

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Dědičné poruchy metabolismu sacharidů, glykogenu, glykosaminoglykanů a glykosylace proteinů

Inherited disorders of carbohydrate metabolism

Tomáš Honzík, Jiří Zeman

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Honzík T, Zeman J. Dědičné poruchy metabolismu sacharidů, glykogenu, glykosaminoglykanů a glykosylace proteinů

Úvod: Dědičné poruchy metabolismu (DPM) sacharidů představují heterogenní skupinu více než 250 různých onemocnění způsobených porušenou syntézou, transportem či odbouráváním galaktózy, fruktózy, glukózy, disacharidů, glykogenu, glykosaminoglykanů a glykoproteinů/glykolipidů. Jednotlivé DPM sacharidů jsou sice vzácné, ale celkový výskyt v populaci je > 1 : 5000. Diagnostika není součástí laboratorního novorozeneckého screeningu a závisí na klinickém podezření, biochemickém a hematologickém vyšetření a indikaci selektivního metabolického screeningu.

Materiál a metody: Práce shrnuje klinické, diagnostické a terapeutické aspekty nejčastějších DPM sacharidů u > 360 pacientů diagnostikovaných na našem pracovišti.

Výsledky: Klinické projevy u dětí s DPM sacharidů jsou heterogenní a u řady poruch se mohou překrývat. První příznaky u DPM galaktózy a fruktózy začínají akutními projevy jaterního selhávání s postižením tubulárních funkcí ledvin a Fanconiho syndromem. Většina jaterních glykogenóz (GSD) začíná hepatomegalií, poruchou růstu, atakami hypoglykemií po 2,5–3hodinovém lačnění, hepatopatií, dyslipidemií a laktátovou acidózou, ale i neutropenií (GSD Ib) nebo jaterním selháním (GSD IV). Svalové glykogenózy se manifestují hypotonií a kardiomyopatií (GSD II) a svalovou slabostí a myalgiemi s atakami rhabdomyolýz (GSD V). Fenotyp jaterních a svalových GSD se překrývá s poruchou fosfoglukomutázy 1. Porucha transportu glukózy a galaktózy (GLUT2) spojuje fenotyp GSD s nefropatií při Fanconiho syndromu. Poruchy metabolismu sacharidů v komplexních molekulách způsobují mukopolysacharidózy (MPS) a dědičné poruchy glykosylace (CDG). Klinicky charakteristické pro skupinu MPS a CDG jsou kraniofaciální dysmorfie, encefalopatie, hepato/splenomegalie, porucha růstu, kostní deformity, postižení myokardu a srdečních chlopní, hernie, recidivující otitidy a chronická rýma.

Závěr: Včasná diagnóza je nezbytná pro úspěšnou léčbu. Zahrnuje dietní opatření, mezi která patří bezlaktózová a nízkogalaktózová dieta (galaktosemie), nízkofruktózová dieta (intolerance fruktózy), antihypoglykemický režim s přidávkem nevařených škrobů (jaterní formy GSD), zvýšený příjem bílkovin (GSD III) nebo ketogenní dieta (GLUT1). Některé poruchy glykosylace (CDG) lze léčit pomocí manózy nebo galaktózy. V léčbě dětí s MPS se používá enzymová substituční terapie (ERT) a transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami.

Klíčová slova: dědičné poruchy metabolismu sacharidů, galaktosemie, hereditární intolerance fruktózy, glykogenózy, mukopolysacharidózy, dědičné poruchy glykosylace

SUMMARY

Honzík T, Zeman J. Inherited disorders of carbohydrate metabolism

Introduction: Inherited metabolic disorders (IMD) of carbohydrates represent a heterogeneous group of >250 different diseases caused by impaired synthesis, transport or degradation of galactose, fructose, glucose, disaccharides, glycogen, glycosaminoglycans and glycoproteins/glycolipids. Individual IMD of carbohydrates are rare, but the overall incidence in the population is >1:5 000. Their diagnosis, except galactosemia in some countries is not part of laboratory neonatal screening of IMD and depends on clinical suspicion, biochemical and haematological analyses, and indication of selective metabolic screening.

Material and methods: We summarize our experiences with the clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the most common IMD of carbohydrates in >360 patients diagnosed at our institution.

Results: Clinical manifestations in children with IMD of carbohydrates are heterogeneous and may overlap with several diseases. The first symptoms of IMD of galactose and fructose begin with acute manifestations of liver failure with impaired renal tubular functions and Fanconi syndrome. Most liver glycogenoses (GSD) begin with hepatomegaly, growth failure, attacks of hypoglycaemia after 2.5-3 hours of fasting, hepatopathy, dyslipidaemia and lactic

Práce vznikla s podporou projektu RVO-VFN64165 a v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti „Pediatrie“.

acidosis, but also neutropenia (GSD Ib) or liver failure (GSD IV). Muscle glycogenoses are presented by hypotonia and cardiomyopathy (GSD II) and muscle weakness and myalgia with attacks of rhabdomyolysis (GSD V). Hepatic and muscle GSD phenotype overlaps with phosphoglucomutase 1 deficiency. Glucose-galactose transport (GLUT2) disorder links GSD phenotype to nephropathy with Fanconi syndrome. IMD of carbohydrates in complex molecules cause mucopolysaccharidoses (MPS) and congenital disorders of glycosylation (CDG). Clinically characteristic of the MPS and CDG group are craniofacial dysmorphism, encephalopathy, hepato/splenomegaly, growth disorder, bone deformities, involvement of the myocardium and heart valves, hernia, recurrent otitis, and chronic rhinitis.

Conclusion: Early diagnosis is essential for successful treatment. Dietary intervention includes a lactose-free and low-galactose diet (galactosemia), a low-fructose diet (fructose intolerance), an anti-hypoglycaemic regimen with the addition of uncooked starches (liver GSDs), increased protein intake (GSD III), or a ketogenic diet (GLUT1). Some congenital disorders of glycosylation (CDG) can be treated with mannose or galactose. Enzyme replacement therapy (ERT) and hematopoietic stem cell transplantation are used in the treatment of children with MPS.

Key words: inherited disorders of carbohydrate metabolism, galactosemia, hereditary fructose intolerance, glycogenoses, mucopolysaccharidoses, congenital disorders of glycosylation

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2
tomas.honzik@vfn.cz

ÚVOD

Do heterogenní skupiny dědičných poruch metabolismu (DPM) sacharidů patří více než 250 různých metabolických onemocnění, která jsou vyvolána poruchou syntézy, transportu či odbourávání monosacharidů (galaktóza, fruktóza, glukóza), disacharidů (laktóza, sacharóza), polysacharidů (glykogen) a sacharidů v komplexních molekulách, především glykosaminoglykanů (mukopolysacharidy), glykoproteinů a glykolipidů. Do skupiny DPM monosacharidů patří poruchy metabolismu galaktózy (6 onemocnění), fruktózy (5 onemocnění) a glukózy (12 poruch glykolýzy a 5 poruch transportu glukózy), do skupiny DPM disacharidů patří poruchy štěpení laktózy a sacharózy (2 onemocnění), do skupiny DPM polysacharidů patří poruchy syntézy či štěpení glykogenů (15 typů jaterních a svalových glykogenóz) a mezi DPM sacharidů v komplexních molekulách patří poruchy syntézy glykosaminoglykanů (proteoglykanů) v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu (28 onemocnění), poruchy degradace glykosaminoglykanů v lysosomu (7 typů mukopolysacharidóz) a více než 160 onemocnění s poruchou metabolismu glykoproteinů (dědičné poruchy glykosylace, CDG, kde jedním z klíčových monosacharidů je manóza vznikající v buňce majoritně z fruktózy) a v neposlední řadě i onemocnění z okruhu odbourávání glykoproteinů v lysosomu (12 typů oligosacharidóz a mukolipidóz).⁽¹⁾

Diagnostika všech DPM sacharidů je závislá na klinickém podezření ošetřujícího lékaře a následujícím metabolickým vyšetření. V několika zemích EU již byla diagnostika galaktosemie a některých typů mukopolysacharidóz přidána do novorozeneckého screeningu, ale tato onemocnění se v České republice zatím v rámci novorozeneckého screeningu nevyšetřují.⁽²⁾ Pro komplexnost DPM sacharidů na klinické, biochemické i molekulární úrovni rozebereme podrobněji v textu pouze 17 vybraných DPM sacharidů, u kterých je v současné době dostupná terapeuticko/nutriční intervence, která pozitivně ovlivňuje průběh onemocnění. V tabulce 1 je

uveden souhrn patofyziologických aspektů, klinických projevů a možností terapie vybraných 12 DPM z této skupiny. Pro účinnost léčby a prognózu postiženého dítěte je však nezbytná i včasná diagnostika. V České republice bylo diagnostikováno více než 360 dětí s DPM sacharidů.

PORUCHY METABOLISMU GALAKTÓZY

Hlavním zdrojem galaktózy pro organismus je laktóza (disacharid glukózy a galaktózy) v mléku a mléčných výrobcích. Volná galaktóza i vázaná galaktóza jsou pak obsaženy zejména v luštěninách, ovoci a zelenině se slupkou, v oříšcích a rostlinných zrníčkách. Významná je i endogenní produkce galaktózy, která dosahuje u kojence až 40 mg/kg/den a u dospělého člověka až 1 g/den. Galaktóza se v buňce finálně přeměňuje na glukóza-1-P (glukóza-1-fosfát), a tím se zapojuje do energetického metabolismu, a UDP-galaktózu (uridindifosfát galaktózu), která se uplatňuje při syntéze glukokonjugátů (glykoproteiny, proteoglykany, glykolipidy). Mezi DPM galaktózy patří čtyři enzymopatie a dvě poruchy transportu (sodík/glukóza/galaktózový symport – SGLT1 ve střevě a glukóza/galaktózový transportér – GLUT2, zejména v játrech a tubulárních buňkách ledvin).

Galaktosemie typ 1

Etiologie a patogeneze: Galaktosemie typ 1 (klasická galaktosemie) je způsobena poruchou galaktóza-1-P-uridyltransferázy (GALT), která přeměňuje galaktóza-1-P a UDP-glukózu (uridindifosfát glukózu) na glukóza-1-P a UDP-galaktózu. Při poruše GALT dochází k akumulaci galaktózy a galaktóza-1-P a alternativním metabolismem i k syntéze galaktitolu, jenž působí jako tkáňově specifický toxin v mozku, játrech a ledvinách. Vysoká koncentrace galaktóza-1-P inhibuje funkci řady klíčových enzymů v glykogenolýze

a glukoneogenezi, poškozují funkce jaterních buněk a tubulárních buněk ledvin, porušuje homeostázu fosforu a vede k atakám hypoglykemií. Akumulace galaktózy a nedostatek UDP-galaktózy mají závažný dopad na glykosylační reakce v organismu, které ovlivňují syntézu glykoproteinů a glykolipidů. Neléčení pacienti s galaktosemií mají navíc i patologickou expresi řady genů, které se podílejí na řízení zánětlivé buněčné odpovědi.⁽³⁾ V různých populacích se galaktosemie projevuje u 1 : 16 000 – 48 000 novorozenců.

Klinické projevy: Galaktosemie se u donošeného novorozence projevuje mezi 3.–5. dnem života, kdy již dítě dohromady vypilo asi 250–300 ml mateřského mléka (100 ml mateřského mléka obsahuje 7 g laktózy, resp. 3,5 g galaktózy). U nedonošených dětí, které jsou zpočátku na parenterální výživě, se onemocnění projevuje až v průběhu převádění na mléčnou výživu. Mezi první příznaky patří porucha sání, hypotonie, apatie, zvracení, porucha prokrvení, hepatomegalie a ikterus při konjugované hyperbilirubinemii, která však zpočátku nemusí dosahovat více než 20 % z celkové hladiny bilirubinu. Pro specifickou predispozici k enteropatogenní *E. coli* se u poloviny novorozenců s galaktosemií rozvine sepse, jejíž terapie může vést k oddálení metabolické diagnózy. Navíc se po vysazení mateřského mléka klinický stav dítěte stabilizuje, což se mylně považuje za efektivní antibiotickou léčbu. Po opětovném zahájení mléčné výživy dochází rychle k jaternímu a renálnímu selhávání a edému mozku. Katarakta je přítomna u téměř dvou třetin novorozenců. Mezi chronické komplikace galaktosemie patří opoždění psychomotorického vývoje, porucha vývoje řeči, dyspraxie a obtíže při chápání mluveného slova. Kognitivní vývoj není závislý jen na metabolické kompenzaci, polovina pacientů má DQ/IQ (vývojový kvocient/inteligenční kvocient) pod 80. Dietou není ovlivnitelný ani hypergonadotropní hypogonadismus, který se rozvine u 90 % dívek. Často nepříznivá dlouhodobá prognóza postižených dětí souvisí s dopadem transplacentárního přenosu galaktózy na plod v průběhu těhotenství i s endogenní syntézou galaktózy z glukózy v průběhu života (tzv. self intoxication).

Diagnostika: Galaktosemie se v některých zemích diagnostikuje novorozeneckým screeningem. Na galaktosemii je nutno pomýšlet u každého novorozence se změnou chování a klinickými či laboratorními projevy hepatopatie, nefropatie nebo sepse nejasné etiologie. Pro diagnostiku je nutné vyšetření koncentrace galaktitolu v moči a galaktózy a galaktóza-1-P v suché kapce krve. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni. Enzymatické vyšetření, které se provádělo v izolovaných erythrocytech, se již nevyužívá.

Terapie: Život zachraňujícím opatřením u novorozence s podezřením na galaktosemii je okamžité vysazení mléčné stravy až do okamžiku, kdy se podaří diagnózu vyloučit. Ve výživě dětí s galaktosemií se uplatňuje umělá mléčná výživa bez laktózy a výživa, která obsahuje jen stopové množství galaktózy. Při přechodu na smíšenou stravu lze bez omezení zařazovat do jídelníčku pouze potraviny s obsahem galaktózy < 13 mg/100 g potraviny. Výběr ostatních potravin je třeba zvažovat nebo omezovat, například větší množství ořechů, luštěnin i některých druhů zeleniny a ovoce.⁽⁴⁾ Galaktóza je i pro pacienta s galaktosemií esenciální monosacharid, podstatnou část denní potřeby galaktózy si organismus umí

vyprodukovat. Denní tolerance pro množství galaktózy ve výživě kojence s galaktosemií je mezi 50 až 200 mg, u starších dětí do 300 mg a u dospělých do 400–500 mg. Nutná je suplementace vápníkem, u většiny dětí je nutná logopedická péče a u starších děvčat hormonální terapie.

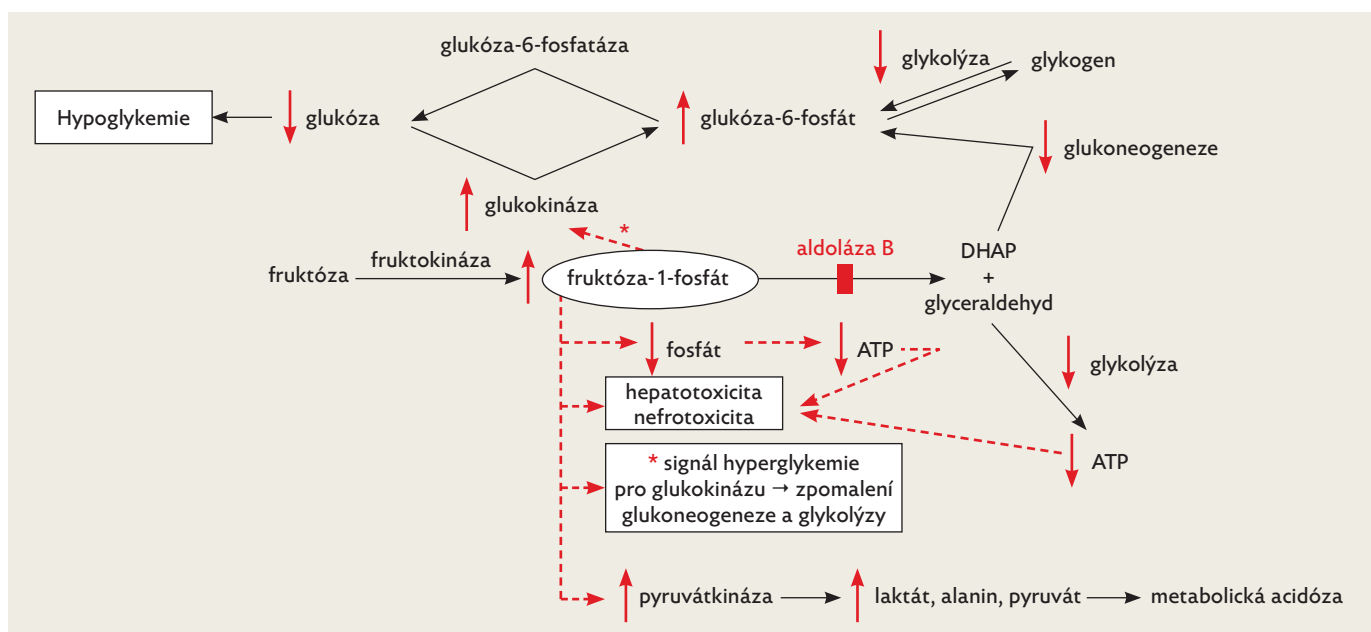
PORUCHY METABOLISMU FRUKTÓZY

Fruktóza patří mezi nejsladší složky v lidské potravě. Nachází se ve volné formě v medu (40 g/100 g), ovoci (např. hroznové víno 13,6 g/100 g, hruška 9 g/100 g, marmeláda 20 g/100 g) a v malém množství i v zelenině (např. mrkev 1,5 g/100 g, květák 1,0 g/100 g), ve vázané formě s glukózou v sacharóze (tzv. řepný či třtinový cukr) a v sorbitolu (E420). Sorbitol se vstřebává jen asi z 10–30 % a v játrech se mění promptně sorbitoldehydrogenázou na fruktózu, zatímco fruktóza z ovoce a řepného cukru se vstřebává ve 100 %. Protože malé množství fruktózy je přítomno i v trisacharidu rafinóze, tetrasacharidu stachyóze a jiných polyolech (například nízkokalorická sladidla a léčiva), není prakticky možné dosáhnout v potravě nižšího příjmu fruktózy, než jsou 2 g/den. Odhaduje se, že zdravé dítě na plně kojenecké výživě přijímá asi 20 g fruktózy a starší dítě až 100 g fruktózy denně. Sacharóza je v kartáčovém lemu enterocytů štěpena sacharázou na volnou fruktózu a glukózu. Volná fruktóza se na apikální straně enterocytů vstřebává glukózou facilitovaným transportem (GLUT5) a již v enterocytu se část fruktózy přemění na glukózu. Jen při vyšším příjmu fruktózy ve stravě se musí metabolizovat fruktóza v játrech a proximálních tubulárních buňkách ledvin. Rozeznáváme čtyři poruchy metabolismu a jednu poruchu transportu fruktózy. Deficit sacharázy se projeví rovněž fruktózovou malabsorpcí.

Hereditární intolerance fruktózy

Etiologie a patogeneze: Hereditární fruktózová intolerance (HFI) je způsobena poruchou aldolázy B (AldoB, fruktóza-1,6-bisfosfát aldoláza B), která metabolizuje fruktóza-1,6-bisfosfát a fruktóza-1-P na dihydroxyacetonfosfát, glycerinaldehyd-3-P a glycerinaldehyd. Enzymatická reakce je obousměrná a má klíčovou roli v glykolýze i glukoneogenezi. U pacientů stoupá hladina fruktóza-1-P, který inhibuje některé z ostatních enzymů glykolýzy, glukoneogeneze a syntézy glykoproteinů, a naopak klesá dostupnost fosfotrióz a fosforu s negativním dopadem na glykogenfosforylázu. Tím je narušena glykogenolýza a dochází i k energetické deprivaci buněk pro sníženou syntézu ATP. V neposlední řadě nelze pominout ani toxický efekt vysoké koncentrace fruktóza-1-P na buňky jater a ledvin (obr. 1). HFI patří při incidenci 1 : 20 000 mezi nejčastější dědičné poruchy metabolismu sacharidů.

Klinické projevy: Onemocnění se obvykle projevuje u starších kojenců po jídle s fruktózou, řepným cukrem či sorbitolem. Mateřské mléko i většina kojeneckých formulí obsahují laktózu, proto se onemocnění neprojevuje u malých kojenců, pokud nedostávají čaj s cukrem. S ohledem na poměrně malý obsah fruktózy v zelenině a při možné denní toleranci příjmu fruktózy v rozmezí 1–3 g nebývají akutní



Obr. 1: Schematické znázornění patofyziologie hereditární fruktózy intolerance

ATP – adenosintrifosfát, DHAP – dihydroacetonfosfát

klinické projevy onemocnění zpravidla pozorovány po zavedení zeleninových příkrmů, ale spíše při zavádění ovocných příkrmů či pití slazených nápojů. U kojence s HFI, který sní během dne více než 5 g fruktózy, se objevuje nauzea, zvracení, zvýšená plynatost a úbytek na váze. Pokud příjem fruktózy ve stravě pokračuje, rozvíjí se hepatomegalie, hepatopatie a pomalu nebo rychle progredující jaterní selhání s ikterem, krvácivými projevy, apatií a křečemi, někdy i v kombinaci s renálním postižením s polyurií/oligurií. Pokud je denní příjem fruktózy u kojenců s HFI ještě vyšší (> 10 g), může onemocnění probíhat pod obrazem akutního šoku nebo Reye-like syndromu. Naopak při dlouhodobém podávání nižších dávek fruktózy ve stravě se onemocnění projevuje kromě hepatomegalie a hepatopatie poruchou růstu a Fanconiho syndromem. Starší děti s HFI většinou mají na základě zkušeností s nauzeou a opakovanými bolestmi břicha nechutenství a averzi k ovoci a slazeným jídlům. U části z nich se může rozvinout chronická intoxikace fruktózou s růstovým selháním a hepatomegalií. Druhá část pacientů bývá při výrazném omezení fruktózy asymptomatická až do dospělosti, přičemž diagnózu HFI umožní až pozitivní rodinná anamnéza nebo praktická absence zubního kazu.⁽⁵⁾

Výsledky biochemických vyšetření závisí na stavu pacienta a dokumentují aktuální tíži jaterního a renálního postižení s metabolickou a laktátovou acidózou, hypomagnezií, hypofosfatemii a hypoglykemií.

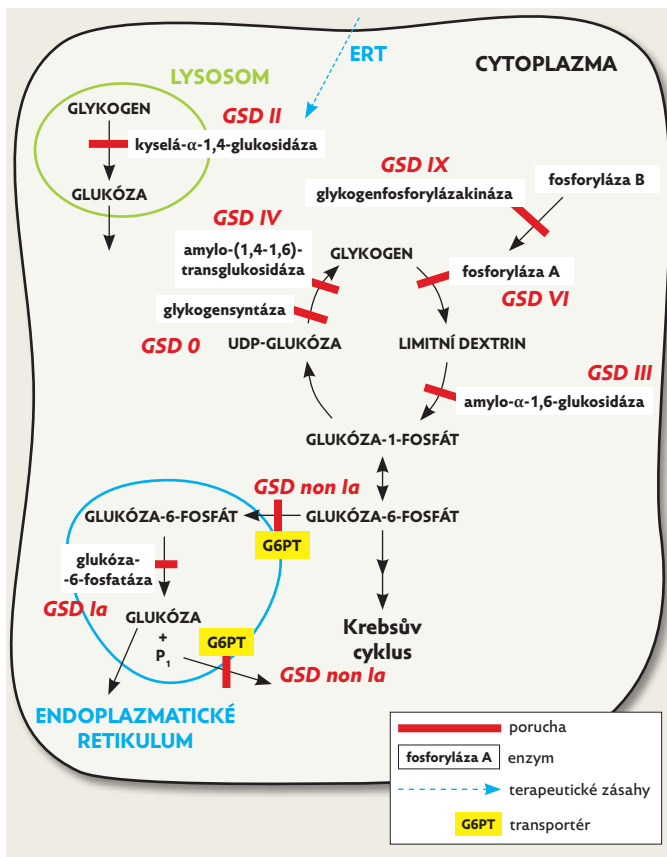
Diagnostika: Je založena na klinickém podezření u dětí, u kterých se onemocnění projevilo v souvislosti s přechodem na výživu obsahující fruktózu nebo sacharózu. Metabolické vyšetření v době klinických obtíží ukáže zvýšenou hladinu fruktóza-1-P v krvi a zvýšenou fruktosurii. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni vyšetřením genu

pro AldoB.⁽⁵⁾ V rámci diferenciálnědiagnostické rozvahy při fruktosurii je nutno pomýšlet i na benigní fruktosurii při poruše fruktokinázy nebo na sníženou aktivitu sacharázy (sacharáza-izomaltáza, sukrázy) v kartáčovém lemu enterocytů, která vede k fruktózové malabsorpci.

Terapie: Léčba je dietní a spočívá v restrikci ovoce, medu, sorbitolu a řepného nebo třtinového cukru. Sladit lze glukopurem, příslazovat lze i nepolyolovými sladidly (aspartam, sacharin). Pacienti s HFI obvykle tolerují 2–3 g fruktózy denně, pokud je toto množství rozděleno do více denních porcí. Denní příjem fruktózy ze zeleniny nemá překročit 1–1,5 g/den a příjem fruktózy z cereálií 1 g/den. Je třeba upřednostnit vařenou zeleninu, která obsahuje nižší množství fruktózy než zelenina syrová. S ohledem na nízký příjem vitamínu C je nutná jeho suplementace 50–150 mg denně. Kofaktorem aldolázy B je zinek, proto jsou pravidelné kontroly hladiny zinku důležité v rámci prevence jeho deficitu.⁽⁴⁾

PORUCHY METABOLISMU GLYKOGENU

Glykogen je zásobní polysacharid, jehož makromolekula obsahuje asi 30–60 tisíc glukózových jednotek. Molekuly glukózy jsou v glykogenu vázány dvěma typy glykosidových vazeb. Vazbou $\alpha(1-4)$ jsou tvořeny lineární řetězce, zde je patrná analogie s lineární molekulou amylozy, a vazba $\alpha(1-6)$ představuje místa větvení glykogenu, která se objevují každých 8–12 jednotek. Má tak podobu amylopektinu, ale je více větvený. Syntéza a štěpení glykogenu probíhají dominantně v cytoplazmě jaterních a svalových buněk. Glykogen tvoří až 8 % celkové váhy jater a 2 % u svalů. Malé množství glykogenu je i v ledvinách, gliálních buňkách mozku a v leukocytech.



Obr. 2: Schéma metabolismu glykogenu v jaterní buňce. Štěpení glykogenu probíhá v cytoplazmě, lineární části řetězce jsou štěpeny fosforylázou A. Větvící místa jsou odbourávána odvětvujícím enzymem (debranching enzyme; amylo-alfa1,6-glukosidáza). Vytvořený glukóza-1-P se mění fosfoglukomutázou na glukóza-6-P, který je důležitý v procesu glykolýzy i glukoneogeneze. V jaterních buňkách se glukóza-6-P transportuje pomocí transportéru glukóza-6-P (G6PT) do endoplazmatického retikula, kde se činností glukóza-6-fosfatázy mění na volnou glukózu uvolňovanou do krevního oběhu. Lysosomální kyselá alfa-1,4-glukosidáza se hlavní metabolické dráhy neúčastní, ale část glykogenu se při procesu autofagie dostává do lysosomu.⁽⁶⁾

ERT – enzymová substituční terapie (enzyme replacement therapy), G6PT – transportér glukóza-6-P, GSD – glykogenóza (glycogen storage disease), UDP – uridindifosfát

Štěpením glykogenu vzniká glukóza-6-P, který je důležitý jak v procesu glykolýzy, tak i při glukoneogenezi. V jaterních buňkách se navíc glukóza-6-P transportuje do endoplazmatického retikula, kde se činností glukóza-6-fosfatázy mění na volnou glukózu, která je následně uvolňována do krevního oběhu.

Glykogenózy (GSD) představují heterogenní skupinu 15 různých onemocnění, která jsou způsobena poruchami syntézy nebo degradace glykogenu (obr. 2).⁽⁶⁾ Celkový výskyt GSD v populaci je asi 1 : 10 000. Mezi nejčastější a nejzávažnější GSD s postižením jater patří GSD typ Ia, Ib, III, IV, VI a IXa a mezi GSD s postižením svalů GSD typ II a V.⁽⁷⁾ Dominantním projevem jaterních glykogenóz je hepatomegalie

(kromě poruchy glykogensyntázy, GSD 0) a hypoglykemie při hladovění, u svalových glykogenóz dominuje myopatie a kardiomyopatie. Glykogenóza typu XI je nově řazena mezi poruchy transportu glukózy a galaktózy a GSD XIV mezi dědičné poruchy glykosylace (tab. 1).

Jaterní glykogenózy

Glykogenóza typ Ia (GSD Ia, von Gierkova nemoc)

Etiologie a patogeneze: GSD Ia je způsobena poruchou jaterní glukóza-6-fosfatázy (G6P), klíčového enzymu v regulaci glykemie, který přeměňuje glukóza-6-P na glukózu v endoplazmatickém retikulu (obr. 2).

Klinické projevy: GSD Ia se projevuje v novorozeneckém nebo kojeneckém věku obvykle v souvislosti s prodloužením intervalu mezi kojením nad 2,5–3 hodiny. Příznaky souvisí s vyplavováním kontraregulačních působků při prohlubující se hypoglykémii: pocit hladu, tachykardie, pocení, svalový třes, následuje hypotonie, apatie, bezvědomí a křeče. Zvláště rizikové je noční lačnění. Hromadění glykogenu v játrech a ledvinách vede k hepatomegalii a nefromegalii. Neléčené děti mívají kulatý obličej s plnými tvářemi (obličej panenky), zvětšené břicho (obr. 3) a poruchu růstu (obr. 4), která je způsobena multifaktoriálně – chronickou acidózou, hyperkortisolemii při opakovaných hypoglykemiích, rezistencí k STH, poklesem IGF-1 a renální insuficiencí. Dyslipidemie je způsobena poruchou metabolismu cirkulujících lipoproteinů (vyšší lipidogeneze a snížené odstraňování lipoproteinů z krve pro nižší aktivitu lipoproteinové a hepatické lipázy) a inhibicí β -oxidace mastných kyselin prostřednictvím malonyl-CoA, nadměrně tvořeného z acetyl-CoA. Na dyslipidemii se podílí i zvýšená hladina glukóza-6-P v hepatocytech, která zvyšuje transkripci lipidogenních genů. Zvýšená hladina sérových lipidů zvyšuje riziko rozvoje pankreatitidy či cholelitiázy. Krvácivé komplikace, například rekurentní epistaxe, se přičítají porušenému složení lipidů v membránách trombocytů. Hyperurikemie vzniká na podkladě kompetitivní inhibice exkrece kyseliny močové v tubulech ledvin a přispívá k ní i zvýšená degradace nukleotidů v játrech. U neléčených pacientů vzniká dna a nefrolitiáza, na které se podílí i hyperkalciurie a hypocitriurie. Při dlouhodobé svalové aktivitě vzniká laktát, který je po transportu do jater metabolizován na glukózu. Ta slouží jako další zdroj energie pro svaly, čímž opět dochází k produkci laktátu (tzv. Coriho cyklus). U pacientů s poruchou G6P se metabolismus Coriho cyklu obrací a vede k nahromadění laktátu vytvořeného nejen ve svaly, ale nově se přidává i jeho tvorba v játrech. V dospívání a dospělosti dochází k rozvoji jaterních adenomů, až s 80% prevalencí ve čtvrtém decenniu. Adenomy se mohou zvětšovat a vytvářet nerovný povrch jater. Přeměna adenomu na hepatocelulární karcinom se pohybuje mezi 0,5 až 11 %. Častá je mikroalbuminurie a proteinurie při glomerulopatii.

Diagnostika: GSD Ia je založena na klinickém podezření, zejména u pacientů s hepatomegalií, hepatopatií a atakami neketotických hypoglykemií nalačno. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

Tab. 1: Patofyziologické aspekty, klinické projevy a možnosti terapie vybraných dědičných poruch metabolismu sacharidů, glykogenu, glykosaminoglykanů a glykosylace proteinů

Onemocnění	Patofyziologie a laboratorní patologie	Klinické projevy	Terapie
Poruchy metabolismu sacharidů			
galaktosemie typ 1 ↓ galaktóza-1-P-uridyltransferáza, patogenní mutace v genu <i>GALT</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha přeměny galaktózy na glukózu s tvorbou cytotoxického galaktitolu → toxické poškození buněk jater, ledvin a CNS ↑ B-galaktóza-1-P, ↑ U-galaktitol	novorozenci a kojenci: akutní jaterní a renální selhávání, edém mozku a katarakta starší děti: porucha vývoje řeči, intelektuální nedostatečnost, ataxie, hypergonadotropní hypogonadismus u dívek	bezlaktózová a nízkogalaktózová dieta novorozenci a kojenci: umělá mléčná výživa bez laktózy starší děti: bezlaktózová dieta a přirozené potraviny s nízkým obsahem galaktózy, suplementace vápníku
hereditární intolerance fruktózy ↓ fruktóza-1,6-bisfosfát aldoláza B, patogenní mutace v genu <i>ALDOB</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha přeměny fruktózy na glukózu → porucha glykogenolýzy i glukoneogeneze ↑ B-fruktóza-1-P, ↑ U-fruktóza ↓ glykemie, ↓ magnezium, ↓ fosfát	kojenci: hepatomegalie, ataky symptomatických hypoglykemií, nechutenství, zvracení, akutní jaterní selhávání, jaterní fibróza, renální postižení – Fanconiho syndrom starší děti: nechutenství, neprospívání, bolesti břicha, nauzea, odpor k ovoci, absence zubního kazu	nízkofruktózová dieta novorozenci a kojenci: mléčná výživa starší děti: restriktce ovoce, sacharózy, medu, sorbitolu, suplementace vitamínu C, případně zinek
Poruchy metabolismu glykogenu (jaterní glykogenózy)			
glykogenóza typ Ia ↓ glukóza-6-fosfatáza, patogenní mutace v genu <i>G6PC</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha štěpení glykogenu i glukoneogeneze při poklesu glykemie → akumulace glykogenu v hepatocytech, steatóza, toxické poškození jater a ledvin ↓ glykemie nalačno, ↑ TAG, ↑ cholesterol, ↑ laktát, ↑ kyselina močová, ↑ aminotransferázy, ataky metabolické acidózy	kojenci: hepatomegalie, obličej panenky, ataky symptomatických hypoglykemií začínající 2,5–3 hodiny po jídle starší děti: porucha růstu, hepatomegalie, nefromegalie, fokální glomeruloskleróza, renální selhání, dna, adenomy jater	antihypoglykemický režim kojenci a batolata: frekventní neslazená výživa s intervaly do 2,5–3 hodin doplněná o maltodextrin (2–5 g/dávku), v noci kontinuální výživa (PEG) starší děti: během dne frekventní neslazená strava s intervaly do 3 hodin a nevařený kukuřičný škrob (2–4 g/kg/den), v noci modifikovaný voskem potažený amylopektin v 1–2 dávkách, ↓ tuků ve stravě, léčba hyperurikemie inhibitory xantinoxidázy, transplantace jater (<i>studie s genovou terapií</i>)
glykogenóza typ Ib (non Ia) ↓ glukóza-6-translokáza, patogenní mutace v genu <i>SLC37A4</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha transportu glukóza-6-P (G6PT) → porucha glykogenolýzy při počínající hypoglykemii, akumulace glykogenu v hepatocytech, steatóza, ↓ glykemie, ↑ TAG, ↑ cholesterol, ↑ laktát, ↑ kyselina močová, ↑ aminotransferázy, ataky metabolické acidózy, závažná neutropenie	kojenci: hepatomegalie, obličej panenky, ataky symptomatických hypoglykemií začínající 2,5–3 hodiny po jídle starší děti: porucha růstu, hepatomegalie, nefromegalie, fokální glomeruloskleróza, renální selhání, dna, adenomy jater, chronický střevní zánět, rekurentní aftózní gingivostomatitida	antihypoglykemický režim kojenci a batolata: frekventní neslazená strava s intervaly do 2,5–3 hodin doplněná o maltodextrin (2–5 g/dávka), v noci kontinuální výživa (PEG) starší děti: frekventní neslazená strava s intervaly do 3 hodin a nevařený kukuřičný škrob po neškrobovém jídle (2–4 g/kg/den) a/nebo modifikovaný voskem potažený amylopektin v 1–2 nočních dávkách, ↓ tuků ve stravě, léčba hyperurikemie inhibitory xantinoxidázy, filgrastim, empagliflozin, transplantace jater
Poruchy metabolismu glykogenu (svalové a kardiální glykogenózy)			
glykogenóza typ II (Pompeho nemoc) ↓ kyselá lysosomální α-1,4-glukosidáza, patogenní mutace v genu <i>GAA</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha metabolismu glykogenu ve svalech a srdci → ↑ lysosomální střádání glykogenu v kosterním a srdečním svalstvu, porucha buněčné autofagie, ↑ CK, ↑ aminotransferázy ↓ B-kyselá lysosomální α-1,4-glukosidázy	infantilní forma: závažná hypotonie, hypertrofická kardiomyopatie, dechové obtíže, makroglosie, hepatomegalie pozdní forma: progresivní pletenková svalová slabost především pánevního svalstva, myalgie, svalové křeče, paraspinnální myopatie a postižení bránice	enzymová substituční terapie alglukosidáza alfa, avalglukosidáza alfa, <i>studie s genovou terapií</i>

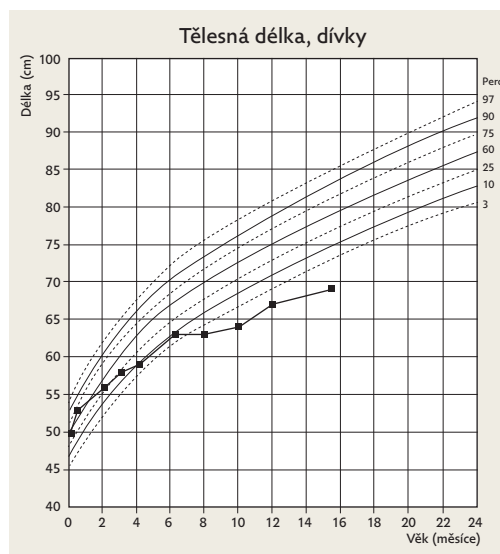
Onemocnění	Patofyziologie a laboratorní patologie	Klinické projevy	Terapie
glykogenóza typ V (McArdleho nemoc) ↓ svalové glykogenfosforylázy, patogenní mutace v genu <i>PYGM</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha metabolismu svalového glykogenu → subsarkolemální akumulace glykogenu, ↑ CK a myoglobin, ↑ ↑ CK a ↑ ↑ myoglobin po fyzické zátěži, ↓ myofosforyláza ve svalu	intolerance větší fyzické zátěže ve školním věku, myalgie, svalové křeče při fyzické zátěži, po odpočinku bolesti ustupují, rozvoj pletencové myopatie a svalové hypotrofie ve druhém a třetím decenniu	rozměrná aerobní fyzická zátěž, 35–40 g sacharózy 5–15 minut před fyzickou zátěží
Poruchy transportu glukózy			
↓ glukózový transportér GLUT1, patogenní mutace v genu <i>SLC2A1</i> (dědičnost autosomálně dominantní)	porucha transportu glukózy přes hemoencefalickou bariéru, → nedostatek glukózy v CNS ↓ glukóza v likvoru < 2,5 mmol/l, ↓ poměr glykorachie ke glykemii < 0,5	epileptická encefalopatie s časným začátkem, ataxie, spasticita, extrapyramidová symptomatologie, intelektuální nedostatečnost	ketogenní dieta výživa s výrazně zvýšeným poměrem mezi obsahem tuků a obsahem proteinů a cukrů 3–4 : 1 snížení celkového energetického příjmu na 90 %, MCT olej, KetoCal
Poruchy metabolismu glykosaminoglykanů (mukopolysacharidů)			
mukopolysacharidóza typ I (MPS I) syndrom Hurlerové (MPS I-H) syndrom Hurlerové-Scheieův (MPS I-HS) syndrom Scheieův (MPS I-S) ↓ α-L-iduronidáza, patogenní mutace v genu <i>IDUA</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	střádání dermatansulfátu a heparansulfátu v lysosomech a extracelulární matrix → morfologický i funkční dopad na střeďající buňky (hepatocyty, osteocyty, neurony, korneální buňky atd.). Poruchy endocytózy, autofagie, postižení intracelulárních signálních cest, recyklace receptorů, ↑ U-GAG	MPS I-H nejtěžší fenotyp MPS I-HS intermediální fenotyp MPS I-S atenuovaný fenotyp kraniofaciální dysmorfie (chrlič), zákal rohovek, porucha růstu, hepatosplenomegalie, drápvité ruce, hypertrichóza, gibbus Th/L, kostní dysplazie (dysostosis multiplex), chronická rinosinusitida, chronická otitida, postižení srdečních chlopní, progresivní kognitivní deficit	alogení transplantace hemoepoietických kmenových buněk (MPS I-H, MPS I-HS) enzymová substituční terapie laronidáza
mukopolysacharidóza typ II (MPS II) syndrom Hunterův (MPS II) - iduronát-2-sulfatáza, patogenní mutace v genu <i>IDS</i> (X-vázaná dědičnost)	střádání dermatansulfátu a heparansulfátu v lysosomech a extracelulární matrix → morfologický i funkční dopad na střeďající buňky (hepatocyty, osteocyty, neurony, korneální buňky atd.). Poruchy endocytózy, autofagie, postižení intracelulárních signálních cest, recyklace receptorů, ↑ U-GAG	kraniofaciální dysmorfie (chrlič), porucha růstu, hepatosplenomegalie, drápvité ruce, hypertrichóza, gibbus Th/L, kostní dysplazie (dysostosis multiplex), chronická rinosinusitida, chronická otitida, postižení srdečních chlopní, progresivní kognitivní deficit	enzymová substituční terapie idursulfáza
Dědičné poruchy glykosylace			
PMM2-CDG ↓ fosfomanomutáza 2, patogenní mutace v genu <i>PMM2</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha N-glykosylace u cca poloviny ze všech proteinů v organismu → dopad na funkce u řady postižených proteinů ↑ aminotransferázy, smíšená koagulopatie, MRI – atrofie mozečku, ↑ glykogen v hepatocytech	strabismus, hypotonie, porucha vývoje intelektu, epilepsie, iktu podobné příhody, vpáčení prsních bradavek, atypická distribuce podkožního tuku, metabolická osteopatie, kardiomyopatie, perikardiální výpotek, ascites, hepatomegalie, jaterní fibróza až mikro/makrovezikulární steatóza	symptomatická terapie studie i. v. <i>Man-1-P</i> v liposomu, p. o. <i>epalrestat</i> , p. o. <i>acetazolamid</i>
MPI-CDG ↓ manózafozfátizomeráza, patogenní mutace v genu <i>MPI</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha N-glykosylace proteinů, ↑ aminotransferázy, smíšená koagulopatie	hyperinzulinemické hypoglykemie, exsudativní enteropatie, jaterní fibróza, cirhóza	suplementace D-manózou transplantace jater
PGM1-CDG (původně glykogenóza XIV) ↓ fosfoglukomutázy 1, patogenní mutace v genu <i>PGM1</i> (dědičnost autosomálně recesivní)	porucha N-glykosylace proteinů → dopad na funkce u řady postižených proteinů, porucha glykogenogeneze, porucha glykolýzy nalačno ↑ aminotransferázy, smíšená koagulopatie	multisystémová forma: rozštěp patra/uvuly, dilatační kardiomyopatie, hypoglykemie, rhabdomyolýza, myopatie, hepatomegalie, jaterní fibróza mírnější forma: izolovaný fenotyp myopatické formy glykogenózy	suplementace D-galaktózou

CDG – dědičné poruchy glykosylace, GAG – glykosaminoglykany, CK – kreatinkináza, Man-1-P – manóza-1-fosfát, MCT – triacylglyceridy s mastnými kyselinami o středním řetězci (medium-chain triacylglycerols), P – fosfát, PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie, TAG – triacylglyceroly B – vyšetření v suché kapce krve, U – vyšetření v moči



Obr. 3: **Hepatomegalie se zvětšením levého jaterního laloku a obličej panenky u kojence s glykogenózou typ Ia** (archiv fotografií autorů)

Terapie: Je vedena snahou o dlouhodobě stabilní glykemie pomocí frekventní výživy bez přislazování monosacharidy či disacharidy, ale obohacené o nevařený kukuřičný škrob, který vzhledem k nízkému glykemickému indexu přispívá k pomalejšímu vstřebávání glukózy. U kojenců a malých batolat se pro nízkou aktivitu pankreatické amylázy používá maltodextrin X s dextrózovým ekvivalentem 5–8 %. Noční výživa prostřednictvím nazogastrické sondy či gastrostomie zajišťuje kontinuální přísun sacharidů v podobě bezlaktóзовého mléka obohaceného o glukózu, jejíž množství závisí na věku a hmotnosti dítěte. Noční kontinuální výživa se obvykle zahajuje hodinu po posledním večerním jídle a ráno po odpojení musí ihned následovat snídaně, jinak hrozí rozvoj hypoglykemie (po kontinuální noční výživě je vyplavený inzulin). Denní potřeba glukózy u pacientů s GSD Ia s věkem klesá (11–6 mg/kg/min). Ve výživě je třeba omezovat obsah monosacharidů i disacharidů, neboť vedou ke zhoršení laktátové acidózy a rychle zvyšují glykémii i inzulin. Navíc by současně používané škroby bez omezení disacharidů zvyšovaly rozvoj nadváhy. Pro dyslipidemii je vhodné snižovat ve stravě i příjem živočišných tuků včetně mléka, což může vést k nedostatečnému příjmu vápníku. Proto se u pacientů doporučuje suplementovat vápník a vitamin D pro prevenci osteopenie, méně často se podává vitamin C či polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. Na trhu je i speciální modifikovaný škrob vyrobený ze speciálních voskem potažených zrn obsahujících pouze větvený amylopektin, který některým pacientům pomáhá udržet normoglykémii 6–8 hodin (na rozdíl od 4–5 hodin u kukuřičného škrobu). Dobrá metabolická kompenzace u dětí zlepšuje i původní poruchu růstu. U závažných forem onemocnění je indikována jaterní transplantace. Probíhají studie s genovou terapií.



Obr. 4: **Graf zachycuje těžkou poruchu růstu u 15měsíční dívky s hepatomegalií a nepoznanou glykogenózou typ Ia** (upraveno v programu Kompendium klinické auxologie 2005, 2011, MUDr. Petr Lesný, CSc., doc. RNDr. Hana Krásničanová, CSc.)

Glykogenóza typ Ib (GSD Ib, GSD non Ia)

Etiologie a patogeneze: V endoplazmatickém retikulu (ER) jater, ledvin a střeva vzniká z glukóza-6-P glukóza prostřednictvím glukóza-6-fosfatázy (G6P- α). Naopak v ER v ostatních tkáních včetně neutrofilních granulocytů a makrofágů je tento enzymatický krok uskutečňován pomocí G6P- β . Mutace v genu pro G6P- α způsobí GSD Ia a mutace v genu pro G6P- β vyvolávají těžkou kongenitální neutropenii. GSD Ib vzniká na podkladě mutace v *SLC37A4* genu kódujícím transportér glukóza-6-P (G6PT) lokalizovaném na membráně ER a je pojátkem mezi oběma výše uvedenými poruchami.

Klinické projevy: Děti s GSD Ib mají obdobné klinické a biochemické příznaky jako pacienti s GSD Ia, ale průběh onemocnění je navíc komplikován neutropenií, poruchou funkce neutrofilních granulocytů a chronickým střevním zánětem (IBD, Crohn-like disease). Neutropenie může být intermitentní, ale postihuje > 95 % pacientů. U dvou třetin se manifestuje již u kojenců. Mezi její nejčastější důsledky patří rekurentní a chronické záněty středouší, aftózní stomatitidy, respirační infekce a kožní infekty včetně hlubokých kožních abscesů. Chronický střevní zánět obdobný Crohnově chorobě se rozvíjí u dvou třetin pacientů.

Diagnostika: GSD Ib je založena na klinickém podezření, diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: Dietní terapie je obdobná jako u GSD Ia, ale navíc se podává granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF), který významně snižuje frekvenci infekcí. Léčbu pomocí G-CSF lze nahradit empagliflozinem, inhibítozem SGLT2 (kidney sodium glucose co-transporter 2), který snižuje reabsorpci glukózy z primární moče. Následná glukosurie snižuje reabsorpci 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG, non-degradable glukózový analog), čímž klesá jeho koncentrace v krvi. V buňkách se hromadí fosforylovaná forma 1,5-AG

(nedegradovaná mutovaným G6PT), která inhibuje hexokinázy s následnou deplecí glukóza-6-P poolu, který je důležitý pro přežívání neutrofilních leukocytů, respirační vzplnutí a glykosylaci proteinů. Léčba významně snižuje počet infekčních komplikací.⁽⁸⁾

Glykogenóza typ III (GSD III, Coriho nemoc)

Etiologie a patogeneze: GSD III je způsobena poruchou enzymu, jenž odvětčuje glykogen (gen *AGL*, dědičnost autosomálně recesivní). Rozlišují se dva hlavní podtypy: GSD IIIa a GSD IIIb. Oba podtypy postihují játra a GSD IIIa navíc i svaly.

Klinické projevy: V kojeneckém věku se objevuje hepatomegalie a ataky hypoglykemií nalačno, které však jsou mírnější než u GSD I. Hypoglykemie s věkem ustupuje, ale stoupá riziko rozvoje jaterních adenomů (4–10 %) a cirhózy. Hepatocelulární karcinom je vzácný. Dospělí pacienti s GSD IIIa mívají příznaky z postižení kosterního a srdečního svalstva s myopatií a svalovou slabostí a zpočátku i asymptomatickou hypertrofií levé komory, která však může progredovat do kardiální dysfunkce. Laboratorně je přítomna elevace transamináz a kreatinkinázy (u GSD IIIa) a dyslipidemie, častá je i ketotická acidóza.

Diagnostika: GSD III je založena na klinickém podezření a zvýšené koncentraci glykogenu v erythrocytech, ale diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: Frekventní výživa v prevenci hypoglykemií u malých dětí. Dyslipidemie vyžaduje mírnou restrikcii tuků ve stravě.⁽⁹⁾ U pacientů s GSD IIIa se doporučuje výživa se zvýšeným obsahem bílkovin (3 g/kg), která snižuje a oddaluje rozvoj svalového postižení. U pacientů s kardiomyopatií se doporučuje dieta s vysokým příjmem tuků, bílkovin a nízkým příjmem sacharidů.

Glykogenóza typ IV (GSD IV, nemoc Andersenové)

Etiologie a patogeneze: GSD IV je zapříčiněna poruchou větvičího enzymu amylo-(1,4-1,6)-transglukosidázy (gen *GBE1*, dědičnost autosomálně recesivní), která vede k akumulaci neúplně a abnormálně větvené molekuly glykogenu (polyglukosanu) v játrech, srdci, svalovině, CNS a periferních nervech. Polyglukosan je méně rozpustný a sekundárně poškozuje tkáň.

Klinické projevy: GSD IV je heterogenní onemocnění s variabilním věkem při první manifestaci. Letální jsou perinatální a kongenitální neuromuskulární podtypy. V časném dětství se manifestují podtypy s postižením jater a rychlým rozvojem cirhózy a chronické jaterní onemocnění charakterizované hepatomegalií a elevací aminotransferáz. Hypoglykemie bývají až pozdním příznakem. Vedle jaterního postižení se rozvíjí i progresivní myopatie, hypotonie a postižení srdce. Vzácněji se GSD IV může projevit až v druhé dekádě izolovanou progredující myopatií a kardiomyopatií bez jaterního postižení.

Diagnostika: GSD IV je založena na klinickém podezření, možném průkazu snížené aktivity amylo-(1,4-1,6)-transglukosidázy v erythrocytech, ale diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni. Při progresi onemocnění do jaterního selhání jaterní biopsie prokáže histologicky vláknité nevětvení se agregáty polyglukosanu, difuzní intersticiální

fibrózu a při elektronové mikroskopii eozinofilní intracytoplazmatické inkluze.

Terapie: Při progresivním selhávání jater je indikována transplantace jater, bez které by se postižené děti nedožily pěti let. Transplantace však nesnižuje riziko rozvoje extrahepatálních příznaků.

Glykogenóza typ VI a IX (GSD VI, IX)

Etiologie a patogeneze: Jedná se o klinicky obdobné typy glykogenóz podmíněné poruchou jednoho z enzymatických kroků glykogenolýzy. GSD VI je způsobena poruchou glykogenfosforylázy (gen *PGYL*, dědičnost autosomálně recesivní) a GSD IX glykogenfosforylázykinázy, která je složená ze čtyř podjednotek, podle kterých se rozlišují čtyři podtypy GSD IXa–d. Dědičnost GSD IXa je gonosomálně recesivní (gen *PHKA2*), u ostatních typů je dědičnost autosomálně recesivní.

Klinické projevy: Jsou heterogenní. V dětství se manifestují hepatomegalií, poruchou růstu a atakami hypoglykemií po delším lačnění při teplotě, nechutenství nebo průjmů. Starší děti obvykle tolerují delší dobu lačnění (5–7 hodin) v porovnání s pacienty s GSD I a III. V laboratoři nacházíme elevaci aminotransferáz, dyslipidemii a ketózu. V dospívání klinické příznaky obvykle ustupují, ale mohou i progredovat do jaterní cirhózy (především u GSD IXc). Méně časté je svalové postižení – myalgie, intolerance fyzické zátěže a progredující svalová slabost.

Diagnostika: GSD VI a IX je založena na klinickém podezření. Selektivní metabolický screening může ukázat zvýšenou koncentraci glykogenu v erythrocytech, ale diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

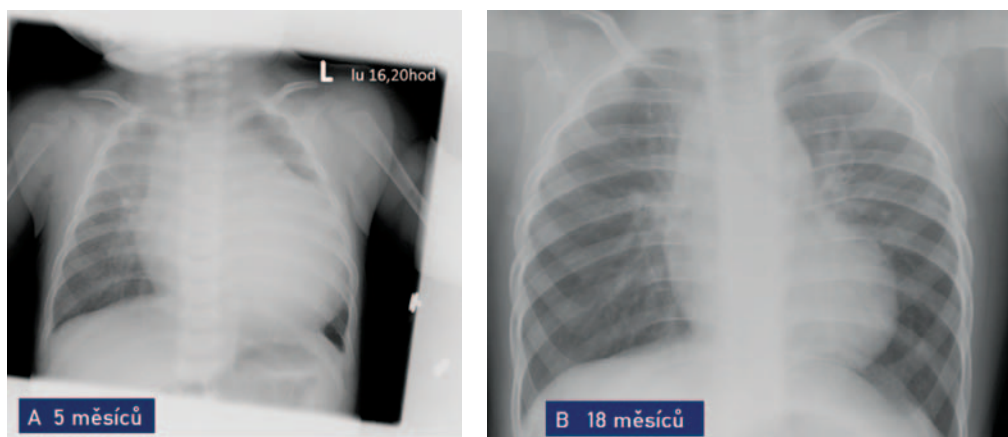
Terapie: V prevenci hypoglykemie se doporučuje frekventní výživa s přidavkem kukuřičného škrobu a relativně vyšší příjem proteinů, který snižuje eventuelní rozvoj svalového postižení.

SVALOVÉ GLYKOGENÓZY

Glykogenóza typ II (GSD II, Pompeho nemoc)

Etiologie a patogeneze: GSD II je způsobena poruchou lysosomálního enzymu α -1,4-glukosidázy, při které dochází nejen k lysosomálnímu strádání glykogenu v kosterních sva-lech i myokardu, ale i k poruše buněčné autofagie. Patologická akumulace glykogenu byla popsána i v mozkové kůře a jádrech mozkového kmene, v mozečku a předních rozích míšních, především u infantilní formy GSD II.⁽⁷⁾

Klinické projevy: Tvoří kontinuum klinických příznaků, na jejichž koncích jsou dva hlavní typy GSD II,⁽¹⁰⁾ které se liší dobou nástupu a postižením myokardu. **Klasická infantilní forma** se manifestuje v prvních měsících života těžkou hypotonií („floppy baby“), závažnou hypertrofií kardiomyopatií (obr. 5 A), dušností, hypomimií, makroglosií a neprosíváním. Většina postižených dětí bez enzymové substituční terapie umírá již v kojeneckém věku. **Pozdní forma (late-onset)** se může manifestovat kdykoliv v dětském věku



Obr. 5: Rtg vyšetření srdce a plic: A. pětíměsíční dívka s Pompeho nemocí se srdečním selháváním a počínajícím edémem plic při hypertrofické kardiomyopatii, B. úprava kardiálních funkcí při enzymové substituční terapii (Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze)

nebo dospělosti myopatií s obtížemi při chůzi do schodů a vstáváním ze židle. Svalovou slabost někdy předchází myalgie a svalové křeče. Postižené jsou především pletencové svaly a později i paraspinnální a dýchací svaly včetně bránice, což vede k respirační insuficienci. Poruchy kognitivních funkcí u dospělých pacientů souvisí s postižením mimosvalových tkání. Kardiální postižení většinou není přítomné.⁽⁷⁾ **Neklasická forma** se projevuje neobstruktivní hypertrofickou kardiomyopatií a pomalu progredující myopatií.

Diagnostika: GSD II je založena na klinickém podezření. V krvi je zvýšená hladina kreatinkinázy (3–10× nad normu), myoglobinu (2–3× nad normu) a při hypertrofické kardiomyopatii i CK-MB a troponin I. Aktivita α -1,4-glukosidázy v suché krevní kapce je snižena, ale diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni. Původní histochemické vyšetření svalové biopsie s nálezem vakuolární myopatie a akumulací lysosomálního a částečně volného glykogenu (PAS pozitivita) se již nepoužívá, protože třetina pacientů s juvenilní a adultní formou Pompeho nemoci nemá ve svalové biopsii významně patologický nález.

Terapie: Je založena na enzymové substituční terapii (ERT), která významně pomáhá při postižení myokardu (obr. 5B) a zlepšuje i svalovou slabost. Maximální účinnost („ceiling effect“) ERT je především v prvních 3–5 letech léčby, později dochází k pomalému poklesu efektu.⁽¹¹⁾ Probíhají studie s genovou terapií.

Glykogenóza typ V (GSD V, McArdleho nemoc)

Etiologie a patogeneze: GSD V je způsobena poruchou svalové glykogenfosforylázy, která uvolňuje glukózu z glykogenu při svalové kontrakci.

Klinické projevy: GSD V je typickým zástupcem metabolické myopatie s epizodickou svalovou dysfunkcí a myoglobinurií. Klinické projevy se obvykle rozvíjejí v období dospívání. Zvýšená fyzická námaha při chůzi do schodů či běhu vede k rychlému nástupu myalgií, únavě a svalovým křečím, které se však při zpomalení chůze zmírňují nebo i vymizí do 7–10 minut od nástupu bolesti („fenomén druhého dechu“) a zcela se upraví při odpočinku.⁽¹⁰⁾ Mladiství s mírnější formou GSD V nemusí mít kromě ataky rhabdomyolýzy žádné

další klinické obtíže, ale u starších pacientů je typické, že svalová slabost přetrvává nebo i mírně progreduje.⁽⁷⁾

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a vyšší hladině kreatinkinázy (10–30× nad normu), a to i mezi atakami rhabdomyolýz, ale diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: Indikovaná je rozumná aerobní fyzická zátěž. Pacienti mohou profitovat při podání 35–40 g sacharózy zhruba 10–15 minut před každou fyzickou zátěží.

PORUCHY TRANSPORTU GLUKÓZY

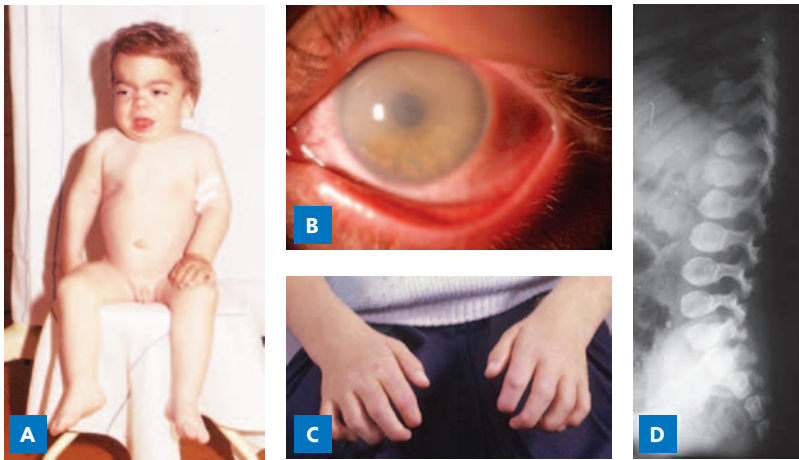
Porucha glukózového transportéru 1 (GLUT1)

Etiologie a patogeneze: Porucha transportu glukózy přes hemoencefalickou bariéru cestou GLUT1 vede i při normální glykemii k hypoglykorachii a nedostatečnému zásobení mozku glukózou. Výskyt je většinou sporadický, daný *de novo* vzniklou mutací v genu pro GLUT1, jsou však popsány i rodiny s autosomálně dominantně přenosem.

Klinické projevy: Příznaky většinou začínají v kojeneckém věku atypickou formou epilepsie (např. velmi časná absence), poruchou chování, progredující ataxií, spasticitou a případně i extrapyramidovou symptomatologií. Následně vzniká mikrocefalizace a intelektuální nedostatečnost.⁽¹²⁾

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a snížené glykorachii (pod 2,5 mmol/l) při sníženém poměru mezi glykorachii a glykemií pod 0,5 (norma nad 0,6), ale likvor a krev je třeba odebrat bezprostředně po sobě a nejméně hodinu po jídle. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: V léčbě se uplatňuje ketogenní dieta s vysokým obsahem tuků, výraznou restrikcí sacharidů a množstvím bílkovin odpovídajícím věku, při níž je dosaženo poměru tuků k bílkovinám a sacharidům 4 : 1. Denní příjem kalorií může být snížen na 90 % normy pro věk. Cílem léčby je snaha snížit podíl glykolýzy na energetické potřebě dítěte, a naopak významně zvýšit podíl β -oxidace mastných kyselin jako hlavního zdroje pro tvorbu acetyl-CoA. Pro obtížnou compliance léčby je třeba dietu zavádět postupně (poměr tuků



Obr. 6: A. Dvouletý chlapec s mukopolysacharidózou (MPS I-H). Patrná je kraniofaciální dysmorfie (obraz „chrliče“), klenuté čelo, vystouplé nadočnicové oblouky, bohaté obočí, sedlovitý nos, makroglosie, protruze sterna, hepatosplenomegalie, pupeční kýla. B. Zákal rohovky. C. Drápotivé ruce u chlapce s MPS I-H ve věku 5 let. D. Boční snímek páteře ukazuje ovoidní tvar lumbálních obratlů („rybí obratle“) a zobáčkovité protažení přední části obratlových těl (archiv fotografií autorů, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze).

k bílkovinám a sacharidům 1 až 4 : 1), obvykle v třídných intervalech. U kojenců se používají speciální potraviny pro zvláštní lékařské účely obohacené ionty a stopovými prvky. U větších dětí je třeba spolupráce s nutriční terapeutkou.

Fanconiho-Bickelův syndrom

Etiologie a patogeneze: Onemocnění je zapříčiněno poruchou glukózo/galaktózového transportéru GLUT2, jež vede k akumulaci glykogenu v játrech a ledvinách a narušené utilizaci glukózy a galaktózy. Enterální vstřebávání není postižené. Původně bylo onemocnění označeno jako glykogenóza typ XI.⁽¹²⁾

Klinické projevy: Onemocnění se typicky manifestuje mezi 3.–10. měsícem věku hepatomegalií, atakami hypoglykemií nalačno, postprandiální hyperglykemií a zvýšenými hladinami aminotransferáz. Vzácněji dochází pro glukózovou intoleranci k rozvoji diabetes mellitus. Ukládání glykogenu v ledvinách způsobuje Fanconiho syndrom s glukosurií a hypofosfatemickou křivicí.

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a monitorování glykemií. Diagnózu je třeba potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: Pro prevenci hypoglykemií se doporučuje frekventní výživa s nízkým obsahem galaktózy a eventuální léčba Fanconiho syndromu a diabetes mellitus.

PORUCHY METABOLISMU GLYKOSAMINOGLYKANŮ

Glykosaminoglykany (GAG) navázané na protein (tzv. core protein) a hyaluronovou kyselinu tvoří komplexní makromolekuly (tzv. proteoglykany). Proteoglykany, které jsou zásadní strukturou pojivové tkáně, včetně chrupavky a cévních stěn, představují důležitou součást extracelulární matrix. Cukerná složka je abundantní a tvoří v proteoglykanech více než 90 %. Sacharidy jsou bohaté na uronovou kyselinu a podle sulfatace rozlišujeme skupinu sulfatovaných glykosaminoglykanů (chondroitin-, keratan-, dermatan- a heparansulfát a heparin) a skupinu bez sulfatace (hyaluronová kyselina).⁽¹³⁾ Onemocnění s poruchou syntézy glykosaminoglykanů v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu zahrnuje 28 onemocnění,

která spadají do skupiny dědičných poruch glykosylace. Na odbourávání glykosaminoglykanů v lysosomu se podílí 10 enzymů, jejichž poruchy způsobují 7 různých typů mukopolysacharidóz. Mezi poruchy odbourávání oligosacharidů patří 12 různých typů oligosacharidóz a mukolipidóz.

Mukopolysacharidóza typ I (MPS I)

Etiologie a patogeneze: MPS I je způsobena poruchou α -L-iduronidázy (IDUA), která vede ke strádání dermatan- a heparansulfátů v lysosomech i extracelulární matrix se závažným dopadem na morfologii postižených buněk a funkci tkání. Na patofyziologii onemocnění se podílí i sekundární porucha endocytózy, fagocytózy, buněčné signalizace, recyklace receptorů, porucha homeostázy vápníku a neuroinflammatorní procesy.^(6,13)

Klinické projevy: Původně se rozlišovaly tři klinické typy MPS I: těžký Hurlerův syndrom (MPS I-H), intermediální Hurlerův-Scheieův syndrom (MPS I-HS) a mírnější Scheieův syndrom (MPS I-S), ale v podstatě se jedná o jedno onemocnění s kontinuálním spektrem příznaků.⁽⁶⁾ **MPS I-H** je multisystémové onemocnění. Příznaky se objevují v prvních měsících života a poměrně rychle progredují. Typicky se rozvíjí kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie s promínujícím čelem (obr. 6A), zákal rohovky (obr. 6B), sedlovitý nos, makroglosie, hyperplazie gingiv, zašpičatění zubů s mezerou mezi předními řezáky (diastema), hypertrichóza, porucha růstu s protruzí sternu, hyperkyfóza hrudní páteře, hepatosplenomegalie, pupeční a tříselné kýly, zpomalení, zástava a regres psychomotorického vývoje. Dochází k remodelaci rostoucích kostí, která se při rtg vyšetření projevuje jako dysostosis multiplex s charakteristickým nálezem krátkého sternu, soudkovitým hrudníkem, dopředu se rozšiřujícími žebry tvaru vesel, ovoidního tvaru lumbálních obratlů („rybí obratle“) a zobáčkovitého protažení přední části obratlových těl (obr. 6D), srdčité pánve s dysplastickými acetabuly, krátkými a proximálně se zužujícími metakary a falangy tvaru patrony. K akutním komplikacím patří míšň poranění v důsledku spondylolistézy a nestability atlanto-okcipitálního skloubení způsobené hypoplazií výběžku 2. krčního obratle. Progresivní artropatie,



Obr. 7: Progrese faciální dysmorfie u dívky s mukopolysacharidózou (MPS I-H) a pozdní diagnostikou v 16 měsících

projevující se kontrakturami, může být patrná již ve věku dvou let. Jemná motorika ruky je zhoršená a vyvíjí se „drápopitá ruka“ (obr. 6C). Časté jsou respirační infekty horních i dolních dýchacích cest a postižení srdečních chlopní, endokardiální fibroelastóza. Mechanická obstrukce dýchacích cest způsobená hromaděním GAG ve stěně dýchacích cest může způsobit syndrom spánkové apnoe-hypopnoe. Častá je hypertrofie adenoidní tkáně, která se může opakovat i po adenotomii. Poškození sluchového nervu, dysostóza ušních kůstek a opakované mezotitidy způsobují částečnou nebo úplnou ztrátu sluchu.⁽¹⁴⁾ Závažnou komplikací je glaukom, komunikující hydrocefalus a progresivní cervikální myelopatie. **MPS I-HS** začíná mezi 2.–4. rokem života obdobnými příznaky jako MPS I-H, ale průběh onemocnění je mírnější a progrese pomalejší. Nejmírnější forma **MPS I-S** se projevuje až ve školním věku a příznaky jsou významně mírnější. Obvykle k nim patří mírná kraniofaciální dysmorfie, drápopité ruce a postižení srdečních chlopní. Kognitivní funkce nejsou u pacientů s MPS I-HS významně postiženy.

Podle zkušenosti autorů jsou děti s MPS I odesílány k vyšetření pozdě. Není výjimkou, že dítě přichází k vyšetření až po mnoha měsících/letech po operaci kontraktury rukou v batolecím a předškolním věku s anamnézou četných ORL komplikací a hernioplastiky nově vzniklé pupeční kýly. Přitom progrese typické kraniofaciální dysmorfie není povšimnuta (obr. 7).

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a laboratorním průkazu zvýšeného vylučování glykosaminoglykanů v moči. Diagnostiku je třeba potvrdit enzymatickým vyšetřením α -L-iduronidázy v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech a/nebo na molekulární úrovni.

Léčba: Včasná diagnostika je zásadní pro účinnou terapii. U dětí s těžkou formou MPS I se doporučuje co nejčasnější transplantace hematopoetických kmenových buněk

(HSCT), která je účinná do věku dvou let.⁽¹⁵⁾ U dětí s mírnější formou MPS I se používá enzymová substituční terapie.

Mukopolysacharidóza typ II (MPS II)

Etiologie a patogeneze: MPS II (Hunterův syndrom) je X-vázané onemocnění, jehož příčinou je porucha iduronát-2-sulfatázy. Vzácně se onemocnění může projevit i u dívek, pokud dojde k „extrémní lyonizaci“ s inaktivací chromosomu X bez mutace pro MPS II. V lysosomech a extracelulární matrix se hromadí makromolekuly dermatan- a heparansulfátů, které vedou k morfológickým změnám buněk a poruše funkce postižených tkání. Na patofyziologii onemocnění se podílí i sekundární porucha endocytózy, fagocytózy, buněčné signalizace, recyklace receptorů, porucha homeostázy vápníku a neuroinflamatorní procesy.

Klinické projevy: Novorozenci s MPS II mívají větší obvod hlavy, ale další příznaky onemocnění se obvykle projevují až v kojeneckém věku. Patří k nim hrubší rysy obličeje se sedlovitým nosem a makroglosií, hepatomegalie a objemnější břicho, pupeční a/nebo tříselná kýla, opakované respirační infekty, adenoidní vegetace, dýchání pusou a chrápání ve spánku, opakované záněty středního ucha a převodní či percepční porucha sluchu. V batolecím věku se objevuje omezená hybnost velkých a/nebo malých kloubů, drápopité ruce, srdeční šelest při rozvoji chlopních vad, porucha vývoje řeči a zpomalení, zástava nebo regres psychomotorického vývoje. Klinické podezření na MPS II stoupá při současném výskytu více příznaků.^(13,16) V batolecím až předškolním věku se zvyrazňuje kraniofaciální dysmorfie, porucha růstu s protruzí sternu a soudkovitým hrudníkem, kyfóza/skolióza a postižení srdečních chlopní s následnou hypertrofií levé komory. Prohlubují se poruchy chování, hyperaktivita, umíněnost až tvrdohlavost, ataky úzkosti či agrese a destruktivní chování. Přechodně se mohou objevit podkožní noduly způsobené strádáním, které způsobí, že kůže na těle je hrbolatá nebo má pomerančové zabarvení. Na rozdíl od dětí s MPS I se nevyskytuje katarakta. Na rtg skeletu jsou charakteristické změny typu dysostosis multiplex, které jsou obdobné jako u dětí s MPS I. Asi třetina pacientů s MPS II má mírnější průběh onemocnění s poruchou sluchu, ale relativně normálním vývojem ostatních kognitivních funkcí.

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a laboratorním průkazu zvýšeného vylučování glykosaminoglykanů v moči. Diagnostiku je třeba potvrdit enzymatickým vyšetřením iduronát-2-sulfatázy v izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech a/nebo na molekulární úrovni.

Léčba: Lékem volby je enzymová substituční terapie (ERT) idursulfázou. Probíhá studie s novým typem ERT a lepším přestupem enzymu přes hematoencefalickou bariéru a studie s genovou terapií.

DĚDIČNÉ PORUCHY GLYKOSYLACE

Enzymatické navazování sacharidů na bílkoviny či lipidy je nejdůležitějším mechanismem modifikace bílkovin po jejich syntéze a rozšiřuje heterogenitu lipidů. Odhaduje se, že na



Obr. 8: Šestiměsíční chlapec s deficitem fosfomanomutázy 2 s charakteristickým obrazem hypotonie, závažného opoždění vývoje, neprospívání, strabismu, vpáčení prsních bradavek, atypické distribuce tuku v oblasti nejen genitálu, ale i v oblasti hrudníku a končetin (A) a zadečku (B). Postupně se rozvíjí metabolická osteopatie s deformitou hrudníku a skoliózou – u 3leté dívky (C) (archiv fotografií autorů). (D) MRI CNS (T2 vážený obraz) u 15měsíční dívky s deficitem fosfomanomutázy 2 s těžkou progredující atrofií mozečku. (Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze).

syntéze glykokonjugátů se uplatňují až 2 % našich genů, a pokud k tomu připočítáme i faktory ovlivňující homeostázu Golgiho aparátu, kde probíhá modifikace bílkovin, pak je to > 5 % genů. Více než polovina z asi milionu bílkovin u člověka je glykosylována. Glykosylace pomáhá transportu bílkovin do různých buněčných kompartmentů a membrán i pro sekreci bílkovin do krve nebo dýchacích a zažívacích cest. Mění i fyzikálně-chemické vlastnosti bílkovin, čímž formuje jejich optimální strukturu, rozpustnost, biologický poločas a v neposlední řadě i buněčné interakce a signalizaci včetně vazby mimobuněčných proteinů na buněčnou membránu. Dědičné poruchy glykosylace (CDG) představují heterogenní skupinu více než 160 nemocí. Mezi nejčastější patří poruchy N-glykosylace: PMM2-CDG, MPI-CDG a PGM1-CDG.^(17,18)

Porucha fosfomanomutázy 2 (PMM2-CDG)

Etiologie a patogeneze: PMM2-CDG patří mezi nejčastější poruchy N-glykosylace. Je způsobena poruchou fosfomanomutázy přeměňující manóza-6-P na manóza-1-P. Nedostatečná produkce GDP-manózy (guanosindifosfát manózy) má dopad zejména na N-glykosylaci bílkovin.⁽¹⁹⁾

Klinické projevy: Prakticky u všech dětí s PMM2-CDG je od narození přítomna závažná hypotonie, kraniofaciální dysmorfie a strabismus. Devadesát procent dětí má atypické rozložení podkožního tuku, zejména v oblasti zadečku, kolem genitálu a na stehnech, kůže na dolních končetinách je nápadně hrubá a drsná a mamily jsou invertované (obr. 8A–C). Psychomotorický vývoj je od počátku opožděn a později je přítomna lehká až hluboká intelektuální nedostatečnost. Časté jsou „iktu podobné příhody“, po kterých přechodně dochází ke zhoršení neurologických projevů. U starších dětí dominuje nápadná svalová hypotrofie, hyporeflexie, objevuje se mozečkový syndrom, ataxie, sekundární skolióza a deformity hrudníku. Naopak atypická distribuce tuku a invertace mamil může vymizet. Na očním pozadí se

může rozvíjet retinitis pigmentosa, echokardiografické vyšetření může dokumentovat kardiomyopatii či perikardiální výpotek. Přítomno může být tubulární postižení ledvin nebo mikrocystóza ledvin, podobně jako u polycystického onemocnění ledvin s autosomálně recesivní dědičností. U všech dětí je přítomna závažná smíšená koagulopatie a trombocytopenie a častá je i atrofie mozečku viditelná na MRI CNS (obr. 8D).^(19,20)

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a smíšené koagulopatii se sníženou hladinou antitrombinu III (< 40–50 % normy), proteinu C a faktoru XI (< 30 % normy). Pro selektivní screening glykosylačních poruch N-glykosylace se používá izoelektrická fokusace sérového transferinu, která umožňuje rozeznat vyšší zastoupení nízkosialovaných forem. Diagnózu je nutno potvrdit na enzymatické a molekulární úrovni.

Léčba: Prognóza dětí s PMM2 je zatím nepříznivá. Mortalita v prvních dvou letech života je 20 % a ostatní děti mají těžké neurologické postižení a intelektuální nedostatečnost. Nově probíhají studie s podáváním manóza-1-P a epalrestatu, inhibitoru aldolázareduktázy. Manóza-1-P je přímým prekurzorem GDP-manózy, epalrestat snižuje produkci sorbitolu, který se může podílet u pacientů na patofyziologii onemocnění, ale zejména má potenciál zvyšovat reziduální aktivitu fosfomanomutázy 2. Při nedostatečném příjmu stravy, hořeče či průjmu je nutno zabránit hemokoncentraci a riziku vzniku trombóz pomocí včasné infuzní terapie s glukózou a ionty a jsou nutná pravidelná kardiologická vyšetření pro vysoké riziko rozvoje kardiomyopatie a perikarditidy.

Porucha manózafosfátizomerázy (MPI-CDG)

Etiologie a patogeneze: MPI-CDG je způsobena poruchou manózafosfátizomerázy, která přeměňuje frukóza-6-P na manóza-6-P. Nedostatečná produkce manóza-1-P a následně GDP-manózy má negativní dopad na N-glykosylaci bílkovin a při akumulaci frukóza-6-P postihuje i glykolýzu.⁽²¹⁾

Klinické projevy: Souvisejí s postižením gastrointestinálního traktu a jater. Nejčastěji se manifestují v kojeneckém věku neprospíváním, opakovaným zvracením, průjmy a exsudativní enteropatií, jaterní fibrózou (někdy kongenitální) s postupným přechodem do cirhózy. Přítomna je smíšená koagulopatie s vysokým rizikem trombotických stavů a středního krvácení. Dvě třetiny postižených dětí mají ataky hyperinzulinemických hypoglykemií. Naopak nejsou přítomny příznaky z postižení centrálního ani periferního nervového systému.

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a přítomnosti smíšené koagulopatie. Vyšetření pomocí izoelektrické fokusace sérového transferinu ukáže vyšší zastoupení nízkosialovaných forem, ale diagnózu je nutno potvrdit na enzymatické a molekulární úrovni.

Terapie: Pomocí perorálně podávané D-manózy obchází enzymatický blok a rychle upravuje gastrointestinální obtíže i koagulační parametry. Navíc snižuje i hyperinzulinismus, takže u většiny dětí lze vysadit diazoxid. Včasná diagnostika je nezbytná, protože D-manóza již neovlivní průběh jaterního postižení ve stadiu progredující cirhózy. V tom případě je indikována transplantace jater.

Porucha fosfoglukomutázy 1 (PGM1-CDG)

Etiologie a patogeneze: PGM1-CDG je způsobena poruchou přeměny (interkonverze) mezi glukóza-1-P a glukóza-6-P, tedy poruchou klíčového procesu glykolýzy, glukoneogeneze, glykogenogeneze, glykogenolýzy a v neposlední řadě i N-glykosylace.⁽²²⁾

Klinické projevy: Rozeznáváme dva hlavní fenotypy – primárně myopatickou formu (glykogenóza typu XIV), s rhabdomyolýzou a postupným rozvojem chronické myopatie, a multisystémovou formu s kongenitálními malformacemi (rozštěp patra, rozštěp uvuly, vrozené srdeční vady, anální atrezie či abnormity obratlových těl), dilatační kardiomyopatií, hyperinzulinemickou hypoglykemií, hepatomegalií, hepatopatií se steatózou, ale bez přechodu do fibrózy, a smíšenou koagulopatií.

Diagnostika: Je založena na klinickém podezření a zvýšených hladinách aminotransferáz, kreatinkinázy a smíšené koagulopatií. Izoelektrická fokusace sérového transferinu ukazuje vyšší zastoupení nízkosialovaných forem, ale diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: Podávání D-galaktózy doplňuje chybějící zásoby UDP-galaktózy a UDP-glukózy, které jsou nezbytné pro N-glykosylaci a intermediální metabolismus. Účinek léčby nastupuje až po několika týdnech, ale vede k ústupu atak rhabdomyolýz i hypoglykemií. Zlepšuje se svalová síla a normalizují se jaterní testy i koagulační parametry. Léčba však neupravuje postižení myokardu. |

LITERATURA

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis* 2021; 44(1): 164–177.
2. Honzík T, Kožich V, Pešková K, et al. Laboratorní novorozenecký screening. *Ces-slov Pediat* 2022; 77(1): 12–18.
3. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(2): 171–176.
4. Honzík T, Zeman J. Výživa u dědičných metabolických poruch. In: Kohout P, et al. *Klinická výživa*. Praha: Galén 2021: 779–798.
5. Steinmann B, Santer R. Disorders of fructose metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, et al. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 327–336.
6. Honzík T, Zeman J, et al. Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. Praha: Mladá fronta, 2016.
7. Walter JH, Labrune P, Laforet P. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, et al. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 179–200.
8. Grünert SC, Elling R, Maag B, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 218.
9. Rossi A, Hoogveen IJ, Bastek VB, et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systemic literature study, case studies, and future recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(4): 770–777.
10. Kolářová H, Ješina P. Metabolické myopatie. *Neurologie pro praxi* 2022; 23(1): 24–32.
11. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(6): 1219–1231.
12. Santer R, Klepper J. Disorders of glucose and monocarboxylate transporters. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, et al. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer, 2022: 228–230.
13. Jones S, Wijburg FA. Glykosaminoglycans and oligosaccharides disorders: glycosaminoglycans synthesis defects, mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses and sialic acid disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, et al. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer, 2022: 766–777.
14. Murgasova L, Jurovcik M, Jesina P, et al. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. In *J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 135: 110137.
15. Formánková R, Říha P, Keslová P, et al. Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s dědičnými metabolickými poruchami a maligní infantilní osteopetrozou. *Ces-slov Pediat* 2022; 77(5): 276–283.
16. Dvorakova L, Vlaskova H, Sarajlija A, et al. Genotype-phenotype correlation in 44 Czech, Slovak, Croatian and Serbian patients with mucopolysaccharidosis type II. *Clin Genet* 2017; 91(5): 787–796.
17. Jaeken J, Morava E. Congenital disorders of glycosylation, dolichol and glycosylphosphatidylinositol metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, et al. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer, 2022: 811–832.
18. Ondruskova N, Cechova A, Hansikova H. Congenital disorders of glycosylation: Still „hot“ in 2020. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2021; 1865(1): 129751.
19. Altassan R, Péanne R, Jaeken J, et al. International guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: diagnosis, treatment and follow up. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(1): 5–28.
20. Čechová A, Ondrušková N, Tesařová M, et al. Deficit fosfomanomutázy 2: klinická, biochemická a molekulárně-genetická charakteristika 22 pacientů diagnostikovaných v České republice. *Ces-slov Pediat* 2018; 73(6): 365–374.
21. Čechová A, Altassan R, Borgel D, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(4): 671–693.
22. Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): diagnosis, follow up, and management. *J Inherit Metab Dis* 2021; 44(1): 148–163.