

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Trivić**

**Stanja povezana s povišenom aktivnosti  
kreatin kinaze u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Maria Ćuka, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## Popis kratica i njihova objašnjenja

ADP	adenozin difosfat
ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
ATP	adenozin trifosfat
BDM	Beckerova mišićna distrofija
CDM	kongenitalna miotonička distrofija (eng. <i>congenital myotonic dystrophy</i> )
CK	kreatin kinaza (eng. <i>creatine kinase</i> )
CoA	koenzim A
CPT II	karnitin palmitoil-transferaza II (eng. <i>carnitine palmitoyltransferase II</i> )
Cr	kreatin (eng. <i>creatine</i> )
DM	miotonička distrofija
DMD	Duchenneova mišićna distrofija
EDMD	Emery-Dreifussova mišićna distrofija
EMG	elektromiografija
EMNG	elektromioneurografija
FSHD	fascioskapulohumeralna mišićna distrofija
GSD	glikogenoza (eng. <i>glycogen storage disease</i> )
IFCC	eng. <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IQ	kvocijent inteligencije (eng. <i>intelligence quotient</i> )
IU	internacionalna jedinica (eng. <i>international unit</i> )

LCAD	acil-CoA-dehidrogenaza dugih lanaca (eng. <i>long-chain acyl-CoA dehydrogenase</i> )
LDH	laktat dehidrogenaza
makroCK	makromolekularni oblik kreatin kinaze (eng. <i>macromolecular creatine kinase</i> )
MC	miotonija kongenita (eng. <i>myotonia congenita; congenital myotonia</i> )
MCAD	acil-CoA-dehidrogenaza srednjih lanaca (eng. <i>medium-chain acyl-CoA dehydrogenase</i> )
MH	maligna hipertermija
MM	mitohondrijske miopatije
MR	magnetska rezonancija
mtCK	mitohondrijska kreatin kinaza (eng. <i>mitochondrial creatine kinase</i> )
mtDNA	mitohondrijska deoksiribonukleinska kiselina (eng. <i>mitochondrial deoxyribonucleic acid</i> )
nDNA	jezgrena deoksiribonukleinska kiselina (eng. <i>nuclear deoxyribonucleic acid</i> )
OPMD	okulofaringealna mišićna distrofija (eng. <i>oculopharyngeal muscular dystrophy</i> )
PCr	kreatin-fosfat (eng. <i>phosphocreatine</i> )
PMC	paramiotonija kongenita (eng. <i>paramyotonia congenita; congenital paramyotonia</i> )
SCAD	acil-CoA-dehidrogenaza srednjih lanaca (eng. <i>short-chain acyl-CoA dehydrogenase</i> )



## Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary .....	
3. Uvod .....	1
4. Sustav kreatin kinaze.....	1
5. Određivanje aktivnosti CK u serumu.....	2
5.1. Lažno povišena aktivnost CK .....	3
6. Pristup djetetu s nalazom povišene aktivnosti CK u serumu .....	3
7. Klasifikacija i pregled mišićnih bolesti .....	5
7.1. Klasifikacija mišićnih bolesti .....	5
7.1.1. Mišićne distrofije.....	7
7.1.2. Kongenitalne miopatije .....	11
7.1.3. Distalne miopatije/distrofije.....	12
7.1.4. Mišićne bolesti ionskih kanala .....	12
7.1.5. Metaboličke miopatije.....	15
7.1.6. Mitohondrijske miopatije.....	19
8. Idiopatske upalne bolesti mišića u djetinjstvu .....	20
9. Rabdomioliza u djece .....	21
9.1. Nasljedni uzroci rabdomiolize .....	23
9.2. Stečeni uzroci rabdomiolize.....	23
9.2.1. Infektivni agensi .....	24
9.2.2. Elektrolitni i endokrini poremećaji .....	24
9.2.3. Lijekovi .....	25
9.3. Maligna hipertermija .....	25
10. Idiopatska hiperCKemija.....	26
11. Zaključak .....	27

12. Zahvale .....	28
13. Literatura .....	29
14. Životopis .....	36

## 1. Sažetak

### Stanja povezana s povišenom aktivnosti kreatin kinaze u djece

Ivana Trivić

Kreatin kinaza (CK) je enzim koji katalizira reverzibilnu reakciju kreatina (Cr) i adenozin trifosfata (ATP) u kojoj nastaju energijom bogat kreatin-fosfat (PCr) i adenozin difosfat (ADP), dok suprotna reakcija prijenosa fosfata između PCr i ADP-a omogućuje brzu regeneraciju ATP-a u tkivima s velikim i promjenjivim energetskim potrebama poput skeletnog i srčanog mišića i mozga. Laboratorijsko određivanje aktivnosti CK je jednostavna, neinvazivna i reproducibilna pretraga. U najvećem broju slučajeva, povišena aktivnost CK u djece popraćena je simptomima i znakovima oštećenja odnosno bolesti mišića. Velik broj različitih nasljednih mišićnih bolesti započinje u djetinjstvu, a poznavanje kliničke slike, obrazaca nasljeđivanja i vrijednosti laboratorijskih parametara poput aktivnosti CK može značajno doprinijeti pravovremenom postavljanju ispravne dijagnoze koja je jedini put k ispravnom zbrinjavanju bolesnika. Uz nasljedne, valja voditi računa i o drugim, stečenim uzrocima porasta aktivnosti CK. U radu je dan presjek autoimunih bolesti dječje dobi za koje je karakteristično zahvaćanje skeletnog mišića, ali i pregled spoznaja dobivenih u novijim istraživanjima koja ukazuju na kompleksnost mogućih uzroka rabdomiolize u djece koji obuhvaćaju infektivne agense, elektrolitne i endokrine poremećaje, nuspojave lijekova, učinke toksičnih tvari, traumu i brojne druge. Uz stanja koja dovode do „lažnog“ povišenja aktivnosti CK u serumu, opisano je i stanje u literaturi poznatije kao idiopatska hiperCKemija, u kojem podležeći uzrok nije moguće otkriti niti iscrpnom dijagnostičkom obradom.

Ključne riječi: kreatin kinaza, nasljedne mišićne bolesti, rabdomioliza, idiopatska hiperCKemija



## 2. Summary

Conditions associated with increased activity of creatine kinase in children

Ivana Trivić

The creatine kinase (CK) is an enzyme catalyzing the reversible reaction between creatine (Cr) and adenosine triphosphate (ATP) that results in the formation of phosphocreatine (PCr) and adenosine diphosphate. Reverse reaction, one in which creatine phosphate transfers a high-energy phosphate to ADP, allows a timely regeneration of ATP in tissues with high and fluctuating energy demands such as the skeletal and cardiac muscle, as well as the brain. Laboratory measurement of the creatine kinase activity is a simple, non-invasive and easily reproducible test. In most cases, increased activity of creatine kinase in children is accompanied with symptoms and signs indicating muscle damage or disease. A large number of various hereditary muscle diseases begin during childhood. Knowledge of the clinical features, patterns of inheritance and expected values of the laboratory parameters such as CK activity may greatly contribute to a timely and correct diagnosis of such diseases which is considered of the utmost importance for providing quality patient care. Clinicians should also take in account other, acquired causes of increased activity of creatine kinase. This thesis provides an overview of childhood autoimmune disease affecting the skeletal muscle, as well as an overview of scientific knowledge gained in recent studies concerning the complexity of possible causes of rhabdomyolysis in paediatric population. This pertains, but is not limited, to infective agents, electrolyte and endocrine disorders, adverse affects to medication, effects of toxins, trauma and more. Part of the thesis is dedicated to conditions which lead to falsely increased activity of creatine kinase, and there is also a mention of a condition widely known as idiopathic hyperCKemia, where the underlying cause to elevated creatine kinase activity cannot be found despite extensive diagnostic evaluation.

Keywords: creatine kinase, hereditary muscle diseases, rhabdomyolysis, idiopathic hyperCKemia

### 3. Uvod

Kreatin kinaza (CK) je enzim koji ima ključnu ulogu u održavanju energetske ravnoteže stanice, katalizirajući reverzibilnu reakciju kreatina (Cr) i adenozin trifosfata (ATP) u kojoj nastaju energijom bogat kreatin-fosfat (PCr) i adenozin difosfat (ADP) (1). Suprotna reakcija prijenosa fosfata između PCr i ADP-a omogućuje brzu regeneraciju ATP-a u stanjima povećanih energetske potreba. Nalaz povišene aktivnosti CK u serumu rijetko je izolirani nalaz, te je najčešće popraćen postojanjem simptomima, kliničkih znakova, drugih patoloških nalaza laboratorijskih i inih pretraga. Kako je riječ o enzimu koji je u najvećoj mjeri zastupljen u poprečno prugastim mišićima, porast aktivnosti CK najčešće je izravan znak postojanja oštećenja odnosno bolesti skeletnog mišića. Iste u djece mogu biti akutnog, subakutnog ili kroničnog tijeka. Nasljedne mišićne bolesti u pravilu se javljaju u dječjoj dobi, a vrijeme proteklo od prvog susreta s bolesnikom do postavljanja ispravne dijagnoze iznosi od nekoliko mjeseci pa sve do, alarmantnih, nekoliko godina (2). Iscrpno poznavanje kliničke slike i obrazaca nasljeđivanja tih bolesti te pravovremeno određivanje laboratorijskih parametara poput CK mogu značajno umanjiti vrijeme potrebno za postavljanje dijagnoze te doprinijeti ranijem, a samim time i učinkovitijem, uvođenju terapije u slučajevima kada ista postoji. Uz nasljedne mišićne bolesti, porast aktivnosti CK prisutan je u čitavom nizu stečenih stanja. Cilj ovog rada je pružiti čitatelju kvalitetan pregled postojećih znanja o stanjima povezanim s povišenom aktivnosti kreatin kinaze u djece te na taj način doprinijeti lakšem i bržem postavljanju ispravne dijagnoze.

### 4. Sustav kreatin kinaze

Najveći broj istraživanja u vezi s molekularnom, staničnom i organskom funkcijom sustava kreatin kinaze proveden je na stanicama i tkivima s visokim i vremenski promjenjivim energetske potrebama (3). U takva tkiva ubrajaju se poprečno prugasti, srčani i glatki mišić, mozak, bubreg, mrežnični fotoreceptori, osjetilne stanice Cortijevega organa i spermatozoa (4). U većini tkiva jedan je citosolni CK izooblik eksprimiran u paru s jednim mitohondrijskim CK (mtCK) izooblikom (1). U

citosolu, molekula CK je dimer koji se sastoji od monomera: monomer M (od eng. *muscle*) i monomer B (od eng. *brain*) tvore tri citosolna tkivno specifična izoenzima CK-BB, CK-MM i CK-MB. Izoenzim MM karakterističan je za poprečno-prugastu muskulaturu, izoenzim MB nalazi se u miokardu, izoenzim BB nalazi se uglavnom u mozgu te u drugim tkivima (5). Mitohondrijski izoenzim mtCK smješten je na vanjskoj strani unutarnje mitohondrijske membrane i građen kao oktamer (3). Objedinjeni unutarstanični sustav kreatin kinaze povezuje mjesta proizvodnje ATP-a, koja je najzastupljenija u mitohondrijima, i mjesta potrošnje ATP-a u citosolu stvarajući tako vremenski i prostorni energetske pufer za odražavanje primjerenih intracelularnih razina ATP-a u stanjima niskih energetske potreba, istovremeno omogućujući brzu regeneraciju ATP-a kada je to potrebno (3,4).

## 5. Određivanje aktivnosti CK u serumu

Katalitička aktivnost CK u serumu iskazuje se u internacionalnim jedinicama (IU). IU predstavlja enzimsku aktivnost, točnije količinu enzimu koja će katalizirati 1  $\mu$ mol supstrata pri predefinirani uvjetima temperature, pH vrijednosti i koncentracije supstrata. Prema preporukama Hrvatske komore medicinskih biokemičara, svi biokemijski laboratoriji u Republici Hrvatskoj mjere katalitičku aktivnosti CK po IFCC preporučenoj metodi što omogućuje usporedivost rezultata (5). Referentni rasponi ovise o spolu i dobi (vidi Tablicu 5.1.).

Tablica 5.1. Referentne vrijednosti aktivnosti CK u serumu propisane od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara, prema (6)

Dobna skupina	Muški spol: vrijednost CK (IU/L)	Ženski spol: vrijednost CK (IU/L)
0-3 godina	60-305	60-305
4-6 godina	75-230	75-230
6-7 godina	60-365	60-365
8-19 godina	70-285	55-249

## 5.1. Lažno povišena aktivnost CK

U zdrave osobe izmjerenu aktivnost CK uglavnom čini izoenzim CK-MM koji čini oko 97% ukupne aktivnosti enzima u poprečno-prugastim mišićima (5). S tim u vezi, moguć je porast aktivnosti CK u serumu zdravih ljudi u slučaju pojačane fizičke aktivnosti, posebice pri ekscentričnoj mišićnoj kontrakciji (7). Jači udarci i intramuskularne injekcije također dovode do porasta aktivnosti CK u serumu (5). Isto vrijedi i za kirurške zahvate, biopsije mišića i elektromiografiju (EMG). U nejasnim kliničkim situacijama preporuča se dijagnostički test ponoviti tri tjedna nakon inicijalne pretrage u kontroliranim predanalitičkim uvjetima koji podrazumijevaju najmanje 72 sata odmora prije uzimanja novog uzorka krvi za određivanje aktivnosti CK u serumu (7). Vežu li se molekule enzima s imunoglobulinima ili međusobno dolazi do stvaranja makromolekularnih oblika CK (makro-CK). Njihova molekularna težina, za razliku od molekularne težine dimera CK koja iznosi približno 81,0 kDa, iznosi više od 200 kDa (5). Porast aktivnosti CK bilježi se i u slučaju porasta aktivnosti izoenzima CK-MB, što se primarno susreće u odrasloj populaciji pri akutnom infarktu miokarda, a iznimno rijetko u djece.

## 6. Pristup djetetu s nalazom povišene aktivnosti CK u serumu

Za postavljanje ispravne dijagnoze neophodna je detaljna anamneza, uključujući obiteljsku anamnezu, i klinički pregled. Povišena aktivnost CK u serumu u djeteta primarno upućuje na postojanje mišićne bolesti, ali se pronalazi i u drugim stanjima. Simptomi mišićnih bolesti mogu se podijeliti na „negativne“ i „pozitivne“ simptome, pri čemu u prvu skupinu svrstavamo mišićnu slabost, nepodnošenje napora i umor, dok se u drugu skupinu ubrajaju mialgija, mišićni krampovi, kontrakture, miotonija i mioglobinurija (8). Difuzna mialgija javlja se u sklopu virusne infekcije, ali i pri polimiozitisu i dermatomiozitisu te u endokrinim miopatijama koje su rijetke. U metaboličkim miopatijama mialgija se može javljati epizodno, u vezi s tjelesnom aktivnosti (9). Mišićni krampovi jesu refleksne, često bolne kontrakcije mišića koje se javljaju u mirovanju, traju nekoliko sekundi do nekoliko minuta i lokalizirane su u jednoj skupini mišića. Rijetko su odraz primarne miopatije te se javljaju u sklopu degenerativnih bolesti motoričkih neurona, radikulopatija i sistemskih poremećaja poput dehidracije i hiponatrijemije (8). Kontrakture mišića nisu česte. Izazvane su

tjelesnom aktivnošću, mogu trajati satima te upućuju na metaboličku etiologiju mišićne bolesti. Miotonija podrazumijeva patološki otežanu relaksaciju nakon voljne kontrakcije mišića koju bolesnik opisuje kao ukočenost, najčešće ekstraokularnih i mišića šake, a koja prolazi s uzastopnim ponavljanjem iste kretnje (10).

Mioglobinurija je rijedak simptom mišićne bolesti, prisutan u metaboličkim miopatijama. Posljedica je rabdomiolize te je pacijente koji se žale na bol u mišićima i osjećaj slabosti nakon tjelesne aktivnosti, potrebno upitati je li urin crveno-smeđe boje. Opsežna mioglobinurija dovodi do bubrežnog oštećenja. Prilikom uzimanja anamneze pažnju valja obratiti i na prisutnost čimbenika koji dovode do pojave ili progresije simptoma, ustvrditi postoji li vremenska progresija bolesti te jesu li zahvaćeni i drugi organski sustavi (8). Radi li se o novorođenčetu ili dojenčetu, od iznimne je važnosti podatak o usporenom ili odsutnom psihomotornom razvoju djeteta. Roditelji i skrbnici mogu izraziti zabrinutost zbog djetetovih poteškoća u psihomotornom razvoju i problema s hranjenjem, zbog nerazvijene koordinacije, nedostatka mišićne snage i tonusa te problema s hodanjem i drugim fizičkim aktivnostima (11). Nasljedne mišićne bolesti jesu genetski heterogena grupa bolesti te je važno ustanoviti radi li se kojim slučajem o bolesti koja se nasljeđuje spolno vezano. Na to ukazuje činjenica da muški članovi obitelji s majčine strane boluju ili pokazuju neki od simptoma mišićne bolesti, dok su ženski članovi bez simptoma ili imaju blaže izražene kliničke znakove mišićne bolesti. Informacija o srodstvu među roditeljima važna je kada je riječ o autosomno recesivnim bolestima, a obiteljska anamneza važna je i pri postavljanju dijagnoze bolesti s mitohondrijskim tipom nasljeđivanja (12). Pri kliničkom pregledu određuje se distribucija mišićnih simptoma jer ista pruža ključne informacije koje omogućavaju ispravnu dijagnozu. Ispituju se snaga pojedinih mišića, miotatski refleksi, tonus i trofika mišića (13). Za mišićne bolesti karakterističan je nalaz hipotonije, hipotrofije ili atrofije mišića, hiporefleksije ili arefleksije. U nekim bolestima, poput Duchenneove mišićne distrofije, nailazimo na mišićnu pseudohipertrofiju. Nerijetko se kliničkim pregledom mogu otkriti hiperekstenzibilni zglobovi, kontrakture zglobova te skolioza (12).

Dijagnostička obrada uz određivanje vrijednosti aktivnosti CK, vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i laktat dehidrogenaze (LDH) i osnovnu metaboličku obradu (laktat, karnitin, amonijak i mioglobin u serumu i urinu), uključivat će i histološku, histokemijsku i

imunohistokemijsku pretragu bioptičkog uzorka mišića te citogenetsku i molekularno genetsku analizu. Elektromioneurografija (EMNG) je bolna pretraga čija je dijagnostička osjetljivost u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi manja no u starije djece, a na dob djeteta treba obratiti pažnju i pri interpretaciji laboratorijskih nalaza (12).

U djece koja nemaju izražene simptome niti znakove nasljednih mišićnih, odnosno neuromuskularnih bolesti, dijagnostička se obrada usmjerava ka drugim potencijalnim uzrocima povišene aktivnosti CK u serumu. Riječ je o čestom laboratorijskom nalazu u sklopu nekih infektivnih bolesti, elektrolitnih i endokrinih poremećaja, ali i rijetkih stanja poput maligne hipertermije (7). Neki pacijenti imaju trajno povišene vrijednosti aktivnosti CK pri čemu se opsežnim kliničkim i laboratorijskim pretragama ne uspijeva pronaći podležeći uzrok i spadaju u kategoriju pacijenata s idiopatskom hiperCKemijom (14).

## 7. Klasifikacija i pregled mišićnih bolesti

### 7.1. Klasifikacija mišićnih bolesti

Neuromišićne bolesti mogu se, prema lokalizaciji patološkog procesa, podijeliti u nekoliko skupina: bolesti motoričkih neurona, bolesti spinalnih živaca ili radikulopatije, bolesti živčanih plexusa ili plexopatije, periferne neuropatije, bolesti s patološkim poremećajem u području neuromišićne spojnice te mišićne bolesti (15). Temeljno polazište klasifikacije mišićnih bolesti podjela je mišićnih bolesti na nasljedne i stečene. Nasljedne mišićne bolesti su klinički i genetski heterogena skupina bolesti, okarakterizirane dominantno patologijom skeletnih mišića (16). Nerijetko je zahvaćen i srčani mišić te druga tkiva i organski sustavi. Klasifikacija nasljednih metaboličkih bolesti temelji se na kliničkoj slici i predstavljena je u tablici 7.1. te u daljnjem tekstu.

Tablica 7.1. Klasifikacija nasljednih mišićnih bolesti, prilagođeno prema (16), str. 41-43.

Mišićne distrofije	Duchenne/Becker mišićna distrofija
	Emery Dreifuss mišićna distrofija
	Pojasna mišićna distrofija
	Fascioskapulohumeralna mišićna distrofija
	Okulofaringealna mišićna distrofija
	Miotonička distrofija
Kongenitalne mišićne distrofije	
Kongenitalne miopatije	
Distalne miopatije/distrofije	
Mišićne bolesti ionskih kanala	Miotonija kongenita
	Paramiotonija kongenita
	Familijarna periodička paraliza
Metaboličke miopatije	Mišićne glikogenoze
	Poremećaji karnitinskog ciklusa
	Poremećaji beta oksidacije masnih kiselina
	Manjak mioadenilat deaminaze
	Manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze
Mitohondrijske miopatije	

### 7.1.1. Mišićne distrofije

Mišićne distrofije skupina su nasljednih i progresivnih bolesti mišića koje nastaju zbog mutacije jednog ili više gena čija je ekspresija nužna za normalnu funkciju mišićne stanice. Međusobno se bolesti u ovoj skupini razlikuju po zahvaćenim genskim lokusima i zahvaćenim mišićnim skupinama. Najčešći oblici u dječjoj populaciji jesu Duchenneova mišićna distrofija i njoj srodna, Beckerova distrofija. U ovu skupinu ubrajamo i Emery–Dreifussovou distrofiju, pojasnu, mitoničku, fascioskapulohumeralnu, okulofaringealnu distrofiju i kongenitalne oblike (17).

#### 7.1.1.1. Duchenneova i Beckerova mišićna distrofija

Duchenneova (DMD) i Beckerova mišićna distrofija (BMD) su X-vezane recesivne bolesti izazvane mutacijom gena za distrofin (*DMD* gena) na lokusu Xp21, ujedno i najvećeg ljudskog gena. Incidencija Duchenneove mišićne distrofije iznosi 1 na 3 500, a Beckerove distrofije 1 na 18 450 živorođene muške djece godišnje (18). Citoskeletni protein distrofin dio je kompleksa stanične membrane mišićne stanice kojeg tvore i sarkoglikani, distroglikani, sarkospan, distrobrevin i sintrofin. Kompleks povezuje aktin u miofibrilama s izvanstaničnim matriksom. U DMD-u, uslijed mutacije *DMD* gena, distrofin nedostaje, dok u BMD postoji smanjena proizvodnja ili stvaranje promijenjenog distrofina. Posljedica toga jest nestabilnost stanične membrane mišićne stanice i njezino oštećenje uslijed kontrakcije što vodi ka kroničnom oštećenju, upali i propadanju mišićnih vlakana te bujanju vezivnog i masnog tkiva s posljedičnim gubitkom funkcije (20). DMD se u pravilu očituje između 2. i 3. godine života, premda blaži stupanj motoričkog zaostajanja može postojati i ranije. Slabost zahvaća proksimalne mišiće, isprva samo na donjim udovima. Zbog slabosti mišića zdjelice, dijete se gega pri hodu ili hoda na prstima te ima naglašenu lumbalnu lordozu. Često pada, ima poteškoće prilikom trčanja, skakanja i penjanja po stubama. Prisutan je Gowersov znak koji se očituje pri ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja i označava uspinjanje po vlastitom tijelu iz sagnutog položaja pri čemu se bolesnik rukama podupire o noge (17). Većina oboljelih ima uvećane listove uslijed nakupljanja masnog tkiva. Pseudohipertrofija nije patognomičan znak i javlja se i u



BMD te u nekim oblicima pojasne distrofije. Određen stupanj umnog zaostajanja nije neuobičajen, približno 20% dječaka ima kvocijent inteligencije (IQ) niži od 70 (17). U trenutku pojave prvih simptoma, laboratorijski nalazi pokazuju dramatičan porast aktivnosti CK u vrijednostima 10-100 puta iznad gornje granice normale. Najviše vrijednosti aktivnosti CK izmjerene su u pacijenata između 3 i 5 godina starosti, dok u starijih pacijenata dolazi do pada vrijednosti aktivnosti CK u ovisnosti o dobi i progresiji bolesti (20). Do 12. godine većini su bolesnika potrebna invalidska kolica, a smrt obično nastupa u dvadesetim godinama života uslijed respiratornih komplikacija (17). Zahvaćanje srčanog mišića prisutno je u 25% bolesnika prije navršene šeste godine života, ali su klinički su znakovi kongestivnog srčanog zatajenja odsutni uslijed smanjenje tjelesne aktivnosti (21). Pri postavljanju dijagnoze od presudnog je značaja prepoznavanje karakteristične kliničke slike, dob u kojoj se bolest pojavljuje i obiteljska anamneza. Uz povišenu aktivnost CK, značajni su i nalaz elektromiografije koji pokazuje brzo regrutiranje kratkih potencijala motorne jedinice niske amplitude i nalaz biopsije mišića koji pokazuje nekrotične promjene i razlike u veličini mišićnih vlakana. Dijagnoza se potvrđuje imunohistokemijskom analizom distrofina i analizom mutacije *DMD* gena na leukocitima periferne krvi (22). Otkrivanje ženskih nosilaca i prenatalna te neonatalna dijagnoza mogu se vršiti i određivanjem vrijednosti CK u serumu (23).

U Beckerovoj mišićnoj distrofiji, posrijedi je mutacija istog gena, no bolest započinje kasnije, u drugom desetljeću života, sporije je progresije i trajanje života je dulje s nastupom smrti u četvrtom desetljeću. Distribucija zahvaćanja mišića jednaka je kao u DMD-u, te je dijagnostički postupak jednak. Maksimalne vrijednosti aktivnosti CK prisutne su između 10. i 15. godine života te dolazi do pada vrijednosti aktivnosti CK u ovisnosti o dobi i progresiji bolesti (24).

#### 7.1.1.2. Emery-Dreifussova mišićna distrofija

Emery-Dreifussova mišićna distrofija (EDMD) prvi je put opisana kao X-vezana nasljedna bolest, no kasnije su otkriveni i drugi oblici koji se nasljeđuju autosomno dominantno i autosomno recesivno. Geni povezani s EDMD kodiraju bjelančevine jezgrine ovojnice. U X-vezanom obliku riječ je o mutaciji gena za emerin (*EMD* gen ili *STA* gen) na lokusu Xq28 (25). U autosomnim oblicima pronalaze se

mutacije gena za lamin A/C (*LMNA* gen) na lokusu 1q22 (26). Mišićna slabost i propadanje započinju prije 20. godine života i pokazuju humeroperonealnu distribuciju, pogađajući proksimalne mišiće ruku i distalne mišiće nogu. Uz zahvaćenost mišića, kao dio trijasa u literaturi se navode rane kontrakture zglobova i kardiomiopatija udružena s abnormalnostima provođenja srčanih impulsa (27). Kontrakture najranije zahvaćaju zglob lakta, a zatim zglobove vratne kralješnice, ograničavajući isprva fleksiju vrata, a kasnije i fleksiju čitave kralješnice (17). Na dijagnozu upućuju klinički nalaz i dob bolesnika te pozitivna obiteljska anamneza, a podupiru ju i blago povišene razine aktivnosti CK u serumu, nalaz EMG-a i biopsije mišića (28). Potvrđuje se genetskim testiranjem.

#### 7.1.1.3. Pojasna mišićna distrofija

Pojasna mišićna distrofija, u literaturi prepoznatljiva i po engleskom nazivu *limb-girdle dystrophy*, obuhvaća genetski raznovrsnu skupinu mišićnih distrofija koje se nasljeđuju autosomno dominantno i autosomno recesivno. Sveukupna prevalencija iznosi 1/20 000 slučajeva godišnje (29). Raspon dobi u kojoj se pojavljuju simptomi varira od ranog djetinjstva do odrasle životne dobi. Javlja se slabost mišića ramenog i zdjeličnog obruča te proksimalnih mišića udova, a u značajnom broju autosomno recesivnih oblika prisutna je i kardiomiopatija te respiratorne smetnje (30). U trenutku postavljanja dijagnoze vrijednosti aktivnosti CK u serumu u pravilu su 20 puta više od gornjih granica normale, ali izmjerene vrijednosti mogu biti u rasponu od 2 do 110 puta u odnosu na gornje granice normale (29).

#### 7.1.1.4. Miotonička distrofija

Miotonička distrofija (DM) najčešći je oblik mišićne distrofije u bijelaca s nastupom u pravilu tijekom adolescencije ili mlađe odrasle dobi. Nasljeđuje se autosomno dominantno, a razlikovati se mogu dva oblika: tip 1 (DM1) i tip 2 (DM2) koji su uzrokovani dinamičkim mutacijama. U DM1, poznatom i pod imenom Steinertova bolest, produljen je slijed istovjetnih trinukleotida unutar *DMPK* gena smještenog na 19q13.3, dok je u DM2 produljen slijed istovjetnih trinukleotida unutar *CNBP* gena smještenog na 3q21 (31). Zahvaljujući fenomenu anticipacije,

Steinertova bolest se u svakoj idućoj generaciji pojavljuje u sve mlađoj dobi i sa sve težom kliničkom slikom koja obuhvaća simptome više organskih sustava (32). Posljedično tome, kongenitalna i infantilna miotonička distrofija čine 15% svih slučajeva DM1 (33). Glavna obilježja kongenitalne miotoničke distrofije (CDM) jesu hipotonija i poteškoće s disanjem i hranjenjem prisutne već po rođenju (34). Uslijed slabosti facijalnih i orofaringealnih mišića, crte lica su dismorfične s karakterističnim izgledom gornje usne nalik na obrnuto slovo V, a narušen je razvoj govora. Psihomotorni razvoj je usporen ili odsutan, a prisutno je i umno zaostajanje. Već se u prvom desetljeću života javlja miotonija te slabost i propadanje distalnih mišića udova. Uz poprečno prugaste, zahvaćeni su i glatki mišići što se prezentira opstipacijom i enkoprezom te srčani mišić što se prezentira kardiomiopatijom, aritmijama i srčanim blokovima (35). IQ je najčešće između 50 i 70, a bilježi se povećana učestalost pojave pervazivnih poremećaja razvoja (36). Obiteljska anamneza je u trenutku pobolijevanja djeteta često negativna (34), a dobro poznavanje kliničke slike i karakterističan nalaz EMG-a od presudne su važnosti za postavljanje dijagnoze i razlog su za provedbu genetskog testiranja. Vrijednosti aktivnosti CK u serumu u DM1 blago su ili značajno povišene, dok su u DM2 češće unutar raspona referentnih vrijednosti (37,38). DM2 također je bolest sa zahvaćanjem većeg broja organskih sustava čiji klinički tijek započinje u trećem desetljeću života s javljanjem simptoma poput mišićne slabosti i miotonije (38).

#### 7.1.1.5. Fascioskapulohumeralna mišićna distrofija

Fascioskapulohumeralna mišićna distrofija (FSHD) je autosomno dominantna bolest povezana sa subtelomernom delecijom na dugom kraku četvrtog kromosoma (17). Klasični oblik okarakteriziran je pojavom asimetrične i progresivne mišićne slabosti koja isprva zahvaća lice i rameni obruč. Javlja se u prvom i drugom desetljeću života, a pri kliničkom pregledu pacijent nije u mogućnosti snažno zatvoriti oči, namrštit čelo ili napućiti usne. Otežano je podizanje ruku, a lopatice strše poput krila. S napredovanjem bolesti, dolazi do zahvaćanja zdjeličnog obruča i distalnih mišića udova, dok očni mišići i srčani mišić najčešće nisu zahvaćeni (39). Ekstramuskularne manifestacije uključuju retinalne vaskularne promjene i gubitak sluha (40). Na dijagnozu upućuje karakteristična klinička slika i dob u kojoj se bolest

pojavljuje, a potvrđuje se genetskim testiranjem. S obzirom na nasljednu komponentnu bolesti i činjenicu da je aktivnost CK u serumu povišena i prije nastupa prvih kliničkih simptoma, ovaj se laboratorijski test može koristiti kako u dijagnostičkoj obradi tako i kao metoda probira bolesnika u pretkliničkom stadiju bolesti (41). Uz opisani klasični oblik, postoji i infantilni oblik koji se javlja ranije i brže progredira (42).

#### 7.1.1.6. Okulofaringealna mišićna distrofija

Okulofaringealna mišićna distrofija (OPMD) je nasljedna bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno i autosomno recesivno, a prvi klinički simptomi, ptoza i disfagija, javljaju se u trećem i četvrtom desetljeću života (17, 43).

#### 7.1.1.7. Kongenitalne mišićne distrofije

Kongenitalne mišićne distrofije predstavljaju heterogenu skupinu autosomno recesivnih nasljednih bolesti koje povezuje hipotonija i neprogresivna mišićna slabost prisutna pri rođenju i u prvim mjesecima života djeteta (17). Nerijetko postoji i atrogripoza, prirođene kontrakture većeg broja zglobova, a većina djece ima epilepsiju i određen stupanj umnog zaostajanja. Izmjerene vrijednosti aktivnosti CK u serumu rijetko su povišene, a u dijagnostičkom postupku visoko su vrijedni nalaz EMNG-a, biopsije mišića i magnetske rezonancije (MR) mozga (44). U diferencijalnoj dijagnozi u obzir prije svega dolazi infantilna spinalna mišićna atrofija i drugi uzroci sindroma mlohavog dojenčeta.

#### 7.1.2. Kongenitalne miopatije

Naziv kongenitalne ili prirođene miopatije primjenjuje za velik broj rijetkih nasljednih mišićnih bolesti okarakteriziranih postojanjem specifičnih patohistoloških osobina vidljivih prilikom pretrage bioptičkog uzorka mišića (45). Epidemiološki podaci za ove bolesti vrlo su oskudni, ali se u literaturi navodi kako 50% bolesnika boluje od miopatije središnjih srži koja nosi naziv po histološkom nalazu abnormalnih homogenih struktura u središnjem dijelu presjeka mišićnog vlakna, a 17% bolesnika boluje od nemalinske miopatije prepoznatljive po štapićastim tjelešcima vidljivima na

histološkom preparatu (44, 45). U većine bolesnika prisutna je generalizirana, neprogresivna mišićna slabost koja se opaža pri rođenju ili u prvim mjesecima života. Postoje hipotonija, hiporefleksija i hipotrofija koje su u kontrastu s normalnih kognitivnim razvojem. Srčani mišić nije zahvaćen. Lice bolesnika obično je usko i dugo, a nepce visoko. Težina kliničke slike razlikuje se od bolesti do bolesti, ali i unutar istog histološkog podtipa. Kao simptom mogu se javiti kontrakture kuka i gležnja, skolioza i deformiteti prsnog koša. Neki od bolesnika ne mogu uzimati hranu oralnim putem niti samostalno disati (45). Iako se prirodene miopatije smatraju neprogresivnim poremećajima, moguća je spora progresija kliničke slike koje najčešće započinje u adolescenciji. EMG može pokazivati normalan, ali i patološki nalaz, a aktivnost CK u serumu može biti unutar referentnog raspona, ali i vrijednosti i do pet puta iznad gornje granice normale (45). Mišićna biopsija, točnije histološka, histokemijska i imunohistokemijska pretraga bioptičkog uzorka mišića iznimno su važne za postavljanje dijagnoze (46). U diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze druge bolesti poznate kao uzroci sindroma mlohavog dojenčeta (12).

#### 7.1.3. Distalne miopatije/distrofije

Distalne miopatije, poznate i kao distalne mišićne distrofije, jesu heterogena skupina nasljednih mišićnih bolesti koje primarno karakterizira mišićna slabost distalnih udova, u području šaka i stopala. Danas je poznato više od dvadeset entiteta s prepoznatim genetskim uzrocima koji se ubrajaju u ovu skupinu, a velik je broj onih još nerazjašnjene etiologije (47). U većini slučajeva simptomi se javljaju u kasnim četrdesetim godinama života (17).

#### 7.1.4. Mišićne bolesti ionskih kanala

Mišićne bolesti ionskih kanala, poznate i kao mišićne kanalopatije, raznolika su skupina nasljednih mišićnih bolesti. Zbog promjena u građi i funkciji kloridnih, natrijevih, kalcijevih i kalijevih kanala te rijanodinskih receptora dolazi do depolarizacije sarkoleme, membrane mišićne stanice (48). Kliničke manifestacije ovih poremećaja često su dojmive, sa simptomima poput miotonije i periodičke paralize, a na njihovu pojavu snažno utječu vanjski čimbenici poput tjelesne aktivnosti i

temperature te serumske razine kalija (49). Sama stanja nisu povezana s povišenom aktivnosti CK, ali se smatraju rizičnim čimbenicima za pojavu maligne hipertermije koja je stanje povezano s povišenom aktivnosti CK u serumu (50).

#### 7.1.4.1. Miotonija kongenita

Miotonija kongenita (MC) uzrokovana je mutacijom *CLCN1* gena koji kodira voltažni mišićni kloridni kanal, smještenog na lokusu 7q35, koja se nasljeđuje autosomno dominantno (Thomsenova bolest) ili autosomno recesivno (Beckerova bolest). Dominantni oblik javlja se s promjenjivom penetrantnošću, u prvom desetljeću života (51). Miotoniju, patološki otežanu relaksaciju nakon voljne kontrakcije mišića, bolesnik primjećuje kao ukočenost koja može biti i bolna. Ona je u Thomsenovoj miotoniji kongeniti izraženija u nogama no u rukama i licu. Prisutan je *warm up* fenomen, fenomen zagrijavanja, pa ukočenost prolazi pri hodanju. Kliničkim pregledom moguće je utvrditi mišićnu hipertrofiju. Pokusom stiska ruke te pokusom snažnog zatvaranja očiju izaziva se akcijska miotonija, koje je izraženija na ruci. Moguće je također izazvati perkusijsku miotoniju: blagim udarcem neurološkim čekićem o mišić nastaje dugotrajno udubljenje na mjestu udarca. Drugi organski sustavi nisu zahvaćeni u Thomsenovoj bolesti te je očuvan uobičajeni životni vijek. Beckerova miotonija kongenita javlja se između 4. i 12. godine života, ali ni kasniji nastup bolesti nije rijetkost. Klinička slika, posebice miotonija mišića donjih udova, izraženija je no u Thomsenovoj bolesti (52). Simptomatologija je izraženija u muškaraca no u žena. Javlja se i prolazna slabost zahvaćenih mišića, a bolesnici mogu imati poteškoća s nastavkom kretanja prekine li ih se naglo. S vremenom se razvija neprogresivna slabost zdjeličnog pojasa, a zabilježena je i „distrofička“ varijanta bolesti s progresivnom slabošću i propadanjem mišića te razvojem kontraktura zglobova (53). Drugi organski sustavi nisu zahvaćeni, a životni vijek je normalnog trajanja. Laboratorijski nalazi su u oba oblika miotonije kongenite nespecifični te su moguća blaga povišenja aktivnosti CK u serumu (52). EMG pokazuje visokofrekventna izbijanja fibrilarnog tipa koja pokazuju pad ili porast amplitude ili frekvencije. Konačna dijagnoza postavlja se zahvaljujući biopsiji mišića i genetskom testiranju.

#### 7.1.4.2. Paramiotonija kongenita

Paramiotonija kongenita (PMC) je autosomno dominantna bolest uzrokovana mutacijom *SNC4A* gena koji kodira  $\alpha$ -podjedinicu mišićnog voltažnog natrijskog kanala, smještenog na lokusu 17q13.1-13.3. Bolest se javlja u prvom desetljeću života, vodeći simptom jest paramiotonija koja, u najvećoj mjeri, zahvaća mišiće ruku i lica. Za razliku od miotonije koja slabi i nestaje s uzastopnim ponavljanjem iste kretnje (10), bolna ukočenost se pri paramiotoniji pogoršava s tjelesnom aktivnošću. Roditelji oboljelog djeteta navode kako dojenče nije u mogućnosti otvoriti oči nakon epizode plača. Razlog tomu jesu ponavljanje kontrakcije ekstraokularnih mišića pri plaču i prisutnost paramiotonije (51). Paramiotonija može biti isprovocirana izlaganjem hladnoći (49). Klinički pregledom utvrđuje se mišićna slabost, dok je mišićna hipertrofija, usporedimo li PMC s MC, rjeđi nalaz. Pokusom stiska šake te pokusom snažnog zatvaranja očiju, ali i uranjanjem uda u hladnu vodu moguće je izazvati paramiotoniju. Ne postoji zahvaćenost drugih organskih sustava, a životni vijek je normalnog trajanja (51). Laboratorijski nalazi pokazuju blago povišene aktivnosti CK u serumu. Kalij u serumu u epizodama ukočenosti i slabosti može biti normalan ili povišen (51). Patološki nalaz EMG-a i pretraga bioptičkog uzroka mišića te genetsko testiranje vode kao postavljanju ispravne dijagnoze.

#### 7.1.4.3. Familijarna periodička paraliza

Familijarna periodička paraliza obilježena je napadajima mišićne slabosti s gubitkom dubokih, tetivnih refleksa u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon čega nastupa spontani oporavak. Mišićna slabost može biti regionalna ili generalizirana i varirati od blage slabosti do mlohavice paralize s nesposobnošću sjedenja, stajanja i hodanja. Napadaji se javljaju u nepravilnim razmacima u nekih bolesnika svakodnevno, u drugih tek nekoliko puta u cjelokupnom životnom vijeku. Respiratorni mišići su relativno pošteđeni, pa rijetko dolazi do respiratornog zatajenja. Za napadaje je karakterističan niz okolišnih provocirajućih čimbenika poput intenzivne tjelesne aktivnosti, obroka bogatih ugljikohidratima, izlaganja hladnoći i emocionalnom stresu (49). Postoje tri oblika familijarne periodičke paralize: hipokalijemični, hiperkalijemični i normokalijemični. Hiperkalijemički oblik familijarne periodičke paralize nasljeđuje se autosomno dominantno i uzrokovan je mutacijom istog gena (*SNC4A* gen) koji uzrokuje i PMC, a prvi se napad u približno 50%

slučajeva javlja u prvom desetljeću života. Učestalost i težina napadaja s vremenom rastu sve to 50. godine života, nakon čega učestalost znatno opada. Napadaji su najčešći ujutro i traju između 15 i 60 minuta, a između napadaja bolesnici se žale na paramiotoniju. Više od 80% bolesnika starijih od 40 godina ima trajnu mišićnu slabost, a u trećini slučajeva ona je progresivne naravi (54). Hipokalijemička familijarna periodička paraliza nasljeđuje se autosomno dominantno. U približno 60% slučajeva riječ je o mutaciji *CACNA1S* gena koji kodira  $\alpha$ -podjedinicu mišićnog voltažnog kalcijevog kanala, a smješten je na lokusu 1q31-32. Paralitički napadaji javljaju se kasnije no u hiperkalijemičnom obliku, najčešće u drugom desetljeću života, a najučestaliji su između 15. i 30. godine života. Napadaji se javljaju izjutra, traju nekoliko sati, pa čak i dana. Tijekom napada postoji parapareza ili tetrapareza, a respiratorni mišići i srčani mišić su pošteđeni. U najmanje 25% bolesnika razvija se trajna slabost proksimalne muskulature uz nepodnošenje napora (55). Uzrok normokalijemičnog oblika nije jasan, ali u nekim slučajevima se smatra da nastaje uslijed mutacije gena koji kodiraju natrijske kanale.

#### 7.1.5. Metaboličke miopatije

Metaboličke miopatije heterogena su skupina nasljednih poremećaja u kojima je poremećeno stvaranje energetski bogatog spoja ATP-a u mišićima. U najvećem broju slučajeva posljedica su poremećaja metabolizma glikogena te poremećaja metabolizma masnih kiselina i karnitina. Za razumijevanje simptomatologije ovih bolesti, važno je znati kako u mirovanju mišićno tkivo kao izvor energije koristi masne kiseline, za kratkotrajne i intenzivne aktivnosti uz glukozu i masne kiseline koji se nalaze u cirkulaciji, koristi spojeve bogate fosfatom (prvenstveno PCr) i u mišićima pohranjen glikogen, a za dulju mišićnu aktivnost kao izvor energije koriste se masne kiseline (56). Prema kliničkoj slici, metaboličke miopatije mogu se podijeliti na statičke i dinamičke poremećaje. Statički poremećaji se u novorođenčadi i dojenčadi očituju kao hipotonija i zaostatak u psihomotornom razvoju, a u starije djece kao trajna slabost mišića. U dinamičkim poremećajima, simptomi i znakovi bolesti javljaju se u tijeku ili nakon tjelesne aktivnosti određenog tipa. Uslijed rabdomiolize, prisutna je mioglobinurija te je urin tamno obojan, a prisutni mogu biti i mišićni krampovi i mialgija (57). U ovih bolesnika postoji i *second wind* fenomen pa nakon kraćeg



odmora i prekida aktivnosti, bolesnik postaje iznova sposoban nastaviti aktivnost (56).

#### 7.1.5.1. Mišićne glikogenoze

Glikogenoza tip 2 (GSD-II), poznata i kao Pompeova bolest, nasljeđuje se autosomno dominantno i uzrokovana je mutacijom gena za  $\alpha$ -1,4-glukozidazu zbog čega dolazi do nagomilavanja glikogena u lizosomima mišićnih i drugih stanica. Razlikujemo infantilni, juvenilni i adultni oblik bolesti. U infantilnom obliku, već je početkom dojenačke dobi izražena hipotonija i hiporefleksija te dolazi do zastoja u psihomotornom razvoju. Prisutni su makroglosija, hepatomegalija i kardiomegalija. Smrt nastupa prije navršene druge godine života. U juvenilnom obliku prvi se simptomi javljaju u prvom desetljeću života. Usporen motorički razvoj prati mišićna slabost pojasne distribucije, jače izražena u ramenom no u zdjeličnom pojasu i hipotonija. Nerijetko je prisutna i pseudohipertrofija i pozitivan Gowersov znak. Jetra i srce rijetko su zahvaćeni, a smrt nastupa uslijed zatajenja respiratorne muskulature prije odrasle dobi. Adultni se oblik javlja tek u trećem ili četvrtom desetljeću života kao sporo progresivna miopatija. Blagi porast aktivnosti CK prisutan je u svim oblicima GSD-II (57), a pri postavljanju dijagnoze ove i drugih glikogenoza potrebno je učiniti ishemijski test podlaktice, histološku pretragu bioptičkog uzorka mišića, mjerenje aktivnosti patološki eksprimiranog enzima te genetsku analizu (56).

Glikogenoza tip 3 (GSD-III), poznata i kao Corijeva bolest, nasljeđuje se autosomno recesivno, a uzrokovana je manjkom enzima amilo-1,6-glukozidaze i 4- $\alpha$ -glukanotransferaze zbog čega se glikogen može samo djelomično razgraditi. Postoje četiri klinički različita oblika bolesti: GSD-IIIa i GSDIIIc zahvaćaju jetru i skeletne mišiće, a GSD-IIIb i GSD-III d isključivo jetru. Djeca s GSD-IIIa sklona su hipoglikemičkim krizama koje prate konvulzije i hiperventilacija zbog laktacidoze. Postoji hepatomegalija i slabost skeletnih i srčanog mišića. U pravilu svi znakovi bolesti iščezavaju krajem puberteta. U GSD-III vrijednosti aktivnosti CK povišene su 2 do 20 puta iznad gornje granice normale (57).

Glikogenoza tip 4 (GSD-IV), poznata i kao Andersenova bolest, nasljeđuje se autosomno recesivno i uzrokovana je nedostatkom enzima odgovornog za grananje molekule glikogena, tzv. *branching* enzima. Klinička slika razlikuje se među

članovima iste obitelji i među obiteljima. Perinatalni oblik završava smrću u novorođenačkoj dobi. Kongenitalni oblik očituje se generaliziranom i teškom hipotonijom, dilatativnom kardiomiopatijom i zatajenjem respiratorne muskulature koje dovodi do smrti u ranom djetinjstvu. Klasični, progresivni, oblik GSD-IV javlja se u djece koja su pri porodu zdrava, ali ubrzo dolazi do razvoja hepatomegalije i jetrene disfunkcije te do razvoja hipotonije i kardiomiopatije. Bez transplantacije jetre, djeca obično umiru od komplikacija ciroze jetre prije navršene 5. godine života. Određeni oblici bolesti javljaju se u drugom desetljeću, ali i u odrasloj dobi (58). Vrijednosti aktivnosti CK najčešće su unutar referentnog raspona ili blago povišene. Uz već spomenute dijagnostičke pretrage, preporučuje se i elektrokardiografija (57).

Glikogenoza tip 5 (GSD-V), poznata i kao McArdleova bolest, nasljeđuje se autosomno recesivno i uzrokovana je mutacijom *PYGM* gena koji kodira enzim fosforilazu. Bolest isključivo zahvaća mišić. Javlja se u djetinjstvu, a pojava simptoma povezana je s fizičkim naporom. Osim otežanog podnošenja fizičkog napornog, pri tjelesnoj aktivnosti javljaju se umor, miaglija, mišićni krampovi i rabdomioliza koja se očituje mioglobinurijom (57). Prisutan je *second wind* fenomen, a s vremenom se u dijelu bolesnika razvija stacionarna slabost proksimalne muskulature (59). Aktivnost CK je u GSD-V povišena čak i u vremenu između dvaju simptomatskih epizoda što omogućuje razlikovanje ovog poremećaja od nekih poremećaja metabolizma karnitina.

Glikogenoza tip 7 (GSD-VII), poznata i kao Taurijeva bolest, uzrokovana je nedostatkom enzima fosfofruktokinaze. Klinički je fenotip u klasičnom obliku bolesti vrlo sličan onom u GSD-V, uz trajno povišene vrijednosti aktivnosti CK u serumu. Glikogenoza tip 8 očituje se s pet kliničkih podtipova i vrijednostima aktivnosti CK unutar raspona referentnih vrijednosti ili blago povišenim vrijednostima. Slično je s glikogenozom tip 9, dok je u glikogenozama tip 10, 13 i 14 zabilježen porast aktivnosti CK u epizodama rabdomiolize i mioglobinurije (57).

#### 7.1.5.2. Poremećaji karnitinskog ciklusa

Manjak karnitinskog nosača najčešći je poremećaj metabolizma lipida koji može biti primaran, uzrokovan mutacijom *SLC22A5* gena, smještenog na 5q23.3, koji kodira protein OCTN2, ili sekundaran u sklopu organskih acidurija, Fanconijevog

sindroma i drugih poremećaja. Očituje se epizodama hipoketotičke hipoglikemije, hepatomegalijom i hiperamonemijom. U djece je prisutna kardiomiopatija, proksimalna miopatija i povišena aktivnost CK i do 15 puta iznad gornjih granica normale (57). Pri otkrivanju ovog i drugih poremećaja karnitinskog ciklusa određuju se ukupni i slobodni karnitin, profil acil-karnitina, organske kiseline u urinu, aktivnost enzima te genetsku analizu (56).

Nedostatak karnitin palmitoil-transferaze II (CPT II) pojavljuje se kao neonatalni i infantilni oblik s teškom kliničkom slikom i blaži adultni oblik. U neonatalnom obliku smrt nastupa u prvom tjednu života. U infantilnom obliku, simptomi se javljaju uslijed gladovanja ili infektivne bolesti, a obuhvaćaju hipoglikemiju, hepatomegaliju, kardiomiopatiju udruženu sa srčanim aritmijama te hipotoniju i mišićnu slabost. Serumske vrijednosti aktivnosti CK povišene su isključivo u adultnom obliku uslijed epizoda rabdomiolize (57).

#### 7.1.5.3. Poremećaji beta oksidacije masnih kiselina

Nedostatak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca pojavljuje se kao infantilni oblik s rekurentnim epizodama hipoketotičke hipoglikemije, hepatomegalijom, kardiomiopatijom i generaliziranom hipotonijom te kao rijedi infantilni oblik okarakteriziran epizodama mialgije, rabdomiolize i mioglobinurije praćene porastom aktivnosti CK (57).

Nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze dugih lanaca (LCAD) fenotipski se ne razlikuje puno od prethodno spomenutog poremećaja, a isto vrijedi i za nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD). U oba poremećaja aktivnost CK nalazi se unutar raspona referentnih vrijednosti.

Nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze kratkih lanaca (SCAD) u dojenčadi se očituje zaostajanjem u psihomotornom razvoju i neketotičkom hipoglikemijom. U starije djece prisutne su obostrana oftalmoplegija i ptoza, slabost mišićne mase lica i kardiomiopatija. Mišićna slabost jače je izražena nakon napora, kada raste i aktivnosti CK.

#### 7.1.5.4. Druge metaboličke miopatije

Druge metaboličke miopatije obuhvaćaju manjak adenilat deaminaze, manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze (60) te poremećaje O-glikozilacije.

#### 7.1.6. Mitohondrijske miopatije

Mitohondrijske miopatije (MM) smatraju se relativno čestim nasljednim metaboličkim bolestima s ukupnom pojavnosti ne manjom od 1/5 000 (61). Poremećaji stvaranja energije u mitohondrijima jesu poremećaji oksidacije piruvata. Pritom može biti narušena funkcija bjelančevina koje čine kompleks piruvat dehidrogenaze, jednog ili više od ukupno deset enzima citratnog ciklusa ili dvadeset i četiri komponente koje čine četiri kompleksa respiratornog lanca i ATP-sintetazu. Pogođeni mogu biti metabolizam koenzima Q, bjelančevina kojima je zadaća oblikovanje i održavanje spomenutih kompleksa, nosači fosfata ili ionski kanali (61). Svi ti proteini kodirani su genima smještenima u nuklearnoj (nDNA) te manjim dijelom u mitohondrijskoj DNA (mtDNA) koja ima oblik prstena duljine oko 16.5 kilobaza. Stoga se MM mogu nasljeđivati prema Mendelovim pravilima, i to najčešće autosomno recesivno, ali i maternalno (61). Kako svaki mitohondrij sadrži više prstenova mtDNA, isti mitohondrij može sadržavati i normalnu i mutiranu mtDNA što se naziva heteroplazmija. Stupanj heteroplazmije izravno utječe na pojavnost te dob pojavnosti bolesti i težinu kliničke slike (62).

Simptomi MM mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Ranije javljanje bolesti povezano je s težom kliničkom slikom, a česta su i dodatna pogoršanja izazvana interkurentnim infekcijama ili pojačanim naporom (61). Uz poprečno prugaste mišiće, zahvaćena su i druga tkiva i organi s visokim energetske potrebama poput živčanog sustava, srca i endokrinih organa (62). U dojenčadi je zabilježen usporen psihomotorni razvoj i teškoće u hranjenju, dok se u starije djece i odraslih javljaju hipotonija, trajna mišićna slabost ili mišićna slabost i umor povezani s tjelesnom aktivnošću. Zbog nepodnošenja fizičkog napora, umor i slabost koji se javljaju u diskrepanciji su s intenzitetom fizičke aktivnosti koja ih izaziva. Moguća je i epizodna pojava rabdomiolize i mioglobinurije pri naporu. Najčešće zahvaćene skupine mišića jesu ekstraokularni mišići te mišići trupa i proksimalna muskulatura udova, dok su distalni mišići udova rjeđe zahvaćeni (63). Česta je pojavnost kardiomiopatije, pri čemu se češće javlja hipertrofična nego dilatativna miopatija udružena sa smetnjama provođenja srčanih impulsa. Zahvaćanje središnjeg

živčanog sustava očituje se ataksijom, poremećajima pokreta, konvulzijama i brojnim drugim neurološkim smetnjama (62).

Laboratorijski nalazi pokazuju povećanu koncentraciju laktata u krvi i cerebrospinalnom likvoru, te porast omjera laktat/piruvat. Vrijednosti aktivnosti CK rijetko su značajno povišene, ali je takav porast moguć u sklopu epizoda rabdomiolize i mioglobinurije. Uz nalaz EMG-a, te karakteristične nalaze neuroradioloških pretraga, presudnu ulogu pri postavljanju dijagnoze imaju nalaz biopsije mišića, određivanje enzimske aktivnosti te genetsko testiranje (61,63).

## 8. Idiopatske upalne bolesti mišića u djetinjstvu

Idiopatske upalne bolesti mišića u djetinjstvu (IIMs) rijetke su autoimune bolesti sa zahvaćanjem više organskih sustava. U genetski predisponiranih pojedinaca neposrednim se okidačem za početak bolesti smatraju određeni okolišni čimbenici. Provedena istraživanja pokazuju kako je najčešće riječ o infektivnim agensima koje je moguće dokazati u 55-80% slučajeva. Drugi okolišni čimbenici obuhvaćaju različite lijekove, imunizacije, stresne životne događaje i izloženost Sunčevom zračenju (64). Najčešći entitet je juvenilni dermatomiozitis (JDM), dok se juvenilni polimiozitis (JPM) viđa u manje od 5% slučajeva IIMs (65).

Juvenilni dermatomiozitis najčešće se javlja u sedmoj godini života. Unatoč tome, 25% bolesnika je pri nastupu bolesti mlađe od 4 godine. Bolest se dvaput do triput češće javlja u djevojčica. Utvrđena je povezanost s B8, DRB1 i DQA1 antigenima HLA sustava, a okidačem za pojavu simptoma smatraju se infektivni agensi, prvenstveno  $\beta$  hemolitički streptokok grupe A, Coxsackie virus B, Parvovirus B19, enterovirusi i Toxoplazma gondii (66). Klinički tijek obilježen je progresivnom slabošću i atrofijom proksimalne muskulature udova praćenim bolovima. Karakteristične kožne promjene uključuju heliotropni osip na licu, oko očiju, ljuskaste eritematozne papule nad ekstenzornom interfalangealnim i metakarpofalangealnim zglobovima poznate kao Gottronove papule te ekcematoidni osip u području velikih zglobova i prsa. Promjene su fotosenzitivne. Jednu do tri godine po nastupu bolesti, pojavljuju se i subkutane kalcifikacije koje napreduju prema površini kože i uzrokuju ulceracije (66, 67). U 10-40% bolesnika postoji generalizirana ili lokalizirana lipodistrofija (66). Uz opće simptome poput vrućice i gubitka na tjelesnoj težini, mogu

se javiti i disfonija, disfagija, abdominalna bol i krvarenje iz gastrointestinalnog sustava te dispneja (68). Za dječju dob, tipičan je simptom „patnja“, koji se u literaturi definira kao iritabilnost udružena s umanjenom željom za socijalizacijom, umorom i iznenadnom pojavom crvenila u licu. Dvije trećine bolesnika ima povišenu aktivnost CK u serumu, i do 50 puta višu od gornjih granica normale za dobi i spol (67), popraćenu povišenim vrijednostima transaminaza i LDH (66). Dijagnozu je moguće postaviti na temelju postojanja kriterija koje su 1975. odredili Bohan i Peter. Kriteriji obuhvaćaju proksimalnu slabost mišića, karakteristične kožne promjene, porast aktivnosti CK, miopatski nalaz EMG-a te nalaz mononuklearnih upalnih stanica u histološkoj pretrazi bioptičkog uzorka mišića (69).

Dijagnoza juvenilnog poliomiozitisa najčešće se postavlja isključivanjem dijagnoze JDM i drugih JIIMs, te drugih uzroka miozitisa. Bolest se javlja oko 12. godine života, a okarakterizirana je progresivnom proksimalnom i distalnom slabošću mišića bez atrofije, dispnejom i patološkim nalazom respiratorne funkcije uslijed slabosti respiratorne muskulature (66,68). Kožne promjene nisu prisutne, a nerijetko je bolešću zahvaćen srčani mišić. Miokarditis se očituje patološkim nalazom elektrokardiografije. Dijagnoza se postavlja ukoliko su zadovoljena 4 od 5 Bohanovih i Peterovih kriterija (69).

Uz spomenuta dva entiteta, u skupinu JIIMs moguće je svrstati čitav niz bolesti specifičnih patohistoloških, seroloških i kliničkih karakteristika. Uz JDM i JPM, relativno je čest i *overlap* miozitis, sindrom preklapanja JDM i JPM s drugim autoimunim bolestima poput juvenilnog kroničnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa, sklerodermije, upalne bolesti crijeva, šećerne bolesti tipa 1 i drugih. U ovom tipu miozitisa, vrijednosti aktivnosti CK znatno su manje no što je to slučaj u JDM-u i JPM-u.

## 9. Rabdomioliza u djece

Rabdomioliza je akutno i, najčešće, teško oštećenje poprečno prugastih mišića koje dovodi do oslobađanja unutarstaničnih sastavnica (elektrolita, mioglobina, CK, LDH, ALT, AST i drugih) u krvotok što za posljedicu ima značajan porast aktivnosti CK u serumu, mioglobinuriju i, u opsežnim slučajevima rabdomiolize, akutno bubrežno zatajenje. Rabdomioliza se klinički prezentira

oticanjem i bolnošću i grčevima mišića, mišićnom slabošću, nepodnošenjem napora i umorom. Urin je tamne, crvenkastosmeđe boje, a mogu biti prisutni i znakovi bubrežnog zatajenja poput oligurije ili anurije (56). Različiti etiološki čimbenici dovode do porasta unutarstanične koncentracije iona kalcija što vodi ka produljenoj kontrakciji miofibrila i smrti mišićne stanice (70). Uzroci rabdomiolize mogu biti nasljedni ili stečeni, te su navedeni u tablici 9.1.

Tablica 9.1. Pregled mogućih uzroka rabdomiolize u djece

Nasljedni uzroci
Metaboličke miopatije
Mitohondrijske miopatije
Srpasta anemija
Nasljedni uzroci povezani s pojavom maligne hipertermije
Mišićne distrofije
Kongenitalne miopatije
Mišićne bolesti ionskih kanala
Stečeni uzroci
<i>Traumatski uzroci:</i>
Ozljede (prometni traumatizam, <i>crush</i> sindrom)
Operativni zahvati
Imobilizacija
<i>Netraumatski uzroci:</i>
Idiopatske upalne bolesti mišića u djetinjstvu
Infektivni agensi
Elektrolitni poremećaji
Endokrinopatije
Lijekovi
Alkohol
Toksične tvari

## 9.1. Nasljedni uzroci rabdomiolize

Nasljedne mišićne bolesti mogu biti uzrok ponavljanih epizoda rabdomiolize. Prvenstveno je riječ o metaboličkim i mitohondrijskim miopatijama, premda je pojava rabdomiolize zabilježena i u bolesnika s nekim tipovima mišićnih distrofija. Mišićne glikogenoze odlikuju se pojavom simptoma unutar nekoliko minuta od započinjanja tjelesne aktivnosti. Mišićna slabost, umor, mialgija i mišićni krampovi javljaju se pri aerobnoj tjelesnoj aktivnosti, primjerice pri hodanju, pri izometričkim mišićnim kontrakcijama kakve se zbivaju pri podizanju tereta ili neposredno po započinjanju tjelesne aktivnosti visokog intenziteta, kakva je sprint (57, 70). Pri poremećajima metabolizma lipida, isti se simptomi javljaju 45 minuta do nekoliko sati nakon aerobne tjelesne aktivnosti. Mitohondrijske miopatije i mišićne distrofije također se mogu očitovati epizodama rabdomiolize (70). Maligna hipertermija, detaljnije opisana u daljnjem tekstu, rijedak je uzrok rabdomiolize. Povećana podložnost za pojavu maligne hipertermije postoji u bolesnika koji boluju nasljednih mišićnih bolesti ionskih kanala (50), određenih kongenitalnih miopatija poput miopatije središnjih srži (eng. *central core disease*) te Duchenneove i pojasne mišićne distrofije (71). Izuzev mišićnih bolesti, među nasljedne uzroke rabdomiolize ubrajamo i srpastu anemiju. U homozigota, do rabdomiolize može doći u sklopu hemolitičke krize uslijed intravaskularne koagulacije i ishemije poprečno prugastih mišića. Takav događaj može biti potaknut stresom, metaboličkom acidozom, dehidracijom ili infekcijom. Rabdomioliza s akutnim bubrežnim zatajenjem, pa i iznenadnom smrću zabilježena je u mladih sportaša, heterozigota s udjelom do 50% patološkog hemoglobina u ukupnoj količini hemoglobina, prilikom fizičkog naprezanja ili toplinske iscrpljenosti (72).

## 9.2. Stečeni uzroci rabdomiolize

Stečeni uzroci rabdomiolize mogu se podijeliti na traumatske i netraumatske uzroke. Među traumatske uzroke moguće je ubrojiti ozljede, posebice one nastale u prometnim nesrećama (73), *crush* sindrom, operativne zahvate i imobilizaciju. Istraživanja pokazuju kako je trauma vodeći uzrok rabdomiolize u djece starije od devet godina, dok među netraumatskim uzrocima rabdomiolize prednjače infekcije, ujedno i vodeći uzrok rabdomiolize u djece mlađe od devet godina. Promatrajući



ukupan broj slučajeva rabdomiolize među dječjom populacijom, infekcije su uzrok u 38.2%, a trauma u 25.7% (73, 74). Ranije spomenute idiopatske upalne bolesti mišića u djetinjstvu, najčešće se očituju progresivnom slabošću i atrofijom proksimalne muskulature uz povišenu aktivnost CK u serumu i nalaz mononuklearnih upalnih stanica u histološkoj pretrazi bioptičkog uzorka mišića (66, 67, 69). Uz tipičan subakutni tijek bolesti kao što je juvenilni dermatomiozitis i polimiozitis, moguć je i akutni tijek bolesti s pojavom rabdomiolize (72). Rabdomioliza se može pojaviti pri iznimnom fizičkom naprezanju, u hipertermiji te u sklopu hiperkinetičkih stanja poput konvulzija generaliziranog tipa. Netraumatski stečeni uzroci rabdomiolize u dječjoj dobi jesu elektrolitni i endokrini poremećaji, toksične tvari, alkohol i lijekovi (72,74).

### 9.2.1. Infektivni agensi

Klinički spektar mišićnih sindroma povezanih s, primarno virusnim, infekcijama varira od učestale, ali benigne, mialgije, preko sindroma poznatog kao benigni akutni miozitis dječje dobi sve do infekcijom uzrokovane rabdomiolize. Benigni akutni miozitis dječje dobi najčešće se javlja u sklopu infekcije virusom influence tipa B, rjeđe tipa A. U pravilu se javlja u dječaka, a očituje se, 24 do 48 sati nakon prestanka simptoma respiratornog infekta, poteškoćama pri hodanju uslijed bolova, slabosti i osjetljivosti mišića potkoljenice. Aktivnost CK u serumu povišena je 20 do 30 puta iznad gornjih granica normalna, dok drugi laboratorijski i klinički znakovi rabdomiolize nisu prisutni. Spontani oporavak nastupa kroz tri do deset dana (75). Velik broj infektivnih agensa uzrokuju rabdomiolizu u dječjoj dobi, praćenu dramatičnim porastom aktivnosti CK u serumu. Prvenstveno je riječ o virusima, točnije o virusu influence tip A i B te o Cocksackie virusu A10 (73, 74).

### 9.2.2. Elektrolitni i endokrini poremećaji

Rabdomioliza se može pojaviti kao rezultat elektrolitnih abnormalnosti poput hipokalijemije, hipofosfatemije, hiponatrijemije i hipernatrijemije. Ti elektrolitni poremećaji mogu biti primarni ili se javljati u sklopu endokrinih bolesti (72). Hipotireoza je jedna od najčešćih endokrinopatija dječje dobi, u sklopu koje može biti zahvaćena i poprečno prugasta muskulatura. U dojenčadi se hipotireoza može

prezentirati usporenim linearnim rastom i zastojem u psihomotornom razvoju, uz slabost mišića trupa i udova. Dramatičan porast aktivnosti CK u serumu upućuje na rabdomiolizu (76). U starije djece i adolescenata također je prisutan porast aktivnosti CK, praćen mialgijom, mišićnim krampima, ukočenošću i slabošću mišića. U nekim slučajevima hipotireoza može oponašati poliomiozitis. Određivanje serumske koncentracije hormona štitnjače od presudne je važnosti za postavljanje ispravne dijagnoze (76, 77).

### 9.2.3. Lijekovi

Brojni lijekovi mogu uzrokovati rabdomiolizu u djece. Jedna od rijetkih, ali po život opasnih nuspojava primjene antipsihotika jest neuroleptički maligni sindrom (72). Riječ je o idiosinkratskoj reakciji na lijek koja se razvija tijekom liječenja ili po povećanju doze, a u djece se očituje porastom tjelesne temperature, ukočenošću mišića praćenom rabdomiolizom, tahikardijom i promjenama mentalnog statusa. Povišena aktivnost CK značajka je svih dosad zabilježenih slučajeva u dječjoj populaciji. U slučajevima kada postoji sumnja na razvoj neuroleptičkog malignog sindroma, preporuča se stoga određivanje aktivnosti CK u serumu (78). U terapiji dislipidemija dječje dobi, koriste se statini, inhibitori HMG CoA reduktaze. Česte nuspojave statina u odrasloj dobi jesu glavobolja, mialgija i gastrointestinalne smetnje. Rjeđe se javljaju porast jetrenih transaminaza i oštećenje poprečno prugaste muskulature koje se očituje porastom aktivnosti CK u serumu i drugim znakovima rabdomiolize. Zasad u istraživanjima provedenima na dječjoj populaciji, nisu zabilježeni slučajevi rabdomiolize kao nuspojave statina (79). Drugi lijekovi povezani s rabdomiolizom jesu makrolidi, kinoloni, antimikotici, antiviralni lijekovi, kortikosteroidi, blokatori H<sub>2</sub> receptora te određeni imunosupresivi (80).

### 9.3. Maligna hipertermija

Maligna hipertermija (MH) farmakogenetski je poremećaj poprečno prugaste muskulature koji se očituje hipermetaboličkim odgovorom na primjenu inhalacijskih anestetika halotana, sevoflurana i desflurana te na primjenu miorelaksansa sukcinilkolina. Javljaju se tahikardija, tahipneja, ukočenost mišića praćena

rabdomiolizom, povećana potrošnja kisika te proizvodnja ugljikovog dioksida i acidoza. Stanje je životno ugrožavajuće i zahtjeva trenutno zbrinjavanje kako bi se izbjegao smrtni ishod koji je najčešće posljedica zatajenja srca uslijed dramatičnog porasta serumske koncentracije kalija. Smatra se da se MH javlja u 1 na 5 000 do 1 na 50 000-100 000 slučajeva opće anestezije. Najveća incidencija pojavnosti MH zabilježena je u dječjoj populaciji, a djeca mlađa od 15 godina čini više od 50% svih zabilježenih slučajeva (81). Uz činjenicu da je riječ o autosomno dominantno nasljednom stanju, vrijedi istaknuti i činjenicu da povećana podložnost za pojavu maligne hipertermije postoji u bolesnika koji boluju nasljednih mišićnih bolesti.

#### 10. Idiopatska hiperCKemija

U određenog broja djece s nalazom povišene aktivnosti CK, ne postoje niti klinički niti patohistološki dokazi za postojanje mišićne bolesti ili oštećenja. U veoma malom broju slučajeva povišena aktivnost CK odraz je nekog drugog patološkog supstrata, poput izolirane bolesti srca. U većini ovakvih slučajeva, unatoč poduzetim opsežnim kliničkim i laboratorijskim pretragama, ne uspijeva se pronaći uzrok. Stanje se proziva idiopatskom hiperCKemijom, a naziv su u službenu uporabu 1980. godine uveli Rowland i suradnici (14,82).

## 11. Zaključak

Uzroci povišene aktivnosti CK u djece brojni su i raznovrsni. Pri razmatranju nalaza povišene aktivnosti CK u serumu djeteta valja na umu imati moguće razloge takvog nalaza u zdrave djece, poput pojačane tjelesne aktivnosti neposredno prije uzimanja uzorka te na samom početku otkloniti mogućnost takozvanog lažnog povišenja aktivnosti CK. Nije naodmet ni ponoviti dijagnostičku pretragu u kontroliranim predanalitičkim uvjetima. Pri postavljanju ispravne dijagnoze, od presudne su važnosti pomno uzeta osobna i obiteljska anamneza te detaljan fizikalni pregled, popraćeni drugim dijagnostičkim postupcima. Uz nasljedne mišićne bolesti koje se u pravilu javljaju u djetinjstvu, imaju karakterističnu kliničku sliku te obrasce nasljeđivanja, pažnju valja obratiti i na stečene uzroke mišićnih oštećenja i bolesti, posebice na traumatska oštećenja i infektivne agense kao najčešće uzroke rabdomiolize u dječjoj populaciji te na idiopatske upalne bolesti mišića dječje dobi.

## 12. Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, doc.dr.sc. Mariju Ćuku na savjetima i korekcijama. Zahvalna sam mu na njegovom strpljenju, podršci i pristupačnosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojim nevjerojatnim roditeljima i prijateljima na neiscrpoj podršci za vrijeme izrade ovog diplomskog rada i tijekom cijelog studija.

### 13. Literatura

1. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(2):164-80.
2. Spuler S, Stroux A, Kuschel F, Kuhlmeier A, Kendel F. Delay in diagnosis of muscle disorders depends on the subspecialty of the initially consulted physician. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:91.
3. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011;40(5):1271-96.
4. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J*. 1992;281:21-40.
5. Fumić K, Bilić K. Laboratorijski pokazatelji mišićnih bolesti. U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2006. (bolesti mišića- nove spoznaje)*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
6. <http://www.hkmb.hr> (pristupljeno 1.6.2016.)
7. Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L, Bettio S, Borella E, Nalotto L i sur. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(3):87-94.
8. Jackson CE. A Clinical Approach to Muscle Diseases. *Semin Neurol*. 2008;28(2):228-40.
9. Kincaid JC. Muscle pain, fatigue, and fasciculations. *Neurol Clin* 1997;15:697–709.
10. Lossin C, George AL Jr. Myotonia congenita. *Adv Genet*. 2008;63:25-55.
11. Lurio JG, Peay HL, Matthews KD. Recognition and Management of Motor Delay and Muscle Weakness in Children. *Am Fam Physician*. 2015;91(1):38-44.
12. Barišić N. Klinički pristup i dijagnostika mišićnih bolesti u pedijatriji U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2006. (bolesti mišića- nove spoznaje)*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.

13. Brinar V. Motoričke funkcije U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
14. Afifi AK. Idiopathic HyperCKemia Revisited. *J Child Neurol.* 1998;13(6):251-2.
15. Brinar V, Žagar M, Jurjević A. Neuromišićne bolesti U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
16. Mitrović Z. Suvremena klasifikacija i genske promjene kod nasljednih mišićnih bolesti U: Barić I, ur. Nasljedne metaboličke bolesti 2006. (bolesti mišića- nove spoznaje). Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
17. Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002;359(9307):687-95.
18. Helderma-van den Enden AT, Madan K, Breuning MH, van der Hout AH, Bakker E, de Die-Smulders CE, Ginjaar HB. An urgent need for a change in policy revealed by a study on prenatal testing for Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2013;21:21–6.
19. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731–40.
20. Konagaya M, Takayanagi T. Regularity in the change of serum creatine kinase level in Duchenne muscular dystrophy. A study with long-term follow-up cases. *Jpn J Med.* 1986;25(1):2-8.
21. McNally EM. New Approaches in the Therapy of Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy. *Annu Rev Med.* 2007;58:75-88.
22. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L i sur. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77-93.
23. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J i sur. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012;71(3):304-13.
24. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bortolini ER, Pavanello Rde C i sur. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in

- Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci.* 1991;102(2):190-6.
25. Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G i sur. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1994;8(4):323-7.
26. Raffaele Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L i sur. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000;66(4):1407-12.
27. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1367-76.
28. Bialer MG, Bruns DE, Kelly TE. Muscle enzymes and isoenzymes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clin Chem.* 1990;36(3):427-30.
29. Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014;32(3):729-49.
30. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol.* 2009;9(6):314-23.
31. Bachinski LL, Baggerly KA, Neubauer VL, Nixon TJ, Raheem O, Sirito M i sur. Most expression and splicing changes in myotonic dystrophy type 1 and type 2 skeletal muscle are shared with other muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(3):227-40.
32. Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin.* 2014;32(3):705-19.
33. Harper PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. *Arch Dis Child.* 1975;50:505–513.
34. Campbell C, Levin S, Siu VM, Venance S, Jacob P. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J Pediatr.* 2013;163:120–125.
35. Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol.* 2015;184:600-8.



36. Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Samuelsson L, Tulinius M, Wentz E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147(6):918-26.
37. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):891-905.
38. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(4):358-67.
39. Statland J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurol Clin.* 2014;32(3):721-8.
40. Padberg GW, Brouwer OF, de Keizer RJ, Dijkman G, Wijmenga C, Grote JJ i sur. The significance of retinal vascular disease and hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1995;2:S73–80.
41. Hughes BP. Creatine Phosphokinase in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Br Med J.* 1971; 3(5772): 464–465.
42. Klinge L, Eagle M, Haggerty ID, Roberts CE, Straub V, Bushby KM. Severe phenotype in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(9-10):553-8.
43. Luigetti M, Lo Monaco M, Mirabella M, Primiano G, Lucchini M, Monforte M i sur. Oculopharyngeal muscular dystrophy: Clinical and neurophysiological features. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(12):2406-8.
44. Iannaccone ST, Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013;19(6 Muscle Disease):1509-34.
45. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1321-36.
46. Pažanin L. Patohistološke pretrage u mišićnim bolestima. U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2006. (bolesti mišića- nove spoznaje).* Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
47. Udd B. Distal myopathies – New genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(1):5-12.

48. Statland JM, Barohn RJ. Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19(6 Muscle Disease):1598-614.
49. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol*. 2015;5(2):761-90.
50. Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. Skeletal muscle channelopathies. *J Neurol*. 2002;249(11):1493-502.
51. Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol*. 2016;15(1):46-53.
52. Erich Kuhn S, Fiehn W, Seiler D, Schröder JM. The autosomal recessive (Becker) form of myotonia congenita. *Muscle & Nerve*. 1979;2(2):109–17.
53. Nagamitsu S, Matsuura T, Khajavi M, Armstrong R, Gooch C, Harati Y i sur. A "dystrophic" variant of autosomal recessive myotonia congenita caused by novel mutations in the CLCN1 gene. *Neurology*. 2000;55(11):1697–703.
54. Weber F, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Hyperkalemic Periodic Paralysis. U: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH i sur, ur. *SourceGeneReviews*; University of Washington, Seattle; 1993-2016.
55. Vicart S, Sternberg D, Arzel-Hézode M, Franques J, Bendahhou S, Lory P i sur. Hypokalemic Periodic Paralysis. U: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH i sur, ur. *SourceGeneReviews*; University of Washington, Seattle; 1993-2016.
56. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti s miopatijom. U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2006. (bolesti mišića- nove spoznaje)*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
57. Tobon A. Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19(6):1571-1597.
58. Magoulas PL, El-Hattab AW. Glycogen Storage Disease Type IV. U: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH i sur, ur. *SourceGeneReviews*; University of Washington, Seattle; 1993-2016.

59. Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(4):615-21.
60. Baric I, Fumic K, Glenn B, Cuk M, Schulze A, Finkelstein JD i sur. S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4234-9.
61. Barić I. Miopatije zbog mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije. U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2006. (bolesti mišića- nove spoznaje)*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
62. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med*. 2013;45(1):4-16.
63. Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):35-41
64. Rider LG, Wu L, Mamyrova G, Targoff IN, Miller FW. Environmental factors preceding illness onset differ in phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:2381–2390.
65. Nistala K, Wedderburn LR. Update in juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(6):742-6.
66. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*. 2008;371(9631):2201-12.
67. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-47.
68. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM i sur. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(1):25-41.
69. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(1):83-105.
70. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, Zanolini E, Becker J, Holton JL i sur. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:51.

71. Wedel DJ. Malignant hyperthermia and neuromuscular disease. *Neuromuscul Disord.* 1992;2(3):157-64.
72. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic Evaluation of Rhabdomyolysis. *Muscle Nerve.* 2015;51(6):793-810.
73. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang YJ, Wu KH i sur. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department. *BMC Pediatr.* 2013;13:134.
74. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics.* 2006;118(5):2119-25.
75. Zafeiriou DI, Katzos G, Gombakis N, et al. Clinical features, laboratory findings and differential diagnosis of benign acute childhood myositis. *Acta Paediatr* 2000; 89:1493.
76. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol.* 2015;52(4):373-82.
77. Kendall-Taylor P, Turnbull DM. Endocrine myopathies. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6394):705-8.
78. Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents on Atypical Antipsychotic Medication: A Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19(4): 415–422.
79. Eiland LS, Luttrell PK. Use of Statins for Dyslipidemia in the Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010; 15(3): 160–172.
80. Smithson J. Drug induced muscle disorders. *Australian Pharmacist* 2009;28(12):1056-1062.
81. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:21.
82. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A i sur. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol.* 2002;249(3):305-11.

## 14. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivana Trivić

Adresa stanovanja: Trsatska ulica 17, Zagreb, Hrvatska

Mobitel: (+385)095 903 7747

E-mail: ivana.trivic.0@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 8. kolovoza 1991.,Pula

### OBRAZOVANJE

2010. - 2016.: 6. godina studija medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2006. - 2010.: Gimnazija Pula, opći smjer

1998. - 2006.: Osnovna škola Kaštanjer, Pula

### PROFESIONALNE AKTIVNOSTI

2015. -: Demonstrator na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta

2013.-: Član uredništva studentskog časopisa Medicinar

### NAGRADE I STIPENDIJE

2015./2016.: dobitnik stipendije Dr. Marija Veljaca Foundation

2013./2014.: Dekanova nagrada za uspjeh

### JEZICI

Hrvatski: materinji

Engleski: razina C1

Njemački: razina A2