

Glykogenózy

Glykogenózy (glycogen storage disease, GSD) jsou dědičné metabolické poruchy s deficitem aktivity **enzymu** nebo **transportního proteinu**, které mají za následek buď abnormální strukturu glykogenu, nebo jeho abnormální obsah v tkáních. Dědičnost všech typů GSD je **autosomálně recesivní**, výjimkou jsou pouze dva podtypy GSD IX, u kterých je dědičnost vázána na X-chromozom.

Etiopatogeneze

Příčina těchto chorob je nulová nebo nedostatečná syntéza funkčních proteinů (enzymů a transportérů), které se účastní buď **glykogenolýzy** nebo **glykogenosyntézy**. Podle toho, o který enzym jde, je možno glykogenózy rozdělit do několika typů, které se liší jak klinickým průběhem, tak i biochemickým nálezem a prognózou.

Biochemický obraz

Nejčastěji v laboratorním vyšetření dominují tyto příznaky:

- hypoglykemie
- hyperlaktátemie
- metabolická acidóza
- hyperlipidemie
- hyperurikemie

| Laboratorní nález | Glykogenóza (typ) | | |
|---------------------|-------------------|-----|-----|
| | I | III | VI |
| Hypoglykemie | +++ | ++ | + |
| Hyperlaktacidemie | ++ | - | - |
| Metabolická acidóza | + | - | - |
| Hyperlipidemie | ++ | +/- | +/- |
| Hyperurikemie | + | +/- | - |

Dělení

Souhrn dělení a základních znaků najdete na podstránce **Klasifikace a základní charakteristiky glykogenóz**.

Podle typu střádání

- se střádáním **v cytosolu** – všechny GSD kromě II
- se střádáním **v lysosomech** – GSD II

Podle orgánového postižení

- **generalizované:** II, IV
- **jaterní:** Ia, Ib, III, VI, IX, 0
- **svalové:** V, VII; postižení svalstva může být součástí typu II, III, IX
- s postižením **myokardu:** II, III, jeden z podtypů IX
- s postižením **ledvin:** Ia, Ib
- **mozkové:** nemoc s polyglukosanovými tělísky u dospělých - deficit větvičího enzymu (glukan 1-6 transferáza), Laforova nemoc

Přehled glykogenóz typu I-V^[1]

| typ glykogenózy | poškozený enzym | místo střádání | hlavní klinické znaky |
|-------------------------|----------------------------|----------------|--|
| I - von Gierkova | glukóza-6-fosfatáza | játra, ledviny | pomalý růst, hypoglykemie, hepatomegalie |
| II - Pompeho | lyzosomální α-glukosidáza | svaly, játra | srdeční selhání, hypotonie |
| III - Corriho | enzym odvětvující glykogen | játra, svaly | pomalý růst, svalová slabost, hypoglykemie |
| IV - Andersenova | enzym větvičí glykogen | játra, svaly | neprospívání, jaterní selhání, svalová slabost |
| V - McArdleho | fosforyláza | svaly | svalová slabost, křeče |

Svalové glykogenózy

- **příznaky:** svalová slabost a ochablost, únava, při zvýšené námaze bolesti svalů a ataky myolýzy (ev. i hemolýzy)
- Projevují se obvykle po 20. roce života
- **laboratorní nález:** zvýšená hladina CK-MM, AST, ALT, LDH; v moči myoglobinurie; protože svalová tkáň neovlivňuje homeostázu glukózy, u typu V, VII (výhradně svalové GSD) není ve výsledcích krevního rozboru

hyperlaktacidémie a dyslipidémie

- **léčba:** symptomatická; prokázán příznivý vliv zvýšeného příjmu bílkovin

Jaterní glykogenózy

- **příznaky:** hepatomegalie, menší vzrůst
- **laboratorní nález:** hyperlaktacidémie, dyslipidémie, ketotická hypoglykémie, hyperurikémie

Glykogenóza typu 0 (aglykogenóza)

Chybění enzymu **glykogensyntetázy** v játrech (ve svalech, leukocytech a enterocytech nechybí). Jaterní glykogen je snížen pod 2 % obvyklého.

Klinický obraz

Stavy těžkých hypoglykemií s křečemi – vedou k poškození mozku a k mentální retardaci. Vyskytují se hlavně ráno, po nočním hladovění, jsou provázeny ketonémií. Po aplikaci glukózy pozorujeme protrahovanou hyperglykémii (jelikož se glukóza nemůže ukládat právě ve formě glykogenu) a zvýšení laktátu v séru (játra netvoří glykogen, glukóza se metabolizuje na laktát).

- Neodkladná diagnostika je nezbytná k přežití dítěte.
- Epizodám hypoglykemií lze předcházet častým podáváním jídel bohatých na bílkoviny.

Glykogenóza typ Ia (von Gierkova nemoc, hepatorenální)

Porucha aktivity **glukóza-6-fosfatázy** (přeměňuje glukóza-6-P na glukózu, ta je v případě potřeby uvolňována z jater do krve). AR dědičné onemocnění, gen je na 17. chromosomu.

Klinický obraz

Začíná v kojeneckém věku progredující hepatomegalií (jaterní funkce jsou normální, cirhóza se nerozvíjí) a hypoglykemickými křečemi nalačno.

- Během horečnatých stavů jsou hypoglykémie častější a doprovází je laktátová acidóza (hyperlaktacidémie je důsledkem nadbytku glukosa-6-fosfátu, který je při nemožnosti hydrolýzy na glukosu metabolizován dále glykolýzou, jejímiž produkty jsou laktát a pyruvát) s Kussmaulovým dýcháním.
- Charakteristická facies: „doll face“ (obličej panenky).
- Organismus se na hypoglykémii adaptuje – klesá sekrece inzulínu, to aktivuje lipázu v tukové tkáni → dojde k hyperlipoproteinémii → jejich zvýšeným odbouráváním vznikají ketolátky, které se spolu s laktátem podílejí na acidóze.
- Podání glukagonu nezvyšuje glukózu, ale laktát.
- Galaktóza, fruktóza a glycerol také vyžadují pro přeměnu v glukózu jaterní G-6-Pázu → podání sacharózy a laktózy vede k hyperlaktacidémii s pouze malým vzestupem hladiny glukózy v krvi.
- Zpomaluje se růst a puberta se opoždí.
- V dospělosti se mohou objevit xantomy, nefromegalie a s ní související poruchy ledvin s hypertenzí, dna, adenomy v játrech.

Laboratoř

- hypoglykémie nalačno (časté jen u kojenců a batolat)
- hyperlipidémie a hyperlaktacidémie, která blokuje vylučování kys. močové a podmiňuje hyperurikémii

Diagnostika

- **UZ:** hepatomegalie a nefromegalie, v játrech mohou být adenomy
- **Biopsie jater:** steatóza a zmožnění glykogenu

Terapie

Cílem je zabránit stavům těžké hypoglykémie a MAC

- dietní terapie – frekventní podávání výživy s omezením živočišných tuků, laktózy, sacharózy a fruktózy
 - Kalorickou potřebu hradíme hlavně maltodextriny a škroby.
- Od batolecího věku podáváme po každém jídle kukuřičný škrob.
- V noci je vhodná kontinuální výživa nazogastrickou sondou tak, abychom 30 % denního příjmu podali v noci.
- Při akutním metabolickém rozvratu s laktátovou acidózou během infekcí musíme podávat i.v. glukózu.
- **Podpůrná farmakoterapie:** podávání inhibitoru xantinoxidasy (allopurinol) k prevenci dny a urátové nefropatie (protože je však kys. močová silný antioxidant, je snaha udržet její hladinu v krvi na horní hranici normálního rozmezí); při závažné hypertriacylglycerolémii – kys. nikotinová a fibráty (ke snížení rizika cholelithiázy a pankreatitidy).

Komplikace

Jaterní adenomy, osteopenie, anémie, polycystická ovaria, plicní hypertenze, deprese (vyčerpávající léčba).

Prognóza

V dětství je dobrá, v dospělosti hrozí rozvoj jaterních, renálních a kardiovaskulárních komplikací.

Glykogenóza typ I non a

Defekt **glc-6-P translokasy** (transportér glukosa-6-fosfátu přes membránu ER).

Klinický obraz

Je neodlišitelná od Ia.

- Mezi další příznaky patří – neutropenie s dysfunkcí neutrofilů → časté infekce respiračního traktu, močových cest a kůže.
- Většina pacientů má projevy nespecifického střevního zánětu (protrahované průjemy).

Farmakoterapie

Profylaxe s cotrimoxazolem; podávání GCSF (granulocyte colony-stimulating factor, faktor stimulující tvorbu granulocytů) → dlouhodobě však vede k hypersplenismu, karcinomu ledvin, AML.

Glykogenóza typ II (generalizovaná, Pompeho choroba)

V roce 1932 popsal tuto chorobu holandský patolog dr. J. C. Pompe^[2]. Jedná se o AR dědičné onemocnění způsobené mutací genu pro lysozomální kyselou **α -1,4-glukosidázu** (GAA).

- Gen pro GAA byl lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q23)^[2].

Následkem deficitu nebo nedostatečné aktivity enzymu GAA dochází k akumulaci lysozomálního glykogenu v mnoha tkáních, především v kosterních svalech a u kojenců i v myokardu, v menší míře také v endotelu cévního systému, v CNS (především v astrocytech), v játrech a ledvinách^[2].

- Incidence: 1:40 000, v ČR jsou v současnosti diagnostikováni 4 pacienti (předpokládá se ale značné poddiagnostikování této choroby díky nedostatečnému novorozeneckému screeningu)^[2].

Prenatální diagnostika je možná – nález abnormálních lyzosomů v amniocytech.

Klinický obraz

Klasická infantilní forma (IIa)

- Postihuje kojence (enzymopatie) – vždy letální.
- Během týdnů a měsíců se dítě stane zcela hypotonickým – chabě saje (→neprosívání), dýchá povrchně (→ náchylnost k respiračním infekcím a spánkové apnoe).
- Zřetelná **kardiomegalie**, na EKG vysoké P, zkrácený PQ a převodové poruchy.
- Játra mírně zvětšená, popsána také makroglosie.
- Vědomí není porušeno, intelekt také ne.
- Časté aspirační pneumonie s atelektázami
- Smrt kolem 2 let na respirační selhání.

Laboratorní nález

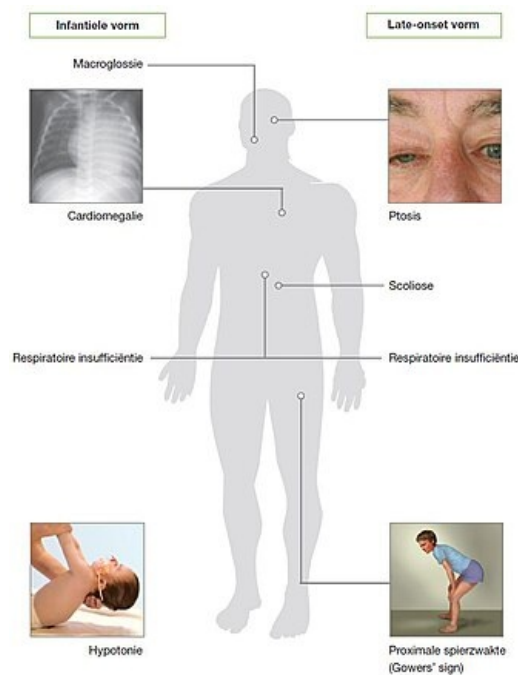
Zvýšená hladina jaterních a svalových enzymů v krvi (ALT, AST, LDH, CK). V moči přítomnost oligosacharidů.

Pozdní typ – juvenilní a adultní forma (IIb)

- Postihuje starší děti a dospělé (enzymopenie)
- Klinicky **heterogenní** (dáno množstvím různých mutací, které se mohou v genu pro GAA vyskytovat; bylo jich popsáno již přes 200) → závažnost je dána zbytkovou aktivitou enzymů.
- kardiomegalie je menší, EKG normální, často arytmie.
- Smrt obvykle okolo 30. až 40. roku života (podle věku manifestace). Někdy nemusí zkracovat délku života, umožňuje sedavé zaměstnání.

Příznaky

Dominuje postižení svalů (svalová slabost, hypotonie) pánevního pletence (obtížné vstávání) a faryngu (problémy s příjmem potravy), zasaženo je také respirační svalstvo (apnoické pauzy ve spánku, dušnost) → nejčastější příčinou smrti je respirační selhání; myokard však postižen nebývá.



Klinický obraz u Pompeho choroby

Diagnostika

- Klinické vyšetření.
- Laboratorní nález snížené aktivity GAA v leukocytech nebo fibroblastech.
- Molekulárně-biologicky zjištěná mutace genu pro daný enzym.
- Průkaz depozit glykogenu v bioptickém vzorku (svalu).
- Biopsie kůže – elektronovým mikroskopem zjistitelná abnormalita lysosomů.

Léčba

Pouze zpomaluje progresi; enzymová substituční terapie (ERT – enzyme replacement therapy) preparátem Myozyme® (infuzní formou), obsahuje prekurzor GAA α -glukosidázu, která je kyselým prostředím v lysosomech přeměněna na aktivní enzym; symptomatická terapie (rehabilitace, podpůrná medikace, balneoterapie).

Glykogenóza typ III (Coriho nemoc, Forbesova nemoc)

Vzácné AR dědičné onemocnění. Jedná se o poruchu enzymů odbourávajících větvení glykogenu (debrancher **1,6-glukosidasy** a **1,4-glukantransferasy**). Vyvolává podobný obraz jako GSD I, má ale mírnější průběh.

Glykogenóza typ IV (Andersenova choroba)

Vzácné AR dědičné onemocnění, dosud popsáno asi 10 případů. Defektní enzym je **glukan-1-6-transferaza** (větvicí enzym) → hromadění polysacharidu bez větvicích bodů.

Infantilní typ

Projevy

Těžké postižení jater (cirhóza, hepatosplenomegalie, portální hypertenze) a srdce, ascites; rychle progredující, s infaustní prognózou (smrt nastává obvykle následkem srdečního nebo jaterního selhání v 2. roce života)

Juvenilní, adultní forma

Atypická, manifestace je generalizovaná.

Glykogenóza typ V (McArdlerův syndrom)

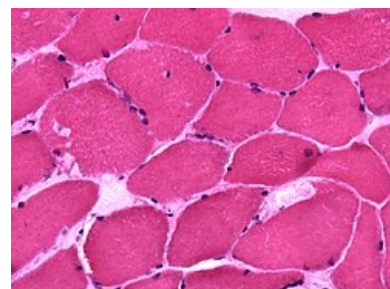
Deficit **myofosforylasy** → svaly mají zvýšený obsah glykogenu, který tvoří vakuoly (až 4 %).

Projevy

Snížená tolerance tělesné námahy, svalová slabost, atrofie a křeče

První příznaky se objevují většinou až kolem 30.–40. roku života, ale mohou i dříve

Při atace myolýzy je pacient ohrožen selháním ledvin z důvodu myoglobinurie.



Biopsie kosterního svalu, McArdlerův syndrom: vakuolární myopatie ve svaích.

Glykogenóza typ VI (Hersova choroba)

Deficit **jaterní fosforylasy**.

Příznaky podobné glykogenóze typu Ia, ale mírnější

Typické jsou hepatomegalie a ranní hypoglykémie

Glykogenóza typ VII (Taruiova choroba)

Deficit **fosfofruktokinasy** ve svaích a erytrocytech.

Projevy

Podobné jako glykogenóza typu 5

Dále se vyskytují snížená tolerance tělesné námahy, zvýšený obsah glykogenu ve svaích. Mohou se vyskytovat i hemolytické anémie.

Glykogenóza typ IX

- Deficit **kinasy fosforylasy**.
- má sedm podtypů
- X vázané onemocnění

- glykogen se hromadí v játrech a/nebo ve svalech a při jednom podtypu dokoce i v myokardu (typ 6 s infaustní prognózou)

Klinické příznaky

- Jaterní postižení je stejné jako u glykogenózy I, ale velice mírné s dobrou prognózou a malým rizikem dekompenzace.
- Svalové postižení je jako u glykogenózy typu 5 ale též mírné

Laboratorní nálezy

Jaterní jsou stejné jako u glykogenózy I a svalové jako u glykogenózy 5, ale obojí jsou mírnějšího nálezu

Odkazy

Související články

- Dědičné poruchy metabolismu cukrů

*Další kapitoly z knihy **MASOPUST, J., PRŮŠA, R.: Patobiochemie metabolických drah:***

- **Výživa:** Energetický metabolismus a jeho poruchy • Poruchy výživy • Vyšetření stavu výživy
- **Sacharidy:** Poruchy metabolismu glukózy • Glykogenózy
- **Lipidy:** Poruchy lipidového metabolismu
- **Jiné:** Poruchy ureageneze • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové
- **Voda, stopové prvky a minerály:** Sodík • Draslík
- **Otázky a kazuistiky:** Poruchy metabolismu glukózy • Poruchy výživy • Voda • Acidobazická rovnováha • Bilirubin • Porfyrie • Poruchy metabolismu kyseliny močové • Glykogenózy • Poruchy metabolismu lipidů • Eikosanoidy • Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin • Poruchy genové exprese

Externí odkazy

[1] (<http://www.agsdus.org/>) [2] (http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=3744&magazine_id=3) [3] (<http://www.solen.cz/pdfs/neu/2009/01/10.pdf>) [4] (http://www.sdruzenimeta.cz/pompeho_choroba)

http://www.sekk.cz/ELM_ukonceni.pdfencyklopedie/A/AJEJM.htm

Reference

1. TASKER, Robert C., Robert J. MCCLURE a Carlo L. ACERINI. *Oxford Handbook of Paediatrics*. 1. vydání. New York : Oxford University Press, 2008. s. 939. ISBN 978-0-19-856573-4.
2. SLOUKOVÁ, Eva, Hana OŠLEJŠKOVÁ a Stanislav VOHÁŇKA. Pompeho choroba. *Pediatric pro praxi* [online]. 2009, roč. 10, s. 156-158, dostupné také z <<http://www.solen.cz/pdfs/ped/2009/03/04.pdf>>. ISSN 1803-5264.

Použitá literatura

- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. ©2007. [cit. 2010]. <<http://jirben.wz.cz>>.
- HRODEK, Otto a Jan VAVŘINEC, et al. *Pediatric*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-178-5.
- ŠAŠINKA, Miroslav, Tibor ŠAGÁT a László KOVÁCS, et al. *Pediatric*. 2. vydání. Bratislava : Herba, 2007. ISBN 978-80-89171-49-1.
- MURRAY, Robert K., Daryl K. GRANNER a Peter A. MAYES, et al. *Harperova BIOCHEMIE*. 4.. vydání. Jinočany : H+H, 2002. ISBN 80-7319-013-3.
- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, 1999. 182 s. s. 36-43. ISBN 80-238-4589-6.

- SLOUPKOVÁ, Eva, Stanislav VOHÁŇKA a Pavel JEŠINA. Pompeho choroba. *Pediatric pro praxi* [online]. 2009, roč. 9, vol. 3, s. 156-158, dostupné také z <<https://www.pediatricpropraxi.cz/>>. ISSN 1803-5264.