



Metaboličke miopatije

Metabolic myopathies

Danijela Petković Ramadža^{1,2} , Tamara Žigman^{1,2}, Ivo Barić^{1,2}

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

MIOPATIJA; MIOGLOBINURIJA;
KREATIN KINAZA; RABDOMIOLIZA;
PRIROĐENI POREMEĆAJI METABOLIZMA

Keywords

MYOPATHY; MYOGLOBINURIA;
CREATINE KINASE; RHABDOMYOLYSIS;
INBORN ERRORS OF METABOLISM

SAŽETAK. Metaboličke miopatije su skupina prirođenih poremećaja metabolizma koje uzrokuju disfunkciju ili oštećenje mišićnih stanica. U većini ovih poremećaja narušen je energetski metabolizam, zbog čega je smanjena opskrba mišićnih vlakana energijom potrebnom za kontrakcije i održavanje integriteta stanične membrane. To je osobito izraženo u mišićnom radu visokog intenziteta, produljenom naporu ili u drugim energetski zahtjevnim situacijama kao što su gladovanje, izloženost hladnoći, infekcije i febrilitet. Klinički simptomi su varijabilni i ovisne o predležćem poremećaju, mišićnoj aktivnosti i vanjskim čimbenicima, a glavni simptomi su mialgije, intolerancija napora, mišićna slabost i ponavljajuće rabdomiolize. Važno biokemijsko obilježje metaboličkih miopatija jest povišena aktivnost kreatin kinaze, što nije uvijek prisutno. Neki pacijenti imaju trajne tegobe, dok su u drugih one epizodične. Poznavanjem mišićnog metabolizma, već se na temelju pouzdanih anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i informacije o kretanju aktivnosti kreatin kinaze može zaključiti koja je skupina poremećaja u diferencijalnoj dijagnozi i prema tome isplanirati dijagnostička obrada. Ponekad put do dijagnoze nije jednostavan jer postoje preklapanja s drugim nasljednim i stečenim bolestima mišića pa za postavljanje točne dijagnoze treba razmotriti sve kliničke podatke, rezultate biokemijskih i ostalih pretraga te genske analize. Zbog velikog broja bolesti, od kojih se neke mogu potvrditi samo analizom gena, danas se često u dijagnostici koristi sekvenciranje nove generacije. Dok za neke metaboličke miopatije postoji specifično liječenje, za većinu njih nije dostupna etiološka terapija. Međutim, prilagodbom prehrane i tjelesne aktivnosti te izbjegavanjem provocirajućih čimbenika može se ublažiti ili smanjiti pojava simptoma i spriječiti teške komplikacije. Osobito je važno na vrijeme prepoznati i primjereno liječiti bolesnike sa sklonošću rabdomiolizi koja je po život opasno stanje.

SUMMARY. Metabolic myopathies encompass a group of inborn errors of metabolism that cause muscle dysfunction and damage. The main pathological mechanism for most disorders is impaired energy production, resulting in reduced energy delivery needed for muscle fiber contractions and membrane integrity maintenance. This is especially important during periods of high energy demands, such as high-intensity muscle work, prolonged muscle activity, exposure to cold, fasting, infections, and fever. Symptoms are variable, depending on the underlying disorder, type of muscle activity, and environmental factors, but most patients present with myalgia, exercise intolerance, muscle weakness, or recurrent rhabdomyolysis. An important biochemical feature of metabolic myopathies is high creatine kinase, although not always present. Some patients have chronic weakness and others only have episodic symptoms. Understanding muscle metabolism helps distinguish differential diagnosis based on patient history, clinical features, and creatine kinase activity. Diagnostic workflow can be quite complex as there are overlapping features with other inherited and acquired muscle diseases. Therefore, to establish a precise diagnosis one needs to consider all clinical, biochemical, and genetic findings. As there are numerous disorders, some of which can be diagnosed only by gene analysis, next-generation sequencing has a crucial role in diagnostics. Specific therapy is available for some diseases, but most disorders lack etiological treatment. Still, by dietary modifications, adjustments of muscle activity, and avoiding predisposing factors, it is possible to alleviate symptoms and avoid severe complications. Early recognition and proper treatment of patients prone to rhabdomyolysis, which is a life-threatening condition, is essential for patient outcome.

Metaboličke miopatije su, u užem smislu, skupina nasljednih metaboličkih poremećaja u kojima je narušeno stvaranje energije nužne za kontrakciju i relaksaciju poprečno-prugastih mišićnih stanica. Pacijenti često imaju bolove u mišićima, grčeve, intoleranciju napora i mišićnu slabost. Simptomi se mogu javiti samo u naporu ili epizodno, a između tih epizoda pacijent može biti bez ikakvih tegoba i kliničkih znakova bolesti. Ovisno o podležćem poremećaju, mišićni

simptomi mogu biti izolirani ili su dio multisistemske kliničke slike. Ponekad se ove bolesti manifestiraju akutnom rabdomiolizom koja može imati teške komplikacije, od kojih je najvažnija akutna bubrežna ozlje-

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-8562-153X>,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: dpetkovi@kbc-zagreb.hr

da.¹ O metaboličkim miopatijama treba razmišljati u svih pacijenata s bilo kojim mišićnim simptomima ili znakovima te trajno ili intermitentno povišenom aktivnosti kreatin kinaze (CK). Prepoznavanje ovih bolesti i primjereno zbrinjavanje i liječenje bolesnika uvelike može promijeniti ishod bolesti i spriječiti neželjene komplikacije.

Ukratko o metabolizmu mišićne stanice

Poprečno-prugasti mišići imaju velike potrebe za energijom kako bi se ostvario mišićni rad i održala homeostaza mišićne stanice. Tri glavna izvora energije u mišićnim stanicama jesu glukoza, glikogen i slobodne masne kiseline. Tijekom mirovanja glavni su izvor energije slobodne masne kiseline. Na početku mišićne kontrakcije nužan je brz i lako dostupan izvor energije i tu ključnu ulogu ima fosfokreatin koji doniranjem fosfatne skupine obnavlja adenzin trifosfat (ATP) iz adenzin difosfata (ADP) pri čemu nastaje kreatin. Za ovu reverzibilnu reakciju nužan je enzim CK. Zalihe fosfokreatina vrlo brzo se potroše pa su potrebni drugi izvori energije. Za brze i intenzivne kontrakcije potrebna je brza opskrba energijom koja se dobije anaerobnom glikolizom, pri čemu se stvara mliječna kiselina (laktat). Supstrat je glikogen koji čini oko 1 – 2% mase poprečno-prugastog mišića i služi kao skladište energije za mišićne kontrakcije visokog intenziteta. Za submaksimalnu i dulju mišićnu aktivnost potreban je učinkovitiji način proizvodnje energije, a to je aerobni metabolizam procesom oksidativne fosforilacije kojemu su glavni supstrati glukoza dopremljena krvotokom i slobodne masne kiseline. Potonji izvori energije ključni su i za vrijeme odmora i regeneracije energetskih zaliha u mišićima.²

S obzirom na gore navedeno, jasno je da će u poremećajima razgradnje mišićnog glikogena, poremećajima razgradnje masnih kiselina i mitohondrijskim poremećajima biti narušeno stvaranje energije u mišićima i upravo su to glavne skupine bolesti koje se tradicionalno nazivaju metaboličkim miopatijama. U ovom radu bit će osvrst upravo na njih. Ipak, praktičnije je, a i točnije, u skupinu metaboličkih miopatija svrstati sve prirodene poremećaje metabolizma u kojima je narušena funkcija mišićne stanice. Tako u ovu skupinu bolesti možemo, među ostalim, uvrstiti poremećaje glikozilacije alfa-distroglikana koji se očituju mišićnom distrofijom sa zahvaćanjem mozga i oka ili bez njega, manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze kojemu je uz zahvaćenost mozga i jetre dominantno kliničko obilježje miopatija s trajnom povišenom aktivnosti CK i poremećaj unutarstaničnog transporta zbog manjka proteina TANGO2 (engl. *Transport and Golgi organization 2 homolog*) koji je karakteriziran metaboličkim krizama s rabdomiolizom, encefalopatijom, epilepsi-

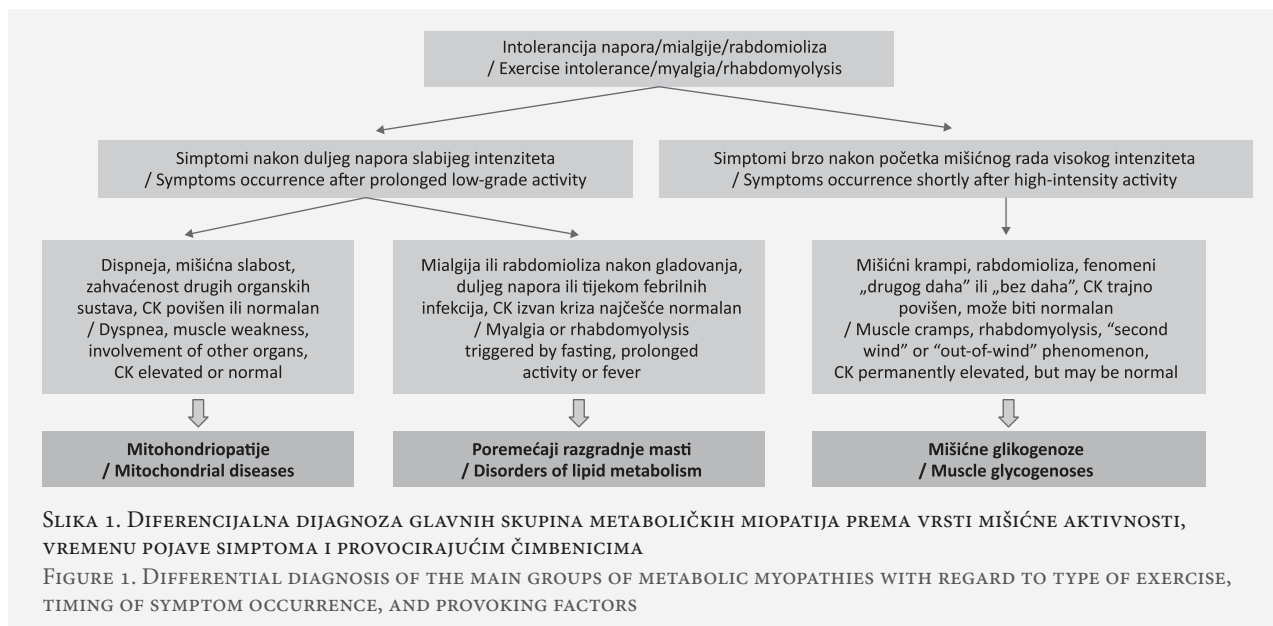
jom i aritmijama. Međutim, namjera ovog teksta nije da se opišu sve metaboličke bolesti u kojima stradavaju mišići pa se čitatelji s interesom za metaboličke miopatije koje ovdje nisu opisane upućuju na druge literaturne izvore.^{3,4}

Klinička obilježja metaboličkih miopatija

Dva su glavna fenotipa metaboličkih miopatija: 1. intolerancija napora, bolovi u mišićima i krampi i 2. mišićna slabost s hipotonijom ili bez nje. CK je glavni biokemijski biljeg oštećenja mišićne stanice pa je česta povišena aktivnost CK koja može biti periodična ili trajna. U presimptomatskoj povišena aktivnost CK može biti jedini znak bolesti. Osobe s povremenim simptomima uzrokovanim naporom mogu izvan tih epizoda biti bez ikakvih tegoba, neupadljivog statusa i urednih laboratorijskih nalaza. Ponekad ni pacijenti ni roditelji ne prijavljuju tegobe, ali se na ciljano pitanje sazna da dijete „nikada nije bilo zainteresirano za sportske aktivnosti“, da je u usporedbi s vršnjacima lošije izdržljivosti i snage, odnosno da su febrilne infekcije bile praćene bolovima u mišićima ili se zamijetio tamni urin (pigmenturija, mioglobinurija). Obiteljska anamneza je vrlo važna jer slični simptomi u članova obitelji i konsangvinitet upućuju na nasljedni poremećaj. Ovisno o bolesti, pri pregledu pacijenta može se zamijetiti pseudohipertrofija mišića, fiksna mišićna slabost ili znakovi zahvaćenosti drugih organskih sustava.⁵ Na pouzdanim anamnestičkim podacima vrijedi inzistirati jer se temeljem dobro uzete anamneze o vrsti simptoma, okolnostima u kojima se tegobe javljaju (provocirajući čimbenici, intenzitet mišićne aktivnosti i vrijeme pojave mišićnih simptoma) i kretanjima aktivnosti CK može razlučiti koja je skupina poremećaja diferencijalno-dijagnostički najizglednija (slika 1) i prema tome isplanirati dijagnostičku obradu.

Rabdomioliza u metaboličkim miopatijama

Ponavljajuće rabdomiolize su često obilježje metaboličkih miopatija. Akutna rabdomioliza može biti prvi ili izolirani znak bolesti. Klinički se rabdomioliza očituje trijasom: mialgija, mišićna slabost i mioglobinurija, dok je glavno biokemijsko obilježje visoka aktivnost CK (>1000 U/L ili >5x od gornje granice normale). U odraslih su češći uzroci trauma, pretjerano vježbanje, lijekovi i virusni miozitis, dok su u djece najčešći uzroci virusni miozitis i genetske bolesti, među kojima i metaboličke miopatije. Manjak ATP-a je ključan u patomehanizmu rabdomiolize pa je razumljiva sklonost rabdomiolizi osoba s narušenim energetskim metabolizmom u mišićima. Naime, manjak ATP-a uzrokuje disfunkciju ionskih pumpi i porast sarkoplazmatskog kalcija, što dovodi do ponav-



ljajućih kontrakcija i dodatne deplecije ATP-a. Suvišak kalcija aktivira proteaze koje razgrađuju stanične elemente uključujući membranu, uzrokuje disfunkciju mitohondrija i potiče apoptozu.⁶ Sve navedeno dovodi do oštećenja, edema i nekroze mišićnih vlakana te otpuštanja staničnih sadržaja u izvanstanični prostor i krvotok (slika 2). To uzrokuje elektrolitski disbalans, acidozu i druge teške komplikacije, uključujući mioglobinuriju i akutnu tubularnu nekrozu.⁷

Obradu na metaboličke miopatije treba učiniti u svih pacijenata s rabdomiolizom koji od ranije imaju mišićne simptome ili ponavljajuće rabdomiolize, pozitivnu obiteljsku anamnezu, kliničku sliku pretešku za predmnijevani uzročni agens ili date okolnosti te u onih u kojih se CK ne normalizira u očekivanom razdoblju. Obraditi treba i pacijente s ponavljajućim virusnim miozitisima, neovisno o dokazu infektivnog uzročnika, jer je virusna infekcija čest okidač za rabdomiolizu u pacijenata s podležućom metaboličkom miopatijom.

Poremećaji glikogenolize i glikolize u mišićima

Kako je glikogen važan izvor energije u mišiću tijekom anaerobnog metabolizma, simptomi se u pacijenata s mišićnim glikogenozama javljaju tijekom izometričnih kontrakcija i mišićnog rada visokog intenziteta (npr. dizanje teškog tereta ili utega, sprint). U skupinu mišićnih glikogenoza ubrajamo poremećaje koji dominantno zahvaćaju poprečno-prugaste mišiće, a to su:

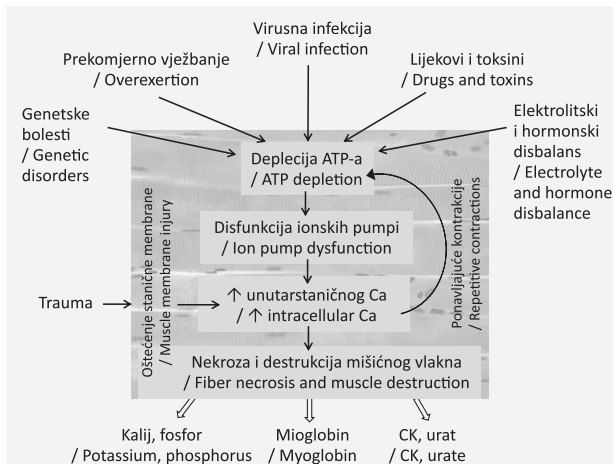
- 1) poremećaji glikogenolize: manjak miofosforilaze i manjak fosforilaza b-kinaze
- 2) poremećaji glikolize: manjak fosfofruktokinaze, manjak fosfoglicerat kinaze 1, manjak fosflu-

komutaze 1, manjak fosfoglicerat mutaze, manjak laktat dehidrogenaze, manjak aldolaze A i manjak beta-enolaze.

Većina bolesti su autosomno recesivno nasljedne, izuzev manjka fosforilaza b-kinaze i fosfoglicerat kinaze 1, koje su X-vezane. Osim intolerancije napora, mišićnih krampa, kontraktura u naporu, povišene aktivnosti CK i epizoda rabdomiolize, pacijenti s mišićnim glikogenozama mogu imati hiperuricemiju kao posljedicu metaboliziranja adenozin monofosfata (AMP) adenozin monofosfat deaminazom.⁸

Iako pacijenti s jetreno-mišićnim glikogenozama također imaju mišićne simptome i povišenu aktivnost CK, u njih dominiraju znakovi jetrene bolesti pa ih nećemo zasebno opisivati. Ipak, treba spomenuti da u tim bolestima miopatija može biti izražena i ometati normalnu pokretljivost (npr. u glikogenozama tipa III), a u nekim podtipovima glikogenoze tipa IV mišićni simptomi su vodeći. Tako se perinatalni neuromišićni oblik glikogenoze tipa IV očituje fetalnom akinezijom, kontrakturama i deformitetima ploda, kongenitalni oblik je karakteriziran teškom hipotonijom s respiratornim distresom i kardiomiopatijom, a opisan je i juvenilni neuromišićni oblik u kojem dominiraju znakovi mišićne slabosti i kardiomiopatija. Adultni oblik glikogenoze tipa IV naziva se bolešću poliglukozanskih tjelešaca odrasle dobi, a u kliničkoj slici dominiraju leukodistrofija i periferna neuropatija.⁹ Postoji i miopatija poliglukozanskih tjelešaca, ali je ona uzrokovana manjkom mišićne glikogen sinteze (glikogenoza tipa 0) i uz mišićne simptome u vidu intolerancije napora, mialgija i slabosti često bude zahvaćeno i srce.¹⁰

Prethodno spomenuta bolest spada u skupinu srčano-mišićnih glikogenoza. Iz te skupine bolesti vrijedi se



SLIKA 2. POJEDNOSTAVLJENI SHEMATSKI PRIKAZ MEHANIZMA NASTANKA RABDOMIOLIZE. KLJUČNU ULOGU IMAJU DEPLECIJA ATP-A I OŠTEĆENJE INTEGRITETA STANIČNE MEMBRANE KOJI DOVODE DO PORASTA UNUTARSTANIČNOG KALCIJA, ŠTO POKREĆE PATOLOŠKE PROCESSE I REZULTIRA OŠTEĆENJEM MIŠIĆNE STANICE I OTPUŠTANJEM UNUTARSTANIČNOG SADRŽAJA U IZVANSTANIČNI PROSTOR I CIRKULACIJU.

FIGURE 2. SIMPLIFIED SHEMATIC REPRESENTATION OF RHABDOMYOLYSIS PATHOPHYSIOLOGY. MAIN PATHOLOGICAL MECHANISMS ARE ATP DEPLETION AND MUSCLE MEMBRANE DAMAGE. BOTH MECHANISMS SHARE COMMON PATHWAY OF INCREASE OF INTRACELLULAR Ca THAT AT THE END CAUSES MUSCLE DESTRUCTION AND RELEASE OF INTRACELLULAR CONTENT IN EXTRACELLULAR SPACE AND CIRCULATION.

kratko osvrnuti na Pompeovu bolest koja je jedna od glavnih diferencijalnih dijagnoza metaboličkih miopatija. Pompeova bolest, glikogenoza tipa II ili sistemska glikogenoza nastaje zbog manjka enzima alfa-glukozidaze koji hidrolizira glikogen u lizosomima pa spada i u skupinu lizosomskih bolesti nakupljanja. Karakterizirana je progresivnim propadanjem mišića, trajno povišenom aktivnošću CK, fiksnom mišićnom slabošću i zatajenjem disanja, a u infantilnom obliku i progresivnom kardiomiopatijom koja, ako se ne liječi, dovodi do smrti, najčešće u dojenačkom razdoblju.¹¹

McArdleova bolest

Prototip mišićne glikogenoze je manjak miofosforilaze (McArdleova bolest, glikogenoza tipa 5) koja je, uz izuzetak Pompeove bolesti, najčešća mišićna glikogenoza, a ujedno i prva opisana metabolička miopatija.¹² Prvi simptomi se obično javljaju u prvom ili drugom desetljeću, najčešće u obliku krampa i bolova na početku mišićnog rada visokog intenziteta. Bolovi koje pacijenti imaju u razdoblju puberteta katkada se zamijene za bolove rasta, a s vremenom se i sami pacijenti naviknu prilagoditi napor da smanje tegobe ili izbjegavaju jaču fizičku aktivnost pa bolest ostane neprepoznata do drugog desetljeća ili kasnije. Ponekad je prva prezentacija bolesti akutna rhabdomyoliza s tubularnom nekrozom. Za McArdleovu bolest karakteristi-

čan je fenomen „drugog daha“ (u engl. literaturi „*second wind*“). Naime, ako na početku mišićnog rada pri pojavi simptoma osoba prestane s aktivnošću i odmori se, nakon desetak minuta moći će nastaviti fizičku aktivnost bez tegoba. Navedeni fenomen odražava nemogućnost glikogenolize na početku mišićnog rada, ali se može iskoristiti glukoza dopremljena krvotokom jer je proces glikolize intaktan, a također se pokreće aerobni metabolizam razgradnje masti. Zato uzimanje ugljikohidrata prije napora može ublažiti mišićne tegobe. Između epizoda rhabdomyolize pacijenti najčešće nemaju mišićne slabosti i mogu biti potpuno urednog statusa, ali je karakteristična trajno povišena aktivnost CK.¹³ S vremenom se može razviti trajna mišićna slabost. U dijagnostici je vrlo koristan test mišićnog rada podlaktice. Mjerenjem laktata i amonijaka nakon brzih i snažnih kontrakcija mišića podlaktice može se ispitati metabolizam glikogena. U pacijenata s mišićnim glikogenozama nema porasta laktata uz očekivani porast amonijaka. Test se može raditi u ishemijskim uvjetima (postavljanjem poveske na nadlakticu tijekom kontrakcija podlaktice), ali je pritom veća opasnost od rhabdomyolize i razvoja kompartment sindroma pa se test preporučuje provoditi u neishemijskim uvjetima.¹⁴ U dijagnostici su korisni i dvanaestminutni test hoda ili ergometrija, koji će pokazati ranu intoleranciju napora i fenomen drugog daha. Rezultat elektrofizioloških ispitivanja najčešće bude normalan. Biopsijom mišića mogu se vidjeti nakupine glikogena u sarkoplazmi, a enzimskim testiranjem dokaže se značajno smanjena ili nemjerljiva aktivnost miofosforilaze.¹⁵ Ipak, danas se dijagnoza postavlja najčešće analizom gena. Najčešća mutacija gena *PYGM* koja se nađe u većine pacijenata je c.148C > T;p.Arg50*.¹⁶ Specifičnog liječenja nema, ali se prilagodbom fizičke aktivnosti, redovitim aerobnim vježbama umjerenog intenziteta i prilagodbom prehrane (prehrana bogata proteinima, glukozni napitak prije mišićnog rada, dodatak kreatina) mogu ublažiti simptomi i spriječiti epizode rhabdomyolize.^{15,17}

Taruijeva bolest

Taruijeva bolest (glikogenoza tipa VII) nastaje zbog manjka enzima fosfofruktokinaze i najčešći je poremećaj glikolize. Klinički simptomi su slični kao u McArdleovoj bolesti, a uz njih pacijenti mogu imati hemolizu. U Taruijevoj bolesti i u ostalim poremećajima glikolize u mišićima pacijenti bolje toleriraju napor nakon gladovanja. Ugljikohidrati prije napora mogu pogoršati simptome jer blokiraju razgradnju masti, a sami se ne mogu iskoristiti kao izvor energije, pa govorimo o fenomenu „bez daha“ (u engl. literaturi „*out-of-wind*“). Ovaj termin označava loše podnošenje napora nakon obroka i izostanak fenomena drugog daha. Kao i kod McArdleove bolesti, koristan je test mišićnog rada podlaktice pri čemu izostaje porast laktata, a dijagnoza se najčešće po-

tvrdi genskom analizom. Specifičnog liječenja nema, ali se preporučuje zdrava prehrana kojom će se osigurati normalna tjelesna težina, redovite aerobne vježbe i izbjegavanje anaerobnog mišićnog rada.¹⁸

Manjak mioadenilat deaminaze

Mioadenilat deaminaza katalizira deaminaciju AMP-a u inozin monofosfat koji se dalje metabolizira do ksantina i urične kiseline. Ovaj poremećaj metabolizma purina ranije se svrstavao u metaboličke miopatije iako nije direktno narušen metabolizam supstrata za stvaranje energije. Patogena varijanta gena *AMPD1* c.34C>T;p.Gln12Ter prisutna je u homozigotnom obliku u 2% zdrave populacije bez mišićnih simptoma.¹⁷ Sekundarni manjak često se nađe uz mišićne glikogenoze. To su razlozi zbog kojih postoje dvojbe može li manjak mioadenilat deaminaze uzrokovati mišićne simptome ili je samo predisponirajući čimbenik za njih.²⁰

Poremećaji metabolizma masti

Masne kiseline su važan izvor energije tijekom dužeg mišićnog rada, odmora nakon napora i u mirovanju. Poremećaje razgradnje masti u mišićima možemo podijeliti u dvije skupine:

1. poremećaje karnitinskog ciklusa i beta-oksidacije masnih kiselina (koji spadaju u metaboličke miopatije u užem smislu)
2. poremećaje biosinteze i remodeliranja složenih lipida.

Pacijenti s poremećajem razgradnje masnih kiselina imaju intoleranciju napora, mialgije i epizode rabdomiolize potaknute febrilitetom, infekcijama, iscrpljivanjem, gladovanjem i drugim stresnim stanjima. Nerijetko se bolovi u mišićima i mioglobinurija javе više sati nakon mišićnog napora. U skupini poremećaja karnitinskog ciklusa i beta-oksidacije, mialgije i rabdomiolize su karakteristične samo za neke, od kojih se izdvajaju manjak karnitin palmitoil transferaze tipa II (engl. *carnitine palmitoyltransferase II*, CPT II), manjak acil-CoA dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (engl. *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*, VLCAD), manjak hidroksiacyl-CoA dehidrogenaze dugih lanaca (engl. *long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase*, LCHAD) izolirano ili u sklopu manjka mitohondrijskog trifunkcionalnog proteina (engl. *mitochondrial trifunctional protein*, MTP) te multipli manjak acil-CoA dehidrogenaza (engl. *multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency*, MADD). Pacijenti s ovim bolestima uz mišićne imaju i druge simptome, a najvažniji su sklonost hipoketotičkoj/nekototičkoj hipoglikemiji u gladovanju i stresnim stanjima, kardiomiopatija, aritmije, hepatopatija (porast aktivnosti aminotransferaza, nakupljanje masti u jetri) te razvoj višestrukog zatajenja organa u metaboličkim krizama, što može

uzrokovati smrt. U bolesti zbog manjka karnitinskog nosača (engl. *carnitine uptake deficiency*, CUD) nema bolova u mišićima ni rabdomiolize, ali su česti mišićna slabost i hipotonija. Od listopada 2017. u Republici Hrvatskoj provodi se novorođenački probir na VLCAD, LCHAD/MTP i CUD te manjak acil-CoA dehidrogenaze srednjih lanaca (engl. *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*, MCAD). U potonjem poremećaju, koji je najčešći, uglavnom nema mišićnih simptoma. Specifičan i osjetljiv biokemijski test za otkrivanje poremećaja beta-oksidacije masnih kiselina jest analiza profila acilkarnitina u plazmi. Manje je osjetljivo testiranje u suhoj kapi krvi (izuzev za poremećaj CPT I). Zato pri sumnji na ove poremećaje treba učiniti analizu u uzorku plazme. Preporučuje se uzorkovati krv nakon noćnoga gladovanja ili, kad god postoji mogućnost, za vrijeme metaboličke krize. Rezultati pretraga mogu biti uredni ako je pacijent u anabolizmu i izvan krize, no uredan profil acilkarnitina u plazmi uzorkovanoj tijekom epizode rabdomiolize s velikom vjerojatnošću isključuje ove bolesti. Dodatno je korisna analiza organskih kiselina u urinu kojom se nađu zasićene i nezasićene dikarboksilne kiseline i drugi metaboliti ovisno o vrsti poremećaja, ali nalaz može biti uredan. Dijagnoza se najčešće potvrdi genskom analizom. Rjeđe se za potvrdu dijagnoze učini enzimsko mjerenje ili *in vitro* studije oksidacije masnih kiselina u fibroblastima, najčešće u slučajevima kada rezultati genske analize nisu jednoznačni.²¹

U skupini poremećaja biosinteze i remodeliranja složenih lipida najznačajniji je manjak lipina-1, koji je nakon poremećaja beta-oksidacije drugi najčešći uzrok recidivirajućih rabdomioliza. U ovu skupinu poremećaja pripadaju i bolesti nakupljanja neutralnih lipida koje nastaju zbog poremećene hidrolize triglicerida. Podtip I naziva se sindrom Chanarin-Dorfman i očituje se u novorođenačkoj dobi ihtiozom, hepatomegalijom i mišićnom slabošću.²² Podtip II se očituje u odrasloj dobi miopatijom, hiperCKemijom i/ili kardiomiopatijom, a pacijenti mogu imati *diabetes mellitus* i pankreatitis.²³ Svi spomenuti poremećaji razgradnje masti nasljeđuju se autosomno recesivno.

Manjak karnitin palmitoil transferaze II

Manjak CPT II prototip je poremećaja metabolizma masti koji uzrokuje mialgije, mioglobinuriju i recidivirajuće rabdomiolize. Iako je bolest autosomno recesivna, češće se manifestira u muškaraca. Opisani su i simptomatski heterozigoti. Manjak CPT II je najčešći uzrok recidivirajućih rabdomioliza potaknutih fizičkim naporom, osobito nakon gladovanja, stresom ili hladnoćom. Između epizoda mialgija i rabdomiolize pacijenti su bez simptoma i normalnih aktivnosti CK. Simptomi se obično pojavljuju u dječjoj dobi, ali se bolest po prvi put može manifestirati i u odraslih.²⁴ Pacijenti s miopatskim oblikom manjka CPT II često imaju mutaciju c.338C>T;

p.Ser113Leu gena *CPT2*.²⁵ Osim spomenutoga miopatskog oblika postoje i teži oblici, a to su infantilni oblik koji je karakteriziran hipoketotičkom hipoglikemijom, kardiomiopatijom, zatajenjem jetre i miopatijom te letalni neonatalni oblik koji je uz spomenuto karakteriziran i prirođenim anomalijama (ciste bubrega i razvojne anomalije mozga).²⁶ Osnova liječenja je izbjegavanje gladovanja i provocirajućih čimbenika, obroci bogati ugljikohidratima i s ograničenim udjelom masti uz dodatak srednjelančanih triglicerida te nadomještanje karnitina. U interkurentnim infekcijama i prijetećim metaboličkim krizama treba osigurati dovoljno kalorija intravenskom infuzijom glukoze.²⁷

Manjak acil-CoA dehidrogenaze vrlo dugih lanaca i manjak hidroksi-acil CoA dehidrogenaze dugih lanaca / manjak trifunkcionalnog proteina

U ranom obliku ovih bolesti uz sklonost rabdomiolizi, koja se često javlja uz interkurentne infekcije, pacijenti mogu razviti hipoketotičnu hipoglikemiju, hiperamonijemiju, kardiomiopatiju i hepatopatiju. Između metaboličkih kriza mogu biti neupadljivoga somatskog statusa i urednih laboratorijskih nalaza. Miopatski oblik je karakteriziran epizodičnim mijalgijama, povišenom aktivnošću CK i rabdomiolizom provociranim gladovanjem, stresom i fizičkim naporom. Pacijenti s manjkom LCHAD/MTP-a često razvijaju perifernu neuropatiju i retinopatiju. Liječenje ovisi o tipu odnosno težini bolesti. Osnova je izbjegavanje gladovanja i dijeta bogata ugljikohidratima, s ograničenim unosom dugolančanih masti i dodatkom srednjelančanih triglicerida. Nadomještanje L-karnitina se izbjegava zbog predmnijevanoga proaritmogenog učinka dugolančanih acilkarnitina.²⁸

Multipli manjak acil-CoA dehidrogenaza

Usljed manjka flavoproteina koji prenosi elektrone ili njegove dehidrogenaze dolazi do poremećaja oksidacije masnih kiselina i nekih aminokiselina pa ova bolest ima biokemijska obilježja poremećaja beta-oksidacije i glutarne acidurije te se naziva i glutarna acidurija tipa II. Pacijenti s perinatalnim oblikom mogu imati slična klinička obilježja kao oni s ranim oblikom CPT II, uključujući disgenezu mozga i bubrega, dismorfiju i metaboličku krizu s hiperamonijemijom i hipoketotičkom hipoglikemijom. Oni koji prežive često razvijaju hipertrofičnu kardiomiopatiju ili hepatopatiju. Blaži oblik bolesti, koji je najčešći, može se očitovati od dječje do odrasle dobi, a dominantni su mišićni simptomi u vidu slabog podnošenja napora, mišićne slabosti, bolova u mišićima, a rjeđe i epizoda rabdomiolize. Zahvaćenost respiratornih mišića može dovesti do zatajenja disanja. Metabolička dekompenzacija, praćena hipoglikemijom i acidozom, često je provocirana interkurentnim infekcijama. Liječenje je

slično ostalim poremećajima razgradnje masti uz umjereno ograničenje unosa proteina. U pacijenata s miopatskim oblikom liječenje kofaktorom riboflavinom brzo dovodi do poboljšanja mišićnih simptoma.²⁹

Manjak lipina-1

Protein lipin-1, kodiran genom *LPIN1*, jest fosfatidinska kiselina fosfataza i koregulator transkripcije gena koji kodiraju enzime povezane s metabolizmom lipida. Stoga je ovaj protein važan promotor sinteze lipida, a najjače je eksprimiran u mišićima i adipocitima. Bolest se obično manifestira rano u djetinjstvu, a glavno su obilježje recidivirajuće rabdomiolize koje se javljaju uz febrilne infekcije, anesteziju, gladovanje ili produljeni mišićni napor. U teškim krizama mogu se razviti srčane aritmije. Između rabdomioliza pacijenti mogu imati mialgije i povišenu aktivnost CK. Etiološkog liječenja nema, ali je vrlo važno na vrijeme započeti hidraciju i infuziju glukoze te korigirati elektrolitski disbalans kako bi se spriječile teške posljedice rabdomiolize.³⁰

Mitohondrijske miopatije

U mitohondrijima završava aerobni metabolizam masti, ugljikohidrata i proteina iz kojih se stvara energija u obliku ATP-a. Jasno je da će uslijed mitohondrijske disfunkcije, bilo zbog primarnog ili sekundarnog poremećaja, biti smanjena proizvodnja stanične energije. U mitohondrijske bolesti svrstavamo primarne mitohondrijske poremećaje koji su monogenske bolesti uzrokovane patogenim mutacijama 425 gena mitohondrijskog i nuklearnog genoma.³¹ Za ovu skupinu bolesti vrlo varijabilnoga kliničkog izražaja vrijedi da se mogu manifestirati bilo kojim simptomom ili znakom, u bilo kojoj dobi, i da svaki organ može biti zahvaćen. Ipak, češće su zahvaćeni organi koji za svoj rad trebaju dosta energije pa su zbog toga često prisutni znakovi zahvaćenosti mozga, srca i mišića, zbog čega su se ranije mitohondrijske bolesti nazivale encefalokardiomiopatijama. Od mišićnih simptoma česti su slabo toleriranje napora, umaranje i mišićna slabost, dok su mišićni krampi i rabdomioliza rjeđi. Simptomi su često provocirani stanjima s pojačanom potrebom za energijom kao što su interkurentne infekcije, gladovanje i dugotrajan napor. Relativno je karakteristična za mitohondrijske miopatije zahvaćenost očnih mišića pa vanjska oftalmoplegija ili ptoza uvijek trebaju uputiti na mitohondrijski poremećaj u diferencijalnoj dijagnozi. Iako miopatija može biti izolirana, često su uz mišićne simptome prisutni i znakovi zahvaćenosti drugih organskih sustava (npr. oštećenje vida i sluha, niski rast, znakovi bolesti jetre, kardiomiopatija, različiti neurološki simptomi i drugo). Pacijenti često imaju povišen laktat, bilo trajno ili nakon mišićnog rada, ali normalan laktat ne isključuje ove bolesti. CK može i ne mora biti povišen. Od dijagnostičkih pretraga korisna je analiza aminokiselina (nađe se povi-

šen alanin) i organskih kiselina u urinu (uz dikarboksilnu aciduriju i pojačano izlučivanje laktata mogu se naći metaboliti Krebsovog ciklusa, piruvat, etilmalonska i 3-metilglutakonična acidurija). Za postavljanje i potvrdu dijagnoze najčešće se koriste genski paneli ili sekvenciranje egzoma ili genoma, a rjeđe su pojedinačni sindromi klinički prepoznatljivi pa se u tim slučajevima učini ciljano gensko testiranje (npr. u sindromima MELAS ili Kearns-Sayre). Biopsija mišića danas se rjeđe izvodi, ali je ponekad neophodna, kao na primjer za dokaz mutacije mitohondrijske DNA u mišićnom tkivu (zbog fenomena heteroplazmije negativan nalaz genskog testiranja iz uzorka krvi ne isključuje mitohondrijsku bolest) ili ako etiologija bolesti ostane nerazjašnjena nakon genske analize. Na mitohondrijske bolesti uputit će histokemijske i ultrastrukturne promjene (npr. umnoženi mitohondriji s parakristalnim inkluzijama) ili smanjene aktivnosti kompleksa respiratornog lanca (potonje se radi u svježem ili svježem smrznutom tkivu mišića samo u specijaliziranim laboratorijima). Za većinu mitohondrijskih bolesti nema specifičnog liječenja, ali možemo preporučiti određenu modifikaciju prehrane (hrana bogatija mastima i s manje ugljikohidrata) i dodatak kofaktora i antioksidansa, takozvani mitohondrijski koktel.³²

Obrada pacijenta sa sumnjom na metaboličku miopatiju

U prethodnom tekstu opisana su klinička obilježja metaboličkih miopatija. Razvidno je da ima preklapanja s drugim stanjima kao što su infektivni miozitis, toksični učinak nekih lijekova i otrova, hipotireoza, upalne miopatije, kongenitalne miopatije i mišićne distrofije. Uz navedena stanja, u diferencijalnoj dijagnozi trebaju biti i maligne hipertermije. Riječ je o poremećajima u kojima dolazi do disregulacije koncentracije kalcija u sarkoplazmatskom retikulumu, najčešće zbog heterozigotnih mutacija gena *RYR1* i *CACNA1S*, uslijed čega tijekom anestezije ili febrilnog stanja može doći do kontinuiranih mišićnih kontrakcija s posljedičnom rabdomiolizom i hipertermijom. Pri planiranju dijagnostičke obrade treba gledati da budu pokriveni stečeni i genetski uzroci koji su u diferencijalnoj dijagnozi, a pogotovo lječive bolesti ili one čije se komplikacije određenim mjerama mogu spriječiti.

U pacijenata sa sumnjom na metaboličku miopatiju, nakon temeljite anamneze i pregleda, uz osnovne laboratorijske pretrage koje uključuju kompletnu krvnu sliku, acidobazni status, glukozu u krvi, elektrolite, ureju, kreatinin, aktivnost aminotransferaza i CK, treba učiniti i urat, mioglobin u serumu i urinu, hormone štitnjače, laktat (i piruvat) na ledenu perklornu kiselinu, aminokiseline u plazmi kvantitativno, profil acilkarnitina u plazmi (i suhoj kapi krvi), aktivnost alfa-glukozidaze i organske kiseline u urinu. Zbog moguće zahvaćenosti srca obično treba planirati EKG i

ultrazvuk srca. Korisni mogu biti oftalmološki pregled (npr. nalaz retinopatije može uputiti na mitohondrijske bolesti) i citološki razmaz periferne krvi (npr. nalaz vakuola u bolestima nakupljanja, pokazatelji hemolize u poremećajima glikolize). Po prispjeću nalaza, ovisno o rezultatima i diferencijalnoj dijagnozi, u obzir dolazi učiniti neishemijski test podlaktice, druge funkcijske testove ili testove izdržljivosti i dodatne biokemijske analize (npr. ukupni homocistein, S-adenozilmetionin i S-adenozilhomocistein). Korisne informacije mogu dati i elektromioneurografija, ultrazvuk mišića i/ili magnetska rezonancija mišića sa spektroskopijom. Ostane li nakon učinjene obrade dijagnoza nejasna, daljnji korak su genske analize. Najčešće se učini masivnije pretraživanje gena u okviru genskih panela ili sekvenciranja egzoma ili genoma koje će pokriti sva ili većinu genetskih stanja koja su u diferencijalnoj dijagnozi. Biopsija mišića, koja je ranije bila ključna dijagnostička pretraga, danas se sve rjeđe izvodi zbog invazivnosti pretrage i široke dostupnosti genskih analiza.³³ No, u situacijama kada je rezultat analize gena negativan ili nejasan, treba se vratiti korak unatrag i napraviti biopsiju mišića te histološke, histokemijske i imunohistološke analize, a razmotriti i specifične biokemijske pretrage (mjerenje aktivnosti kompleksa respiratornog lanca) i analizu mitohondrijske DNA. Dobro je da se usmjerena obrada planira u dogovoru sa specijalistima za bolesti metabolizma i da se pacijenti pri sumnji na metaboličku miopatiju upute u referentne centre ili druge kliničke ustanove u kojima postoje specifična znanja.

Zaključak

U pacijenata s mišićnim tegobama povezanim s naporem, mišićnom slabosti, nejasno povišenom CK i ponavljajućim rabdomiolizama treba razmišljati o metaboličkim miopatijama i učiniti ciljanu obradu. Vrijeme pojave tegoba i klinička obilježja mogu uputiti na pojedinu skupinu bolesti pa je temeljita anamneza, uz klinički status, od iznimne važnosti. Mišićne glikogenoze se očituju bolovima u mišićima i krampovima uz mišićni rad visokog intenziteta, a tegobe se javljaju relativno brzo nakon ili za vrijeme napora. Poremećaji metabolizma masti očituju se bolovima i rabdomiolizom tijekom interkurentne infekcije i drugih stanja s pojačanim energetske zahtjevima, gladovanja ili produljenog napora. Između simptomatskih epizoda klinički status i laboratorijski nalazi mogu biti potpuno uredni. Pacijenti s mitohondrijskim miopatijama imaju intoleranciju napora, zaduhu, a često i znakove zahvaćenosti drugih organskih sustava. Pacijente s ponavljajućim virusnim miozitisima, usprkos dokazanom infektivnom uzročniku, također treba obraditi. S obzirom na relativno velik broj metaboličkih miopatija i drugih genetskih stanja s preklapajućom klinič-

kom slikom, obradu pacijenata valja planirati u dogovoru s liječnicima koji imaju specifična znanja o ovim bolestima. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika, odnosno prilagodba životnih navika, može spriječiti pojavu teških komplikacija i pozitivno utjecati na ishod bolesti.

Zahvala

Autori su članovi Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543).

LITERATURA

1. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. Continuum (Minneapolis Minn). 2022;28(6):1752–77.
2. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab*. 2020;2(9):817–28.
3. Saudubray JM, Baumgartner M, Garcia-Cazorla A, Walter J, ur. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
4. Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, Vianey-Saban C, van Karnebeek K, ur. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2 izd. Switzerland: Springer Nature; 2022.
5. van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10(3):97–121.
6. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016;20(1):135.
7. Zhang MH. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. *World J Emerg Med*. 2012;3(1):11–5.
8. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):474.
9. Koch RL, Soler-Alfonso C, Kiely BT, Asai A, Smith AL, Bali DS i sur. Diagnosis and management of glycogen storage disease type IV, including adult polyglucosan body disease: A clinical practice resource. *Mol Genet Metab*. 2023;138(3):107525.
10. Akman HO, Aykit Y, Amuk OC, Malfatti E, Romero NB, Maioli MA i sur. Late-onset polyglucosan body myopathy in five patients with a homozygous mutation in GYG1. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(1):16–20.
11. Petković Ramadža D. Pompeova bolest – progresivna multiorganska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi. *Paediatr Croat*. 2020;64(2):253–9.
12. cArdleB. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci*. 1951;10(1):13–35.
13. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M i sur. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1182–8.
14. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A non ischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002;52(2):153–9.
15. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, Quinlivan R, Reason S; International Association for Muscle Glycogen Storage Disease study group. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(12):1296–310.
16. Pizzamiglio C, Mahroo OA, Khan KN, Patasin M, Quinlivan R. Phenotype and genotype of 197 British patients with McArdle disease: An observational single-centre study. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(6):1409–18.
17. Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):551–63.
18. Toscano A, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myol*. 2007;26(2):105–7.
19. Tarnopolsky MA, Parise G, Gibala MJ, Graham TE, Rush JW. Myoadenylate deaminase deficiency does not affect muscle anaplerosis during exhaustive exercise in humans. *J Physiol*. 2001;533(3):881–9.
20. Cheng J, Morisaki H, Sugimoto N, Dohi A, Shintani T, Kimura E i sur. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:51–9.
21. Vianey-Saban C, Fouilhoux A, Vockley J, Acquaviva-Bourdain C, Guffon N. Improving diagnosis of mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(3):265–72.
22. Cakmak E, Bagci G. Chanarin-Dorfman Syndrome: A comprehensive review. *Liver Int*. 2021;41(5):905–14.
23. Zhang W, Wen B, Lu J, Zhao Y, Hong D, Zhao Z i sur. Neutral lipid storage disease with myopathy in China: a large multicentric cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):234.
24. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: Clinical and Molecular Genetic Features and Diagnostic Aspects. *Arch Neurol*. 2005;62(1):37–41.
25. Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, Fiorillo C, Scapolan S, Minetti C i sur. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet*. 2012;82(3):232–9.
26. North KN, Hoppel CL, De Girolami U, Kozakewich HP, Korson MS. Lethal neonatal deficiency of carnitine palmitoyltransferase II associated with dysgenesis of the brain and kidneys. *J Pediatr*. 1995;127(3):414–20.
27. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):473.
28. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care*. 2020;26(7):S147–54.
29. Lupica A, Oteri R, Volta S, Ghezzi D, Drago SFA, Rodolico C i sur. Diagnostic challenges in late onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical, morphological, and genetic aspects. *Front Neurol*. 2022;13:815523.
30. Indika NLR, Vidanapathirana DM, Jasinge E, Waduge R, Shyamali NLA, Perera PPR. Lipin-1 deficiency-associated recurrent rhabdomyolysis and exercise-induced myalgia persisting into adulthood: a case report and review of literature. *Case Rep Med*. 2020;2020:7904190.
31. Schlieben LD, Prokisch H. Chapter 10 – Genetics of mitochondrial diseases: Current approaches for the molecular diagnosis. U: Horvath R, Hirano M, Chinnery PF, ur. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2023, str. 141–65.
32. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R i sur. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16080.
33. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, Zanutelli E, Becker J, Holton JL i sur. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:51.