

KARDIOMIOPATIJE ZBOG NASLJEDNIH METABOLIČKIH BOLESTI - STARI I NOVI IZAZOVI

IVO BARIĆ^{1,2}, DANIJELA PETKOVIĆ RAMADŽA^{1,2}, TAMARA ŽIGMAN¹

Nasljedne metaboličke bolesti nalaze se u podlozi kardiomiopatije u značajnog broja oboljelih. Njihovo rano prepoznavanje je važno jer su mnoge kardiomiopatije uzrokovane nasljednim metaboličkim bolestima potencijalno liječive. Cilj je ovog preglednog članka predložiti čitatelju pristup kardiomiopatijama u djece koji bi omogućio što bolje otkrivanje i liječenje. Opširnije su opisani poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, prijenosa karnitina i karnitinskog ciklusa, poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije i bolesti nakupljanja. Na kraju teksta opisane su češće korištene tehnike sekvencioniranja nove generacije koje mogu značajno skratiti vrijeme do postavljanja dijagnoze i bolesnika pošteđjeti invazivnih dijagnostičkih zahvata. U Hrvatskoj su metode sekvencioniranja nove generacije još uvijek teško dostupne, pa treba uložiti dodatne napore kako bi se počele koristiti u svakodnevnoj praksi u korist bolesniku.

Deskriptori: KARDIOMIOPATIJA, NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI, SEKVENCIONIRANJE NOVE GENERACIJE

Uvod

Točna učestalost kardiomiopatija u djece nije poznata, kao niti udio nasljednih metaboličkih bolesti među njima. Procjene kolebaju ponajviše zbog različite dobi u kojoj se djeca promatraju i činjenice da se mnoge kardiomiopatije razvijaju postupno i postaju prepoznatljive starenjem ispitanika, ali i ovisno o mogućnostima pojedinih sredina u otkrivanju uzroka i suvremenosti istraživanja. S vremenom se, naime, zahvaljujući tehnološkom napretku uzrok bolesti otkriva u sve većeg broja djece s kardiomiopatijama. Osobito je nepoznato koliko je bolesnika s neprepoznatim asimptomatskim kardiomiopatijama. Recentnija istraživa-

nja govore da 26% djece s hipertrofičnim i 16% djece s dilatativnim kardiomiopatijama imaju metaboličku bolest u podlozi (1-3).

Iako su nasljedne metaboličke bolesti uzrok bolesti u manjine djece s kardiomiopatijom, za njima je vrlo važno tragati i specifične pretrage započeti što prije jer su mnoge kardiomiopatije uzrokovane nasljednim metaboličkim bolestima liječive, a ta liječivost često ovisi o uznapređovalosti bolesti. Nažalost dijagnostička obrada danas često kasni i/ili nije dovoljno kvalitetna što za posljedicu nerijetko ima nepotrebno umiranje ili teže bolovanje.

Cilj je ovog teksta predložiti čitatelju pristup kardiomiopatijama u djece koji bi omogućio što bolje otkrivanje i liječenje nasljednih metaboličkih bolesti u njihovoj pozadini te skrenuti pozornost na novije dijagnostičke mogućnosti. Bit će riječ o bolestima koje se tradicionalno ubrajaju u nasljedne metaboličke bolesti i kojima je dio kliničke slike primarno zahvaćanje srčanog mišića, a ne u kojima ono nastaje sekundarno, primjerice zbog primarnih promjena na žilama, kao što je to u nasljednim hiperlipoproteinemijama

ili homocistinuriji (Tablica 1). Prostor ne dozvoljava da se ovim tekstom obuhvate sve nasljedne metaboličke bolesti koje mogu izazvati kardiomiopatiju pa će težište biti na korisnim načelima, te češćim i liječivim bolestima. O ostalima se više može naći u literaturi na kraju teksta (4-7).

Diferencijalna dijagnoza nasljednih metaboličkih kardiomiopatija

Prije navođenja nasljednih metaboličkih bolesti koje se mogu očitovati kardiomiopatijom treba naglasiti da granica između nasljednih metaboličkih bolesti i drugih monogenski nasljednih bolesti koje se očituju kardiomiopatijom nije uvijek jasna jer još uvijek postoje i otkrivaju se nasljedne bolesti uzrokovane manjkom funkcije proteina čija fiziološka uloga nije sasvim jasna.

Zbog brojnosti nasljednih metaboličkih bolesti koje se mogu očitovati kardiomiopatijom ovdje su one navedene dobrim dijelom po skupinama, primjerice samo mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije danas ima više od 200 i mnogi se očituju ili mogu očitovati kardiomiopatijom.

¹Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Ivo Barić
Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: ivo.baric@zg.t-com.hr

Poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, prijenosa karnitina i karnitinskog ciklusa

Masne kiseline vrlo su važan izvor energije, osobito u trenucima kad nedostaje ugljikohidrata koji imaju prednost u redosljedu iskorištavanja. Najviše to dolazi do izražaja u razdobljima gladovanja i povećanih potreba za energijom, primjerice pri velikim naporima, febrilnim infekcijama, ali i različitim drugim stresnim situacijama. Srčani mišić, zbog svog stalnog rada, pogotovo ovisi o masnim kiselinama kao izvoru energije. Masne kiseline pohranjene su u masnom tkivu u obliku triglicerida i od tamo se djelovanjem lipaze mogu prema potrebi mobilizirati. Za njihovo potpuno iskorištavanje do acetil-koenzima A (i ketonskih tijela) nužno je da normalno funkcioniraju karnitinski ciklus, kojim se djelovanjem triju enzima masne kiseline unose u mitohondrij, i beta-oksidacija masnih kiselina. Za normalno odvijanje karnitinskog ciklusa nužan je i karnitin, čija raspoloživost ovisi o prijenosniku koji ga unosi u stanice. Manjak ovog prijenosnika, enzima karnitinskog ciklusa ili enzima koji sudjeluju u beta-oksidaciji masnih kiselina dugih lanaca, uključujući flavoproteina koji prenosi elektrone i njegove dehidrogenaze, može uzrokovati kardiomiopatiju s mogućim zatajenjem srčanog mišića i/ili potencijalno smrtonosnim poremećajima srčanog ritma. U većine bolesnika iz ove skupine klinički se simptomi i znakovi bolesti opažaju samo u vrijeme metaboličkih kriza provociranih gladovanjem, pojačanim naporima, infekcijama ili drugim stresnim situacijama, a izvan metaboličkih kriza ih nema ili su vrlo diskretni. U krizama se uz znakove bolesti srca, u različitim kombinacijama vide znakovi zahvaćenosti jetre, uključujući zatajenje, često s tipično hipoketotičnom hipoglikemijom, i slabost mišića. Nепреpoznata bolest nerijetko završi letalno, koji put u već u prvoj krizi. Samo oni s težim oblicima bolesti mogu imati trajne tegobe, uključujući manifestnu kardiomiopatiju, i biti ugroženi već u prvim danima ili tjednima života. Manjak acil-CoA dehidrogenaze srednjih lanaca također može, ali vrlo rijetko, uzrokovati bolest srca. O pretragama za prepoznavanje kardiomiopatija

uzrokovanih ovom skupinom bolesti vidi Tablicu 2 i poglavlje "Obrada bolesnika u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku kardiomiopatiju". Osim u teškim oblicima bolesti koji mogu biti otporni na liječenje, ono je najčešće vrlo učinkovito, osobito što se tiče zahvaćenosti srca. Temelj liječenja je redovit dovoljan unos kalorija s povećanim udjelom ugljikohidrata i smanjenim udjelom masti u kojem glavninu čine masne kiseline srednjih lanaca. Njih nema smisla davati jedino kod manjka acil-CoA dehidrogenaze srednjih lanaca. Kod manjka prijenosnika karnitina daje se karnitin, a kod multiplog manjka dehidrogenaza pokušava se riboflavinom. U nekih bolesnika koji slabo odgovaraju na uobičajeno liječenje dodaje se 3-OH-butirat, a u novije vrijeme i triheptanoin, triglicerid sastavljen od masnih kiselina sa 7 ugljikovih atoma i anaplerotičnim učinkom na Krebsov ciklus (4-6).

Poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije

Pod nasljednim poremećajima stvaranja energije u mitohondriju podrazumijevamo one u kojima se u nedovoljnoj mjeri stvara adenzin trifosfat (ATP), energijom bogati spoj koji se u tijelu koristi za najrazličitije potrebe, a srčani

mišić je jedan od njegovih glavnih potrošača. Približno 1500 proteina sudjeluje u građi i funkciji mitohondrija. Zato ne čudi da su mitohondriopatije kao skupina razmjerno česte bolesti s prevalencijom koja je po svemu sudeći barem 1 u 5000 (8). Procjenjuje se da se kardiomiopatija nalazi u 20-40% bolesnika s nasljednim mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije. Nastaje zbog poremećene funkcije podjedinica respiracijskog lanca i posljedičnog poremećaja prijenosa elektrona ili poremećaja proteina koji služe strukturnoj i funkcionalnoj koheziji podjedinica pojedinog ili više kompleksa respiracijskog lanca ili poremećaja mitohondrijskog prijenosa transportne ili ribosomske RNA ili poremećaja ribosomskih proteina, čimbenika važnih za translaciju ili održavanje mitohondrijske DNA, poremećaja sinteze koenzima Q10, poremećaja prijenosa pojedinih metabolita u i iz mitohondrija, a nemalom broju slučajeva mehanizam nastanka nije sasvim razjašnjen. Kardiomiopatije zbog poremećaja stvaranja energije u mitohondriju u velike većine bolesnika nastaju zbog mutacija gena nuklearne DNA, dok su preostale uzrokovane mutacijama mitohondrijske DNA (mtDNA) (9). Ta manjina se koji put može prepoznati po maternalnom načinu nasljeđivanja. Osim kardiomiopatije, u nekih bolesnika

Tablica 1.
Nasljedne metaboličke bolesti koje se očituju kardiomiopatijama

Poremećaji transporta karnitina (manjak karnitinskog nosača i nedostaci enzima u karnitinskom ciklusu)
Poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina
Poremećaji stvaranja energije u mitohondriju i druge kardiomiopatije vezane za mitohondrij (Barthov sindrom, Friedreichova ataksija,...)
Glikogenoze (GSD)- zbog manjka mišićne glikogen sintetaze (mGSD tipa 0), 1,4-alfa-glukozidaze (GSD II, Pompeova bolest), amilo-1,6-glukozidaze (GSD III), amilo-1,4-1,6-transglukozidaze (GSD IV), fosforilaze (GSD VI), kinaze fosforilaze (GSD IXB), AMP-om aktivirane protein kinaze gama2 i Danonova bolest
Organske acidurije (propionska, izobutirička, 3-hidroksiizobutirična, D-2-hidroksiglutarina, malonska, neki oblici metilmalonske)
Lizosomske bolesti nakupljanja (mukopolisaharidoze, oligosaharidoze, GM1-ganglioziidoza, Fabryeva bolest)
Prirodni poremećaji glikozilacije
Kardiomiopatija zbog manjka selena
Kardiomiopatija zbog manjka tiamina
Manjak trioza fosfat izomeraze

s mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije na srcu se mogu opaziti u različitim kombinacijama još poremećaji srčanog ritma, plućna hipertenzija, perikardijalni izljev, koronarna bolest, dilatacija korijena aorte i dugačak niz drugih izvansrčanih simptoma i znakova bolesti. Razlog za brojna ekstrakardijalna obilježja bolesti leži u činjenici da su i drugi organi veliki potrošač energije, osobito poprečno prugasti mišići i mozak, a za njima bubrezi, jetra, endokrine žlijezde pa onda i ostali. Upravo ta udruženost kardiomiopatije i bolesti drugih organa treba biti razlog da se pomisli na mitohondriopatije. U tom smislu korisna mogu biti i pogoršanja izazvana okolnostima u kojima je povećana potreba za energijom, primjerice infekcijama s povišenom temperaturom. O korisnim pretragama za prepoznavanje kardiomiopatija uzrokovanih mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije vidi Tablicu 2 i poglavlje "Obrada bolesnika u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku kardiomiopatiju". Mogućnosti liječenja ove skupine kardiomiopatija su vrlo ograničene. Tek u rijetkih se uspjeh, katkad impresivan, postigne ubikinonom ili idebenonom, a u ostalih se, najčešće s malo uspjeha pokušava vitaminima, antioksidansima i, s malo kliničkih argumenata, lijekovima koji potiču stvaranje, otpornost ili pojedine funkcije mitohondrija (10, vidi i: <http://Clinicaltrials.gov>). Transplantacija srca može se pokušati u bolesnika koji imaju prihvatljiva ekstrakardijalna obilježja bolesti.

Bolesti nakupljanja

Lizosomske bolesti nakupljanja su nasljedne, multisistemske i progresivne bolesti koje nastaju uslijed nakupljanja različitih makromolekula u lizosomima. Danas je poznato više od 50 bolesti. Patomehanizam nastanka bolesti uključuje nakupljanje nerazgrađenog supstrata što dovodi do strukturnih i biokemijskih promjena, poremećene homeostaze unutarstaničnog kalcija, poremećene autofagije, aktivacije alternativnih signalnih putova, pokretanja upalnih procesa i drugog (11). Kardiomiopatija je dio kliničke slike više lizosomskih bolesti nakupljanja (relativno češće se vidi u mukopolisaharidozama, mukolipidozama,

pojedinih oligosaharidozama), a u nekim je nerijetko prvi ili vodeći simptom bolesti (Pompeovoj, Fabryevoj i Danonovoj bolesti). Kratko ćemo se osvrnuti na relativno češće među njima.

Mukopolisaharidoze su multisistemske bolesti uzrokovane smanjenom aktivnošću lizosomskih enzima koji sudjeluju u razgradnji glikozaminoglikana. Klinička obilježja uključuju grube crte lica, oštećenje vida i sluha, suženje gornjih dišnih putova, restriktivnu plućnu bolest, bolest srčanih zalistaka i provodnog sustava srca, kardiomiopatiju, hepatosplenomegaliju, promjene na kostima, artropatiju, hidrocefalus, zaostajanje u rastu i razvoju, duševnu zaostalost. Poznato je sedam tipova mukopolisaharidoza od kojih su neke podijeljene na podtipove (12). Danas su dostupni nadomjesni enzimi za liječenje mukopolisaharidoza tipa I, II, IVA i VI, a u tijeku su kliničke studije učinkovitosti enzimske terapije za tip IIIA i VII. U bolesnika sa sindromom Hurler je, ukoliko su na vrijeme dijagnosticirani, terapija izbora transplantacija matičnih hematopoetskih stanica. Bolest srca je opisana u svim tipovima mukopolisaharidoza. Najčešće su to bolest zalistaka (obično su jače zahvaćeni zalisci lijeve strane srca), hipertrofična kardiomiopatija, smetnje provođenja, koronarna bolest i nagla srčana smrt (13). Zahvaćenost srca je prisutna u većine bolesnika (14). Obično se u najtežim oblicima bolesti kao što je Hurlerin sindrom srčana bolest javi rano, dok se u drugim bolestima vidi tek kasnije ili je blaže izražena. No, opisani su i bolesnici s kardiomiopatijom kao prvim znakom bolesti (15). Transplantacija matičnih hematopoetskih stanica i enzimsko nadomjesno liječenje su promijenili prirodni tijek bolesti zbog čega ovi bolesnici preživljavaju do u odraslu dob. Oba načina liječenja imaju učinak na smanjenje hipertrofije srca i poboljšanje plućne funkcije, no na bolest zalistaka slabo djeluju (16).

Pompeova bolest (glikogenoza tipa II), uzrokovana je nedostatnom aktivnošću alfa-glukozidaze i posljedičnim nakupljanjem glikogena u lizosomima primarno srčanog, poprečno-prugastog i glatkog mišićja (17). Značajnu ulogu u patogenezi bolesti, uz nakupljanje gli-

kogena, ima poremećaj autofagije, nakupljanje lipofuscina i oksidativni stres stanice (18). Rani ili infantilni oblik se očituje u prvim mjesecima života progresivnom mišićnom slabošću i hipertrofičnom kardiomiopatijom koji su vodeća obilježja ove bolesti. Neliječeni bolesnici najčešće umiru u prvoj godini života od srčanog ili respiratornog zatajenja (19). Hipertrofična kardiomiopatija dovodi do izrazite kardiomegalije i gigantskih QRS-potencijala u EKG-u (Slika 1). Pravovremeni početak enzimske nadomjesne terapije značajno mijenja prirodni tijek bolesti i ima izuzetno dobar učinak na smanjenje kardiomiopatije te omogućava preživljenje ovih bolesnika (20). Upravo stoga dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije u dojenčeta zahtjeva neodgodivu dijagnostiku u smjeru Pompeove bolesti. Vrlo jednostavna i dostupna metoda je mjerenje aktivnosti enzima u limfocitima iz suhe kapi krvi. Dugoročna prognoza je lošija u tzv. CRIM-negativnih bolesnika (CRIM - cross reactive immunological material) pa je radi odluke o daljnjem liječenju po postavljanju dijagnoze nužno odrediti i CRIM status (21). U bolesnika s ne-infantilnim oblikom Pompeove bolesti, osnovno obilježje je progresivna pojasna mišićna distrofija i zatajenje disanja (22). Dugotrajnijim praćenjem bolesnika s neinfantilnim oblikom bolesti srčana je bolest prepoznata kao jedno od bitnih obilježja, pa se tako opisuju hipertrofija lijeve strane srca, smanjenje ejekcijske frakcije, skraćanje PR-interval, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, sindrom WPW (Wolff-Parkinson-White) i dilatacija ascendentne aorte (23).

Fabryeva bolest nastaje zbog manjka alfa-galaktozidaze A i nakupljanja globotriaosilceramida u lizosomima vaskularnih endotelnih i glatkih mišićnih stanica kože, srca, bubrega i živčanog sustava. Bolest se nasljeđuje X-vezano, a ovisno o lajonizaciji žene mogu biti prenositeljice, imati blaži oblik bolesti ili u cijelosti izraženu kliničku sliku. Kasne komplikacije bolesti su zatajenje bubrega i cerebrovaskularna bolest (24). Prvi simptomi se nerijetko javljaju već u djece, najčešće kao akroparestezije, nejasne vrućice, hipohidroza te različite gastrointestinalne tegobe (bolovi u trbu-

Tablica 2.
Laboratorijske pretrage korisne u otkrivanju nasljednih metaboličkih bolesti u bolesnika s kardiomiopatijom (preuzeto iz 48 i dijelom modificirano)

Pretraga	Svrha
Krvna slika (1)	Neutropenija (Barthov sindrom), Vakuole u limfocitima (bolesti nakupljanja), Granulocitopenija i trombocitopenija (organske acidurije), Hemolitička anemija (manjak trioza fosfat izomeraze)
Glukoza (1)	Glikogenoze tipa 3, 6 i 9, poremećaji beta-oksidacije, prijenosa karnitina i karnitinskog ciklusa
Laktat (1)	Povišen - mitohondriopatije, organske acidurije, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina dugih lanaca, neke glikogenoze
Aminotransferaze (1)	Povišena aktivnost - nekad u poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa, nekim mitohondriopatijama, glikogenozama, nekim lizosomskim bolestima, poremećajima glikozilacije
Kreatin kinaza (1)	Povišena aktivnost - Pompeova bolest, poremećaji beta oksidacije i karnitinskog ciklusa, ponekad u mitohondriopatijama
Amonijak (1)	Povišen - organske acidurije, poremećaji beta oksidacije i karnitinskog ciklusa, ponekad u mitohondriopatijama
Organske kiseline u urinu (1)	Tipičan obrazac u organskim acidurijama. Povišeno izlučivanje različitih metabolita može upućivati na mitohondriopatije, poremećaje beta oksidacije masnih kiselina. U Barthovom sindromu 3-metilglutakonična acidurija
Aminokiseline u plazmi (1)	Mogu uputiti na neke organske acidurije i mitohondriopatije
Ukupni i slobodni karnitin (1)	Sniženi - organske acidurije, poremećaji beta oksidacije, transporta i metabolizma karnitina, ponekad u mitohondriopatijama Povišeni - manjak karnitin palmitoil-transferaze tipa 1
Profil acil-karnitina (1)	Tipičan obrazac u nekim poremećajima beta-oksidacije, transporta i metabolizma karnitina, organskim acidurijama (koristi se u nekim zemljama za potrebe neonatalnog skrininga)
Slobodne masne kiseline/Ketoni (1)	Omjer može biti povišen kod poremećaja beta-oksidacije i metabolizma karnitina
Izoelektrofokusanje sijalotransferina (1)	Promijenjen obrazac kod prirodnih poremećaja glikozilacije
Zasićenost transferina, feritin, željezo (1)	Povećano zasićenje transferina, povišeni željezo i feritin u nasljednim hemokromatozama
Mukopolisaharidi (1)	Pojačano izlučivanje i promijenjena razdioba kod mukopolisaharidoza
Oligosaharidi (1)	Promijenjen obrazac kod oligosaharidoza i Pompeove bolesti
Enzimске pretrage (2)	Važne za potvrdu dijagnoze u mnogih bolestima iz tablice 1, kod nekih jedina ili uz gensku analizu jedina specifična pretraga, npr. kod Fabryeve bolesti. Donekle ih potiskuju genske analize
Biopsija mišića (2)	Svjetlosna mikroskopija Nakupljanje masti - poremećaji beta oksidacije, transporta karnitina i karnitinskog ciklusa Nakupljanje glikogena-neke glikogenoze Nedostatak glikogena - manjak mišićne glikogen sintetaze Elektronska mikroskopija - promijenjena struktura glikogena u glikogenozama tipa 4, promjene mitohondrija u mitohondriopatijama, vakuolarna miopatija u Danonovoj bolesti
Genske analize (2)	Kao i enzimске pretrage, bitne za potvrdu dijagnoze u većini bolesti iz tablice 1; u nekih bolestima jedina metoda potvrde, npr. kod Barthovog sindroma, kod nekih mitohondriopatija (npr. onih uzrokovanih mutacijama mitohondrijske DNA), kod Friedreichove ataksije, Danonove bolesti. Suvremene neciljane genske analize (next generation sequencing) potencijalno mogu otkriti uzrok svih nasljednih kardiomiopatija
Biopsija miokarda (3)	Rijetke kardiomiopatije mogu se etiološki razjasniti samo biopsijom miokarda, npr. mitohondriopatije koje zahvaćaju isključivo srce

Brojke u zagradama označavaju pripada li pretraga prvoj, drugoj ili trećoj skupini uobičajenog redoslijeda provođenja.

hu, proljev), a opisuje se i blaža dismorfija (25). Na bolest se zbog nespecifičnih simptoma ne misli dovoljno pa se dijagnoza obično postavi tek kad se razviju tzv. "specifični znakovi bolesti" (npr. angiokeratomi ili cornea verticillata), a ponekad ostane neprepoznata dok se

ne razviju kasne komplikacije. Najraniji znak bolesti srca u Fabryevoj bolesti je hipertrofija miokarda koja se može javiti u drugom desetljeću, no često ostane neprepoznata. Patomehanizam bolesti srca uz nakupljanje globotriaozilceramida uključuje aktivaciju signalnih putova što

rezultira hipertrofijom, fibrozom, nekrozom i apoptozom. Zbog toga se razvija progresivna hipertrofična kardiomiopatija s miokardijalnom fibrozom te sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom, a česte su i smetnje provođenja i valvularna bolest (26). Učinak enzimске nadomje-



Slika 1.

A) EKG zapis koji prikazuje gigantske QRS-potencijale; B) Hipertrofija miokarda prikazana ehosonografski; C) Kardiomegalija na rentgenogramu pluća u dojenčeta oboljelog od infantilnog oblika Pompeove bolesti.

sne terapije na srce je najpovoljniji ukoliko se terapija započne prije nastanka fibroze, a primarno se očituje u smanjenju mase miokarda i boljoj srčanoj funkciji (27). S obzirom da hipertrofična kardiomiopatija može biti jedina i izolirana manifestacija bolesti, preporučljivo je u takvih bolesnika izmjeriti aktivnost alfa-galaktozidaze A (moguće je mjerenje iz suhe kapi krvi) (28).

Danonova bolest je X-vezana bolest uzrokovana manjkom proteina LAMP2. Bolest nastaje zbog poremećene autofagije i nakupljanja intracitoplazmatskih vakuola kreatih glikogenom u kardiomiocitima i poprečno-prugastoj muskulaturi. Tipični trijas simptoma je mišićna slabost, kardiomiopatija i mentalna retardacija (29). Prvi simptomi se obično pojavljuju u dječaka u drugom desetljeću života, većina ih ima hipertrofičnu kardiomiopatiju, a $\frac{2}{3}$ sindrom preekscitacije. Uz to, mogu imati i pojasnu mišićnu slabost i intelektualne poteškoće. Srčana bolest je progresivna i ukoliko ostane neprepoznata većina bolesnika umire oko 20-te godine života (30). U žena bolest obično počinje kasnije, u 3. ili 4. desetljeću, a jednako su česte hipertrofična i dilatativna kardiomiopatija. Uz to, češće su aritmije, pa nerijetko neprepoznate bolesnice umiru od nagle srčane smrti (31). Na bolest treba pomišljati u svih bolesnika s navedenim trijasom simptoma, ali i u izoliranim kardiomiopatijama, pogotovo s obzirom na visok rizik od nagle srčane smrti. Putokaz k dijagnozi može biti i povišena aktivnost kreatin kinaze (obično 2-3 \times) ili patohistološki nalaz vakuolarne miopatije/kardiomiopatije.

Nasljedne hemokromatoze nastaju zbog prekomjerne apsorpcije željeza i

njegovog nakupljanja u organizmu te oksidativnog oštećenja stanica i raznih tkiva. Simptomi se u dječjoj dobi mogu očekivati u oboljelih od juvenilnih hemokromatoza, dok se prvi simptomi oboljelih od hemokromatoze zbog mutacija gena HFE javljaju tek u odrasloj dobi (32). Simptomi i znakovi hemokromatoza su kardiomiopatija, aritmije, bolest jetre (povišene aktivnosti aminotransferaza, hepatomegalija, ciroza), različite endokrinopatije (hipopituitarizam, šećerna bolest, hipoparatiroidizam, hipergonadotropni hipogonadizam), artritis i pojačana pigmentacija kože. Na dijagnozu uz gore navedene simptome upućuju povišena koncentracija feritina, visoka zasićenost transferina željezom, te dokaz pojačanog nakupljanja željeza u tkivima (magnetskom rezonancom ili mjerenjem koncentracije željeza u suhoj tvari jetre). Liječenje uključuje redovite flebotomije i uporabu kelatora željeza (33). Kardiomiopatija u hemokromatozama je dilatativna, a često joj prethode dijastolička disfunkcija i poremećaji provođenja (34).

Osim spomenutih glikogenoza (Pompeova i Danonova bolest), i neke druge *glikogenoze* mogu se očitovati kardiomiopatijom. Iako u glikogenozama tipa III, VI i IX najčešće u kliničkoj slici prevladavaju hepatomegalija i sklonost hipoglikemiji neki bolesnici imaju slabost skeletnih mišića, a neki kardiomiopatiju koja je načelno hipertrofična (5, 35). U pojedinih bolesnika ona može biti opasna po život. U novije vrijeme pokazuje se da ketogena dijeta, obično u kombinaciji s povećanim udjelom proteina, može preokrenuti progresivni tijek kardiomiopatije u bolesnika s glikogenozom tipa III (36). Kardiomiopatija se nalazi i u mišićnom obliku manjka glikogen sinte-

taze (37). U glikogenozama tipa IV najčešći klinički oblik obilježen je progresivnom cirozom jetre zbog abnormalne strukture glikogena. U nekih bolesnika prevladava miopatija, a neki imaju kardiomiopatiju. U hipertrofičnoj kardiomiopatiji s nakupljanjem glikogena zbog manjka AMP-om aktivirane protein kinaze (PRKAG2) česti su ventrikularne preekscitacije, supraventrikularne aritmije i srčani blokovi zbog kojih nerijetko treba već u dječjoj dobi ugradnja elektrostimulatora i, zbog opasnosti od nagle smrti, kardiovertera/defibrilatora (38).

Ostale nasljedne metaboličke bolesti

Iako *organske acidurije* najčešće nisu obilježene kardiomiopatijom ima i iznimaka. Na dulje staze, kardiomiopatija je razmjerno česta komplikacija u propionskoj i metilmalonskim acidemijama pa takvu djecu treba u tom smislu redovito kontrolirati. Malonsku aciduriju, često uz kardiomiopatiju, obilježavaju zaostajanje u razvoju, distonija, epilepsija, hipotonija, hepatomegalija i povraćanje. 3-metilglutakonična acidurija udružena je među ostalim s Barthovim sindromom, koji prema mjestu proteinskog poremećaja pripada mitohondriopatijama pa je tamo i spomenut. Kardiomiopatija se nalazi i u nekih rjeđih organskih acidurija. *Prirođeni poremećaji glikozilacije* nerijetko su obilježeni i kardiomiopatijom koja može biti dilatativna ili hipertrofična. Ova skupina bolesti najčešće zahvaća više organskih sustava pa na nju treba pomisliti upravo u takvom kliničkom kontekstu, pogotovo ako je zahvaćen i neurološki sustav. Standardna pretraga za dokazivanje ove skupine bolesti, izoelektrofokusanje signalotransferina može u prva tri mjeseca života zbog utjecaja majčinih proteina dati lažno normalne rezultate.

Obrada bolesnika u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku kardiomiopatiju

Anamneza. Metabolička obrada djeteta s nejasnom kardiomiopatijom treba započeti brižljivom anamnezom. Važno je pitati je li u obitelji bilo bolesnika s kardiomiopatijom, kad se ona pojavila, kakav je oblik i tijekom imala i iz tih po-

dataka probati prepoznati o kojem bi se obliku nasljeđivanja moglo raditi (autosomno dominantni, autosomno recesivni, X-vezani ili maternalni). Podatak o sindromu HELLP (od engl. hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) u majčinoj trudnoći sugerira poremećaj beta-oksidacije masnih kiselina dugih lanaca (manjak LCHAD). U svakog bolesnika s nejasnom kardiomiopatijom kardiološki pregled, elektrokardiogram i ultrazvučni pregled srca treba učiniti braći i sestrama i roditeljima, prema potrebi i drugim članovima porodice. Podatak o životnoj dobi početka bolesti ponekad omogućuje da se neke bolesti isključe iz diferencijalne dijagnoze ili da postanu vjerojatnije. Mitochondriopatije mogu početi npr. već intrauterino. Iako srčani mišić može biti zadebljan već pri rođenju klasična Pompeova bolest počinje klinički najčešće u dobi od 2 do 6 mjeseci. Simptomi i znakovi srčane bolesti u Fabryevoj bolesti pojavljuju se načelno tek u mladeži ili odraslih, a slično je i s hereditarnom hemokromatozom. Neke kardiomiopatije imaju trajno progresivni karakter, primjerice kod lizosomskih bolesti nakupljanja, a neke se pojavljuju i/ili pogoršavaju ovisno o metaboličkim krizama, primjerice kod poremećaja beta-oksidacije masnih kiselina (iako i tu ima iznimaka).

Fizikalni pregled. Pri pregledu bolesnika važno je procijeniti je li srce jedini zahvaćeni organ ili su zahvaćeni i drugi organi, što je slučaj u većine nasljednih metaboličkih bolesti koje se očituju kardiomiopatijom. Bolesnici s mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije mogu imati zahvaćen gotovo bilo koji drugi organ. Najčešće je riječ o skeletnim mišićima, s posljedičnom slabošću i nepodnošenjem napora, pa mozgu. Mišićna slabost, često u obliku hipotonije se može opaziti i u mnogih drugih bolesnika s kardiomiopatijom, redovito u bolesnika s Pompeovom bolešću, a vrlo često u drugim mišićnim glikogenozama i poremećajima beta-oksidacije. Lizosomske bolesti nakupljanja obilježavaju nerijetko grube crte lica, hepatosplenomegalija, makroglosija i/ili anomalije kostura. Glikogenozu tipa 3 također karakterizira hepatomegalija, a može biti zahvaćeno i srce. Fabryevu bolest, iako ne u svih bo-

lesnika, obilježavaju tipični angiokeratomi i promjene na očima. Djeca s Barthovim sindromom tipično su nižeg rasta s trokutastim lice i malom bradom, što se lakše opaža s porastom životne dobi.

Neki *pokazatelji stanja srca* također mogu biti korisni u otkrivanju uzroka bolesti. Aritmije, klinički i/ili u EKG-u, ne samo u terminalnim fazama kardiomiopatije, mogu se naći primjerice u mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije (npr. kod Kearns-Sayreovog sindroma), hipertrofičnoj kardiomiopatiji s nakupljanjem glikogena zbog manjka AMP-om aktivirane protein kinaze (PRKAG2), u poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina, u Danonovoj bolesti, Pompeovoj bolesti, manjku mišićne glikogen sintetaze, manjku trioza fosfat izomeraze, i drugima (5, 6, 38). U nekim od navedenih bolesti poremećaji ritma razvijaju se tek kasnije, a u nekim se vide u ranom tijeku bolesti. Za neke od ovih bolesti postoje i tipične promjene, primjerice kratak P-R interval s visokim QRS-kompleksima tipično je obilježje Pompeove bolesti, a sindrom WPW čest je u manjku AMP-om aktivirane protein kinaze i Danonovoj bolesti.

Ultrazvučni nalaz važan je smjerk pokazatelj prema kojim nasljednim metaboličkim bolestima usmjeriti obradu. U većine nasljednih metaboličkih bolesti obilježenih kardiomiopatijom, ona je hipertrofična. U nekih bolesnika inicijalno hipertrofična kardiomiopatija može prijeći u dilatativnu. U poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina najčešće je srčana stjenka zadebljana, a srčane šupljine proširene uz oslabljenu ežekcijsku frakciju. U poremećajima respiratornog lanca mogući su svi oblici. Ukoliko su promjene srčanog mišića nejednoliko raspoređene (engl. left ventricular non-compaction) od nasljednih metaboličkih bolesti treba razmotriti mitohondrijske poremećaje stvaranje energije i Barthov sindrom- X-vezanu bolest zbog manjka proteina tafazina. Mitohondrijske kardiomiopatije mogu se očitovati i osobitim histološkim nalazom, tzv. histiocitoidnom kardiomiopatijom (displazijom Purkinjeovih vlakana) (39). Aritmogene kardiomiopatije desnog ventrikula nemaju u podlozi nasljednu metaboličku bolest (već poremećaj nekog od strukturnih

proteina srca) pa ih u tom smislu ne treba obrađivati. Primarno restriktivne kardiomiopatije najčešće nisu uzrokovane nasljednim metaboličkim bolestima.

Procjenjujući anamnezu, klinički status, rezultate pretraga i tijekom bolesti ne smije se zaboraviti da skoro sve nasljedne metaboličke bolesti mogu imati blage, atipične i/ili kasne oblike, što može ometati prepoznavanje uzroka, a liječniku nalaže fleksibilnost u procjenama.

Najznačajnije *laboratorijske pretrage* korisne u otkrivanju nasljednih metaboličkih bolesti koje mogu uzrokovati kardiomiopatiju pokazuje Tablica 2. Pretrage su prikazane s objašnjenjem koju korist svaka od njih može donijeti i podijeljene u skupine prema redoslijedu izvođenja s obzirom na dostupnost, očekivano razdoblje do dobivanja rezultata, invazivnost i uznapredovalost dijagnostičkog postupka. Uobičajeno je započeti s pretragama prve skupine, pa prema potrebi krenuti na druge. Katkad je iz različitih razloga opravdan i drugačiji redoslijed. Primjerice, već pri sumnji na infantilni oblik Pompeove bolesti koji brzo progredira, treba što prije izmjeriti aktivnost alfa-glukozidaze jer uspjeh enzimskog nadomjesnog liječenja jako ovisi o uznapredovalosti bolesti.

Također je opravdano odustati od nekih pretraga iz prve skupine, ako je vidljivo da nisu indicirane, npr. mukopolisaharidi u urinu novorođenčeta s izoliranim kardiomiopatijom. Zato Tablicu 2 treba shvatiti samo orijentacijski. Ne treba zaboraviti da neke dijagnostički važne abnormalnosti nisu uvijek prisutne, a razloga ima više. U bolestima koje se očituju metaboličkim krizama, primjerice poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina najinformativniji su uzorci uzeti u krizama. Dobar odabir pretraga i njihov redoslijed, kao i interpretaciju nalaže najsvrhovitije je učiniti u dogovoru sa specijalistima koji se bave metaboličkim bolestima. Pri tome valja uzeti u obzir sve sastavnice anamneze, kliničke slike i tijeka bolesti. Osim pretraga navedenih u Tablici 2 od koristi mogu biti i brojne druge (biokemijske, elektrofiziološke, slikovne, ...) koje mogu poslužiti kako otkrivanju uzroka tako i procjeni zahvaćenosti i stupnja zahvaćenosti pojedinih

organa (npr. stanja srca, jetre, mozga, živaca ili mišića). Katkad postavljanju dijagnoze može pomoći terapijski pokušaj, primjerice selenom ili tiaminom u kardiomiopatijama nazvanim po njihovim nedostacima. Dijagnostička obrada bolesnika s nejasnom kardiomiopatijom donedavno nije mogla biti potpuna bez biopsije skeletnog mišića, a često i srčanog mišića. Mjerenja aktivnosti različitih enzima i genske analize uglavnom su služile za potvrdu dijagnoze.

Danas su suvremene metode metode genskog sekvencioniranja (engl. next generation sequencing, NGS) uvelike promijenile dijagnostički pristup pa je opravdano posegnuti za njima u svakog bolesnika s nejasnom kardiomiopatijom u kojeg nije moguće pretragama u Tablici 2 razmjerno brzo otkriti uzrok bolesti (vidi sljedeće potpoglavlje). Tako je u mnogih bolesnika u kojih je nekad dijagnostički proces trajao mjesecima ili i godinama, moguće puno brže postaviti etiološku dijagnozu sa svim njezinim prednostima (40).

Zadnjih godina povećava se broj nasljednih metaboličkih bolesti koje se otkrivaju ili se mogu otkriti novorođenačkim skriningom, pa i onih koje se mogu očitovati kardiomiopatijom. Među njima su neke organske acidurije, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, poremećaji prijenosa i ciklusa karnitina, neke lizosomske bolesti (Pompeova bolest, Fabryjeva bolest, neke mukopolisaharidoze). Spektar bolesti uključenih u novorođenački skrining vrlo je različit u različitim sredinama.

U bolesnika koji su umrli pod kliničkom slikom nejasne kardiomiopatije, ako ti uzorci nisu pohranjeni ranije, ne smije se zaboraviti uzeti uzorke za naknadnu analizu, čiji rezultat može koristiti drugim bolesnim članovima iste obitelji i/ili za utemeljeno genetsko informiranje. S tom namjenom treba pohraniti plazmu, krv u epruvetu s EDTA, urin, filtrir-papirić kao za novorođenački skrining, učiniti biopsiju kože za kulturu fibroblasta i obdukciju.

Vrijednost novih tehnika genskog sekvencioniranja u otkrivanju uzroka nasljednih kardiomiopatija

Primjena genskih analiza je zbog visoke cijene i ograničenih mogućnosti dostupnih tehnologija bila donedavno rijetkost u široj kliničkoj praksi (41). Uvođenje metoda sekvencioniranja nove generacije (eng. next generation sequencing) u kliničku praksu rezultiralo je naglim širenjem znanja o molekularnoj osnovi nasljednih kardiomiopatija i omogućilo razvoj novih dijagnostičkih pristupa za bolesnike i članove njihovih obitelji (42). Ova nam tehnologija omogućuje masivno paralelno sekvencioniranje ciljanih genskih panela, cijele kodirajuće sekvence genoma (egzoma) ili cijelog genoma u kratkom vremenu i uz dostupnu cijenu te sve češće u kliničkoj praksi zamjenjuje klasično Sangerovo sekvencioniranje (43). Ove metode otkrivaju promjene jednog nukleotida i malih delecija i insercija. Za otkrivanje većih genskih preuredbi potrebno je metodu NGS-a nadopuniti metodom MLPA (eng. multiplex ligation-dependant probe amplification) ili qPCR (eng. quantitative real-time polymerase chain reaction) što se u praksi vrlo često koristi (44).

Ovisno o kliničkoj slici i rezultatima slikovne i laboratorijske obrade o kojima je prethodno bilo riječi, bilo da bismo na molekularnoj osnovi analizom gena NGS-om potvrdili etiologiju nasljedne kardiomiopatije na koju sumnjamo ili ako tražimo uzrok bolesti, razlikuje se nekoliko pristupa. Ukoliko smo prethodnom obradom dovoljno suzili diferencijalnu dijagnozu nasljedne kardiomiopatije i bolest uvrstili u neku kliničku kategoriju (npr. nasljedne dilatativne ili hipertrofične kardiomiopatije, mitohondrijske kardiomiopatije ili lizosomske bolesti nakupljanja) može se odabrati neki od komercijalno dostupnih, specifičnih genskih panela, primjerice za dilatativne kardiomiopatije. U nekim situacijama potrebno je koristiti tzv. "pan-panele", koji većinom obuhvaćaju sve dobro poznate i definirane uzroke nasljednih kardiomiopatija (monogenske nesindromske, metaboličke i sindromske). I uz ovakav sveobuhvatan pristup, uzrok bolesti nekada ostaje nepoznat. Tada postoji mogućnost sekvencioniranja cijelog

egzoma ili genoma (eng. whole exome/genome sequencing, WES/WGS), metode koja se zbog pada cijene i dostupnosti centara u kojima se provodi sve češće koristi u definiranju uzroka nasljednih kardiomiopatija. Navedeni pristup doveo je do otkrića novih genskih uzroka kardiomiopatija, što otvara mogućnost razvoja novih terapijskih pristupa. S obzirom na varijabilnost kliničke slike mnogih nasljednih bolesti, korištenjem proširenih genskih panela otkrivaju se blaže kliničke slike ranije dobro definiranih bolesti. Primjer je uvrštenje gena GLA čije mutacije uzrokuju Fabryjevu bolest u panelu gena za nesindromsku hipertrofičnu kardiomiopatiju. Na taj način otkriven je značajan broj bolesnika koji nemaju klasične karakteristike Fabryjeve bolesti, već izoliranu kardiomiopatiju. Ovim pristupom možemo u nekih bolesnika značajno skratiti "dijagnostičku odiseju", utjecati na liječenje bolesti i provesti genetičko savjetovanje obitelji.

U indiciranim slučajevima analiza genskog panela NGS-om može dijete poštediti invazivnih pretraga (npr. biopsije mišića) (45). Iako su nove metode genskog sekvencioniranja postale dostupne u kliničkoj praksi, ne bi se trebale nekritično koristiti. Detaljna anamneza i klinički pregled bolesnika te ciljana laboratorijska i slikovna obrada i dalje su temelj dijagnostičkog pristupa bolesniku s nasljednom kardiomiopatijom. Niti jedan dijagnostički algoritam ne može zamijeniti individualizirani pristup bolesniku.

Metode sekvencioniranja nove generacije treba razmotriti kao idući dijagnostički korak ukoliko nismo prethodnim temeljitim pristupom uspjeli postaviti dijagnozu, ako smatramo da ćemo tako skratiti vrijeme do postavljanja točne dijagnoze, bolesnika poštediti invazivnih dijagnostičkih pretraga i nerijetko uštedjeti novac (46).

Treba imati na umu da se genetičko testiranje ne treba provoditi bez genetičkog savjetovanja, da je testiranje ponekad potrebno ponuditi i članovima obitelji pod rizikom (roditelji, djeca, braća i sestre) pa i provesti ga NGS-om u uzorcima djece umrle pod nejasnim okolnostima (47).

U Hrvatskoj su metode sekvenciranja nove generacije još uvijek teško dostupne velikoj većini bolesnika kod kojih se sumnja na nasljednu kardiomiopatiju. U nas postoje tehnologije za provođenje NGS-a u kliničkoj praksi, ali je potrebno uložiti dodatan trud stručnjaka koji se bave ovim bolestima i novac iz sustava kako bi se trenutna situacija promijenila i ova iznimno moćna dijagnostička metoda približila bolesnicima s nasljednim bolestima, uključujući i onima s nasljednim kardiomiopatijama.

Skraćenice:

ATP - adenzin trifosfat
 RNA - ribonukleinska kiselina
 DNA - deoksiribonukleinska kiselina
 mtDNA - mitohondrijska DNA
 CRIM - eng. cross reactive immunological material
 WPW - sindrom - sindrom Wolff-Parkinson-White
 AMP - adenzin monofosfat
 PRKAG2 - AMP-om aktivirana protein kinaza
 HELLP - eng. hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
 NGS - eng. next generation sequencing
 MLPA - eng. multiplex ligation-dependant probe amplification
 qPCR - eng. quantitative real-time polymerase chain reaction
 WES - eng. whole exome sequencing
 WGS - eng. whole genome sequencing

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Cox GF. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15-25.

2. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, i sur. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012; 18: 396-403.
3. Byers SL, Ficicioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 6: 1149-55.
4. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, i sur. *Pedijatrija*. Školska knjiga. Zagreb, 2016; 127-92.
5. Blau N, Duran M, Gibson M, Dionisi-Vici C, ur. *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases*. Springer-Verlag, Berlin, 2014.
6. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, ur. *Inborn metabolic diseases*. Diagnosis and treatment. 5. izd. Springer, Berlin, 2012.
7. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. *Inherited metabolic diseases*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
8. Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders - past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1659: 115-20.
9. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2016; 3: 25.
10. Viscomi C, Bottani E, Zeviani M. Emerging concepts in the therapy of mitochondrial disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1847: 544-57.
11. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1793: 684-96.
12. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. U: Scriver CR, Beaudet AL i sur. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001; 3421-52.
13. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, i sur. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011; 34: 1183-97.
14. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young*. 2010; 20: 254-61.
15. Ribeiro EM, Brusius-Facchin AC, Leistner-Segal S, da Silva CA, Schwartz IV. Cardiac disease as the presenting feature of mucopolysaccharidosis type IIIA: A case report. *Mol Genet Metab Rep*. 2014; 1: 422-4.
16. Brands MG, Frohn-Mulder IM, Hagemans MLC, i sur. Mucopolysaccharidosis: Cardiological features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inher Metab Dis*. 2013; 36: 227-34.
17. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Lysosomal Storage Disease 2: Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342-53.
18. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 177.
19. van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, i sur. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112: 332-40.
20. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, i sur. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68: 99-109.
21. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, i sur. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 26-33.
22. van der Beek NA, Hagemans MLC, Reuser AJJ, i sur. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 113-7.
23. Chan J, Desai AK, Kazi ZB i sur. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2016 , in press DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.4>.
24. Mehta A, Ricci R, Widmer U, i sur. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 236-42.
25. Schiffmann R, Ries M. Fabry disease: a disorder of childhood onset. *Pediatr Neurol*. 2016; 64: 10-20.
26. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007; 93: 528-35.
27. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29: 195-204.
28. Sachdev B, Elliott PM. Isolated cardiac manifestations in Fabry disease: the UK experience. *Acta Paediatr Suppl*. 2002; 91: 28-30.
29. Di Mauro S, Tanji K, Hirano M. LAMP-2 deficiency (Danon disease) *Acta Myol*. 2007; 26: 79-82.
30. Boucek D, Jirikovic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011; 13: 563-8.
31. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet*. 2012; 57: 407-10.
32. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, i sur. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol*. 2002; 117: 973-9.
33. Franchini M. Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *American Journal of Hematology* 2006; 81: 202-9.

34. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014; 22: 56-68.
35. Roscher A, Patel J, Hewson S, i sur. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 171-6.
36. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, i sur. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res* 2011;70:638-41.
37. Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, i sur. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1507-14.
38. Buwinkel B, Scott JW, Bühner C. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet*. 2005; 76: 1034-49.
39. Finsterer J. Histiocytoid cardiomyopathy: a mitochondrial disorder. *Clin Cardiol* 2008; 31: 225-710.
40. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn*. 2013; 15: 158-70.
41. Monserrat L, Ortiz-Genga M, Lesende I i sur. Genetics of cardiomyopathies: novel perspectives with next generation sequencing. *Curr Pharm Des*. 2015; 21: 418-30.
42. Sturm AC, Hershberger RE. Genetic testing in cardiovascular medicine: current perspective and future horizons. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28: 317-25.
43. Norton N, Duanxiang L, Hershberger RE. Next-generation sequencing to identify genetic causes of cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol*. 2012; 27: 214-20.
44. Ceyhan-Birsoy O, Pugh TJ, Bowser MJ i sur. Next generation sequencing-based copy number analysis reveals low prevalence of deletions and duplications in 46 genes associated with genetic cardiomyopathies. *Mol Genet Genomic Med*. 2015; 4: 143-51.
45. Wicks EC, Elliott PM. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz*. 2012; 37: 598-611.
46. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR i sur. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med*. 2015; 17: 444-51.
47. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, i sur. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet*. 2017 Jan 11. doi: 10.1038/ejhg. 2016; 199.
48. Barić I. Metabolička obradba djece s primarnim kardiomiopatijama. U: Malčić I, i sur. Pedijatrijska kardiologija-odabrana poglavlja 3. dio. Medicinska naklada, Zagreb, 2008; 103-8.

Summary

CARDIOMYOPATHIES CAUSED BY INHERITED METABOLIC DISEASES - OLD AND NEW CHALLENGES

I. Barić, D. Petković Ramadža, T. Žigman

Inherited metabolic diseases are the underlying cause of cardiomyopathies in a significant number of patients. Their early recognition is important because many cardiomyopathies caused by inherited metabolic diseases are potentially treatable. The aim of this review is to suggest the approach to cardiomyopathies in children that would enable their better detection and treatment. Disorders of fatty acid oxidation, carnitine transport and shuttle, mitochondrial energy production and storage diseases are described in more details. The techniques of next generation sequencing that are nowadays increasingly used are additionally described. They can significantly shorten time to diagnosis and spare the patient from invasive diagnostic procedures. The next generation sequencing methods are still not routinely available in Croatia, but further effort is needed in order to start using them in daily practice for the patients' benefit.

Descriptors: CARDIOMYOPATHY, INHERITED METABOLIC DISEASES, NEXT GENERATION SEQUENCING

Primljeno/Received: 01. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 31. 3. 2017.