

DYSFUNKCJE MIĘŚNIA SERCOWEGO W PRZEBIEGU CHORÓB SPICHRZENIOWYCH.

Część I

Choroby spichrzeniowe charakteryzują się wrodzonymi zaburzeniami aktywności konkretnych enzymów, charakterystycznych dla danej jednostki, manifestujących się odkładaniem niezmetabolizowanych substancji w poszczególnych organach. Nagromadzenie produktów w miarę postępu choroby doprowadza do dysfunkcji narządu, co obserwujemy w postaci objawów klinicznych w badaniu przedmiotowym. Często zdarza się, że symptomy, w miarę adaptowania się organizmu, pojawiają się bardzo późno. Ponadto wiele ośrodków nie ma możliwości diagnostyki w kierunku tych chorób lub po prostu jest ona pomijana. Dlaczego?

Krzysztof Jaroń¹, Agnieszka Pawlak^{2, 3}

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Inwazyjnej CSK MSW

²Instytut Medycyny Doświadczalnej i klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

³Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSW

ABSTRACT

The storage diseases are rare diseases, which means that occur with a frequency of less than 5/10.000 people. All over the world is about 5.000 rare diseases. Nevertheless, awareness of their existence, the proper procedure is important and is crucial of the treatment and the patient's health. Cardiomyopathy stage monitoring and conduction disorders are the most important prognostic factor in the storage diseases. A myocardial dysfunctions are the most common cause of death in this group. Many of the unrecognized or undiagnosed idiopathic cardiomyopathies are rare diseases disorders. The mucopolisaccharidosis, gangliosidosis (Fabry disease), lipidosis, glicogenosis (Danon disease, Pompe disease, mutation in *PRKAG2* gene) and glicoproteinosis are ranked among the storage diseases. In this work will be also presented amyloidosis and hemochromatosis, because the symptoms which can be observed, are directly related to the amyloid and iron deposition in the cardiac muscle.

Key words: the storage diseases, dilated cardiomyopathy, amyloidosis, mucopolisaccharidosis, gangliosidosis, Fabry disease, lipidosis, glicogenosis, Danon disease, Pompe disease, hemochromatosis

STRESZCZENIE

Choroby spichrzeniowe należą do chorób rzadkich, co oznacza że występują z częstością poniżej 5/10 000 osób. Na świecie jest około 5000 tego typu chorób. Niemniej, świadomość ich istnienia, prawidłowego postępowania jest ważna i ma kluczowe znaczenie dla przebiegu leczenia oraz zdrowia pacjenta. Monitorowanie stopnia zaawansowania kardiomiopatii i zaburzeń przewodnictwa jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w chorobach spichrzeniowych. To dysfunkcje mięśnia sercowego są najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie osób. Wiele z nierozpoznanych lub niedodiagnozowanych kardiomiopatii idiopatycznych znajdzie swoje podłoże w chorobach spichrzeniowych. Do tych chorób zalicza się mukopolisacharydozy, gangliozydozy (choroba Fabry'ego), lipidozy, glikogenozy (choroba Danona, choroba Pompego czy mutacje w genie *PRKAG2*), glikoproteinozy. W niniejszej pracy omówiono również amyloidozę oraz hemochromatozę, gdyż objawy jakie można zaobserwować są bezpośrednio związane z odkładaniem złogów amyloidu i żelaza w mięśniu sercowym.

Słowa kluczowe: choroby spichrzeniowe, kardiomiopatia rozstrzeniowa, amyloidoza, mukopolisacharydoza, gangliozydoza, Choroba Fabry'ego, lipidoza, glikogenoza, choroba Danona, choroba Pompego, hemochromatoza

Wstęp

Większość chorób przedstawionych w niniejszym artykule to choroby rzadkie (RD, *rare diseases*), co oznacza, że występują z częstością poniżej 5/10 000 osób. Jeżeli przyjąć, że na świecie jest ok. 30 000 jednostek chorobowych, to 5000 stanowią RD, a wśród nich m.in.: mukowiscydoza, hemochromatoza, dystrofia mięśniowa Duchenne'a i Beckera, choroba Fabry'ego i wiele innych. Średnio 1/8000 żywo urodzonych dzieci cierpi z powodu chorób spichrzeniowych, a 2/3 z nich w przyszłości będzie

prezentować nieprawidłowości w funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego [3]. Leki stosowane w terapii nazywane są „lekami sierocymi”. Ze względu na nieopłacalność produkcji, z punktu widzenia koncernów farmaceutycznych, zostały objęte specjalnym programem państwowym działającym na podstawie rozporządzenia (WE) nr 141/2000 o sierocych produktach leczniczych z dnia 16 grudnia 1999 roku wydanego przez Parlament i Radę Europejską. Kontrowersyjnym wydaje się zakwalifikowanie do grona tych chorób amyloidozy, ze względu na jej autoimmunologiczny charakter, ale niewątpliwie objawy jakie można w jej przebiegu obserwować są związane z odkładaniem się złogów amyloidu, szczególnie w sercu, dlatego zostanie ona również przedstawiona w tej pracy.

Niniejszy artykuł będzie traktował o chorobach spichrzeniowych przyczyniających się w istotny sposób do dysfunkcji mięśnia sercowego. Największą grupę stanowią lizosomalne choroby spichrzeniowe (LSD, *lysosomal storage diseases*), zwane także tezauryozami. Ich charakterystyczną cechą jest to, że ujawniają się one w niedługim czasie po urodzeniu, przebieg jest postępujący, a większość dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Wyjątkami od reguły są: choroba Fabry’ego i choroba Huntera (mukopolisacharydoza typu II — MPS II), dziedziczone w sposób recesywny sprzężony z X oraz choroba Danona, która dziedziczy się jako cecha dominująca sprzężona z X [4]. Zaburzenia powstające w wyniku tej choroby, wynikają z nieprawidłowego funkcjonowania kwaśnej hydrolizy endogennych związków w lizosomach. Pierwszą zidentyfikowaną LSD była choroba Pompego. Miało to miejsce w 1963 roku, a na obecną chwilę znamy ich ponad 50 [5]. Najczęściej występującymi w dzieciństwie chorobami spichrzeniowymi są: choroba Fabry’ego, mukopolisacharydozy i choroba Gauchera. Natomiast u dorosłych choroba Fabry’ego [2].

Degradowanie cukrów, białek, kwasów nukleinowych oraz substancji zewnątrzkomórkowych na drodze endocytozy to główne funkcje lizosomów. Jako heterogenne organella otoczone są błoną, do której kotwiczą się białka integralne. Podlegają one glikozylacji, zapewniającej im ochronę przed działaniem proteaz. W teże błonie rozmieszczonych jest również około 20 wyselekcjonowanych transporterów. Ich rola polega na zapewnieniu przepływu końcowych produktów hydrolizy pomiędzy światłem lizosomu a cytoplazmą. Zaliczają się do nich m.in. sialina — kodowana przez gen *SLCA17A5* odpowiadająca za przenoszenie kwasu sialowego i monosacharydów oraz cystynozyna kodowana przez gen *CTNS* — transporter cystyny. Istotną rolę odgrywają również białka zaliczane do grupy glikoprotein błony lizosomalnej, wśród których najważniejsze to LAMP-1, LAMP-2 (*lysosome associated membrane glikoprotein*), mające udział w autofagocytocie i LIMP-2

(*lysosome integral membrane protein*), ponieważ stanowią aż 50% wszystkich białek błony [5].

Jak większość enzymów, tak i enzymy hydrolityczne lizosomów syntetyzowane są w szorstkiej siateczce śródplazmatycznej. Tam podlegają procesowi N-glikozylacji kompleksami cukrowymi złożonymi z reszt mannozowych. Kolejnym etapem jest przejście do aparatu Golgiego, gdzie glikoproteiny wielomannozowe są fosforyzowane. To dzięki temu procesowi dochodzi do powstania mannozo-6-fosforanu — swoistego znacznika dla enzymów lizosomalnych. W błonach cystern *trans* aparatu Golgiego znajdują się receptory dla mannozo-6-fosforanu, do których przyłączają się znakowane hydrolazy. Następnie dochodzi do wytworzenia pęcherzyka opłaszczanego klatryną, czyli lizosomu pierwotnego, który łączy się z endosomem późnym, zawierającym związki do degradacji. W kwaśnym środowisku endosomu następuje oddysocjowanie wolnych receptorów M6P (*mannose-6-phosphate*), które kierowane są do aparatu Golgiego oraz aktywacja enzymów i degradacja zgromadzonej zawartości — powstaje lizosom wtórny.

Choroba Fabrego

Choroba Fabrego (FD, *Fabry Disease*), autosomalna recesywna choroba, spowodowana mutacją w genie *GLA* w locus Xq22, charakteryzująca się niedoborem enzymu α -galaktozydazy A (α -GAL-A). Skutkuje to nagromadzeniem glikosfingolipidów, głównie globotriaosylceramidu w różnych organach, a zwłaszcza w układzie nerwowym, nerkach i naczyniach [5]. Częstość występowania choroby oscyluje w granicach 1:40 000–1:120 000 żywych urodzeń mężczyzn, choć niektórzy twierdzą, że istnieją regiony w których wynosi ona 1:3100 [17]. Do charakterystycznych objawów zalicza się m.in. bardzo silne bóle kostno-mięśniowe w kończynach górnych i dolnych wymagające podawania leków z III stopnia drabiny analgetycznej, angiokeratoma, akroparestezje czy zaćmę. Leczenie opiera się na suplementacji brakującego enzymu, otrzymanego metodami inżynierii genetycznej.

Wartym podkreślenia jest fakt, że 60% cierpiących na tę chorobę boryka się z niewydolnością mięśnia sercowego, m.in. chorobami zastawkowymi, przerostem komór, zaburzeniami przewodzenia i chorobami tętnic wieńcowych [6]. Najczęściej obserwowano u nich przerost lewej komory serca, prowadzący do późniejszego włośnienia [8].

CMRI (*cardiac magnetic resonance imaging*) to czuła i specyficzna metoda obrazowa pozwalająca uwidocznić zmiany śródmięszkowe w FD (szczególnie te w ścianie tylnobocznej są charakterystyczne dla FD) [6]. Kolejnym narzędziem diagnostycznym, szczególnie u pacjentów mających przeciwwskazania

do CMRI, jest ECHO serca oraz EKG [11]. Jednak metody te charakteryzują się małą specyficznością. W ECHO pogrubiała, hiperechogeniczna warstwa endocardium może wskazywać na obecność złogów globotriaosyloceramidu, choć jej brak w żaden sposób nie wyklucza podejrzenia choroby Fabrego [15]. W badaniu EKG zwracają uwagę cechy przerostu lewej komory, zmiany w odcinku ST i bloki przedsiolkowo-komorowe u starszych pacjentów. Złotym standardem pozwalającym na trafne postawienie diagnozy jest badanie MRI z późnym wzmocnieniem po podaniu gadolinium (LE, *late-enhancement*) [10].

Według Feustela i wsp. tropopnina sercowa I (cTNI) może być użytecznym markerem w diagnostyce tej choroby. W swoich badaniach udowodnili, że jej znaczący wzrost jest skorelowany z ciężkością objawów u 20% pacjentów z FD. Ponadto biorący udział w badaniach nie mieli żadnych czynników ryzyka niewydolności mięśnia sercowego, włączając w to cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, istotne klinicznie zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych i hipercholesterolemię, poza FD. W tym samym badaniu powiązано wzrastające wartości cTNI z nieprawidłowymi parametrami nerkowymi (eGFR, proteinuria czy wzrost kreatyniny).

W badaniach Wu i wsp. u ponad 50% pacjentów powyżej 35 roku życia, wykazano przerost lewej komory serca, z czego 95,7% stanowiła hipertrofia koncentryczna, a tylko 1,7% ekscentryczna. Blisko połowa przebadanych miała pogrubienie płatków zastawki mitralnej. Zwykle mężczyźni mają niższy poziom α -GAL-A, a objawy pojawiają się u nich wcześniej [9]. Mimo podobnej częstości występowania dysfunkcji lewej komory u obu płci, to tylko u mężczyzn jest to dysfunkcja skurczowa. Przerost lewej komory w EKG został stwierdzony u 41% badanych, natomiast w ECHO ta ilość wzrosła ponad dwukrotnie, do 84%. Co więcej nawet kobiety poniżej 30 roku życia miały już oznaki zawału lewej komory (LVMI, *left ventricular myocardial infarction*).

Glikosfingolipidy obserwowano w naczyniach wieńcowych, kardiomiocytach i komórkach przewodzących. Sama ich masa w mięśniu sercowym stanowiła poniżej 1% [7] lub koło $1,2\% \pm 1,8\%$ [9], co przeczy doniesieniom z początku lat 2000, jakoby miały one stanowić około 10%. W badaniach Kramera i wsp. depozyty ujawniały się głównie w podstawno-tylnych i bocznych segmentach lewej komory. Dlatego wydaje się, że przerost narządów powstaje na skutek działań neurohormonalnych, wazoreaktywnych czy zapalnych, a nie z powodu przeładowania organu złogami. Co więcej wraz ze wzrostem patologicznego LE symetryczna kardiomiopatia przerostowa zamieniała się w asymetryczną. W tym samym badaniu udowodniono brak korelacji pomiędzy LE a grubością ścian. Ponadto w niektórych przypadkach dochodzi do ścieńczenia segmentu bazalnego w ścianie

dolno-bocznej, co jest również charakterystyczne dla tej choroby [15]. Niektóre badania pokazują, że zaburzenia w pracy kardiomiocytów można wykryć przed wystąpieniem hipertrofii lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*), poprzez pomiar prędkości ruchu pierścienia mitralnego z pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej [19].

Kardiologiczne objawy, takie jak duszności, kołatania serca, bóle w klatce piersiowej ujawniają się najczęściej w 3 dekadzie życia u mężczyzn, natomiast u heterozygotycznych kobiet w późniejszym wieku [18]. Wartym podkreślenia jest fakt, że aktywność α -GAL-A jest odwrotnie proporcjonalna do ciężkości objawów, szczególnie przerostu lewej komory. Szacuje się, że 2–5% pacjentów z kardiomiopatią przerostową ma chorobę Fabrego.

Terapia jest przyczynowa i objawowa. Na pierwszą składa się enzymatyczna terapia zastępcza (ERT, *enzyme replacement therapy*) algalsidasą- α lub algalsidasą- β . W jednym z badań ten ostatni lek przyczynił się do zaniku złogów w mikrokrążeniu w obrębie serca, skóry i nerek [15]. Ciekawym zagadnieniem jest terapia chaperonowa. Dzięki zastosowaniu galaktozy podawanej *i.v.*, frakcja wyrzutowa u chorych z FD wzrosła średnio w przeciągu 24 miesięcy z 32% do 55% [15].

Glikogenozy

Choroba Pompego lub glikogenoza typu II (GS-II, *glycogen storage disease type II*), to kolejna z rzadkich chorób spichrzeniowych, występująca z częstością 1:40 000 do 1:300 000 żywych urodzeń. Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się ona brakiem lub nieprawidłowym funkcjonowaniem enzymu kwaśnej maltazy lizosomalnej α -glukozydazy, odpowiedzialnej za rozkładanie glikogenu w obrębie lizosomu i spowodowanej mutacją w genie *GAA*, zlokalizowanym na 17q25.3. Z uwagi na fakt odkładania się glikogenu głównie w mięśniach, należy rozpatrywać tę chorobę również w kategoriach metabolicznej choroby mięśni. Nie ulega wątpliwości, że najważniejszym dla człowieka jest mięsień sercowy i to hipertrofia mięśnia sercowego jest jednym z charakterystycznych objawów. Glikogen może odkładać się również w wątrobie, rogach przednich rdzenia kręgowego czy komórkach glejowych. Warto nadmienić, że GSD II ma 3 postaci:

- Dziecięcą — aktywność enzymu $< 1\%$ — złe rokowanie, kardiomegalia, niewydolność krążeniowo-oddechowa,
- Młodzieńczą — aktywność enzymu $< 10\%$ — progresywne osłabienie siły mięśniowej,
- Dorosłych — aktywność enzymu $< 40\%$ — jw. i dodatkowo, niewydolność oddechowa oraz wątroby.

Warte podkreślenia jest to, że niewydolność serca jest bezpośrednio związana ze stężeniem α -glukozy-

dazy, dlatego choroba wymaga natychmiastowego leczenia w przypadku dzieci.

Kardiomegalia, przerost lewej komory, zaburzony odpływ z lewej komory są charakterystyczne dla postaci wczesnej, czyli dla niemowlaków [15]. W badaniu EKG objawami patognomonicznymi są: skrócenie odstępu PQ, wysokie, dwufazowe zespoły QRS i głębokie, odwrócone załamki T w odprowadzeniach przedsercowych [12]. Kardiomiopatia przerostowa występuje u blisko 70% chorych dzieci, a hipotonia przeważnie u wszystkich [12]. Mimo złego rokowania, wczesne wdrożenie enzymatycznej terapii zastępczej daje pozytywne efekty w postaci regresji zmian hipertroficznycy lewej komory, natomiast nie zapobiega powstawaniu arytmii [15, 16].

O postaci późnej mówimy, gdy objawy ujawniają się powyżej 1 roku życia. Złotym standardem w diagnostyce choroby jest badanie aktywności GAA w mięśniach szkieletowych, fibroblastach skóry lub leukocytach. Gdy stężenie enzymu spadnie poniżej 35%, można zdiagnozować u takiej osoby chorobę Pompego [13]. Histologicznym wskaźnikiem zmian lizosomalnych w preparatach biopsyjnych jest kwaśna fosfataza [13]. Według F. Montagnese i wsp. poziom kwaśnej fosfatazy nie jest skorelowany z wiekiem, czasem trwania choroby czy aktywnością GAA. W tych samych badaniach choroba była najczęściej wykrywana w 4 i 5 dekadzie życia, a najczęstszymi zgłaszanymi objawami były nużliwość mięśni oraz zaburzenia oddychania. Jednak trzeba jasno podkreślić, że niewydolność serca w późnej postaci jest rzadka. W literaturze najczęściej odnotowuje się niewydolność skurczową lewej komory (LV, *left ventricle*) i jej poszerzenie oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) [15]. Nie wykazano natomiast zmian w obrębie komory prawej, będących wynikiem tej choroby [14].

Choroba Danona jest jedyną chorobą spichrzeniową dziedziczną w sposób dominujący sprzężony z X, spowodowaną mutacją w genie *LAMP-2* zlokalizowanym na Xq24, kodującym białko związane z błoną lizosomalną LAMP-2 [21]. Jest również jedną z nielicznych glikogenez, której objawy w bardzo znaczący sposób odnoszą się do mięśnia sercowego. Nieprawidłowo funkcjonujące białko LAMP-2, a najczęściej jego brak doprowadza do akumulacji glikogenu w kardiomiocytach, prowadząc do powstania wakuolopodobnych tworów, które barwią się kwasami Schiffa [15]. Podobnie jak w chorobie Pompego objawy występują u mężczyzn w cięższej postaci i we wcześniejszym wieku niż u kobiet. Przejawiają się one pod postacią zaburzeń związanych z akumulacją glikogenu w mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych i neuronach [20]. Prowadzi to do miopatii, kardiomiopatii, zaburzeń przewodnictwa w sercu, retinopatii oraz lekkiego stopnia niepełnosprawności intelektualnej [21]. Częstość występo-

wania choroby jest nieustalona, ale według różnych badań u pacjentów pediatrycznych ze stwierdzoną kardiomiopatią przerostową, wynosi ona 2–33% [21].

Białko LAMP-2 jest zlokalizowane w błonie lizosomalnej i składa się z dużej glikozylowanej domeny, regionu przezbłonowego i krótkiego węglowego ogona. Wyróżnia się 3 izoformy: LAMP-2A — kierujące cząsteczki do ubiquitynacji, LAMP-2B — odznaczające się wysoką ekspresją w mięśniach szkieletowych, sercu i mózgu oraz LAMP-2C — odpowiedzialne za degradację RNA i DNA, głównie w mózgu [21]. Interesujące jest to, że około 2–3% LAMP-2 znajdują się w błonach, a jego stężenie wzrasta w nowotworach złośliwych i twardzinie [15, 21].

Kardiomiopatie przerostowe są charakterystyczne dla mężczyzn, natomiast u kobiet występują odpowiednio: kardiomiopatia rozstrzeniowa (28%), przerostowa (33%), a 18% oczekuje na transplantację [22]. W badaniach histopatologicznych ujawniono zaawansowane włóknienie, przerośnięte, zwakuolizowane kardiomiocyty i nieład w ułożeniu miofibrilii.

W chorobie Danona najczęściej dochodzi do mutacji typu „*missense*” w genie kodującym białko LAMP-2B [22]. Najmłodszy zdiagnozowany pacjent z tą chorobą miał 4 miesiące. Był to chłopiec z kardiomiopatią przerostową i hipotonią. U kobiet pierwsze symptomy pojawiają się średnio 10–15 lat później niż u mężczyzn [22]. Wstrząsające są wyniki badań, w których 100% mężczyzn z chorobą Danona miało kardiomiopatię, 70–100% prezentowało zaburzenia poznawcze, a 80–90% uskarżało się na nużliwość mięśni, 77% na choroby układu oddechowego, a 50% miało zaburzenia przewodzenia pokarmowego [15, 22].

Kardiomiopatia przerostowa z zachowaną EF i prawidłowymi wymiarami towarzyszy w początkowych stadiach choroby, by w miarę upływu czasu nabierać miana patologicznych. Sama kardiomiopatia może ewoluować od koncentrycznej do rozstrzeniowej. Nawet do takiego stopnia, jak w przypadku największego dotąd opisanego serca należącego do 14-letniego chłopca, u którego grubość przegrody międzykomorowej wynosiła 6,5 cm (średnio u tych chorych wynosi ona 29–65 mm), a waga osiągnęła 1,425 kg [23]. W EKG zaznaczają się wysokie voltaże załamków R lub S (40–145 mm) oraz odwrócone załamki T [25].

Najczęstszą przyczyną nagłego zgonu u tych pacjentów są arytmie komorowe. W badaniach *post mortem* bardzo często stwierdzano arytmie pochodzenia przedsionkowego i komorowego. Dlatego stopień zaawansowania kardiomiopatii jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym i musi podlegać ciągłemu monitorowaniu, gdyż tylko taka postawa daje szansę na najkorzystniejsze dla pacjenta leczenie [23].

Zaburzenia przewodnictwa są równie powszechne i występują u 86–100% mężczyzn, z czego 69% cierpi na zespół Wolfa-Parkinsona-White'a (WPW) [21].

W diagnostyce tej choroby oprócz wyżej wymienionych symptomów nie należy pominąć wysokiego, niemal 3-krotnie przekraczającego normę stężenia kreatyniny we krwi. Warto zwrócić uwagę, że poziom aminotransferaz pozostaje w normie, a hepatomegalia dotyczy 35% chorych [23].

Wytyczne dotyczące postępowania w chorobie Danona nie zostały opublikowane, dlatego powinno się ono skupiać na leczeniu objawowym. Można wspierać się wytycznymi 2011 AHA dotyczącymi postępowania w kardiomiopatii przerostowej, z uwzględnieniem jej wcześniejszego i szybko postępującego przebiegu. Progresję zmian można zaobserwować już w ciągu 3–6 miesięcy [24]. Każdy pacjent, u którego podejrzewa się chorobę Danona powinien mieć wykonane: EKG, ECHO, CMRI 24-godzinny Holter oraz monitorowany poziom BNP. Każdą decyzję o wszczęciu ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) należy podejmować w porozumieniu z pacjentem w przypadkach objawowych arytmii, zaawansowanej hipertrofii, przedwczesnych, nagłych zgonów w rodzinie oraz rozległych zmian zwłóknieniowych w sercu w badaniu CMRI [20]. Taka osoba powinna znajdować się pod opieką kardiologa, neurologa, okulisty, genetyka i fizjoterapeuty. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko zgonu pacjentów poniżej 25 roku życia oraz charakterystyczne objawy towarzyszące w przypadku kardiomiopatii o nieznannej etiologii, należy w różnicowaniu uwzględnić chorobę Danona, gdyż taka diagnoza sprawdza się u 6% mężczyzn.

Niedobór białka PRKAG2 to kolejna glikogenoza, tym razem dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Przyczyna kumulowania się glikogenu spowodowana jest mutacją genu *PRKAG2* (*gamma 2 regulatory subunit of AMP-activated protein kinase*), czyli regulatorowej podjednostki γ -2 kinazy aktywowanej 5'AMP. AMPK odgrywa ważną rolę w gospodarce energetycznej komórki. Geny kodujące tę kinazę podlegają ekspresji w sercu, mięśniach szkieletowych, mózgu, wątrobie i wielu innych tkankach. Reakcje stresowe, wymagające znacznego zużycia energii, w których dochodzi do rozpadu ATP, przyczyniają się do aktywacji AMPK. Prowadzi to do wzmożonego: wydzielania insuliny, oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie (ketogenezy), mięśniach, wychwyty glukozy i zahamowania lipogenezy. U transgenicznych zwierząt występuje tendencja do zwiększania aktywności AMPK, poprzez zwiększony wychwyt glukozy lub zjawisko *up-regulation* transporterów glukozy zależnych od sodu SGLT1 i SGLT2 [26]. Czyli nie jest to choroba spowodowana zaburzeniami funkcjonowania lizosomu, ani też nieprawidłowym procesem degradacji glikogenu. Jego nadmiar w komórce jest wynikiem wcześniej wspomnianego nadmiernego wychwyty glukozy.

Prowadzi to do obrazu klinicznego chorego z kardiomiopatią przerostową, zaburzeniami przewodnictwa oraz arytmiami. Szczególną czujność powinno się zachować u pacjentów z WPW, różnego rodzaju miopatiami i hipertrofią mięśnia sercowego. Może on w miarę upływu czasu ewoluować i objawiać się dysfunkcją skurczową LV i blokiem AV wymagającym wszczęcia stymulatora [15]. Ale tym co ją wyróżnia spośród innych chorób, to niczym nie zachwiana architektura kardiomiocytów widoczna w badaniu histopatologicznym.

W przypadku 18-letniego pacjenta opisywanego przez Eduardo Back Sternicka i wsp. wskutek przerostu przegrody międzykomorowej doszło do zawału tego fragmentu mięśnia sercowego. Badania genetyczne potwierdziły mutację *PRKAG2*, badania histopatologiczne ujawniły charakterystyczną dla glikogenoz wakuolizację kardiomiocytów, brak oznak włóknienia i stanu zapalnego. W badaniu ECHO: hipertrofia lewej komory i pogrubienie IVS 4,4 cm [27].

Według naukowców, przynajmniej 7 mutacji związanych z *PRKAG2* przyczynia się do powstania zespołu WPW. Zaburzenia przewodzenia powstają na skutek odkładania się złogów glikogenu oraz zmian w funkcjonowaniu kanałów jonowych w kardiomiocytach zależnych od AMPK, m.in. K_{ir} [28].

Ponadto u dzieci z wrodzoną kardiomegalią i zaburzeniami przewodnictwa wykryto mutacje *PRKAG2* i dlatego podejrzewa się także jego udział w powstawaniu serca w życiu płodowym [27].

Najnowsze badania, m.in. Kima i wsp. ukazują powstawanie kardiomiopatii na tle mutacji podjednostki γ_2 AMPK w mechanizmie niezależnym od akumulacji glikogenu, a kładą nacisk na wzmożone działanie insuliny, doprowadzające do proliferacji i przerostu kardiomiocytów [29].

Piśmiennictwo

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. i wsp. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006; 113: 1807–1816.
2. Mueller P., Attenhofer Jost C.H., Rohrbach M. i wsp. Cardiac disease in children and young adults with various lysosomal storage diseases: Comparison of echocardiographic and ECG changes among clinical groups; *IJC Heart & Vessels* 2014; 2: 1–7.
3. Schultz M.L., Tecedor L., Chang M., Davidson B.L. Lysosomal Storage Disorders. *Trends Neurosci*. 2011; 34: 401–410.
4. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *British Journal of Haematology*, 2005; 128: 413–431.
5. Kloska A., Tylki-Szymańska A., Węgrzyn G. Lizosomalne choroby spichrzeniowe — ogólna charakterystyka. *Postępy Biochemii* 2011; 57.
6. Feustel A., Hahn A., Schneider C. i wsp. Continuous Cardiac Troponin I Release in Fabry Disease. *PLoS ONE* 2014; 9.

7. Wu J.C., Ho C.Y., Skali H. i wsp. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and α -galactosidase A activity; *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1088–1097.
8. Takenaka T., Teraguchi H., Yoshida A. i wsp. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J. Cardiol.* 2008; 51: 50–59.
9. Kramer J., Niemann M., Liu D. i wsp. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease; *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1587–1596.
10. Moon J.C., Sachdev B., Elkington A.G. i wsp. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in Anderson-Fabry disease: evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2151–2155.
11. Perk G., Tunick P.A., Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography — from technical considerations to clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20: 234–243.
12. Air Cmde U. Raju, Maj S.C. Shaw, Col K.S. Rana, Col M. Sharma, Maj H.R. Ramamurthy Pompe's Disease in Childhood: A. *Metabolic Myopathy*; MJAFI 2010; 66: 32–36.
13. Montagnese F., Barca E., Musumeci O. i wsp. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment; *J. Neurol.* 2015; 262: 968–978.
14. Fayssoil A., Nardi O., Annane D., Orlikowski D. Right ventricular function in late-onset Pompe disease. *J. Clin. Monit. Comput.* 2014; 28: 419–421.
15. Nagueh S.F. Anderson-Fabry Disease and Other Lysosomal Storage Disorders. *Circulation.* 2014; 130: 1081–1090.
16. Prater S.N., Banugaria S.G., DeArmev S.M. i wsp. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet. Med.* 2012; 14: 800–810.
17. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. i wsp. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 31–40.
18. Wu J.C., Ho C.Y., Skali H. i wsp. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and α -galactosidase A activity. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1088–1097.
19. Pieroni M., Chimenti C., Ricci R., Sale P., Russo M.A., Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107: 1978–1984.
20. Miani D., Taylor M., Mestroni L. i wsp. Sudden death associated with Danon disease in women. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 406–41.
21. D'souza R.S., Levandowski C., Slavov D. i wsp. Danon Disease: Clinical Features, Evaluation, and Management; *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 843–849.
22. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of danon disease. *Genet. Med.* 2011; 13: 563–568.
23. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. i wsp. Clinical outcome and phenotypic expression in lamp2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301: 1253–1259.
24. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. i wsp. Guidelines ACoFAHATFoP, Surgery AAfT, Echocardiography ASo, Cardiology ASoN, America HFSO, Society HR, Interventions SfCAa, Surgeons SoT. 2011 accf/aha guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2761–2796.
25. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. i wsp. Clinical outcome and phenotypic expression in lamp2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 25: 301: 1253–1259.
26. Banerjee S.K., Wang D.W., Alzamora R. i wsp. SGLT1, a novel cardiac glucose transporter, mediates increased glucose uptake in PRKAG2 cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 49: 683–692.
27. Sternick E.B., de Almeida Araujo S., Rocha C., Gollob M. Myocardial infarction in a teenager. 10.1093/eurheartj/ehu015
28. Andersen M.N., Rasmussen H.B. AMPK A regulator of ion channel. *Communicative & Integrative Biology* 2012; 5: 5, 480–484.
29. Kim M., Hunter R.W., Garcia-Menendez L. i wsp. Mutation in the γ 2-subunit of AMPK Stimulates Cardiomyocyte Proliferation and Hypertrophy Independent of Glycogen Storage. *Circ. Res.* 2014; 14: 114: 966–975.