III.)</b>               | β-glukocerebrozidáza                           | GBA (AR)                  | <b>typ I.</b> – bez neurologických prejavov<br><b>typ II.</b> – abnormálne očné sakády, okulomotorická apraxia, dystónia, dysfágia, pyramídové znaky, hypertonus, trizmus<br><b>typ III.</b> – horizontálna obrna pohľadu, ataxia, záchvaty<br><b>GBA-parkinsonizmus</b> | hematologická:<br>■ anémia<br>■ trombocytopenia<br>■ leukopénia<br>kardiálna:<br>■ pulmonárna hypertenzia<br>dermatologické:<br>■ novorodenecká ichthyóza | ERT/SRT       |
| <b>Fabryho choroba</b>                                  | α-galaktozidáza A                              | GLA (X-viazaná dedičnosť) | ■ rekurentné TIA/CMP<br>■ akroparestézie<br>■ dysestézie<br>■ chronická bolesť<br>■ tinnitus<br>■ parkinsonizmus                                                                                                                                                         | renálna:<br>■ CHRI<br>kardiálna:<br>■ kardiomyopatia/arytmia<br>očné:<br>■ cornea verticillata<br>dermatologické:<br>■ angiokeratomy                      | ERT/SRT       |
| <b>Niemann-Pick typ C</b>                               | sphingomyelináza                               | NPC 1, NPC 2 (AR)         | ■ vertikálna supranukleárna obrna pohľadu<br>■ ataxia<br>■ dystónia<br>■ dysfágia<br>■ demencia<br>■ gelastická kataplexia                                                                                                                                               | ■ novorodenecká žltacka<br>■ hepatosplenomegália<br>■ psychiatrické príznaky                                                                              | SRT           |
| <b>Gangliozidóza GM 1</b>                               | betagalaktozidáza                              | PSAP (AR)                 | ■ záchvaty<br>■ demencia<br>■ ataxia<br>■ parkinsonizmus                                                                                                                                                                                                                 | ■ skeletálna dysplázia<br>■ hepatosplenomegália<br>■ zákal rohovky<br>■ hluchota<br>■ kardiomyopatia                                                      | symptomatická |
| <b>Gangliozidóza GM 2</b><br><b>Tay-Sachsov syndróm</b> | beta-hexozaminidáza                            | HEXA (AR)                 | ■ myoklonus/chorea/dystónia<br>■ záchvaty<br>■ cerebellárne príznaky, cerebellárna atrofia<br>■ demencia<br>■ ↑ startle reflex                                                                                                                                           | ■ optická atrofia<br>■ retinopatia, slepota<br>■ hluchota<br>■ makrocefália                                                                               | symptomatická |
| <b>Gangliozidóza GM 2</b><br><b>Sandhoffova choroba</b> | beta-hexozaminidáza A<br>beta-hexozaminidáza B | HEXB (AR)                 | ■ myoklonus<br>■ záchvaty<br>■ cerebellárne príznaky<br>■ mentálna retardácia<br>■ ↑ startle reflex                                                                                                                                                                      | ■ optická atrofia<br>■ retinopatia, slepota<br>■ hluchota<br>■ makrocefália<br>■ skeletálna dysplázia                                                     | symptomatická |

AR – autozómálne recesívna, TIA – tranzitórny ischemický atak, CMP – cievna mozgová príhoda, CHRI – chronická renálna insuficiencia, ERT – enzýmová substitučná terapia, SRT – substrát redukujúca terapia

nedegradovateľného materiálu, čím znižuje jeho hromadenie, táto liečba umožňuje preniknutie do CNS a ovplyvnenie aj neurologickej symptomatiky. Väčšina terapií nie je kauzálnych, avšak dokážu ovplyvniť fenotypové prejavy a spomaliť progresiu agresívneho ochorenia (Hollak, 2014; Pastores, 2018). V práci budú aj vzhľadom na možný rozsah textu bližšie popísané ochorenia s dostupnou špecifickou ERT alebo SRT terapiou – Gaucherova choroba, Fabryho choroba a Niemann-Pickova choroba typ C a tiež Tay-Sachsova choroba, ktorej liečba je v klinickom skúšaní.

## Gaucherova choroba

Gaucherova choroba (GCh) patrí do skupiny geneticky podmienených foriem porúch ukladania lyzozómov s autozomálne recesívne podmienenou dedičnosťou, ktorá vedie k deficitu lyzozomálneho enzýmu – glukocerebrosidázy (GBA), čo vedie k akumulácii jeho normálneho substrátu – glukocerebrosidu v tkanivových makrofágoch a teda k zložitým systémovým prejavom zahŕňajúcim postihnutie pečene, sleziny, kostnej drene a k progresívnemu poškodeniu CNS (Schiffman, 2007). Fenotypovo táto choroba predstavuje široké spektrum klinických prejavov, od perinatálno-letálnej formy po klinicky asymptomatických jedincov. Neurologické postihnutie sa môže vyskytnúť veľmi skoro a môže viesť k závažnej neurodegenerácii a smrti pacienta v kojeneckom veku alebo sa môže prejaviť až v neskoršom veku. Dokonca aj súrodenci alebo dvojčatá, zdieľajúci rovnaký genotyp, sa môžu líšiť rozdielnym klinickým priebehom aj odpoveďou na liečbu (Biegstraaten, 2011). Táto obrovská heterogenita občas rozpoznávanie ochorenia sťažuje, čo môže viesť k oneskoreniu diagnostiky a liečby. V bežnej populácii je výskyt tohto ochorenia približne 1:40 000 až 1:100 000 narodených detí, u aškenázskych Židov je výskyt ochorenia mnohonásobne vyšší, približne 1:800 (Stirnemann, 2017; Poupetova, 2010). Samotná špecifická liečba GCh je v súčasnosti zameraná buď na infúziu enzýmovú substitučnú terapiu (ERT) alebo p. o. podávanie inhibítora biosyntézy glukosylceramidu v substrát redukujúcej terapii (SRT) (Pastores, 2018). Rozlišujeme tri hlavné klinické podtypy ochorenia.

### **Gaucherova choroba – Typ 1, non-neuronopatická forma**

Tento typ predstavuje najbežnejší variant GCh (cca 94 % prípadov GCh), má non-neuronopatický charakter a je charakterizovaný prítomnosťou hepatosplenomegálie, ktorá môže viesť k masívnej brušnej distenzii, poruchou krvotvorby v zmysle anémie a trombocytopénie a kostným postihnutím. Zvýšená únavnosť, nadmerné krvácanie a tvorba podliatín sú výsledkom cytopénie (Stirnemann, 2017). Typické je postihnutie kostí, prejavujúce sa veľmi bolestivými kostnými krízami, prevažne v oblasti panvy a dolných končatín. Kostné krízy sú spojené s lokálnym zápalom, horúčkou a leukocytózou. Príznaky sú podobné osteomyelitide (pseudo-osteomyelitída), čo niekedy oddiaľuje diagnostiku ochorenia. Typické sú aj patologické zlomeniny s vaskulárnou nekrozou, deformitami a osteoporózou (Stirnemann, 2017). Pľúcne postihnutie u pacientov s GCh môže súvisieť s infiltráciou pľúc Gaucherovými bunkami, čo spôsobí intersticiálnu chorobu, ktorá môže viesť k pľúcnej fibróze (Stirnemann, 2017). Pri GCh type 1 typicky nie sú prítomné neurologické prejavy (CNS nie je postihnutá) (Sun, 2018). Laboratórnym markerom ochorenia sú zvýšené hladiny chitotriosidázového enzýmu, celkovej kyslej fosfatázy (ACP) a feritínu. Tieto hladiny sa môžu liečbou normalizovať (Stone, 2021).

### **Gaucherova choroba – Typ 2, akútna neuronopatická forma**

Jedná sa o najzávažnejšiu formu Gaucherovej choroby, ktorá sa prejavuje ako progresívna neurodegeneratívna porucha, ktorá väčšinou končí letálne do 2.–3. roku života dieťaťa. Už pri narodení sa objavujú závažne neurologické komplikácie, vrátane postihnutie hlavových nervov, pyramídového aj extrapyramídového systému (Gupta a kol., 2011). Medzi klinické prejavy patrí strabizmus, okulomotorická apraxia, trizmus, dysfágia, retroflexia hlavy, kortikálne palce, moyklonické záškľby, záchvaty, možný hypertonus s alebo bez kombinácie s hypokinézou (Chetrit, 2013). Tento obzvlášť závažný subtyp ochorenia môže byť diagnostikovaný aj prenatálne ako hydrops fetalis. Vrodená novorodenecká ichtyóza môže byť tiež klinickým vyjadrením tohto ochorenia (Chetrit, 2013).

### **Gaucherova choroba – Typ 3, subakútne/chronická neuronopatická forma**

U pacientov s Gaucherovou chorobou typu 3 sa ochorenie prejaví až v neskoršom detstve, niekedy až v dospelosti a priebeh ochorenia má v tomto prípade chronickejší charakter. Najbežnejším a v niektorých prípadoch aj jediným neurologickým prejavom je výrazné spomalenie horizontálnych očných sakád (Schifmann, 2007). Ostatní pacienti môže vyvinúť ataxiu, strabizmus, spasticitu, dystóniu, myoklonické záchvaty a variabilný stupeň demencie a poruchy učenia. Menej častá forma je charakterizovaná kalcifikátmi srdca alebo aorty (Sun, 2018).

### **GBA-asociovaný parkinsonizmus**

V posledných rokoch pribúdajú štúdie o vzájomnej súvislosti medzi parkinsonizmom a heterozygotnými mutáciami génu *GBA* (Malek, 2018). Keďže sú lyzozómy zahrnuté v procese degradácie alfa-synukleínu, predpokladá sa, že ich dysfunkcia môže viesť k jeho akumulácii a následne k vzniku Parkinsonovej choroby. Takže zatiaľ čo homozygotné *GBA* mutácie spôsobujú Gaucherovu chorobu, heterozygotné *GBA* mutácie veľmi pravdepodobne zvyšujú riziko vzniku PCh alebo Demencie s Lewyho telieskami (Lesage a kol., 2011). Klinicky môže *GBA*-parkinsonizmus značne pripomínať idiopatickú PCh, avšak pacienti s *GBA*-parkinsonizmom sa vo všeobecnosti vyznačujú malignejším fenotypom ochorenia s rýchlejšou progresiou, skorším nástupom posturálnej instability, motorických fluktuácií, vyššou prevalenciou demencie a psychotických prejavov (Sidransky 2009). Závažnosť „patogenicity“ daného genetického variantu preukázateľne súvisí so závažnosťou klinického fenotypu – teda nositelia „horších“ mutácií majú aj horší klinický priebeh ochorenia. Vo všeobecnosti je tiež fenotyp pacientov s *GBA*-parkinsonizmom kompatibilný s fenotypom pacientov s idiopatickou poruchou správania v REM spánku, ktorí neskôr konverujú do PCh. V súčasnosti sú heterozygotné varianty v géne *GBA* považované za jeden z najdôležitejších rizikových faktorov pre vznik PCh (Sidransky 2012; Malek, 2018), v slovenskej populácii zodpovedajú za približne 5 % pacientov s PCh (nepublikované dáta).

**INZERCE**

**INZERCE**

## Niemann-Pickova choroba typ C

Niemann-Pickova choroba typ C (NPC) je zriedkavé neuroviscerálne ochorenie zo skupiny lyzozomálnych porúch spôsobené autozomálne recesívnymi mutáciami v génoch *NPC1* alebo *NPC2* (95 % resp. 4 % pacientov) (Vanier, 2010). Patofyziologicky ide o poruchu metabolizmu lipidov spojenú s lyzozomálnou akumuláciou cholesterolu odvodeného od lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) a glykolipidu, ktorý sa ukladá v lyzozómoch postihnutých buniek. Výskyt ochorenia je asi 1 : 110 000 (Poupetova, 2010). Klinicky je ochorenie heterogénne, môže byť charakterizované viscerálnymi, neurologickými či psychiatrickými prejavmi, ktoré sa môžu prejavovať samostatne alebo v rôznych kombináciách (Sun, 2018). Existuje rýchlo progredujúca novorodenecká forma so skorým nástupom, ktorá sa zvyčajne prejavuje aj cholestatickou žltáčkou, hepatosplenomegáliou až s možným akútnym hepatálnym zlyhaním, klasická juvenilná forma (najbežnejšia forma) alebo pomaly progredujúca forma – neurodegeneratívny syndróm u dospelých, kde môžu spomínané symptómy chýbať. Pri druhej a tretej forme môžu pacienti počas dospievania vykazovať len mierne neurologické príznaky, ktoré môžu byť spočiatku maskované psychiatrickými prejavmi, ktoré sú pre dané ochorenie veľmi typické (Mengel, 2013). Pomerne typický je aj kognitívny deficit, vrátane poruchy sústredenia a neprospešovanie v škole, ktorého vznik v mladom veku by mal v diferenciálnej diagnostike určite viesť aj k zvažovaniu NPC (Vanier, 2010). Z neurologického hľadiska sa ochorenie či už v juvenilnom alebo adultnom veku veľmi typicky prejavuje kombináciou ataxie a/alebo dystónie s vertikálnou supranukleárnou orbou pohľadu (Mengel 2013), u pacientov sa tiež často vyskytuje a je pomerne charakteristická gelastická kataplexia (vyjadrená najmä ako kataplektické podklesávanie hlavy). NPC je v extrapyramidovej problematike zaujímavým ochorením aj kvôli hláseným symptómom parkinsonizmu u heterozygotných nosičov mutácií génu *NPC1*, čo pravdepodobne súvisí s narušeným metabolizmom cholesterolu v mozgu a neurodegeneráciou (Kluenemann, 2013). Parkinsonské príznaky sú však menej častými prejavmi v porovnaní s vyššie uvedenými (Limphaibool, 2018). Typické klinické

Tab. 2. Typické symptómy u Niemann-Pickovej choroby typu C (Mengel, 2013)

|               |                                                                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neurologické  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ vertikálna supranukleárna obrna pohľadu</li> <li>■ gelastická kataplexia</li> <li>■ ataxia</li> <li>■ dystónia</li> </ul> |
| Viscerálne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ cholestatická žltáčka</li> <li>■ hepatosplenomegália</li> </ul>                                                           |
| Psychiatrické | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ progredujúci kognitívny deficit</li> <li>■ progredujúce psychiatrické príznaky nereagujúce na liečbu</li> </ul>           |

príznaky u NPC sú zhrnuté v Tab. 2. Včasná diagnostika ochorenia a liečba substrát reduktujúcou terapiou miglustatom, aktuálne jediným dostupným liekom špecifickým pre toto ochorenie, spomalí progresiu ochorenia a neurologického poškodenia. Miglustat inhibuje syntézu glykosfingolipidov a je schopný prechádzať hematoencefalickou bariérou, čo umožňuje prístup k CNS a k postihnutým neurónom. Štúdie preukázali potenciálny ochranný účinok miglustatu na cerebellárne a subkortikálne štruktúry, čo korelovalo aj so závažnosťou klinických symptómov u pacientov (Pineda, 2018).

## Fabryho choroba

Fabryho choroba (FCh) patrí do skupiny geneticky podmienených foriem porúch ukladania lyzozómov s X-viazanou dedičnosťou, ktoré vedú k deficitu lyzozomálneho enzýmu – alfa-galaktozidázy A, čo vedie k akumulácii glykosfingolipidov, najmä globotriaosylceramidu (Gb3) v životne dôležitých orgánoch (Germain, 2010). Výskyt ochorenia je asi 1 : 60 000 – 1 : 80 000 (Germain, 2010). Aj keď je FCh ochorenie s X-viazanou dedičnosťou, klinické príznaky sú veľmi časté aj u žien. Niektoré mutácie spôsobujú klasické ochorenie, zatiaľ čo iné majú za následok miernejší fenotyp ochorenia s neskorším nástupom (Alcalay, 2018). Formy s neskorým nástupom sa môžu vyskytovať častejšie ako klasický včasný variant ochorenia a správna diagnóza sa môže oneskoriť o viac ako desať rokov napriek nástupu príznakov v detstve (Germain, 2010). Klinické spektrum ochorenia je široké, medzi typické skoré príznaky ochorenia patrí neuropatická bolesť, často vo forme akroparestézií (pálenie a mravenčenie dlaní a chodidiel), an/hypohidróza, tinitus, nešpecifické GIT ťažkosti (Sun, 2018). Častým znakom najmä u mužov sú kožné zmeny vo forme angiokerátomov (Obr. 1), čo sú zhľuky červených až modročiernych bodkovitých lézií

s priemerom 1 až 5 mm, najskôr pozorované v detstve na rukách, kolenách, lakťoch a bokoch. Ich počet sa zvyšuje počas dospievania s postihnutím genitálií a lumbosakrálnej oblasti, neskôr sa môžu angiokerátomy objaviť na perách a pupku (Germain, 2019). Zmeny rohovky, tzv. cornea verticillata (Obr. 2), sú častým oftalmologickým príznakom, ľahko vyšetriteľným pomocou štrbinovej lampy. Podobné zmeny rohovky sa však okrem Fabryho choroby vyskytujú aj pri užívaní niektorých liekov (amiodaronová keratopatia), načo je v diferenciálnej diagnostike potrebné myslieť (Sun, 2018). Typické a klinicky významné je poškodenie obličiek, ktoré môže vyústiť až do renálnej insuficiencie a poškodenie srdca, prejavujúce sa ako hypertrofia ľavej komory, arytmie či synkopy. Vekom sa môže vyvinúť až progresívna myokardiálna fibróza vedúca ku kongestívnemu srdcovému zlyhaniu (Germain, 2010). Medzi neurologické prejavy FCh patria už spomínané parestézie, neznášanlivosť tepla, predčasné cievne moz-

Obr. 1. Angiokerátom u Fabryho choroby (zdroj: <https://dermnetnz.org/topics/fabry-disease/>)



Obr. 2. Cornea verticillata u Fabryho choroby (zdroj: <https://www.fabrydisease.org/>)

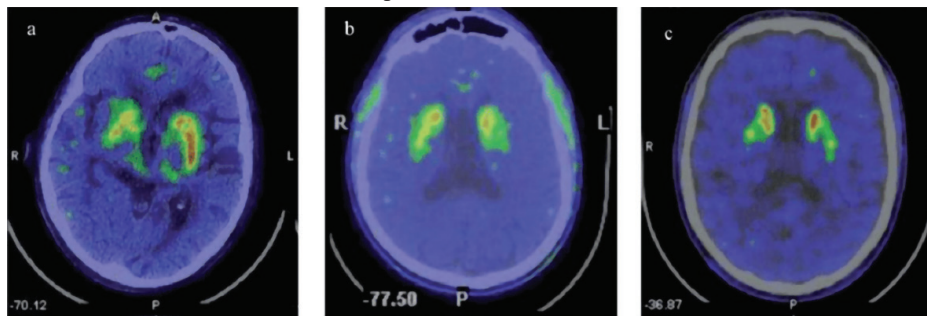


gové príhody, ktoré sa pripisujú komplexnej vaskulopatii, progresívnej akumulácii glykosfingolipidov v cievach a srdcovému postihnutiu (Germain, 2010). Neuropatologické štúdie (deVeber 1992) preukázali, že ukladanie glykosfingolipidu nie je obmedzené na cievny systém mozgu, ale je prítomné aj v substantia nigra, neokortexe, dorzálnom motorickom jadre n. vagus – teda v oblastiach, ktoré sú postihnuté pri neurodegeneratívnom procese (Lohle, 2015). V posledných rokoch pribúdajú štúdie aj o vzájomnom vzťahu medzi parkinsonizmom a mutáciou génu pre alfa-galaktozidázu, pričom u pacientov s FCh bola preukázaná zvýšená prevalencia parkinsonizmu, predovšetkým PCh (Lohle 2015). Posledné zistenia zníženej aktivity alfa-galaktozidázy, ktoré sú charakteristické pre FCh u niektorých pacientov s parkinsonizmom, podporujú možnú súvislosť medzi týmito dvoma chorobami (Obr. 3) (Alcalay, 2020). Výsledky týchto štúdií zvyrazňujú potrebu ďalšieho výskumu na objasnenie vzťahu medzi Parkinsonovou a Fabryho chorobou. V terapii FCh je dostupná špecifická liečba perorálne podávaného inhibítora  $\alpha$ -galaktozidázy A alebo liečba rekombinantnou humánnou alfa-galaktozidázou (ERT), pričom výsledky sú lepšie v prípade zahájenia terapie ešte pred orgánovým poškodením (Alcalay, 2018).

## Tay-Sachsova choroba

Tay-Sachsova choroba je autozomálne recesívne neurodegeneratívne ochorenie, spô-

**Obr. 3.**  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET vyšetrenie odhaľuje presynaptický dopaminergný deficit u pacientov s Fabryho chorobou a Parkinsonovou chorobou (Gago, 2020)



sobené zníženou aktivitou beta-hexosaminidázy A v dôsledku mutácie v géne *HEXA* a následnou akumuláciou gangliozidov prevažne v lyzozómoch CNS (Solevyeva, 2018). Výskyt tohto ochorenia je asi 1 : 320 000 (Jahnova, 2019). Závažnosť jednotlivých klinických prejavov pravdepodobne súvisí od stupňa aktivity zvyškového enzýmu. Najzávažnejšie homozygotné mutácie bežne vedú k nízkej až nulovej enzýmovej aktivite, čo má za následok vývojovú regresiu a predčasnú smrť v detstve – tzv. infantilná forma (Barritt, 2017). Ďalej je popísaná juvenilná forma, ktorej symptómy sa objavujú v dospelosti a najzávažnejšia forma s neskorým nástupom symptómov v dospelosti (Solevyeva 2018). Typickými príznakmi Tay-Sachsovej choroby s neskorým nástupom sú svalová slabosť, pyramidové i extrapyramidové symptómy ako dystónia, chorea, myoklonus, ataxia, cerebellárne príznaky, vrátane cerebellárnej atrofie a psychiatrických príznakov (demencia, depresia, psychóza). Klinické prejavy sa môžu

v priebehu rokov objaviť v rôznych kombináciách a pozitívna rodinná anamnéza nás môže v diagnostike ochorenia správne nasmerovať (Barritt, 2017). V našich podmienkach sa zdá byť toto ochorenie pomerne frekventné (Jahnova, 2019). Hoci liečba tohto ochorenia je zatiaľ len symptomatická, v súčasnosti prebiehajú klinické štúdie ohľadne metód génovej terapie (Solevyeva, 2018).

## Záver

LSD sú heterogénnou skupinou metabolických porúch, ktoré sú jednotlivo zriedkavé, ale kolektívne bežné. Zatiaľ čo klinické príznaky sa medzi poruchami líšia, všetky majú spoločné progresívny charakter, obzvlášť časté je aj neurologické postihnutie, čo predstavuje ťažký terapeutický cieľ. Pre Gaucherovu, Fabryho a Niemann-Pickovu chorobu je k dispozícii špecifická efektívna liečba, avšak napriek významnému pokroku dosiahnutému v posledných desaťročiach, stále existuje veľa výziev ohľadne liečby LSD.

## LITERATÚRA

- Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29:145-157.
- Pastores GM, Maegawa GH. Clinical neurogenetics: neuropathic lysosomal storage disorders. *Neurologic Clinics.* 2013;31(4):1051-1071.
- Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):476.
- Hollak CE, Wijburg FA. Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(4):587-598.
- Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 28846219.
- Stirnermann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441.
- Schiffmann R, Vellodi A. Neuronopathic Gaucher Disease. In: Gaucher Disease; Futerman AH, Zimran A, Eds.; CRC Press Taylor & Francis: Boca Raton, FL, USA, 2007; pp. 175-196.
- Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, et al. A monozygotic twin pair with highly discordant Gaucher phenotype. *Blood Cells Mol. Dis.* 2011;46:39-41.
- Sidransky E, Lopez G. The Link between the GBA Gene and Parkinsonism. *The Lancet Neurology.* 2012;11(11):986-998.
- Malek N, Weil RS, Bresner C, et al. ProBaND clinical consortium. Features of GBA-associated Parkinson's disease at presentation in the UK Tracking Parkinson's study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(7):702-709.
- Lesage S, Anheim M, Condroyer C, et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2011;20(1):202-210.
- Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, et al. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet.* 2004;41(12):937-940.
- Chetrit EB, Alcalay RN, Steiner-Birmanns B, et al. Phenotype in patients with Gaucher disease and Parkinson disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50:218-221.
- Gupta N, Oppenheim I, Kauvar E, et al. Type 2 Gaucher disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):75-84.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1651-1661.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:16.
- 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(4):387-396.
- Kluenemann HH, Nutt JG, Davis MY, Bird TD. Parkinsonism syndrome in heterozygotes for Niemann-Pick C1. *J Neurol Sci.* 2013;335:219-220.
- Mengel E, Kluenemann HH, Lourenço CM, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:166.
- Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Perkowska K. Parkinsonism in Inherited Metabolic Disorders: Key Considerations and Major Features. *Front Neurol.* 2018;9:857.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140.

23. deVeber GA, Schwarting GA, Kolodny EH, Kowall NW. Fabry disease: immunocytochemical characterization of neuronal involvement. *Ann Neurol.* 1992;31:409-415.
24. Löhle M, Hughes D, Milligan A, et al. Clinical prodromes of neurodegeneration in Anderson-Fabry disease. *Neurology.* 2015;84(14):1454-1464.
25. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:87-92; discussion 79.
26. Wise AH, Yang A, Naik H, et al. Parkinson's disease prevalence in Fabry disease: A survey study. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;14:27-30.
27. Alcalay RN, Wolf P, Levy OA, et al. Alpha galactosidase A activity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018;112:85-90.
28. Gago MF, Azevedo O, Guimarães A, et al. Parkinson's Disease and Fabry Disease: Clinical, Biochemical and Neuroimaging Analysis of Three Pedigrees. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(1):141-152.
29. Edelman MJ, Maegawa GHB. CNS-Targeting Therapies for Lysosomal Storage Diseases: Current Advances and Challenges. *Front Mol Biosci.* 2020;7:559804.
30. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, et al. New Approaches to Tay-Sachs Disease Therapy. *Front Physiol.* 2018;9:1663.
31. Jahnová H, Poupětová H, Jirečková J, et al. Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay-Sachs disease. *J Neurol.* 2019;266(8):1953-1959.
32. Barritt AW, Anderson SJ, Leigh PN, Ridha BH. Late-onset Tay-Sachs disease. *Pract Neurol.* 2017;17(5):396-399.
33. <https://www.fabrydisease.org/index.php/component/content/article?id=126>.
34. <https://dermnetnz.org/topics/fabry-disease/>