

Lek. Magdalena Kaczor

Wpływ leczenia empagliflozyną na przebieg glikogenozy 1b

Streszczenie

Glikogenoza typu 1b (GSD 1b) jest rzadkim, dziedzicznym autosomalnie recesywnie (*SLC37A4*), deficytem transportera dla glukozy- 6- fosforanu (G6PT) w błonie retikulum endoplazmatycznego (ER). Zmniejszony transport G6P do wnętrza ER zaburza glukoneogenezę i glikogenolizę, co prowadzi do epizodów hipoglikemii poposiłkowej, hipermleczanemii, hiperurykemii, hipertransaminazemii, hipertriglicydemii i hipercholesterolemii. Zwykle pierwszymi zwracającymi uwagę objawami są: niskorosłość, masywna hepatomegalia i charakterystyczna twarz z wydatnymi policzkami (tzw. twarz lalki). U pacjentów z GSD 1b obserwowane są także częste, zagrażające życiu zakażenia i choroba zapalna jelit (*Crohn- like*), co spowodowane jest obniżoną liczbą i nieprawidłowym funkcjonowaniem granulocytów obojętnochłonnych. Dotychczas stosowany w profilaktyce zakażeń, czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) nie jest w pełni skuteczny i obserwuje się jego liczne działania niepożądane.

W wyniku deficytu G6PT w cytoplazmie neutrofilii magazynuje się fosforan 1,5-anhydroglucitolu (1,5 AG6P), który hamuje glikolizę beztlenową. Niedobór energii prowadzi do nadmiernej apoptozy neutrofilii, a także zaburza ich aktywność bakterio- i grzybobójczą (nieprawidłowa chemotaksja, fagocytoza i zaburzony „wybuch tlenowy”). Empagliflozyna (EMPA), inhibitor kotransportera sodowo- glukozyowego typu 2 (SGLT2) hamuje resorpcję zwrotną 1,5 AG z moczu, co zmniejsza stężenie 1,5 AG6P w neutrofilach.

Celem pierwszorzędowym pracy było porównanie skuteczności czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) i empagliflozyny (EMPA) w leczeniu neutropenii w przebiegu GSD 1b.

Celem drugorzędowym było scharakteryzowanie polskiej populacji dzieci chorych na GSD 1b ze szczególnym uwzględnieniem najbardziej charakterystycznych, pierwszych objawów klinicznych, biochemicznych i występujących powikłań.

Z analizy wyników badań wyciągnięto następujące wnioski:

1) W polskiej, populacji pediatrycznej najczęstszym, pierwszym objawem GSD 1b jest ciężkie zakażenie w okresie noworodkowo-niemowlęcym. Tak jak w wielu wrodzonych

neutropeniach, tak i w przebiegu GSD 1b w trakcie trwania zakażenia szpik kostny jest zdolny do „wyrzucenia” większej liczby neutrofilii, co może maskować przewlekły niedobór tych komórek. Dlatego szczególnie w razie występowania nawracających, ciężkich zakażeń i/lub podejrzenia GSD 1b, konieczna jest kontrola morfologii krwi z rozmazem ręcznym po ustąpieniu objawów zakażenia i/lub normalizacji CRP (C-reactive protein).

2) Hipoglikemia w przebiegu GSD 1b, pomimo znacznego nasilenia, stosunkowo rzadko daje objawy, co dowodzi konieczności jej aktywnego poszukiwania (oznaczenie glikemii na czczo, wykonanie testu przedłużonego głodzenia) u chorego diagnozowanego w tym kierunku.

3) Stosowanie G-CSF w leczeniu neutropenii u pacjentów z GSD 1b nie przywraca ani prawidłowej liczby, ani odpowiedniej aktywności przeciwdrobnoustrojowej neutrofilii.

4) Włączenie do leczenia EMPA korzystnie wpływa na częstość zakażeń i objawy choroby zapalnej jelit, co jest głównie wynikiem poprawy funkcjonowania przeciwdrobnoustrojowego neutrofilii.

5) Stosowanie EMPA, pomimo jego działania hipoglikemizującego, jest bezpieczne u pacjentów z GSD 1b.

6) EMPA wpłynęła korzystnie na wszystkie parametry aktywności przeciwdrobnoustrojowej granulocytów obojętnochłonnych z wyjątkiem syntezy wewnątrzkomórkowych i osoczowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMPs) m.in. defensyn. Wytwarzanie AMPs było większe w trakcie leczenia G-CSF.