

# Lizosomske metaboličke bolesti

---

Lovrić, Matea

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:323785>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Matea Lovrić

Lizosomske metaboličke bolesti

Završni rad

Mentor:

Prof.dr.sc. Elizabeta Has Schön

Osijek, 2014.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1.  PODJELA METABOLIČKIH BOLESTI .....	1
2.  LIZOSOMSKE BOLESTI .....	2
2.1.  LIZOSOMSKI ENZIMI .....	2
2.2.  SIMPTOMI BOLESTI .....	4
2.3.  ODNOS FENOTIPA I GENOTIPA .....	5
2.4.  MOGUĆNOSTI LIJEČENJA.....	6
3.  NAJRAŠIRENIJE LIZOSOMSKE BOLESTI .....	7
3.1.  GAUCHEROVA BOLEST .....	7
3.1.1.  TIPOVI GAUCHEREVE BOLESTI.....	8
3.2.  FABRYEVA BOLEST .....	9
3.3.  POMPEOVA BOLEST .....	12
3.4.  MUKOPOLISAHARIDOZA 1 .....	14
4.  ZAKLJUČAK .....	16
5.  LITERATURA.....	17

# 1.UVOD

Većina nasljednih metaboličkih bolesti (također zvanih prirođenim greškama metabolizma) je posljedica mutacija gena koji kodiraju enzime; nedostatak ili nedjelotvornost enzima dovodi do nakupljanja prekursora ili metabolita supstrata ili do nedostatka enzimskih proizvoda. Ti procesi uvjetuju razvoj kliničke slike. Nasljeđuju se prema Mendelovim zakonima nasljeđivanja, recesivno ili dominantno, autosomno ili X- vezano. Postoje stotine bolesti, a većina je izrazito rijetka; tipično se svrstavaju prema zahvaćenom supstratu (npr. ugljikohidrati, aminokiseline, masne kiseline) [1, str. 160].

## 1.1. PODJELA METABOLIČKIH BOLESTI

Nasljedne metaboličke bolesti mogu se podijeliti na više načina: prema vrsti proteina, prema području metabolizma ili zahvaćenim organelama.

Patofiziološka podjela :

1. Nasljedni metabolički poremećaji koji dovode do akutnog trovanja zbog nakupljanja otrovnih metabolita ispod metaboličkog bloka. Većina poremećaja iz te skupine ima neke zajedničke osobnosti:
  - razdoblje bez znakova bolesti,
  - povremeni znakovi praćeni nejasnim biokemijskim promjenama (acidoza, ketoza),
  - akutni klinički znakovi trovanja,
  - kronični poremećaji (letargija, koma, zatajenje jetre).
2. Skupina nasljednih metaboličkih poremećaja čiji su simptomi većim dijelom uzrokovani nedostatnom proizvodnjom energije zbog poremećaja u jetri, srcu, mišićima i mozgu. U tih se bolesti klinički simptom često poklapaju. Rezultat su nakupljanja toksičnih metabolita i nedostatne proizvodnje energije. Njihovi najčešći zajednički simptomi jesu hipoglikemija, laktacidoza, mišićna slabost, miopatija, kardiomiopatija, zaostajanje u razvoju, cirkulacijski kolaps, jetrena bolest, iznenadna smrt, malformacije.

3. Nasljedni metabolički poremećaji razgradnje i biosinteze složenih molekula,
  4. Poremećaji biosinteze i transporta manjih molekula,
  5. Poremećaji metabolizma lipida,
  6. Poremećaji metabolizma neurotransmitera,
  7. Ostali poremećaji
- [2, str. 457].

## 2. LIZOSOMSKE BOLESTI

Lizosomske bolesti spadaju među najpoznatije metaboličke bolesti, ima ih ukupno 45 i raširene su među ljudima u svim dobnim skupinama. Lizosomi su organele u kojima se u kiselom okruženju obavlja najveći dio razgradnje složenih molekula. Za te procese odgovorni su hidrolitički enzimi (glikozidaze, sulfataze, proteaze i esteraze) uz odgovarajuće aktivacijske i transportne proteine. Enzimi postupno razgrađuju supstrate do produkata koji mogu proći kroz lizosomsku membranu (pasivno difuzijom pomoću specifičnih transportera) te se u citoplazmi uključiti u razne metaboličke puteve. Kod lizosomskih bolesti nakupljanja nedostaje ili je značajno snižena aktivnost nekog od tih proteina, što za posljedicu ima nakupljanje nerazgrađenog supstrata u organeli, oštećenje stanice i okolnog tkiva. Lizosomski enzimi kao "korektivni čimbenici biokemijskih poremećaja" omogućili su uvođenje laboratorijskih metoda za njihovo postnatalno i prenatalno mjerenje. Neke od njih imaju izrazito visoku učestalost u pojedinim etničkim skupinama. U općoj populaciji najveću učestalost od 1 na 60 000 do 120 000 živorođenih imaju Gaucherova bolest, Fabryeva bolest i mukopolisaharidoza tip 1. Njihova uobičajena podjela uglavnom se temelji na strukturi nakupljenog supstrata: mukopolisaharidoze, sfingolipidoze, lipidoze, oligosaharidoze, mukolipidoze, glikogenoze, neuronalne ceroidne lipofuscinoze i poremećaji prijenosa [1, str.162].

### 2.1. LIZOSOMSKI ENZIMI

Lizosomski enzimi razgrađuju makromolekule, one iz stanice (npr. kad se obnavljaju građevni elementi stanice) ili one nastale izvan stanice. Nasljedni poremećaji ili manjak lizosomskih enzima (ili drugih sastavnica lizosoma) mogu izazvati nakupljanje nerazgrađenih metabolita. Budući da postoje brojni specifični nedostaci, bolesti nakupljanja se obično svrstavaju biokemijski, na osnovu metabolita koji se nakuplja.

Podskupine obuhvaćaju mukopolisaharidoze i sfingolipidoze. Glikogenoza tipa 2 je lizosomska bolest nakupljanja, no većina glikogenoza to nije. Budući da stanice retikuloendotela (npr. u slezeni) imaju puno lizosoma, ta su tkiva zahvaćena u nizu lizosomskih bolesti nakupljanja, no općenito su najviše zahvaćena tkiva koja su najbogatija supstratom. Stoga je mozak, koji sadrži puno gangliozida, najjače zahvaćen kod gangliozidoza, dok mukopolisaharidoze zahvaćaju mnoga tkiva jer su mukopolisaharidi prisutni po cijelom tijelu.

**Mukopolisaharidoze:** Mukopolisaharidoze (MPS) su stanja nasljednog nedostatka enzima uključenih u razgradnju glikozaminoglikana. Glikozaminoglikani (prije zvani mukopolisaharidi) su polisaharidi kojih ima puno na površini stanica i u ekstracelularnom matriksu i ekstracelularnim strukturama. Manjak enzima koji sprječava razgradnju glikozaminoglikana uzrokuje nakupljanje fragmenata glikozaminoglikana u lizosomima i dovodi do opsežnih promjena kostiju, mekih tkiva i SŽS-a. Nasljeđuju se obično autosomno recesivno (osim MPS tipa II). Dob nastupa, klinička slika i težina bolesti ovise o tipu. Česti znakovi su grube crte lica, kašnjenje i nazadovanje u neurološkom razvoju, kontrakture zglobova, organomegalija, krhka kosa, progresivno zatajenje disanja (zbog opstrukcije dišnih putova i apneje u snu), bolest srčanih zalistaka, promjene kostiju i subluksacija vratne kralježnice. Na dijagnozu ukazuje anamneza, tjelesni pregled, koštani poremećaji koji se nalaze tijekom pretrage koštanog sustava te povišenje ukupnih i razgrađenih glikozaminoglikana u mokraći. Dijagnozu potvrđuje enzimska analiza kulture fibroblasta (prenatalno) ili leukocita periferne krvi (postnatalno). Za kontroliranje specifičnih promjena u pojedinim organima su potrebne dodatne pretrage (npr. ehokardiografija za bolesti srčanih zalistaka, audiometrija kod promjena sluha) [web 1].

**Sfingolipidoze:** Sfingolipidi su normalne sastavnice stanične membrane; kad manjak enzima sprječava njihovu razgradnju, oni se nakupljaju u lizosomima te uzrokuju opsežno oštećenje neurona i kosti, te druge promjene. Premda je incidencija niska, incidencija nosilaštva nekih oblika je visoka. Gaucherova bolest je najčešća sfingolipidoza. Ostale obuhvaćaju Niemann–Pickovu, Tay–Sachsovu, Sandhoffovu, Fabryjevu i Krabbeovu bolest te bolest nakupljanja kolesteril estera i metakromatsku leukodistrofiju [web 1].

# Znakovi i simptomi



Slika 1. Znakovi i simptomi metaboličkih bolesti

( izvor: web 1)

## 2.2. SIMPTOMI BOLESTI

Otkrivanje i dijagnoza lizosomskih bolesti nakupljanja mogu biti zahtjevni zbog nekoliko razloga:

1. njihovi vanjski simptomi su često slični drugim bolestima;
2. neke od njih se razvijaju jako sporo pa su vanjski znakovi lako prepoznatljivi ;
3. velika je raznolikost od bolesnika do bolesnika kod simptoma iste bolesti.

S obzirom da su lizosomske bolesti nakupljanja vrlo rijetke, mnogi se liječnici tokom svog radnog vijeka nikada niti ne susretnu s njima. To je jedan od razloga njihova prepoznavanja, a dodatni problem može predstavljati i još nedovoljno razvijena laboratorijska dijagnostika. Neki znaci i simptomi koji se pojavljuju dovoljno često u različitim lizosomskim bolestima nakupljanja mogu se smatrati i izdvojiti kao "znakovi upozorenja" na neku od tih bolesti, a posebno kad se njih nekoliko jave zajedno:

1. neuobičajene promjene lica (npr. povećani jezik);
2. zamućenje rožnice;
3. ljubičasto-plavi osip;
4. povećani izbočeni trbuh;
5. niska figura, zaostajanje u rastu, deformacije skeleta;
6. mišićna slabost, smanjenje motoričkih funkcija

Liječnik može zatražiti odgovarajuću laboratorijsku pretragu za potvrdu ili odbacivanje dijagnoze lizosomskih bolesti nakupljanja. Pretrage se obično rade iz krvi, mokraće ili uzorka kožnog tkiva. Njima se dokazuje nedostatak ili smanjenje aktivnosti odgovarajućeg enzima. Vrlo smanjena aktivnost enzima potvrđuje dijagnozu lizosomske bolesti nakupljanja vezane za taj enzim. Klinička slika lizosomskih bolesti nakupljanja izrazito je heterogena i može se pojaviti u svakom životnom razdoblju, a svaka od ovih bolesti klinički može varirati od sasvim blagih oblika do teške kliničke slike. Pri tome uz vrstu mutacije odgovarajućeg gena i različitih utjecaja iz okoliša, najvažniju ulogu ima preostala katalitička aktivnost zahvaćenog enzima. Kada katalitička aktivnost enzima nije više dovoljna za razgradnju pristiglog supstrata i kada u stanici počinje proces nakupljanja supstrata nastupa bolest. Ta kritična točka i stupanj nakupljanja razlikuju se ovisno o vrsti stanica, njihovom razvojnom stadiju, te o ulazu supstrata u lizosom. Zato i izrazito male razlike u preostaloj katalitičkoj aktivnosti enzima mogu značajno utjecati na vrijeme pojave prvih kliničkih simptoma i znakova, odnosno tijekom bolesti [2, str 460].

### 2.3. ODNOS FENOTIPA I GENOTIPA

Nakon otkrivanja simptoma lizosomskih bolesti, velik je izazov predviđanje daljnjeg kliničkog tijeka bolesti. To je u nekim bolestima značajno za izbor vremena uvođenja odgovarajuće terapije. Iako je poznavanje genotipa novootkrivenog bolesnika važno za testiranje eventualnih nositelja u obitelji i posebice za ranu prenatalnu dijagnostiku, samo u rijetkim slučajevima sa sigurnošću može upućivati na daljnji tijek bolesti. Osim toga, učinak neke mutacije na enzimsku aktivnost može biti znatno izmijenjen utjecajem nasljednih i okolišnih čimbenika. To potvrđuju primjeri bitno različitog tijeka bolesti u blizanaca s istim genotipom neke bolesti. Zato se smatra da je pažljivo kliničko praćenje bolesnika još uvijek najpouzdaniji čimbenik u predviđanju tijeka većine lizosomskih bolesti nakupljanja [1, str. 161].



## 2.4. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Mnoge nasljedne metaboličke bolesti mogu se liječiti pod uvjetom da se dijagnoza uspostavi pravovremeno, tj. prije pojave nepovratnih znakova bolesti. Tada se za njih može primijeniti tzv. enzimska nadomjesna liječenje. Radi se o redovitim, periodičnim infuzijama kojim bolesnici primaju enzime koji im nasljedno nedostaju. Njihovom primjenom ponovno se uspostavlja uredno odstranjivanje razgradnji produkata iz lizosoma i normalna funkcija stanice. Takav bolesnik se može potpuno oporaviti i nastaviti normalan život [1, str. 161].

Složeniji način liječenja:

Uzročni pristup terapiji lizosomskih bolesti nakupljanja se temelji na dva osnovna principa: zamjeni mutacijom izmjenjenog proteina katalitički aktivnim enzimom (transplantacija koštane srži, enzimska nadomjesna terapija, terapija genima) ili na smanjenju sinteze supstrata u lizosomima (niskomolekularni inhibitori sinteze glukoziltransferaza). Nakon transplantacije koštane srži, tkivni makrofazi odgovarajućeg donora u periodu od oko 6 mjeseci do 2 godine savladaju krvno moždanu barijeru i kao mikroglija stanice unutar centralnog nervnog sistema počinju stvarati dovoljnu količinu katalitički aktivnih lizosomskih enzima. Uspješnost enzimske nadomjesne terapije otvorila je mogućnosti takvog pristupa liječenju i u drugih metaboličkih bolesti. Iako enzimska zamjenska terapija značajno poboljšava kvalitetu života liječenih bolesnika, nije idealan oblik liječenja. Uz visoku cijenu priprema, isključivo intravensko davanje (do četiri puta mjesečno), te mogućnost stvaranja protutijela i umjereno djelovanje na kosti.

Osnovni nedostatak je nemogućnost prolaza tako priređenog enzima kroz krvno moždanu barijeru. Zato se takav oblik terapije preporuča u bolesnika koji još nemaju neuroloških simptoma. No uvrštavanje lizosomskih bolesti nakupljanja u programe primarnog traganja otvara i niz još neriješenih etičkih dvojbi. Unatoč značajnom napretku terapije, obitelji bolesnika s lizosomskim bolestima nakupljanja dnevno su suočene s nizom specifičnih problema vezanih uz kliničke simptome bolesnika. Zato su u većini zemalja osnovana društva koja okupljaju bolesnike, članove njihove uže obitelji i stručnjake raznih specijalnosti koji sudjeluju u dijagnostici i terapiji [1, str. 161].

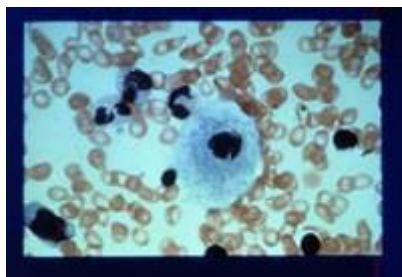
### 3. NAJRAŠIRENIJE LIZOSOMSKE BOLESTI

1. Gaucherova bolest
2. Fareyeva bolest
3. Pompeova bolest
4. Mukopolisaharidoza 1

#### 3.1. GAUCHEROVA BOLEST

Gaucherova bolest je vrlo rijetki nasljedni poremećaj. Nazvana je prema francuskom liječniku Philipe Charles Ernest Gaucheru koji ju je prvi opisao 1882. godine. Oboljevaju muškarci i žene različite starosti, najčešće u dječjoj dobi.

Gaucherovu bolest uzrokuje autosomni recesivni nasljedni defekt u sintezi enzima glukocerebrozidaze što uzrokuje manjak ili potpuni nedostatak aktivnosti tog enzima. Glukocerebrozidaza je enzim koji se nalazi u skoro svim stanicama i neophodan je za razgradnju lipida glukocerebrozida. Prekomjerno nakupljanje glukocerebrozida u stanicama, dovodi do stvaranja tipičnih Gaucherovih stanica, koje se najčešće opažaju u slezeni, jetri i koštanoj srži.

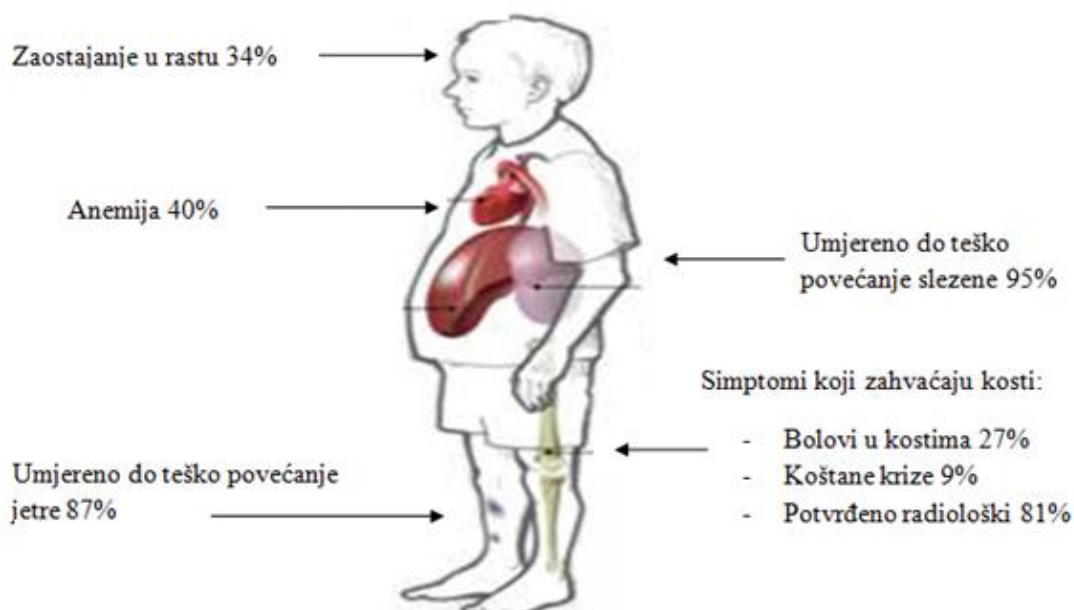


Slika 2. Mikroskopski prikaz tipične Gaucherove stanice

(Izvor: web 2)

Karakteristični klinički znaci bolesti su povećana jetra, povećana slezena, anemija i smanjeni broj trombocita u krvi. Bolesnici se mogu tužiti i na bolove u kostima. Tijek bolesti je različit, neki bolesnici su već u ranoj mladosti ovisni o kolicima, dok u drugih bolesnika bolest ima sporiji tijek, ali se progresivno pogoršava tijekom godina. Kako bolest zahvaća kosti uz prisutne bolove u kostima mogući su i patološki prijelomi. Bolest je u

uznapredovalom stadiju izrazito teška i može dovesti do nastanka invalidnosti, a u nekim slučajevima je i smrtonosna ako se ne započne s pravodobnim liječenjem [web 2].



Slika 3. Simptomi Gauchereve bolesti

( izvor: web 2)

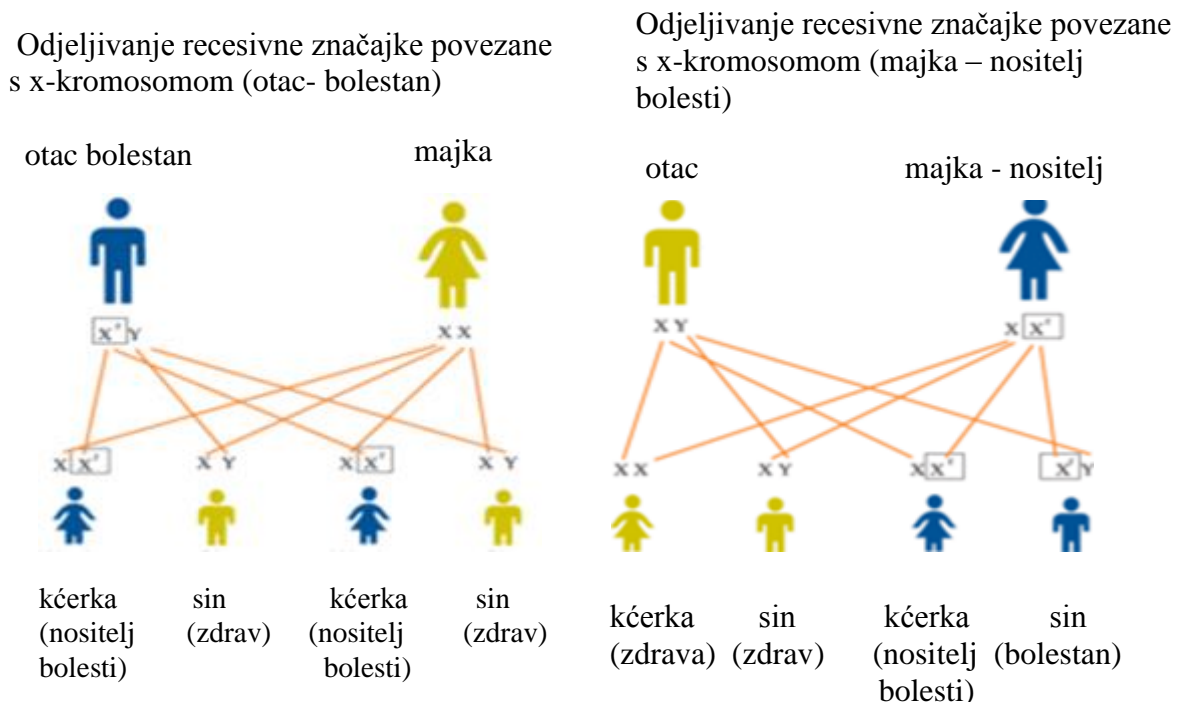
### 3.1.1. TIPOVI GAUCHEREVE BOLESTI

- **Neuropatski oblik** (TIP 1) ili adultni oblik karakteriziran je kroničnim tijekom, a klinički se prezentira povećanom jetrom i slezenom, patološkim promjenama na kostima, anemijom, trombocitopenijom, ali bez zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava. Vrijeme pojave prvih simptoma bolesti varira od ranog djetinjstva do kasne životne dobi. Procjenjuje se da je učestalost Gauchereve bolesti tipa 1 u populaciji 1:40 000 do 1:60 000. Tip 1 je oko 30 puta učestaliji u Aškenazi Židova u kojih je učestalost 1:1.000 poroda.
- **Akutni neuropatski oblik** (TIP 2) karakteriziran je teškim oštećenjima središnjeg živčanog sustava, što dovodi do rane smrti bolesnika. Učestalost u populaciji procjenjuje se na više od 1:100 000.

- **Kronični neuropatski oblik** (TIP 3) obilježen je blažim neurološkim promjenama te je manje progresivan nego tip 2. Učestalost u populaciji procjenjuje se 1:100 000. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je lijek eliglustat za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherevom bolesti tipa 1. Eliglustat je jedina oralna terapija koja se primjenjuje kao prva linija liječenja [web 2].

### 3.2. FABRYEVA BOLEST

Fabryeva bolest se još naziva Morbus Fabry ili Fabry-eva bolest prema liječnicima koji su je prvi opisali. Radi se o rijetkoj, nasljednoj bolesti gdje u tjelesnim stanicama nedostaje jedan enzim, tkz. alfa-galaktozidaza A koji sudjeluje u razgradnji masti. Uslijed tog nedostatka dolazi do nakupljanja određenih masti u svim krvnim žilama i tkivima unutrašnjih organa. Fabryeva bolest se prenosi preko defektnog gena na X kromosomu koji može biti prisutan kod oca ili kod majke. Ako je prisutan kod oca, njegovi će sinovi biti zdravi, a kćeri nositelji defektnog gena. Takve kćeri, jednog dana kad postanu majke, mogu (u 50% slučajeva) roditi sina koji će bolovati od Fabryeve bolesti ili kćer koja će biti daljnji nositelj defektnog gena na iduću generaciju. Prema tome, po dosadašnjim spoznajama, od bolesti oboljevaju samo muškarci, a žene mogu biti nositelji defektnog gena.



Slika 4. Odjeljivanje recesivne značajke povezane s x-kromosomom (izvor: web 3)

Procjenjuje se da u populaciji oboljeva 1:40 000 muškaraca, ali se prema novijim istraživanjima pronalaze i oboljele žene. Prema takvim procjenama u Hrvatskoj bi trebalo biti preko 60 oboljelih od Fabryeve bolesti, a do sada je indentificiran samo jedan takav bolesnik. S obzirom da Fabryeva bolest zahvaća gotovo sve organe tako i simptomi mogu biti vrlo različiti. To otežava ionako teško dijagnosticiranje Fabryeve bolesti jer se simptomi mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika ovisno koji je organ najviše oštećen. Isto tako, simptomi se razlikuju i u različitoj životnoj dobi. Tako u djetinjstvu bolest započinje stalnim bolovima poput žarenja i neugode u dlanovima i stopalima. Zbog otežanog znojenja takvi pacijenti imaju problema sa podnošenjem vrućina, a česti su i napadi groznice kod pojačanog napora, stresa ili sl. Javlja se zujanje u ušima, a moguć je i gubitak sluha. Kasnije, tokom života, kako bolest napreduje tako su i simptomi sve izraženiji, a javljaju se i novi. U adolescenciji se uz navedene simptome javljaju još probavni poremećaji, umor, povremeni napadi bola, a karakterističan je i tamno-crveni osip u predjelu stražnjice, prepona, trbuha i pojasa. Prilikom pregleda očiju, okulisti na zjenicama bolesnika mogu vidjeti tanke bijele niti nalik na mačje brkove, a dublje u očnoj pozadini "crvoliko" proširene krvne žile. Ipak, takve promjene ne ometaju vid bolesnika.

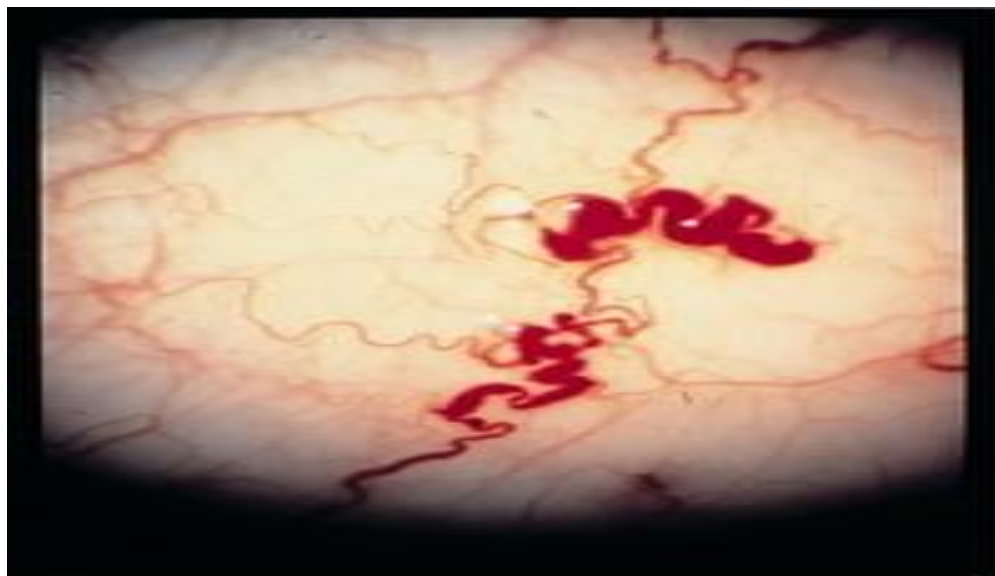


Slika 5. Karakterističan osip kod Fabryeve bolesti

(izvor: web 3)

Tada već dolazi i do oštećenja unutarnjih organa, a simptomi se očituju u zreloj dobi. Uslijed nagomilavanja masti u bubrežnim stanicama i krvnim žilama pacijentima otkazuju bubrezi, pa mogu završiti na dijalizi. Slično se događa i u srcu koje opterećeno sve teže

pumpa krv, pa hipertrofira. Javljaju se vrtoglavice, aritmije i mogući su srčani infarkt i moždani udar.



Slika 6. Proširene krvne žile na očima kod bolesnika sa Fabryevom bolesti  
(izvor: web 3)

Liječnik koji posumnja na Fabryevu bolest, ako tu bolest i dokaže provest će, u suradnji sa genetičarom, testiranje svih članova obitelji oboljeloga. Zbog toga je važno obavijestiti oboljele i ostale članove obitelji o dijagnostičkim, liječničkim i ostalim uslugama koje su im na raspolaganju. Svi oni bi morali biti svjesni ozbiljnosti bolesti i odgovorni spram svojih potomaka na koje mogu prenijeti defektni gen. Obzirom da je bolest rijetka, a simptomi ne moraju ukazivati na to da se doista radi o Fabryevoj bolesti, dijagnosticiranje može potrajati godinama. Važno je na vrijeme uočiti neke znakove koji bi mogli navesti liječnika na sumnju da se radi o Fabryevoj bolesti. To su prije svega rani znakovi žarenja u dlanovima i stopalima kod djece, nepodnošenje vrućine, osip oko i ispod pojasa, bolovi u udovima, rano otkazivanje bubrega, problemi sa srcem, vrtoglavice, rani srčani i moždani udar. Uvijek je važno bolesnika upitati za slične probleme i simptome u njegovoj porodici. Bolesnik i liječnik, kada na osnovu navedenih znakova posumnjaju na Fabryevu bolest moraju provesti laboratorijsko testiranje. Sama se bolest dokazuje laboratorijskim pretragama krvi, suza ili tkiva u kojima se dokazuje manjak enzima galaktozidaze-alfa. Isto tako, analizirati se može i mokraća bolesnika, a ta se pretraga pogotovo preporuča kod žena jer se kod njih pretragama krvi bolest često ne može dokazati. Za najtočnije

utvrđivanje bolesti koristi se DNA pretraga kojom se dokazuje oštećenje na genima koje je "skrivilo" Fabryevu bolest. Također je moguće kod trudnica koje su iz obitelji oboljelog, testirati plodnu vodu da bi se dokazalo da li dijete koje nose može imati sklonost za obolijevanje od Fabryeve bolesti. Iako je bolest poznata već više od 100 godina sve do nedavno nije bilo lijeka za nju. Tada je sintetski proizveden enzim koji nedostaje kod oboljelih od Fabryeve bolesti, a terapija takvim lijekovima se naziva enzimska zamjenska terapija (eng. ERT). Na tržištu postoje dva proizvoda, agalzidaza-alfa (odobrena u EU) i agalzidaza-beta (odobrena u EU i u SAD-u). Agalzidaza-beta u liječenju Fabryeve bolest ima jedina puno odobrenje za stavljanje lijeka u promet u EU. Ta je terapija u primjeni od 2001. godine i danas se u svijetu njome liječi više od 1 500 pacijenata. Primjenjuje se infuzijom, svaka dva tjedna i kao rezultat ima zaustavljanje ili usporenje daljnjeg napredovanja Fabryeve bolesti i propadanja unutarnjih organa. Bolesnici je izuzetno dobro podnose, a najuobičajenije neželjene reakcije se rijetko mogu javiti tokom infuzije (drhtavica, promjena temperature, groznica, mučnina, glavobolja) [web 3].

### 3.3. POMPEOVA BOLEST

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II je rijetka, nasljedna, progresivna, po život opasna neuromišićna bolest koju uzrokuje nedostatak enzima alfa-glukozidaze, a očituje u dojenačkoj, dječjoj i odrasloj dobi. Prvi ju je opisao nizozemski patolog J. C. Pompe, uočivši kod sedmomjesečne djevojčice koja je iznenada umrla od zatajenja srca, velike količine glikogena unutar vakuola u srčanom mišiću. Pompeova bolest prva je opisana od četrdesetak bolesti nakupljanja patoloških metabolita u lizosomima, te jedina glikogenoza koja je ujedno i lizosomski poremećaj. Pompeova bolest je autosomno recesivni nasljedni defekt sinteze enzima kisele alfa-glukozidaze koji uzrokuje njegov nedostatak ili smanjenje aktivnosti. Manjak ili smanjena aktivnost lizosomskog enzima kisele alfa-glukozidaze dovodi do nakupljanja glikogena u lizosomima (staničnim organelama) različitih tkiva, ponajviše u mišićima skeletnog i dišnog sustava te srca. Najčešći simptom Pompeove bolesti je progresivna mišićna slabost.





Kliničko očitovanje bolesti vrlo je raznoliko i ovisi o preostaloj enzimskoj aktivnosti kisele alfa-glukozidaze. Nakupljanje glikogena u lizosomima i u citoplazmi dovodi do oštećenja građe stanice i poremećaja njene funkcije, što naposljetku trajno oštećuje mnoge organe i sustave, posebno srce, skeletnu i respiratornu muskulaturu. Bolesnici se razlikuju u vremenu početka bolesti, zahvaćenosti pojedinih organa te stupnju napredovanja simptoma i znakova bolesti. U skladu s kliničkom slikom bolesnicima se određuje terapija liječenja. [web 4].

### 3.4. MUKOPOLISAHARIDOZA I

Mukopolisaharidoza I (MPS I) je jedna od preko 40 rijetkih nasljednih bolesti koje se svrstavaju u skupinu lizosomskih bolesti nakupljanja, a koje karakterizira nakupljanje različitih produkata unutar stanice – u dijelovima stanice zvanim lizosomi. MPS I je rijetka, nasljedna, progresivna, po život opasna lizosomska bolest nakupljanja koju uzrokuje nedostatak enzima alfa-L-iduronidaze. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivnim putem. To znači da oba roditelja oboljeloga djeteta moraju biti nosioci mutiranoga gena (svaki od roditelja ima jedan zdravi i jedan mutirani gen) u tom slučaju svako dijete ima 25% vjerojatnosti obolijevanja (ako naslijedi od oba roditelja mutirani gen), 50% je vjerojatno nositelj jednog mutiranog gena i 25% vjerojatnosti da će biti bez bolesti i bez mutiranoga gena. Kliničko očitovanje bolesti je vrlo raznoliko, od najtežeg oblika poznatog kao Hurlerin sindrom preko nešto blažih oblika poznatih kao Hurler-Sheieov i Sheieov sindrom. Mukopolisaharidoza tip I uključuje raznolik spektar težine bolesti, simptoma i zahvaćenosti organskih sustava. Nedostatak enzima alfa-L-iduronidaze dovodi do progresivnog nakupljanja glikozaminoglikana (GAG) u svim tjelesnim tkivima, što kao rezultat ima oštećenja funkcije organa koja mogu biti ireverzibilna. Mukopolisaharidoza I dijeli se u tri vrlo široke skupine ovisno o težini simptoma bolesti. Najteži oblik se naziva:

- **Hurlerin sindrom** koji karakterizira usporeni mentalni razvoj koji se pogoršava tijekom vremena. Također su prisutne i teške i progresivne tjelesne teškoće kao što su: progresivna ukočenost zglobova (neupalna), grube crte lica, deformacija kostura, srčana bolest, opetovane infekcije gornjeg dišnog sustava, povećanje jetre i slezene, zamućenje rožnice, gubitak sluha.

- **Hurler-Sheieov sindrom** karakterizira normalan ili skoro normalan mentalni razvoj, ali teže tjelesne teškoće od bolesnika koji boluju od Sheieovog sindroma.
- **Sheieov sindrom** obilježava normalan mentalni razvoj, blaže i manje progresivne tjelesne teškoće i bolesnici mogu doživjeti odraslu dob. I kod ovoga oblika MPS I prisutne su progresivne tjelesne teškoće kao što su progresivna ukočenost zglobova (neupalna), deformacija kostura, srčana bolest, opetovane infekcije gornjeg dišnog sustava, povećanje jetre i slezene, zamućenje rožnice, gubitak sluha. S obzirom da li je zahvaćen ili ne središnji živčani sustav (SŽS) mukopolisaharidoza tip I se može okarakterizirati kao teški ili nešto blaži oblik, ali se stanje kod svih oblika bolesti pogoršava tijekom vremena. Liječenje se provodi enzimskom nadomjesnom terapijom humanom rekombinantnom alfa-L-iduronidazom uz suportivne mjere ovisne o prisutnim simptomima, ili se kao opcija kod teškog oblika bolesti može uzeti u razmatranje trasplantacija koštane srži. Enzimsko nadomjesno liječenje humanom rekombinantnom alfa-L-iduronidazom, koja se primjenjuje tjednom infuzijom, kako bi se osigurala odgovarajuća količina enzima potrebna organizmu se pokazalo učinkovitim u produljivanju i ukupnoj kvaliteti života oboljelih, a najbolji rezultati se postižu ukoliko je liječenje započeto rano, prije nastupanja ireverzibilnih promjena. Prvi i jedini lijek (humana rekombinantna alfa-L-iduronidaza) za liječenje mukopolisaharidoze I (MPS I) razvila je američka biotehnološka tvrtka Genzyme, a lijek je u EU odobren 2003. godine i jedan je od prvih lijekova za liječenje rijetkih bolesti uopće. Lijek za liječenje mukopolisaharidoze I (MPS I) je registriran u Republici Hrvatskoj i dostupan je oboljelima od MPS I [web 5].

#### 4. ZAKLJUČAK

Lizosomske bolesti nakupljanja čini skupina od više od 45 nasljednih metaboličkih bolesti nastalih kao posljedica nemogućnosti razgradnje različitih makromolekula u lizosomima. Zbog pojedinačne rijetke učestalosti i isključivo simptomatskog liječenja, ta skupina nasljednih metaboličkih bolesti bila je dugo na margini interesa. U posljednjih 10 godina nova saznanja o biokemijskoj osnovi poremećaja dovela su do razvoja novih metoda liječenja, a od posebnog interesa je mogućnost enzimske nadomjesne terapije. Rano postavljanje dijagnoze bitan je preduvjet uspješnosti svakog terapijskog pristupa. U radu su opisani osnovni biokemijski poremećaj i najučestalije lizosomske bolesti nakupljanja.

## 5. LITERATURA

### KNJIGE

1. Ksenija Fumić, Ivo Barić, Mirando Mrsić, Miljenka Maradino, Lizosomske bolesti nakupljanja, Suvremena dijagnostika i nove mogućnosti liječenja u: K. Fumić i suradnici, Lizosomske bolesti nakupljanja, 2004, Medicinska naklada, Zagreb, str. 160-168.
2. Ksenija Fumić, Metaboličke bolesti u: D. Čvorišćec i I. Čepelak, Štrausova medicinska biokemija, 2009, Medicinska naklada, Zagreb, str.450-468.

### WEB IZVORI:

1. [http://www.cybermed.hr/clanci/nasljedne\\_metabolicke\\_bolesti](http://www.cybermed.hr/clanci/nasljedne_metabolicke_bolesti) (2.9.2014.)
2. [http://www.cybermed.hr/centri\\_a\\_z/gaucherova\\_bolest/znakovi\\_i\\_simptomi\\_gaucherove\\_bolesti](http://www.cybermed.hr/centri_a_z/gaucherova_bolest/znakovi_i_simptomi_gaucherove_bolesti) (2.9.2014.)
3. [http://www.cybermed.hr/centri\\_a\\_z/fabryeva\\_bolest/dijagnoza\\_fabryeve\\_bolesti](http://www.cybermed.hr/centri_a_z/fabryeva_bolest/dijagnoza_fabryeve_bolesti) (2.9.2014.)
4. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/nasljedne-metabolicke-bolesti/lizosomske-bolesti-nakupljanja> (2.9.2014.)
5. [http://www.cybermed.hr/clanci/nasljedne\\_metabolicke\\_bolesti\\_mukopolisaharidoza\\_i](http://www.cybermed.hr/clanci/nasljedne_metabolicke_bolesti_mukopolisaharidoza_i) (2.9.2014.)