

Danonova nemoc – porucha autofagie jako příčina hypertrofické kardiomyopatie

Miloš Kubánek¹, Milan Elleder², Jakub Sikora^{2,3}, Marek Šramko¹, Jana Malušková³, Lenka Dvořáková², Hana Vlášková², Martin Kotrč¹, Jana Vrbská¹, Petr Ridzoň⁴, Michal Šnorek⁵, František Toušek⁵, Ivan Málek¹, Jan Pírk⁶

¹ Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

² Ústav dědičných a metabolických poruch, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³ Oddělení klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

⁴ Neurologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

⁵ Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice,

⁶ Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Kubánek M, Elleder M, Sikora J, et al. **Danonova nemoc – porucha autofagie jako příčina hypertrofické kardiomyopatie.** *Cor Vasa* 2010;52:706–712.

Danonova nemoc je X-vázaná porucha, způsobená mutací lysosomálního membránového proteinu 2 (LAMP2). To má za následek dysfunkci lysosomálního systému ve smyslu narušené autofagie. Klinicky se porucha manifestuje především jako hypertrofická kardiomyopatie, myopatie kosterního svalstva, případně hepatopatie. U žen je orgánová manifestace a závažnost poruchy modifikována procesem X inaktivace. Cílem práce bylo popsat první případ rodiny s Danonovou nemocí diagnostikovaný v České republice. Diagnóza byla stanovena u 27letého nemocného muže s terminálním srdečním selháním na podkladě hypertrofické kardiomyopatie, následně pak u jeho sestry a synovce. Byla založena na průkazu autofagického procesu v biopsii kosterního svalu, absenci proteinu LAMP2 imunohistochemickým vyšetřením a průkazem patogenní mutace v příslušném genu. Kardiologické nálezy byly kompatibilní s diagnózou hypertrofické kardiomyopatie bez obstrukce výtokového traktu LK, v EKG obraze byly přítomny známky preexcitace. Ke klinické manifestaci onemocnění došlo v deseti letech (u sestry ve 12 letech, u synovce v osmi letech). U probanda a jeho sestry byl dokumentován rozvoj systolické dysfunkce levé komory srdeční a progresse do terminálního srdečního selhání ve třetím decenniu. Onemocnění u nich bylo úspěšně řešeno srdeční transplantací. Postižení kosterního svalstva u nemocných mělo odraz ve zvýšené sérové koncentraci kreatinkinázy.

Klíčová slova: Hypertrofická kardiomyopatie – Danonova nemoc – LAMP2

Kubánek M, Elleder M, Sikora J, et al. **Danon disease – a disorder of autophagy as a cause of hypertrophic cardiomyopathy.** *Cor Vasa* 2010;52:706–712.

Danon disease is an X-linked disorder caused by a mutation of lysosomal-associated membrane protein 2 (LAMP2). Clinically, the disorder manifests itself mainly as hypertrophic cardiomyopathy, skeletal muscle myopathy or, alternatively, as liver disease. In women, its presentation in organs and severity of the disorder are modified by X-inactivation. The aim of our study was to report the first case of a family with Danon disease diagnosed in the Czech Republic. The diagnosis was initially established in a 27-year-old man with end-stage heart failure secondary to hypertrophic cardiomyopathy and, subsequently, also in the patient's sister and nephew. The diagnosis was based on evidence of an autophagic process in a skeletal muscle biopsy specimen, immunohistochemically demonstrated absence of LAMP2, and evidence of a pathogenic mutation in the respective gene. Findings reported by cardiologists were consistent with the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction, and EKG showing signs of preexcitation. The disorder manifested itself clinically when the patient was 10 years old (and his sister and nephew aged 12 and 8 years, respectively). The patient and his sister were shown to develop left ventricular systolic dysfunction and progression to end-stage heart failure in their thirties. Their condition was successfully managed by heart transplantation. The skeletal muscle involvement in both patients was reflected in increased serum creatine kinase levels.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy – Danon disease – LAMP2

Adresa: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: milos.kubanek@ikem.cz

Podporováno grantem IGA NS-9697/2008 a výzkumným záměrem MŠMT Nr. 0021620806.

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie je nejčastěji způsobena mutací proteinů kontraktilního aparátu. Stejný fenotyp však způsobují také některé vrozené metabolické poruchy, například Fabryho nemoc, deficit lysosomálně asociovaného membránového proteinu 2 (LAMP2) nebo gama 2 regulační podjednotky AMP-aktivované proteinkinázy (PRKAG2) a další.^{1–3} Odhaduje se, že mutace genů pro LAMP2 nebo PRKAG2 se vyskytují asi u 1 % nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií a až u 50 % nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií a obrazem preexcitace v EKG.^{1–5} V této práci bychom chtěli popsat fenotyp mutace proteinu LAMP2, kterou jsme diagnostikovali ve spolupráci s Ústavem dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN v Praze. Jde o první případ rodiny s Danonovou nemocí diagnostikovaný v České republice.

Toto onemocnění poprvé popsal turecký neurolog Moris Danon v roce 1981 u dvou mentálně retardovaných nemocných s kardiomegalií a proximální myopatií. Ve svalové biopsii pozoroval výraznou vakuolizaci cytoplazmy rhabdomyocytů, která byla podmíněna ukládáním glykogenu v lysosomech bez zjiitelné poruchy metabolismu tohoto polysacharidu.⁶ Po řadu let byla porucha klasifikována jako varianta Pompeho nemoci bez deficitu lysosomální α -glukosidázy (glykogenóza typu IIb). Příčina onemocnění byla identifikována v roce 2000, kdy byl zjištěn deficit LAMP2 v srdci a příčně pruhovaném svalu.⁷ Na buněčné úrovni jde o poruchu autofagie, což je homeostatický mechanismus zabezpečující odbourávání nadbytečných intracelulárních makromolekul v lysosomech. Gen pro LAMP2 se nachází na dlouhém raménku chromosomu X (Xq24). Dědičnost Danonovy nemoci je gonosomálně dominantní.^{4,5,8–11}

U mužů se Danonova nemoc projevuje hypertrofickou kardiomyopatií, lehkou myopatií proximálních kosterních svalů, v některých případech hepatopatií a mentální retardací. V klinickém obraze dominuje rozvoj systolické dysfunkce levé srdeční komory a srdečního selhání; bez srdeční transplantace nemocní umírají v 2.–3. decenniu. U žen heterozygotek se Danonova nemoc projevuje v pozdějším věku obvykle jako dilatační nebo hypertrofická kardiomyopatie s minimálními extrakardiálními projevy.^{4,5,8–11} Nověji byl u nemocných s Danonovou nemocí popsán častý výskyt myopie a retinopathia pigmentosa.¹²

Metody

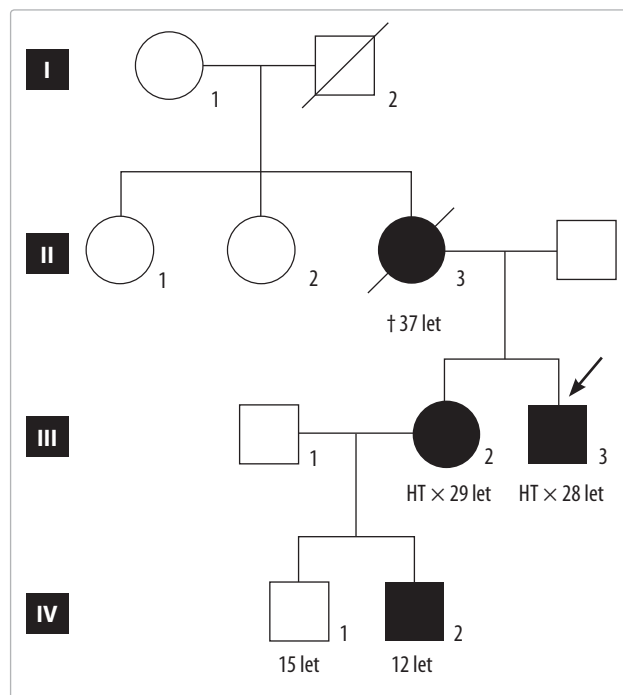
Retrospektivně jsme zhodnotili klinická data, výsledky elektrokardiografie a zobrazovacích metod, laboratorní a biptická vyšetření. Histologická diagnóza Danonovy nemoci byla založena na průkazu autofagických vakuolárních změn ve vzorku kosterního nebo srdečního svalu, na imunohistochemickém průkazu deficitu proteinu LAMP2 a na průkazu patogenní mutace v DNA izolované standardním způsobem z periferních leukocytů. Metodika a výsledky genetické diagnostiky budou podrobně uvedeny v připravované následné publikaci.

Výsledky

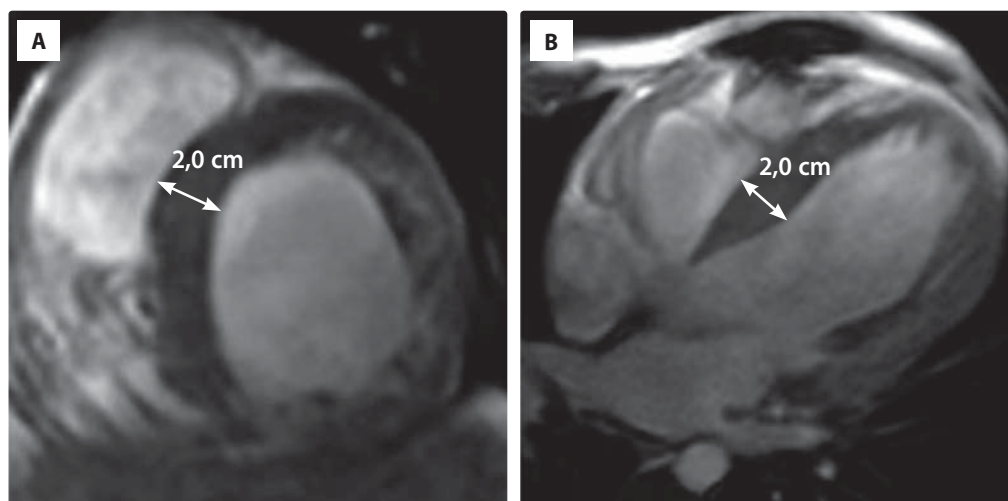
Popis případů

Proband (pacient III/3)

Onemocnění jsme diagnostikovali u 27letého pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií, laboratorními známkami myopatie, myopií a pozitivní rodinnou anamnézou kardiomyopatie. Jeho matka zemřela ve 37 letech na progresi srdečního selhání při dilatační kardiomyopatii, u sestry byla provedena ve 29 letech transplantace srdce pro srdeční selhání při hypertrofické kardiomyopatii. *Obrázek 1* ukazuje rodokmen rodiny. Nemocný byl sledován od deseti let pro hypertrofickou kardiomyopatii bez obstrukce. Ve 12 letech byla provedena biopsie m. tibialis anterior a n. suralis pro hyporeflexii na dolních končetinách, zvýšení aminotransferáz a kreatinkinázy, nebyly detekovány zásadnější abnormality. Od 25. roku dochází k výraznému zhoršení námahové dušnosti, na echokardiografii byla nově zachycena těžká systolická dysfunkce levé komory srdeční (LK). Hypertrofii LK dokumentuje magnetická rezonance srdce (*obrázek 2*). Ve stejném roce byl pro symptomatickou bradykardii při atypickém flutteru síní implantován biventrikulární kardiostimulátor. Ve 27 letech byl pacient zařazen do transplantačního programu pro progresi srdečního selhání. Nález pomocných metod jsou uvedeny v *tabulce 1*. Pro zvýšení kreatinkinázy (CK), myoglobinu a aminotransferáz (CK 13,51 μ kat/l, myoglobin 889,2 μ g/l, AST 4,94 μ kat/l, ALT 3,57 μ kat/l) bylo doplněno neurologické vyšetření s nálezem povšechné svalové hypotrofie a oslabení končetinových reflexů, šlachookosticová areflexie. V provedeném elektromyografickém vyšetření byl normální nález při vyšetření nervů (neurografie), v záznamu jehlové



Obrázek 1 Rodokmen rodiny postižené Danonovou nemocí. Černé symboly – jedinci s prokázaným onemocněním, přeškrtnuté symboly – zemřelí, šipka – proband.



Obrázek 2 Magnetická rezonance srdce provedená u probanda v 25 letech věku. V řezu na krátkou osu (A) i ve čtyřdutinové projekci (B) je patrná výrazná hypertrofie LK.

myografie byly zjištěny ojedinělé myotonické výboje a mírně vyjádřen myogenní nále. Svalová biopsie prokázala mírnou vakuolární myopatii s chybějící expresí LAMP2, která vedla k podezření na Danonovu nemoc. Tato diagnóza byla potvrzena sekvenací genu LAMP2 a byla prokázána i u sestry probanda a jejího syna. Ve 28 letech (29. 11. 2009) byla u pacienta provedena transplantace srdce, dosavadní pooperační průběh je příznivý. Nález v explantovaném srdci byl plně kompatibilní s obrazem Danonovy nemoci (obrázek 3).

Matka probanda (pacientka II/3)

Matka probanda byla sledována od 26 let pro síňovou a komorovou extrasystolii. Ve 34 letech u ní byla diagnostikována dilatační kardiomyopatie, pro podezření na myokarditidu byla provedena endomyokardiální biopsie s nálezem

hypertrofie a vakuolizace kardiomyocytů a rozsáhlé fibrózy. Ve stejném roce byla pacientka resuscitována pro oběhovou zástavu při fibrilaci komor. Od té doby byla opakovaně hospitalizována pro převážně pravostranné srdeční selhání, zemřela ve 37 letech na progresi srdečního selhání komplikované masivní plicní embolií. Diagnóza Danonovy nemoci je u pacientky vysoce pravděpodobná vzhledem k výskytu stejné mutace proteinu LAMP2 u obou jejích dětí. Není však podložena genetickým vyšetřením ani průkazem deficitu LAMP2 v endomyokardiální biopsii.

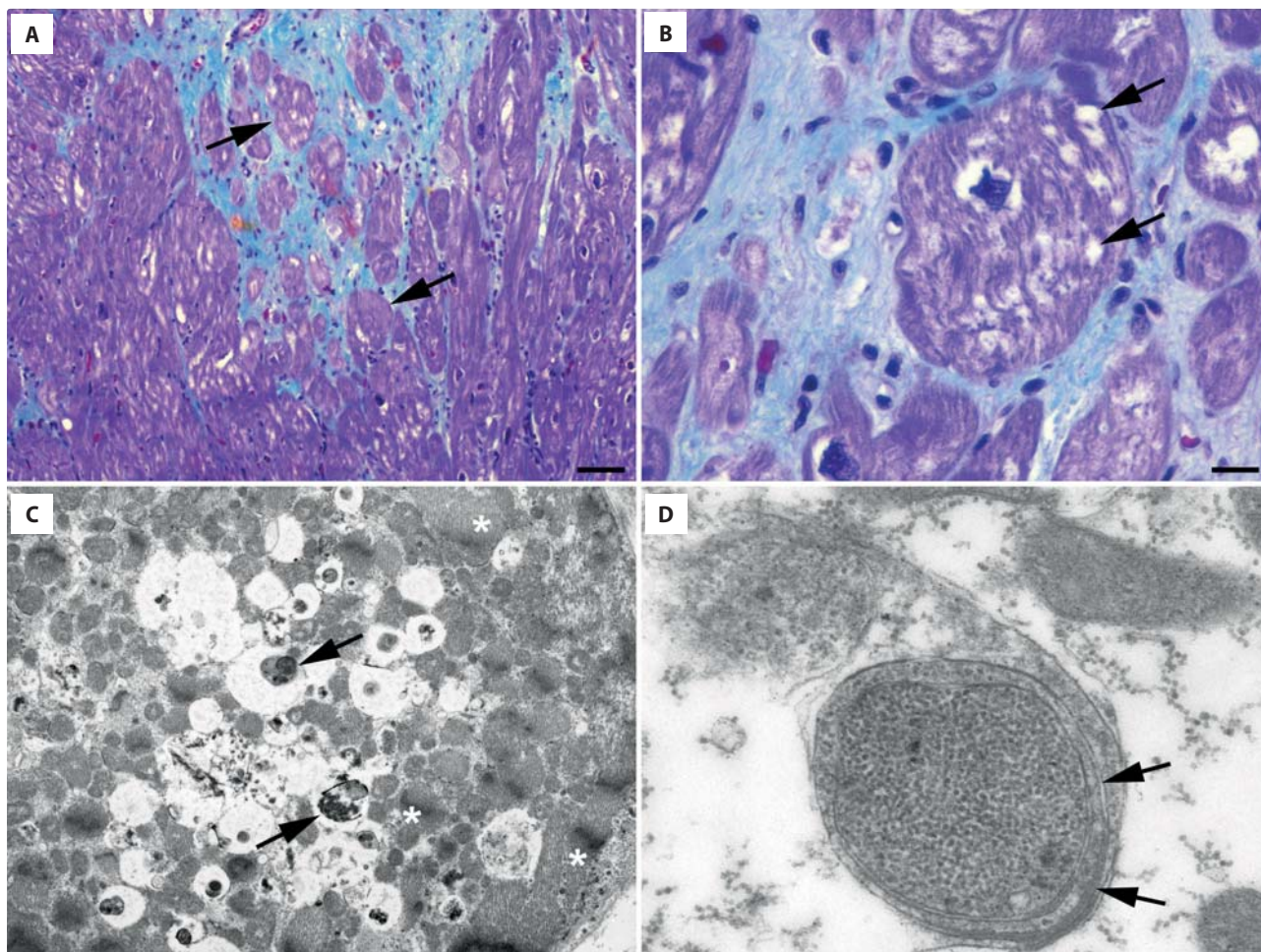
Sestra probanda (pacientka III/2)

Sestra probanda byla sledována s diagnózou hypertrofické kardiomyopatie od 15 let, má myopii. *Tabulka 1* ukazuje její klinická data ve věku 26 let, kdy podstoupila na jiném pracovišti náhradu mitrální chlopně ke korekci významné

Tabulka 1 Výsledky pomocných vyšetření u pacientů s Danonovou nemocí. Hodnoty v závorce udávají normální rozmezí provedených laboratorních vyšetření

	Proband (III/3)	Matka probanda (II/3)	Sestra probanda (III/2)	Synovec probanda (IV/2)
Věk při vyšetření (roky)	27	34	26	12
EKG	Atypický flutter síní, QRS 182 ms, preexcitace, nejvyšší R-svod V ₄ : 36 mm	Sinusový rytmus, PR 180 ms, QRS 110 ms, rS V ₁ –V ₃ , nejvyšší R-svod V ₆ : 5 mm	Sinusový rytmus, PR 120 ms, QRS 198 ms, preexcitace, nejvyšší R-svod V ₅ : 28 mm	Sinusový rytmus, PR 100 ms, QRS 154 ms, preexcitace, nejvyšší R-svod V ₄ : 39 mm
LVEDD (mm)	62	59	64	52 (109 % normy)
IVS (mm)	16	12	15	12 (143 % normy)
ZS (mm)	8	10	11	12 (165 % normy)
EFLK (%)	20–25	30	55	53
Biopsie kosterního svalu	Vakuolární myopatie	–	Minimální změny (ve věku 34 let)	Mírná vakuolární myopatie
CK (μkat/l)	13,51 (0,66–4,67)	v normě	0,77 (0,4–2,34)	24,0 (0,19–2,27)
Myoglobin (μg/l)	889 (10–140)	–	32,5 (10–140)	483 (15–50)
Troponin I (μg/l)	0,25 (0,0–0,03)	–	0,1 (0,0–0,03)	0,037 (0,0–0,3)
AST (μkat/l)	4,94 (0,17–0,75)	v normě	0,24 (0,17–0,75)	9,8 (0,20–0,63)
ALT (μkat/l)	3,57 (0,17–1,17)	v normě	0,23 (0,17–1,17)	10,46 (0,25–0,60)

ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, CK – kreatin kináza, EFLK – ejekční frakce levé komory srdeční, IVS – tloušťka interventrikulárního septa, LVEDD – rozměr levé komory na konci diastoly, ZS – tloušťka zadní stěny



Obrázek 3 Histologické a elektronmikroskopické změny v explantátu srdce u probanda

- (A) Obraz hypertrofické kardiomyopatie s vakuolárními změnami kardiomyocytů. Rozsáhlé okrsky jizvící fibrózy (modře). Šípky označují kardiomyocyty s evidentní hypertrofií. Ložiskově jsou též patrné resorpční změny.
- (B) Detail kardiomyocytu s hypertrofií a vakuolárními změnami cytoplazmy (šípky). Pro srovnání elektronová mikroskopie v C.
- (C) Vakuolární změny kardiomyocytů odpovídající dysregulaci autofagosomálně lysosomálního systému. Šípky označují membránou ohraničené vakuoly s pleomorfním obsahem, které odpovídají autofagosomům s porušeným vyžráváním do autofagolysosomů z důvodu absence proteinu LAMP2.
- (D) Detail jednoho z četných autofagosomů. Šípky ukazují perzistující dvojitou limitující membránu. Obsahem autofagosomu je zřejmě degradovaná organela nejspíše mitochondrie.

Měřítka v A – 100 μ m, B – 50 μ m, zvětšení C – 5 000 \times , D – 25 000 \times .

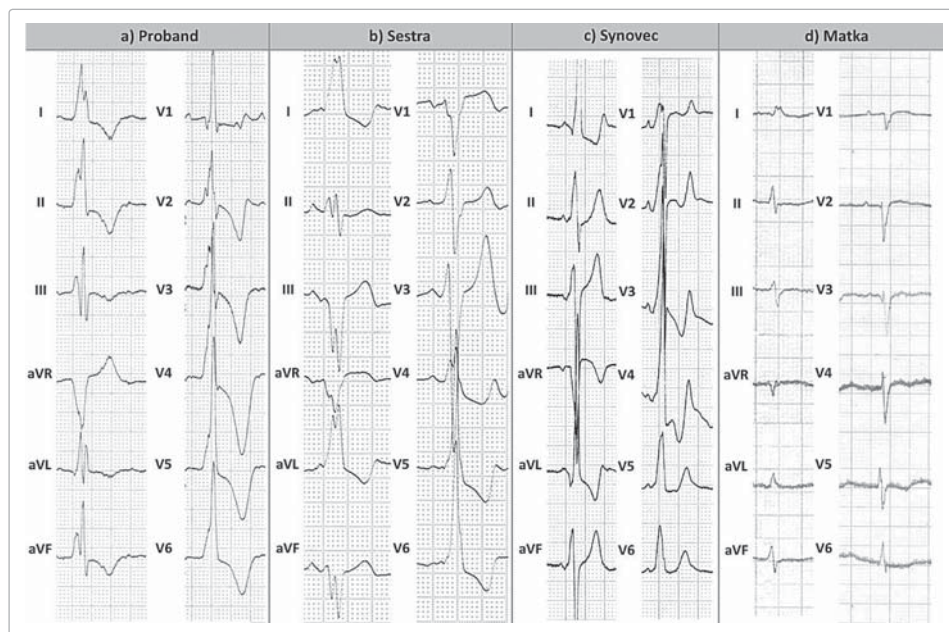
mitrální regurgitace. Ve věku 28 let byla provedena radiofrekvenční ablace typického flutteru síní a implantace kardioverteru-defibrilátoru s možností biventrikulární stimulace. V té době již byla dokumentována těžká systolická dysfunkce LK. Pro progresi srdečního selhání byla pacientka zařazena na čekací listinu k transplantaci srdce. Transplantace byla provedena o rok později. Časný pooperační průběh byl komplikován výraznou svalovou slabostí s nutností protražované rehabilitace a dále humorální rejeckí. Další průběh byl příznivý, pacientka je nyní pět let po transplantaci a má dva syny ve věku 12 a 15 let. Pro svalovou slabost byla doplněna svalová biopsie, bez patologického nálezu. Bylo doplněno druhé čtení histologického nálezu srdce explantovaného při transplantaci v roce 2005. Nález byl kompatibilní s diagnózou Danonovy nemoci.

Synovec probanda (pacient IV/2)

Mladší syn sestry probanda byl ve věku osmi let vyšetřen pro dušnost při větší námaze, na EKG byl zjištěn obraz preexcitace, při echokardiografii byla zjištěna incipientní forma hypertrofické kardiomyopatie. Pacient má myopii, nyní je mu 12 let. *Tabulka 1* ukazuje nedávné výsledky echokardiografie a biochemie, kde byly zjištěny laboratorní známky hepatopatie a myopatie. Ve svalové biopsii byla prokázána mírná vakuolární lysosomální myopatie.

Shrnutí klinických nálezů

Podrobná klinická data jsou k dispozici u probanda, jeho sestry a synovce (*tabulka 1*). Jejich nálezy jsou kompatibilní s diagnózou hypertrofické kardiomyopatie bez obstrukce výtokového traktu LK. Na EKG byly přítomny známky preexcitace a extrémně vysoká voltáž kmitu R v končetinových



Obrázek 4 EKG křivky nemocných s Danonovou nemocí

a hrudních svodech, tyto změny nebyly přítomny u jejich matky (obrázek 4). Ke klinické manifestaci onemocnění došlo v prvním až druhém decenniu. U probanda a jeho sestry byl dokumentován rozvoj systolické dysfunkce LK a progresse do terminálního srdečního selhání ve třetím decenniu. Onemocnění u nich bylo úspěšně řešeno srdeční transplantací. U probanda a jeho synovce byla prokázána vakuolární lysosomální myopatie kosterních svalů s pozitivitou sérové kreatinkinázy. Nález u matky probanda odpovídaly dilatační kardiomyopatii a byly provázeny nespecifickými změnami na EKG.

Diskuse

Naše práce přináší popis prvního případu rodiny s Danonovou nemocí, který byl diagnostikován v České republice. Diagnóza byla založena na průkazu patogenní mutace genu pro LAMP2 a absenci proteinu LAMP2 při imunohistochemickém vyšetření biopsie kosterního svalu nebo myokardu.

Molekulární mechanismy Danonovy nemoci

Autofagie je mechanismus buněčné homeostázy, který umožňuje odstranění poškozených nebo nadbytečných makromolekul a buněčných organel v lysosomech. Největší kapacitu má tzv. makroautofagie, při které je odstraňovaný materiál obalen dvouvrstvou buněčnou membránou, vzniká tak autofagosom následně degradovaný v lysosomech. LAMP2 je glykoprotein, který je lokalizován v lysosomální membráně. Většina jeho proteinového řetězce, který je bohatě glykosylován, je orientována do lumen lysosomu. Patogenní mutace genu LAMP2 mají za následek deficit proteinu LAMP2 jak v lysosomálním systému, tak v systému organel příbuzných lysosomům (lysosome related organelles). Následkem je dysfunkce procesu autofagie. U Danonovy nemoci je narušen poslední krok makroautofagie, při kterém dochází k fúzi autofagosomů s lysosomy. V cytoplazmě se

tak hromadí vakuoly obsahující nejen glykogen, ale i další komponenty buňky. Molekulární mechanismus Danonovy nemoci se liší od klasických strádavých lysosomálních chorob, kde bývá hlavní příčinou nadbytek metabolitu při poruše metabolické dráhy. Ukazuje se, že LAMP2 hraje významnou roli také při realizaci dalších typů autofagie. Jedna ze sestřihových variant LAMP2 (LAMP2a) se totiž podílí na procesu přímého transportu proteinů s narušenou terciární strukturou k degradaci do lysosomu.^{7,9} Vedle porušené autofagie byl v rámci deficitu LAMP2 na myším modelu popsán i defekt fagocytózy.¹³

Srovnání s předchozími pracemi

Ve světové literatuře bylo popsáno asi třicet rodin s Danonovou nemocí. Fenotyp Danonovy nemoci u našeho případu odpovídal popisům v literatuře.^{4,5,8-11} U probanda, jeho sestry a synovce byly přítomny známky preexcitace na EKG (obrázek 4) a echokardiografický obraz hypertrofické kardiomyopatie bez obstrukce výtokového traktu LK. Nicméně maximální tloušťka stěny LK nedosahovala extrémních hodnot (29–65 mm) popisovaných Maronem⁸ v sérii sedmi pacientů s Danonovou nemocí. EKG obraz byl necharakteristický u matky probanda, echokardiografický nález u ní odpovídal dilatační kardiomyopatii. U mužů byla přítomna lehká myopatie kosterního svalstva se zvýšením kreatinkinázy, což je v souladu s předchozími popisy.^{4,5,8-11}

Prognóza Danonovy nemoci

Danonova nemoc je dědičné onemocnění s krajně nepříznivou prognózou, jež je dána především progresí srdečního selhání a také výskytem maligních arytmií. Nejdelší klinické sledování publikoval Maron,¹⁰ který popsal vývoj onemocnění u sedmi nepříbuzných pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií při Danonově nemoci během průměrné doby sledování 8,6 roku. U všech pacientů byl implantován kardioverter-defibrilátor (ICD). Autor zaznamenal čtyři úmrtí na progresi srdečního selhání, u jednoho pacienta

byla nutná srdeční transplantace, u jednoho pacienta došlo k náhlému úmrtí na fibrilaci komor refrakterní na intervenci ICD a u posledního pacienta byla dokumentována intervence ICD pro rychlou komorovou tachykardii. K příhodám došlo ve věku 14 až 24 let a předcházely jim rozvoj systolické dysfunkce LK. V našem souboru jsme pozorovali u dvou nemocných progresi do pokročilého srdečního selhání ve druhé polovině třetího decennia. Danonova nemoc tak představuje prognosticky závažnou formu hypertrofické kardiomyopatie. Ve většině případů je třeba počítat s progresí onemocnění do terminálního srdečního selhání a s nutností srdeční transplantace. Postižení ostatních orgánů nebývá výrazné a obvykle příliš neomezuje život pacienta po transplantaci. Vzhledem k častému výskytu maligních komorových arytmií je implantace ICD u pacientů s Danonovou nemocí vhodná. Zatím však není k dispozici jednoznačné doporučení pro načasování výkonu.¹⁰

Možnosti diagnostiky Danonovy nemoci
Genetický screening u nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií ukázal nízkou prevalenci Danonovy choroby, která se pohybovala v rozmezí 1–2 %. Nejčastější byly mutace proteinů sarkomery,^{4,5,14} které byly prokazovány u 40–60 % pacientů. Screeningové genetické vyšetření mutace LAMP2 by bylo nákladné a málo efektivní. Při vyhledávání Danonovy nemoci se musíme spolehnout především na klinické známky, kam patří přítomnost preexcitace v EKG u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií a u mužů koincidence hypertrofické kardiomyopatie a myopatie kosterního svalstva.^{4,5,10} Práce Fanina⁸ a Regelsberga⁹ ukázaly, že u mužů s Danonovou nemocí je možné prokázat deficit LAMP2 také v leukocytech v krevním nátěru nebo pomocí průtokové cytometrie. Toto vyšetření je možno použít jako screening Danonovy choroby u mužů a omezit nutnost svalové nebo endomyokardiální biopsie. Sekvence genu LAMP2 je vyhrazena pro potvrzení diagnózy u mužů a je jedinou spolehlivou metodou k vyloučení Danonovy choroby u žen.^{8,9} U žen je diagnostika Danonovy nemoci obtížná. Práce Toiba a spol. ukazuje, že u žen se onemocnění může manifestovat také jako dilatační kardiomyopatie a často chybí obraz preexcitace na EKG,¹¹ podobně jako u matky probanda v našem sdělení.

Genetická diagnostika u hypertrofické kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie je nejčastěji způsobena mutací proteinů sarkomery, méně často se uplatňují mutace proteinů Z-proužku sarkomery a proteinů zapojených do transportu kalcia v kardiomyocyty.^{14–17} Morfologii hypertrofické kardiomyopatie napodobují také některá metabolická onemocnění, jako např. Fabryho nebo Danonova nemoc.¹⁶ Byly nalezeny první korelace výsledků genetického vyšetření s fenotypem onemocnění. U nemocných s reverzním vyklenováním hypertrofického septa komor do dutiny LK byl zjištěn nejvyšší výskyt mutací proteinů sarkomery (až v 80 % případů). Výskyt těchto mutací klesal v následujícím pořadí: neutrální typ hypertrofie LK (40 %

případů), apikální forma hypertrofie LK (30 % případů) a septum sigmoideum (10 % případů).¹⁸ U jedinců s hypertrofickou kardiomyopatií a mutací proteinů sarkomery byl zjištěn vyšší výskyt výsledného cílového ukazatele složeného z kardiovaskulární morbidity a mortality¹⁹ nežli u nemocných bez těchto mutací. Využití genetického vyšetření pro prognostickou stratifikaci hypertrofické kardiomyopatie však komplikuje značná heterogenita onemocnění, s nemocí bylo dosud asociováno nejméně 18 genů a celkově několik stovek jejich mutací.^{16,20} Dalším nepříznivým faktorem je finanční náročnost genetického vyšetření. Hledání molekulárních příčin hypertrofické kardiomyopatie nachází uplatnění především v genetickém poradenství.²¹ V běžné klinické praxi je důležité identifikovat Danonovu nemoc vzhledem k nepříznivé prognóze onemocnění při konzervativní léčbě a Fabryho nemoc, která může být ovlivněna substituční léčbou rekombinantním enzymem (α -galaktosidázou). Vůdtkem k diagnóze těchto onemocnění by měl být především klinický obraz a postižení více orgánových systémů.

Závěr

Podrobné metabolické, genetické a bioptické vyšetření je vhodné u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií, která je provázena preexcitací na EKG, známkami myopatie kosterních svalů nebo při podezření na systémové onemocnění s postižením dalších orgánů. U těchto nemocných jsme schopni upřesnit diferenciální diagnostiku pomocí výše uvedených vyšetření včetně endomyokardiální biopsie. Znalost nepříznivé prognózy Danonovy nemoci by nás měla motivovat k hledání nových metod pro diagnostiku onemocnění, pečlivému sledování nemocných a časnému využití nefarmakologických léčebných postupů.

Poděkování

Děkujeme za zapůjčení dokumentace MUDr. Kordovi z ambulance dětské kardiologie v Českých Budějovicích, MUDr. Strnadové a doc. MUDr. Hroboňové z Pediatrické kliniky FN Motol. Prim. MUDr. Štátné z Ústavu dědičných a metabolických poruch v Praze děkujeme za organizaci genetického poradenství v rodině. Práce M. E., J. S., L. D., H. V. měla finanční podporu VZ MŠMT České republiky 0021620806.

Literatura

1. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:21–32.
2. Kettner J. Hypertrofická kardiomyopatie. In: Vojáček J, Kettner J, eds. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2009:452–462.
3. Bultas J. Srdce a metabolická onemocnění. In: Vojáček J, Kettner J, eds. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2009:856–865.
4. Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90:842–846.
5. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362–372.
6. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981;31:51–57.
7. Nishino I, Fu J, Tamji, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000;406:906–910.
8. Fanin M, Nascimben AC, Fulizio L, et al. Generalised lysosome-associated membrane protein-2 defect explains multisystem clinical involvement

- and allows leukocyte diagnostic screening in Danon disease. *Am J Pathol* 2006;168:1309–1320.
9. Regelsberger G, Höftberger R, Pickl WF, et al. Danon disease: Case report and detection of new mutation. *J Inherit Metab Dis* 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]
 10. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;301:1253–1259.
 11. Toib A, Grange DK, Kozel BA, et al. Distinct clinical and histological presentations of Danon cardiomyopathy in young women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:408–410.
 12. Prall FR, Drack A, Taylor M, et al. Ophthalmic manifestations of Danon disease. *Ophthalmology* 2006;113:1010–1013.
 13. Huynh KK, Eskelinen EL, Scott CC, et al. LAMP proteins are required for fusion of lysosomes with phagosomes. *EMBO J* 2007;26:313–324.
 14. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – Heart Failure Society of America Practice Guidelines. *J Card Fail* 2009;15:83–97.
 15. Colombo MG, Botto N, Vittorini S, et al. Clinical utility of genetic testing for inherited hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Card Ultrasound* 2008;6:62.
 16. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:201–211.
 17. Čurila K, Pěnička M, Línková H, et al. Molekulární genetika u hypertrofické kardiomyopatie. *Cor Vasa* 2007;49:138–142.
 18. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc* 2006;81:459–467.
 19. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630–638.
 20. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:445–456.
 21. Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *JAMA* 2009;302:2471–2476.
-

Došlo do redakce 25. 5. 2010

Přijato 22. 10. 2010