

Glykogenóza ako príčina metabolickej myopatie - kazuistika

Hajaš G.¹, Kaščák M.², Hrušovský Š.³, Brozman M.¹

¹Neurologická klinika FN Nitra

²KM management s.r.o., gastroenterologická ambulancia, Nitra

³I. interná klinika SZU

XVIII. Neuromuskulární sympozium

Brno 11. - 12. máj 2007

Metabolické myopatie

U každého pacienta prezentujúceho sa proximálnou slabosťou končatín by sa malo myslieť na možnosť metabolickej príčiny myopatie.

1. ochorenia štítnej žľazy

- hyperfunkcia
- hypofunkcia

2. účinok kortikoidov

- iatrogénny
- Cushingova choroba
- Connov syndróm

3. biochemické abnormality

- hypokalémia
- hyperkalémia
- hyperkalcémia
- hypomagneziémia

4. abnormality metabolických ciest produkujúcich energetické substráty

= metabolické myopatie „v užšom slova zmysle“

Metabolické myopatie

„v užšom slova zmysle“

a/ poruchy metabolizmu cukrov (glykogenózy)

b/ poruchy metabolizmu lipidov (lipidózy)

c/ poruchy metabolizmu purínov

d/ poruchy metabolizmu mitochondrií
(mitochondriálne myopatie)

Glykogenózy - patogenéza

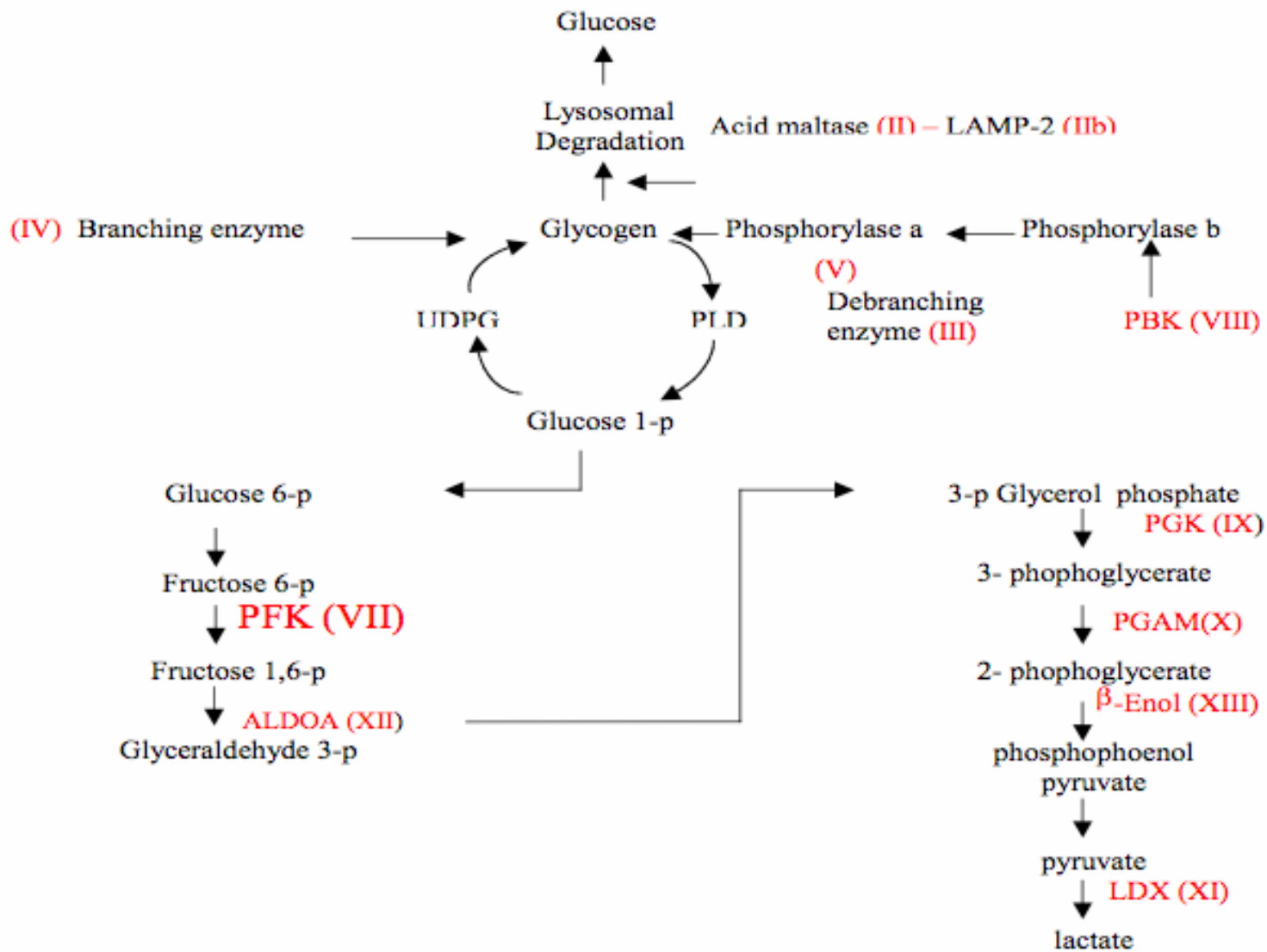
1. abnormálny metabolizmus glykogénu
2. chýbanie jednotlivých lyzozomálnych enzýmov pri:
 - a/ degradácii glykogénu
 - b/ katabolizme glukózy

väčšina typov glykogenóz excesívne ukladanie glykogénu

(glycogen storage diseases - GSD)

najčastejšie postihnuté orgány: **kostrové svaly, srdcový sval, pečeň**

menej často postihnuté orgány: **obličky, pľúca, krvné elementy**



Typ poruchy	Enzymová porucha	Postihnuté orgány	Symptómy
I Hepatorenálna glykogenóza Von Gierkeho choroba	Glukóza-6-fosfatáza (endoplazmatické retikulum)	Akumulácia glykogénu v pečeni, obličkách, čreve	Ťažká hypoglykémia, hepatomegália, heperlaktatémia, metabolická acidóza, hyperlipidémia, hyperurikémia
II Pompeho choroba	Alfa-1,4-glukozidáza (lyzozomálna)	Srdce, pečeň, svaly, nervy a ďalšie orgány	Hypotónia, neurologické príznaky
III Forbesova alebo Coriho choroba	Amylo-1,6-glukozidáza (odvetvovací enzým)	Pečeň, svaly, srdce, abnormálny glykogén	Hypoglykémia, hepatomegália, hypotónia IV, Andresen
IV Andersenova choroba „amylopektinóza“	Amylo-1,4-1,6- transglukozidáza (vetviaci enzým)	Pečeň, srdce, slezina aj. abnormálny glykogén	Hepatosplenomegália, pečeňová cirhóza, ascites
V McArdleho choroba	Svalová fosforyláza	Svaly	Únavnosť, hypotónia, slabosť
VI Hersova choroba	Hepatálna fosforyláza	Pečeň, erytrocyty a leukocyty	Hepatomegália, hyperurikémia, ketolátky
VII Taruiho choroba	Svalová fosfofruktokináza	Svaly	Slabosť, hypotónia
IX	Fosforylázakináza (u človeka 7 subtypov tejto glykogenózy, 4 z nich viazané na chromozóm X)	Pečeň a krvinky (u väčšiny typov), svaly, srdce	Hepatomegália, spomalenie rastu, môžu miznúť

niektoré enzýmy (kyslá maltáza) existujú len v jednej izoforme



postihnutie rozličných tkanív

iné enzýmy (fosforyláza) viacero tkanivovo-špecifických izoformiem



postihnutie konkrétneho tkaniva



Klinická prezentácia (1)

13 typov glykogenóz (+ ďalšie subtypy)

..... klasifikácia podľa enzymatického defektu

11 typov postihuje svaly

(typ 1 - Gierkeho choroba a typ VI - Hersova choroba - nepostihujú svaly)

slabosť a hypotónia - typ II (infantilná forma) , III

intolerancia fyzickej námahy - typ V, VII, VIII, IX, X, XI

minimálne svalové symptómy + výrazné systémové prejavy - typ V

Ťažké formy:

typ 1 (von Gierke), typ II (Pompe), typ IV (Andersen) a typ VI (Tarui)

= nezlučiteľné s dlhším prežívaním

Klinická prezentácia (2)

- **trvalá svalová slabosť NIE JE** typickým symptómom
(na rozdiel od väčšiny svalových ochorení)
- **dynamická intolerancia svalovej záťaže: únavnosť, myalgie, krampy**
- **symptómy sú závislé na energetických nárokoch na sval**
- **intenzívne izometrické cvičenie** (zápasenie, posilovacie stroje, roztláčanie stojaceho auta apod.)
 - **rýchlo vyvoláva klinické symptómy**
- **pri kompletnom bloku glykolýzy - deti zaostávajú za svojimi vrstovníkmi**
(rýchla chôdza, beh, bicyklovanie, korčuľovania)
- **rabdomyolýza a myoglobínúria** - **príhoda, ktorá privedie postihnutých k lekárovi**

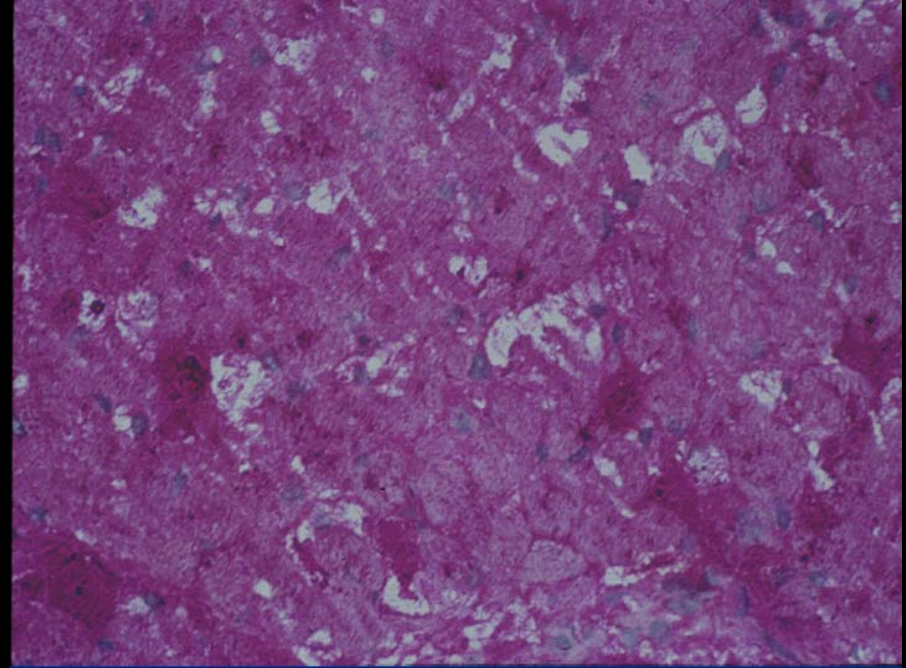
Mimosvalové symptómy

kardiomyopatie - glykogenóza typ II, III, IV, VIII

hepatopatia - hepatosplenomegália - cirhóza

hemolytická anémia (deficit fosfofruktokinázy, fosfoglycerátkinázy)

kožné zmeny (podobné psoriáze - pri deficite laktátdehydrogenázy)



Diagnostika glykogenózu

- **klinický obraz**
- **ischemický záťažový test na predlaktí**
- **MR spektroskopia**
- **vyšetrenie oxidatívneho metabolizmu**
- **stanovenie enzýmov** - biochemicky (kvantitatívne)
- histochemicky (kvalitatívne)
- **analýza DNA**



Terapia glykogenózu

- o dodnes neexistuje špecifická liečba
- o strava bohatá na bielkoviny
- o vyvarovať sa maximálnej svalovej záťaži
- o kontrolovaný aeróbny tréning
- o intermitentná alebo trvalá asistovaná ventilácia

budúcnosť:

génová terapia (použitie rekombinantného adenovírusu)

substitúcia enzýmu

Kazuistika

48 r. pacientka

RA: matka sa liečila na srdce, mala postihnutý aj nervový systém
brat mal od narodenia **zväčšenú pečeň** - tragicky zomrel ako 10 r.
25 r. dcéra je postihnutá psychicky aj motoricky (DMO)
syn má „niečo s pečeňou“

OA: po narodení mala údajne **velké brucho**, v detstve nebývala chorá
1990 - vertebrogénny algický syndróm, skolióza
1992 - rhinitis allergica 1996 - astma bronchiale
1992 - **prvý krát zistená elevácia transamináz v sére**

GA: 2x gravidná, graviditu znášala dobre

PA: t.č. čiastočne invalidná, v minulosti pracovala ako šička

SA: býva s manželom

Anamnestický rozbor (1)

1990 (32 r. života) - myalgie, únavnosť, bolesti chrbtice

1992

- intolerancia fyzickej záťaže, krampy v DK, polyartralgie, cefalea
- prvý krát zistená elevácia AST, ALT v sére

1994

- 1. hospit. na infekčnom odd. v Nitre - hepatopatia nejasnej etiológie (zvýšené hodnoty CK a LDH boli pripísané na vrub pečenej poruchy)

1994, 1995

- opakované hospitalizácie na imunologickej klinike UPKM
- postavená dg.: inaktívna Ci hepatitis + dystrofická myotónia (EMG)

1995

- biopsia pečene: „hepatocyty sa vyznačujú mimoriadne veľkými rozmermi, svetlou granulovanou cytoplazmou a častým výskytom glykogénových vakuol v jadrách“

SONO: hepatosplenomegália, drobnouzlová Ci prestavba heparu

Anamnestický rozbor (2)

9/1995

- hospit. na neurol. klinike (Bratislava)

záver: **M. Curshmann-Steinert**

EMG: nález myotonických, resp. pseudomyotonických výbojov

1996

- 1. biopsia svalu + kože (Bratislava) - výsledky sa stratili

1996 - 2002

- ambulantne sledovaná ako **Ci hepatitis + M. Curshmann-Steinert**

2005

- leukopénia a trombocytopénia (sekundárna pri hepatopatii)

Anamnestický rozbor (3)

2005 - 1. hospit. na neurol. klinike v Nitre - slabosť, únavnosť svalov, myalgie

Obj. obezita, dysproporcionalita svalstva - pseudohypertrofie lýtok

svalová slabosť - proximálne maximum na DK

chýbajú typické myotonické prejavy (stisk ruky, perkusia jazyka ...)

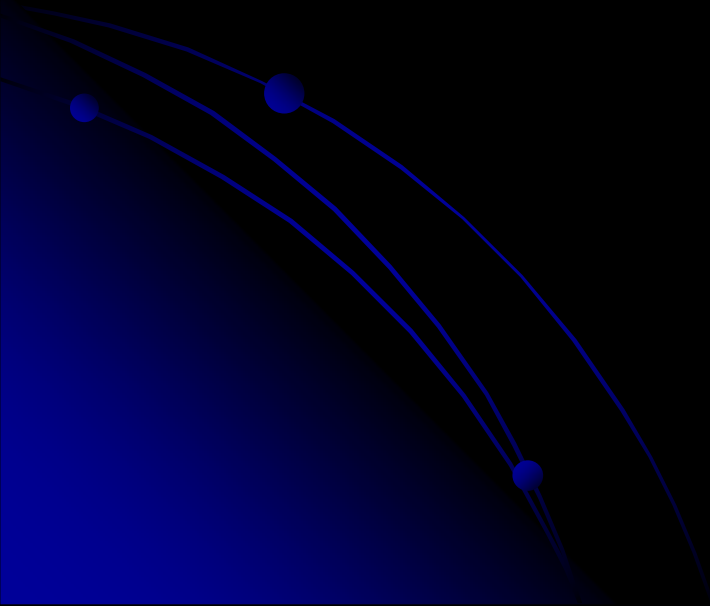
EMG: myotonické a pseudomyotonické výboje, fibrilácie

patologické tvary MUPs:

prítomné „krátke nízke“, ale aj „vyššie predĺžené“ potenciálny MJ

zrýchlený nábor MJ

Záver: **Dystrofia myotonica - v.s. typ DM 1** (dif. dg. úvaha o **polymyozitíde**)



Anamnestický rozbor (4)

2006 - 2. biopsia svalu (Bratislava):

„Ojedinelé vlákna atrofické, miestami jemné dystroficko-regresívne zmeny svalových vlákien. Opísané zmeny sú minimálne hraničné“

2006 - **DNA analýza** (Brno): **mutácia génov DM 1 a DM 2 nebola potvrdená**

2006 - hepatologické vyš. (Nitra): **Ci hepatitis, v.s. na podklade glykogenózy** - mierne biochemicky aktívna, histologicky neaktívna, so známkami portálnej hypertenzie a encefalopatie I. st. (Child-Pugh A)

12/2006 - hospit. na internej klinike (Bratislava)

záver: **Ci hepatitis - glykogenóza I. alebo IV. typu**

Anamnestický rozbor (5)

2007 - 2. hospit. na neurol. klinike FN Nitra

Subj. Pretrvávajúce myalgie, intolerancia záťaže,
slabosť svalstva

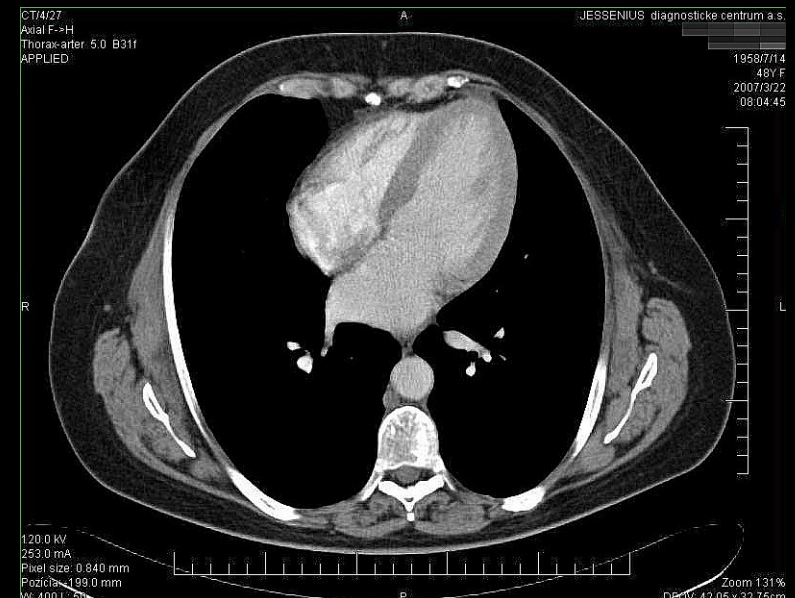
Ischemický záťažový test:

chýba normálny vzostup laktátu

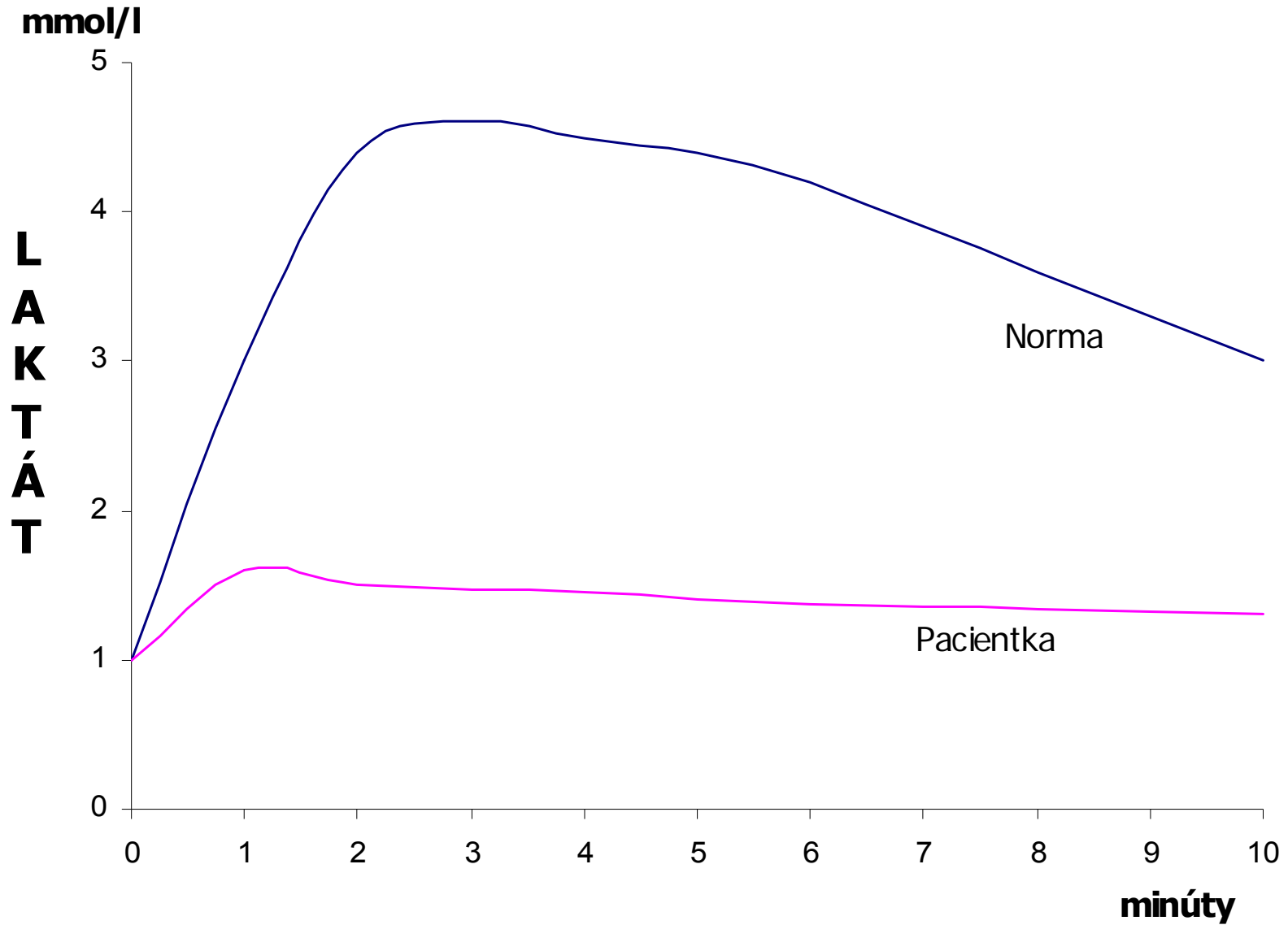
CT hrudníka: hypertrofia ľ. predsene a ľ. komory

ECHOKG: hypertrofia ľ. srdcových oddielov,
bez dilatácie, EF ĽK: 70%

EMG: pretrvávanie nálezu



Ischemický zát'azový test (predlaktie)



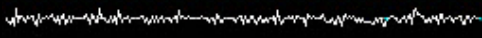
200 μ V

Foot Switch Status:

Hold / Run

Trig: -100 μ V \uparrow

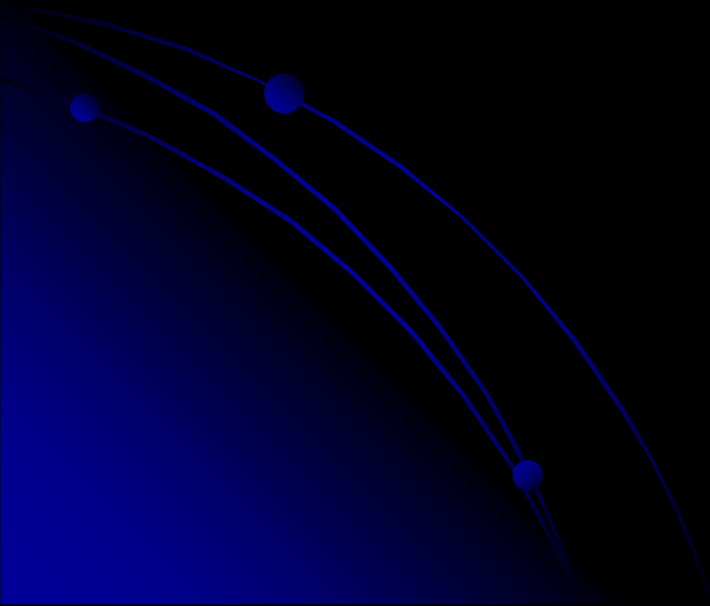
500 ms



Fibs
Pos. Waves
Fascics
Polyphasics

MUAP Amp μ V
MUAP Dur ms
Normal

Max Amp mV
MAUP Pattern
Max Effort





Prehodnotenie záveru: **Myopatia v rámci glykogenózy**

Diskusia: Typ glykogenózy nie je jasný - najskôr **typ II. - adultná forma** (III a, VIII)

Plánované vyš.: enzymatické vyšetrenie (imuno-histochemia, biochemia)
(klinika biochemie FN Martin)

DNA analýza (zahraničie)

EMG + genetické vyš. príbuzných pacientky

Pacientka bude zaradená do transplantačného programu (hepar)

Závery

- dôležitosť podrobného anamnestického rozboru
- **intolerancia fyzickej záťaže** (únavnosť, myalgie, krampy) - typické symptómy pre metabolické myopatie - najmä **glykogenózy**
- interdisciplinárna spolupráca (neuroológ, biochemik, internista, histopatológ, genetik)
- použitie moderných histochemických a biochemických metódik
- DNA analýza
- Slovensko - výrazné zaostávanie za svetom (histochémia, genetika)
- budúcnosť: génová terapia



Ďakujem za pozornosť

