

# Metaboličke miopatije

---

**Bukovac, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:739685>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonia Bukovac**

**Metaboličke miopatije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Ive Barića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	7
2. POREMEĆAJI METABOLIZMA LIPIDA.....	9
2.1 POREMEĆAJI TRANSPORTA MASNIH KISELINA .....	9
2.2 POREMEĆAJI $\beta$ -OKSIDACIJE MASNIH KISELINA.....	12
2.3 POREMEĆAJI NAKUPLJANJA NEUTRALNIH LIPIDA .....	16
2.4 DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA $\beta$ -OKSIDACIJE I KARNITINSKOG CIKLUSA.....	17
2.5 TERAPIJA POREMEĆAJA $\beta$ -OKSIDACIJE.....	18
3. POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA .....	21
3.1 MIŠIĆNE GLIKOGENOZE .....	21
3.1.1 NEDOSTATAK MIOFOSFORILAZE.....	24
3.1.3 POMPEOVA BOLEST .....	27
3.1.4 OSTALE BOLESTI NAKUPLJANJA GLIKOGENA .....	28
3.2 MIŠIĆNE AGLIKOGENOZE.....	31
3.3 DIJAGNOSTIKA MIŠIĆNIH POREMEĆAJA NAKUPLJANJA I SINTEZE GLIKOGENA .....	31
3.4 TERAPIJA POREMEĆAJA NAKUPLJANJA GLIKOGENA.....	32
4. MITOHONDRIJSKE MIOPATIJE.....	33
4.1 MIŠIĆNE MANIFESTACIJE MITOHONDRIJSKIH POREMEĆAJA.....	33
4.1.1 KRONIČNA PROGRESIVNA VANJSKA OFTALMOPLEGIJA .....	33
4.1.2 PROKSIMALNA MIOPATIJA I MIŠIĆNA BOL INDUCIRANA NAPOROM.....	36
4.2 ČEŠĆI MITOHONDRIJSKI SIMPTOMI I MIOPATIJA .....	36
4.3 DIJAGNOSTIKA MITOHONDRIJSKIH MIOPATIJA .....	37
4.4 TERAPIJA MITOHONDRIJSKIH MIOPATIJA .....	39
5. ZAKLJUČAK .....	41
6. ZAHVALE .....	42
7. POPIS LITERATURE.....	43
8. ŽIVOTOPIS .....	57

## POPIS KRATICA

**ATP** – adenzin-trifosfat

**B** – moždana podjedinica (prema engl. *brain subunit*)

**CPEO** – kronična progresivna vanjska ophtalmoplegija (prema engl. *chronic progressive external ophthalmoplegia*)

**CPT** – karnitin-palmitoiltransferaza

**CPT-I** – karnitin-palmitoiltransferaza tip 1

**CPT-II** – karnitin-palmitoiltransferaza tip 2

**Co-A** – koenzim A (prema engl. *coenzyme A*)

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (prema engl. *deoxyribonucleic acid*)

**ETF** – flavoprotein za transfer elektrona (prema engl. *electron transfer flavoprotein*)

**ETF-DH** – dehidrogenaza flavoproteina za transfer elektrona (prema engl. *electron transfer flavoprotein dehydrogenase*)

**ETFH2** – reducirani flavoprotein za transfer elektrona

**FAO** – oksidacija masnih kiselina (prema engl. *fatty acid oxidation*)

**GSD** – poremećaj nakupljanja glikogena (prema engl. *glycogen storage disease*)

**GYS1** – glikogen sintetaza 1 (prema engl. *glycogen synthase 1*)

**HELLP** – hemoliza, povišeni jetreni enzimi, niski trombociti (prema engl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*)

**HMGL** – 3-OH-metilglutaril-CoA-liaza

**HMGS** – 3-OH-3-metilglutaril-CoA-sintetaza

**KSS** - Kearns-Sayre sindrom

**LDH** – laktat dehidrogenaza

**LDH-A** – laktat dehidrogenaza A

**LDH-B** – laktat dehidrogenaza B

**LDH-C** – laktat dehidrogenaza C

**LCHAD** –  $\beta$ -hidroksiacil-CoA-dehidrogenaza masnih kiselina dugih lanaca (prema engl. *long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase*)

**LKAT** – 3-keto-acil-CoA tiolaza dugih lanaca (prema engl. *long-chain 3-keto-acyl CoA thiolase*)

**M** – mišićna podjedinica (prema engl. *muscle subunit*)

**MELAS** - mitohondrijska encefalopatija, laktična acidoza i epizode nalik cerebrovaskularnom inzultu (prema engl. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*)

**MT-TL1** – tRNA leucin 1 kodiran mitohondrijima (prema engl. *mitochondrially encoded tRNA leucine 1*)

**NLSD-M** – poremećaj nakupljanja neutralnih lipida s miopatijom (prema engl. *neutral lipid storage disease with myopathy*)

**NGS** – sekvenciranje nove generacije (prema engl. *next generation sequencing*)

**OPMD** – okulofaringealna muskularna distrofija (prema engl. *oculopharyngeal muscular dystrophy*)

**PABPN1** – nuklearni protein 1 koji veže poliadenilat (prema engl. *polyadenylate-binding nuclear protein 1*)

**PYGM** – mišićna glikogen fosforilaza (prema engl. *glycogen phosphorylase, muscle-associated*)

**Q<sub>10</sub>** – kinon 10

**SCHAD** – β-hidroksiacyl-CoA-dehidrogenaza masnih kiselina kratkih lanaca (prema engl. *short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase*)

**SCAD** – acil-CoA-dehidrogenaza masnih kiselina kratkih lanaca (prema engl. *short-chain acyl-CoA dehydrogenase*)

**SKAT** – 3-keto-acil-CoA tiolaza kratkih lanaca (prema engl. *short-chain 3-keto-acyl CoA thiolase*)

**tRNA** – transportna ribonukleinska kiselina (prema engl. *transfer ribonucleic acid*)

**VLCHAD** – acil-CoA-dehidrogenaza masnih kiselina vrlo dugih lanaca (prema engl. *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*)

# SAŽETAK

Naslov rada: Metaboličke miopatije

Autor: Antonia Bukovac

Metaboličke miopatije su raznovrsna skupina heterogenih genetskih poremećaja do kojih dolazi najčešće zbog nedostatne proizvodnje energije u stanicama uslijed manjka enzima u različitim metaboličkim putevima, ali i zbog drugih nasljednih metaboličkih bolesti.

Karakterizira ih zahvaćanje skeletnog mišićja no pokazuju veliku varijaciju kliničke slike i zahvaćenosti drugih organskih sustava. To je rijetka skupina poremećaja od kojih se većina nasljeđuje autosomno recesivnim obrascem. U metaboličke miopatije koje nastaju zbog poremećaja metabolizma lipida svrstavamo poremećaje transporta masnih kiselina i poremećaje oksidacije masnih kiselina gdje pacijenti najčešće imaju povremene metaboličke krize između kojih postoji asimptomatsko razdoblje varijabilnog trajanja. Tipični uzroci pojave simptoma su gladovanje, stres ili produljena ili pretjerana fizička aktivnost.

Očitovanje je varijabilno. Do velikog napretka u dijagnostici došlo je nakon uvođenja novorođenačkog probira. Terapija se temelji na modifikaciji prehrane i povećanjem učestalosti obroka. Metaboličke miopatije koje nastaju zbog poremećaja metabolizma ugljikohidrata se specifično manifestiraju tijekom perioda fizičke aktivnosti visokog intenziteta. Temelj terapije je umjereni program fizičke aktivnosti. Mitohondrijske miopatije nastaju posljedično disfunkciji mitohondrija i zahvaćaju više organskih sustava, osobito one koji imaju visoku energetska potražnju. Specifične mišićne značajke mitohondrijskih poremećaja uključuju kroničnu progresivnu vanjsku oftalmoplegiju, proksimalnu miopatiju i mišićnu bol induciranu naporom. Terapija je primarno suportivna, no postoje nekoliko potencijalnih terapijskih opcija u fazi istraživanja.

**Ključne riječi:** metaboličke miopatije, rhabdomijeliza, inoterancija na napor, ptoza



## SUMMARY

Title: Metabolic myopathies

Author: Antonia Bukovac

Metabolic myopathies are a diverse group of heterogeneous genetic disorders that most commonly occur due to insufficient energy production in cells due to deficiencies in enzymes in various metabolic pathways, but also due to other inherited metabolic diseases. They are characterized by the involvement of skeletal muscles but show a wide variation in their clinical presentation and the involvement of other organ systems. This is a rare group of disorders, with most of them being inherited in an autosomal recessive pattern. Metabolic myopathies that arise from disorders of lipid metabolism include disorders of fatty acid transport and fatty acid oxidation, where patients often experience intermittent metabolic crises with asymptomatic periods of variable duration in between. Typical triggers for symptoms include fasting, stress, or prolonged or excessive physical activity. The presentation varies. Significant progress in diagnosis has occurred with the introduction of newborn screening. Treatment is based on dietary modification and increased meal frequency. Metabolic myopathies that arise from carbohydrate metabolism disorders specifically manifest during periods of high-intensity physical activity. The cornerstone of therapy is a moderate exercise program. Mitochondrial myopathies result from mitochondrial dysfunction and affect multiple organ systems, especially those with high energy demands. Specific muscular features of mitochondrial disorders include chronic progressive external ophthalmoplegia, proximal myopathy, and exercise-induced muscle pain. Treatment is primarily supportive, but there are several potential therapeutic options under investigation.

**Key words:** metabolic myopathies, rhabdomyolysis, exercise intolerance, ptosis

# 1. UVOD

Metaboličke miopatije obuhvaćaju klinički i etiološki heterogenu skupinu poremećaja koje nastaju posljedično specifičnim deficitima staničnog metabolizma što dovodi do nedostatne proizvodnje energije u stanicama (1,2).

Ovaj rad je orijentiran na metaboličke miopatije koje nastaju posljedično poremećajima energetskeg metabolizma uz iznimke koje su uključene zbog svoje kliničke važnosti, visoke učestalosti i/ili terapijskih mogućnosti. Također, ovaj rad ne sadržava pojedinačan opis svih metaboličkih miopatija koje nastaju posljedično poremećajima energetskeg metabolizma, već se radi o izboru najilustrativnijih.

Metaboličke miopatije obuhvaćaju poremećaje razgradnje ugljikohidrata i razgradnje masnih kiselina te mitohondrijske poremećaje pretežito u procesu oksidacijske fosforilacije u mitohondrijima, iz čega slijede glavne kategorije metaboličkih miopatija: mišićne glikogenoze, poremećaji  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa te mitohondrijski poremećaji (2).

Metaboličke miopatije se smatraju rijetkim poremećajima, no incidencija mitohondrijskih citopatija je procjenjena na 1 : 8000 osoba u populaciji (3). Mišićne glikogenoze su rjeđi entiteti – smatra se da McArdleova bolest ima prevalenciju od 1 : 100,000 u SAD-u, 1 : 170,000 u Španjolskoj te 1 : 350,000 u Nizozemskoj (4). Zajednička incidencija poremećaja masnih kiselina je procjenjena na 1 : 5000 – 10,000 rođenih, dok postoji velika varijacija individualne incidencije određenih poremećaja (5).

Pacijenti s metaboličkim miopatijama se prezentiraju heterogenim kliničkim slikama, no simptome možemo ugrubo klasificirati kao pretežito dinamične ili pretežito statične. Dinamični simptomi se odnose na mijalgiju, mišićne spazme i rhabdomiolizu do kojih dolazi nakon tjelesnog napora ili metaboličkog stresa, dok statični simptomi napreduju sporom

progresijom s kliničkim tijekom nalik na mišićne distrofije (6). Heterogenost se odnosi i na razdoblje pojave simptoma od teških infantilnih multisistemskih oblika do izoliranih miopatija s pojavom u odrasloj dobi (2).

## **2. POREMEĆAJI METABOLIZMA LIPIDA**

Mišićne miopatije koje nastaju kao posljedica poremećaja metabolizma lipida su skupina autosomno recesivno nasljeđenih poremećaja uzrokovane pogreškama u transportu masnih kiselina dugih i vrlo dugih lanaca kroz unutarnju mitohondrijsku membranu ili poremećajima mitohondrijske  $\beta$ -oksidacije. Neke poremećaje metabolizma lipida karakterizira patološko nakupljanje lipida u mišićnim stanicama stoga se klasificiraju kao miopatije zbog nakupljanja lipida (7).

### **2.1 POREMEĆAJI TRANSPORTA MASNIH KISELINA**

Poremećaji transporta masnih kiselina se javljaju posljedično neuspješnom prijenosu masnih kiselina u mitohondrije zbog manjka karnitinskog nosača, karnitin-palmitoiltransferaze tipa 1 (CPT-I), karnitin-acilkarnitin translokaze ili karnitin-palmitoiltransferaze tipa 2 (CPT-II) (2). Najčešći poremećaj transporta masnih kiselina koji utječe na skeletne mišiće je CPT-II s pojavom u odrasloj dobi (7). Karnitin-palmitoiltransferaza (CPT) je enzimski sustav koji uz acetil koenzim A sintetazu i karnitin-acilkarnitin translokazu sudjeluje u prijenosu masnih kiselina dugih lanaca iz citosola u mitohondrijski matriks gdje dolazi do  $\beta$ -oksidacije. Sustav CPT čine dva enzima s CPT-I na vanjskoj membrani mitohondrija i CPT-II na unutarnjoj membrani pomoću kojih acetil koenzim A esteri, nastalih iz masnih kiselina dugih lanaca pomoću acetil koenzim A sintetaze dugih lanaca, ulaze u mitohondrij. CPT-II pretvara acetil koenzim A estere u acetil koenzim A koji je substrat za  $\beta$ -oksidaciju stoga kod njegovog nedostatka dolazi do nedostatne oksidacije masnih kiselina dugih lanaca (8–10).

Opisana su tri izdvojena klinička sindroma kod manjka CPT-II, miopatski tip sa nastupom u odrasloj dobi (tip 1), teška životno-ugrožavajuća infantilna forma s jetrenim,

mišićnim i srčanim simptomima (tip 2) i fatalni neonatalni oblik s prirođenim anomalijama organa (tip 3) (11).

Miopatski tip nedostatka CPT-II je najčešća klinička prezentacija poremećaja i karakterizirana je ponavljajućim razdobljima mišićne boli, rhabdomiolize i mioglobinurije koja su često potaknuta fizičkom aktivnošću visokog intenziteta ili alternativno zbog izloženosti hladnoći, infekcija, emocionalnog stresa, gladovanja, pojačanog unosa masti ili određenih lijekova poput ibuprofena, visokih doza diazepama, valproata ili opće anestezije. Tijekom napadaja je kod većine pacijenata povišena aktivnost serumske kreatin kinaze no između simptomatskih razdoblja je ona uredna po čemu se ova bolest razlikuje od McArdleove bolesti. Frekvencija pojave simptomatskih razdoblja vrlo je varijabilna, od samo jedne epizode do ponavljajućih napadaja svaki mjesec. Inicijalni nastup simptoma je najčešće u kasnom djetinstvu ili adolescenciji i najčešće ima nekomplikiran klinički tijek izuzev potencijalne komplikacije akutne tubularne nekroze koja nastaje uslijed izrazite mioglobinurije. Trajna slabost je opisana samo u pojedinim slučajevima (9,11–13).

Infantilni oblik manjka CPT-II se najčešće očituje u dobi između 6 mjeseci i dvije godine sa simptomima hipoketotičke hipoglikemije, hepatomegalije, epileptičkim napadajima i životno ugrožavajućim aritmijama (9,11). Najčešća laboratorijska abnormalnost je povišena aktivnost serumske kreatin kinaze. Nalaze se u nekih bolesnika i/ili u nekim fazama bolesti još hipertrofična kardiomiopatija, periodična slabost, encefalopatija, respiratorni distres, metabolička acidoza, povišene serumske aminotranferaze, hiperamonijemija i sniženi serumski karnitin (9).

Početak simptoma može biti posljedica gladovanja ili febrilne bolesti, dok u pojedinim slučajevima nisu nađeni provocirajući čimbenici. Do fatalnog ishoda najčešće

dolazi u prvoj godini života te se smatra da je to posljedica paroksizmalnih poremećaja srčanog ritma (14).

Fatalni neonatalni oblik manjka CPT-II uz simptome infantilnog oblika uključuje i dismorfne osobine poput mikrocefalije, malformacija bubrega i mozga (15). Pacijenti imaju simptome već pri rođenju ili unutar četiri dana od poroda i umiru u neonatalnom periodu. Trudnoća može biti komplicirana oligohidramnionom i prenatalne metode probira mogu ukazati na malformacije poput ventrikulomegalije mozga, ageneze korpus kalozuma, intraventrikularnih kalcifikacija i cistične displazije mozga i bubrega. Smatra se da do anomalije središnjeg živčanog sustava dolazi zbog abnormalne migracije neurona (9).

Više od 75% pacijenata su muškog spola. Nije poznat razlog ove predominacije, no mogući uzroci su razlike u fizičkoj aktivnosti među spolovima, potencijalni modifikacijski gen na X-kromosomu ili hormonski faktori. Do sada je poznato oko 400 obitelji s manjkom CPT-II (8).

Nedostatak karnitinskog nosača je karakteriziran razdobljima hipoketotičke hipoglikemije, hepatomegalijom, povišenom aktivnošću transaminaza i hiperamonijemijom, ako bolest nastupa u dojenačkom razdoblju što je i najčešće. Ako se pojavljuje u djetinstvu, obilježena je miopatijom skeletnih mišića i kardiomiopatijom te povišenom aktivnošću kreatin kinaze. Kardiomiopatija može biti progresivnog tijeka i uzrok smrti prije postavljanja dijagnoze. Kod pacijenata s nastupom u odrasloj dobi je tipična pojava kardiomiopatije, aritmija i pojačanog umaranja. Opisani su asimptomatski bolesnici i bolesnici s blagim simptomima smanjene izdržljivosti (16).

Nedostatak karnitin-acilkarnitin translokaze prvenstveno zahvaća tkiva ovisna o metabolizmu masnih kiselina kao što su mozak, srce i skeletno mišićje. Većina pacijenata ima prvi nastup simptoma u neonatalnom periodu kada se javlja hipoketotička hipoglikemija,

hiperamoniemija, kardiomiopatija i hepatomegalija te dolazi do brzog pogoršanja kliničke slike. Prisutna je i povišena aktivnost jetrenih enzima. Obilježena je visokim mortalitetom. Opisani su i bolesnici s nastupom simptoma u odrasloj dobi s blažom kliničkom slikom (17,18).

## 2.2 POREMEĆAJI $\beta$ -OKSIDACIJE MASNIH KISELINA

Poremećaji  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina nastaju zbog nedostataka enzima potrebnih za  $\beta$ -oksidaciju poput acil-CoA dehidrogenaze vrlo dugih, srednjih i kratkih lanaca, flavoproteina za transfer elektrona i njegove dehidrogenaze, 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih i kratkih lanaca te trifunkcionalnog proteina (19).

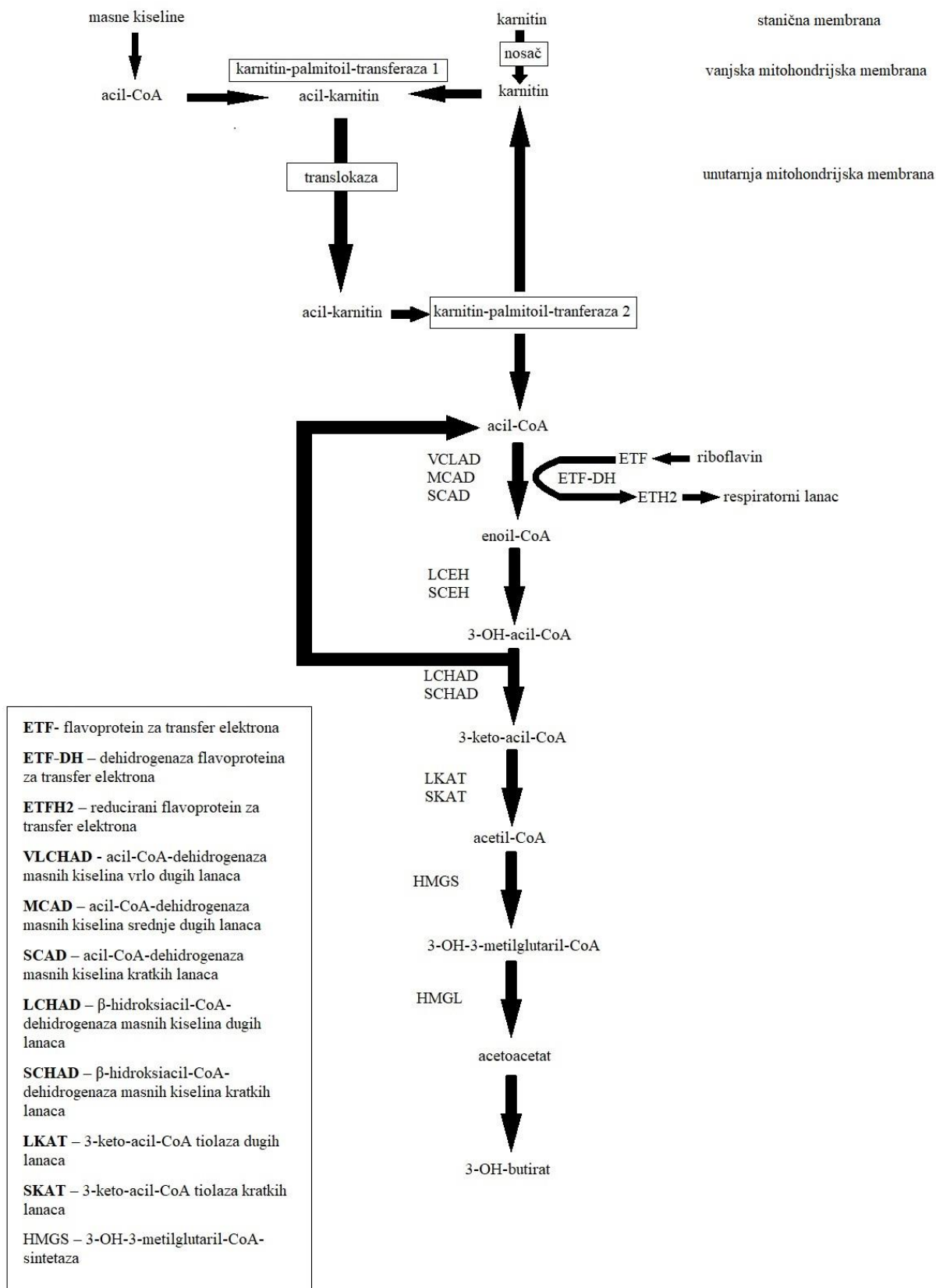
$\beta$ -oksidacija metabolički je proces u kojem se masne kiseline razgrađuju do acetil-CoA koji potom dalje ulazi u Krebsov ciklus u svrhu dobivanja energije u obliku ATP-a. Oksidacija masnih kiselina se odvija u mitohondrijima, a moguća je i u peroksisomima kad je duljina lanaca masnih kiselina vrlo velika..

Kako bi do ovog procesa uopće moglo doći, potrebni su neki koraci koji prethode samoj  $\beta$ -oksidaciji, a odnose se na ulazak masnih kiselina u stanicu, aktivaciju masnih kiselina te njihov prijenos u mitohondrij. Slobodne masne kiseline vrlo su hidrofobne molekule zbog čega s lakoćom prolaze kroz staničnu membranu i tako ulaze u citosol. Ondje se odvija takozvana aktivacija masnih kiselina u reakciji koju katalizira enzim acil-CoA sintetaza smještena na vanjskoj mitohondrijskoj membrani, a sam produkt te reakcije naziva se acil-CoA. Pošto se radi o hidrofilnoj molekuli koja ne može samostalno proći do matriksa mitohondrija, za njen su transport potrebna još tri enzima. Na vanjskoj mitohondrijskoj membrani nalazi se prvi u nizu tih enzima: CPT-I koji odstranjuje koenzim A iz acil-CoA te acilnu skupinu veže na karnitin formirajući tako acil karnitin. Acil karnitin prolazi kroz

vanjsku mitohondrijsku membranu te pomoću enzima karnitin translokaze koji se nalazi na unutarnjoj mitohondrijskoj membrani ulazi u matriks mitohondrija. Uz translokazu je usko vezan enzim CPT-II koji oslobađa molekulu karnitina od acilne skupine koju veže za koenzim A čime ponovno nastaje acil-CoA koji zatim ulazi u proces  $\beta$ -oksidacije.

Sama  $\beta$ -oksidacija ciklični je proces koji se sastoji od četiri reakcije koje se ponavljaju, a u svakom se ciklusu oslobađa jedna molekula acetil-CoA. Ove su reakcije katalizirane s četiri skupine enzima koji redom glase: acil-CoA dehidrogenaze, enoil-CoA hidrataze, 3-hidroksiacil-CoA dehidrogenaze i ketoacil-CoA tiolaze. U svakoj skupini su enzimi koji se razlikuju prema duljini lanaca supstrata koji razgrađuju. Na kraju svakog ciklusa nastaju dvije molekule: acetil-CoA te acil-CoA koji je za dva ugljikova atoma kraći nego u prethodnom ciklusu. Ciklusi se ponavljaju sve dok se cijeli lanac masne kiseline ne razgradi u molekule acetil-CoA (Slika 1) (20).





Slika 1. Karnitinski sustav i β-oksidacija masnih kiselina

Poremećaji  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina dovode do nedostatne proizvodnje energije pa pacijenti doživljavaju simptome kada je njihov oksidativni kapacitet neadekvatan prilikom razdoblja u kojima je  $\beta$ -oksidacija temeljni izvor energije poput infekcija, gladovanja, stresa, pojačane i/ili produljene fizičke aktivnosti (5,21) Najčešći povod metaboličkim krizama su infekcije koje često prati gladovanje odnosno nedovoljan unos energije koji je precipitator simptoma jer se tada uobičajeno zadovoljava do 80% energetske potrebe iz oksidacije masnih kiselina (22). Ostale biokemijske posljedice poremećaja  $\beta$ -oksidacije mogu biti nakupljanje međuprodukata acilkarnitina u srčanom, jetrenom i skeletnom mišićnom tkivu što za posljedicu može imati disfunkciju navedenih organa i tkiva. Acilkarnitini koji dopijevaju u krvotok koriste se kao biokemijski biljezi za dijagnozu te za ranu otkrivanje bolesti novorođenačkim probirom. Također, preusmjerenje međuprodukata acil-CoA u  $\omega$ -oksidaciju zbog poremećene  $\beta$ -oksidacije dovodi do akumulacije toksičnih dikarboksilnih kiselina (21).

Poremećaji  $\beta$ -oksidacije su individualno rijetki, no kolektivno zahvaćaju velik broj pacijenata zbog više različitih enzima  $\beta$ -oksidacije koji mogu biti zahvaćeni. Pokazuju veliku varijaciju u kliničkoj slici (5,21). Glavne kliničke značajke uključuju hipoketotičnu hipoglikemiju tijekom gladovanja, rabdomiolizu, mišićnu slabost, mijalgiju, kardiomiopatiju, perifernu neuropatiju, jetreno zatajenje i/ili naglu smrt (21,23). Neki poremećaji  $\beta$ -oksidacije su povezani sa ograničenim intrauterinim rastom, preuranjenim porođajem i komplikacijama u trudnoći poput teške preeklampsije, akutne masne jetre trudnoće i sindroma preeklampsije sa zahvaćanjem jetre (sindrom HELLP). Komplikacije u trudnoći su najčešće ako fetus ima nedostatak  $\beta$ -hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca ili s nedostatak trifunkcijskog proteina (23).

Nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze masnih kiselina vrlo dugih lanaca (VLCAD) je klinički heterogena bolest s tri značajna fenotipa. Teški infantilni oblik se najčešće očituje

između rođenja i dvanaestog mjeseca života hipoketotičkom hipoglikemijom, jetrenim zatajenjem, srčanim aritmijama i kardiomiopatijom. Umjereno teški oblik dječje dobi se očituje između ranog neonatalnog perioda do ranog djetinstva i prezentira se hipoketotičkom hipoglikemijom i rijetko kardiomiopatijom. Nedostatak VLCAD s kasnijim početkom se očituje u kasnom djetinjstvu i u mlađoj odrasloj dobi te je prisutno izolirano zahvaćanje skeletnih mišića, intolerancija napora, mialgija, rabdomioliza i mioglobinurija. Do pojave simptoma uobičajeno dolazi nakon fizičke aktivnosti, razdoblja sniženog kalorijskog unosa, izloženosti visokim ili niskim temperaturama, stresnog razdoblja ili virusnih infekcija. U rijetkim slučajevima može dovesti do renalnog zatajenja sa smrtnim ishodom (24).

### **2.3 POREMEĆAJI NAKUPLJANJA NEUTRALNIH LIPIDA**

Poremećaji nakupljanja neutralnih lipida čine skupinu vrlo rijetkih autosomno recesivnih poremećaja s heterogenom kliničkom slikom. Klasično se prezentiraju s miopatijom ili/i ihtiozom. Poremećaj nakupljanja neutralnih lipida s miopatijom (NLSD-M) nastaje posljedično nedostatku lipolitičkog enzima adipoza triglicerid lipaze (ATGL). Dolazi do nakupljanja triacilglicerola unutar tkiva, pogotovo u jetri te skeletnom i srčanom mišićju. Početak simptoma je najčešće u odrasloj dobi i najčešće obuhvaćaju mišićnu slabost, nepodnošenje napora i mialgiju. Kod pojedinih bolesnika može biti prisutna i kardiomiopatija koja može napredovati do potrebe za presađivanjem srca ili do smrti. Bolesnicima se preporučuje prehrana s dostatnom količinom ugljikohidrata (25).

Poremećaj neutralnih lipida s ihtiozom je također poznat pod nazivom sindrom Chanarin-Dorfman. Početak simptoma može biti raniji nego u NLSD-M te se prezentira zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju, gastrointestinalnim simptomima i hepatomegalijom. Značajna karakteristika je ihtioza, specifično nebulozna prirođena ihtioziformna eritrodermija koja pokazuje ovisnost o godišnjem dobu. Terapija obuhvaća

primjenu emolijensa koji sadržavaju ureu te prehranu s visokim sadržajem ugljikohidrata, niskim sadržajem masti i suplementacijom triglicerida srednje duljine lanaca (25).

## **2.4 DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA $\beta$ -OKSIDACIJE I KARNITINSKOG CIKLUSA**

Na sve ove poremećaji može s manje ili više pouzdanosti upućivati rezultata analize profila acilkarnitina koja se može učiniti iz plazme ili suhe kapi krvi. Potonje se koristi za potrebe novorođenačkog probira. U nekih poremećaja  $\beta$ -oksidacije može se analizom organskih kiselina, ali obično samo u razdobljima metaboličkih kriza, naći tipično pojačano izlučivanje acilglicina, dikarboksilnih ili 3-OH-dikarboksilnih kiselina. Kao testovi potvrde koriste se danas dominantno analize gena metodama sekvenciranja nove generacije ili rjeđe mjerenja aktivnosti pojedinih enzima ili prijenosnika. Potonje je korisno i za procjenu rezidualne aktivnosti. U specijaliziranim laboratorijima može se  $\beta$ -oksidacija testirati u fibroblastima analizom profila acilkarnitina nakon dodavanja dugolančanih masnih kiselina kao supstrata (19).

Zbog uvođenja novih metoda genskog sekvenciranja povećala se učestalost prepoznavanja oboljelih, no i dalje je u zemljama u kojima ove bolesti nisu uključene u novorođenački probir za dijagnozu često potrebno više godina. Pretpostavlja se da postoji velik broj nedijagnosticiranih pacijenata i zbog povremene prirode metaboličkih kriza između kojih pacijenti mogu obavljati svakodnevne aktivnosti bez poteškoća (8).

Prije uvođenja novorođenačkog probira, pacijenti s poremećajima  $\beta$ -oksidacije su identificirani nakon metaboličke dekompenzacije ili postmortalno u prvim mjesecima života. Uvođenje metode tandemске spektrometrije masa u novorođenački probir je omogućilo ranu dijagnostiku ovih poremećaja i poboljšalo prognozu oboljelih. Smanjenje morbiditeta također može biti posljedica otkrivanja blagih i asimptomatskih pacijenata pomoću probira (26).

Trenutno se najmanje 30 različitih prirodnih poremećaja metabolizma masnih kiselina i aminokiselina može identificirati tandemskog masenom spektrometrijom. Među pojedinim državama koje provode novorođenački probir postoje razlike u uključenim bolestima iz spektra poremećaja metabolizma masnih kiselina (23,27,28).

U Hrvatskoj su u program novorođenačkog probira uvrštene nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca, nedostatak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca koji može biti izoliran ili kao dio manjka trifunkcionalnog proteina, nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze vrlo dugih lanaca i nedostatak karnitiskog nosača (29).

Biokemijski pokazatelji kod poremećaja  $\beta$ -oksidacije su najčešće hipoglikemija bez odgovarajuće proizvodnje ketonskih tijela, povišena kreatin kinaza i povišene aminotransferaze. Ovakav laboratorijski uzorak uz navedene kliničke simptome upućuje na poremećaj oksidacije masnih kiselina i zahtjeva dodatnu obradu organskih kiselina u urinu i analizu serumskih acilkarnitina. Testiranje tijekom epizode rabdomiolize, nakon fizičke aktivnosti ili perioda bez obroka poboljšava osjetljivost ovih testova. Ako stanje pacijenta to dopušta, poželjno je uzeti uzorke za analizu prije obroka ili ujutro natašte. Testovi nakon gladovanja su potencijalno životno ugrožavajući i potrebno ih je izbjegavati. Slikovne i histološke metode mogu pokazati nakupljanje neiskorištenih masti u tkivima. (3,23).

## **2.5 TERAPIJA POREMEĆAJA $\beta$ -OKSIDACIJE**

Trenutačno ne postoje lijekovi za nedostatak CPT-2. Ispitivanja pokazuju da je za ublaživanje simptoma tijekom i nakon simptomatskih razdoblja potrebno potpuno mirovanje i suplementacija ugljikohidrata (30). Preporučuje se suplementacija nutrijenata bogatih ugljikohidratima sa niskim udjelom masti uz dodatak karnitina čime se poboljšava acetilkarnitinski profil pacijenta i time se smanjuje rizik hipoglikemija i aritmija (8).

Terapija poremećaja  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina općenito uključuje prehrambene mjere kojima se smanjuje ovisnost o katabolizmu masnih kiselina dugih lanaca kako bi se prevenirale simptomatske krize. Nutritivne smjernice variraju ovisno o poremećaju  $\beta$ -oksidacije, podtipu i simptomatskom ili asimptomatskom statusu pojedinca. Kod nedostatka  $\beta$ -hidroksiacil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca i nedostatka trifunkcijskog proteina u dugoročnom liječenju preporučuje se unos 20% dnevnih kalorijskih potreba iz triglicerida srednje duljine lanca dok je unos dugolančanih masnih kiselina značajno reduciran. Usprkos redukciji, potrebno je suplementacijom osigurati dostatan unos esencijalnih masnih kiselina poput linolne i alfa-linolenske kiseline. Suplementacija karnitina se također preporučuje ako je prisutan nedostatak karnitina te se temelji na koncentracijama u plazmi jer je potrebno izbjegavati višak karnitina (31,32). Kod pacijenata sa nedostatkom acil-CoA-dehidrogenaze masnih kiselina vrlo dugih lanaca se također preporučuje unos triglicerida srednje duljine lanca sa povećanjem količine prije intenzivnije fizičke aktivnosti kod pacijenata sa mijalgijom i mišićnom slabošću induciranih naporom (32). Kod pacijenata s poremećajima  $\beta$ -oksidacije dolazi do pojave simptoma nakon perioda gladovanja te se kao preventivna mjera preporučuje povećanje učestalosti obroka kako bi se osigurala stalna opskrba glukozom. Najvažnije je izbjegavati gladovanje i trajno osigurati dovoljan unos kalorija, prema potrebi intravenski. Postoji velika varijacija u potrebnoj učestalosti obroka zbog individualnih razlika u energetske potrebama između dobnih skupina koje uključuju dojenčad, djecu i pacijente odrasle dobi (33). Pacijentima s poremećajima  $\beta$ -oksidacije se preporučuje izbjegavanje fizičke aktivnosti u stanju gladovanja ili sa superponiranom bolešću te izbjegavanje dugotrajnog fizičkog napora. Većina pacijenata tolerira vježbe s otporom i fizičku aktivnost kraćeg trajanja (34). Istraživanja pokazuju povoljan učinak triheptanoina, sintetskog triglicerida srednje duljine lanca kod pacijenata s poremećajima oksidacije masnih kiselina dugih lanaca. Primjenom dolazi do poboljšanja kliničkih znakova kardiomiopatije

povećanjem ejekeijske frakcije lijevog ventrikla, reduciranja mase lijevog ventrikla i reduciranja srčane frekvencije tijekom vježbanja. Nakon četiri mjeseca korištenja dolazi do poboljšanja tolerancije fizičke aktivnosti. Triheptanoin je 2020. godine odobren u SAD-u za korištenje kod pacijenata sa potvrđenim poremećajima oksidacije masnih kiselina dugih lanaca (34,35)

### **3. POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA**

Metaboličke miopatije koje nastaju posljedično poremećajima metabolizma ugljikohidrata možemo subkategorizirati u miopatije s nakupljanjem glikogena (tzv. glikogenoze) s ili bez dodatnog odlaganja poliglukošana, kojih je trenutno poznato 16 te u miopatije bez nakupljanja glikogena (aglikogenoze), kojih je trenutno poznato dvije (7). Za miopatije povezane s poremećajima metabolizma ugljikohidrata specifično je kliničko očitovanje tijekom kratkih perioda visokointenzivnog fizičkog rada što ih razlikuje od miopatija povezanih s metabolizmom lipida koje se manifestiraju tijekom perioda dugotrajnog fizičkog napora ili tijekom perioda metaboličkog stresa, poput gladovanja, operativnih zahvata ili infekcija (34).

#### **3.1 MIŠIĆNE GLIKOGENOZE**

Poremećaji nakupljanja glikogena ili glikogenoze označavaju skupinu prirodnih bolesti gdje zbog specifičnog enzimskog nedostatka dolazi do poremećaja u metabolizmu ugljikohidrata koji rezultira abnormalnim nakupljanjem glikogena u mišićima (Slika 2)(36). Glikogenoze su klasificirane po specifičnom nedostatku enzima i označene su numerički s obzirom na redosljed identifikacije enzimskog defekta (36,37).

Postoji značajna varijacija u fenotipu pacijenata i njihovoj kliničkoj slici uprkos mutaciji samo jednog specifičnog enzima te se glikogenoze mogu javljati u neonatalnoj ili infantilnoj formi, dok druge mogu biti dijagnosticirane tek u kasnijoj životnoj dobi (37).

Glikogenoze se mogu podijeliti s obzirom zahvaćaju li primarno jetru, skeletne mišiće ili i srce uz skeletne mišiće. Ovaj rad će biti orijentiran na glikogenoze koje primarno zahvaćaju skeletne mišiće te u njih spadaju po podjeli Stonea i sur. (36):

1. Poremećaji nakupljanja glikogena koji primarno zahvaćaju skeletne mišiće:

1.1. Nedostatak myofosforilaze (Glikogenoza tip V, McArdleova bolest)

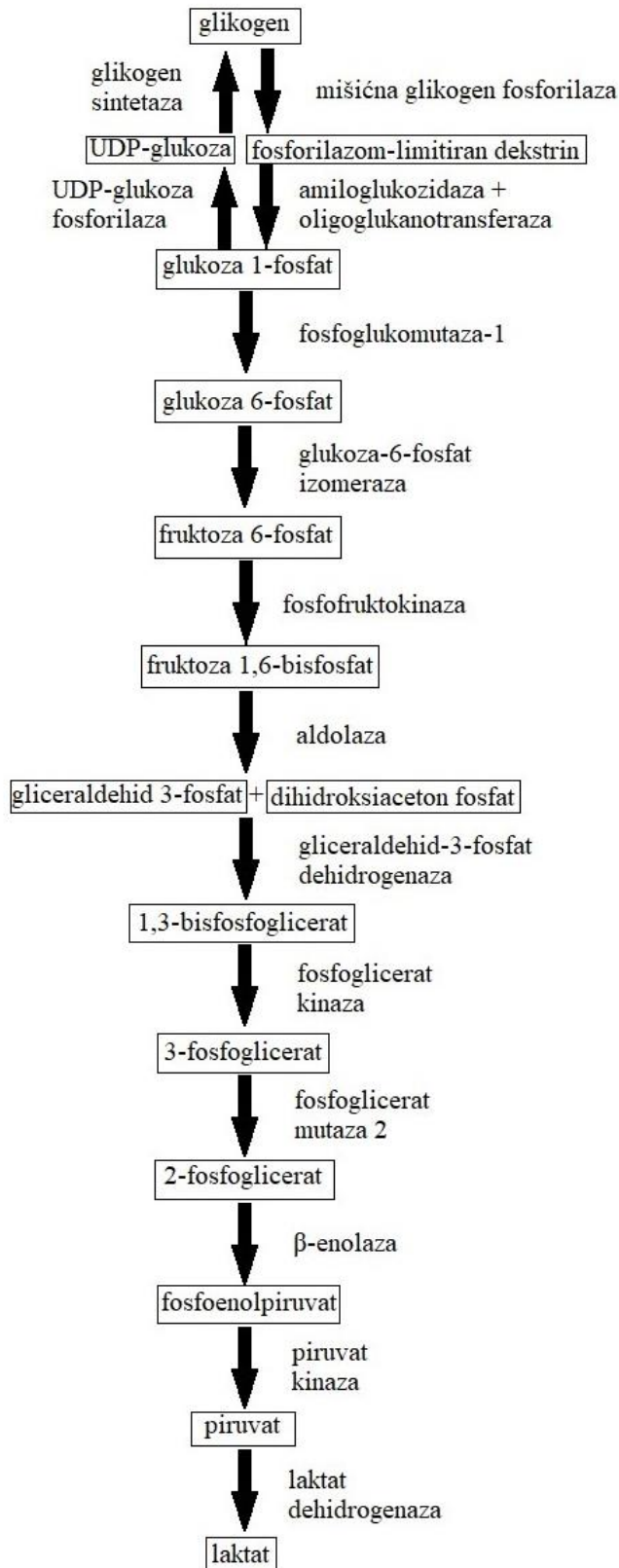


- 1.2. Nedostatak fosfofruktokinaze (Glikogenoza tip VII, Taruijeva bolest)
- 1.3. Nedostatak fosfoglicerat mutaze (Glikogenoza tip X)
- 1.4. Nedostatak laktat dehidrogenaze A (Glikogenoza tip XI)
- 1.5. Nedostatak aldolaze A (Glikogenoza tip XII)
- 1.6. Nedostatak  $\beta$ -enolaze (Glikogenoza tip XIII)

Također će biti uključena i Pompeova bolest (Glikogenoza tip II) koju Stone i sur. svrstavaju u glikogenoze koje uz skeletne mišiće zahvaćaju i srčani mišić (36).

Jedina je izmjena od inicijalne podjele uklanjanje nedostatka fosfoglukomutaze-1 (prethodno poznata kao glikogenoze tip XIV) koja je nakladno reklasificirana kao kongenitalni poremećaj glikozilacije (38).

Pojedine glikogenoze s primarnim zahvaćanjem jetre, poput glikogenoze tip IIIa, uz jetru zahvaćaju i skeletne mišiće sa simptomima poput mišićne slabosti no njihov opis nadilazi opseg ovog rada (39).



Slika 2. Metabolički put razgradnje glikogena u mišićima (40)

### 3.1.1 NEDOSTATAK MIOFOSFORILAZE

Prva opisana metabolička miopatija je nedostatak miofosforilaze, također znana kao McArdleova bolest ili glikogenoza tip V (34). Ime je dobila po Brianu McArdleu, autoru rada iz 1951. koji prikazuje slučaj muškarca koji pati od mišićnih bolova, slabosti i ukočenosti nakon fizičkog napora što čini skup simptoma karakterističnih za McArdleovu bolest. (41) To je ujedno i najčešća metabolička miopatija, s prevalencijom koja varira od 1 u 100,000 u SAD-u do 1 u 350,000 u Nizozemskoj. Postoji mogućnost da je stvarna prevalencija mnogo veća, jer se ove brojke zasnivaju na broju oboljelih iz registara bolesti, no McArdleova bolest može uzrokovati blage simptome za koje bolesnici ne traže dijagnozu, ali i dalje imaju velik utjecaj na njihovu toleranciju napora. Istraživanja kojima se prevalencija utvrđuje na temelju frekvencije mutiranih gena u sekvenciranim genomima ukazuje da je stvarna prevalencija bliža 1 u 50,000 u SAD-u.(4)

McArdleova bolest je autosomno recesivna bolest uzrokovana patogenim mutacijama gena za mišićnu izoformu glikogen fosforilaze (miofosforilazu) koji se nalazi na dugom kraku kromosoma 11.(42) Opisano je oko 150 različitih mutacija od kojih su mnoge specifična za pojedine populacije. Najčešća varijanta je p.Arg50XTer koja je prisutna u više od 50% pacijenata (43). Značajno je da ne postoji jasna korelacija genotipa i fenotipa u McArdleovoj bolesti, makar postoji značajna heterogenost u njejoj prezentaciji među oboljelima (44).

Miofosforilaza je enzim koji katalizira i regulira razgradnju glikogena u glukozu-1-fosfat u mišićnim vlaknima što predstavlja prvi korak u procesu stvaranja metaboličke energije u mišiću tj. glikolize (45). Pacijenti sa McArdleovom bolesti ne mogu iskoristiti energiju iz nakupljenog glikogena u mišićima no glikoliza im nije sasvim onemogućena jer

mogu iskoristiti glukozu iz krvi koja se pretvorbom u glukozu-6-fosfat može iskoristiti u nizvodnim reakcijama glikolize. Ali, zbog blokade korištenja glikogena, dolazi do intolerancije napora, simptom koji je prisutan kod gotovo svih pacijenata sa McArdelovom bolesti (42).

Tijekom perioda mirovanja i aktivnostima niskog intenziteta, skeletni mišići za energiju primarno koriste slobodne masne kiseline procesom  $\beta$ -oksidacije. Povećanjem intenziteta aktivnosti, povećava se proporcija energije dobivene iz oksidacije ugljikohidrata i povećava se značaj glikogena (46). Posljedično pacijenti s McArdleovom bolesti tipično ne mogu tolerirati fizičku aktivnost te razvijaju reverzibilne akutne krize zamora, mišićne ukočenosti, kontrakture, mijalgije i slabosti. Simptomi jenjavaju nakon razdoblja mirovanja (42). Ako se nastavi sa fizičkom aktivnošću usprkos pojavi simptoma akutne krize može doći do oštećenja mišića tj. rabdomiolize s mioglobinurijom što u teškim slučajevima može dovesti do akutnog renalnog zatajenja zbog koje je potrebna dijaliza (47).

Za McArdleovu bolest je tipičan fenomen „drugog vjetra“ (*engl. second wind*) kojeg pacijenti opisuju kao mogućnost da nastave sa fizičkom aktivnošću ako se kratko odmore nakon pojave prvih simptoma (48).

Fenomen je patognomoničan za pacijente sa McArdleovom bolesti te predstavlja bitan dijagnostički znak, poglavito za razlikovanje od nedostatka fosfofruktokinaze, također znane kao bolest nakupljanja glikogena tipa VII ili kao Taruijeva bolest, koja se očituje simptomima vrlo sličnim McArdleovoj bolesti (34). Jedina zabilježena iznimka je u opisana u radu Preislera i sur. gdje je fenomen zabilježen u slučaju nedostatka fosfoglukomutaze-1 (PGM1-CDG)(49). Fenomen je lako dokaziv u laboratorijskim uvjetima gdje se monitoriranjem srčane frekvencije tijekom ergometrije umjerenog intenziteta uviđa pad srčane frekvencije nakon 7 do 15 minuta (48). Pojedini autori smatraju da bi ovakav jednostavan test mogao služiti kao skrining za McArdleovu bolest prije nego li se nastavi s genotipizacijom gena koji kodira miofosforilazu (PYGM) (43). Potencijalno objašnjenje iza ovog fenomena leži u

jedinstvenoj biokemijskoj podlozi bolesti gdje je potpuno blokirana mišićna glikogenoliza, ali se može iskorištavati glukoza dopremljena krvotokom. Fenomen „drugog vjetra“ se razvija u trenutku kada je pojačan krvni protok prema mišićima te taj pojačan dotok glukoze može djelomično kompenzirati blokiranu glikogenolizu (50).

Značajna karakteristika McArdleove bolesti je povišena aktivnost kreatin kinaze u serumu koja je prisutna i u bazalnim uvjetima bez nedavne intenzivne fizičke aktivnosti. Prisutnost povišene kreatin kinaze u serumu uz intoleranciju fizičkog napora pacijenta zahtjeva dijagnostičku obradu na McArdleovu bolest (43).

Od ostalih bitnih kliničkih značajki za McArdleovu bolest, kod skoro trećine pacijenata je prisutna trajna mišićna slabost. Najčešće se javlja u starijoj dobi i postoji neujednačenost među zahvaćenim mišićima. Najčešće postoji specifična asimetrična zahvaćenost ramenog pojasa i gornjih ekstremiteta. Patofiziologija ove slabosti nije sasvim poznata. Pojedini autori poput Wolfe i sur. pretpostavljaju da nastaje kao posljedica ponavljano oštećenja mišića induciranog akutnim krizama tijekom fizičke aktivnosti stoga su mišićnoj slabosti podložniji pacijenti dijagnosticirani u starijoj dobi koji nisu bili svjesni potrebe za ograničavanjem intenzivnije fizičke aktivnosti (51). Ipak, u radu Nadaj-Pakleza i sur. nije nađena povezanost između kasnijeg dijagnosticiranja i učestalosti mišićne slabosti te nije nađena genotipsko-fenotipska korelacija, stoga fenomen ostaje nerazjašnjen (52).

### **3.1.2 NEDOSTATAK FOSFOFRUKTOKINAZE**

Nedostatak fosfofruktokinaze, također znana kao Taruijeva bolest ili glikogenoza tipa VII, je prvo opisana od strane Taruija i sur. 1965. kod troje pacijenata iz iste obitelji s kliničkom slikom intolerancije na fizičku aktivnost od ranog djetinstva u kojih je dokazan gotovo potpuni nedostatak fosfofruktokinaze (53). Klinički, bolest se vrlo teško razlikuje od

McArdleove bolesti zbog sličnih simptoma poput intolerancije napora, mišićnih kontraktura i rabdomiolize, ali kod nedostatka fosfofruktokinaze je također prisutna kompenzirana hemoliza, blaga indirektna hiperbilirubinemija i retikulocitoza do kojih dolazi zbog parcijalnog deficita glikolize unutar eritrocita (54). Na molekularnoj razini se razlikuje od McArdleove bolesti po nemogućnosti metaboliziranja glukoze iz krvi u mišićima, dok im je zajednička blokada mišićne glikogenolize. Posljedično nemogućnosti iskorištavanja glukoze iz krvi za energiju u mišićima, pacijenti s nedostatkom fosfofruktokinaze ne mogu postići fenomen „drugog vjetra“ koji je značajan u McArdleovoj bolesti (55).

Laboratorijski nalazi kod nedostatka fosfofruktokinaze uključuju značajni porast serumskih enzima oslobođenih iz skeletnih mišića poput kreatin kinaze, laktat dehidrogenaze i aspartat aminotransferaze te već spomenute povišene koncentracije serumskog bilirubina i blage retikulocitoze posljedično hemolizi. Nakon perioda fizičke aktivnosti, česta je hiperuricemija (54).

### **3.1.3 POMPEOVA BOLEST**

Pompeova bolest, također znana kao glikogenoza tip II, je rijetka nasljedna bolest uzrokovana nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze koji hidrolizira glikogen unutar lizosoma. U pacijenata s Pompeovom bolesti javlja se nakupljanje glikogena unutar stanica s naglašenim utjecajem na tkivo glatkog, poprečno-prugastog i srčanog mišićja. Klinički je zabilježen širok raspon fenotipa, no zajednička je karakteristika svih bolesnika prisutnost miopatije različite težine. Miopatija Pompeove bolesti je obilježena progresivnom mišićnom slabošću u trupu, donjim udovima i ošitu. Izrazita kardiomegalija i kardiomiopatija je izražena samo kod pacijenta s pojavom simptoma u dojenačkom razdoblju. Pacijenti se razlikuju po dobi nastupanja simptoma, zahvaćenim organima i brzini napredovanja bolesti u

ovisnosti o ostatnoj aktivnosti kisele alfa-glukozidaze, tipu mutacije i okolišnim čimbenicima (56,57).

Opisana su dva glavna oblika bolesti: infantilni ili klasični oblik i kasni oblik. Infantilni oblik se javlja unutar prvih nekoliko mjeseci života i obilježen je poteškoćama hranjenja, smanjenim dobivanjem na tjelesnoj težini, poteškoćama disanja s čestim respiratornim infekcijama i usporenim motoričkim razvojem. Većina dojenčadi ima generaliziranu mišićnu slabost koja uzrokuje slabu mišićnu kontrolu i nemogućnost održavanja glave u uspravnom položaju. Zbog izrazito povišene aktivnosti serumske kreatin kinaze kod ovih pacijenata ispitivanje kreatin kinaze je rani korak u postavljanju dijagnoze zbog visoke osjetljivosti ali niske specifičnosti za Pompeovu bolest. Unutar prvih šest mjeseci, većina dojenčadi razvija tešku i progresivnu kardiomegaliju zbog nakupljanja glikogena unutar srčanog mišića. Također se javlja sklonost aritmijama zbog nakupljanja glikogena unutar provodne muskulature srca. Neliječena dojenčad najčešće završava fatalnim ishodom unutar prve godine života posljedično zatajenju srca ili zatajenju disanja (56,57).

Kasni oblik Pompeove bolesti može se javiti između druge godine do kasne odrasle dobi. Većina djece kod kojih se simptomi pojavljuju nakon druge godine života nemaju kardiomiopatiju i obilježena su sporijim napredovanjem bolesti i boljom prognozom nego kod infantilnog oblika. Prevladavajući simptom je sporo progresivna slabost mišića koja početno zahvaća mišiće trupa i proksimalne mišiće donjih udova te zatim i dišnu muskulaturu što dovodi do poteškoća s disanjem poput dispneje, zaduhe u naporu, pospanosti te glavobolja zbog poremećenog disanja tijekom spavanja. Učestala je pojava respiratornih infekcija. Vodeći uzrok smrti kod kasnog oblika Pompeove bolesti su respiratorne komplikacije (56,57).

### **3.1.4 OSTALE BOLESTI NAKUPLJANJA GLIKOGENA**

**Nedostatak fosfoglicerat mutaze** ili glikogenoza tip X je vrlo rijedak autosomno recesivni poremećaj uzrokovan mutacijama gena koji kodiraju mišićnu podjedinicu (M) dimernog enzima fosfoglicerat mutaze na dugom kraku kromosoma 17. Fiziološko mišićno tkivo sadržava predominantno MM homodimer koji je zaslužan za 95% aktivnosti, dok u ostalim tkivima dominiraju homodimer podjedinice specifične za mozak (B) i heterodimer MB (58,59). Shodno tome, nedostatak fosfoglicerat mutaze pogađa isključivo skeletne mišiće i uzrokuje nepodnošenje napora, mialgiju, mišićne grčeve i slabost, rabdomiolizu te rekurentnu mioglobinuriju koja može dovesti do renalnog zatajenja (60,61).

Značajka nedostatka fosfoglicerat mutaze su tubularne nakupine, koje predstavljaju proliferaciju sarkotubularnih struktura, vidljivih u mišićnoj biopsiji (62). Pristupne su u 33% pacijenata sa nedostatkom fosfoglicerat mutaze (58). Tubularne nakupine nisu opisane u češćim mišićnim glikogenozama koje imaju preklapajuću kliničku sliku, kao što su McArdleova bolest ili nedostatak fosfofruktokinaze (61).

Zabilježeni su i slučajevi manifestacije mišićnih simptoma kod heterozigota za nedostatak fosfoglicerat mutaze usprkos rezidualnoj aktivnosti enzima od 46,9% zbog doprinosa nepromijenjenog alela (63).

**Nedostatak laktat dehidrogenaze** je obilježen nedostatkom enzima laktat dehidrogenaze (LDH) koji katalizira završni korak glikolize pretvarajući piruvat u laktat i obratno. Pet je izoenzima tetramernog LDH u različitim proporcijama u pojedinim tjelesnim tkivima sastavljenih od kombinacija mišićne LDH-A i srčane LDH-B podjedinice (uz LDH-C koji je eksprimiran samo u zrelom testisu i spermijima) (64). LDH-A je dominantno izražen u mišićnom tkivu te njen nedostatak uzrokuje umanjenu sposobnost glikolize što dovodi do mišićnih grčeva i mioglobinurije tijekom produljenih perioda fizičke aktivnosti (65).



**Nedostatak aldolaze A** ili glikogenoza tip XII je vrlo rijetka autosomno recesivna bolest. Aldolaza A je jedan od tri izoenzima aldolaze koji sudjeluju u terminalnoj glikolizi katalizirajući pretvorbu fruktoze-1,6-bisfosfata u gliceraldehid 3-fosfat i dihidroksiaceton. Primarno je eksprimiran u skeletnim mišićima i eritrocitima (37).

Nedostatak aldolaze A se inicijalno prepoznao kao uzrok nasljedne nesferocitne hemolitičke anemije. Kasnije se povezuje sa slučajevima rekurentne rbdomijolize potaknute febrilitetom čime dobiva klasifikaciju glikogenoze tip XII (66). Kreuder i sur. opisuju bolesnika sa simptomima tipičnima za mišićne glikogenoze uključujući mišićnu slabost i nepodnošenje napora (67).

Tijekom epizode rbdomiolize većina opisanih pacijenata ima i hemolitičku anemiju što može upućivati na dijagnozu jer su s hemolizom povezane samo nedostatak aldolaze A, nedostatak fosfofruktokinaze i nedostatak fosfoglicerat kinaze.

Dosad je u literaturi opisano samo 7 pacijenata s nedostatkom aldolaze A (66).

**Nedostatak  $\beta$ -enolaze** ili glikogenoza tip XIII je prvi puta opisana 2001. u radu Comi i sur. u 47-godišnjeg pacijenta s rekurentnom mialgijom nakon napora i generaliziranom mišićnom slabošću koje su započele u odrasloj dobi (68). Otada su u literaturi navedena još samo tri slučaja nedostatka  $\beta$ -enolaze zbog koje dolazi do zastoja u terminalnoj fazi glikolize (69).

Za razliku od prvog opisanog pacijenta, slijedeći se prezentiraju pigmenturijom uz zajedničke simptome intolerancije napora i mialgije jačeg intenziteta usprkos manjoj rezidualnoj aktivnosti  $\beta$ -enolaze. Nije bilo dokaza o trajnoj mišićnoj slabosti niti o zahvaćenosti drugih organskih sustava (70).

Unatoč malom broju zabilježenih slučajeva, autori Musumeci i sur. pretpostavljaju da je prava incidencija znantno veća te da je mali broj poznatih slučajeva posljedica blagih

simptoma kao u prvom zabilježenom slučaju ili posljedica sličnosti simptoma s ostalim metaboličkim miopatijama (70).

### **3.2 MIŠIĆNE AGLIKOGENOZE**

Mišićne aglikogenoze, također poznate kao poremećaji nakupljanja glikogena tip 0, karakterizira nedostatak glikogena u mišićima zbog poremećaja u sintezi glikogena (71). Prvi slučajevi su zabilježeni 2007. u radu Kollberga i sur. gdje opisuju troje pacijenata iz jedne obitelji sa homozigotnom mutacijom u genu za mišićnu glikogen sintetazu (*GYS1*) koja se eksprimira u mišićnom i srčanom tkivu. Najstariji brat je umro od iznenadnog infarkta miokarda s 10 godina, nakon dvije godine se 11-godišnji brat prezentira sa simptomima intolerancije na napor i hipertrofične kardiomiopatije te je treći pacijent njihova sestra koja je asimptomatska (72). Poremećaj je vrlo rijedak sa samo desetak zabilježenih slučajeva te je poznat također pod nazivom GSD0b (73).

Drugi poremećaj iz skupine mišićnih aglikogenoza je nedostatak glikogenina-1 koji uzrokuje nedostatak glikogena u skeletnom i srčanom mišiću što dovodi do mišićne slabosti i kardiomiopatije s aritmijama zbog nakupljanja abnormalnog supstrata u kardiomiocitima (74).

Zbog ove skupine mišićnih miopatija važno je ispitati pristunost glikogena u mišićnim biopsijama jer se nedostatak može lako predvidjeti bez tog dijela obrade (71).

### **3.3 DIJAGNOSTIKA MIŠIĆNIH POREMEĆAJA NAKUPLJANJA I SINTEZE GLIKOGENA**

Klasični dijagnostički test za isključivanje poremećaja nakupljanja glikogena je ishemijski test podlaktice koji podrazumjeva primjenu manžete s tlakom iznad arterijskog tijekom čega pacijent ritmično provodi maksimalni stisak ruke i uzimanje uzorka venske krvi

iz antekubitalne vene prije i nakon izvođenja vježbe. Većina pacijenata s poremećajem nakupljanja glikogena pokazuju nedovoljan porast laktata i normalnu do povećanu koncentraciju amonijaka u krvi. Zbog potencijalnih komplikacija rabdomioelize ili sindroma odjeljka podlaktice posljedično ispitivanju, provodi se neishemijski test podlaktice bez primjene manžete. Normalan rezultat testa isključuje sve poremećaje nakupljanja glikogena osim glikogenoze tip IX i tip X. Za postavljanje definitivne dijagnoze poremećaja nakupljanja glikogena preporučuju se molekularno-genetičke metode poput sekvenciranja nove generacije (34,75).

### **3.4 TERAPIJA POREMEĆAJA NAKUPLJANJA GLIKOGENA**

Postoje istraživanja koja ukazuju na koristi umjerene fizičke aktivnosti kod pacijenata s poremećajima nakupljanja glikogena. Nedostatak fizičke aktivnosti je povezan s metaboličkim promjenama u skeletnim mišićima koji dovode do povećane ovisnosti o glikogenu i smanjenog kapaciteta za oksidaciju masnih kiselina što može dodatno pogoršati kliničku sliku pacijenata s glikogenozama. Redovito provođenje umjerene fizičke aktivnosti može dovesti do poboljšanja tolerancije napora i povećanja oksidacije masnih kiselina uz potencijal za poboljšanjem kvalitete života kod pacijenata (75,76).

Kod McArdleove bolesti je također značajan doprinos prehrane bogate ugljikohidratima za poboljšanje tolerancije na fizičku aktivnost. Unos ugljikohidrata koji sadržavaju glukozu neposredno prije fizičke aktivnosti omogućuje pacijentima s McArdleovom bolesti brže nastupanje fenomena „drugog vjetra“ (34,77).

## **4. MITOHONDRIJSKE MIOPATIJE**

Mitohondrijske bolesti su grupa klinički heterogenih genetskih poremećaja karakteriziranih disfunkcionalnim mitohondrijima te mogu zahvaćati bilo koji organ ili tkivo. Specifično zahvaćaju više organskih sustava, tipično tkiva koja su vrlo ovisna o aerobnom metabolizmu zbog uloge mitohondrija u aerobnoj produkciji ATP-a (78).

Miopatija je jedna od najčešćih manifestacija mitohondrijskih bolesti s početkom u odrasloj dobi zbog visoke energetske potražnje skeletnih mišića. Mitohondrijske miopatije su progresivna stanja koja su primarno uzrokovana nepravilnom oksidativnom fosforilacijom u mitohondrijama što dovodi do nedostatnog stvaranja ATP-a u skeletnom mišiću (79).

Većina pacijenata s mitohondrijskim miopatijama imaju simptome tijekom perioda visoke potražnje za ATP-om poput produljene fizičke aktivnosti, gladovanja ili superponirane bolesti, ali često usporedno imaju trajne simptome u drugim organima i organskim sustavima s visokom metaboličkom potražnjom kao što su mozak, srčani mišić, oko, bubreg ili gastrointestinalni sustav. Simptomi uzrokovani periodima produljene aktivnosti nisu samo mišićni, već se mogu manifestirati kao gluhoća uzrokovana vježbanjem, ambliopija, abdominalna bol ili povraćanje (34).

Fokus ovog rada su mišićne manifestacije nasljednih metaboličkih poremećaja, pa on neće sadržavati detaljniji opis nemišićnih simptoma i znakova do kojih dolazi zbog disfunkcije mitohondrija. No, njih neizostavno treba uzeti u obzir kod evaluacije pacijenata sa mitohondrijskim miopatijama.

### **4.1 MIŠIĆNE MANIFESTACIJE MITOHONDRIJSKIH POREMEĆAJA**

#### **4.1.1 KRONIČNA PROGRESIVNA VANJSKA OFTALMOPLEGIJA**

Kronična progresivna vanjska oftalmoplegija (CPEO) je čest simptom mitohondrijskih encefalomiopatija. Mitohondrijske encefalomiopatije se najčešće manifestiraju kao multisistemske bolesti sa predominantnim simptomima na očima, mišićnom tkivu i živčanom sustavu u sklopu koje je CPEO, no CPEO se može manifestirati i kao samostalan sindromski entitet tj. izolirana CPEO (80).

CPEO je primarna miopatija koja zahvaća vanjske očne mišiće i klinički je karakterizirana s kroničnom progresivnom obostranom ptozom, ograničenim očnim pokretima, slabošću bulbarnih mišića varijabilnog intenziteta i slabošću proksimalne muskulature udova (81,82).

Jedan od sindroma u sklopu koje je CPEO je Kearns-Sayre sindrom (KSS) koji je definiran trijasom pojave simptoma prije dvadesete godine, pigmentnom retinopatijom i s CPEO te prisutnošću barem jednog od sljedećih simptoma: potpuni srčani blok, cerebelarna ataksija, nizak rast, gluhoća, demencija, endokrine abnormalnosti ili više od 100 mg/dL proteina u cerebrospinalnoj tekućini (83). U 90% slučajeva KSS nastaje zbog pojedinačne delecije u mitohondrijskoj DNA do koje većinom dolazi sporadično (84). Bolest je vrlo rijetka – točna prevalencija nije poznata, no u istraživanju Remes i sur. opisuju prevalenciju od 1.6 na 100 000 u Finskoj populaciji (85).

Prvi simptom koji se javlja u KSS je najčešće ptoza vjeđa koja se prepoznaje u dječjoj dobi kod djece, koja koriste čeonu mišiću za podizanje obrva. Naknadno se, uobičajeno nakon pete godine razvija CPEO, koja zahvaća horizontalne očne pokrete i pogled prema gore. Od ostalih mišićnih simptoma je kod nekih pacijenata prisutna miopatija mišića vrata, ramena i udova te intolerancija napora (83,84). Također je kod nekih pacijenata vidljivo zahvaćanje mišića lica kao što su orbikularis okuli što onemogućuje čvrsto zatvaranje vjeđa ili frontalnih

mišića što pogoršava otvaranje već ptotičnih vjeđa. Moguće je i zahvaćanje žvačnih mišića sa posljedičnom disfagijom (83).

Drugi specifični sindrom u sklopu kojeg dolazi do CPEO je okulofaringealna mišićna distrofija (OPMD) koja se razlikuje od KSS po kasnijoj dobi nastupa simptoma, uobičajeno nakon 40. godine života. OPMD je karakterizirana ciljanim zahvaćanjem mišića vjeđa i ždrijela čime dolazi do tipičnih simptoma ptoze i disfagije (86).

Inicijalno je bolest ograničena na levator palpebre i faringealne mišiće, no napredovanjem dolazi do nepravilnosti u ekstraokularnim pokretima koja se u pojedinim slučajevima očituje dvoslikama i može zahvatiti i orbikularis okuli. Potpuna vanjska oftalmoplegija je rijetka, a intrinzični očni mišići nikada nisu zahvaćeni. Disfagija se inicijalno prepoznaje pri uzimanju krute hrane i progresivno se pogoršava dovodeći do malnutricije i potencijalno do fatalne aspiracijske pneumonije. Drugi mišići također mogu biti zahvaćeni rezultirajući mišićnom slabošću ponajprije proksimalnih mišića udova sa zahvaćanjem nogu već u pedesetim godinama (87,88). Postoje slučajevi u kojih se kao inicijalni simptom opisuje slabost u ekstremitetima (88).

Nasljeđivanje OPMD je varijabilno, neke forme se nasljeđuju autosomno dominantno, a druge autosomno recesivne. Postoji velika varijacija u uzročnim mutacijama u raznim populacijama unutar kojih su opisane velike skupine pacijenata s OPMD. Najveća skupina je pronađena u Québecu od autora Bouchard i sur. te je procjenjena prevalencija u toj populaciji 1 u 1000 (87,89). Još je veća prevalencija među Buharskim Židovima u Izraelu koja iznosi 1 u 600 (90).

Kronična progresivna vanjska oftalmoplegija također može biti prisutna u miotoničnoj distrofiji koja je najčešća mišićna distrofija u odrasloj populaciji (82,91).

## **4.1.2 PROKSIMALNA MIOPATIJA I MIŠIĆNA BOL INDUCIRANA NAPOROM**

Proksimalna miopatija je najčešći oblik miopatije kod sindroma s mitohondrijskom miopatijom. Stupanj mišićne slabosti je varijabilan te kod nekih pacijenata pokazuje progresivan tijek. Mišićna slabost može zahvatiti i dijafragmu ili respiratorne mišiće i može napredovati do potrebe za strojnom podrškom disanju.

Mišićna bol inducirana tjelesnom aktivnošću je česta značajka mitohondrijskih miopatija i ograničava podnošenje napora. Rijetko može biti povezana s rabdomiolizom (79).

## **4.2 ČEŠĆI MITOHONDRIJSKI SIMPTOMI I MIOPATIJA**

Sindromi Leigh i MELAS čine najčešće sindrome s mitohondrijskom miopatijom (92). Sindrom Leigh, također poznat kao subakutna nekrotizirajuća encefalopatija, je heterogeni poremećaj do kojeg dolazi najčešće zbog grešaka u oksidativnoj fosforilaciji u mitohondrijima te se najčešće očituje u ranom djetinjstvu. U klasičnom obliku dolazi do simptoma prije druge godine života, nakon čega često slijedi nagla dodatna pogoršanja i nerijetko smrt. Pojava simptoma je najčešće potaknuta stanjima visoke metaboličke potražnje kao što je akutna infekcija. Leigh sindrom se prezentira hipotonijom, distonijom, disfagijom, ptozom, epilepsijom, respiratornim nepravilnostima poput apneje, neurorazvojnim zastojem, ataksijom i laktičnom acidozom te gubitkom već stečenih vještina (93,94).

Temeljne značajke sindroma su neurodegradacija i bilateralne lezije središnjeg živčanog sustava, ponajviše bazalnih ganglija. Postoje primjeri gdje Leighov sindrom započinje u odrasloj dobi, no vrlo su rijetki i imaju tendenciju atipične kliničke slike poput nemogućnosti vertikalnog pomicanja očiju i intelektualnog nazadovanja u jednom slučaju ili glavobolje, gubitka pamćenja i vizualnih halucinacija u drugom (94).

Leighov sindrom ima prevalenciju od 1 u 40,000 živorođene djece te je najčešća pedijatrijska prezentacija mitohondrijske bolesti (95).

MELAS sindrom ili sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktične acidoze i epizoda nalik cerebrovaskularnom inzultu je multiorganski poremećaj sa širokim spektrom kliničkih obilježja uključujući demenciju, epilepsiju, miopatiju, rekurentne glavobolje, gubitak sluha, dijabetes i nizak rast uz simptome navedene u samom nazivu. Dob pri nastupu je najčešće između dvije i 20 godina, kada dolazi do inicijalnih simptoma kod skoro 70% pacijenata (96). Miopatija je jedna od temeljnih simptoma sa pojavom nepodnošenja napora kod minimalno 73% pacijenata i s mišićnom slabošću kod 42-89% pacijenata koja najčešće zahvaća proksimalnu muskulaturu. Također je često prisutna mišićna bol tijekom napora niskog ili umjerenog intenziteta. Zbog težine ostalih nemišićnih simptoma, miopatija često ostaje neprepoznata (97–100).

Patogeneza MELAS-a je posljedica mutacije u genu *MT-TL1* koji kodira mitohondrijsku tRNA za leucin zbog čega dolazi do nedostatne mitohondrijske translacije i proteinske sinteze uključujući podjedinice transportnog lanca elektrona u mitohondrijima. To dovodi do nedostatne proizvodnje energije za razna tkiva, stoga MELAS ima multisistemska prezentaciju. Energetski nedostatak može stimulirati proliferaciju mitohondrija u glatkom mišiću i u endotelnim stanicama malih krvnih žila što dovodi do angiopatije i smanjene krvne perfuzije što pridonosi epizodama poput cerebrovaskularnog inzulta (97).

Sindrom MELAS je jedan od najčešćih mitohondrijskih poremećaja s procijenjenom incidencijom od 1 u 4000. Nasljeđuje se maternalno, no u rijetkim slučajevima može biti posljedica sporadične mutacije s negativnom obiteljskom anamnezom (100).

#### **4.3 DIJAGNOSTIKA MITOHONDRIJSKIH MIOPATIJA**



Dijagnostika mitohondrijskih miopatija je kompleksna i temelji se na kombinaciji nekoliko tehnika koje uključuju tradicionalne histokemijske, imunohistokemijske i biokemijske metode testiranja uz moderne molekularno-genetičke tehnike, poglavito sekvenciranje nove generacije (NGS). Rezultat toga je učinkovitija dijagnostika u otkrivanju gena čije mutacije uzrokuju miopatije, pa tako i u otkrivanju novih tipova mitohondrijskih miopatija (79).

Dijagnostika sindroma Kearns-Sayre se temelji na kliničkom uočavanju pojave ranije navedenog trijasa prije dvadesete godine, CPEO i pigmentne retinopatije uz dodatnu pristunost barem jednog elementa iz sekundarnog trijasa poremećaja srčanog provođenja, cerebelarne disfunkcije ili više od 100 mg/dL proteina u cerebrospinalnom likvoru. Postavljanje dijagnoze u početku bolesti može predstavljati poteškoće zbog početnih nespecifičnih simptoma (84). Kada se klinički postavi sumnja, za postavljanje definitivne dijagnoze se preferira sekvenciranje nove generacije mitohondrijskog genoma iz uzorka perifernih leukocita. Ako je rezultat negativan kod pacijenata visoko suspektnih na KSS potrebno je sekvenciranje mišićne mitohondrijske DNA zbog tkivno-specifičnih mutacija i moguće niske heteroplazmije u mitohondrijskoj DNA periferne krvi (83).

Dijagnostika OPMD se započinje kliničkom procjenom strogih dijagnostičkih kriterija za koje se smatra da imaju vrlo visoku specifičnost i time se postavlja sumnja na OPMD. Kriteriji su pozitivna obiteljska anamneza za OPMD, prisutnost ptoze koja je definirana kao vertikalna separacija barem jedne palpebralne fisure manje od 8 mm tijekom mirovanja i prisutnost disfagije definirana kao vrijeme gutanja dulje od 7 sekundi tijekom konzumacije 80 mL hladne vode (87). Definitivna dijagnoza se postavlja sekvenciranjem DNA. Više od 99% pacijenata s teškim, autosomno dominantnim oblikom OPMD su nosioci patogene ekspanzije tripleta u genu *PABPN1* (101).

Dijagnostički put Leighovog sindroma je kompleksan. Početna sumnja postavljena na temelju kliničke slike i obiteljske anamneze se dodatno obrađuje prema laboratorijskim parametrima gdje se često uočava laktična acidoza i povećan omjer laktata i piruvata u krvi, mokraći i/ili cerebrospinalnoj tekućini. Analiziraju se koncentracije aminokiselina i organskih kiselina u krvi odnosno mokraći zbog porasta alanina i prolina, aminoacidurije kao posljedice oštećenja bubrega i uočavanja pojačanog izlučivanja organskih kiselina koje upućuju na mitohondrijsku bolest. Potrebno je učiniti snimanje mozga magnetskom rezonancom zbog karakterističnih bilateralnih lezija bazalnih ganglija, a provode se i genske analize kako bi se otkrila uzročna mutacija. Ponekad je kod nejasnih slučajeva potrebna i biopsija mišića (94,102).<sup>1</sup>

Evaluacija sindroma MELAS se temelji na prisutnosti tri kriterija: pojave epizode nalik na cerebrospinalni inzult prije 40-e godine, encefalopatije karakterizirana epileptičnim napadajima ili demencijom i prisutnosti laktične acidoze ili nepravilnih crvenih vlakana što označuje abnormalnu proliferaciju mitohondrija u mišićnom vlaknu vidljivu histokemijskim metodama (98,103). Dijagnoza se temelji na identifikaciji patološke mutacije u genima povezanih s MELAS sindrom pomoću genskog testiranja koje najčešće isključuje potrebu za mišićnom biopsijom (100).

#### **4.4 TERAPIJA MITOHONDRIJSKIH MIOPATIJA**

U slučaju pacijenata s KSS terapija je primarno suportivna te se većinom odnosi na nemišićne simptome kao što je hormonska nadomjesna terapija kod endokrinopatija ili kohlearni implantanti kod gluhoće. Suportivna terapija mišićnih simptoma obuhvaća primjenu elektrostimulatora srca kod pacijenata s poremećajima srčanog provođenja, operativno liječenje ptoze i enteralna prehrana putem sonde u slučaju nedostatnog kalorijskog unosa zbog disfagije (83,84).

Terapija okulofaringealne mišićne distrofije je primarno simptomatska kiruškim tehnikama za zbrinjavanje ptoze i poboljšavanja sposobnosti gutanja. Trenutno se razvijaju različite potencijalne genske terapije no nijedna nije još u kliničkoj primjeni (104).

Kod Leighove bolesti je ponekad moguće postići poboljšanje ili odgodu progresije pomoću suplementacije koenzima Q<sub>10</sub> i njegovih derivata, vitamina i uz ketogenu dijetu. Smatra se da koenzim Q<sub>10</sub> ima svojstvo poboljšanja protoka elektrona kroz mitohondrijski respiratorni lanac i smanjenja oksidativnog oštećenja, no klinička ispitivanja pokazuju varijabilan učinak na pacijente. Pojedine uzročne mutacije Leighove bolesti dovode do pozitivnog odgovora na suplementaciju tiaminom i biotinom. Nekoliko potencijalnih terapijskih modaliteta su još uvijek u fazi pretkliničkog istraživanja (105).

Kod sindroma MELAS se terapija bazira na simptomatskim metodama liječenja kao što su antiepileptički lijekovi, suplementacija koenzima Q<sub>10</sub>, L-karnitina, taurina, L-arginina i L-citrulina no ne postoji još terapija koja bi zaustavila progresiju bolesti (100).

## 5. ZAKLJUČAK

Metaboličke miopatije čine skupinu poremećaja koje karakterizira zahvaćenost skeletnih mišića posljedično nasljednim greškama metabolizma. Najčešće pokazuju autosomno recesivan obrazac nasljeđivanja. Pojedinačno imaju nisku prevalenciju, no zbog širokog spektra enzima čiji nedostatak dovodi do mišićnih tegoba čine značajan klinički entitet.

Metaboličke miopatije imaju širok spektar kliničkih simptoma i znakova koji se mogu pojavljivati od neonatalne dobi s hipoglikemijskim krizama do pojave u odrasloj dobi sa simptomima intolerancije na napor. Klinička slika je varijabilna i unutar definiranih poremećaja uzrokovanih različitim mutacijama istog gena. Dijagnoza metaboličkih miopatija često značajno kasni pa je potrebno poznavanje varijacija kliničkih prezentacija kako bi se mogla postaviti sumnja na metaboličku miopatiju. Simptomi se često pojavljuju samo tijekom epizoda potaknutih povećanim potrebama za energijom, a između simptomatskih razdoblja laboratorijski nalazi mogu biti unutar normalnih vrijednosti što dodatno otežava dijagnostiku. Do velikog napretka u dijagnostici je došlo primjenom novih molekularno genetičkih analiza kojima se može točno utvrditi mutacija gena koja uzrokuje manjak enzima. Terapijske mogućnosti za pacijente s metaboličkim miopatijama su često nezadovoljavajuće i orijentirane na ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života.

## 6. ZAHVALE

Veliku zahvalnost dugujem mentoru, prof. dr. sc. Ivi Bariću, za svu pomoć i podršku tijekom izrade ovog rada i za svo uloženo vrijeme i strpljenje tijekom procesa pisanja.

Zahvaljujem i dr. sc. Tamari Žigman za pomoć u izboru teme rada.

Također zahvaljujem svojim roditeljima Suzani i Robertu i sestri Barbari koji su iskazali beskrajno strpljenje i potporu tijekom mojeg studiranja te se nadam da sam ih učinila ponosnim.

Zahvaljujem i Gabrijeli i Filipu za svu podršku koju su mi svakodnevno pružali.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Tobon A. Metabolic myopathies: Contin Lifelong Learn Neurol. 2013 Dec;19:1571–1597. doi:10.1212/01.CON.0000440660.41675.06
2. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010 Mar;10(2):118–126. doi:10.1007/s11910-010-0096-4
3. Tarnopolsky M. Metabolic myopathies. U: Quah SR, ur. *International Encyclopedia of Public Health.* 2.izd. Oxford: Elsevier; 2017. Str. 125–131.
4. De Castro M, Johnston J, Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next generation sequencing data. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015 Dec 14;17(12):1002–1006. doi:10.1038/gim.2015.9
5. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(24):473. doi:10.21037/atm.2018.10.57
6. Adler M, Shieh PB. Metabolic myopathies. *Semin Neurol.* 2015 Aug;35(4):385–397. doi:10.1055/s-0035-1558973
7. Finsterer J. Update review about metabolic myopathies. *Life Basel Switz.* 2020 Apr 17;10(4):43. doi:10.3390/life10040043
8. Joshi PR, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: a conceptual approach. *Molecules.* 2020 Apr 13;25(8):1784. doi:10.3390/molecules25081784

9. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 2003 Nov;83(11):1543–1554. doi:10.1097/01.lab.0000098428.51765.83
10. Pennisi EM, Garibaldi M, Antonini G. Lipid myopathies. *J Clin Med.* 2018 Nov 23;7(12):472. doi:10.3390/jcm7120472
11. Corti S, Bordoni A, Ronchi D, Musumeci O, Aguenouz M, Toscano A, et al. Clinical features and new molecular findings in carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency. *J Neurol Sci.* 2008 Mar;266(1–2):97–103. doi:10.1016/j.jns.2007.09.015
12. Wieser T. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *GeneReviews®* [Internet]. 1993 Aug 27 [pristupljeno 3.9.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
13. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol.* 2005 Jan 1;62(1):37–41. doi:10.1001/archneur.62.1.37
14. Bonnefont JP, Demaugre F, Prip-Buus C, Saudubray JM, Brivet M, Abadi N, et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. *Mol Genet Metab.* 1999 Dec;68(4):424–440. doi:10.1006/mgme.1999.2938
15. Isackson PJ, Bennett MJ, Lichter-Konecki U, Willis M, Nyhan WL, Sutton VR, et al. CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):422–7. doi:10.1016/j.ymgme.2008.05.002

16. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Sep 18;7(1):68. doi: 10.1186/1750-1172-7-6817. Rubiogoalbo M. Carnitine?acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med.* 2004 Dec;25(5–6):521–32.
18. cRyder B, Inbar-Feigenberg M, Glamuzina E, Halligan R, Vara R, Elliot A, et al. New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):903–915. doi:10.1002/jimd.12371
19. Barić I Nasljedne metaboličke bolesti, U: Mardešić D, Barić I, ur. *Pedijatrija.* 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 127-192.
20. Talley JT, Mohiuddin SS. Biochemistry, Fatty Acid Oxidation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [ažurirano 16.1.2023.; pristupljeno 4.9.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556002/>
21. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Sep;15(3):140–149. doi:10.1016/j.spen.2008.05.008
22. Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Jul;36(4):645–658. doi:10.1007/s10545-013-9611-5.
23. Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res.* 2005 May;57(7):78–86. doi:10.1203/01.PDR.0000159631.63843.3E



24. RESERVED IUAR. Orphanet: Very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency [Internet]. Orphanet; [ažurirano 2014.; pristupljeno 14.9.2023.]. Dostupno na: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=26793](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=26793)
25. Vasiljevski ER, Summers MA, Little DG, Schindeler A. Lipid storage myopathies: current treatments and future directions. *Prog Lipid Res.* 2018 Oct;72:1–17. doi:10.1016/j.plipres.2018.08.001
26. Anderson DR, Viau K, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Clinical and biochemical outcomes of patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2020 Jan;129(1):13–19. doi:10.1016/j.ymgme.2019.11.006
27. Mason E, Hindmarch CCT, Dunham-Snary KJ. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;6(1):e385. doi:10.1002/edm2.385
28. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inher Metab Dis.* 2010 Oct;33(5):521–526. doi:10.1007/s10545-010-9076-8
29. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Informacije za javnost o novorođenačkom probiru [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2017 [ažurirano 1.3.2023. pristupljeno 4.9.2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/informacije-za-javnost-o-novorodenackom-probiru/>
30. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Phenotype of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: a questionnaire-based survey. *J Clin Neurosci.* 2019 Jan;59:32–36. doi:10.1016/j.jocn.2018.11.023

31. Merritt JL, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Dec 1;21(4):479–493. doi:10.1007/s11154-020-09568-3
32. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Aug;32(4):498–505. doi:10.1007/s10545-009-1126-8
33. Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders. *J Am Diet Assoc*. 2002 Dec;102(12):1800–1803. doi:10.1016/S0002-8223(02)90386-X
34. Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2022 Dec;28(6):1752. doi:10.1212/CON.0000000000001182
35. Shirley M. Triheptanoin: first approval. *Drugs*. 2020 Oct;80(15):1595–1600. doi:10.1007/s40265-020-01399-5
36. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan [pristupljeno 29.8.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277/>
37. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol*. 2011 Oct;35(5):183–196. doi:10.3109/01913123.2011.601404
38. Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, Barone R, Brasil S, Cechova A, et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG):

- diagnosis, follow-up, and management. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):148–163.  
doi:10.1002/jimd.12286
39. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010 Jul 1;12(7):446–463. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e655b6
40. Preuzeto iz Progress and problems in muscle glycogenoses - Scientific Figure on ResearchGate i modificirano. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/Scheme-of-glycogen-metabolism-and-glycolysis-Roman-numerals-denote-muscle-glycogenoses\\_fig1\\_51820391](https://www.researchgate.net/figure/Scheme-of-glycogen-metabolism-and-glycolysis-Roman-numerals-denote-muscle-glycogenoses_fig1_51820391) [pristupljeno 15.9.2023.]
41. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci.* 1951 Feb;10(1):13–35.
42. Santalla A, Nogales-Gadea G, Ørtenblad N, Brull A, De Luna N, Pinós T, et al. McArdle disease: a unique study model in sports medicine. *Sports Med.* 2014 Nov;44(11):1531–1544. doi:10.1007/s40279-014-0223-5
43. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Mar;83(3):322–328.  
doi:10.1136/jnnp-2011-301593
44. Martín MA, Rubio JC, Buchbinder J, Fernández-Hojas R, Del Hoyo P, Teijeira S, et al. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): A genotype-phenotype correlation study: McArdle's Disease. *Ann Neurol.* 2001 Nov;50(5):574–581. doi:10.1002/ana.1225

45. Johnson LN. Glycogen phosphorylase: a multifaceted enzyme. *Carlsberg Res Commun*. 1989 Nov;54(6):203–229. doi:10.1007/BF02910457
46. DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve*. 2001 Aug;24(8):984–999. doi:10.1002/mus.1103
47. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov;81(11):1182–1188. doi:10.1136/jnnp.2009.195040
48. Di Mauro S. Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol*. 2007 Jul;26(1):35–41.
49. Preisler N, Cohen J, Vissing CR, Madsen KL, Heinicke K, Sharp LJ, et al. Impaired glycogen breakdown and synthesis in phosphoglucomutase 1 deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017 Nov;122(3):117–121. doi:10.1016/j.ymgme.2017.08.007
50. Vissing J, Haller RG. A diagnostic cycle test for McArdle’s disease. *Ann Neurol*. 2003 Oct;54(4):539–542. doi:10.1016/j.ymgme.2017.08.007
51. Wolfe GI, Baker NS, Haller RG, Burns DK, Barohn RJ. McArdle’s disease presenting with asymmetric, late-onset arm weakness. *Muscle Nerve*. 2000 Apr;23(4):641–645. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(200004)23:4<641::AID-MUS25>3.0.CO;2-M
52. Nadaj-Pakleza AA, Vincitorio CM, Laforêt P, Eymard B, Dion E, Teijeira S, et al. Permanent muscle weakness in McArdle disease: permanent weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve*. 2009 Sep;40(3):350–357. doi: 10.1002/mus.21351
53. Tarui S, Giichi O, Ikura Y, Tanaka T, Suda M, Nishikawa M. Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965 May;19(4):517–523. doi:10.1016/0006-291X(65)90156-7

54. Commun. 1965 May;19(4):517–523. doi:10.1016/0006-291X(65)90156-7
55. Nakajima H, Raben N, Hamaguchi T, Yamasaki T. Phosphofructokinase deficiency past, present and future. *Curr Mol Med*. 2002 Mar 1;2(2):197–212.  
doi:10.2174/1566524024605734
55. Haller RG, Vissing J. No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):82–86. doi:10.1212/WNL.62.1.82
56. Petković Ramadža D. Pompeova bolest – progresivna multiorganska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi. *Paediatr Croat*. 2020 Dec 30;64(4):253–259. doi:  
10.13112/PC.2020.37
57. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004 May;144(5):S35–S43. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.053
58. Piccione EA. Nonlysosomal muscle glycogenoses [Internet]. San Diego: MedLink Neurology; c2013 [ažurirano 13.3.2023; pristupljeno 30.8.2023.]. Dostupno na:  
<https://www.medlink.com/articles/nonlysosomal-muscle-glycogenoses>
59. Naini A, Toscano A, Musumeci O, Vissing J, Akman HO, DiMauro S. Muscle phosphoglycerate mutase deficiency revisited. *Arch Neurol*. 2009;66(3):394–398.  
doi:10.1001/archneurol.2008.584
60. DiMauro S, Miranda AF, Khan S, Gitlin K, Friedman R. Human muscle phosphoglycerate mutase deficiency: newly discovered metabolic myopathy. *Science*. 1981 Jun 12;212(4500):1277–1279. doi:10.1126/science.6262916
61. Nayab A, Alam Q, Alzahrani OR, Khan R, Sarfaraz S, Albaz AA, et al. Targeted exome sequencing identified a novel frameshift variant in the PGAM2 gene causing glycogen

- storage disease type X. *Eur J Med Genet.* 2021 Sep;64(9):104283.  
doi:10.1016/j.ejmg.2021.104283
62. Oh SJ, Park KS, Ryan HF, Danon MJ, Lu J, Naini AB, et al. Exercise-induced cramp, myoglobinuria, and tubular aggregates in phosphoglycerate mutase deficiency. *Muscle Nerve.* 2006 Nov;34(5):572–576. doi:10.1002/mus.20622
63. Hadjigeorgiou GM, Kawashima N, Bruno C, Andreu AL, Sue CM, Rigden DJ, et al. Manifesting heterozygotes in a Japanese family with a novel mutation in the muscle-specific phosphoglycerate mutase (PGAM-M) gene. *Neuromuscul Disord.* 1999 Oct;9(6–7):399–402. doi:10.1016/S0960-8966(99)00039-5
64. Tsujino S, Shanske S, Brownell AKW, Haller RG, DiMauro S. Molecular genetic studies of muscle lactate dehydrogenase deficiency in white patients. *Ann Neurol.* 1994 Oct;36(4):661–665. doi:10.1002/ana.410360418
65. Miyajima H, Takahashi Y, Kaneko E. Characterization of the glycolysis in lactate dehydrogenase-A deficiency. *Muscle Nerve.* 1995 Aug;18(8):874–878.  
doi:10.1002/mus.880180812
66. Papadopoulos C, Svingou M, Kekou K, Vergnaud S, Xirou S, Niotakis G, et al. Aldolase A deficiency: report of new cases and literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jun;27:100730. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100730
67. Kreuder J, Borkhardt A, Repp R, Pekrun A, Götsche B, Gottschalk U, et al. Inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. *N Engl J Med.* 1996 Apr 25;334(17):1100–1105. doi:10.1056/NEJM199604253341705

68. Comi GP, Fortunato F, Lucchiari S, Bordoni A, Prella A, Jann S, et al.  $\beta$ -enolase deficiency, a new metabolic myopathy of distal glycolysis. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):202–207. doi:10.1002/ana.1095
69. Wigley R, Scalco RS, Gardiner AR, Godfrey R, Booth S, Kirk R, et al. The need for biochemical testing in beta-enolase deficiency in the genomic era. *JIMD Rep*. 2019;50(1):40–43. doi:10.1002/jmd2.12070
70. Musumeci O, Brady S, Rodolico C, Ciranni A, Montagnese F, Aguenouz M, et al. Recurrent rhabdomyolysis due to muscle  $\beta$ -enolase deficiency: very rare or underestimated? *J Neurol*. 2014 Dec;261(12):2424–2428. doi:10.1007/s00415-014-7512-7
71. DiMauro S, Garone C, Naini A. Metabolic myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):386–393. doi:10.1007/s11926-010-0119-9
72. Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, Östman-Smith I, Forsander G, Jotorp P, et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med*. 2007 Oct 11;357(15):1507–1514. doi:10.1056/NEJMoa066691
73. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):474. doi:10.21037/atm.2018.10.59
74. Moslemi AR, Lindberg C, Nilsson J, Tajsharghi H, Andersson B, Oldfors A. Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(13):1203–1210. doi:10.1056/NEJMoa0900661

75. Tarnopolsky M, Stevens L, Macdonald JR, Rodriguez C, Mahoney D, Rush J, et al. Diagnostic utility of a modified forearm ischemic exercise test and technical issues relevant to exercise testing. *Muscle Nerve*. 2003;27(3):359–366. doi:10.1002/mus.10330
76. Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May 1;38(3):551–563. doi:10.1007/s10545-014-9771-y
77. Andersen ST, Vissing J. Carbohydrate and protein-rich diets in McArdle disease: effects on exercise capacity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec 1;79(12):1359–1363. doi:10.1136/adc.2008.146548
78. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Oct 20;2(1):16080. doi:10.1038/nrdp.2016.80
79. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct 1;15(4):943–953. doi:10.1007/s13311-018-00674-4
80. Bau V, Zierz S. Update on chronic progressive external ophthalmoplegia. *Strabismus*. 2005 Jan;13(3):133–142. doi:10.1080/09273970500216432
81. Chen T, Pu C, Shi Q, Wang Q, Cong L, Liu J, et al. Chronic progressive external ophthalmoplegia with inflammatory myopathy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Dec 1;7(12):8887–8892.
82. Lee AG, Brazis PW. Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002 Oct;2(5):413–417. doi:10.1007/s11910-002-0067-5



83. Shemesh A, Margolin E. Kearns-Sayre Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [ažurirano 17.7.2023.; pristupljeno 2.9.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482341/>
84. Ahmad SI. Handbook of Mitochondrial Dysfunction. New York: CRC Press; 2019.
85. Remes AM, Majamaa-Voltti K, Kärppä M, Moilanen JS, Uimonen S, Helander H, et al. Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):976–981. doi:10.1212/01.WNL.0000154518.31302.ED
86. Trollet C, Boulinguez A, Roth F, Stojkovic T, Butler-Browne G, Evangelista T, et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy. GeneReviews® [Internet]. 2001 Mar 8 [pristupljeno 3.9.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1126/>
87. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. U: Griggs RC, Amato AA, ur. Handbook of Clinical Neurology. Sv. 101. Amsterdam: Elsevier; 2011. Str. 181–192.
88. van der Sluijs BM, Hoefsloot LH, Padberg GW, van der Maarel SM, van Engelen BGM. Oculopharyngeal muscular dystrophy with limb girdle weakness as major complaint. *J Neurol*. 2003 Nov 1;250(11):1307–1312. doi:10.1007/s00415-003-0201-6
89. Bouchard JP, Gagné F, Tomé FM, Brunet D. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1989 Nov;16(4):446–450. doi:10.1017/s0317167100029565
90. Blumen SC, Nisipeanu P, Sadeh M, Asherov A, Blumen N, Wirguin Y, et al. Epidemiology and inheritance of oculopharyngeal muscular dystrophy in Israel. *Neuromuscul Disord NMD*. 1997 Oct;7 Suppl 1:S38-40. doi:10.1016/s0960-8966(97)00080-1

91. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):891–905. doi:10.1016/S1474-4422(12)70204-1
92. Bottoni P, Gionta G, Scatena R. Remarks on mitochondrial myopathies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):124. doi:10.3390/ijms24010124
93. Schubert Baldo M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 29;15(1):31. doi:10.1186/s13023-020-1297-9
94. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar 1;85(3):257–265. doi:10.1136/jnnp-2012-304426
95. Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, Paetau A. Leigh Syndrome: neuropathology and pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015 Jun;74(6):482–492. doi:10.1097/NEN.0000000000000195
96. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142(1):133–158. doi:10.1196/annals.1444.011
97. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep;116(1–2):4–12. doi:10.1016/j.ymgme.2015.06.004
98. Thambisetty M, Newman NJ. Diagnosis and management of MELAS. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004 Sep;4(5):631–644. doi:10.1586/14737159.4.5.631
99. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi M, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a

- correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):545–550. doi:10.1212/wnl.42.3.545
100. Pia S, Lui F. Melas Syndrome. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [pristupljeno 3.9.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>
101. Abu-Baker A, Rouleau GA. Oculopharyngeal muscular dystrophy: recent advances in the understanding of the molecular pathogenic mechanisms and treatment strategies. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2007 Feb 1;1772(2):173–185. doi:10.1016/j.bbadis.2006.10.003
102. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial epilepsy in LIPT1 carriers. *EAS J Med Surg*. 2019 Mar-Apr;1(2):38-39. doi: 10.36349/easjms.2019.v01i02.006
103. Hirano M, Ricci E, Richard Koenigsberger M, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, et al. MELAS: An original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 1992 Jan 1;2(2):125–135. doi:10.1016/0960-8966(92)90045-8
104. Harish P, Malerba A, Dickson G, Bachtarzi H. Progress on gene therapy, cell therapy, and pharmacological strategies toward the treatment of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Hum Gene Ther*. 2015 May;26(5):286–292. doi:10.1089/hum.2015.014
105. .Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse HF, Hwu WL, et al. Management of Leigh syndrome: current status and new insights. *Clin Genet*. 2018 Jun;93(6):1131–1140. doi:10.1111/cge.13139

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. srpnja 1998. u Novom Zelandu te nakon preseljenja u Zagreb završavam osnovnu školu Ivana Grande Soblinec i Gimnaziju Sesvete.

Godine 2017. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam aktivni član Studentske neurološke sekcije.

Godine 2023. sudjelovala sam na Ljetnoj školi znanosti koju organizira „Društvo za edukaciju van okvira“ gdje sam bila voditelj projekta medicinske tematike za srednjoškolce.