

ДАНОНОВА БОЛЕСТ: ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Суад ЂАТОВИЋ¹, Петар ОТАШЕВИЋ²

¹Општа болница, Здравствени центар, Нови Пазар; ²Центар за кардиоваскуларна истраживања „Др А. Д. Поповић”, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Данонова болест је ретка болест депоновања гликогена која се преноси доминантно везано за Х хромозом. У њеној основи је мутација гена за протеин мембране лизозома, означен као *LAMP-2* (*Lysosome-Associated Membrane Protein 2*). Ген се налази на *Xq24*, а мутација доводи до недостатка *LAMP-2*, што стимулише хипертрофију миоцита накупљањем вакуола испуњених гликогеном. Болест се клинички манифестује тријасом: хипертрофична кардиомиопатија, проксимална миопатија и ментална ретардација. Миопатија и ментална ретардација могу изостати, а кардиомиопатија је најчешће хипертрофична. Приказан је болесник са генетски доказаном Даноновом болешћу и кардиомиопатијом мешовитог типа, али без миопатије и менталне ретардације. На ЕКГ је уочена типична слика Волф–Паркинсон–Вајтовог (*Wolff–Parkinson–White*) синдрома, а ехокардиографски су утврђени хипертрофија зидова и проширење свих шупљина срца, уз поремећену систолну и дијастолну функцију. Мушки пол, рани почетак симптома, значајна хипертрофија миокарда и преексцитација комора указују на генетску основу хипертрофичне кардиомиопатије. Терапијске мере, осим трансплантације срца, не поправљају битно прогнозу. Зато једино тачна дијагноза код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом непознатог порекла омогућује правилан приступ у лечењу и адекватно генетско саветовање.

Кључне речи: Данонова болест; хипертрофична кардиомиопатија; преексцитација

УВОД

Молекуларне студије у које су укључени болесници са хипертрофичном кардиомиопатијом (ХКМ) су, осим грешака у генима за протеине саркомере, одговорним за клиничку слику примарне ХКМ [1], препознале и друге генске разлоге ове болести. Откривено је да мутација у гену за један од главних протеина мембране лизозома, означеном као *LAMP-2* (*Lysosome-Associated Membrane Protein 2*), изазива недостатак овог протеина [2]. Недостатак *LAMP-2* доводи до хипертрофије миоцита и стимулације настанка вакуола испуњених гликогеном [3-5]. Клиничка слика се манифестује као ХКМ, миопатија и ментална ретардација, што представља тријас познат као Данонова болест [6].

Кардиомиопатија се јавља код свих болесника, у највећем броју случајева је хипертрофична и главна је одредница преживљавања [2, 6]. Миопатија је проксималног типа и углавном блага, а, као и ментална ретардација, може изостати [7, 8]. За разлику од примарне ХКМ, у патохистолошком налазу нема неправилног распореда миоцита и интерстицијалне фиброзе [3, 5]. Данонова болест је ретка, а преноси се доминантно везано за Х хромозом [7]. Ген за *LAMP-2* се налази на *Xq24* и досад је откривено неколико различитих мутација које су одговорне за недостатак *LAMP-2* [9-12]. Претпоставља се да је његова улога у заштити мембране лизозома од протеолитичког дејства ензима и да служи као рецептор за друге протеине који се уносе у лизозом [13].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 24 године долази на преглед због благог замарања и гушења при напору, као и ноћних напада гушења праћених сувим кашљем. Тегобе има по-

следњих седам месеци, а до погоршања је дошло пет дана пре прегледа. Због сличних тегоба је пре шест месеци у иностранству детаљно клинички испитиван, а увидом у медицинску документацију се утврђује да је тада постављена дијагноза инсуфицијенције рада срца у склопу ХКМ. Тада је такође дијагностикован Волф–Паркинсон–Вајтов (*Wolff–Parkinson–White – WPW*) синдром. Патохистолошким и генским анализама мишића и јетре постављена је дијагноза Данонове болести. Пре четири месеца болеснику је уграђен *DDD* лејсмејкер, за шта се у медицинској документацији не може наћи објашњење. Негира друге тегобе и раније болести од значаја. Једино је мушко дете у породици у којој су отац, мајка и две сестре здрави, а други чланови породице нису ишли на било какве медицинске прегледе. Тренутно се лечи бета-блокаторима, инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*), диуретицима и оралним антикоагулансима.

Болесник припада III класи према *NYHA* (*New York Heart Association*). Аускултацијом срца се чује 3. и 4. срчани тон и систолни шум јачине 3/6 над целим предкордијумом, *punctum maximum* на Ербовој тачки. Крвни притисак је 110/75 mm Hg, а фреквенција рада срца 76 откуцаја у минути. На плућима обострано базално се могу чути раноинспиријумски пукоти и ретко нискотонско звиждање. Јетра се пипа за два попречна прста под десним ребарним луком уз знаке присуства слободне течности у трбушној дупљи. На потколеницама су уочени тестаста отоци. Остали налази су неупадљиви.

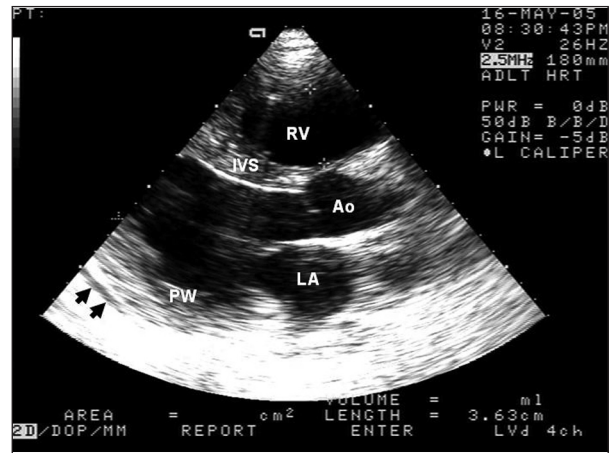
На ЕКГ је забележен синусни ритам фреквенције од 75 откуцаја у минути, *PQ* 0,10 ms, *QRS* 0,15 ms са делта таласом и позитивним смером *R* зупца у *V1-6*, што одговара слици *WPW* синдрома тип А. Ехокардиографским прегледом су утврђене увећане све шупљине срца са значајном хипертрофијом свих зидова (Табела 1, Слика 1). Није уочено померање предњег ми-

ТАБЕЛА 1. Ехокардиографска мерења у М-моду.
TABLE 1. Echocardiographic M-mode measurements.

| Параметар Parameter | Нормално Normal | Измерено Measured |
|---|--------------------|----------------------|
| Аорта (cm) Aorta (cm) | ≤37 | 3.13 |
| Лева преткомора (cm) Left atrium (cm) | ≤40 | 4.25 |
| Лева преткомора/Аорта Left atrium/Aorta | <1.2 | 1.36 |
| Десна комора (cm) Right ventricle (cm) | ≤27 | 3.63 |
| Теледијастолни пречник леве коморе (cm) Left ventricle end-diastolic diameter (cm) | ≤56 | 6.05 |
| Телесистолни пречник леве коморе (cm) Left ventricle end-systolic diameter (cm) | ≤40 | 4.92 |
| Теледијастолни волумен леве коморе (ml) Left ventricle end-diastolic volume (ml) | 112±27 | 183.4 |
| Телесистолни волумен леве коморе (ml) Left ventricle end-systolic diameter (ml) | 35±16 | 113.9 |
| Ударни волумен (ml) Stroke volume (ml) | - | 69.6 |
| Фракција скраћења (%) Fractional shortening (%) | 28-42 | 19 |
| Ејекциона фракција (%) Ejection fraction (%) | >60 | 38 |
| Интервентрикуларни септум дијастоле (cm) Interventricular septum of diastole (cm) | ≤11 | 1.83 |
| Интервентрикуларни септум систоле (cm) Interventricular septum of systole (cm) | ≤15 | 2.39 |
| Задњи зид дијастоле (cm) Posterior wall of diastole (cm) | ≤11 | 1.83 |
| Задњи зид систоле (cm) Posterior wall of systole (cm) | ≤15 | 2.39 |
| Интервентрикуларни септум/задњи зид Interventricular septum/ Posterior wall | - | 1.00 |
| Маса леве коморе (g) Left ventricle mass (g) | 148±26 | 578 |

тралног листића унапред. Глобална систолна функција леве коморе је визуелно процењена на 25-30%. Забележена је блага митрална и умерена до тешка трикуспидна регургитација. Трансмитрални проток је указивао на рестриктивни тип пуњења леве коморе. Индиректно процењени притисак у десној комори је био 52 mm Hg. У перикарду и оба плеурална простора уочени су мањи изливи.

Због административних разлога, болесника није било могуће упутити на болничко лечење, тако да је појачано перорално лечење диуретицима (уведена комбинавана примена фуросемида и спиронолактона) и саветовано му да се јави надлежном лекару.



СИКА 1. Дводимензионални ехокардиограм из парастерналног уздужног пресека. Стрелице показују минимални перикардни излив.
FIGURE 1. Two-dimensional echocardiographic image of the parasternal long axis view. Arrows pointing toward minimal pericardial effusion.

RV – десна комора, Ao – аорта, LA – лева преткомора, LV – лева комора, IVS – интервентрикуларни септум, PW – задњи зид
RV – right ventricle, Ao – aorta, LA – left atrium, LV – left ventricle, IVS – interventricular septum, PW – posterior wall

ДИСКУСИЈА

Данонова болест се преноси доминантно везано за Х хромозом. Код приказаног болесника није било података о евентуалној болести мајке. С обзиром на то да је у питању млађа жена (43 године), појава симптома слабости срца није обавезна, јер је кардиомиопатија код жена иначе блажа и касније се јавља [4]. Могуће је да је инактивација једног Х хромозома одговорна за различит клинички ток болести код жена и мушкараца [8]. Друга могућност је да је реч о спонтаној мутацији у гену за LAMP-2.

Код приказаног болесника симптоми слабости срца су почели да се испољавају тек у 23. години, али можемо претпоставити да је асимптоматски период вероватно дуже трајао будући да се кардиомиопатија код Данонове болести обично раније клинички манифестује него код болесника са мутацијом гена за протеине саркомере (примарна ХКМ) или гена за регулаторну у подјединицу протеин-киназе, која се активира АМП (протеин означен као PRKAG-2) [14, 15]. Наиме, у две студије у којима су испитивани болесници са Даноновом болешћу почетак симптома је био од 10. месеца до 19. године, односно од 8. до 15. године, што је знатно раније него код болесника са примарном ХКМ, код којих симптоми почињу у просеку у 33. (±17) години, или код болесника са недостатком PRKAG-2, код којих се први симптоми обично јављају у 31. (±15) години [7, 8].

Симптома миопатије није било. Миопатија код Данонове болести је углавном блага, међутим, описани су и случајеви са тешким мишићно-костним симптомима. Испољава се слабошћу проксималних мишића екстремитета и врата, а дијагностикује се код 85% болесника [7]. Типично је да се електромиографијом промене уочавају практично код свих болесника без обзира на симптоме.

Ментална ретардација је углавном блага и утврђена је код 70% болесника [7]. Промене у електроенце-

фалограму се бележе код 30% болесника, компјутеризована томографија (CT) и магнетна резонанција не откривају структурне промене, док се позитронском емисионом томографијом ретко може приказати поремећај метаболизма глукозе у централном нервном систему [7, 16].

ЕКГ налаз код свих болесника са Даноновом болешћу показује патолошке промене. Најчешћи налаз је слика преексцитације комора, и то WPW синдрома, а могу се уочити и директни знаци хипертрофије леве коморе, дубоки негативни T-таласи, атријумска фибрилација, артериовентрикуларни блокови, Q зупци и блок леве гране Хисовог (Hiss) снопа [7, 8]. Чини се да је преексцитација у склопу гликогеноза пре последица пробијања *anulus fibrosus* хипертрофисаним миоцитима, него постојања морфолошки посебних акцесорних путева [17]. Присуство преексцитације код болесника са ХКМ необјашњеног порекла је послужило Араду (Arad) и сарадницима [8] као основа за алгоритам дијагностичке процене таквих болесника (Схема 1).

Ехокардиографски налаз код Данонове болести најчешће указује на ХКМ са опструкцијом излазног тракта леве коморе (LVOT – left ventricular outflow tract) или без ње [7, 8, 10]. Ређе се уочавају дилатациона и кардиомиопатија мешаног типа, као што је уочено код нашег болесника [6, 18]. Хипертрофија миокарда је концентрична и обилна, а просечна дебљина зида леве коморе је $35 \pm 15 \text{ mm}$ [8], што је знатно више него код болесника са примарном ХКМ, код којих је просечна дебљина зида леве коморе 21 mm [19]. Поремећаји ритма код ових болесника су врло чести, и то пре свега брадикардија са артериовентрикуларним блоком или без њега, па је уградња сталног електростимулатора често индикована [8]. DDD пејсмејкер се поставља и ради смањења опструкције у излазном тракту леве коморе, када она постоји. Код ових болесника се готово увек бележе повишени нивои аланин-аминотрансферазе и креатин-фосфокиназе [7, 8, 12].

Прогноза Данонове болести је знатно лошија него код болесника са мутацијом гена за протеине сарко-

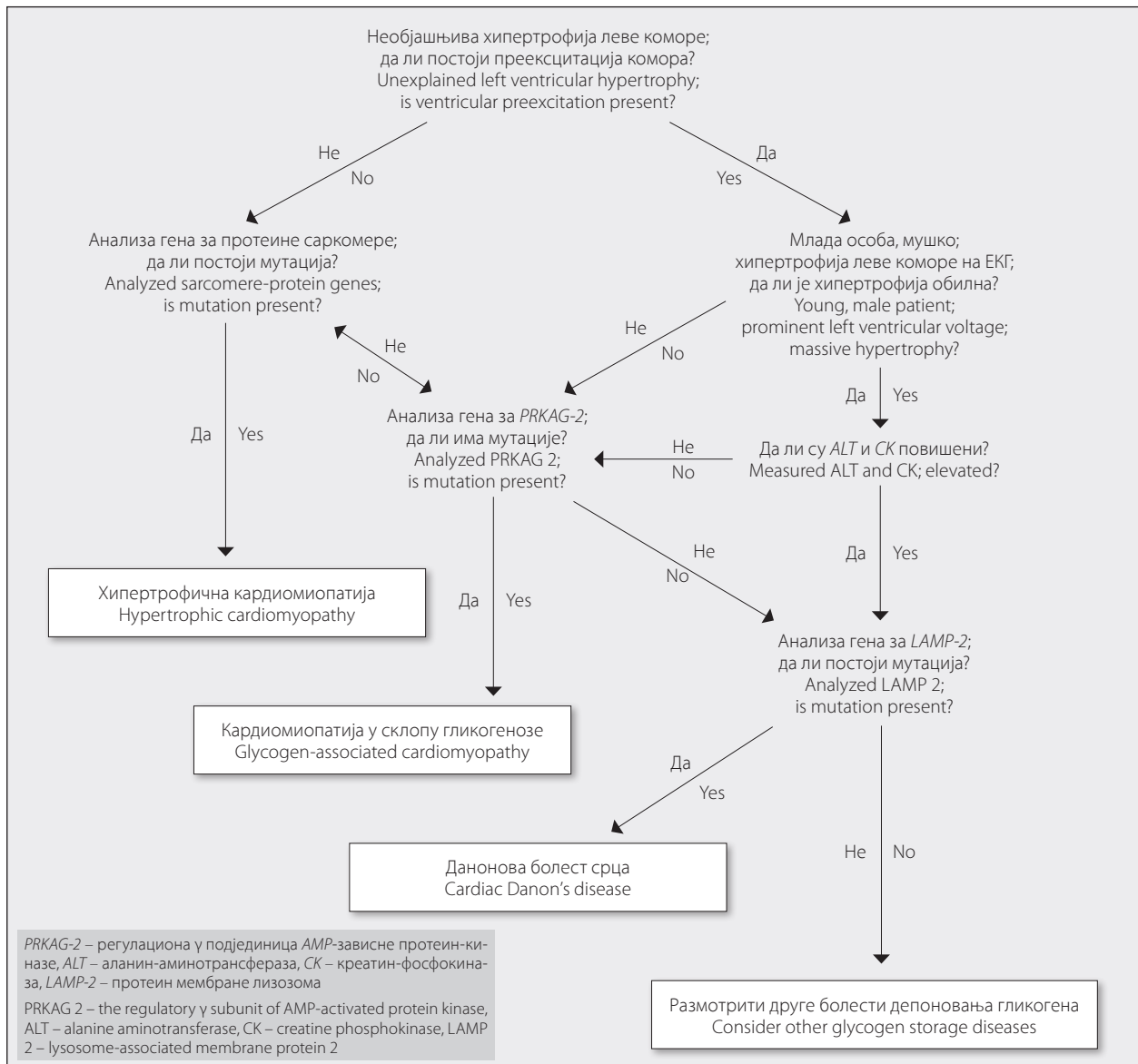


СХЕМА 1. Алгоритам за дијагностичку евалуацију особа са хипертрофијом леве коморе непознатог порекла.
SCHEME 1. Algorithm for diagnostic evaluation of persons with unexplained left ventricular hypertrophy.

мере (примарна ХКМ) или гена за *PRKAG-2* [14, 19]. Болест одликују брзо напредовање слабости срца и слабутицај терапијских мера на дуготрајно преживљавање [2]. У студији Сугија (*Sugie*) и сарадника [7] сви надгледани болесници су умрли између 12. и 29. године, а смрт је наступила изненада или је била последица терминалне слабости срца. Једино трансплантација срца обезбеђује повољнији ток и дуже преживљавање болесника.

ЗАКЉУЧАК

Данонова болест је тешка наследна болест депоновања гликогена, чију прогнозу одређује захваћеност срчаног мишића. Мушки пол, рани почетак симптома, обилна хипертрофија миокарда, преексцитација и високи нивои аланин-аминотрансферазе и креатинкиназе могу указати на њу. Различит клинички ток и неповољан исход у односу на примарну ХКМ и кардиомиопатије у склопу других гликогеноза наглашавају важност тачне дијагнозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. CardioGenomics home page. (Accessed Octob. 14, 2005. at <http://cardiogenomics.med.harvard.edu>.)
2. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000; 406:906-10.
3. Usuki F, Takenaga S, Higuchi I, Kashio N, Nakagawa M, Osame M. Morphologic findings in biopsied muscle and cultured fibroblasts from a female patient with Danon's disease (lysosomal glycogen storage disease without acid maltase deficiency). *J Neurol Sci* 1994; 127:54-60.
4. Sugie K, Koori T, Yamamoto A, et al. Characterization of Danon disease in male patient and his affected mother. *Neuromuscul Disord* 2003; 13:708-11.
5. Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, et al. Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(6):513-22.
6. Danon MJ, Oh SJ, Dimauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981;31:51-7.
7. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58:1773-8.
8. Arad M, Marron BJ, Gorham J, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2005; 352:362-7.
9. Mattei MG, Matterson J, Chen JW, Williams MA, Fukuda M. Two human lysosomal membrane glycoproteins, h-lamp-1 and h-lamp-2, are encoded by genes localized to chromosome 13q34 and chromosome Xq24-25, respectively. *J Biol Chem* 1990; 265:7548-51.
10. Horvath J, Ketelsen UP, Geibel-Zehender A, et al. Identification of a novel LAMP 2 mutation responsible for X-chromosomal dominant Danon disease. *Neuropediatrics* 2003; 34(5):270-3.
11. Lohrbus JA, Schorderet DF, Payot M, et al. Morphological, clinical, and genetic aspects in a family with a novel LAMP-2 gene mutation (Danon disease). *Neuromuscul Disord* 2005; 15:293-8.
12. Musumeci O, Rodolico C, Nishino I, et al. Asymptomatic hyperCK-emia in case of Danon disease due to missense mutation in LAMP-2 gene. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:409-11.
13. Fukuda M. Biogenesis of the lysosomal membrane. *Subcell Biochem* 1994; 22:199-230.
14. Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1215-20.
15. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002; 109:357-62.
16. Katsumi Y, Fukuyama H, Ogawa M, et al. Cerebral oxygen and glucose metabolism in glycogen storage disease with normal acid maltase: case report. *J Neurol Sci* 1996; 140:46-52.
17. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107:2850-6.
18. Murakami N, Goto YI, Itoh M, et al. Sarcolemmal indentation in cardiomyopathy with mental retardation and vacuolar myopathy. *Neuromuscul Disord* 1995; 5:149-55.
19. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1308-20.

DANON DISEASE: A CASE REPORT AND LITERATURE OVERVIEW

Suad ĆATOVIĆ¹, Petar OTAŠEVIĆ²

¹General Hospital, Novi Pazar;

²Cardiovascular Research Center "Dr. A.D. Popović", Dedinje, Institute of Cardiovascular Diseases, Belgrade

ABSTRACT

Danon disease, a rare glycogen storage disease, is a dominant X-linked disorder. It is due to mutation in gene for lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP 2). The LAMP 2 gene is located on Xq24, and its mutation causes primary deficiency of LAMP 2 and myocyte hypertrophy by accumulations of vacuoles containing glycogen. Danon disease is clinically characterized by the triad of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), proximal myopathy and mental retardation. Myopathy and mental retardation can be absent, and cardiomyopathy is usually hypertrophic. This is a case report of the patient with genetically confirmed Danon disease and mixed cardiomyopathy, but without myopathy and mental retardation. ECG showed typical Wolff-Parkinson-White (WPW) pattern while echocardiography demonstrated hypertrophy and dilatation of all cardiac chambers with impaired systolic and diastolic function. Male sex, early onset of symptoms, massive

hypertrophy of the myocardium and ventricular preexcitation indicate a genetic basis for HCM. Therapeutic measures, except heart transplantation, do not improve prognosis substantially. Only an accurate diagnosis in patients with unexplained HCM helps in establishing of the appropriate treatment strategies and adequate genetic consultation.

Key words: Danon disease; hypertrophic cardiomyopathy; preexcitation

Suad ĆATOVIĆ
Zdravstveni centar
Generala Živkovića 1, 36300 Novi Pazar
Tel.: 020 311 765
Faks: 020 311 764
E-mail scatovic@ptt.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 26. 1. 2006. године.