Danonova nemoc (deficit lysosomálního membránového proteinu 2 - LAMP2) – MIM 300257

Defektní gen: *LAMP2 (*NG_007995.1), tři variantní mRNA (LAMP2A, 2B, 2C), na molekulární úrovni je defektní lysosomální clearance autofagosomů a zřejmě i fagosomů

Dědičnost: GR (Xq24), postiženy i ženy z důvodu inaktivace X chromosomu a tkáňově specifického zešikmení poměru X inaktivace, nejmladší popsaná pacientka 13 let. Byl popsán gonadální mozaicismus.

Věková distribuce nástupu klinických příznaků: **obvykle** dětství – mladší dospělost

Klinický fenotyp: *komplexní* - **kardiomyopatie, myopatie kosterního svalu, mentální retardace**

Z dalších příznaků – hepatopatie, oftalmopatie, psychiatrické příznaky

***Výskyt*:** populačně neznámý (obecně velmi nízký), v preselektovaných kohortách pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií lze očekávat frekvenci cca 1%

EKG: známky hypetrofie LK, **zkrácení PQ intervalu**

Zobrazovací metody: UZ, MRI srdce, v průběhu onemocnění známky srdečního selhávání,

Biochemický fenotyp: variabilní a nespecifický zvýšení CK, myoglobinu, troponinu I, AST, ALT

Více Boucek et al., Natural history of Danon disease. *Genet. Med.* 2011

DNA defekt v LAMP2:

celkem (duben 2011) popsáno 41 různých LAMP2 mutací. 1 nepublikovaná rodina z ČR - rukopis v přípravě.

39 mutací vede ke zkrácenému predikovanému čtecímu rámci LAMP2. 3 mutace jsou bez efektu na délku čtecího rámce, nebo se týkají individuálních sestřihových isoforem LAMP2 RNA.

U 24 mutací byla na bioptické diagnostické proteinové úrovni prokázána imunohistochemicky kompletní absence LAMP2.

Diferenciální diagnostika: Po zvážení komplexního klinického fenotypu obecně KMP zejména se zkrácením PQ intervalu. Nutno vyloučit definované KMP na metabolickém základě (mitopatie, GSD III a IV, poruchy glykosylace - CDG syndrom), Fabryho nemoc (deficit alfa-galaktosidasy).

Diagnostický algoritmus k vyloučení/potvrzení Danonovy choroby:

Východiska laboratorní diagnostiky:

1. LAMP2 protein je exprimován ve všech buněčných typech včetně elementů bílé krevní řady v periferní krvi, zejména v granulocytech a monocytech.
2. většina doposud popsaných mutací *LAMP2* genu vede k úplné absenci (~57%) exprese LAMP2 proteinu. 12% mutací má sníženou nebo normální expresi mutovaného LAMP2 proteinu.
3. za základ laboratorní diagnostiky byl považován průkaz absence LAMP2 proteinu v buňkách pacienta/ky.
4. u postižených mužů je absence nebo výrazné snížení exprese (viz. výše) vyjádřeno ve všech postižených buněčných typech – metodika je tedy kvalitativní (LAMP2 přítomen/nepřítomen resp. výrazně snížen).
5. pacientky (ženy) s Danonovou chorobou jsou mozaikou normální a zcela chybějící nebo výrazně snížené exprese LAMP2 (viz. výše). Tato mozaikovitost je různá u různých buněčných a tkáňových typů. Metodika imunodetekce LAMP2 musí být u žen kvantitativní.
6. **imunodetekční průkaz přítomnosti či absence exprese LAMP2 je vhodné provádět v elementech bílé krevní řady. Biopsie kosterního svalu nebo endomyokardu by neměly být postupem první volby pro získání materiálu pro imunodetekční průkaz absence LAMP2.**
7. **vyšetření DNA pro vyloučení mutace *LAMP2* genu by nemělo být vyšetřením prvním volby, ale mělo by následovat až po dříve provedeném průkazu absence exprese LAMP2 proteinu imununodetekčními metodami. U malé části pacientů (t.č. 3%) lze očekávat normální expresi mutovaného LAMP2. V takových situacích je nutno postupovat po kritickém rozboru (nejlépe klinicko/laboratorně seminárním) případu individuálně**

Diagnostický algoritmus vyloučení/potvrzení absence LAMP2:

M. Danon nutno zvažovat u pacientů s komplexním klinickým fenotypem (viz. publikace Boucek et al.), zejména pak s kardiomyopatií a zkrácením PQ intervalu, kteří dále splňují výše uvedené klinické fenotypické známky M. Danon. Nutno přihlédnout k diferenciálně diagnostickým možnostem (viz. výše) a publikované frekvenci M. Danon v populaci pacientů s HKMP.

Kontaktní osoby ÚDMP 1. LF UK - (UDMP - laboratoř patologie DMP) – kontakt Dr. Milan Elleder nebo Dr. Jakub Sikora, případně Dr. Helena Hůlkova (tel. 2 2496 , linky 7689, 7031, 7041, případně 7690). Tito pracovníci dále zprostředkují kontakt pro vyšetření LAMP2 exprese metodikou průtokové cytometrie u suspektních pacientek (žen).

Pacient (muž) s podezřením na M.Danon

1. splnění klinických kriterií M. Danon spolu s dif. dg rozvahou KMP se zkrácením PQ intervalu na EKG (viz. výše)
2. po dohodě (Dr. Elleder, Dr. Sikora nebo Dr. Hůlková – viz výše) zaslání zaschlého nefixovaného nátěru periferní krve na podložním sklíčku 76x26 mm pro imunodetekci LAMP2 v buňkách bílé krevní řady
3. při imunodetekční absenci LAMP2 v nátěru periferní krve následuje vyšetření *LAMP2* genu molekulárně geneticky (kontaktní osoba Dr. Dvořáková, ÚDMP 1.LF UK, telefon 224967701), zasílaný materiál nesrážlivá EDTA periferní krev 7-10 ml. Toto vyšetření poptávat pouze po naplnění kroků 1 a 2

Pacientka (žena) s podezřením na M. Danon

1. splnění klinických kriterií M. Danon spolu s dif. dg rozvahou KMP se zkrácením PQ intervalu na EKG (viz. výše)
2. Dr. Elleder nebo Dr. Sikora zprostředkuje kvantitavní vyšetření LAMP2 exprese v elementech bílé krevní řady (zejména granulocyty a monocyty) periferní krve pomocí průtokové cytometrie v laboratoři CLIP, 2. LF UK a FNM (kontaktní osoba Dr. Tomáš Kalina). **Toto vyšetření vyžaduje předchozí dohodu**. Odběr a vyšetření nutno časově koordinovat v intervalu 24 hodin. U žen (pacientek) s podezřením na M. Danon není vyšetření nátěru periferní krve vhodné (není kvantitavní).
3. při absenci LAMP2 při imunodetekci LAMP2 v některé populaci bílé krevní řady (včetně absence mozaikovité) následuje vyšetření *LAMP2* genu molekulárně geneticky (kontaktní osoba Dr. Dvořáková, ÚDMP 1.LF UK, telefon 224967701), zasílaný materiál nesrážlivá EDTA periferní krev 7-10 ml. Toto vyšetření poptávat pouze po naplnění kroků 1 a 2.

Pozn. Tento algoritmus vychází z dostupných informací o charakteru mutací *LAMP2* genu (většinově vedoucích k absenci či výrazné redukci imunodetekovatelného množství LAMP2 proteinu). Nelze vyloučit (t.č. publikováno 2-3%) mutaci nevedoucí ke kompletní absenci LAMP2 proteinu, stejně tak nelze vyloučit další vzácné genetické varianty či fenomény.

V Praze dne 10.2.2011

MUDr. Jakub Sikora, Ph.D. a Prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc.