

Miopatie metaboliczne

ANNA FIDZIAŃSKA

Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie

Krótkie omówienie grupy schorzeń mięśni z określonym defektem metabolicznym. Należą tu: glikogenozy, niektóre formy zaburzeń lipidowych, defekty mitochondrialne, porażenie okresowe i hipotermia złośliwa (red.).

Słowa kluczowe: miopatie metaboliczne

Do miopatii metabolicznych należą schorzenia mięśni z określonym defektem biochemicznym, który odgrywa istotną rolę w powstawaniu lub przebiegu schorzenia. Należą do nich: glikogenozy, miopatie związane z defektem mitochondrialnym, miopatie związane z zaburzeniami przemiany lipidowej.

GLIKOGENOZY

Wśród miopatii metabolicznych glikogenozy stanowią grupę chorób, w których najwcześniej udowodniono defekt. Znane do tej pory glikogenozy są związane z niedoborem enzymów biorących udział w cyklu rozpadu glikogenu. W miopatologii na uwagę zasługują następujące.

Glikogenoza typ II (choroba Pompego)

Schorzenie, w którym wrodzony brak lub niedobór α - 1,4 glukozydazy (*kwaśnej maltazy*) prowadzi do odkładania glikogenu o prawidłowej strukturze w mięśniach szkieletowych, sercu, narządach mięśniowych i mózgu. Różny początek schorzenia, odmienny przebieg, różne zajęcie mięśni i narządów wewnętrznych oraz wiek, w którym nastąpił zgon – przyczyniły się do wyodrębnienia następujących postaci schorzenia:

postać niemowlęca – cechuje ją narastające w ciągu pierwszych miesięcy życia osłabienie i wiotkość mięśni, przerost serca, powiększenie wątroby, objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej kończące się zgonem w ciągu pierwszych dwu lat życia;

postać dziecięca – ujawnia się w wieku dziecięcym lub młodzieńczym cechami miopatii z ksobnym zajęciem mięśni kończyn, często z selektywnym zajęciem mięśni oddechowych; przebieg schorzenia powolny; zaburzenia oddychania prowadzą do zgonu około 20 r. życia;

postać dorosłych – cechuje powoli postępujące osłabienie mięśni ksobnych ujawniające się na ogół po 20 r. życia. U 30 % pacjentów z postacią dorosłą obserwowano zaburzenia oddychania. Nie obserwowano powiększenia serca i wątroby. We wszystkich trzech postaciach obserwowano zwiększenie we krwi aktywności kreatynokinazy fosforanowej i dehydrogenazy mleczanowej. Badanie elektromiograficzne wykazuje cechy miogennego uszkodzenia. Rozpoznanie schorzenia ułatwiają badania histopatologiczne (mięśnia, skóry, wątroby) wykazujące gromadzenie PAS-dodatnich ziarnistości w badanych tkankach. Mięsień w rutynowych barwieniach wykazuje cechy zwyrodnienia – wakuolarnego. W mikroskopie elektronowym widoczne są olbrzymie lizosomy wypełnione glikogolem. Zwiększenie ilości glikogenu o prawidłowej strukturze oraz niedobór lub brak α -1,4 glukozydazy w badanych tkankach potwierdzają rozpoznanie.

Glikogenoza typ III (choroba Forbesa)

Przebiega z wrodzonym brakiem lub niedoborem *amylol-1,6-glukozydazy* prowadzącym do odkładania glikogenu o nieprawidłowej strukturze w wątrobie i mięśniach szkieletowych. W obrazie klinicznym przeważają objawy ze strony

wątroby z jej znacznym powiększeniem. Układ mięśniowy jest zwykle mniej uszkodzony, wykazuje cechy miopatii z wtórnymi zniekształceniami kostnymi. Opóźnienie rozwoju umysłowego i powiększenie wątroby stwierdza się już we wczesnym dzieciństwie. Badania histopatologiczne wykazują PAS-dodatnie ziarnistości w komórkach wątroby i włóknach mięśniowych. Rozpoznanie glikogenozy typu III opiera się na badaniach biochemicznych stwierdzających niedobór amylo-1,6-glukozydazy i na nieprawidłowej strukturze glikogenu gromadzącego się w nadmiarze w wątrobie, mięśni i krwinkach białych.

Glikogenoza typu V (choroba Mc Ardle'a)

Cechuje ją wrodzony brak lub niedobór *fosforylasy mięśniowej* i nadmierne gromadzenie glikogenu o prawidłowej strukturze w mięśniach szkieletowych. Typowe objawy kliniczne – to: męczliwość, kurcze, bóle i obrzęk mięśni występujące po wysiłku, często z towarzyszącą mioglobinurią. Wyodrębniono trzy fazy choroby: męczliwość mięśni we wczesnym dzieciństwie, pojawienie się bolesnych kurczy i obrzęku mięśni z towarzyszącą mioglobinurią w okresie młodzieńczym, objawy utrwalonej miopatii ksobnej w wieku późniejszym. W badaniach histopatologicznych w większości włókien mięśniowych znajdowano podotoczkowe wakuole i skupiska PAS-dodatnich ziarnistości. W mikroskopie elektronowym widoczne są rozległe skupiska glikogenu w okolicy okołojądrowej i pod błoną komórki. W badaniach histochemicznych jest widoczny brak fosforylasy. Rozpoznanie potwierdzają badania biochemiczne wykazujące zwiększoną ilość glikogenu o prawidłowej strukturze z jednoczesnym niedoborem fosforylasy.

Glikogenoza typu VII (choroba Tarui)

Schorzenie mięśni opisane po raz pierwszy przez Tarui i wsp. 1965 r. u trójki rodzeństwa z objawami klinicznymi przypominającymi chorobę Mc Ardle'a – męczliwość, kurcze i obrzęk mięśni, mioglobinuria występujące po wysiłku. Zwiększony poziom glikogenu o prawidłowej struktu-

rze, zachowana aktywność fosforylasy mięśniowej oraz brak *fosfofruktokinazy* w mięśniu umożliwiło autorom wyodrębnienie kolejnego typu glikogenozy. W badaniach histopatologicznych stwierdzono niewielkie gromadzenie PAS-dodatnich ziarnistości pod otoczką, komórki mięśniowej. Badania biochemiczne ujawniły selektywny niedobór fosfofruktokinazy ze zwiększeniem ilości glikogenu o prawidłowej strukturze.

MIOPATIE ZWIĄZANE Z DEFEKTEM MITOCHONDRIALNYM

Znamienną cechą morfologiczną tych schorzeń jest obecność włókien szmatowatych (*ragged red fibres*) charakteryzujących się nadmierną zawartością nieprawidłowych mitochondriów. Badania morfologiczne i biochemiczne ostatnich lat umożliwiły zaszeregowanie patologii mitochondrialnej z towarzyszącymi objawami miopatii do dwu grup:

grupa I obejmuje przypadki, w których nieprawidłowe mitochondria stanowią dominującą zmianę w komórce mięśniowej – miopatie mitochondrialne;

grupa II obejmuje przypadki, w których nieprawidłowe mitochondria znajdują się w mózgu, narządach wewnętrznych, mięśniu sugerując uogólniony defekt mitochondrialny z przewagą zmian w OUN – encefalomiopatie mitochondrialne.

Miopatie mitochondrialne

Schorzenie stacjonarne lub powoli postępujące opisane po raz pierwszy w 1966 r. przez Shy'a i wsp. Schorzenie cechuje uogólniona wiotkość, osłabienie i męczliwość mięśni kończyn, zajęcie mięśni twarzy, oftalmoplegia zewnętrzna. Opisano przypadki z zajęciem mięśnia serca. Schorzenie ujawnia się w wieku niemowlęcym, dziecięcym i w wieku dojrzałym. Prawidłowe rozpoznanie ułatwiają badania histopatologiczne mięśnia wykazujące kwasochłonne ziarnistości, czerwono barwiące się na tle zielonego włókna w metodzie Gomoriego, wzmożoną aktywność

dehydrogenazy bursztynianowej oraz brak aktywności oksydazy cytochromu C. W mikroskopie elektronowym, olbrzymie mitochondria, nieprawidłowego kształtu z krystalicznymi wtrętami są widoczne w przestrzeniach międzywłókienkowych i pod błoną komórkową na obwodzie włókna.

Encefalomiopatie mitochondrialne

Cechuje je dominujące zajęcie OUN, zmiany w narządach wewnętrznych i mięśniach z obecnością licznych nieprawidłowych mitochondriów. Do encefalomiopatii mitochondrialnych zaliczono *zespół Kearns'a i Sayre'a*. Zespół ten cechuje wczesny początek ujawnienia się schorzenia, niski wzrost i mała masa ciała, szczupły układ mięśniowy z ksobnym osłabieniem siły mięśni kończyn, postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, zaburzenia mózdkowe. Dodatkowo zespół ten charakteryzuje: zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zaburzenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego serca i podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Mitochondria o nieprawidłowym kształcie, wielkości i liczbie, z wtrętami krystalicznymi znajdowano w mięśniach, mózdku, wątrobie i skórze. Inne zespoły zaliczane do encefalopatii mitochondrialnych to: *zespół Menkesa*, *choroba Alpersa*, *zespół Leigh'a*, *zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy Zelwegera*. Kolejne odkrycia niedoboru enzymów mitochondrialnych, zaburzeń transportu i zużycia substratu, zaburzeń fosforylacji w mitochondriach stały się podstawą nowoczesnej, biochemicznej klasyfikacji defektów mitochondrialnych.

MIOPATIE ZWIĄZANE Z ZABURZENIAMI PRZEMIANY LIPIDOWEJ

Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są podstawowym substratem koniecznym do prawidłowej czynności mięśnia. Ulegając utlenianiu dostarczają koniecznej energii. W transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z cytoplazmy do mitochondriów i ich utlenianiu bierze udział karnityna. Niedobór karnityny w

mięśniu prowadzi do upośledzenia spalania tłuszczów i ich nagromadzenia w mięśniu, zmian swoistych dla miopatii tłuszczowej. Dane ostatnich lat umożliwiają wyodrębnienie trzech form niedoboru karnityny.

Postać mięśniowa niedoboru karnityny – cechuje ją męczliwość i osłabienie mięśni ksobnych kończyn z zajęciem mięśni twarzy i mięśni podniebienia. Początek choroby obserwowano w wieku dziecięcym, młodzieńczym i dorosłym. Badania histopatologiczne wykazują obecność w mięśniu licznych kropli tłuszczu. Badania biochemiczne mięśni wykazują zwiększone stężenie trójglicerydów z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia karnityny mięśniowej.

Uogólniony niedobór karnityny – schorzenie związane z zaburzeniem syntezy karnityny w wątrobie i małym jej stężeniem we krwi, wątrobie i mięśniu. Jest to choroba o ciężkim przebiegu kończąca się zgonem, występująca najczęściej u niemowląt i dzieci, rzadko u dorosłych. Podstawowe objawy to uogólniona wiotkość i osłabienie mięśni, zajęcie mięśni twarzy i mięśnia sercowego, objawy niewydolności wątroby, zajęcie OUN. Nadmierne gromadzenie lipidów znajdowano w mięśniach, wątrobie, nerkach i mięśniu sercowym.

Wtórny niedobór karnityny – w ciągu ostatnich lat opisano liczne przypadki wtórnego niedoboru karnityny zarówno we krwi, jak i w mięśniu u pacjentów z marskością wątroby, długotrwałe dializowanych, w miopatiach mitochondrialnych.

W niektórych przypadkach miopatii karnitynowej uzyskano poprawę kliniczną po podaniu karnityny. L-karnitynę podawano doustnie dzieciom w dawce dziennej 100 mg/kg m.c., dorosłym A-5 g/kg m.c. przez kilka miesięcy.

MIOPATIE ZWIĄZANE Z NIEDOBOREM PALMITOILOTRANSFERAZY KARNITYNOWEJ (CPT)

Schorzenie opisane poraz pierwszy przez Di Mauro i wsp. (1973) cechują kurcze mięśni występujące po wysiłku, z towarzyszącą mioglobiurią i niewydolnością nerek. Napady mogą być

też wywołane głodem lub obfitą w tłuszcze a ubogą w węglowodany dietę. Próba wysiłkowa powoduje wzrost trójglicerydów we krwi. Roz-

poznanie możliwe tylko w oparciu o badanie biochemiczne stwierdzające zmniejszenie stężenia CPT w mięśniu.

Adres: Prof. Anna Fidziańska Klinika Neurologiczna AM, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa