

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Metabolic myopathies: a literature review

Gabija Jasionytė¹, Evelina Juciūtė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Metabolic myopathies are a diverse group of genetic disorders, arising from defects in glycogen breakdown, fatty acid oxidation, and energy production along the mitochondrial respiratory chain, all resulting in an impaired energy production. Clinically, patients present with varied ages of onset and neuromuscular features.

Aim: To conduct a literature review on metabolic myopathies, focusing on glycogen storage disorders, fatty acid oxidation disorders and mitochondrial disorders, including the clinical symptoms, diagnostics and treatment options.

Methods. A literature review was conducted on the PubMed database using the keywords: “metabolic myopathies”, “glycogen storage disorder”, “fatty acid oxidation disorder”, „mitochondrial myopathy“. Articles published in the last 15 years in English were selected for the analysis.

Results. Glycogen storage diseases present with high-intensity exercise, whereas fatty acid oxidation defects and mitochondrial myopathies usually present during endurance-type activities or fasting, causing symptoms such as muscle pain and rhabdomyolysis. An accurate diagnosis is important to determine appropriate therapies including lifestyle modification, nutritional intervention, cofactor treatment, and proper exercise prescription, and for providing accurate genetic counseling.

Conclusions. The most common of metabolic myopathies are complex and rare diseases. A patient’s medical history is a critical part of the workup in a patient presenting with rhabdomyolysis, with a lifelong history of exercise intolerance and recurrent rhabdomyolysis being the two most common predictors of an underlying genetic metabolic myopathy/inborn error of metabolism.

Keywords: metabolic myopathies, glycogen storage disorder, fatty acid oxidation disorder, mitochondrial myopathy.

Metabolinės miopatijos: literatūros apžvalga

Gabija Jasionytė¹, Evelina Juciūtė¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Metabolinės miopatijos - tai įvairi genetinių sutrikimų grupė, atsirandanti dėl glikogeno skaidymo (glikogenolizės), riebalų rūgščių pernašos ir oksidacijos bei energijos gamybos mitochondrijų kvėpavimo grandinėje defektų, dėl kurių sutrinka energijos gamyba. Kliniškai šios ligos pasireiškia įvairaus amžiaus pacientams neurorauumeniniais požymiais.

Tikslas. Atlikti literatūros apžvalgą apie metabolines miopatijas, apžvelgiant glikogeno kaupimo sutrikimus, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimus bei mitochondrijų sutrikimus, akcentuojant šių sutrikimų klinikinius simptomus, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Metodika. Literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „metabolinė miopatija“, „glikogeno kaupimo sutrikimas“, „riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimas“, „mitochondrinės miopatijos“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos, paskelbtos per paskutinius 15 metų anglų kalba.

Rezultatai. Glikogeno kaupimo ligos pasireiškia atliekant didelio intensyvumo fizinį krūvį, o riebalų rūgščių oksidacijos defektai ir mitochondrijų miopatijos paprastai pasireiškia atliekant ištvermės tipo veiklą arba badaujant, ir sukelia tokius simptomus kaip raumenų skausmas ir rabdomiolizė. Tiksliai metabolinės miopatijos diagnozė yra svarbi nustatant tinkamą gydymą, įskaitant gyvenimo būdo keitimą, mitybos plano sudarymą, gydymą kofaktoriais ir tinkamą fizinių pratimų skyrimą, taip pat siekiant suteikti tikslias genetines konsultacijas.

Išvados. Dažniausiai pasitaikančios metabolinės miopatijos (glikogeno kaupimo sutrikimai, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimai ir mitochondrijų miopatijos) yra sudėtingos ir retos ligos. Paciento, kuriam pasireiškia rabdomiolizė, anamnezė yra labai svarbi ištyrimo dalis, nes visą gyvenimą trunkantis fizinio krūvio netoleravimas ir pasikartojanti rabdomiolizė yra du dažniausiai pasitaikantys genetinės metabolinės miopatijos ar įgimto medžiagų apykaitos sutrikimo požymiai.

Raktažodžiai: metabolinė miopatija, glikogeno kaupimo sutrikimas, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimas, mitochondrinės miopatijos.

1. Įvadas

Metabolinės miopatijos yra heterogeninė ląstelių metabolizmo sutrikimų grupė, kuriai būdinga nepakankama energijos gamyba dėl specifinių glikogeno, lipidų ar mitochondrijų metabolizmo defektų. Klinikiniu požiūriu metabolinės miopatijos gali būti vertinamos kaip statiniai arba dinaminiai sutrikimai. Pirmajai grupei priklauso pacientai, kuriems būdingi fiksuoti simptomai, pavyzdžiui, silpnumas, dažnai susijęs su sisteminiu pažeidimu (pvz., kardiomiopatija, endokrinopatija, encefalopatija). Dinaminių sutrikimų turintiems pacientams būdingi su fiziniu krūviu susiję simptomai (mėšlungis, mialgija, fizinio krūvio netoleravimas, mioglobinurija) (1). Į metabolines miopatijas reikėtų atsižvelgti diferencinėje diagnostikoje pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelti raumenų simptomai, statinė ar progresuojanti miopatija, izoliuotas neuromuskulinis kvėpavimo silpnumas ir raumenų ligos, susijusios su sisteminėmis ligomis (2). Dažniausiai pasitaikantys simptomai skiriasi priklausomai nuo ligos pradžios amžiaus: vyresniems vaikams ir suaugusiesiems dažnai pasireiškia fizinio krūvio netoleravimas, silpnumas ir mioglobinurija, o naujagimiams ir kūdikiams paprastai pasireiškia hipotonija ir sunkūs daugiasisteminiai sutrikimai (3). Diagnostinis įtariamos metabolinės miopatijos įvertinimas priklauso nuo ligos pradžios amžiaus, simptomų pasireiškimo (dinaminiai ar statiniai simptomai) ir gretutinių susirgimų, ir gali apimti kraujo tyrimus (kreatinkinazės (CK), laktato, acilkarnitino ir aminorūgščių profilį), šlapimo (organinių rūgščių ir mioglobino) tyrimus, elektromiografiją (EMG), dilbio fizinių krūvių, raumenų biopsiją, biocheminę analizę, genetinius tyrimus ir raumenų magnetinio

rezonanso spektroskopiją (MRS) (4). Svarbu prisiminti, kad pacientams, netoleruojantiems fizinio krūvio, interiktiniais laikotarpiais laboratoriniai ir EMG tyrimai gali būti normalūs. Tokiais atvejais kruopštus simptomus sukeliančio fizinio krūvio tipo (didelio intensyvumo, trunkančio mažiau nei 10 minučių, ir mažo intensyvumo, trunkančio ilgiau nei 10 minučių) ir susijusių greitinančių veiksmų įvertinimas gali padėti susiaurinti diferencinę diagnozę (5).

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „metabolinė miopatija“ (*metabolic myopathies*), „glikogeno kaupimo sutrikimas“ (*glycogen storage disorder*), „riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimas“ (*fatty acid oxidation disorder*), „mitochondrinės miopatijos“ (*mitochondrial myopathies*). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2010 - 2025 metais.

3. Rezultatai

3.1. Skersaruožių griaučių raumenų metabolizmas

Fizinio krūvio pradžioje iš karto sumažėja adenzintrifosfato (ATP) kiekis, dėl to padidėja srautas per adenilatkinazės (AK) fermentą, kurį palaiko adenzino monofosfato deaminazės 1 (AMPD1) kelias. AMPD1 fermentas katalizuoja adenzino monofosfato (AMP) deaminavimą iki inozino monofosfato, kuris po kelių fermentinių etapų veda prie ksantino virsmo šlapimo rūgštimi. Šis kelias yra aktyvus sveikų žmonių raumenų susitraukimo procese, tačiau jis sustiprėja sergant glikogeno kaupimo ligomis ir gali sukelti podagrą dėl padidėjusios šlapimo rūgšties gamybos (miogeninė hiperurikemija).

Anksčiau AMPD1 trūkumas taip pat buvo laikomas metaboline miopatija, tačiau šis fermentas tiesiogiai nedalyvauja substratų apykaitoje, o jo trūkumas žmogaus organizme yra kompensuojamas (6).

Fizinio krūvio pradžioje taip pat suaktyvėja kreatino-fosfokreatino sistema, o adenosino difosfatas (ADP) yra perfosforilinamas fosfokreatino, kad susidarytų ATP ir laisvasis kreatinas per citozolinį kreatinkinazės (CK) fermentą. Skeleto raumenų fosfokreatino atsargos išsenka maždaug po 10 sekundžių trunkančio raumens susitraukimo ir atsistato maždaug po 2 minučių nuo fizinio krūvio nutraukimo, naudojant mitochondrijų gaminamą ATP. Kreatino-fosfokreatino sistemos aktyvinimas taip pat svarbus skatinant mitochondrijų kvėpavimą. Fizinio krūvio metu suaktyvėja ir glikogenolizė bei glikolizė, o laktato dehidrogenazė gamina laktatą (5, 7). Po kelių pirmųjų raumenų susitraukimo minučių padidėja aerobinis kvėpavimas per trikarboksirūgščių (TCA) ciklą ir mitochondrijas. Susidarius piruvatui, padidėja acetilkofermento A (CoA) srautas į TCA ciklą per piruvato dehidrogenazę, kad susidarytų citratas ir padidėtų TCA ciklo srautas. Redukciniai ekvivalentai ($\text{NADH} + \text{H}^+$ bei FADH_2) iš TCA ciklo ir riebalų rūgščių β -oksidacijos patenka į mitochondriją, atitinkamai į I-ą ir II-ą kompleksą, ir skatina protonų judėjimą į tarpmembraninę erdvę bei didina protonų varomąją jėgą. $\text{NADH} + \text{H}^+$ bei FADH_2 oksidacijos elektronai naudojami molekuliniam deguoniui redukuoti į vandenį IV-ame komplekse. Protonų varomoji jėga naudojama ATP sintezei V-ame komplekse (4, 8).

Fizinio krūvio metu pasirenkamas energinis substratas priklauso nuo daugelio veiksnių, įskaitant fizinio krūvio intensyvumą ir trukmę,

įprastą mitybą ir biologinę lytį. Aerobinio fizinio krūvio intensyvumas paprastai matuojamas kaip maksimalaus deguonies suvartojimo (VO_2max) procentinė dalis. Valgant, ramybės būsenoje ir esant mažo intensyvumo ar ilgai trunkančiai veiklai (fizinio krūvio intensyvumas yra mažesnis nei 50% VO_2max) pagrindinis raumenų energijos šaltinis yra riebalų rūgščių apykaita (7, 9). Atliekant vidutinio intensyvumo fizinius pratimus, raumenys pirmiausia naudoja laisvą gliukozę iš kraujo ir gliukozę, gaunamą daugiausia iš kepenų glikogeno atsargų, ir tik tada pereina prie riebalų rūgščių apykaitos. Didžiausio intensyvumo krūvio metu arba izometrinio susitraukimo metu raumenys remiasi anaerobine medžiagų apykaita, kai raumenų glikogenas skaidomas iki gliukozės ir galiausiai iki piruvato. ATP gamybai per oksidacinį fosforilinimą reikalingas deguonies tiekimas. Taigi, mitochondrijų oksidacinio fosforilinimo sutrikimai pasireiškia tada, kai vyrauja aerobiniai medžiagų apykaitos keliai (4, 10).

3.2. Fizinio krūvio metu pasireiškianti rabdomiolizė

Fizinio aktyvumo metu raumenys susitraukia ir atsipalaiduoja dėl nuolatinio ATP šaltinio. Kai fizinis krūvis tęsiamas nesant pakankamo ATP kiekio, gali atsirasti raumenų pažeidimai ir rabdomiolizė. Rabdomiolizė apibrėžiama kaip ūmus CK padidėjimas, daugiau kaip 10 kartų viršijantis viršutinę normos ribą (paprastai $>2000 \text{ U/l}$) (2, 3). Paveldėtas polinkis į rabdomiolizę gali pasireikšti sutrikus glikogeno apykaitai, riebalų rūgščių beta oksidacijai ir mitochondrijų oksidaciniam fosforilinimui. Jei anamnezė, fizinė apžiūra ir pirminis laboratorinis įvertinimas neparodo įgytos rabdomiolizės priežasties, reikėtų apsvarstyti paveldimos ligos galimybę. Daugumos pacientų,

sergančių metaboline miopatija, simptomai pasireiškia jau vaikystėje (11). Vaikystėje pasireiškusi mialgija, pigmenturija ar encefalopatija (bei su ja buvęs karščiavimas) kelia riebalų rūgščių oksidacijos defekto ar mitochondrijų miopatijos įtarimą. Glikogeno kaupimo ligos paprastai pasireiškia didesnio intensyvumo fizinio krūvio metu arba fizinio krūvio pradžioje, o riebalų rūgščių oksidacijos defektai pasireiškia ilgesnės trukmės fizinio krūvio metu, dažnai po ilgesnių nevalgymo periodų, badavimo, ar kitų papildomų metabolinių stresorių (10, 12). Mitochondrijų miopatijų simptomai dažnai stebimi atliekant ilgesnės trukmės fizinį krūvį, arba esant papildomam metaboliniam stresui. Kitas mitochondrijų sutrikimo požymis yra anamnezėje ar tyrimuose stebimi patologiniai simptomai (hipoakuzija, ptozė, regos nervo atrofija, epilepsija, ataksija, kardiomiopatija, 2 tipo cukrinis diabetas). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasikartojanti rbdmiolizė, labiau tikėtina, kad bus diagnozuota metabolinė ar pseudometabolinė miopatija, tad šiems pacientams reikia atlikti tolimesnį nuodugnų ištyrimą (4, 13).

Svarbu paminėti ir kitas būkles, kurių metu rbdmiolizės „slenkstis“ sumažėja – tai gali būti dehidratacija, infekcinė liga (ypač esant karščiavimui), didelis karštis, drėgmė, ilgalaikis badavimas, hipo/hipertirozė, didelis vitamino D trūkumas. Reikėtų sekti CK aktyvumą kraujo serume tol, kol koncentracija bus normos ribose. Taip pat svarbu stebėti inkstų funkciją, nes ūminė kanalėlių nekrozė yra viena pavojingiausių rbdmiolizės pasekmių (11, 13).

3.3. Glikogeno kaupimo ligos

Glikogeno kaupimo ligos (*GSD*), dar vadinamos glikogenozėmis, yra paveldimi glikogeno

apykaitos sutrikimai, kuriuos sukelia fermentų arba pernešėjų, dalyvaujančių glikogeno sintezėje arba skaidyme, trūkumas, lemiantis nenormalų kaupimą, arba panaudojimą. Apskaičiuota, kad bendras sergamumas *GSD* yra 1 atvejis iš 20000 - 43000 gyvų gimusiųjų. Yra daugiau kaip 20 *GSD* tipų, įskaitant potipius. Ši nevienalytė retųjų ligų grupė atspindi angliavandenių apykaitos sutrikimą ir klasifikuojama pagal trūkstamą fermentą bei pažeistus audinius (13, 14). Visos glikogeno kaupimo ligos paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, išskyrus fosforilazės b kinazės trūkumą (IX *GSD*) ir fosfoglicerato kinazės 1 trūkumą. Dauguma šių ligų sukelia miopatinius simptomus, o keletas jų pasireiškia kepenų patologija (I, III, IV *GSD*). Kitos *GSD* sutrikdo glikogenolizės kelią raumenyse (V, VII, IX *GSD*) arba per glikolizės mechanizmą (X, XI, XII ir XIII *GSD*). Tačiau naujausi tyrimai rodo, kad riba tarp šių dviejų *GSD* grupių nėra tokia aiški. *Pompe* liga (II *GSD*) tradiciškai buvo laikoma raumenų glikogeno kaupimo liga, tačiau dabar šis sutrikimas priskiriamas lizosominėms kaupimo ligoms ir neturi įtakos energijos teikimui fizinio krūvio metu. Raumenis veikiančių *GSD* atveju skeleto raumenų glikogeno skaidymo (glikogenolizės) arba anaerobinio gliukozės-6-fosfato katabolizmo (glikolizės) blokavimo pasekmė yra raumenų veiklos sutrikimas, nes: 1) padidėja glikogeno atsargos, o tai sutrikdo susitraukimo funkciją, ir 2) sumažėja substratų apykaita po blokavimo, o tai slopina skeleto raumenų ATP gamybą (3, 15, 16). Raumenis pažeidžiančios *GSD* gali pasireikšti skirtingais klinikiniais fenotipais, taip pat gali skirtis reakcija į fizinį krūvį ir jo toleravimas, kartais net ir to paties tipo *GSD*. Nepaisant fenotipų įvairovės, raumenų *GSD* paprastai galima suskirstyti į dvi grupes: grupę, kuriai

būdingi pirmiausia su fiziniu krūviu susiję simptomai, ir grupę, kuriai būdingi fiksuoti simptomai dėl raumenų atrofijos ir silpnumo. Dinaminio fizinio krūvio sukelti simptomai reiškia "ūmią energijos krizę" skeleto raumenyse, kurią sukelia ATP pasiūlos ir paklausos neatitikimas (14). Nors raumenų simptomų skirstymas į šias dvi klases yra praktiškas klinikinio požiūriu, svarbu pažymėti, kad fenotipai gali sutapti. Grupėje, kuriai yra būdingi su fiziniu krūviu susiję simptomai, yra stebimas greitas klinikinų požymių pasireiškimas – per pirmąsias kelias sekundes ar minutes po fizinio krūvio, arba jei fizinio krūvio intensyvumas viršija anaerobinį slenkstį, pasireiškia raumenų mėšlungis (16, 17). Mėšlungio simptomai fizinio krūvio metu gali būti sušvelninti sumažinus fizinio krūvio intensyvumą arba pailsėjus ir atsargiai atnaujinus veiklą (antrojo vėjo fenomenas) (13). Taigi, šios grupės pacientai fizinių krūvį toleruoja prastai, o nemaža dalis taip pat nors kartą gyvenime patiria raudomolizę, indukuotą fizinio krūvio. Dažnai pasireiškia uždelstas raumenų skausmas, kuris gali būti susijęs su tamsiu šlapimu arba pigmenturija. Pigmentas atsiranda dėl mioglobino, kuris gali sukelti ūminę kanalėlių nekrozę (18). Dažnai pirmą kartą raudomolizės simptomai pasireiškia antrąjį ar trečiąjį gyvenimo dešimtmetį, bet gali pasireikšti ir vėliau, kadangi pacientai prisitaiko prie savo sutrikimo vengdami fizinio krūvio ar pradėdami nuo labai mažo fizinio krūvio ir intensyvumo, pamažu didindami intensyvumą, kai aerobinė medžiagų apykaita tampa vyraujančia. Dėl to glikogeno sankaupų miopatinių ligų diagnozė dažnai vėlyva, nes daugelis pacientų mano, kad jie tiesiog „nėra geri sportininkai“, ir dažnai pritaiko veiklą, kad sumažintų simptomus (13, 14, 19). Tiksliai

klausinėjant paprastai paaiškėja, kad vaikystėje yra buvusi pigmenturija, dusulys fizinio krūvio metu, kad pacientas „atsilikdavo“ arba buvo „blogiausias sportininkas klasėje“. Pacientams, sergantiems *McArdle* liga (V *GSD*), būdingai tai, kad pavalgius daug angliavandenių turinčio maisto simptomai būna silpnesni; priešingai, pacientai, turintys glikolitinį defektą, dažnai jaučia simptomų pagerėjimą po ilgesnio badavimo. Nepaisant to, *McArdle* liga sergantys pacientai patiria sunkų fizinio krūvio netoleravimą su dinamiškais, fizinio krūvio sukeltais simptomais dėl visiškai blokuojamos glikogenolizės skeleto raumenyse (3, 15).

Šių metabolinių miopatijų neurologinis ištyrimas tarp raudomolizės priepuolių įprastai būna normalus, tačiau kai kuriems pacientams (daugiausia sergantiems V ir XII *GSD*) ilgai išsivysto fiksuotas proksimalinis silpnumas. Daugumos glikogeno kaupimo ligų atveju CK tarp raudomolizės epizodų būna normalus, tačiau beveik visiems *McArdle* liga sergantiems pacientams CK yra nuolat padidėjęs. Hemolizė ir net hemolizinė anemija gali pasireikšti sergant *GSD7*, *GSD12* ir fosfoglicerato kinazės 1 trūkumu. Dėl kompensacinio padidėjusio srauto per *AMPD1* ir ksantino oksidazės kelius tiek glikogenolizės, tiek glikolizės defektų atveju gali pasireikšti miogeninė hiperurikemija, kuri maždaug 25 % pacientų pagreitina podagrą (13). Klasikinis diagnostinis testas glikogeno kaupimo ligai patvirtinti arba atmesti yra dilbio išemijos testas, kuris parodo susilpnėjusią laktato ir perdėtą amoniako reakciją po fizinio krūvio. Paprastai sfigmomanometro manžetė pripildoma oru aukščiau arterinio spaudimo matavimo taško, atliekama 1 minutę trunkanti ritmiška maksimali rankų suėmimo judesių mankšta, po kurios imami mėginiai fizinio krūvio plazmos laktato ir amoniako

matavimams. Normali reakcija yra laktato ir amoniako padidėjimas daugiau kaip 3 kartus viršijantis pradinį lygį. Jei glikogeno kaupimo sutrikimas remiantis anamneze yra labai tikėtinas, dažniausiai iš karto atliekamas genetinis tyrimas (14, 17). Gydytas apima būdingų ligos padarinių stebėjimą, badavimo vengimą, paskirtas dietas, tinkamą fizinio aktyvumo režimą ir skubią pagalbą rabdomiolizės metu. Kai kurioms GSD gydyti galima taikyti specifines terapines intervencijas, pavyzdžiui, pakaitinę fermentų terapiją sergant *Pompe* liga, ir SGLT2 inhibitorius neutropenijai ir neutrofilų funkcijos sutrikimams gydyti sergant Ib GSD. Diagnozavimo, valdymo ir galutinio gydymo pažanga turi įtakos natūraliai ligos eigai, taigi ir sergamumui bei mirtingumui (18).

3.4. Riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimas

Riebalų rūgštys skirstomos pagal angliavandenilių skaičių į trumpas (2-4), vidutines (6-12), ilgas (14-18) ir labai ilgas (20 ir daugiau) riebalų rūgštis. Ilgos ir labai ilgos grandinės laisvosioms riebalų rūgštims pernešti į mitochondrijas reikalinga karnitino palmitoiltransferazės sistema, o trumpos ir vidutinės grandinės laisvosios riebalų rūgštys gali tiesiogiai patekti į mitochondrijų matricą β oksidacijai. Visi su metabolinėmis miopatijomis susiję riebalų rūgščių oksidacijos defektai yra autosominiai recesyviniai sutrikimai, o karnitino palmitoiltransferazės 2 (CPT2) trūkumas pasitaiko maždaug 2,5 karto rečiau (maždaug 1/250 000) nei *McArdle* liga (4). Riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimai pasireiškia įvairiais klinikiniais požymiais, ypač tuose organuose, kurie priklauso nuo energijos gamybos oksiduojant riebalų rūgštis, pavyzdžiui, širdyje,

skeleto raumenyse ir kepenyse. Požymiai ir simptomai gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms po gimimo, bet gali atsirasti ir tik suaugusiojo amžiuje, o klinikinio sunkumo laipsnis gali skirtis tarp pacientų net ir toje pačioje šeimoje. Sunkų fenotipą turintiems pacientams kūdikystėje gali pasireikšti hipoglikemija ir laktato acidozė. Retais atvejais pacientams taip pat aptinkama maža ketonų koncentracija, todėl tai gali būti klaidingai interpretuojama kaip kvėpavimo grandinės defektas (10, 20).

Vieni pagrindinių riebalų rūgščių oksidacijos defektų simptomai yra fizinio krūvio sukelta mialgija, priešingai nei glikogeno kaupimo ligoms būdingi mėšlungio simptomai. Dažniausiai mialgijos ar rabdomiolizė pasireiškia paauglystėje (13). Pacientams, turintiems riebalų rūgščių oksidacijos defektų, pigmenturija paprastai pasireiškia vėliau tą pačią dieną arba per 24 valandas po fizinio krūvio sukeltos rabdomiolizės, dažnai su dideliu uždelstu raumenų skausmu. Riebalų rūgščių oksidacijos defektų simptomai paprastai pasireiškia nevalgius, po ilgo fizinio krūvio arba persirgus infekcinėmis ar uždegiminėmis ligomis. Dažniausiai ši liga diagnozuojama tik tuomet, kai yra patiriama rabdomiolizė dėl ilgesnio fizinio krūvio. Tarp rabdomiolizės epizodų kraujo tyrimai paprastai būna visiškai normalūs, t. y. CK, laktato ir gliukozės kiekis ramybės būsenoje būna normalus (20, 21). Ūminio rabdomiolizės priepuolio metu CK padidėja per 2 valandas, pacientams taip pat gali būti stebima hiperkalemija ir hipoketozinė hipoglikemija. Rabdomiolizė sergantiems pacientams gali pasireikšti ūminis inkstų nepakankamumas, kai padidėja kalio, kreatinino ir karbamido kiekis (2, 4, 20).

Serumo acilkarnitino profilis yra jautriausias ir specifiskiausias riebalų rūgščių oksidacijos defekto tyrimas. Šis tyrimas paprastai būna pakitęs tarp ūmių įvykių, tačiau, atlikus tyrimą naktį nevalgius, po aerobinio fizinio krūvio testo arba ūminės rbdmiolizės metu, jo koncentracija dar labiau padidėja, kartu padidėja tyrimo jautrumas bei specifiskumas. Specifinis acilkarnitino profilis gali parodyti konkretų defektą ir padėti atlikti genetinius tyrimus. Biopsijoje labai padidėjęs neutralių lipidų kiekis ir didelis CK taip pat turėtų kelti autosominės recesyvinės neutralių lipidų kaupimosi ligos su miopatija (NLSDM) įtarimą, dėl *PNPLA2* geno, koduojančio ATGL baltymą, kuris reikalingas intramieliniam lipidams skaidyti, mutacijų. Nors šis sutrikimas sukelia lėtai progresuojantį miopatinį silpnumą ir kardiomiopatiją antrajame ir trečiajame gyvenimo dešimtmetyje, daugelis pacientų jau ankstyvoje jaunystėje netoleruoja fizinio krūvio (20). EMG ir nervų laidumo tyrimai paprastai būna be pakitimų, esant riebalų rūgščių oksidacijos defektams, tačiau esant ilgos grandinės 3-hidroksiacyl-CoA dehidrogenazės trūkumui gali pasireikšti mišri aksoninė neuropatija, sukelianti progresuojantį distalinį silpnumą. Daugumos pacientų, turinčių riebalų rūgščių oksidacijos defektą, bendra strategija - vengti ligą sukeliančių veiksmų, įskaitant fizinį aktyvumą nevalgius arba sergant gretutine liga ir (arba) ilgai trunkantį ištvėmės fizinį krūvį. Dauguma pacientų toleruoja pasipriešinimo pratimus arba trumpesnius krūvius. Reikėtų vengti ilgo badavimo ir katabolizmo metu palaikyti nuolatinį energijos tiekimą paprastaisiais angliavandeniais per burną arba į veną. Tiems, kurie negali toleruoti maitinimo per burną, gliukozės vartojimas į veną turi būti pradėtas nedelsiant, kad būtų palaikomas normalus gliukozės kiekis. Riebalų rūgščių

oksidacijos sutrikimams gydyti gyvūnų modeliuose jau yra pritaikoma genų terapija, tačiau kol kas klinikiniai tyrimai su žmonėmis nėra atliekami (10, 22).

3.5. Mitochondrinės miopatijos

Pirminės mitochondrijų miopatijos - tai paveldimos ligos, dėl kurių sutrinka elektronų pernašos grandinės funkcija bei oksidacinis fosforilinimas. Sutrikus elektronų pernašos grandinės funkcijai, sumažėja gebėjimas oksiduoti riebalus, angliavandenius ir aminorūgštis, todėl sumažėja ATP gamyba. Sutrikus elektronų pernašos grandinės funkcijai taip pat gali padidėti reaktyvių deguonies formų, kurios gali pažeisti lipidus, baltymus ir DNR, kiekis. Daugumai pacientų, sergančių pirminėmis mitochondrijų miopatijomis, simptomai pasireiškia didelio ATP poreikio laikotarpiais, pavyzdžiui, badaujant, sergant gretutinėmis ligomis ir atliekant ilgalaikius fizinius pratimus. Daugeliui pacientų taip pat pasireiškia fiksuoti daugiasistemiai reiškiniai kituose audiniuose, kuriems reikia daug energinių medžiagų, pavyzdžiui, smegenyse (ypač II ir VIII galvinių nervų) ir net virškinimo trakte (13, 23). Miopatija yra viena iš dažniausiai pasitaikančių suaugusiųjų mitochondrijų sutrikimų apraiškų dėl didelio skeleto raumenų ląstelių energijos poreikio. Tačiau pacientams, sergantiems mitochondrijų miopatija, dažnai sutrinka daugelio organų sistemų veikla, todėl klinikinis fenotipas ir prognozė skiriasi. Gali pasireikšti ne tik raumenų funkcijos sutrikimas, bet ir fizinio krūvio sukeltas kurtumas ar ambliopija, pilvo skausmas ar vėmimas, progresyvi išorinė oftalmoplegija, ptozė. Pacientams, sergantiems pirminėmis mitochondrijų miopatijomis, gali pasireikšti

fiksuotas silpnumas ir fizinio krūvio netoleravimas su rabdomiolize arba be jos (4).

Dauguma pacientų, sergančių pirmine mitochondrijų miopatija, netoleruoja fizinio krūvio dėl mažo VO_{2max} . Klinikinis iššūkis yra tas, kad fizinio krūvio netoleravimu pasireiškia daugelis sutrikimų, kurie gali būti daug dažnesni bendroje populiacijoje, įskaitant astmą, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą, širdies problemas, dekondicionavimą ir kitas medicines problemas (pvz., hipotireozę, hipogonadizmą, Adisono ligą, hiperkalcemiją, uždegiminius sutrikimus, vitamino B12 trūkumą). Priešingai, kai kuriems pacientams, sergantiems pirmine mitochondrijų miopatija, būna kitų mitochondrijų citopatijų požymių (pvz., traukuliai, encefalopatija, regos nervo atrofija), kurie gali užgožti fizinio krūvio netoleravimą ir net fiksuotą silpnumą (4, 15). Skirtingai nuo riebalų rūgščių oksidacijos defektų ar glikogeno kaupimo ligų, kur rabdomiolizė ir pigmenturija yra labai dažni klinikiniai požymiai, daugeliui pacientų, sergančių pirmine mitochondrijų miopatija, fizinio krūvio metu nebūna sunkių mėšlungio priepuolių, tačiau jiems dažnai pasireiškia fizinio krūvio sukelta mialgija, panašiai kaip pacientams, sergantiems riebalų rūgščių oksidacijos defektais. Dažniausiai yra būdinga proksimalinių raumenų miopatija, o raumenų silpnumo laipsnis yra variabilus. Kai kuriems pacientams raumenų silpnumas yra progresuojantis, gali paveikti ir diafragmą bei kitus kvėpavimo raumenis (24, 25).

Mitochondrinė miopatijų diagnostika apima daugiadisciplininį požiūrį. Anamnezė ir fizinis bei neurologinis ištyrimas yra labai svarbūs ne tik norint nustatyti galimą mitochondrijų miopatijos diagnozę, bet ir pasiūlyti tinkamiausius diagnostinius tyrimus. Diagnostiniai tyrimai apima histologinius ir

imunohistocheminius tyrimus, fermentinę OXPHOS (oksidacinio fosforilinimo) kompleksų analizę ir genetinę mtDNR analizę. Jei nenustatoma patogeninė mutacija, šiuo metu galimų genetinių diagnozių paieškai dažniausiai naudojamos viso genomo ir viso egzomo sekoskaitos, kuriose nuolat nustatomi nauji ligos genai. Integruojant šių diagnostinių tyrimų informaciją, galima nustatyti diagnozę daugumai pacientų (2, 23). Serumo/plazmos laktatas yra vienas iš pagrindinių kraujo tyrimų, kurio padidėjęs kiekis pastebimas maždaug 65% suaugusių pacientų (jautrumas), sergančių pirmine mitochondrijų miopatija, o normalus kiekis - daugiau kaip 90% žmonių, nesergančių pirmine mitochondrijų miopatija. Serumo CK aktyvumas gali būti normalus arba nežymiai padidėjęs (paprastai < 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą) pacientams, sergantiems pirmine mitochondrijų miopatija, o didesni kiekiai skatina įvertinti, ar nėra raumenų distrofijos (13). Atliekant plazmos aminorūgščių tyrimą gali būti nustatytas padidėjęs alanino kiekis, o tiriant organines rūgštis šlapime gali būti nustatytas padidėjęs 3-metilglutakolinės rūgšties ir tarpinių trikarboksirūgščių junginių (fumarato, malato, citrato) kiekis. Pirminės mitochondrijų miopatijos atveju EMG gali būti normali, tačiau gali būti stebimas nespecifinis miopatinis modelis su nedideliais, trumpais, ankstyvo įdarbinimo veikimo potencialais. EMG taip pat padeda atmesti kitas miopatijas kaip fizinio krūvio netoleravimo ar rabdomiolizės priežastį (pvz., miotoninį potencialus, neurogeninius pokyčius) (24). Atliekant krūvio testus stacionariu dviračiu arba bėgimo takeliu gali būti nustatytas mažas VO_{2max} ir aukštas kvėpavimo apykaitos santykis (rodantis ankstyvą laktato gamybą), ir neproporcinga širdies susitraukimų dažnio reakcija pirminės

mitochondrijų miopatijos atveju (4, 13). Raumenų biopsija dažnai būna pakitusi pirminių mitochondrijų miopatijų atveju, priešingai nei retai pasitaikantys pakitimai riebalų rūgščių oksidacijos defektų ir glikogeno kaupimo ligų atveju. Kai kurie kanoniniai pirminių mitochondrijų miopatijų požymiai yra raudonųjų skaidulų pakitimai (mitochondrijų sankaupa subsarkolemoje) ir COX neigiamos skaidulos. Be to, skeleto raumenys yra tinkamiausias mtDNR analizės audinys, nes mtDNR delecijos dažnai pastebimos tik raumenyse ir net kai kurios su pirminėmis mitochondrijų miopatijomis susijusios taškinės mtDNR mutacijos aptinkamos raumenyse, o ne iš kraujo gautoje mtDNR. Raumens biopsija gali suteikti histologinių užuominų apie alternatyvias diagnozes, tokias kaip didelis neutralių lipidų kiekis su normaliomis mitochondrijomis esant riebalų rūgščių oksidacijos defektui, centriniai branduoliai esant piktybinei hipertermijai, distrofiniai pokyčiai esant pseudometabolinei miopatijai arba mitofosforilazės dėmių nebuvimas sergant *McArdle* liga (4, 8, 24). Taip pat svarbu įvertinti skeleto raumenų ultrastruktūrą elektroniniu mikroskopu, nes mitochondrijų pokyčiai (pvz., pleomorfinės mitochondrijos, parakristaliniai intarpai, nenormalios kristos) gali atsirasti anksčiau nei šviesomikroskopiniai pokyčiai. Šiuo metu daugumai pacientų, sergančių mitochondrijų miopatijomis, nėra veiksmingo ar ligą modifikuojančio gydymo. Vietoj to, esamos gydymo galimybės yra orientuotos į simptominių ligos pasireiškimų gydymą, padedantį pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Ligos valdymas yra pritaikytas konkrečiam pacientui pagal jo specifinius poreikius ir reikalauja daugelio skirtingų sveikatos priežiūros specialistų, pavyzdžiui, neurologų, endokrinologų,

kardiologų, dietologų, logopedų ir kineziterapeutų, indėlio (25). Vis daugiau klinikinių tyrimų, paprastai dvigubai aklų ir placebo kontroliuojamų, tiria įvairių vitaminų, kofaktorių ir maisto papildų gydomąjį poveikį (26). Klinikiniai tyrimai apima suksinatą ir riboflaviną I-am kompleksui apeiti ir kofermentą Q10 I-am ir II-am kompleksams apeiti. Antioksidantai, įskaitant vitaminą E, vitaminą C, α -lipoinę rūgštį, idebenoną ir kofermentą Q10, buvo intensyviai tiriami. Taip pat nustatyta, kad ištvermės fizinio krūvio treniruotės yra saugios ir veiksmingos gerinant keletą klinikinių fizinio pajėgumo rodiklių ir gyvenimo kokybę pacientams, sergantiems pirminėmis mitochondrijų miopatijomis (13).

4. Išvados

Mėšlungis, raumenų skausmai fizinio krūvio metu bei rabdomiolizės proceso klinika, kartais lydimi gretutinių simptomų, tokių kaip išliekantis ir/ar progresuojantis raumenų silpnumas, didelis nuovargis, turėtų leisti pagalvoti ir apie paveldimas ligas, tokias kaip metabolinės miopatijos. Nors šios ligos yra retos, ankstyva diagnostika ir tinkamo gydymo plano sudarymas gali užkirsti kelią metabolinėms krizėms, ligų progresavimui bei pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Literatūros šaltiniai

1. Tobon, Alejandro. "Metabolic Myopathies." *Continuum : Lifelong Learning in Neurology* 19, no. 6 Muscle Disease (December 2013): 1571–97
2. Angelini, Corrado, Roberta Marozzo, Valentina Pegoraro, and Sabrina Sacconi. "Diagnostic Challenges in Metabolic Myopathies." *Expert Review of*

Neurotherapeutics 20, no. 12 (December 1, 2020): 1287–98.

3. Angelini, Corrado. “Spectrum of Metabolic Myopathies.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Neuromuscular Diseases: Pathology and Molecular Pathogenesis, 1852, no. 4 (April 1, 2015): 615–21.

4. Cohen, Bruce H. “Mitochondrial and Metabolic Myopathies.” *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 25, no. 6 (December 2019): 1732.

5. Koo, Patrick, and Jigme M. Sethi. “Metabolic Myopathies and the Respiratory System.” *Clinics in Chest Medicine*, Respiratory Manifestations of Neuromuscular and Chest Wall Disorders, 39, no. 2 (June 1, 2018): 401–10. –

6. Seaborne, Robert A., and Adam P. Sharples. “The Interplay Between Exercise Metabolism, Epigenetics, and Skeletal Muscle Remodeling.” *Exercise and Sport Sciences Reviews* 48, no. 4 (October 2020): 188.

7. Zumbaugh, Morgan D, Sally E Johnson, Tim H Shi, and David E Gerrard. “Molecular and Biochemical Regulation of Skeletal Muscle Metabolism.” *Journal of Animal Science* 100, no. 8 (August 1, 2022):

8. Hargreaves, Mark. “Skeletal Muscle Metabolism During Exercise In Humans.” *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27, no. 3 (2000): 225–28. – 8

9. Westerblad, Håkan, Joseph D. Bruton, and Abram Katz. “Skeletal Muscle: Energy Metabolism, Fiber Types, Fatigue and Adaptability.” *Experimental Cell Research*, Special Issue: Myogenesis, 316, no. 18 (November 1, 2010): 3093–99.

10. Fritzen, Andreas Mæchel, Anne-Marie Lundsgaard, and Bente Kiens. “Tuning Fatty

Acid Oxidation in Skeletal Muscle with Dietary Fat and Exercise.” *Nature Reviews Endocrinology* 16, no. 12 (December 2020): 683–96

11. Nance, Jessica R., and Andrew L. Mammen. “Diagnostic Evaluation of Rhabdomyolysis.” *Muscle & Nerve* 51, no. 6 (June 2015): 793–810

12. Chavez, Luis O., Monica Leon, Sharon Einav, and Joseph Varon. “Beyond Muscle Destruction: A Systematic Review of Rhabdomyolysis for Clinical Practice.” *Critical Care* 20 (2016): 135

13. Tarnopolsky, Mark A. “Metabolic Myopathies.” *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 28, no. 6 (December 2022): 1752.

14. Gümüş, Ersin, and Hasan Özen. “Glycogen Storage Diseases: An Update.” *World Journal of Gastroenterology* 29, no. 25 (July 7, 2023): 3932–63.

15. Urtizberea, Jon Andoni, Gianmarco Severa, and Edoardo Malfatti. “Metabolic Myopathies in the Era of Next-Generation Sequencing.” *Genes* 14, no. 5 (April 22, 2023): 954.

16. Preisler, Nicolai, Ronald G. Haller, and John Vissing. “Exercise in Muscle Glycogen Storage Diseases.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38, no. 3 (May 1, 2015): 551–63.

17. Hannah, William B., Terry G. J. Derks, Mitchell L. Drumm, Sarah C. Grünert, Priya S. Kishnani, and John Vissing. “Glycogen Storage Diseases.” *Nature Reviews Disease Primers* 9, no. 1 (September 7, 2023): 1–23.

18. Kohler, Lara, Rosa Puertollano, and Nina Raben. “Pompe Disease: From Basic Science to Therapy.” *Neurotherapeutics* 15, no. 4 (October 14, 2018): 928–42.

19. Wright, Tiffany L. Freaney, Luis A. Umaña, and Charina M. Ramirez. "Update on Glycogen Storage Disease: Primary Hepatic Involvement." *Current Opinion in Pediatrics* 34, no. 5 (October 2022): 496
20. Olpin, Simon E. "Pathophysiology of Fatty Acid Oxidation Disorders and Resultant Phenotypic Variability." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 36, no. 4 (2013): 645–58.
21. Vengalil, Seena, Veeramani Preethish-Kumar, Kiran Polavarapu, Rita Christopher, Narayanappa Gayathri, Archana Natarajan, Mahadevappa Manjunath, Saraswati Nashi, Chandrajit Prasad, and Atchayaram Nalini. "Fatty Acid Oxidation Defects Presenting as Primary Myopathy and Prominent Dropped Head Syndrome." *Neuromuscular Disorders* 27, no. 11 (November 1, 2017): 986–96.
22. Kottnerus, Suzan J. G., Jeannette C. Bleeker, Rob C. I. Wüst, Sacha Ferdinandusse, Lodewijk IJlst, Frits A. Wijburg, Ronald J. A. Wanders, Gepke Visser, and Riekelt H. Houtkooper. "Disorders of Mitochondrial Long-Chain Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle." *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 19, no. 1 (2018): 93–106.
23. Di Leo, Valeria, Tiago M. Bernardino Gomes, and Amy E. Vincent. "Interactions of Mitochondrial and Skeletal Muscle Biology in Mitochondrial Myopathy." *Biochemical Journal* 480, no. 21 (November 15, 2023): 1767–89
24. Nagappa, Madhu, and Gayathri Narayanappa. "Approach to the Diagnosis of Metabolic Myopathies." *Indian Journal of Pathology & Microbiology* 65, no. Supplement (May 2022): S277–90.
25. Adler, Margaret, and Perry B. Shieh. "Metabolic Myopathies." *Seminars in Neurology* 35, no. 4 (August 2015): 385–97.
26. Lilleker, James B., Yann Shern Keh, Federico Roncaroli, Reena Sharma, and Mark Roberts. "Metabolic Myopathies: A Practical Approach." *Practical Neurology* 18, no. 1 (February 1, 2018): 14–26