

Rhabdomyolysis – Mikor vessük fel metabolikus myopathia lehetőségét?

Esetismertetés és diagnosztikus algoritmus

Sebők Ágnes dr.¹ ■ Pál Endre dr.¹ ■ Molnár Gergő Attila dr.²
 Wittmann István dr.² ■ Berenténé Bene Judit dr.³ ■ Melegh Béla dr.³
 Komoly Sámuel dr.¹ ■ Hidvégi Tibor dr.⁴ ■ Balogh Lídia dr.⁵
 Szabó Attila dr.^{5,6} ■ Zsidegh Petra dr.⁵

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Neurológiai Klinika,
²II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, ³Orvosi Genetikai Intézet, Pécs
⁴Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest
⁶MTA–SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

Rekurráló rhabdomyolysis miatt kezelt 46 éves nő esetét ismertetjük. Betegünknel a metabolikus myopathia háttérében a zsírsav-oxidáció veleszületett zavarát, hosszú szénláncú acil-koenzim A-dehidrogenáz-hiányt diagnosztizáltunk, miután kóros acil-karnitin- és vizeletszervessav-profil, valamint alacsony residuális enzimaktivitást detektáltunk, végül genetikai vizsgálattal patogén eltérést igazoltunk. A dietoterápia bevezetése után sem kórházi kezelést igénylő metabolikus krízis nem fordult elő, sem myopathia nem alakult ki. Az eset kapcsán áttekintjük a rhabdomyolysis és a terhelés utáni izompanaszok differenciáldiagnosztikáját, különös tekintettel a metabolikus myopathiákra. Kiemeljük a zsírsav-oxidációs zavarok jellegzetességeit, illetve a hosszú szénláncú zsírsav-oxidációs zavarok akut ellátásának és gondozásának alapelveit. A metabolikus myopathiák csoportjába tartozó betegségek jól kezelhetők, és a betegek számára megfelelő életminőséget biztosíthatunk, azonban az elsősorban zsírsav-oxidációs zavarokra jellemző, gyorsan kialakuló metabolikus krízis súlyos, akár halálos kimenetelű is lehet. Több, ebbe a csoportba tartozó betegség szerepel az újszülöttkorban szűrt anyagcsere-betegségek között, azonban esetünk ismertetésével is szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy egyes esetekben az első tünetek csak felnőttkorban jelentkeznek. Ismétlődő rhabdomyolysis esetén bármely korú betegnél fel kell vetni az öröklődő anyagcserezavar lehetőségét.

Orv Hetil. 2017; 158(47): 1873–1882.

Kulcsszavak: rhabdomyolysis, zsírsav-oxidációs zavar, VLCAD-deficientia, izomanyagcsere

Rhabdomyolysis – may it be a metabolic myopathy?

Case report and diagnostic algorithm

We report the case of a 46-year-old female patient with recurrent rhabdomyolysis. In the background of her metabolic myopathy an inherited metabolic disorder of the fatty acid oxidation, very long-chain acyl-coenzyme A-dehydrogenase deficiency was diagnosed. The diagnosis was based on abnormal acyl-carnitine- and urine organic-acid profile in addition to low residual enzyme activity, and was confirmed by genetic testing. After introduction of dietotherapy metabolic crisis necessitating hospital admission has not occurred neither have fixed myopathic changes developed.

We present here the differential diagnosis of rhabdomyolysis and exertional muscle complaints, with the metabolic myopathies in focus. The main features of fatty acid oxidation disorders are highlighted, acute and chronic managements of very long-chain acyl-coenzyme A-dehydrogenase deficiency are discussed.

Metabolic myopathies respond well to treatment, so good quality of life can be achieved. However, especially in fatty acid oxidation disorders, a metabolic crisis may develop quickly and can be fatal, albeit rarely. Some of these disorders can be identified by newborn screening, but occasionally the symptoms may manifest only in adulthood.

With the presentation of this case we would like to point out that in the differential diagnosis of recurrent rhabdomyolysis inherited metabolic disorders should be considered regardless of the patient's age.

Keywords: rhabdomyolysis, fatty acid oxidation defects, VLCAD deficiency, muscle metabolism

Sebők Á, Pál E, Molnár GA, Wittmann I, Berenténé Bene J, Melegh B, Komoly S, Hidvégi T, Balogh L, Szabó A, Zsidedh P. [Rhabdomyolysis – may it be a metabolic myopathy? Case report and diagnostic algorithm]. *Orv Hetil.* 2017; 158(46): 1873–1882.

(Beérkezett: 2017. augusztus 31.; elfogadva: 2017. szeptember 26.)

Rövidítések

ATP = adenzin-trifoszfát; CACT = (carnitine-acylcarnitine translocase) karnitin-acil-karnitin-transzlokáz; CK = (creatine kinase) kreatinkináz; CoA = koenzim A; CPT = (carnitine palmitoyl transferase) karnitin-palmitoil-transzferáz; EMG = elektromiográfia; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GSD = (glycogen storage disease) glikogéntárolási betegség; LCHAD = (long chain acyl-CoA dehydrogenase) hosszú szénláncú hidroxil-acil-CoA-dehidrogenáz; LCT = (long chain triglycerides) hosszú szénláncú zsírsavak; LDH = laktátdehidrogenáz; LGMD = (limb girdle muscular dystrophy) végtagövi izomdystrophia; MCAD = (medium chain acyl-CoA dehydrogenase) közepes szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz; MCT = (medium chain triglyceride) közepes szénláncú zsírsav; MELAS = (mitochondrial encephalomyopathy lactar acidosis stroke) mitochondriális encephalopathia, laktatacidózis és stroke; MERFF = (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) myoclonosus epilepszia töredezett vörös rostokkal; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) Mendeli Öröklődés Emberben Adatbázis; SCAD = (short chain acyl-coA dehydrogenase) rövid szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz; TSH = thyreoidea (pajzsmirigy)stimuláló hormon; VLCAD = (very long chain acyl-CoA dehydrogenase) hosszú szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz; VLCADD = (very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency) hosszú szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány; WES = (whole exome sequencing) teljes-exom-szekvenálás

Irodalmi adatok alapján a rhabdomyolysis hátterében az esetek mintegy háromnegyedében lehet exogén faktort azonosítani [1]. Bár a maradék 25% okaként csak kisebb részben áll öröklődő betegség, jellemzően metabolikus myopathia, ritkábban izomdystrophia, fontos lenne ezeket az eseteket azonosítani, ilyenkor ugyanis a rhabdomyolysis ismétlődésére kell számítani. Az alapvető diagnosztika jól hozzáférhető, és költsége sem kiugró, azonban a mintákat célszerű az akut krízis alatt levenni. A metabolikus myopathiák, elsősorban a zsírsav-oxidációs zavarok többségében megfelelő kezelési lehetőség – elsősorban dietoterápia – áll rendelkezésünkre, amellyel a betegek számára jó életminőséget biztosíthatunk, a metabolikus krízis és a további szervkárosodás pedig elkerülhető.

A metabolikus myopathiák hátterében öröklött genetikai defektus áll, a residualis enzimaktivitás változó, nul-

lától normálértékig terjedhet [2]. Hiányzó vagy nagyon alacsony enzimaktivitás esetén a tünetek már újszülött- vagy csecsemőkorban megjelennek, míg magasabb enzimaktivitás esetén az első manifesztáció serdülőkorban, felnőtt- vagy időskorban észlelhető. A korai és késői kezdetű formák megjelenése igen eltérő lehet, felnőttkorban leggyakrabban az izompanaszok állnak előtérben [2].

A zsírsav-oxidációs zavarokat 2007 vége óta Magyarországon is szűrjük az újszülötteknél. Az érintett újszülöttek a diagnózis felállításakor általában tünetmentesek, és korai preventív lépésekkel az akut klinikai katasztrófa megelőzhető. A korábban születetteknél ilyen szűrés nem volt, valamint a magasabb residualis enzimaktivitással rendelkező betegek esetében is lehet negatív az újszülöttkori teszt.

A felnőttek ellátását végző, sürgősségi, belgyógyász és neurológus szakembereknek is fontos lenne ismerni ezeket a kórképeket, hogy metabolikus myopathia gyanújának felmerülése esetén még a krízis során levegyék a megfelelő vér- és vizeletmintákat, hogy elkezdődhessen a specifikus terápia, és szükség esetén a beteget megfelelő centrumba irányíthassák.

Esetismertetés

A 46 éves nőbeteg korábbi anamnézisében krónikus betegség nem szerepel, gyógyszeres rendszeresen nem szed.

Először 2014 szeptemberében alakultak ki akutan izompanaszai: elsősorban a váll- és medenceöv izmait érintő fájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség és sötét színű vizelet. Laboratóriumi értékek: CK 47,955 U/l (normális tartomány <190), GOT 2,505 U/l (normális tartomány <44), GPT 932 U/l (normális tartomány <50), LDH: 6,433 U/l (normális tartomány 240–480); a szérumbilirubin és a GGT normális tartományban volt. Emellett microcytaer hypochrom anaemiája volt, amelyet transzfúzióval, vitamin- és vaspótlással kezeltek, vérszám nem igazolódott. Ekkor még nem vizsgálták a beteget izomérítettség irányában. Két héttel később a CK, a GOT és a GPT normalizálódott. Időszakos kontrollvizsgálatok során eltérést nem tapasztaltak.

Egy évvel később, 2015 augusztusában jelentkeztek újból hasonló, akut panaszok. Ekkor laborértékeiben a

CK 35,600 U/l, a CRP 17 ng/ml volt, a TSH euthyresist mutatott, az immunszerológia autoimmun myositisre nem utalt, az EMG enyhe myopathiát jelzett. Panaszai néhány nap alatt elmúltak, laborértékei néhány hét alatt rendeződtek.

A harmadik akut esemény két hónappal később következett be, amely a fentiekhez hasonlóan zajlott (felvételi CK: 32,000 U/l). A megismételt EMG ismét enyhe myopathiát jelzett. Az izombiopszia neuromuscularis betegségekre nem utalt, csupán mérsékelt rostátmérő-változást és kötőszöveti szaporulatot mutatott. Glikogénfelszaporodást nem találtunk, a foszforiláz- és myoadenilátenzim-aktivitás normális volt. Fokozott lipidtárolást sem detektáltunk. Mitochondriális eltérés, töredezett vörös rost nem volt. A laborértékek ismételen gyorsan normalizálódtak. A beteg izomstátuszában sem generalizáltan, sem lokálisan nem volt izomhypotrophia, gyengeség.

Az anamnézist részletesen felvéve, a három alkalommal visszatérő rhabdomyolysist megelőzően egyértelmű provokáló faktort azonosítani nem tudtunk. Exogén okok kizárhatóak voltak, a beteg nem végzett fokozott izommunkával járó tevékenységet, nem volt változás a diétájában, de mindegyik alkalommal felmerült megelőző enyhe infekció és emocionális stressz lehetséges szerepe. Az első rosszullétet megelőző időszakból semmilyen izompanaszra nem derült fény. Bár betegünk aktívan soha nem sportolt, az iskolai testnevelési órákon teljesítménye átlagos volt. Családi anamnézise is negatív volt mind izompanaszra, mind akut metabolikus betegségekre.

A fentiek alapján az ismétlődő rhabdomyolysis hátterében a kivizsgálás sem izomdystrophiát, sem myositist nem valószínűsített. Az izom szövettani vizsgálata nem támogatta sem mitochondriális betegség lehetőségét, sem glikogénanyagcsere-zavar meglétét. Ezért a metabolikus myopathiák harmadik nagy csoportja, a zsírsavoxidációs zavarok irányában indultunk el. A szűrőpapírra (úgynevezett Guthrie-kártya) kicseppentett vér tömegspektrometriás vizsgálatával kóros acil-karnitin-profil kaptunk, ahol a hosszú szénláncot (C14 és C14:1) tartalmazó karnitinezterek mennyisége kórosan emelkedett volt. Ez az eredmény a hosszú szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz enzim (VLCAD) csökkent működésére utalt (VLCAD-deficientia [VLCADD, OMIM: 201475]). A vizelet szervessav-profilja, majd az enzimaktivitás direkt vizsgálata, ahol alacsony residuális aktivitás mutatkozott, az eredményt alátámasztotta. Az *ACADVL* génben két heterozigóta mutációt azonosítottunk: a c.773T>C (ENST00000356839), p.Ile258Thr misszensz és a c.1357C>T, p.Arg453* nonszensz mutációt. A nonszensz mutáció ismert [3], patogenitása a kódolt fehérje csonkolása miatt egyértelmű. A c.773T>C mutáció egy evolúciósan konzervált izoleucint érint, aminek treoninra való cseréje a predikciós programok (polyphen-2 – score: 0,977, SIFT, Mutation Taster) szerint patogén. Más családtag DNS-mintá-

ja nem állt rendelkezésre a mutációk transzhelyzetének igazolásához, de a fenti ismert patogén mutáció korábban nem öröklődött *cisz*-helyzetben az említett miszenszensz variánssal, így *transz*-helyzetük valószínű [3].

A beteget megtanítottuk a számára megfelelő diétára és az ideális életmódra. A diéta szigorú betartása a VLCADD-kezelés alapja. Ennek lényege a hosszú szénláncú zsírsavak (LCT) fogyasztásának megszorítása, a közepes szénláncú zsírsavak (MCT) fokozott bevitel, és kellő gyakoriságú energiabevitel biztosítása. Az életmódbeli tanácsok közül kiemelendő a hosszas éhezés kerülése, a rendszeres testmozgás, valamint a hosszabb, alacsony intenzitású mozgás előtt megfelelő energiaforrás bevitel. Fontos részét képezte a betegoktatásnak a sürgősségi protokoll elsajátítása is, amely a legenyhébb, rhabdomyolysisre utaló panaszok észlelése esetén szükséges eljárást (bő folyadékfogyasztás és azonnali szénhidrátbevitel), az esetleges sürgősségi osztályos felvétel esetén javasolt teendőket, és az ezen ritka betegség ellátásában gyakorlott metabolikus specialista elérhetőségét tartalmazta írásos formában.

Bár újabb kórházi kezelést igénylő metabolikus krízis a terápia bevezetése óta nem fordult elő, és tartós izomkárosodás, izomgyengeség sem alakult ki, enyhébb, rhabdomyolysisre utaló panaszokkal járó epizódok alkalmanként mutatkoztak. Emiatt a diéta finomítása mellett speciális, közepes hosszúságú zsírsavakat (MCT) tartalmazó készítmény rendszeres fogyasztását is javasoltuk.

Rhabdomyolysis

A rhabdomyolysis valódi gyakoriságát nem ismerjük, valószínűleg sok enyhe esetet nem ismerünk fel. (A legtöbbet idézett adat szerint az Amerikai Egyesült Államokban 1995-ben 26 ezer beteget bocsátottak el a kórházból rhabdomyolysis diagnózisával, ez alapján az incidencia mintegy 10/100 000 [4].)

A rhabdomyolysis klasszikus tüneti triádja jól ismert: myalgia, néhány óra, esetleg néhány nap alatt kialakuló, gyakrabban főként a proximális izmokat érintő izomgyengeség és az izomsejtek szétesésével a véráramba, majd filtrációval a vizeletbe kerülő myoglobinnal a pigmenturia (sötét, kólaszínű vizelet). Ez klasszikus formájában csak a betegek mintegy 10%-ánál jelentkezik, és a felnőtt betegek fele nem említi izomfájdalmat. A fenti izompanaszokat olykor (8–15%) még az izmok megduzzadása is kíséri [5, 6].

A rhabdomyolysis laboratóriumi diagnózisának alapja a szérum-kreatinkináz (CK) markáns (legalább tízszeres) emelkedésének kimutatása. Egyszeri izomsérülés (például túlzásba vitt edzés, epilepsziás roham) után a CK rutinmódszerekkel kimutathatóan 2–12 óra múlva emelkedik meg, a harmadik–ötödik napon éri el a csúcspontot, és a 6–14. napon belül normalizálódik. A sérült izomsejtekből GOT, GPT és LDH is kerül a véráramba, a CK-hoz hasonló (a GOT esetében kissé elnyújtottabb, míg az LDH esetében rapidabb) kinetikával. A GOT/GPT

arány 1 feletti az első héten, azonban a GPT hosszabb fél életidejének köszönhetően a sérülés utáni második-harmadik héten 1 alatti is lehet [7].

A CK vizsgálata nem szerepel a legalapvetőbb sürgősségi rutin-laborvizsgálatok között, de a magas GOT/GPT érték háttérben izomsérülés lehetőségét is fel kell vetni, ha a betegnek van izompanasza, vagy az anamnézis felveti izomsérülést okozó noxa lehetőségét. A CK a kisebb izomzúzódás, izomláz esetén is több ezres-tízezres értéket érhet el. Mivel egyszeri izomsérülés esetén a CK egy-két hét alatt normalizálódik, a rutinlaborban észlelt, kisebb CK-emelkedés kontrolljára ennyi idő után érdemes sort keríteni [7].

A myoglobin fél életideje mindössze kettő-négy óra (míg a CK-é 1,5 nap), az egyszeri izomsérülés során felszabadult izomfehérje nagyjából 24 óra alatt ürül ki teljesen a szervezetből. Látható myoglobinuria csak magas, 100 mg/dl feletti vizeletmyoglobin-koncentráció felett fordul elő, így gyakran már nem észlelhető, amikor a beteg a rhabdomyolysis után orvosi segítséget kér [1, 4, 7]. A betegtől céltartan érdemes rákérdezni a sötét vizeletre, mert ez az átmeneti jelenség könnyen elkerülheti a figyelmet.

A rhabdomyolysis legrettegettebb szövődménye az akut veseelégtelenség, amelynek gyakoriságát a különböző vizsgálatok mind gyermekpopuláció, mind felnőttek esetében 5–50% között adják meg [1]. Bár a veseelégtelenség előfordulása gyakoribb magasabb CK-érték és más betegségek egyidejű jelenléte esetén, még extrém magas (több százezres) CK-érték esetén is kivédhető céltartó kezeléssel, amelynek alapja a megfelelő hidráltóság biztosítása.

Néhány ezer, sürgősségi felvételt igénylő, illetve kórházból ilyen diagnózissal elbocsátott beteg esetének elemzése alapján a rhabdomyolysis háttérben 75%-ban lehetett szerzett okot, környezeti faktor(oka)t azonosítani, jellemzően több tényező együttes hatását. Kiemelkedően gyakori (30–80%) az alkohol és illegális drogok szerepe, akár mint egyedüli, akár mint súlyosbító faktor. Gyógyszermellékhatás az esetek 10%-ában játszhatott szerepet, számos különböző hatástani csoportba tartozó szer szerepét lehetett feltételezni [1]. Kiemelendő, hogy a sztatinek esetében az akut rhabdomyolysis extrém ritka (0,4 eset/10 000 beteg/év) [7, 8], illetve 1,6/100 000 [9, 10]. Traumát, epilepsziás rohamot, lokális vagy generalizált ischaemiás izomkárosodást, illetve infekciót néhány százalékos gyakorisággal azonosítottak. A hirtelen nagy terheléssel járó izommunka, a statisztikák szerint, viszonylag ritkán vezet rhabdomyolysishez (egy retrospektív tanulmány évente 22,2 rhabdomyolysisesetet talált 100 000, alapkiképzésen részt vevő katona között az Amerikai Egyesült Államokban) [7]. A klinikai gyakorlatban azonban viszonylag gyakran találkozhatunk hirtelen nagy intenzitással sportolni kezdő (például spinning) fiatal felnőtt rhabdomyolysisével [11–14].

Gyermekek esetében a vírusos myositis és a metabolikus betegség a leggyakoribb ok (38% és 30%), míg derma-

tomyositis, gyógyszerek (propofol, antipszichotikumok), mérgezés, súlyos hypokalaemia és trauma egyenként 1–5%-ban áll a háttérben [1].

Akut izomtünetekben szegény „*hyper-CK-aemia*” esetekben autoimmun myositisre, izomdystrophiákra és endokrin betegségekre is gondolni kell.

Ha nem találunk egyértelmű külső okot a rhabdomyolysis háttérben, az öröklött betegség lehetőségét is fel kell vetnünk – bármely életkorban, azaz gyermekek, fiatal felnőttek és középkorúak esetében is.

Mindenképpen mérlegelnünk kell veleszületett anyagcserezavar vagy hereditaer myopathia lehetőségét, ha a rhabdomyolysis ismétlődik. Az első eset után is felvetendő metabolikus betegség gyanúja, ha a beteg korábbi izomfájdalmakról, izomgörcsökről, időszakos sötét vizeletről, terhelési intoleranciáról, korai elfáradásról számol be. További gyanújel a többi családtagnál előforduló izompanasz, esetleg korai, megmagyarázhatatlan halálos eset a családban [1]. Ez utóbbi nem diagnosztizált metabolikus krízis lehetőségére figyelmeztet. Ugyanakkor a sérülés mértékéhez képest extrém (több százezres) CK-érték önmagában nem jelez a háttérben megbúvó metabolikus myopathiát.

Ha a rhabdomyolysis háttérben álló alapvető exogén okokat ki is zártuk, a metabolikus myopathiák esetében provokáló faktor ilyenkor is azonosítható lehet. Érdemes rákérdeznünk a hosszabb koplalás, egyszerű lázas betegség, hideghatás, emocionális stressz lehetőségére. Ha a panaszok összefüggésben állnak a fizikai aktivitással, akkor célszerű tisztázni, hogy hosszabb, de alacsony intenzitású izommunka (például kirándulás) vagy rövid (5–30 percig tartó), de intenzív terhelés áll-e a háttérben. Ez segít a metabolikus myopathiák egyes csoportjainak elkülönítésében. Az előbbi a zsírsavanyagcsere zavaraira, míg az utóbbi a glikogénmetabolizmus zavaraira utalhat [15].

A rhabdomyolysis genetikai okai – metabolikus myopathiák

A rhabdomyolysis okaként szóba jövő öröklődő betegségek leggyakrabban a metabolikus myopathiák, ritkábban a rögzült gyengeséggel járó strukturális myopathiák. A metabolikus myopathiák három nagy alcsoportját a glikogénmetabolizmus zavarai, a zsírsav-oxidáció zavarai és a mitochondriális izombetegségek képezik. A metabolikus myopathiák esetében alapvetően a vázizomzat energiatermelő mechanizmusai károsodnak. Az izomsejtekben termelődő ATP fő forrása a glükóz és a szabad zsírsavak, amelyekből az ATP-molekulák többsége mitochondriumokban, a légzési láncon végbemenő oxidatív foszforiláció során termelődik, oxigén jelenlétében [15].

Az izomokban a fizikai aktivitás intenzitása és időtartama határozza meg az energiaforrás felhasználását. Nyugalomban vagy alacsony intenzitású terhelés („zsírégérés”) esetén az izom energiaigényét nagyrészt a zsírsavak oxidációja fedezi. Szubmaximális intenzitású, illetve ma-

ximális nagy intenzitású aktivitás esetén az izom fő energiaforrása az izomglikogén-raktárból (glikogenolízis) és a vérből származó glükóz. Körülbelül 90 perc közepes intenzitású terhelésnél (a maximális O_2 -felvétel, azaz a VO_{2max} 60–80%-ánál) a hepaticus és izomglikogén-raktárak is kiürülnek, és a glükóz helyett a lipidkatabolizmus kerül előtérbe. Hosszabb idővel az utolsó étkezés után vagy éhezés esetén is a szabad zsírsavak égetésével jut energiához az izomszövet (1. táblázat) [15, 16].

Ennek megfelelően, a glikogénlebontás zavarai esetében a terheléssel összefüggő panaszok jellemzően rövid, nagy intenzitású izommunka, intenzív, maximális erőki-fejtést igénylő tevékenység (rövidtávúfutás) és izometriás izomkontrakció (például súlyemelés), azaz alapvetően anaerob tevékenység esetében jelennek meg, már néhány perccel az izommunka kezdete után.

Ezzel ellentétben, a zsírsav-oxidáció zavarai hosszabb – 45 perctől több óráig tartó –, alacsony intenzitású, aerob terhelés (például kirándulás) után okoznak panaszt, míg az izometriás izomkontrakció nem provokál tüneteket. Hosszabb energiabevitel nélküli periódus (akár néhány óras-napos éhezés) esetében is megjelenhetnek a zsírsav-oxidáció zavarainak tünetei, hiszen a fő energiaforrás ebben az esetben is a szabad zsírsav lenne, aminek a lebontása az enzimblokk miatt nem tud végbemenni [17].

A mitochondriális izombetegségeket, ahol a károsodás az oxidatív foszforiláció lépéseit érinti, rövid terhelés után jelentkező diszproporcionális kifáradás jellemzi. Jellegzetes az izommunka után a vérben a laktátszint megemelkedése.

A metabolikus myopathiák jó részében (50–60%) nem alakul ki rögzült izomkárosodás, izomgyengeség. Így a terhelés nélküli vagy a krízisállapotok közti időszakban normális CK-érték és metabolikus profil (például acilkarnitin-szintek) mérhető, az izombiopszia sem mutat eltérést. Ugyanakkor egyes izomdystrophiák (például Duchenne, Becker, LGMD2I, LGMD2F) esetében, ahol jellemzően rögzült izomtünetek észlelhetőek, gyakori a rhabdomyolysis, ami akár az első manifesztáció is lehet ezekben a strukturális izombetegségeken [18].

1. táblázat | Az izomszövet által felhasznált energiaforrások a terhelés függvényében

A terhelés típusa	Fő energiaforrás
Nyugalomban vagy hosszabb idővel az utolsó étkezés után	Szabad zsírsavak
Alacsony intenzitású terhelés	Kezdetben: glükóz és szabad zsírsavak egyaránt Körülbelül négy óra után: már szabad zsírsav a fő energiaforrás
Nagy intenzitású terhelés (beleértve az izometriás izomkontrakciót)	Glükóz (glikogenolízis és anaerob glikolízis)

A glikogénmetabolizmus zavarai

A glikogén lebontásában és a glükóz felhasználásában számos enzim szerepe ismert, de csak tíz-egynéhánnyal kapcsolatban írtak le specifikus, enzimzavarhoz kötődő humán betegséget, és ezek többségében is csak néhány tíz, néhány száz beteg ismertetése szerepel az irodalomban. Kivételt képez a McArdle-betegség (GSD V) 1/100 000-es prevalenciával, illetve a ritkább, de enzim-pótló terápiával kezelhető Pompe-kór (GSD II), azonban ez utóbbi esetben nem jellemző a rhabdomyolysis [19]. Sok beteg első tünetei csak felnőttkorban jelentkeznek.

A McArdle-kór (GSD V) esetében alacsony terhelhetőség, gyors kifáradás jellemzi a betegeket, főleg a nagy intenzitású, anaerob izommunka, illetve az izometriás kontrakciót igénylő tevékenység provokál tüneteket. A betegek mintegy fele észlel rendszeresen visszatérő rhabdomyolysist, és körülbelül 25%-uk esetében tartós izomgyengeség is kialakul. Mintegy háromnegyedük spontán is beszámol a patognomikus „second wind” jelenségről, ami tesztelés során minden esetben kimutatható. Ilyenkor a beteg elmondja, hogy néhány perc után, a kezdetben kimerítő izommunka hirtelen sokkal könnyebbé válik, az izomfájdalom elmúlik. Ha a panaszok miatt meg kellett pihennie, néhány perc után vissza tud térni a mozgáshoz, és ekkor már tartósabban teljesít. Az izommunka előtti szénhidrát-fogyasztás javít a teljesítményen. (Ellentétben más glikogénanyagcsere-zavarokkal [például GSD VII, IX], ahol a terhelés előtti szénhidrát-bevitel rontja az izommunkát – ezt nevezzük „out of wind” jelenségnek.)

McArdle-betegség esetében szénhidrátban gazdag diétát javasolunk. A hosszabb, alacsony intenzitású testmozgás kifejezetten ajánlott, de kerülni érdemes a rövid, intenzív erőki-fejtést igénylő mozgásformákat. Minden aktivitás előtt javasolt az alapos bemelegítés (a „second wind” fenomén kihasználása). Röviddel a tervezett mozgás előtt szükség van kiegészítő szénhidrátbevitelre. Rhabdomyolysis esetén ellátásuk a szokásos protokoll szerint történhet, nem alakul ki összetett metabolikus krízis [19].

A zsírsav-oxidáció zavarai

A rövid és közepes (4–12 szénatom) szénláncú zsírsavak szabadon, míg a hosszú (12–18 szénatom) szénláncúak a karnitintranszport-rendszer segítségével haladnak át a mitochondriális membránon. A mitochondriumon belül az egyenes szénláncú zsírsavak a β -oxidáció során bomlanak le. Elégtelen szénhidrát-kínálat esetén a zsírsavakból ketontestek is keletkeznek. A reakciósorban szereplő enzimek a különböző hosszúságú szénláncokra specifikusak [20, 21].

Több zsírsav-oxidációs zavar szerepel az újszülöttkori szűrővizsgálatok között. Az összes, szűrővel kiemelt zsírsav-oxidációs zavar születés kori incidenciája 10/100 000 körülire becsülhető, leggyakoribb formája a

2. táblázat | Fizikai aktivitással összefüggő jelenségek a metabolikus myopathiák fő csoportjaiban

	Glikogénmetabolizmus-zavarok	Zsírsvoxidáció-zavarok	Mitochondriális myopathiák
Elsődlegesen panaszt kiváltó fizikai aktivitás	Intenzív, maximális erőlkifejtést igénylő anaerob izommunka, izometriás izomkontrakció	Alacsony intenzitású, aerob izommunka	Már rövid, alacsony intenzitású izommunka is
A panaszok megjelenésének ideje fizikai aktivitás esetében	Néhány perc	45–50 perc	Néhány perc
Táplálkozással összefüggő provokáló faktor	A terhelés előtti szénhidrátbevitel (betegségtől függően) ronthat („out of wind”) vagy javíthat (McArdle) a teljesítményen	Éhezés (néhány óra), fokozott zsírbevitel	Általában nincs
Ajánlott mozgásforma és óvintézkedések a mozgással összefüggésben	Hosszabb, alacsony intenzitású testmozgás, alapos bemelegítés	Alacsony és magas intenzitású testmozgás is, mozgás előtt/ közben szénhidrátbevitel	Alacsony intenzitású testmozgás, gyakori pihenés
Egyéb jellemző	„Second wind” jelenség lehetséges	A rhabdomyolysis mellett <i>összetett metabolikus krízis</i> alakulhat ki	Izommunka során jelentős laktátemelkedés lehet
Rögzült izomgyengeség, izomfogyás	Ritka	Nem jellemző	Gyakori

közepes szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-deficientia (MCAD), amely az összes eset közel 50%-a, egyenként háromszor-tízszer ritkább a többi szűrt forma [22]. Minden gyakoribb betegség esetében közöltek felnőttkori eseteket is [23–26]. Magyarországon, a két szűrőközpont (Simmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinika és Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika) országos adatai alapján az incidencia megegyezik a nemzetközi adatokkal. A budapesti Anyagcsere Szűrő- és Diagnosztikai Központban 2011–2016 között 30 újszülöttnél igazoltunk zsírsv-oxidációs zavart, és egyetlen, felnőttkorban induló esetet diagnosztizáltunk (amelyet cikkünkben ismertetünk).

A hosszú szénláncú zsírsv-oxidációs zavarok esetén újszülöttkorban a fizioológias adaptáció kritikus pontján és döntően katabolikus állapotokban jelentkeznek a tünetek, és súlyos anyagcserekézis alakulhat ki, tudatzavarral és akut májelégtelenséggel, amelyhez rhabdomyolysis, cardiomyopathia, szívritmuszavar is társulhat. A glükoneogenezis is sérül, ami hypoketoticus hypoglykaemiához vezethet.

Felnőttkorban a rhabdomyolysis kiváltásában hosszabb, alacsony intenzitású testmozgás, tartós éhezés, magas zsírbevitel, hideghatás, enyhe infekciók, emocionális stressz játszhatnak szerepet, iatrogén ok lehet az általános anaesthesia, valproát vagy sztatin adása, de a rohamok egy részénél nem derül ki a trigger [27]. Felnőttkorban leginkább a vázizomzat érintett, de rögzült izomgyengeség ritkán alakul ki, a rhabdomyolysises epizódokhoz csak ritkán csatlakozik hypoglykaemia. Korai és adekvát terápia mellett a metabolikus krízis minden életkorban reverzibilis lehet [27–29].

Mitochondriális myopathiák

A rhabdomyolysis relatíve ritka, oka sokszor nem egyértelmű, fokozott fizikai aktivitás és enyhe vírusinfekció

lehet a trigger, táplálkozással összefüggő okok alig fordulnak elő. Az izombiopszia egyértelmű patognomikus eltéréseket mutat. A gyakori izomfogyás és rögzült izomgyengeség mellett jellemzően más szervek (például látóideg, máj, szív, agy) érintettsége is megtalálható [30].

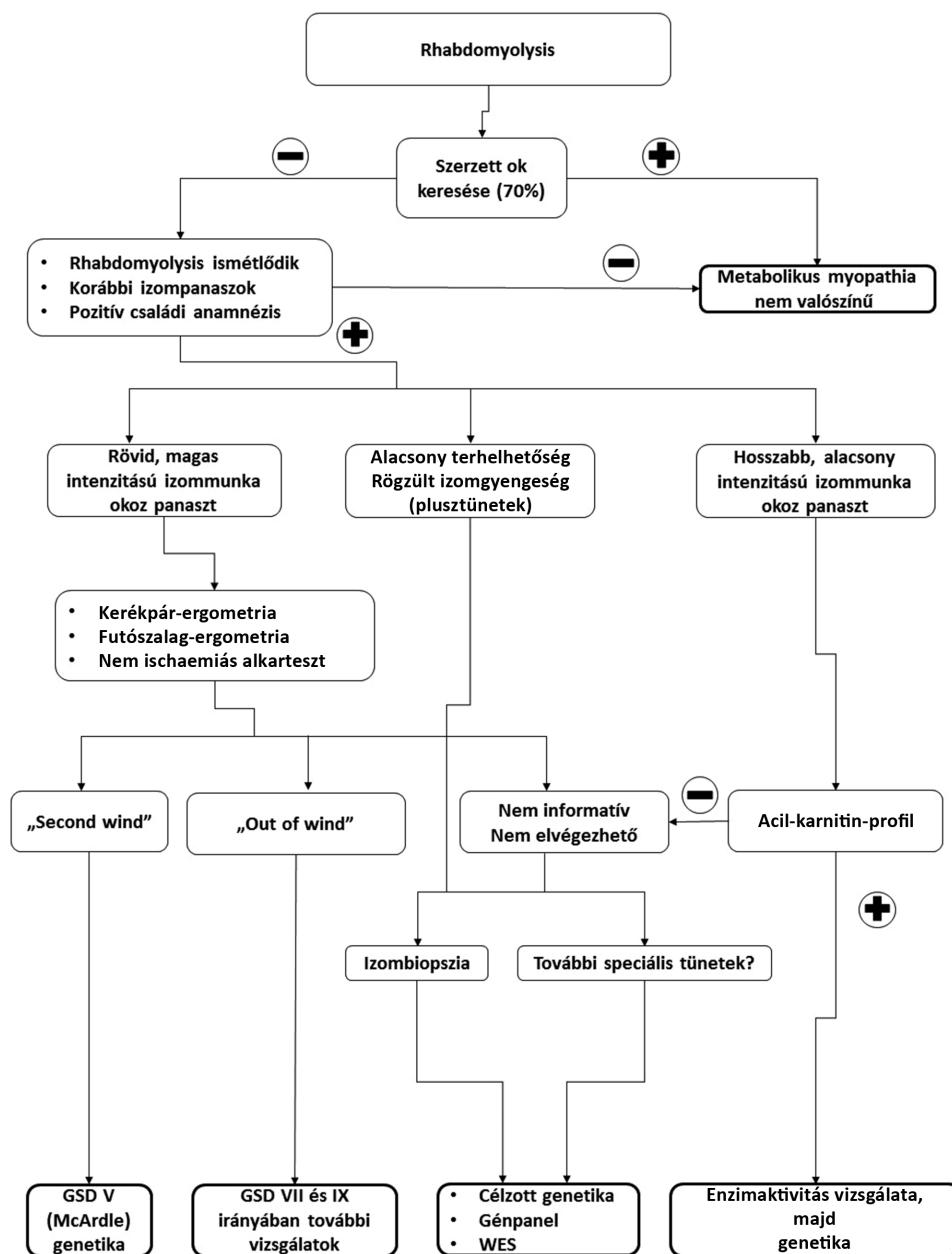
A fizikai aktivitással összefüggő izompanaszokat és egyéb tüneteket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A rhabdomyolysis háttérében álló metabolikus myopathiák diagnosztikus algoritmus (1. ábra)

Ha a rhabdomyolysis háttérében metabolikus myopathia merül fel, minél előbb, még a krízis alatt célszerű vér- és vizeletmintát venni. A szérumot és a vizeletet –20 °C-on tároljuk, illetve ajánlott szűrőpapírra (az újszülöttszűrésnél használt Guthrie-kártyára) is vért cseppenteni. A mintákat mindkét anyagcsereközpont fogadja.

Az anamnézis felvétele során rá kell kérdezni az izompanaszokat kiváltó körülményekre, provokáló faktor(ok)ra. Fontos elkülöníteni, hogy rövid, nagy intenzitású, vagy hosszú, alacsony intenzitású izommunka váltja-e ki a tüneteket (az előbbi inkább glikogénanyagcsere-zavarra, míg az utóbbi zsírsvanyagcsere-zavarra utal). Érdeklődni kell az esetleges „second wind” és „out of wind” jelenség előfordulásáról. Rá kell kérdezni az étkezési szokásokra, az étkezések gyakoriságára, a szénhidrát- és zsírfogyasztási szokásokra. Érdeklődni kell interkurrens, lázas betegség, hormonális változások (például szülés), esetleg emocionális stressz lehetőségéről a mostani és korábbi rhabdomyolysisek előtt.

Ha lipidanyagcsere-zavar merül fel, az acil-karnitin-profil vizsgálata a legfontosabb, amit akár lefagyasztott szérumból, akár szűrőpapírra kicseppentett vérből el lehet végezni. Ezt megerősíti a vizeletben található szerves



1. ábra

A metabolikus myopathiák diagnosztikus algoritmus

(Berardo A, et al. [15], Nance JR, Mammen AL. [6], Tobon A. [30], illetve Zutt R, et al. [1] ábrái nyomán, módosítva.

GGSD = (glycogen storage disease) glikogéntárolási betegség; GSD VII = Tarui-betegség; GSD IX = foszfoglucicétkináz-deficiencia; WES = (whole exome sequencing) teljesexom-szekvenálás

savak analízise. A két teszt együttesen az esetek többségében már egy betegségcsoport irányába mutat, a végső diagnózist a célzott enzimaktivitás- és genetikai vizsgálat adja.

Glikogénanyagcsere-zavar gyanúja esetén az első lépés a terheléses teszt (nem ischaemiás alkateszt vagy kerékpár/futószalag ergometria). A „second wind” jelenség észlelése egyértelműen McArdle-kórra utal, míg az „out of wind” jelenség két ritka glikogénanyagcsere-zavarra (GSDVII és IX) jellemző. Ha az első vizsgálatok nem informatívak, a következő lépés az izombiopszia lehet.

Ezt lehetőleg olyan központban végeztessük el, ahol a speciális enzim- és immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzésére is felkészültek. Az izombiopsziát célszerű a rhabdomyolysis követően halasztottan, legalább hat héttel később tervezni, korábban végezve álpozitív és álnegatív eredmények is előfordulhatnak. (Ez alól kivétel, ha myositis lehetősége is felmerül.)

Mitochondriális izombetegségre akkor kell gondolni, ha a betegnek rögzült izomgyengesége van, és ehhez képest is alacsony a terhelhetősége. A gyanút megerősítheti az izommunka után észlelt magas laktátszint. Ilyenkor

az izombiopszia a következő lépés (rhabdomyolysis után halasztottan); a genetikai vizsgálatokhoz is célszerű izomeredetű DNS használata.

Ha a metabolikus és/vagy strukturális myopathia gyanúja megalapozottan felvethető, de klinikai, biokémiai és szövettani vizsgálatainkkal nem tudjuk a betegséget azonosítani, és így célzott genetikai vizsgálatot kérni, lehetőségünk van – és a jövőben várhatóan egyre inkább lehetőségünk lesz – egy egész fenotípus vagy tünetcsoport együttes genetikai vizsgálatára (úgynevezett génpanel-vizsgálatokra) vagy a teljes exom genetikai vizsgálatára [15, 30, 31].

A hosszú szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz- (VLCAD-) defektus kezelése felnőttkorban

Teendők krízis esetén

A hosszú szénláncú zsírsav oxidációs zavara (VLCADD) miatt gondozott beteg akut ellátása magas prioritású állapot. Az anyagcserekrízis ellátásának egyik célja a zsírok mobilizációjának és oxidációjának csökkentésével a további izomsérülés elkerülése [31].

A kezelt betegek többsége tünetmentes, de interkurrens fertőzés, éhezési állapot, alkoholfogyasztás, komolyabb fizikai terhelés, illetve a folyadékhiány zavarai az anyagcsere-egyensúly felborulásához vezethet. A dekompenzáció bevezető tünetei nem specifikusak, gyakran csak letargiát, gyengeséget panaszol a beteg. A krízis vezető tünete felnőttkorban a rhabdomyolysis, de encephalopathia, hirtelen halál is előfordulhat. A laboratóriumi eltérések közül kiemelendő a magas kreatininkináz (CK-) szint, ezzel együtt megemelkedik a GOT, a GPT és az LDH szintje is, ezek az enzimek a károsodott izomszövetekből szabadulnak fel. Emellett emelkedett laktátszintet, metabolikus acidosiszt észlelhetünk. Ketosis nélküli hypoglykaemia inkább a krízis késői szakaszában jelentkezik, így hiánya esetén se késlekedjünk a kezeléssel, amelynek alapvető eleme a szénhidrátbevitel. Kétes

esetben is javasolt a beteg kórházi megfigyelése (3. táblázat).

Ha a beteg állapota nem súlyos, a szájon keresztüli hidrálás, kalORIZÁLÁS megpróbálható, ha állapota súlyos, vagy az enterális bevitel nem megfelelő, mindenképpen a parenterális folyadékbevitel a választandó eljárás. Betegség, rosszullet (láz, gyengeség, étvágytalanság) első jeleinek észlelésekor vagy a diéta tartásának képtelensége esetén azonnal magas szénhidrát-tartalmú folyadék fogyasztása javasolt [31, 32].

A sürgősségi, szájon keresztüli táplálás történhet glükóz-polimer oldat adásával, vagy a szükséges szénhidrát-mennyiséget bevihetjük üdítőital, gyümölcsle formájában is. Tíz éven felüli gyermekek és felnőttek esetében az ajánlott szénhidrát-mennyiség napi 500 g, a teljes napi mennyiséget 24 órára elosztva kétórás időközökkel adott adagokban kell bevinni.

Ha egy órán belül javulás észlelhető, javasolt a szokásos diéta folytatása. Ha nincs javulás, de a szájon keresztüli folyadékbevitel nem akadályozott, a megkezdett enterális sürgősségi rezsimit 24 órán keresztül éjjel-nappal folytatni kell [33].

Ha ez a rezsimit nem tolerálható, nincs javulás, vagy az otthoni, szájon keresztüli folyadékbevitel nem kivitelezhető (például hányinger, hányás), a beteg haladéktalanul kórházi felvételt igényel, mivel ilyen körülmények között a katabolikus folyamatok csak parenterális oldat adásával ellensúlyozhatók.

A kezelés megkezdését követően konzultáció javasolt valamelyik anyagcsereközponttal, a beteget gondozó teammel, illetve nefrológus szakemberrel!

Gondozás

A dietoterápia központi eleme a hosszú szénláncú zsírsavakban (LCT), alacsony és lassan felszívódó szénhidrátokban dús diéta [34, 35]. A zsírbevitel megszorításának mértékét az enzimdefektus súlyossága határozza meg, így a terápia a hosszú szénláncú zsírsav-oxidációs zavar minden típusában különböző. A megfelelő kalóriabevitel eléréséhez közepes szénláncú zsírsavakkal (MCT) szükséges dúsítani a táplálékot. Az MCT lebontása a hosszú szénláncú zsírsavak lebontásában szerepet játszó enzimek defektusa mellett zavartalan, így páciensünk betegség vagy fizikai terhelés alatt is adekvát energiához juthat. Újszülöttek és csecsemők táplálására hosszú szénláncú zsírsavakban szegény és magas MCT-tartalmú speciális tápszereket alkalmazunk, gyermekek és felnőttek esetén pedig a zsírszegény (LCT-szegény) ételeket MCT-olajjal dúsítjuk.

A hosszú szénláncú zsírsavak szigorú megszorítása miatt az esszenciális zsírsavakat pótolni kell. Az ideális omega-6- és omega-3-zsírsav-arány miatt erre a célra a dió-, szója- és búzacsíraolajok a legalkalmasabbak.

A kezelés másik lényeges eleme a katabolikus állapotok kialakulásának megelőzése. Az endogén lipolízis megelőzése miatt az éhezés, valamint a dehidráció kerülendő.

3. táblázat | Metabolikus krízis gyanúja esetén javasolt laboratóriumi vizsgálatok

Szérumglükóz.

Astrup: pH, sBE, sHCO₃⁻, CO₂, O₂, sO₂.

Szérumnátrium, -kálium, -kalcium, -foszfát, -klorid, -karbamid, -kreatinin.

CK, GOT/GPT.

Laktát.

Vérkép, CRP (szükség esetén PCT, hemokultúra, egyéb bakteriológia).

Vizeletvér (tesztcsík).

Száritott vércsepp, illetve vizelet (esetleg szérum) – minta fagyasztva, a későbbi anyagcsere-vizsgálatokhoz.

dó. Az éhezés maximális időtartama a gyermekeknél életkorfüggő és szigorúan meghatározott. Felnőtteknél is javasolt a napi ötszöri, rendszeres étkezés. Fokozott katabolizmus esetén energiaforrásként korán alkalmazunk szénhidrátot is! (Használhatunk glükóz-polimer oldatot enteralisan vagy parenteralis glükózinfúziót táplálási nehezítettség esetén.) Parenteralis zsírinfúzió vagy volatilis altatószer adása VLCAD-hiányos betegnél kerülendő!

Tervezett fizikai terhelés, például edzés előtt egyszeri bolus szénhidrát- vagy MCT-olaj (0,5–1 g/tskg) adásával biztosítható az izmok energiaellátása, és így az izomszövet szétesése is kivédhető. A 90 percnél hosszabb fizikai aktivitás esetén a terhelés alatt szénhidrát-kiegészítés ajánlott. A fertőzések lehetőségét csökkentendő javasolt az évenkénti influenzaoltás.

Következtetés

A rekuráló rhabdomyolysis hátterében exogén okok mellett számos szerzett és öröklődő betegség állhat, ahol az első tünetek néha csak felnőttkorban jelentkeznek. Esetünkben is 40 éves kor felett fordult elő az első rhabdomyolysisal járó metabolikus krízis, amely két év alatt háromszor ismétlődött, és amelynek okaként VLCAD-deficienciát igazoltunk. Az eset ismertetésével szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy öröklődő metabolikus betegség bármely életkorban jelentkezhet, evvel a differenciáldiagnosztika során bármely életkorban számolni kell. Ezekben az esetekben a nem megfelelően kezelt metabolikus krízis gyors összeomláshoz vezethet. A diagnózishoz szükséges vizsgálatok ugyanakkor könnyen hozzáférhetőek, megfelelő terápiával a betegeknek jó életminőséget, akár tünetmentességet is biztosíthatunk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: S. Á., Zs. P.: A kézirat megtervezése és megszüvegezése, a beteg kezelése és gondozása. P. E.: Szövetani vizsgálatok. B. B. J., M. B.: Biokémiai vizsgálatok. B. L., Sz. A.: A szöveg lektorálása. M. G. A., W. I., K. S., H. T.: Az ismertetett beteg kezelőorvosai. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, et al. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014; 8: 651–659.
- [2] Vissing J, Di Donato S, Taroni F. Metabolic myopathies. In: Karpatis G. (ed.) *Disorders of voluntary muscle.* Cambridge University Press, 2010; pp. 390–408.
- [3] Andersen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 479–494.
- [4] Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377–385.
- [5] Chan EK, Kornberg AJ, Ryan MM. A diagnostic approach to recurrent myalgia and rhabdomyolysis in children. *Arch Dis Child.* 2015; 100: 793–797.
- [6] Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 793–810.
- [7] Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, et al. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016; 2: e000151.
- [8] García-Rodríguez LA, González-Pérez A, Stang MR, et al. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 25,000 statin users in the Saskatchewan Health Databases. *Pharmacoeconomics Drug Saf.* 2008; 17: 953–961.
- [9] Harangi M, Zsíros N, Juhász L, et al. Statin-induced adverse effects – facts and genes. [Statin okozta mellékhatások – tények és gének.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 83–92. [Hungarian]
- [10] Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 52C–60C.
- [11] Montero J, Lovesio C, Godoy MV, et al. Rhabdomyolysis caused by spinning in nine patients. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 153–156.
- [12] Ramme AJ, Vira S, Alaia MJ, et al. Exertional rhabdomyolysis after spinning: case series and review of the literature. *J Sports Med Phys Fitness* 2016; 56: 789–793.
- [13] Inklebarger J, Galanis N, Kirkos J, et al. Exercise-induced rhabdomyolysis from stationary biking: a case report. *Hippokratia* 2010; 14: 279–280.
- [14] Arányi J, Radó J. Rhabdomyolysis in a medical student induced by body-building exercise (rhabdomyolysis following acute muscular exertion). [Rhabdomyolysis „testépítő” orvostanhallgatóban. (Heveny izomtúlterhelést követő rhabdomyolysis).] *Orv Hetil.* 1992; 133: 1965–1967. [Hungarian]
- [15] Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10: 118–126.
- [16] Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 51.
- [17] Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach. Part I. *Pediatr Neurol.* 2000; 22: 87–97.
- [18] Lahoria R, Milone M. Rhabdomyolysis featuring muscular dystrophies. *J Neurol Sci.* 2016; 361: 29–33.
- [19] Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, et al. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4: 568–577.
- [20] Angelini C, Federico A, Reichmann H, et al. Fatty acid mitochondrial disorders. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (eds.) *European handbook of neurological management.* 2nd edn. Wiley-Blackwell, Oxford, 2011; pp. 501–511.
- [21] Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, et al. Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. 2009 May 28. [Updated 2014 Sep 11.]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.) *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
- [22] Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, et al. Birth prevalence of fatty acid – Oxidation disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014; 16: 89–94.
- [23] Kluge S, Kühnelt P, Block A, et al. A young woman with persistent hypoglycemia, rhabdomyolysis, and coma: recognizing fatty acid oxidation defects in adults. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1273–1276.

- [24] Zia A, Kolodny EH, Pastores GM. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a pair of mildly affected monozygotic twin sister in their late fifties. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 817.
- [25] Shintani S, Shiigai T, Sugiyama N. Atypical presentation of carnitine palmitoyl transferase (CPT) deficiency as status epilepticus. *J Neurol Sci.* 1995; 129: 69–73.
- [26] Cho SY, Siu TS, Ma O, et al. Novel mutations in myopathic form of carnitine palmitoyl transferase II deficiency in a Chinese patient. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 125–127.
- [27] Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 37–58.
- [28] Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008; 15: 140–149.
- [29] Laforet P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19: 324–329.
- [30] Tobon A. Metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013; 19: 1571–1597.
- [31] Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 793–810.
- [32] British Inherited Metabolic Disease Group. Emergency Guidelines. Available at: <http://www.bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp> (2017. 10. 09.) www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-AandE_LCFAO_2017_469137_05042017.pdf; www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-AandE_LCFAO_2017_469137_05042017.pdf
- [33] Arnold GL, VanHove J, Freedenberg D, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 85–90.
- [34] Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 498–505.
- [35] Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 488–497.

(Sebők Ágnes dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
e-mail: sebok.agnes@pte.hu)

MEGHÍVÓ

A Szent Margit Kórház Intézeti Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésre, amelyet az **Onkológiai Osztály** és a **Mozgásszervi Osztály** közösen rendez.

Időpont: **2017. november 30.** (csütörtök) **14:30**

A rendezvény helyszíne: **Szent Margit Kórház – Budapest III., Bécsi út 132.**
„A” épület, I. emelet, Konferenciaterem

Üléselnök: *Prof. Dr. Berényi Marianne*

Előadások

Dr. Boér Katalin: A multidiszciplináris-team ellátás jelentősége az onkológiában és működése kórházunkban

Dr. Németh Zsuzsanna: PET-CT a korai terápiás válasz lemerésében

Dr. Farczádi Enikő: Sürgősségi onkológiai állapotok

Varga Sarolta (logopédus): A beszéd rehabilitációja

Kocsis Eszter, Ambrus Noémi, Kíséné Szilágyi Mónika, Stefanovits Anna (gyógytornászok): A virtuális valóságterápia szerepe és jelentősége a rehabilitációban

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!