

lipoproteinosis is based on the typical appearance and biochemical composition of the fluid obtained by bronchoalveolar lavage, the diagnosis of amyloidosis is histological.

Key words: lysosomal storage diseases, amyloidosis, pulmonary alveolar proteinosis, pulmonary interstitial glycogenosis.

Úvod

Střádavá nemoc je termín historicky vyhrazený pro skupinu nemocí, jejichž příčinou je deficit/absence enzymů sloužících k degradaci zejména lipidů s jejich následným hromaděním v lysozomech. K hromaděni, tedy střádání, dochází v oblasti plic i při dalších chorobách, pro které je typické hromaděni proteinů nebo lipoproteinů. Přehled nemocí, pro které je charakteristické střádání tělu vlastních látek v plicní tkáni, přináší tabulka 1.

Patogeneze plicního poškození při střádavých nemocech

Lysozomální střádavé nemoci

Pro Gaucherovu chorobu je typická infiltrace interalveolárních sept Gaucherovými buňkami (makrofágy, v jejichž lysozomech jsou nahromaděny glykolipidy). Gaucherovy buňky mohou obturovat i lumen cév, což může vést k rozvoji plicní hypertenze (1). U pacientů s tímto onemocněním se na rozvoji choroby podílí ale také dysfunkční autofagie a narušení autofagických mechanismů je způsobeno především abnormálním obsahem lysozomů (2). Niemann-Pickovy buňky (makrofágy, jejichž lysozomy jsou vyplněny sfingomyelinem a cholesterolem), obdobně infiltrují interalveolární septa a stěnu bronchů u nemocných s Niemann-Pickovou chorobou. U nemocných s Fabryho nemocí se

v patogenezi plicního postižení podílí i aktivace imunitního systému v reakci na akumulovaný materiál, s produkcí prozánětlivých a profibrotických cytokinů, kyslíkových radikálů a dalších látek, které mohou spustit proces fibrotizace plicní tkáně (3).

Amyloidóza

Amyloid je tvořen dlouhými proteinovými vlákny nebo fibrilami, které jsou obvykle uspořádány do struktury beta skládaného listu. Není jasné, proč původní protein změní konformaci a vytvoří vlákna, která jsou základem struktury amyloidu. Například u amyloidózy z lehkých řetězců dochází k rozbalení proteinů, jejich dimerizaci a oligomerizaci s následnou tvorbou beta skládaných listů. Dosud není známo, zda ke změně konformace proteinů dochází v krevním řečišti, nebo přímo v postižených orgánech. Cytotoxicita amyloidu nespočívá pouze v ukládání nerozpustných fibril extracelulárně v postižených tkáních. Cytotoxické jsou velmi pravděpodobně i oligomery proteinů, které mohou negativně ovlivňovat integritu buněčných membrán. Fibrily brání správnému kontaktu buněk, ovlivňují růst a buněčné dělení a rozbalené proteiny podporují apoptózu postižených buněk (4).

K fibrilám tvořícím amyloid bývají navázány i další proteiny, vždy je přítomen např. heparan sulfát proteoglykan (HSPG) a sérová amyloidová P-komponenta (SAP) totožná prakticky s plazmatickým proteinem sérovým amyloidem P. Tento konkrétní protein brání degradaci fibril.

Tab. 1. Nemoci provázené střádáním tělu vlastních substancí v plicní tkáni

| Střádaný materiál | Choroba | Příčina |
|--|---|--|
| Lipidy – sfingomyelin, cholesterol | Niemann-Pickova nemoc (ASMD – acid sphingomyelinase deficiency) | Typ A, B mutace genu SMPD1 – deficit kyselých sfingomyelináz Typ C mutace genů NPC1, NPC2 – porucha transportu LDL cholesterolu |
| Glukosylceramid, glukosylsfingosin | Gaucherova nemoc | Mutace genu GBA1 – redukce aktivity kyselých β-glukosidáz |
| Glykosfingolipidy – globotriaosylceramid, globotriaosylsfingosin | Fabryho nemoc | Deficit α-galaktosidázy A |
| Amyloid tvořený lehkými/těžkými řetězci imunoglobulinů | AL/AH amyloidóza | Nadměrná tvorba a vznik fibril – získaná, i dědičná |
| Amyloid tvořený transthyretinem | Transthyretinová amyloidóza – wild type, familiární forma | Věkem podmíněné rozvolnění vazeb monomerů transthyretinu, nesprávné sbalení monomerů a tvorba fibril; u familiární formy geneticky podmíněná porucha tvorby tetramerů s následným vznikem fibril |
| Apo sérový amyloid A | AA amyloidóza | Akumulace sérového amyloidu A |
| Amyloid tvořený variantou apolipoproteinu AI | AApoAIV | Projev stárnutí, wild type – hereditární |
| Amyloid tvořený variantou β2 mikroglobulinu | Aβ2M | Hereditární |
| Lipoproteiny | Plicní alveolární lipoproteinóza | Primární – přítomnost protilátek proti GM-CSF, mutace GM-CSF receptoru Sekundární – kongenitální – mutace SFTPC (SF-B, SF-C), mutace ABCA3, mutace TTF1 |
| Glykogen | Plicní intersticiální glykogenóza | Pravděpodobně defekt maturace mesenchymálních buněk |

SMPD1 – sfingomyelin fosfodiesteráza 1; NPC – Niemann Pick typ C; LDL lipoproteiny s nízkou densitou; GBA – kyselá β-glukosidáza; AL – amyloidóza s lehkými řetězci; AH – amyloidóza s těžkými řetězci; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; SFTPC – surfaktantový protein C; SF-B surfaktant B; SF-C surfaktant C; ABCA3 – ATB-binding cassette subfamily A member 3; TTF1 – thyroid transcription factor 1