

# Komentár k článku: Neutropénia u detí – diagnostický a liečebný postup

Pediatr. prax, 2020;21(4):165-170

Pediatr. prax, 2020;21(5):220

## Nová liečba neutropénie u pacientov s glykogenózou typu 1b

So záujmom som si prečítal článok MUDr. Oksany Fabri, PhD., o neutropéniach u detí – diagnostický a liečebný postup, v 4. čísle časopisu *Pediatrica* pre prax (1). Ako uviedla autorka, patofyziologické mechanizmy mnohých vrodených neutropénií neboli doposiaľ plne objasnené a ich jedinou liečbou je podávanie rastového faktora granulocytov (G-CSF). Cieľom tohto krátkeho príspevku je informácia o významnom pokroku v odhalení patofyziológie, ale aj nových možnostiach liečby neutropénie u pacientov s dedičnou poruchou metabolizmu sacharidov, glykogenózou typu 1b (GSD1b), ktorá je spôsobená deficitom glukóza-6-P translokázy (G6PT). Je to nádej pre našich pacientov s GSD1b, pretože novým liekom tejto neutropénie je prekvapujúco inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) empagliflozín, ktorý je u nás dostupný a používa sa na liečbu dospelých pacientov s diabetes mellitus typ 2 (2). Sodíkovo-glukózový kotransportér 2 sa nachádza v proximálnom tubule obličiek a jeho hlavnou funkciou je aktívny kotransport sodíka a glukózy. SGLT2i blokuje zvýšenú reabsorpciu glukózy, zvyšuje glykozúriu s následným znížením glykémie (3). Belgickí autori vo svojej objavnej štúdii dokázali, že neutropénia pri GSD1b je spôsobená akumuláciou metabolitu, 1,5 anhydroglucitol-6-fosfátu (1,5AG6P) v neutrofiloch, ktorý je za fyziologických pomerov eliminovaný správnu funkciou reparačných enzýmov, glukóza-6-fosfátázou 3 v kooperácii s G6PT. Akumulácia

1,5AG6P inhibuje fosforyláciu glukózy a tým aj glykolýzu, dôležitý energetický zdroj zreých neutrofilov. Z metabolického hľadiska je potrebné si uvedomiť, že neutrofilové sú veľmi citlivé na redukciu v metabolizme glukózy. Majú obmedzený počet mitochondrií a nesyntetizujú veľké množstvo ATP. Sú tak závislé od správneho fungovania glykolýzy, z čoho získavajú energiu. Týmto mechanizmom autori vysvetlili dysfunkciu neutrofilov a ich apoptózu pri GSD1b (4). Liečbou SGLT2i dosiahli zníženie koncentrácie polyolu 1,5 anhydroglucitolu (1,5 AG) v krvi u experimentálnych zvierat, čo obnovilo normálnu koncentráciu neutrofilov v krvi, pričom podávanie 1,5 AG malo opačný efekt. Prakticky sa táto nová a prekvapujúca liečba inhibítorom SGLT2 realizovala s veľkým úspechom u prvých štyroch pacientov vo veku 21, 2, 6 a 2 roky s potvrdenou diagnózou GSD1b. Empagliflozín znížil koncentráciu 1,5AG v plazme, zredukoval koncentráciu toxického derivátu 1,5AG6P v neutrofiloch, a tak dramaticky zlepšil heterogénne klinické nálezy spojené s dysfunkciou u všetkých 4 pacientov. Bolo tak možné ukončiť liečbu G-CSF u dvoch pacientov a u ďalších dvoch zredukoval G-CSF od 57 % do 81 % bez zníženia absolútneho počtu neutrofilov (5). Ďalšou úspešne liečenou pacientkou s GSD1b bola 35-ročná žena, liečená G-CSF pre neutropéniu od 9 rokov. Mala veľkú chronickú ranu na bruchu ako následok opakovaných operácií pre zápalové črevné ochorenie. Výsledkom liečby empagliflozínom bola normalizácia počtu a funkcií neutrofilov, dokonca po skončení liečby G-CSF. Chronická rana

na bruchu, ktorá bola nezmenená počas 2 rokov pred začiatkom liečby empagliflozínom, sa uzavrela počas ďalších 12 týždňov. Neboli pozorované žiadne vedľajšie príznaky tejto liečby (6).

## Záver

Identifikácia metabolitu 1,5AG6P s toxickým efektom na neutrofilové viedla v poslednom období k novým terapeutickým možnostiam pri neutropénií v spojení s GSD1b. Napriek zatiaľ malému počtu liečených pacientov je SGLT2i empagliflozín novou nádejou v liečbe neutropénie a dysfunkcie neutrofilov u pacientov s GSD1b. Ďalšie klinické štúdie sú potrebné na zhodnotenie všetkých aspektov tejto liečby.

## Literatúra

1. Fabri O. Neutropénia u detí – diagnostický a liečebný postup. *Pediatr. prax.* 2020;21:165-170.
2. Jackuliak P, Kovářová M, Payer J. Inhibitory SGLT2 v liečbe diabetes mellitus. *Forum Diab.* 2020;9:104-108.
3. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2019;21(Suppl. 2):9-18.
4. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116:1241-1250.
5. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b with SGLT2 inhibitor. *Blood.* 2020;136:1033-1043.
6. Grünert SC, Elling R, Maag B, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type 1b. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:218.

## Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
bzduch@gmail.com