

Autofagické vakuolární myopatie – aneb co nás naučila diferenciální diagnostika vakuol ve svalové biopsii

Josef Zámečník, Robert Artur Dahmen

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Dostupnost efektivní enzymové substituční terapie pro léčbu Pompeho nemoci učinila ze stanovení správné etiologické diagnózy autofagických vakuolárních myopatií nutností. Nedávný rozvoj poznání funkční patologie těchto poruch navíc zcela změnil pohled na jejich patogenezu a mohl by přinést nové přístupy v jejich léčbě. Svalová biopsie je dobrým nástrojem pro diferenciální diagnózu autofagických vakuolárních myopatií, v některých případech však může selhat.

V textu chceme ukázat na sérii pěti krátkých kazuistik histopatologický obraz a možnosti diferenciální diagnózy autofagických vakuolárních myopatií (Pompeho nemoc, Danonova choroba, chlorochinová myopatie) ve svalové biopsii. A také to, že cesta ke správné diagnóze těchto poruch může být poměrně komplikovaná.

Povědomí o těchto onemocněních a dostupnost neinvazivního testu suché krevní kapky pro diagnózu Pompeho choroby je dobrým předpokladem pro odhalení celé řady pacientů, kteří jsou zatím vedeni pod jinými diagnózami a přicházejí tak o možnost léčby.

Klíčová slova: autofagické myopatie – vakuoly – Pompeho nemoc – Danonova nemoc – chlorochinová myopatie

Autophagic vacuolar myopathies: what we have learned from the differential diagnosis of vacuoles in muscle biopsy

SUMMARY

Establishing the correct etiological diagnosis of autophagic vacuolar myopathies (AVM) is an imperative since the recent availability of the enzyme replacement therapy for the treatment of Pompe disease. Recent recognition of the complex functional pathology of these disorders dramatically changed the view on their pathogenesis and it may lead to identification of new approaches in the therapy. Muscle biopsy is a useful tool for the differential diagnosis of the AVM; however, in some cases it may fail.

Through a series of five short case studies we aim at demonstrating the histopathological findings and differential diagnosis of some AVM (Pompe disease, Danon disease and chloroquine myopathy) in muscle biopsy. We also want to address the fact that the way to the correct diagnosis of these disorders can be quite complicated.

Awareness of these diseases and the availability of a dry blood spot test for the non-invasive diagnosis of Pompe disease represent a good basis for detecting patients who are still kept under other diagnoses and thus escaping treatment.

Keywords: autophagic myopathies – vacuoles – Pompe disease – Danon disease – chloroquine myopathy

Cesk Patol 2013; 49(1): 39–45

Autofagie je vysoce regulovaným lysozomálním pochodem sloužícím k degradaci a obnově proteinů a poškozených nebo nepotřebných buněčných organel v cytoplasmě (1,2). Tento proces poskytuje buňce kromě "úklidu a obnovy" také dodatečnou energii (3). Je to jev zcela fyziologický a spontánní, ve zdravém svalovém vláknu je však morfologicky sotva zastižitelný. Vystupňovaný může být fyziologicky při nedostatku živin (3). Existuje však i **dysfunkční autofagie**, která doprovází řadu primárních lysozomálních poruch, stejně tak jako neurodegenerativní choroby, nádory, ale i různá zánětlivá onemocnění (2,4,5). Porucha lysozomálních funkcí vede v postižené buňce k tzv. autofagickému stresu (6), který dopro-

vází patologická akumulace autofagických meziproductů v cytoplasmě (7). Protože autofagie je fyziologicky vystupňovaná ve svalové (kosterní i srdeční) a nervové tkáni (8), bývají klinické a morfologické projevy lysozomálních dysfunkcí výrazné právě tam.

Myopatií, při kterých dochází k poruše autofagie z důvodu lysozomální dysfunkce, je celá řada a mají společný morfologický projev – vakuolizaci svalových vláken. Patří sem některé vrozené choroby (zejména **Pompeho nemoc** a **Danonova choroba**), ale podobný obraz může být způsobený i získanou poruchou, nejčastěji toxickým efektem některých léčiv, zejména antimalarik (tzv. **chlorochinová myopatie**). Vakuolizace svalových vláken však nemusí zdaleka vždy ukazovat jen na lysozomální poruchu (viz tabulka č. 1). Proto vyžaduje diagnostika vakuolárních myopatií ve svalové biopsii komplexní přístup s využitím enzymové histochemie, imunohistologie a elektronové mikroskopie; navíc jsou většinou nutná další vyšetření – enzymologická a molekulárně genetická.

Stanovení přesné etiologické diagnózy vakuolárních myopatií má dnes velký význam, který se poměrně nedávno přesunul z roviny spíše akademické do polohy čistě praktické, a to zejména kvůli recentně dostupné efektivní enzymové substituční léčbě (ERT,

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.
Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
tel.: 224 435 635, fax: 224 435 620
e-mail: josef.zamecnik@lfmotol.cuni.cz