

---

# A Case of Excessive Autophagocytosis with Multiorgan Involvement and Low Clinical Penetrance

---

Sikora J.<sup>1</sup>, Dvořáková L.<sup>1</sup>, Vlášková H.<sup>1</sup>, Stolnaja L.<sup>1</sup>, Betlach J.<sup>2</sup>, Špaček J.<sup>3</sup>, Elleder M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Inherited Metabolic Disorders, 1st Medical Faculty, Charles University and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Pathology, Hospital Havlíčkův Brod, Czech Republic

<sup>3</sup>The Fingerland Department of Pathology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

---

## Summary

An autopsy and microscopic analyses of a 74-year-old female with a clinical history of cardiac hypertrophy and hypertension disclosed a pronounced distension of lysosomal compartment with signs of excessive autophagocytosis, predominantly in cardiomyocytes, hepatocytes and smooth muscle cells of the small intestine. The histological storage pattern did not correspond to the usual changes seen in defined lysosomal storage disorders. The amount of age-related lipopigment was low in all tissues. Confocal microscopy of liver tissue samples documented a progressive loss of mitochondrial epitopes in the distended lysosomal compartment along the porto-central axis of hepatic lobules. The possibility to detect subunit c of mitochondrial ATP synthase (SCMAS) indicated extensive intra-lysosomal degradation of mitochondria, both in hepatocytes and smooth muscle cells. The SCMAS epitope can thus be considered a valuable immunohistochemical marker of autophagocytic mitochondrial degradation. The distended lysosomes also displayed tissue specific ubiquitination. Absence of immuno-detectable p62 protein excluded aggresome formation. An inherent dysfunction of the late endosomal/lysosomal LAMP2 protein (Danon disease), was excluded on the basis of LAMP2 gene sequence analysis and LAMP2 protein levels. Whether the observed process reflects a primary dysregulation of the constitution of the autophagosomal membrane or was induced by defects in other cellular components, remains unanswered. Whatever mechanism involved, the findings should be considered relevant in differential diagnostics, despite their low clinical penetrance, should be registered and thus rendered available for future definition.

**Key words:** autophagocytosis - cardiomyopathy - hepatopathy - lysosomes - subunit C of mitochondrial ATP synthase

## Souhrn

### Případ excesivní autofagocytózy s multiorgánovým postižením a nízkou klinickou penetrancí

Pitva a následné histologické vyšetření u 74leté zemřelé s klinickou anamnézou hypertrofie srdeční a hypertenze odhalily významnou distenzi lysosomálního kompartmentu s rysy excesivní autofagocytózy. Změny byly nejvíce vyjádřeny v kardiomyocytech, hepatocytech a hladkých svalových buňkách tenkého střeva. Histologické změny neměly povahu jakéhokoliv z popsaných lysosomálních střešných onemocnění a také množství lipofuscinu nebylo zvýšené v žádné z vyšetřených tkání. Vícečetná imunofluorescenční barvení a konfokální mikroskopie vzorků jaterního parenchymu odhalily progresivní degradaci mitochondriálních epitopů v postupně distendujícím lysosomálním kompartmentu s porto-centrálním gradientem. Imunohistochemická detekce podjednotky C mitochondriální ATP syntázy potvrdila intralysosomální degradaci mitochondrií jak v hepatocytech tak i v hladkých svalových buňkách tenkého střeva. S ohledem na tento nález lze imunohistochemický průkaz podjednotky c mitochondriální ATP syntázy považovat za metodu vhodnou pro detekci autofagocytární degradace mitochondrií. Distendovaný lysosomální kompartment vykazoval tkáňově specifickou ubikvitinaci, která však na základě detekce p62 proteinu nevykazovala „aggresomální“ charakteristiky. Inherentní porucha pozdní endosomálního/lysosomálního LAMP2 proteinu (Danonova choroba) byla vyloučena na úrovni DNA i proteinové exprese. Zda se v tomto konkrétním případě jedná o primární poruchu konstituce autofagosomální membrány, či zda příčina tkví v jiném buněčném kompartmentu, zůstává nezodpovězeno. Přes neznalost molekulární podstaty a relativně malou klinickou penetrancí by měly být tyto stavy zohledňovány v diferenciální diagnostice, registrovány a tím připravovány ke konečnému objasnění.

**Klíčová slova:** autofagocytóza - kardiomyopatie - hepatopatie - lysosomy - podjednotka C mitochondriální ATP syntázy

*Čes.-slov. Patol., 43, 2007, No. 3, p. 93–103*