

RZADKIE CHOROBY METABOLICZNE... A CO MA DO TEGO CUKRZYCA?

Opracowanie:

prof. dr hab. Beata Kieć-Wilk

Kierownik Pracowni Rzadkich Chorób Metabolicznych

Katedra Chorób Metabolicznych UJ CM

MERCK

DiabNewsletter

Co oznacza termin „choroby rzadkie”? To grupa schorzeń, uwarunkowanych najczęściej genetycznie, zagrażających życiu lub powodujących przewlekłą niepełnosprawność. Definicja chorób rzadkich, zalecana w Unii Europejskiej brzmi: „schorzenie uznaje się za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób, zaś ultrarazadką 1 na 50 000”. Problem zatem wydawałby się być marginalnym, gdyby nie fakt że liczba poznanych, do tej pory, chorób rzadkich wynosi 5-8 tysięcy. Są to dane szacunkowe, gdyż jak dotychczas, nie ma ujednoliconego europejskiego czy światowego rejestru dla chorób rzadkich.

Chociaż każda z chorób rzadkich charakteryzuje się niską częstością występowania, to ich ogromna liczba sprawia, że aż 6 do 8 proc. populacji na świecie, jest dotknięta schorzeniami z tej grupy, co globalnie stanowi 350 milionów ludzi. W Polsce liczba chorych cierpiących na schorzenia rzadkie wynosi około 2,5-3 milionów pacjentów, czyli... tyle samo ilu jest chorych z rozpoznaną cukrzycą.

Spójrzmy zatem na epidemiologię cukrzycy; średnią zapadalność na DM t1 na świecie szacuje się na 19:100 000 osób, w Polsce zaś wynosi ona 5-7:100 000. A spójrzmy, jak kształtuje się szacunkowe występowanie przykładowych rzadkich chorób metabolicznych w Polsce, jak: fenyloketonurii 5,2-7:100 000, choroby Gauchera 0,7-1:100 000, czy cystynozę 0,5:100 000 osób. Czy nie są to zaskakujące dane? Same statystyki pozwalają nam uświadomić sobie, że zagadnienie chorób rzadkich, w tym wrodzonych wad metabolizmu (WWM), może i to z dużym prawdopodobieństwem również i nas, jako specjalistów, dotyczyć...

Pośród wrodzonych wad metabolizmu występują takie schorzenia jak aceruloplasminemia (ACP) związana z nadmiernym odkładaniem się żelaza w OUN – choroba neurodegeneracyjna, glikogenoza typu III (GSDIII) – akumulacja nieprawidłowego glikogenu w organizmie, cystynozę – zaburzenie metabolizmu i nadmierne odkładanie się cystyny, zespół Alströma (ALMS) – zaburzenia transportu wewnątrzkomórkowego i wiele innych schorzeń, które mają w swoim obrazie klinicznym cukrzycę. Według klasyfikacji WHO czy PTD są to tzw. inne specyficzne typy cukrzycy i je również leczymy.

W obecnym opracowaniu przedstawiono problemy kliniczne związane z leczeniem pacjentów z WWM, na przykła-

dzie dwóch rzadkich schorzeń zespołu Pradera-Williego i cystynozę nefropatyczną.

Zespół Pradera-Williego (Prader-Willi Syndrom – PWS) jest to uwarunkowany genetycznie zespół wad wrodzonych, spowodowany aberracją chromosomalną – najczęściej częściową delecją (utrata) długiego ramienia chromosomu 15, pochodzącego od ojca. W obrazie klinicznym dominuje hipotonia mięśniowa silnie wyrażona w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym, co powoduje w tym okresie trudności z karmieniem i niedoborem wagi niemowlęcia. Stwierdza się również niski wzrost, upośledzenie umysłowe, zaburzenia zachowania, niedorozwój narządów płciowych (hipogonadyzm). Z wiekiem chorzy rozwijają znacznego stopnia otyłość spowodowaną mniejszym zapotrzebowaniem energetycznym przy jednoczesnym ciągłym niepokonywanym uczuciu głodu.

Obecnie uważa się, że zespół Pradera-Williego jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną otyłości. Częstość występowania tego zespołu wynosi 1:10 000-1:25 000 żywych urodzeń. Wraz z wiekiem rozwijają się kolejne powikłania, jak osteoporoza, cukrzyca typu 2, zmiany zwyrodnieniowe w układzie kostno-stawowym, problemy żołądkowe (zadławienia, zatrucia, ostre rozdęcie żołądka), niewydolność krążeniowo-oddechowa, obturacyjny bezdech senny, nadciśnienie tętnicze czy zkrzepica naczyń.

Przypadek kliniczny:

Kobieta z PWS z typową manifestacją kliniczną. Od 16 r.ż. potwierdzona DM t2 leczona lekami doustnymi (metformina + pochodne sulfonilomocznika), glikemie posiłkowe do 130-150 mg%, na czczo nie mierzono; HbA_{1c} 7,8%. Obturacyjny bezdech senny – leczona CPAP, nadciśnienie tętnicze stopnia 2; hiperlipidemia mieszana, hiperurykemia. Wzrost masy ciała 145 kg, BMI: 66,6 kg/m². Z uwagi na silny przyrost mc do leczenia włączano analog GLP-1 s.c. 1x/dz + metformina 850-850-1000 mg. Zastosowano insulinoterapię IIT: szybko działający analog insuliny oraz 1 wstrzyknięcie insuliny izofanowej w skojarzeniu z metforminą. Nie uzyskano jednak optymalnego wyrównania metabolicznego, w badaniu kontrolnym – HbA_{1c} 8,9%.

Z uwagi na dalszy wzrost masy ciała; mimo leczenia, wy-

konano zabieg bariatryczny (redukcja objętości żołądka). Poprawę wyrównania metabolicznego uzyskano przy zastosowaniu diety cukrzycowej i dobowej dawce insuliny ok. 70 j. i 1000 mg XR-metformina w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. Po wypisie z Kliniki Chirurgii spadek masy

ciała z 170 kg do 130 kg, poprawa w zakresie poruszania się i oddychania. Z czasem odstawiono insulinę, włączono 5 mg linagliptyny oraz utrzymano terapię metforminą (HbA_{1c} 7,1%). Ryc 1.

Rycina 1. Pomiary glikemii pacjentki z PWS, Przed zabiegiem bariatrycznym (A), po zabiegu bariatrycznym (B)



Cystynozza nefropatyczna (nerkowa) jedna z wrodzonych chorób spichrzeniowych, której istotą jest odkładanie się nadmiaru cystyny w różnych narządach, głównie w nerkach i narządzie wzroku. W konsekwencji dochodzi do ich uszkodzenia i stopniowego zaburzenia pracy. Dominujące objawy kliniczne to: w okresie niemowlęcym brak łaknienia i przyrostu masy ciała, z czasem wielomocz i nadmierne pragnienie, postępujące uszkodzenie nerek wiodące do niewydolności nerek i leczenia nerkozastępczego, zaburzenia endokrynologiczne jak niski wzrost, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, osteopenia/krzywica, uszkodzenie trzustki – cukrzyca. W chwili, gdy cystyna odkłada się w rogówce, pojawiają się objawy, takie jak ból oka i światłowstręt, obniżona ostrość wzroku.

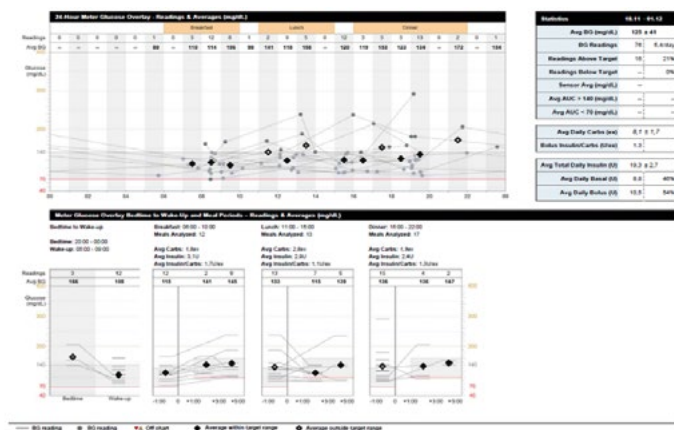
Przypadek kliniczny

Pacjentka I. 33, z wczesnodziecięcą cystynozą neuropatyczną o typowej manifestacji klinicznej. Od 3-8 r.ż. leczona cysteaminą (leczenie celowane, hamujące akumulację złogów cystyny w narządach) oraz zachowawczo. Pomimo leczenia rozwinęło się stopniowe pogorszenie funkcji nerek z koniecznością leczenia nerkozastępczego. W wieku 9 lat przeszczep nerki od dawcy żywego (matka). W wieku 18-22 r.ż. pacjentka nieregularnie przyjmowała leki immunosupresyjne, zarzuciła leczenie cysteaminą. W wieku 28 lat powrót do leczenia przyczynowego, jednak już wtedy stwierdzano znaczne pogorszenie czynności przesz-

czepionej nerki, kolejny przeszczep nerki w wieku 31 lat. Schorzenia dodatkowe, osteopenia, niedoczynność tarczycy od dzieciństwa, w trakcie substytucji lewotyroksyną. Od 24 roku życia cukrzyca – o złożonej etiologii, wynikająca z choroby podstawowej oraz wtórna do sterydoterapii; początkowo leczona lekami doustnymi (pochodne sulfonylomocznika), wraz z pogorszeniem funkcji nerek rozpoczęto insulinoterapię w modelu intensywnej insulinoterapii (IIT): insulina izofanowa i analog szybko działający. Mimo leczenia nadal nie uzyskano optymalnego wyrównania metabolicznego, HbA_{1c} 9,2 % , średnie glikemie 164 +/- 104 mg% (liczne hipoglikemie). Z uwagi na szybko pogarszający się stan narządu wzroku niedowidzenie oka lewego w obrazie choroby podstawowej (stan po przeszczepie rogówki), rozpoczęto terapię osobistą pompą insulinową (insulina aspart), uzyskując poprawę wyrównania metabolicznego HbA_{1c} 7,0% i minimalizując ilość hipoglikemii. Ryc 2.

Przedstawione zagadnienia mają za zadanie uświadomić, że choroby rzadkie poprzez swoją specyfikę i wielonarządowość sprawiają, iż pacjenci cierpiący na nie wymagają opieki wielu różnych specjalistów. Ocenia się, że z chorobami rzadkimi spotykają się lekarze każdej specjalności, ale nie zawsze o tym wiedzą. Świadomość dotycząca chorób rzadkich jest nadal niewystarczająca, w Polsce spośród 3 mln chorych, tylko 10 proc. otrzymało trafną diagnozę, pozostali pacjenci nadal czekają...

Rycina 2. Przykładowy raport wyrównania metabolicznego pacjentki; okres analizy 14 dni.



Bibliografia

1. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015; 38:1249-63
2. Cassidy S, Schwartz S, Miller J et al. Prader-Willi syndrome. Genet Med 2012; 14:10-26
3. Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, Islam N, Gadaga C. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy. Intractable Rare Dis Res. 2021; 10:257-262
4. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016; 22; 11:47
5. Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism. Handb Clin Neurol. 2019; 162:449-481
6. <https://rarediseases.org/rare-diseases/aceruloplasminemia/>
7. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatr Nephrol. 2021 Feb; 36(2):223-236
8. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers. 2021 May 20; 7(1):36
9. Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, et al. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. Orphanet J Rare Dis 2012;7, 11