

Kurs POWER
„Diagnostyka, leczenie i monitorowanie
dorosłych pacjentów z wrodzonymi
wadami metabolizmu”

Glikogenozy – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

Joanna Taybert

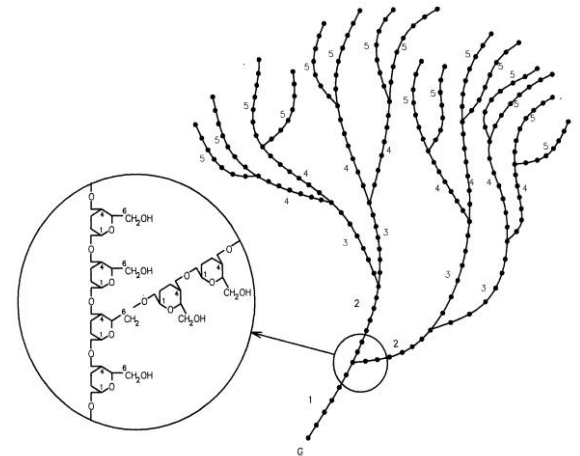
Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa, 1-2 grudnia 2020 roku.

Glikogen w organizmie człowieka

- Jedyna forma magazynowania glukozy u człowieka.
- Występuje głównie w wątrobie i w mięśniach.
- Odkryty przez **Claude Bernarda**
 - 1848-53 - scharakteryzowany pod względem chemicznym i fizjologicznym
 - 1857 – wyizolowany
- Polisacharyd
 - duża, kulista cząsteczka będąca rozgałęzionym polimerem glukozy (do 60 tys)
 - bardzo zróżnicowana masa cząsteczkowa - średnio 10^7 .
 - zawiera rozgałęzione łańcuchy reszt D-glukozy:
 - łańcuch główny - wiązania $\alpha 1-4$ -glikozydowe
 - odgałęzienia przyłączone wiązaniami $\alpha 1-6$ -glikozydowymi (co 12-14 wg Mayesa PA, co 4-10 wg Chena Y-T reszt α -D-glukopiranozowych).



Glikogen w organizmie człowieka

- zdolność gromadzenia glikogenu – prawie wszystkie komórki
- spichrzanie jego znacznych ilości - komórki mięśni i wątroby

	Wątroba	Mięśnie
Ilość gromadzonego glikogenu (3-4x więcej w mięśniach niż w wątrobie)	5-8 % masy komórek	1-3 % masy komórek
Rola	utrzymanie normoglikemii w okresach między posiłkami	źródło substratów dla wytwarzania ATP niezbędnego do pracy mięśni

- aktywność poszczególnych enzymów
 - zależy od aktualnego stężenia glukozy we krwi
 - regulowana przez hormony o działaniu hiper- i hipoglikemizującym (glukagon, hormon wzrostu, kortyzol, katecholaminy i insulina).
- zapas wątrobowy glikogenu w warunkach fizjologicznych
 - wystarcza na ok. 12-18 godz głodzenia
 - odbudowa cząsteczek glikogenu - po posiłku

Glikogenozy

- *Choroby spichrzania glikogenu* (ang. glycogen storage diseases, GSD)
 - grupa wrodzonych wad metabolizmu
 - niedobór aktywności jednego z enzymów
 - nadmierne spichrzanie glikogenu w tkankach (prawidłowych lub nieprawidłowych jego postaci).
- Glikogenoza > choroba spichrzania glikogenu
 - zaburzenia degradacji glikogenu
 - zaburzenia uwalniania glukozy
 - zaburzenia glikolizy
 - zaburzenia syntezy glikogenu

Glikogenozy wątrobowe

- Zaburzenia degradacji glikogenu w wątrobie
→ **hepatomegalia i hipoglikemia**
(po różnie długiej przerwie w karmieniu)
- Glikogenoza typu I, typu III oraz typu VI i IX.
- Przebieg kliniczny
 - zróżnicowany
 - zależny od wieku ujawnienia objawów, progresji (dynamiki), zajęcia innych narządów (gromadzenie glikogenu w GSD typu I także nerki, zaś GSD typu III – mięśnie i serce) i ciężkości objawów.
- Dzieci hospitalizowane są najczęściej w oddziałach niemowlęcych lub gastroenterologii dziecięcej.
- Dorośli - ?

Glikogenozy mięśniowe

- Upośledzenie degradacji glikogenu w mięśniach
→ kurcze mięśni, nietolerancja wysiłku, łatwe męczenie się (męczliwość), postępujące osłabienie i innych objawów wtórnych do miopatii (w tym kardiomiopatii)

Objawy te wynikają z niemożności zabezpieczenia substratów do produkcji ATP niezbędnego do prawidłowej funkcji mięśni.

- Dzieci i młodzież z tymi dolegliwościami najczęściej diagnozowani są w oddziałach neurologicznych lub kardiologicznych - kardiomiopatia (gł.GSD typu II).
- Dorośli - ?

Glikogenozy

- Dziedziczenie - w większości autosomalne recesywne, wyjątek związane z chromosomem X w GSD typu IX.
- Częstość występowania:
 - wszystkich glikogenoz (szacunkowo) 1:20 000 – 1:25 000
 - prace z lat 70-tych XX-wieku - częstość 1:49000-1:113000 w krajach europejskich, w tym: typu II - 15,3%; typu V – 2,4% i typu VII - 0,2%
- Glikogenozy wątrobowe w przybliżeniu 1:25 000 – 1: 30 000
 - GSD typu I – 31,2%
 - GSD typu III – 30,6%
 - GSD typu VI/IX - 38%
 - GSD typu IV - 3,3% wszystkich rozpoznań.

Glikogenozy – rys historyczny

- 1928 - **Simon van Creveld** - wykład „Niespotykane zaburzenie przemiany węglowodanów w dzieciństwie” („Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstofwisseling in den kinderleeftijd”) podczas spotkania holenderskiego towarzystwa pediatrycznego
 - 7-letni chłopiec ze znacznym powiększeniem wątroby, otyłością, stłuszczeniem wątroby stwierdzanym w bioptacie oraz hipoglikemią hiperketotyczną występującą podczas przedłużonego głodzenia. Stężenie mleczanu (na czczo?) w granicach normy.
 - wysunięto podejrzenie „niewydolnej mobilizacji glikogenu”.
 - retrospektywnie ustalono rozpoznanie glikogenozy typu III.
- 1933 - Simon van Creveld
 - opis podobnego pacjenta

Glikogenozy – rys historyczny

- 1929 - **Edgar Otto Konrad Van Gierke** – praca „Hepatonephromegalia glikogenika”: opis wykonanej na cmentarzu autopsji 7-letniej dziewczynki z powiększeniem wątroby i nerek wywołanym znacznym nagromadzeniem glikogenu
 - ogromne powiększenie brzucha już w 2-3 mż
 - w nast. latach powiększenie wątroby, krwawienia z nosa, krzywica, niedokrwistość i zakażenia układu oddechowego (przyczyna zgonu)
 - Autopsja:
 - powiększenie wątroby i nerek, prawidłowej wielkości śledziona, zanik nadnerczy i grasicy, krwotok płucny ze zmianami zapalnymi.
 - Wątroba - gromadzenie tłuszczu, jednakże nie w ilościach tłumaczących jej wielkość.
 - Późniejsze barwienia wykazały, że zarówno powiększenie wątroby jak i nerek spowodowane było kumulacją glikogenu.
 - Dalsze badania - **Schoenheimer**: glikogen składał się z reszt glukozowych i podlegał degradacji w obecności zmiksowanej tkanki prawidłowej wątroby. Uzyskane powolne uwalnianie glukozy *in vitro* było podstawą sugestii o niedoborze czynnika glikogenolitycznego (glikogenazy).
 - Retrospektywnie - podejrzenie deficytu glukozo-6-fosfatazy (GSD typu I)

Glikogenozy – rys historyczny

- 1932 - **Johannes C. Pompe** doniesienie o "idiopatycznej hipertrofii serca" stwierdzonej w autopsji u 7-miesięcznej dziewczynki
 - nagromadzenie glikogenu w prawie wszystkich tkankach nie tylko kardiomiocytach.
- 1963 - **HG Hers** wykrycie deficytu kwaśnej alfa-glukozydazy u innych pacjentów o podobnym przebiegu choroby
- Deficyt kwaśnej alfa-glukozydazy tj. choroba Pompego (GSD typu II)
 - enzym nie jest zaangażowany w pośredni metabolizm glukozy
 - należy do zaburzeń lizosomalnych
- Lata 50-te - **Brain McArdle** – odkrycie glikogenozy mięśniowej (GSD typu V) uwarunkowanej deficytem mięśniowej fosforylazy.
- Od tego czasu kolejne postaci miopatii spowodowane defektami innych enzymów glikogenolitycznych.

Glikogenozy – rys historyczny

- 1950 - **Gerty Theresa Cori** praca o strukturze i przemianach glikogenu z uwzględnieniem deficytów enzymatycznych warunkujących wystąpienie kolejnych typów glikogenoz.
- 1952 - GT Cori z **Carlem Ferdinandem Cori** udowodnili, że brak aktywności glukozy-6-fosfatazy był odpowiedzialny za wystąpienie choroby.
 - GSD typu I jest pierwszą chorobą metaboliczną, w której został zidentyfikowany defekt enzymatyczny

Glikogenozy – rys historyczny

- Lata 50- i 60-e - obserwacje pacjentów o obrazie klinicznym i zaburzeniach biochemicznych jak GSD typu I, ale z prawidłową aktywnością glukozy-6-fosfatazy.
- 1968 - **Senior i Loridan** propozycja nazwy glikogenoza typu Ib.
- 1978 - **K. Narisawa** i wsp. Udowodnili:
 - deficyt aktywności glukozy-6-fosfatazy w świeżej (niezamrożonej) tkance wątrobowej,
 - defekt systemu transportującego glukozy-6-fosforan przez błonę mikrosomów.
 - zaburzenie to było pierwszym poznany wrodzonym defektem transportu wewnątrzkomórkowego
- 1980 - pierwszy opis neutropenii i dysfunkcji neutrofili w GSD typu Ib
- Od 1986 - kolejne opisy przypadków występowania u pacjentów z GSD typu Ib: *inflammatory bowel disease, Crohn's-like colitis* ze zmianami wokół ust, zapaleniem odcinka krętniczokątniczego czy obecnością okołodobytniczych ropni lub szczeliny, przewlekłych zapalnych chorób jelit (wrzodziejącego zapalenia okrężnicy – *colitis ulcerosa* i choroby Crohna – *enterocolitis regionalis*).

Glikogenozy – rys historyczny

- 1952 – **Barbara Illingworth i G.Cori** wykazały w wątrobie i mięśniach pacjenta pozostającego pod kliniczną opieką **Gilberta Burnetta Forbesa**
 - obecność glikogenu o nieprawidłowej strukturze: krótkie łańcuchy zewnętrzne o typie dekstryny granicznej
 - wysunięto podejrzenie deficytu amylo-1,6-glukozydazy (potwierdzono w 1956)
 - choroba nazywana jest dekstrynozą graniczną, chorobą Cori lub chorobą Forbesa.
- 1964 - **Van Creveld** i Huijng wykazali deficyt aktywności enzymu odgałęziającego (*debranching enzyme*) u pacjentów opisanych w 1928r. przez S van Crevelda.
 - u obojga pacjentów (kobieta i mężczyzna) obserwowano poprawę stanu klinicznego ze zmniejszeniem powiększenia wątroby po okresie dojrzewania
 - oboje zostali rodzicami zdrowych dzieci,
 - u obojga ustąpiła tendencja do hipoglikemii po przedłużonym głodzeniu,
 - u jednego z nich stwierdzono gromadzenie glikogenu w mięśniach oraz zdolność przetwarzania galaktozy do glukozy

Glikogenozy – rys historyczny

- Lata 50-60-te - obserwacja dużej grupy pacjentów nieodpowiadających opisanym wcześniej typom:
 - hepatomegalia, łagodna hipoglikemia, wyraźne spichrzanie glikogenu w wątrobie.
- 1959 - **Hers** opis trzech pacjentów z prawidłową aktywnością glukozy-6-fosfatazy, *debranching enzyme* i z obniżoną aktywnością fosforylasy w tkance wątrobowej
 - Zaburzenie to zostało sklasyfikowane przez Stetten i Stetten jako glikogenoza typu VI
- 1966-1967 - **Hug i wsp oraz Huijng**: opisy pacjentów z glikogenozą wątrobową z nieprawidłowym systemem aktywacji fosforylasy w wątrobie i leukocytach
- **Huijng i Fernandes** – opis pacjentów z glikogenozą wątrobową sprzężoną z chromosomem X z deficytem kinazy fosforylasy b w leukocytach i erytrocytach.
 - początkowa nazwa glikogenoza typu VIa
 - McKusick w OMIM: wątrobowy deficyt kinazy fosforylasy sprzężony z chromosomem X jako GSD typu VIII
 - Wg Hug:
 - deficyt kinazy fosforylasy o dziedziczeniu nie związanym z chromosomem X – GSD typu IX
 - postać z deficytem fosforylasy w mózgu jako typ VIII
- Obecnie glikogenoza typu IX to postaci dziedziczące się w sposób X-linked i AR - ich właściwa identyfikacja umożliwia udzielenie odpowiedniej porady genetycznej rodzinie pacjenta.

Glikogenoza	Defekt enzymatyczny	Manifestacja mięśniowa (gł.)	Manifestacja wątrobowa (gł.)	Inne (gł.)
0	Syntetaza glikogenu		+	
Ia (von Gierke) Ib	Glukoza-6-fosfataza Translokaza glukoza-6-fosforanu		+	Nerki Ib - neutropenia
II (Pompe)	Kwaśna maltaza (alfa-glukozydaza)	+		serce
III (Cori/Forbes)	Debrancher	+	+	serce
IV (Andersen)	Brancher	+	+	mózg
V (Mc Ardle)	Miofosforylaza	+		
VI (Hers)	Fosforylaza glikogenu		+	
VII (Tarui)	Fosfofruktokinaza	+		
IX	Kinaza fosforylasy glikogenu	+	+	
X	Mutaza fosfoglicerynowa	+		
XI (Fanconi-Bickel)	GLUT-2		+	nerki
XI	Dehydrogenaza mleczanowa A	+		
XII	Aldolaza A	+		Hemoliza
XIII	Beta-enolaza	+		
XIV	fosfoglukomutaza	+	+	Komórki krwi

Glikogenozy

- dominująca manifestacja

Wątrobowa:

- GSD 0
- GSD I
- GSD IV
- GSD III
- GSD VI i IX
- GSD XI

Mięśniowa:

- GSD II
- GSD V
- GSD III
- GSD IX
- GSD VII

- GSD III, IX – obraz kliniczny zależny od wieku pacjenta

The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2014 > Glycogen Storage Diseases

David Valle, MD, Arthur L. Beaudet, MD, Bert Vogelstein, MD, Kenneth W. Kinzler, Ph.D., Stylianos E. Antonarakis, MD, D.Sc., Andrea Ballabio, MD, K. Michael Gibson, Ph.D., FACMG, Grant Mitchell, MD+
Table 71-1: Distribution of Various Types of Glycogenoses

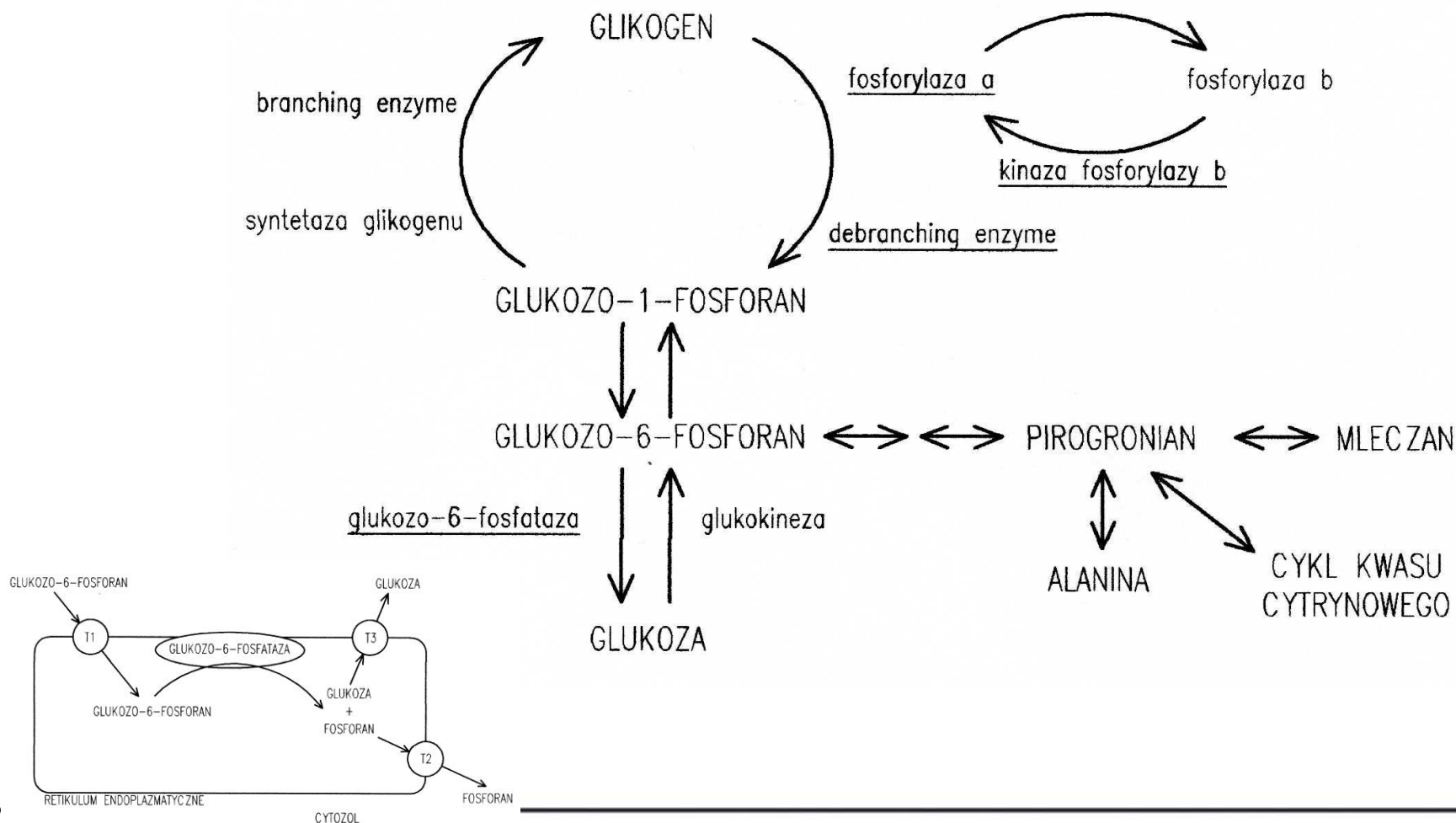
Number of Patients				
Type	Enzyme	Group 1 [*]	Group 2 [†]	% of Total
Liver glycogenoses				
Type I (Ib)	Glucose 6-phosphatase system	151 (15)	203 (33)	24.6
Type III	Glycogen debrancher enzyme	139	209	24.2
Type IV	Branching enzyme	7	40	3.3
Type VI & IX	Liver phosphorylase & phosphorylase kinase	256	176	30.0
Muscle glycogenoses				
Type II	Lysosomal α -1,4-glucosidase	104	116	15.3
Type V	Muscle phosphorylase	15	19	2.4
Type VII	Phosphofructokinase	0	3	0.2
Totals		672	766	100

^{*} Combined European data from laboratories of Drs. Hers, Van Hoot, de Bary, and Fernandes.¹⁶¹

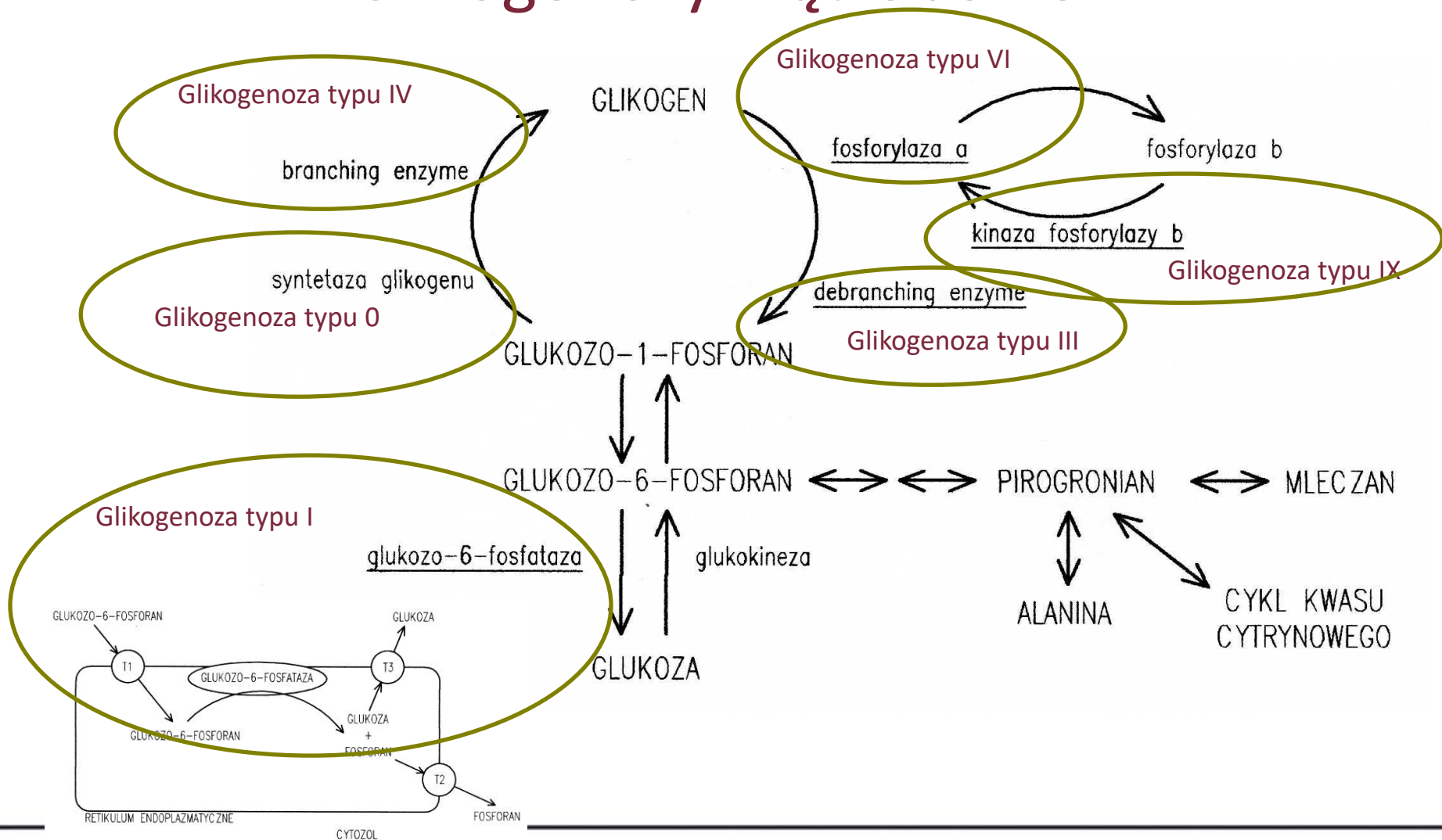
[†] Combined U.S. data from laboratories of Drs. Barbara Brown and Y.-T. Chen.⁴⁴⁸

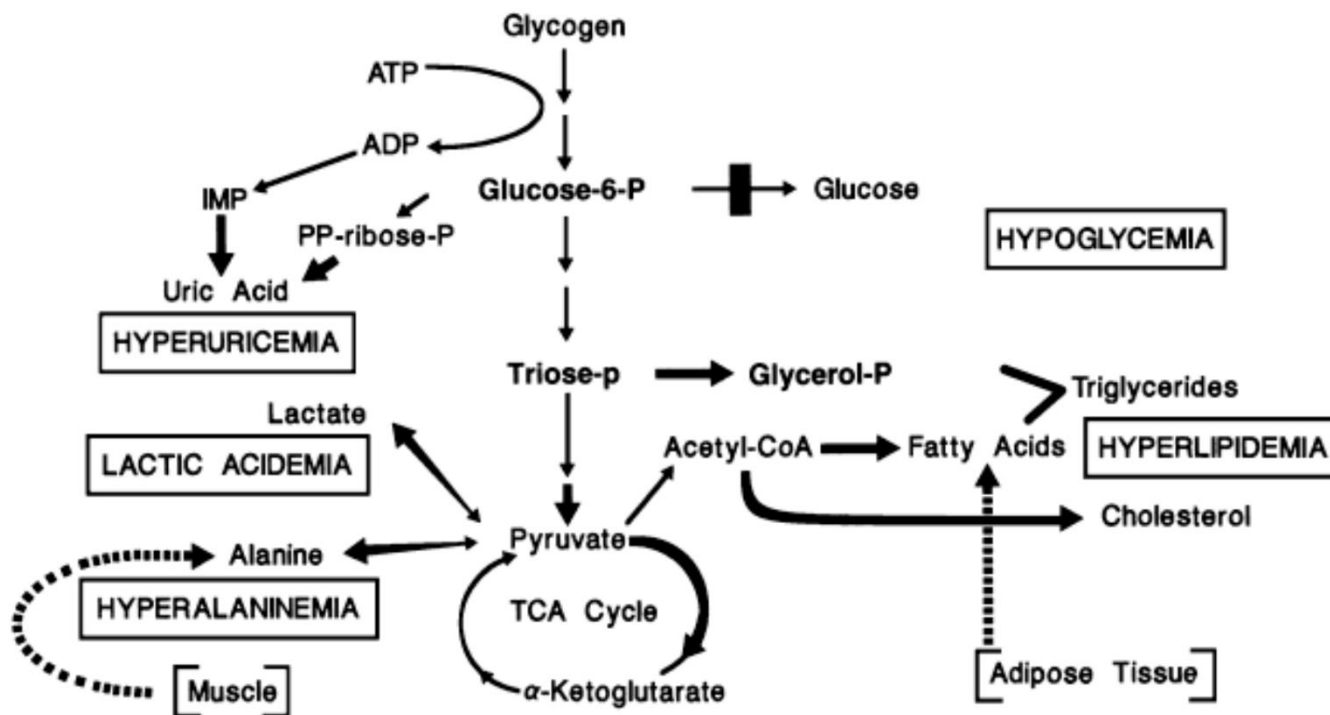
Date of download: 06/28/17 from OMMBID: ommbid.mhmedical.com, Copyright© McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Glikogenozy wątrobowe



Glikogenozy wątrobowe





Metabolic consequences of the type I glycogen storage disease. Acetyl-CoA = acetyl coenzyme A; IMP = inosine-5'-monophosphate; TCA = tricarboxylic acid.

Glikogenoza typu Ia i Ib

GSD typu Ia: deficyt glukozy-6-fosfatazy (gen *G6PC*)

GSD typu Ib: deficyt translokazy glukozy-6-fosforanu (gen *SLC37A4*)

- ujawnienie – wiek niemowlęcy
- GSD typu Ia i Ib:
 - duży brzuszec, hepatomegalia (ew. nefromegalia)
 - pogorszenie wzrastania, otyłość, „twarz lalki”
 - rozwój psychoruchowy prawidłowy
 - hipoglikemia
 - najczęściej bezobjawowa ok. (1-2) 3 godz. po posiłku
 - z kwasicą mleczanową
 - hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
 - hiperurikemia
- GSD typu Ib:
 - częste infekcje o ciężkim przebiegu, ropnie skóry i śluzówek, biegunka
 - ciężka neutropenia (<500 neutrofili w 1 mm³)



Glikogenoza typu Ia i Ib

Potwierdzenie rozpoznania:

- wykrycie braku aktywności glukozy-6-fosfatazy w biopsji wątroby:
 - świeżym i mrożonym - typ Ia
 - świeżym przy prawidłowej aktywności w mrożonym - typ Ib
- badania molekularne

Pomocne:

- glukoza, cholesterol, triglicerydy, kwas mlekowy (gazometria), kwas moczowy
- biopsja wątroby :
 - stłuszczenie
 - złogi PAS +

Przy podejrzeniu glikogenozy nie wykonywać biopsji wątroby w ośrodku nie mogącym wykonać badań enzymatycznych !

Glikogenoza typu Ia i Ib

Potwierdzenie rozpoznania:

- wykrycie braku aktywności enzymów
 - świeżym i mrożonym
 - świeżym przy 37°C
- badania molekularne

Badania molekularne!

Pomocne:

- glukoza, cholesterol, triglicerydy, kwas mlekowy (gazometria), kwas moczowy
- biopsja wątroby :
 - stłuszczenie
 - złogi PAS +

Przy podejrzeniu glikogenozy nie wykonywać biopsji wątroby w ośrodku nie mogącym wykonać badań enzymatycznych !

Glikogenoza typu Ia i Ib

Powikłania odległe:

- niedobór wzrostu
- gruczolaki wątroby
- hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
- hiperurikemia - dna moczanova, kamica układu moczowego
- mikroalbuminuria, niewydolność nerek, tubulopatia
- anemia
- zaburzenia hormonalne
- zgon w przebiegu hipoglikemii
- zgon w przebiegu posocznicy (typ Ib)

GSD typu Ia

Pacjent A:

- 7 lat
- 39 lat



Pacjent B:

- 10 lat
- 33 lata



GSD typu Ia – obaj pacjenci:

Dzieciństwo:

- Niedostatecznie leczeni
- Przeżyli

Dorosłość:

- Mniejsze powiększenie brzucha
- Poprawa hipoglikemii
- Niedobór wzrostu
- Dna
- Gruczolaki wątroby
- Postępująca choroba nerek

Growth and development in two patients with type Ia glycogen storage disease. A, Patient (at age 7 years) originally described in a previous edition of this chapter; the patient is now 39 years old. B, Another type Ia patient at age 10 years, and follow up at age 33 years. Both patients survive despite their disease not being adequately treated. Note that the abdomen is less protuberant with age. Hypoglycemia also improves with age. In adulthood, however, both patients continue to be short, and both have gout, multiple liver adenomas, and a progressive renal disease.

Source: Glycogen Storage Diseases, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*

Citation: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*; 2014 Available at: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62672129> Accessed: June 28, 2017

Copyright © 2017 McGraw-Hill Education. All rights reserved

Glikogenoza typu III, VI, IX

GSD typu III: deficyt amylo-1,6glukozydazy – *debranching enzyme* (gen *AGL*)

GSD typu VI: deficyt fosforylasy glikogenu (gen *PYGL*)

GSD typu IX: deficyt kinazy fosforylasy b (geny: *PHKA2/X-linked*/, *PHKB*, *PHKG2*)

- Ujawnienie - wiek najczęściej przedszkolny
- GSD typu III, VI, IX:
 - powiększenie wątroby mniej nasilone niż w typie I
 - rozwój psychoruchowy prawidłowy
 - hipertransaminazemia (znaczna w typie III)
 - hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia (najczęściej łagodne, zmienne)
 - hipoglikemia po dłuższym czasie głodzenia niż w typie I:
 - 6-8 godzin w typie III; kilkanaście godzin w typie VI i IX
- GSD typu III - podtyp mięśniowo-wątrobowy:
 - osłabienie siły mięśniowej
 - kardiomiopatia
 - podwyższenie aktywności CPK

Glikogenoza typu III, VI, IX

Powikłania odległe:

- postępujące włóknienie wątroby
- rozwój objawów mięśniowych
- hiperlipidemia
- marskość wątroby, HCC (GSD IX)

Glikogenoza typu III, VI, IX

- Potwierdzenie:
 - wykrycie braku aktywności enzymu w:
 - leukocytach/erytrocytach (GSD typu III, VI, IX)
 - biopsji wątroby
 - badania molekularne
- Pomocne:
 - gromadzenie glikogenu w erytrocytach (GSD typu III)
 - biopsja wątroby
 - stłuszczenie, złogi PAS (+)
 - włóknienie (GSD typu III)
 - test obciążenia dożylnego glukozą, test z glukagonem
 - wydalenie oligosacharydów w moczu

Glikogenoza typu III, VI, IX

- Potwierdzenie:

- wykrycie braku aktywności:
 - leukocytach
 - biopsie wątroby
- badania molekularne

Badania molekularne!

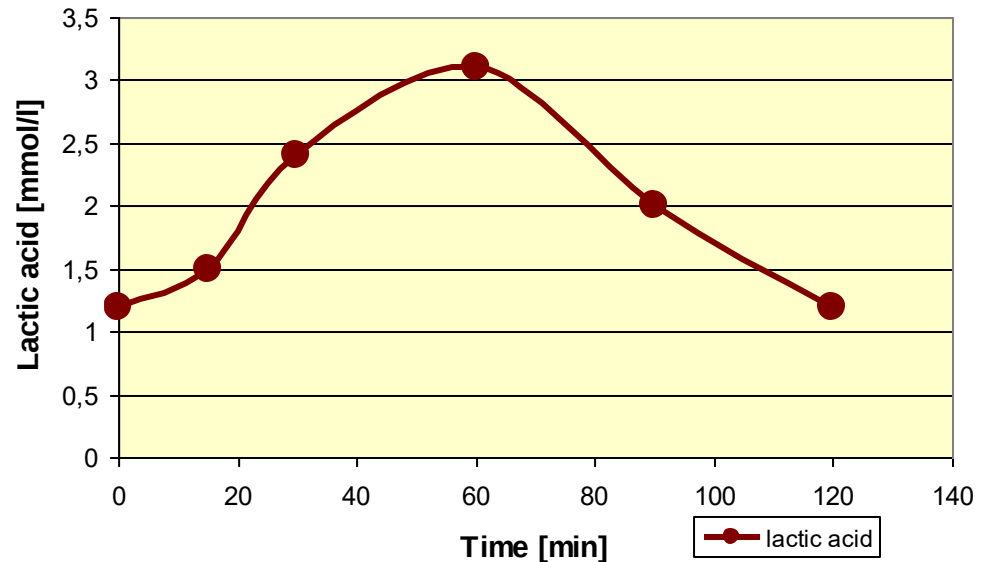
- Pomocne:

- gromadzenie glikogenu w erytrocytach (GSD typu III)
- biopsat wątroby
 - stłuszczenie, złogi PAS (+)
 - włóknienie (GSD typu III)
- test obciążenia dożylnego glukozą, test z glukagonem
- wydalenie oligosacharydów w moczu

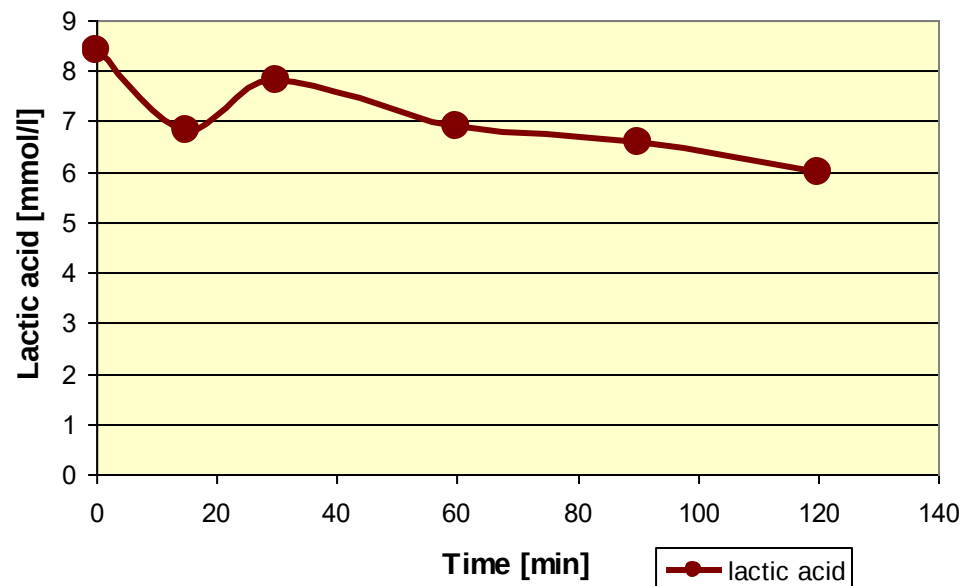
VGTT

- Podejrzenie glikogenozy typu III, VI lub IX może być wysunięte na podstawie testu dożylnego obciążenia glukozą przeprowadzonego u pacjenta z powiększeniem wątroby i tendencją do obniżenia glikemii na czczo po przedłużonym głodzeniu.
- Nadmierny wzrost mleczanów po infuzji glukozy jest czynnikiem różnicującym te postaci od GSD typu I.

GLT - lactic acid in GSD III, VI and IX patients



GLT - lactic acid in GSD I patients



Glikogenoza typu III, VI, IX - trudności diagnostyczne

- Badania enzymatyczne nie różnicują podtypów GSD typu III ani IX.
- Aktywność kinazy kreatynowej (CPK, CK)
 - wiarygodny wskaźnik laboratoryjny zajęcia mięśni
 - prawidłowa aktywność nie wyklucza mięśniowego deficytu enzymatycznego.
- GSD typu IIIa ujawnienie się nasilonych objawów (kardio-)miopatycznych może być po długim okresie utajenia.



GSD typu IIIa

Jako dziecko:

- hepatomegalia,
- Hipoglikemia
- niedobór wzrostu

Po okresie dojrzewania:

- bez hepatomegalii
- wzrost ostateczny prawidłowy

W wieku 44 lat:

- zanik mięśni dystalnych części kończyn dolnych i dłoni

W wieku 53lat:

- nasilona atrofia mięśni

Progressive myopathy in a patient with type IIIa glycogen storage disease. The patient has a debrancher deficiency in both liver and muscle (subtype IIIa). As a child, he had hepatomegaly, hypoglycemia, and growth retardation. After puberty, he no longer had hepatomegaly, and his final height is normal. Note the muscle wasting in the lower legs and both hands at age 44 years (left panel); this progressed to a pronounced muscle atrophy at age 53 years (two right panels).

Source: Glycogen Storage Diseases, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*

Citation: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*; 2014 Available at: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62672129> Accessed: June 28, 2017

Copyright © 2017 McGraw-Hill Education. All rights reserved

Glikogenoza typu III, VI, IX - trudności diagnostyczne

- Deficyt kinazy fosforylazy → wtórny brak aktywności enzymu fosforylującego (aktywność oznaczona *in vitro* jest prawidłowa)
→ konieczne oznaczenie aktywności obu enzymów: fosforylazy i kinazy fosforylazy.
- Niska aktywność fosforylazy lub kinazy fosforylazy w elementach morfotycznych krwi (leukocyty, erytrocyty) potwierdza rozpoznanie
- Prawidłowa aktywność kinazy fosforylazy w elementach morfotycznych krwi – nie wyklucza (liczne izoenzymy kinazy fosforylazy b) → badanie enzymatyczne bioptatu wątroby.
- Złoty środek – badania molekularne.

The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 2014 > Glycogen Storage Diseases

David Valle, MD, Arthur L. Beaudet, MD, Bert Vogelstein, MD, Kenneth W. Kinzler, Ph.D., Stylianos E. Antonarakis, MD, D.Sc., Andrea Ballabio, MD, K. Michael Gibson, Ph.D., FACMG, Grant Mitchell, MD+
Table 71-2: Glycogen Storage Disease Caused by Phosphorylase Kinase Deficiency (Type IX Glycogen Storage Disease)

Subtype	Species	Affected Tissues	Inheritance	Mutant Gene/Subunit
IXa-1	Human	Liver, blood cells	X chromosomal	PHKA2/ α_L
IXa-2	Human	Liver (in blood cells, normal or high)	X chromosomal	PHKA2/ α_L
IXb	Human	Liver, blood cells, muscle	autosomal	PHKB/ β
IXc	Human	Liver, blood cells	autosomal	PHKG2/ γ_{TL}
IXd	Human	Muscle	X chromosomal	PHKA1/ α_M
IXe	Human	Muscle	autosomal	?
IXf	Human	Heart	autosomal?	?
	H-Mouse [*]	Muscle	X chromosomal	PHKA1/ α_M
	gpd-Rat [†]	Liver	autosomal	PHKG2/ γ_{TL}

SOURCE: Courtesy of Dr. Manfred W. Kilian, Ruhr-Universität, Bochum, Germany

^{*} Resembles human IXd.

[†] Resembles human IXc.

Date of download: 06/28/17 from OMIM: omimbid.mhmedical.com, Copyright© McGraw-Hill Education. All rights reserved.

The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease

David Valle, MD, Arthur L. Beaudet, MD, Bert Vogelstein, MD, Kenneth W. Kinzler, Ph.D., Stylianos E. Antonarakis, MD, D
Table 71-2: Glycogen Storage Diseases

Subtype	Species	Tissues	Inheritance	Enzyme Defect
0Kα-1	Human	Liver, blood cells	X chromosomal	PHKA2/α _L
0Kα-2	Human	Liver (in blood cells, normal or high)	X chromosomal	PHKA2/α _L
0Kb	Human	Liver, blood cells, muscle	autosomal	PHKB/β
0Kc	Human	Liver, blood cells	autosomal	PHKG2/γ _{TL}
0Kd	Human	Muscle	X chromosomal	PHKA1/α _M
0Ke	Human	Muscle	autosomal	?
0Kf	Human	Heart	autosomal?	?
	H-Mouse [*]	Muscle	X chromosomal	PHKA1/α _M
	gpc-Rat [†]	Liver	autosomal	PHKG2/γ _{TL}

SOURCE: Courtesy of Dr. Manfred W. Kiliman, Ruhr-Universität Bochum, Germany

^{*} Resembles

[†] Resembles

Date of downl

© McGraw-Hill Education. All rights reserved

Postać wątrobowa

Postać
wątrobowo-mięśniowa

Postać wątrobowa
(ew. marskość)

Postać mięśniowa
(bez CMP)

Glikogenoza typu IV

Deficyt amylo-1,4-1,6-transglukozydazy – *branching enzyme*

Dziedziczenie AR, gen *GBE1*

- **Postać „klasyczna”**
 - wiek wczesnoniemowlęcy
 - szybko postępująca niewydolność wątroby (nasilone włóknienie i marskość),
 - zgon przed 3rż
 - rozwój psychiczny prawidłowy
- **Postać łagodna/ postać nerwowo-mięśniowa**
 - wiek późnoniemowlęcy/wczesnodziecięcy- dorośli
 - przypadkowe stwierdzenie powiększenia wątroby lub hipertransaminazemii
 - indywidualna progresja, zagrożenie gwałtowną dekompensacją,
 - objawy porfiriopodobne
 - rozwój psychoruchowy dobry

Glikogenoza typu IV

Potwierdzenie rozpoznania:

- enzymatyczne w leukocytach lub erytrocytach, fibroblastach, bioptacie wątroby
- molekularne (próba oceny rokowania)
- pomocne:
 - badanie USG lub CT wątroby (struktura niejednorodna, guzkowa)
 - wydalenie oligosacharydów w moczu
 - biopsja wątroby (włóknienie, spichrzanie glikogenu nie poddającego się w pełni trawieniu diastazą)

Glikogenoza typu IV

Potwierdzenie rozpoznania:

- enzymatyczne w leukocytach
- molekularne (próba)
- pomocne:
 - badanie USG
 - wydalenie olig
 - biopsja wątroby
 - pełni trawieniu

Badania molekularne!

...nie glikogenu nie poddającego się w

Glikogenoza typu 0

Deficyt syntazy glikogenu (gen GYS2), dziedziczenie AR

- ujawnienie: wiek niemowlęcy–wczesne dzieciństwo
 - Nawracająca hipoglikemia ketotyczna
 - Hipermlęczanemia po posiłku węglowodanowym
 - Bez powiększenia wątroby
- Potwierdzenie:
 - wykrycie braku aktywności enzymu w bioptacie wątroby
 - badania molekularne
- Pomocne:
 - Brak gromadzenia glikogenu w bioptacie wątroby (obniżenie zawartości glikogenu!)
 - test obciążenia dożylnego glukozą (hipermlęczanemia po podaniu glukozy)

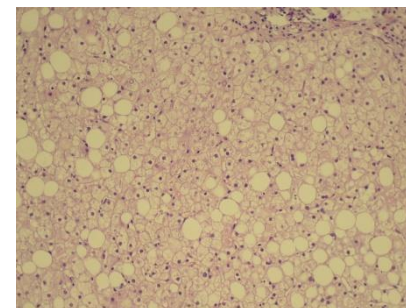
Biopsja wątroby?

„Nonetheless, so far as is known, the light and electron microscopic appearance of most nonlysosomal glycogenoses is similar”

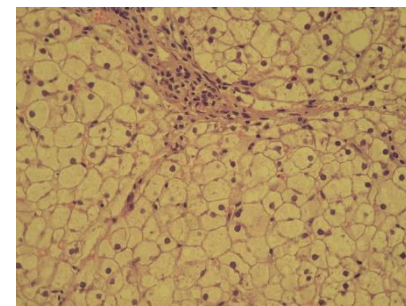
[za Mc Adams et al. 1974]

K.E.Bove *The liver in Metabolic Disease*

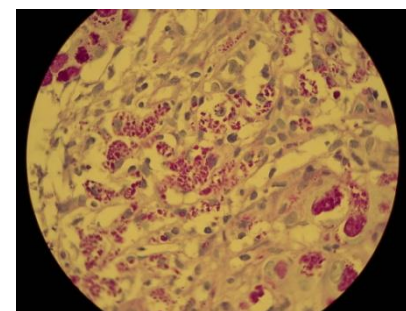
w P.Russo et al. (eds.) *Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 2014



Glikogenoza typu I



Glikogenoza typu VI

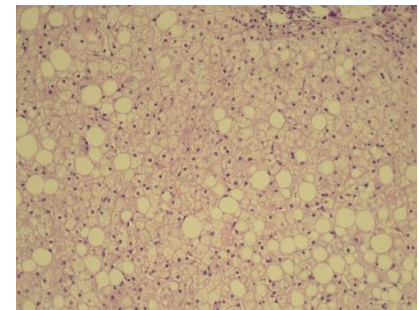


Glikogenoza typu IV

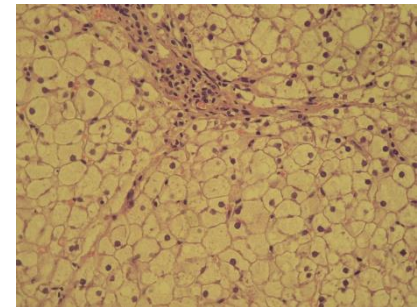
Zdjęcia preparatów mikroskopowych z archiwum Zakładu Anatomopatologii IPCZD

Biopsja wątroby?

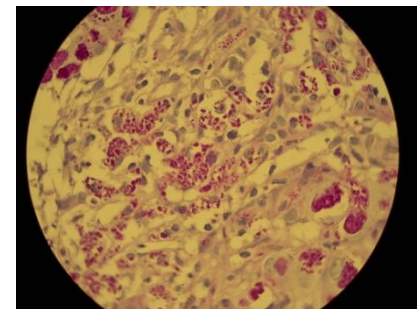
- Duże, rozdęte hepatocyty z rozjaśnieniem cytoplazmy - gromadzenie glikogenu (z wyj GSD typu II i IV)
- PAS (+) złogi
- Stłuszczenie drobnopęcherzykowe (GSD typu I)
- Stłuszczenie wielkopęcherzykowe i glikogen w jądrach (GSD typu I i III, mniejsze w typu IV i IX, nieobecne w typie II)
- Włóknienie – łagodne, postępujące (GSD typu III), raczej nieobecne (GSD typu VI/IX), zwykle nieobecne (GSD typu I); postępujące do marskości (typowe dla GSD typu IV)
- Złogi PAS (+), diastazo odporne (amylopektyna w GSD typu IV)



Glikogenoza typu I



Glikogenoza typu VI

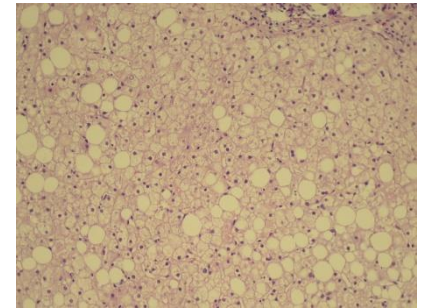


Glikogenoza typu IV

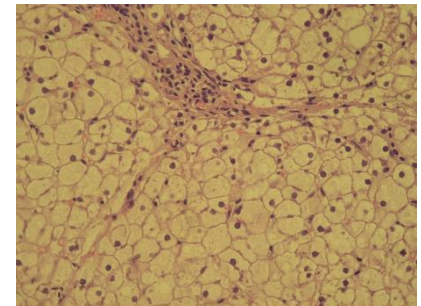
Zdjęcia preparatów mikroskopowych z archiwum Zakładu Anatomopatologii IPCZD

Biopsja wątroby?

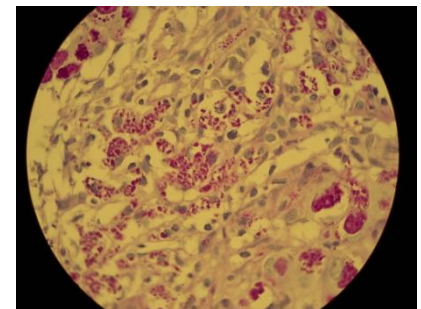
- Dodatkowe barwienia (PAS - badanie jakościowe)
- Zabezpieczenie materiału do badań ilościowych glikogenu
- Zabezpieczenie materiału do badań enzymatycznych
 - przy podejrzeniu GSD typu I – badania enzymatyczne w tkance świeżej i zamrożonej



Glikogenoza typu I



Glikogenoza typu VI



Glikogenoza typu IV

Zdjęcia preparatów mikroskopowych z archiwum Zakładu Anatomopatologii IPCZD

Glikogenoza typu V

Deficyt mięśniowej fosforylazy

Gen *PYGM* (11q13)

Dziedziczenie: AR , AD, pseudodominujące

Liczne mutacje, najczęstsze:

- R49X (nonsensowna, Arginina → stop kodon) – pochodz.kaukaskiego
- Delecja (708/709) pojedynczego kodonu w exonie 17 – Japończycy

Bez korelacji genotyp-fenotyp

Częstość: 1:100 000

Częściej ♂ niż ♀

Ujawnienie objawów u nosicieli (heterozygot)

Przewidywana długość życia – bez wpływu

Glikogenoza typu V

- Ujawnienie: wiek młodzi dorośli (2-3 dekada życia)
 - nietolerancja wysiłku
 - skurcze mięśniowe
 - rabdomioliza powysiłkowa
 - niewydolność nerek w przebiegu mioglobinurii
 - czasem: osłabienie mięśniowe w dzieciństwie
 - zaniki mięśniowe (z wiekiem, ok. 25% pacjentów)
 - opóźnienie psychoruchowe
 - rzadko: objawy późne (74rż), noworodki
- Badania biochemiczne:
 - podwyższona aktywność CPK (narastająca przy wysiłku)
 - Amoniak, kwas moczowy, hipoksantyna – narastanie stężenia przy wysiłku

Glikogenoza typu V

Fosforylaza: liczne tkankowo-specyficzne izoenzymy
mięśnie, wątroba, mózg – różne geny

Miofosforylaza:

- jedyny izoenzym obecny w mięśniach,
- 50% enzymu w sercu,
- 20-30% w mózgu
- 0% w wątrobie

Aktywność enzymu: skrajnie niska lub niewykrywalna w mięśniu

Hist-pat: gromadzenie glikogenu (prawidłowa struktura), trawiony przez diastazę

Glikogenoza typu V

- Objawy prowokowane przez:
 - krótkotrwały, intensywny wysiłek (podniesienie ciężaru)
 - wysiłek mniej intensywny, ale przedłużony (wchodzenie po schodach)
- Dobrze tolerowane:
 - chodzenie po poziomie

Second wind phenomenon

zwolnienie lub krótkotrwała przerwa po pierwszym wystąpieniu bólu mięśni umożliwia dalsze kontynuowanie wysiłku

Glikogenoza typu V

- Test ischemiczny – zaniechano
- Obecnie – „non-ischemic forearm exercise test”
 - 100% czułości
 - Wysięk → ↑amoniaku, kwasu moczowego
mleczan bz
- Spektroskopia MR – ocena postępu miopatii

Glikogenozy – terapia

- Postępowanie terapeutyczne/dietetyczne - częste (w ciągu dnia i nocy) bogate w węglowodany posiłki.
- 1974 - Greene i wsp. wprowadzili (opublikowali w 1976r) stałe nocne wlewy dożołądkowe z regularnym dopajaniem polimerami glukozy w ciągu dnia.
- 1983 - Chen i wsp. wprowadzili (opublikowali w 1984 r) surową skrobię (głównie kukurydzianą) jako źródło powoli uwalnianej w przewodzie pokarmowym glukozy.
- ...
- Przeszczepy hepatocytów.
- Inne przemysłowo uzyskiwane źródła jeszcze dłużej uwalniające glukozę.
- ...
- Terapia genowa – nadal w sferze badań.

Glikogenoza typu Ia i Ib - leczenie zachowawcze

1. Dietetyczne (pod opieką dietetyka!)

- Leczenie dietetyczne ma na celu zapobieganie incydom hipoglikemii i poprzez to zaburzeniom metabolicznym (ustąpienie kwasicy, hiperlipidemii, hiperurikemii). Utrzymanie normoglikemii zmniejsza częstość występowania chorób będących powikłaniami choroby podstawowej, jak również zmniejsza śmiertelność w grupie tych chorych.
- zapewnienie stałej podaży glukozy drogą pokarmową
 - stałe dożołądkowe wlewy glukozy lub jej polimerów (maltodekstryny)
 - nocne wlewy jw. + częste posiłki (co 2 godziny) w ciągu dnia
 - częste posiłki w ciągu doby
 - regularne posiłki w ciągu doby (co 3-4godziny) + dodatek maltodekstryny do każdego posiłku (Fantomalt, surowa skrobia kukurydziana)
 - regularne posiłki w ciągu dnia (jw.), podaż maltodekstryny w ciągu całej doby
- dieta z ograniczeniem tłuszczów, fruktozy i laktozy

Glikogenoza typu Ia i Ib - leczenie zachowawcze

2. farmakologiczne

- z indywidualnych wskazań:
 - ACE inhibitory, allopurinol, krwiotwórcze, leki hipolipemizujące, preparaty wapnia, cytrynian potasu
- w typie Ib:
 - **GCSF**
 - przeciwniekcyjne, antybiotykoterapia okresowa/przewlekła
 - modyfikacja szczepień
 - **empagliflozyna**

3. terapia genowa

Glikogenoza typu Ia i Ib

- leczenie operacyjne

- gastrostomia (stałe wlewy dożołądkowe, karmienia)
- shunt żyła główna dolna - żyły wątrobowe (zaniechano)
- transplantacja wątroby lub hepatocytów (wskazania indywidualne)
- transplantacja nerek



Glikogenoza typu Ia i Ib

- kontrola glikemii

- Nieuniknione jest sporadyczne wystąpienie hipoglikemii.
- Zarówno pacjenci jak i rodzice powinni umieć rozpoznać objawy prodromalne hipoglikemii
 - szybkie podanie roztworu łatwo wchłanialnych węglowodanów
 - niezwłocznie po poprawie stanu → podanie polimerów glukozy bądź posiłku zawierającego produkty skrobiowe.
- Paski do glukometrów nie są refundowane! (niestety)

Glikogenoza typu Ia i Ib

- postępowanie interwencyjne

- Podczas infekcji niezbędne utrzymanie regularnego podawania posiłków. Często konieczne zmiany w schemacie karmień z zastąpieniem posiłków przez podaż płynów – roztworów polimerów glukozy, doustnie lub przez sondę dożołądkową.
- W przypadku braku tolerancji podaży enteralnej lub braku współpracy dziecka konieczna jest hospitalizacja celem dożylnego podażu glukozy i leczenia.
- **Glukozę podaje się w stałym wlewie dożylnym w dawce 0,3-0,5 g/kg m.c./godz.** (korzystnie - pod kontrolą glikemii 80-90mg/dl) do czasu wprowadzenia (spożycia) ponownie posiłków lub polimerów glukozy. Stężenie glukozy we wlewie zależne jest od rodzaju uzyskanego dostępu dożylnego oraz zalecanej podaży płynów (dla wejścia obwodowego – optymalnie 10% glukoza).
- Modyfikacja podaży/diety może być również konieczna w przypadku występowania u pacjentów z GSD typu Ib zmian zapalnych w obrębie zarówno jamy ustnej, jak i jelit.

Glikogenoza

- postępowanie prewencyjne

- Leczenie chirurgiczne lub in. wstrzymanie podaży enteralnej
 - optymalnie planowe, po wstępnej ocenie biochemicznej oraz po uzyskaniu dobrej kontroli metabolicznej
 - podczas zabiegu oraz w okresie okołoperacyjnym (od ostatniego posiłku przed zabiegiem do wprowadzenia ponownie posiłków lub polimerów glukozy po zabiegu) pacjenci z GSD typu I powinni otrzymywać stały dożylny wlew glukozy celem utrzymania glikemii w zakresach wartości prawidłowych
 - Przeciwwskazane jest podawanie płynów bezglukozowych zawierających mlecza (np. płyn Ringera).

RESEARCH

Open Access

Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib

Sarah C. Grünert^{1*}, Roland Elling¹, Bärbel Maag¹, Saskia B. Wortmann^{2,3}, Terry G. J. Derks⁴, Luciana Hannibal⁵, Anke Schumann¹, Stefanie Rosenbaum-Fabian¹ and Ute Spiekeroetter¹

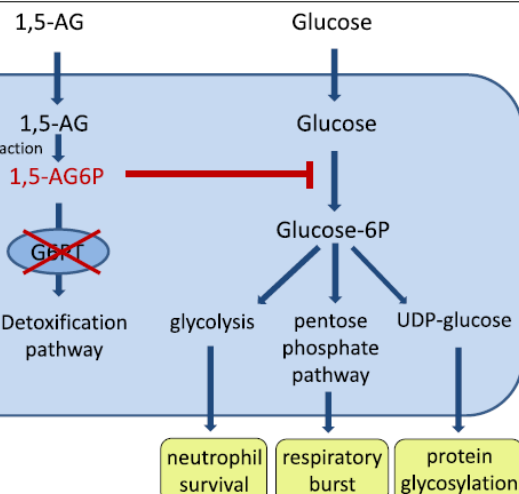
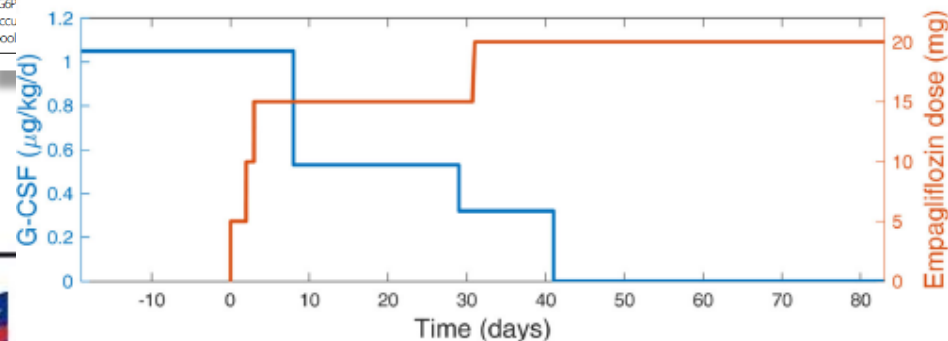


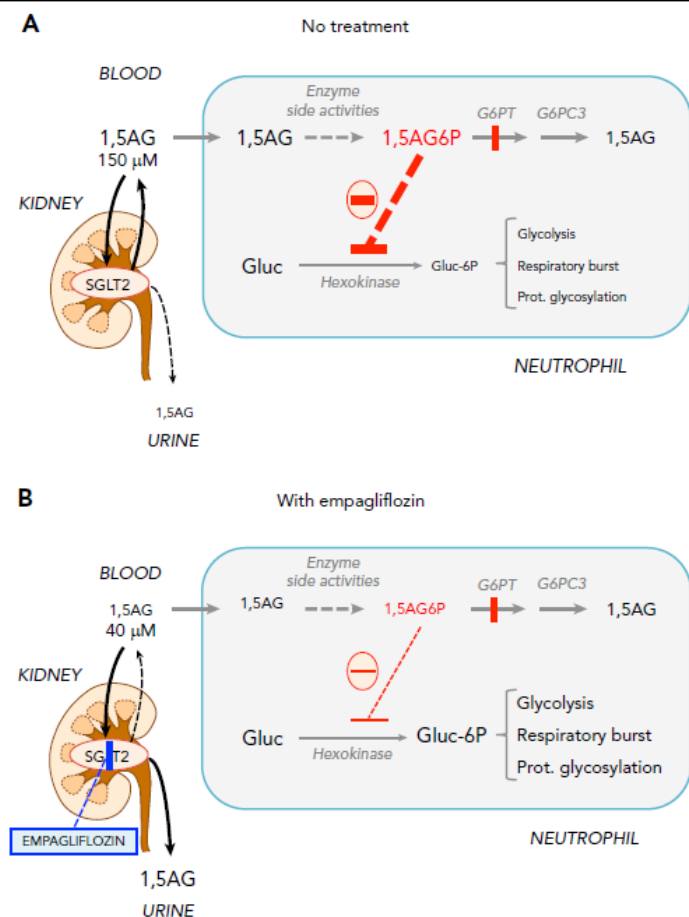
Fig. 1 Mechanism of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. 1,5-anhydroglucitol, a non-degradable glucose analogue, is phosphorylated to 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate. This metabolite is usually detoxified by transport to the endoplasmic reticulum by the glucose-6-phosphate transporter (G6PT) into the ER.



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor

Saskia B. Wortmann,^{1,3,*} Johan L. K. Van Hove,^{4,5,*} Terry G. J. Derks,^{6,*} Nathalie Chevalier,⁷ Vijaya Knight,⁸ Andreas Koller,⁹ Esme Oussoren,¹⁰ Johannes A. Mayr,¹ Francjan J. van Spronsen,⁶ Florian B. Lagler,^{1,11} Sommer Gaughan,⁴ Emile Van Schaftingen,^{7,12} and Maria Veiga-da-Cunha^{7,12}



Glikogenoza typu III, VI, IX

Cele leczenia :

- utrzymanie normoglikemii, unikanie ketogenezy i kwasicy metabolicznej

Leczenie zachowawcze:

- dietetyczne
 - dieta bogatobiałkowa - regularne posiłki w ciągu dnia
 - celem skrócenia przerwy nocnej:
 - posiłek nocny
 - późna kolacja
 - niekiedy podaż surowej skrobi kukurydzianej, maltodekstryny
 - opieka dietetyka
- Stały dożylny wlew glukozy przy braku podaży enteralnej.
- Nadmierna podaż glukozy prowadzi do kwasicy metabolicznej!

Glikogenoza typu III, VI i IX

- leczenie dietetyczne

- Ograniczona możliwość uwalniania glukozy z bocznych łańcuchów w odpowiedzi na głódzenie - możliwe uzyskiwanie glukozy z glukoneogenezy i ketonów ze zwiększonej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.
- Postępowanie dietetyczne jest mniej intensywne i restrykcyjne niż w GSD typu I. Galaktoza i fruktoza ulegają prawidłowej przemianie do glukozy.
- Zalecane są regularne, bogate w białko karmienia/posiłki w ciągu dnia z dodatkowym posiłkiem późnowieczornym (ew. nocnym).
- W przypadku występowania tendencji do hipoglikemii regularne posiłki z dodatkiem surowej skrobi kukurydzianej.

Glikogenoza typu III, VI i IX - leczenie dietetyczne

- Pacjenci dorośli muszą pamiętać, że alkohol jest silnym inhibitorem glukoneogenezy i nawet w niewielkich ilościach może zmniejszać syntezę glukozy – wskazane jest zatem jego unikanie, bądź spożywanie wraz z posiłkami będącymi dostatecznie zabezpieczającym źródłem glukozy.

Glikogenoza typu IV

Leczenie zachowawcze:

- farmakologiczne – objawowe (antyoksydanty, witaminy A, D, E, K)
- dietetyczne (dieta bogatobiałkowa, uboga w węglowodany proste, unikanie przedłużonego głodzenia)

Leczenie operacyjne

- postać z szybko postępującą marskością - transplantacja wątroby
- postać łagodna - ?

Glikogenoza typu 0

- Cele leczenia - utrzymanie normoglikemii, unikanie ketogenezy:
- Leczenie zachowawcze - dietetyczne
 - dieta bogatobiałkowa - regularne posiłki w ciągu dnia
 - skrócenie przerwy nocnej (posiłek nocny, późna kolacja, surowa skrobia kukurydziana)
 - opieka dietetyka

Glikogenoza typu V

- Bez leczenia przyczynowego
- Postępowanie zachowawcze
 - ćwiczenia aerobowe
 - spożycie węglowodanów na krótko (5min) przed wysiłkiem
 - dieta bogatobiałkowa (25-30% energii z białka)
 - bez leczenia farmakologicznego, podaż kreatyny, wit.B6
- Unikanie aktywności fizycznej poza możliwościami uzyskania pomocy
- Dializoterapia
- Przeszczep nerki

Glikogenozy (wątrobowe) a ciąża...

Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study.

Sechi A¹, Deroma L, Lapolla A, Paci S, Melis D, Burlina A, Carubbi F, Rigoldi M, Di Rocco M.

BACKGROUND:

- Life expectancy of patients with glycogen storage disease (GSD) type I has improved considerably, opening new problems correlated with adult age. In females polycystic ovaries (PCOs) has been described as frequently associated with the disease, however successful pregnancies have been reported. Whether or not GSD I is associated with impaired reproductive function is still unclear.

RESULTS:

- A total of 32 women with GSD I (25 GSD Ia, 7 GSD Ib), median age 26 years (range 16-55), were included. 9/32 patients had delayed menarche, 17/32 had irregular cycles, 8/22 had documented polycystic ovaries. Five successful spontaneous pregnancies in four patients with GSDIa and two in a woman with GSD Ib were reported. The latter had development and enlargement of hepatic adenomas during pregnancies.

CONCLUSION:

- Despite the high prevalence of irregular menstruation cycles and polycystic ovaries, fertility seems not to be impaired in women with GSD I. During pregnancy monitoring for adenoma development is mandatory.

Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries.

Dagli AI¹, Lee PJ, Correia CE, Rodriguez C, Bhattacharya K, Steinkrauss L, Stanley CA, Weinstein DA.

Abstract

- Patients with type Ia glycogen storage disease (GSD) have been surviving well into adulthood since continuous glucose therapy was introduced in the 1970s, and there have been many documented successful pregnancies in women with this condition. Historically, few individuals with type Ib GSD, however, survived into adulthood prior to the introduction of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in the late 1980s. There are no previously published reports of pregnancies in GSD type Ib. In this case report we describe the course and management of five successful pregnancies in three patients with GSD type Ib.
- Patient 1 experienced an increase in glucose requirement in all three of her pregnancies, starting from the second trimester onwards. There were no major complications related to neutropenia except for oral ulcers. The infants did well, except for respiratory distress in two of them at birth.
- Patient 2 used cornstarch to maintain euglycemia, but precise dosing was not part of her regimen, and, hence, an increase in metabolic demands was difficult to demonstrate. She developed a renal calculus and urinary tract infection during her pregnancy and had chronic iron deficiency anemia but no neutropenia. The neonate did well after delivery.
- Patient 3 had poor follow-up during pregnancy. Increasing glucose requirements, worsening lipid profile, neutropenia associated with multiple infections, and anemia were noted. The newborn infant did well after delivery.
- In addition to the case reports, the challenges of the usage of G-CSF, the treatment of enterocolitis, and comparisons with the management of GSD Ia are discussed.

Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries

cannot be tolerated. Glucose requirement increases steadily in the third trimester in all types of hepatic glycogenoses, and this was again seen in all our pregnant patients (Martens et al. 2008). There appeared to be a large difference in the increase in glucose requirement between patients 1 and 3. Patient 3 probably had a higher glucose requirement than what was consumed, as evidenced by a marked increase in triglyceride levels, demonstrating poor metabolic control. Glucose monitoring should be used in the titrations during therapy to keep the glucose concentrations above 75 mg/dl (4.2 mmol/l). Lactic acidosis can be problematic in some patients with GSD Ib, and monitoring is advisable if there are persistent elevations above 2 mmol/l, due to the possibility of premature labor.

Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries

the mothers was on G-CSF at baseline. Unlike this cohort, most patients with GSD Ib have persistent neutropenia and require long-term G-CSF therapy to prevent life-threatening infections. G-CSF is classified by the Food and Drug Administration (FDA) as pregnancy class C and is recommended to be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Formal recommendations regarding G-CSF use during pregnancy are lacking, but patients with neutropenia from other causes have a higher rate of spontaneous abortions and fetal deaths. Several reports published in the literature have noted normal pregnancy outcomes after G-CSF administration during pregnancy (Abe et al. 2000;

Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries

When a child is conceived in the non-GSD patients with Crohn's disease during a period when the disease is not active, there is over a 60% chance that the disease will remain inactive during pregnancy. As medications are used during pregnancy only when there is active disease, it is difficult to differentiate the effects of the medication from the effects of active Crohn's disease itself (Mottet et al. 2007). The complications related to pregnancy outcomes associated with Crohn's disease include low birth weight, premature birth and spontaneous abortions (Baird et al. 1990; Bortoli et al. 2007; Cornish et al. 2007; Nielsen et al. 1984; Norgard et al. 2007; Woolfson et al. 1990). Bortoli et al. (2007) reported an increased incidence of congenital malformations, but it was unclear if these were related to the disease or the treatment. The mainstay of therapy in this group consists of G-CSF therapy together with 5-aminosalicylate (5-ASA) drugs such as mesalamine (Davis et al. 2008). The family of 5-ASA drugs is categorized as pregnancy category B. They seem to be safe during pregnancy (Mottet et al. 2007), and discontinuation is presently not recommended. Increased risk of low birth weight, preterm labor, and stillbirths have been reported in patients with inflammatory bowel disease (IBD) on 5-ASA drugs, but it is difficult to distinguish if these outcomes are the result of 5-ASA drug exposure or the disease activity (Diav-Citrin et al. 1998; Norgard et al. 2003). One case of renal

Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries

Aditi I. Dagli,
Glycogen Storage Diseases
College of Medicine, P.O.

Philip J. Lee,
Charles Dent Metabolic U

Catherine E. Correia,
Glycogen Storage Diseases
College of Medicine, P.O.

Christina Rodriguez,
Glycogen Storage Diseases
College of Medicine, P.O.

Kaustav Bhattacharya,
Charles Dent Metabolic U

Linda Steinkrauss,
Division of Endocrinology

Charles A. Stanley, and
Division of Endocrinology

David A. Weinstein

Summary of mutations and complications in pregnant patients with GSD type Ib (UTI, urinary tract infection)

Patient	Mutations	Infections	Other complications
Patient 1; baby A	S55R/Q218X	Oral ulcers	None
Patient 1; baby B	S55R/Q218X	Oral ulcers	None
Patient 1; baby C	S55R/Q218X	Oral ulcers	Venous thrombosis
Patient 2	R415X/Unknown	UTI	Renal calculus, albuminuria, anemia
Patient 3	G339C/G339C	Tonsillo-pharyngitis, oral ulcers, UTI	Albuminuria, anemia, renal calculus, elevated triglyceride levels

Summary of birth parameters and complications in newborn infants of mothers with GSD Ib

Patient	Gestational age	Birth weight (kg)	Apgar scores	Complications
Patient 1; baby A	39 weeks	3,325	6, 7	Respiratory distress, hypotonia
Patient 1; baby B	39 weeks	3,238	9, 9	None
Patient 1; baby C	35 weeks	2,528	9, 9	Respiratory distress
Patient 2; baby A	36 weeks 5 days	2,950	9, 9	None
Patient 3; baby A	39 weeks 2 days	4,260	9, 9	Transient hypoglycemia

Pregnancy and its management in women with GSD type III - a single centre experience.

Ramachandran R, Wedatilake Y, Coats C, Walker F, Elliott P, Lee PJ, Lachmann RH, Murphy E.

Abstract

- We present a review of our experience and pregnancy outcome in patients with GSD III managed by our centre. Between 1997 and 2010 there were 15 pregnancies in seven women with GSD III. Four women had GSD IIIb (nine pregnancies) and three GSD IIIa (six pregnancies). There was a successful outcome in all 15 pregnancies with delivery of 15 liveborn infants.
- Four infants were of low birthweight (<2nd centile) but all have developed normally apart from one with behavioural/psychiatric problems.
- Three women had pre-existing cardiomyopathy prior to pregnancy. One of these women had deterioration of her cardiomyopathy during pregnancy and again in the post-partum period.
- Women with GSD III do not seem to have any issues with fertility. Overall the outcome of pregnancy for both mother and child is good. Care needs to be taken to avoid maternal hypoglycemia which may be associated with intrauterine growth restriction and low birth weight. Cardiac function should be monitored carefully particularly in those with pre-existing cardiomyopathy.

Opisy ciąży zakończonych sukcesem u pacjentek z GSD V

REVIEW ARTICLE

Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control

M Damska¹ | EB Labrador¹ | CL Kuo^{2,3} | DA Weinstein^{1,4} 

Prior to 1971, type Ia glycogen storage disease was marked by life-threatening hypoglycemia, lactic acidosis, severe failure to thrive, and developmental delay. With the introduction of continuous feeds in the 1970s and cornstarch in the 1980s, the prognosis improved, but complications almost universally developed. Changes in the management of type Ia glycogen storage disease have resulted in improved metabolic control, and this manuscript reviews the increasing evidence that complications can be delayed or prevented with optimal metabolic control as previously was seen in diabetes.

CONCLUSION

The prognosis for patients with GSD Ia has vastly improved. Complications are now rare, but gene therapy likely will be attempted for this condition over the upcoming years due to the risk of acute decompensations and severe hypoglycemia when therapy is delayed or missed. Similar to the DCCT, there is increasing evidence that complications in GSD Ia can be delayed or prevented with intensive treatment. Metabolic abnormalities should no longer be considered inherently part of the disease, and restructuring of therapy is warranted if optimal metabolic control is not being achieved. From the literature, the risk of complications appears to increase after triglycerides rise above 370 mg/dL. This threshold is lower than previously recommended.

REVIEW ARTICLE

Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control

 M Damska¹ | EB Labrador¹ | CL Kuo^{2,3} | DA Weinstein^{1,4} 
TABLE 1 Comparison of complication rates at the end of puberty in GSD Ia based on therapy

	<1971 N = 6 (4M/2F)	1971-1985 N = 32 (14M/18F)	1986-1998 N = 38 (22M/16F)	1999-2002 N = 25 (17M/8F)	P-value
Age at diagnosis	0.27 ± 0.20	0.83 ± 1.28	1.04 ± 2.21	0.83 ± 1.11	.375
Standardized height	-1.07 ± 1.27	-1.13 ± 1.16	-1.12 ± 1.28	-0.69 ± 0.88	.518
Standardized weight	0.08 ± 1.24	1.65 ± 2.17	1.16 ± 2.00	1.13 ± 1.53	.472
BMI	27.68 ± 5.92	28.16 ± 5.30	27.91 ± 5.09	25.01 ± 6.71	.286
Hepatic adenomas (HCA)	6 (100%)	22 (69%)	14 (37%)	1 (4%)	<.001
Microalbuminuria	5 (83%)	15 (47%)	7 (18%)	1 (4%)	<.001
Proteinuria	1 (17%)	6 (19%)	2 (5%)	0 (0%)	.046

Abbreviations: BMI, body mass index; F, female; M, male; GSD, glycogen storage disease.

REVIEW ARTICLE

Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control

M Damska¹ | EB Labrador¹ | CL Kuo^{2,3} | DA Weinstein^{1,4} 

TABLE 2 Comparison of complication rates between 1999 and 2002 and other cohort

	<1971 vs 1999-2002	1971-1985 vs 1999-2002	1986-1998 vs 1999-2002
HCA	100% vs 4% ($P < 0.001$)	69% vs 4% ($P < 0.001$)	37% vs 4% ($P = 0.002$)
Microalbuminuria	83% vs 4% ($P < 0.001$)	47% vs 4% ($P < 0.001$)	18% vs 4% ($P = 0.131$)
Proteinuria	17% vs 0% ($P = 0.194$)	19% vs 0% ($P = 0.030$)	5% vs 0% ($P = 0.514$)

Abbreviation: HCA, Hepatic adenomas.



Dziękuję za uwagę!