

# Lizosomske bolesti nakupljanja

---

**Kujundžić, Mislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:739026>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Mislav Kujundžić

LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Mislav Kujundžić

LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Nina Pereza

Diplomski rad ocjenjen je dana 25. lipnja 2024. na Zavodu za medicinsku biologiju i genetiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić (predsjednica Povjerenstva)
2. prof. dr. sc. Saša Ostojić
3. prof. dr. sc. Smiljana Ristić

Rad sadrži 50 stranica i 101 literaturni navod.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Nini Perezi  
na strpljenju i suradnji pri pisanju diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima,  
majci Mirjani i pokojnome ocu Anti,  
te bratu Ivanu i njegovoj ženi Valentini  
na velikoj podršci, razumijevanju i strpljenju  
koje je uvelike bilo potrebno da uspješno dovršim  
jedno poglavlje svoga života.

Također se zahvaljujem ostaloj obitelji i prijateljima  
koji su bili podrška tijekom moga dosadašnjega obrazovanja.

Hvala vam što ste bili moj svjetionik,  
te me vodili i vjerovali u mene.  
Duboko sam vam zahvalan na podršci  
i što ste mi pružili stalno ohrabrenje i motivaciju.

Ovaj je trenutak vaš koliko i moj.

## POPIS SKRAĆENICA

**ACEI** – inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors)

**ALT** – alanin transaminaza (eng. alanine transaminase)

**APTT** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (eng. activated partial thromboplastin time)

**ARB** – blokatori receptora angiotenzina II (eng. angiotensin II receptor blockers)

**AST** – aspartat aminotransferaza (eng. aspartate aminotransferase)

**ATP** – adenzin trifosfat (eng. adenosine triphosphate)

**CCV** – vezikule obložene klatrinom (eng. clathrin-coated vesicle)

**CNS** – središnji živčani sustav (eng. central nervous system)

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

**eGFR** – procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate)

**ERT** – enzimsko nadomjesno liječenje (eng. enzyme replacement therapy)

**ESKD** – završni stadij bolesti bubrega (eng. end-stage kidney disease)

**GAG** – glikozaminoglikan (eng. glycosaminoglycan)

**GM** – monosijalotetraheksozilgangliozid (eng. monosialotetrahexosylganglioside)

**HDL** – lipoprotein visoke gustoće (eng. high-density lipoprotein)

**HSCT** – transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (eng. hematopoietic stem cell transplantation)

**ICH** – intrakranijalno krvarenje (eng. intracerebral hemorrhage)

**LAMP2** – membranski protein 2 povezan s lizosomom (eng. lysosome-associated membrane protein 2)

**LDL** – lipoprotein niske gustoće (eng. low-density lipoprotein)

**M6P** – manoza-6-fosfat (eng. mannose 6-phosphate)

**M6PR** – receptor manoza-6-fosfata (eng. mannose 6-phosphate receptor)

**PNS** – periferni živčani sustav (eng. peripheral nervous system)

**PT** – protrombinsko vrijeme (eng. prothrombin time)

**RNA** – ribonukleinska kiselina (eng. ribonucleic acid)

**SAH** – subarahnoidno krvarenje (eng. subarachnoid hemorrhage)

**SAP** – sfingolipidni aktivatorski protein (eng. sphingolipid activator protein)

**SRT** – liječenje redukcijom supstrata (eng. substrate reduction therapy)

**TIA** – tranzitorni ishemijski napadaj (eng. transient ischemic attack)

**VLDL** – lipoprotein vrlo niske gustoće (eng. very low density lipoprotein)

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	1
<b>3. LIZOSOMI</b> .....	1
3.1. Nastanak lizosoma.....	2
3.2. Funkcije lizosoma.....	3
3.3. Lizosomski enzimi.....	3
<b>4. LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA</b> .....	4
<b>5. KLASIFIKACIJA LIZOSOMSKIH BOLESTI NAKUPLJANJA</b> .....	5
<b>6. SFINGOLIPIDOZE</b> .....	6
<b>6.1. FABRYJEVA BOLEST</b> .....	6
6.1.1. Epidemiologija .....	7
6.1.2. Klasični oblik .....	7
6.1.3. Neklasični oblik.....	9
6.1.4. Dijagnoza .....	9
6.1.5. Liječenje.....	10
6.1.5.1. ERT .....	10
6.1.5.2. Liječenje chaperonima .....	10
6.1.5.3. Simptomatsko liječenje .....	11
<b>6.2. GAUCHEROVA BOLEST</b> .....	11
6.2.1. Epidemiologija .....	12
6.2.2. Klinička slika .....	12
6.2.2.1. Tip 1.....	12
6.2.2.2. Tip 2.....	14
6.2.2.3. Tip 3.....	14
6.2.3. Dijagnoza.....	15
6.2.4. Liječenje.....	16
6.2.4.1. ERT .....	16
6.2.4.2. SRT .....	16
6.2.4.3. Ostalo liječenje .....	17
<b>6.3. GM1 GANGLIOZIDOZA</b> .....	17
6.3.1. Epidemiologija .....	18
6.3.2. Infantilni oblik.....	18
6.3.3. Kasni infantilni i juvenilni oblik .....	18
6.3.4. Adultni oblik .....	19



6.3.5. Dijagnoza .....	19
6.3.6. Liječenje .....	19
<b>6.4. GM2 GANGLIOZIDOZE.....</b>	<b>20</b>
6.4.1. Epidemiologija .....	20
6.4.2. Etiologija.....	20
6.4.3. Klinička slika .....	21
6.4.3.1. Tay-Sachsova bolest .....	22
6.4.3.2. Sandhoffova bolest.....	23
6.4.3.3. Nedostatak GM2 aktivatora.....	23
6.4.4. Dijagnoza .....	24
6.4.5. Liječenje .....	24
<b>6.5. GLOBOIDNA LEUKODISTROFIJA .....</b>	<b>24</b>
6.5.1. Epidemiologija .....	25
6.5.2. Klinička slika .....	25
6.5.2.1. Infantilni oblik.....	25
6.5.2.2. Bolest s kasnim početkom .....	26
6.5.3. Dijagnoza .....	26
6.5.4. Liječenje .....	27
<b>6.6. METAKROMATSKA LEUKODISTROFIJA .....</b>	<b>27</b>
6.6.1. Epidemiologija .....	27
6.6.2. Klinička slika .....	28
6.6.2.1. Kasni infantilni oblik .....	28
6.6.2.2. Juvenilni oblik.....	28
6.6.2.3. Adultni oblik .....	29
6.6.3. Dijagnoza .....	29
6.6.4. Liječenje .....	29
<b>6.7. NIEMANN-PICKOVA BOLEST .....</b>	<b>30</b>
6.7.1. Epidemiologija .....	30
6.7.2. Tip A.....	30
6.7.3. Tip B.....	31
6.7.4. Tip C.....	31
6.7.5. Dijagnoza .....	32
6.7.6. Liječenje.....	32
<b>7. OLIGOSAHARIDOZE.....</b>	<b>33</b>
<b>7.1. <math>\alpha</math>-MANOZIDOZA .....</b>	<b>33</b>
<b>7.2. <math>\beta</math>-MANOZIDOZA.....</b>	<b>34</b>

<b>8. MUKOPOLISAHARIDOZE</b> .....	34
<b>8.1. TIP 1</b> .....	34
<b>8.2. TIP 2</b> .....	35
<b>8.3. TIP 3</b> .....	36
<b>8.4. TIP 4</b> .....	37
8.4.1. Tip 4a.....	37
8.4.2. Tip 4b .....	38
8.4.3. Dijagnoza i liječenje.....	38
<b>9. NEURONALNA CEROIDNA LIPOFUSCINIOZA</b> .....	38
<b>10. MUKOLIPIDOZE</b> .....	39
<b>10.1. SIJALIDOZA</b> .....	39
10.1.1. Tip 1 .....	39
10.1.2. Tip 2 .....	40
10.1.3. Dijagnoza i liječenje.....	40
<b>10.2. MUKOLIPIDOZA TIPA 2</b> .....	40
<b>10.3. MUKOLIPIDOZA TIPA 3</b> .....	41
<b>10.4. MUKOLIPIDOZA TIPA 4</b> .....	42
<b>11. RASPRAVA</b> .....	42
<b>12. ZAKLJUČAK</b> .....	43
<b>13. SAŽETAK</b> .....	43
<b>14. SUMMARY</b> .....	44
<b>15. LITERATURA</b> .....	44
<b>16. ŽIVOTOPIS</b> .....	50

## **1. UVOD**

Lizosomske bolesti nakupljanja skupina su od oko 70 rijetkih nasljednih metaboličkih bolesti u kojima genetički nedostaje barem po jedan ključni lizosomski enzim. Ubrajaju se u teaurizmoze, jer se pretjerano nakupljaju prethodnički spojevi koji fizički blokiraju lizosomsku aktivnost i aktivnost ostalih dijelova stanice. Nastaju zbog nemogućnosti lizosoma da svojim enzimima, odnosno hidrolazama, potpuno razgrade proteine, ugljikohidrate, lipide i nukleinske kiseline. Rezultat je taloženje intermedijarnih makromolekula u lizosomima, koje su nerazgrađene i slabo topljive u lizosomima, i posljednično dolazi do oštećenja stanica, odnosno tkiva.(1-4)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je istaknuti važnost prepoznavanja kliničkih obilježja lizosomskih bolesti nakupljanja, što raniji pristup dijagnozi ovih bolesti, poglavito pristupu genetičkome testiranju, te pravovremenom uvođenju pravilnoga liječenja svake pojedinačne bolesti. Veliki je napredak u razumijevanju ovih bolesti napravljen zadnjem desetljeću, te je napravljen pomak ka poboljšanju kvalitete života mnogih bolesnika, koja je do sada bila nekvalitetna.

## **3. LIZOSOMI**

Lizosomi su vezikularni organeli okruženi tipičnom membranom od lipidnog dvosloja, koji sadržavaju niz enzima sposobnih za razgradnju svih vrsta bioloških makromolekula, kao što su proteini, ugljikohidrati, lipidi i nukleinske kiseline, koje razgrađuju na njihove sastavne dijelove. Primarni lizosomi potječu od Golgijeva aparata, od kojeg se zatim rasprše po citoplazmi. U svojem najjednostavnijem obliku izgledaju kao gusti okrugli mjehurići, ali mogu poprimiti različit oblik i veličinu, ovisno o materijalu preuzetom za razgradnju. Prisutni su u svim stanicama i veličinom se prilično razlikuju između pojedinih stanica, a svaki je lizosom obično promjera od 250 do 750 nm.(3-7)

Ispunjeni su velikim brojem sitnih zrnaca, promjera 5 do 8 nm, koja su proteinske nakupine više od 50 različitih probavnih enzima. Probavni enzimi organske spojeve razgrađuju na dva ili više dijelova. Oni uključuju proteaze, lipaze, sulfataze, nukleaze, glikozidaze, fosfataze i fosfolipaze, te druge probavne enzime. Osobitost lizosomskog sustava je održavanje najpovoljnijeg pH za djelovanje lizosomskih probavnih enzima, između 4,5 i 5,5.(1, 6, 8)

Lizosomi djeluju kao probavni sustav stanice i služe kako u razgradnji unesenih tvari izvana, tako i u probavi dotrajalih dijelova same stanice. Stanici omogućuju probavljanje vlastitih oštećenih staničnih tvorbi, čestica hranjivih tvari i nepoželjnih stranih tvari. Primaju i probavljaju materijale nastale endocitozom malih molekula i staničnih površinskih proteina, fagocitozom velikih čestica, kao što su apoptotička stanična tijela i patogene bakterije, ili autofagijom citoplazmatskog sadržaja. Produkti probave se izvoze i ponovno koriste kao građevni elementi za održavanje stanične homeostaze. Važno je napomenuti da lizosomi ne samo da razgrađuju i recikliraju materijal, već ga koriste za prikupljanje informacija i promjenjivim uvjetima okoline, za integraciju višestrukih signala i za generiranje odgovora tih promjena jezgri, omogućujući staničnu prilagodbu.(5, 6, 8, 9)

### 3.1. Nastanak lizosoma

Jedna od glavnih uloga lizosoma jest probava materijala unesenog izvana procesom endocitoze u stanicu. Ova uloga lizosoma se ne odnosi samo na njihovu funkciju, već i na njihov nastanak. Lizosomi nastaju spajanjem prijenosnih mjehurića koji nastaju pupanjem iz trans Golgijeve mreže s kasnim endosomom koji sadržava molekule unesene endocitozom sa stanične membrane. Endosomi predstavljaju raskrižje između sekrecijskog puta, kroz koji se lizosomski enzimi i sekrecijske molekule dorađuju, i endocitoznog puta kojim se izvanstanične molekule unose sa stanične površine. U lizosome također dopijevaju krinofagi, odnosno sekrecijska zrnca, i autofagi, odnosno oštećene stanične organele obuhvaćene membranom.(1, 5)

### 3.2. Funkcije lizosoma

Lizosomi razgrađuju molekule unesene endocitozom, a glavni oblici endocitoze su fagocitoza i endocitoza. Osim tih dvaju procesa, lizosomi obavljaju svoju funkciju i putem autofagije. Zatim, sudjeluju u procesima regresije tkiva i autolize oštećenih stanica. Općenito, uključeni su u svaki proces u kojemu postoji stanična smrt, involucija ili oštećenje. Funkcija lizosoma ovisi o staničnoj endocitotičnoj aktivnosti, o sposobnosti i brzini stapanja fagosoma s lizosomom, o prisutnosti lizosomskih enzima membrane, o prisutnosti specifičnih lizosomu i o nakupljanju nerazgradivih tvari. Povezano s ovim čimbenicima, pojavljuju se i poremećaji lizosomskih funkcija.(1, 5, 6)

### 3.3. Lizosomski enzimi

Lizosomi sadržavaju oko 50 različitih hidrolitičkih enzima, kao što su proteaze, glikozidaze, lipaze, nukleaze, sulfataze i fosfataze, koji razgrađuju proteine, polisaharide, lipide, DNA i RNA. Nazivaju se i kiselim hidrolazama, a po svojem biokemijskom sastavu su glikopeptidi. Mutacije enzima koji kodiraju ove enzime odgovorne su za nekoliko nasljednih bolesti, nazvanih lizosomske bolesti nakupljanja, jer se neprobavljeni sastojci nakupljaju u lizosomima oboljelih osoba. Većina ovih bolesti nastaje zbog nedostatka samo jednog lizosomskog enzima.(4, 5, 7)

Lizosomski enzimi se sintetiziraju u hrapavom endoplazmatskom retikulumu i modificiraju se u Golgijevom aparatu, gdje im se dodaje manoza-6-fosfatni ostatak, molekula važna u prijenosu enzima prema lizosomima. Novosintetizirani enzimi, označeni s manoza-6-fosfatom (M6P), ciljano se vežu za receptore manoza-6-fosfata (M6PR) u trans Golgijevoj mreži. Nakon toga, enzimi označeni s M6PR pakiraju se u vezikule obložene klatrinom (CCV) smještene na staničnoj membrani za prijenos izravno do kasnih endosoma, ili neizravno putem ranih endosoma. Razvrstavanje počinje pupanjem i spajanjem vezikula obloženih klatrinom međusobno ili s već postojećim ranim endosomima za prijenos i razvrstavanje endocitnog sadržaja.(4, 10)

#### 4. LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA

Lizosomske bolesti nakupljanja skupina su od oko 70 rijetkih nasljednih metaboličkih bolesti u kojima genetički nedostaje barem po jedan ključni lizosomski enzim. Ubrajaju se u teaurizmoze, jer se pretjerano nakupljaju prethodnički spojevi koji fizički blokiraju lizosomsku aktivnost i aktivnost ostalih dijelova stanice. Nastaju zbog nemogućnosti lizosoma da svojim enzimima, odnosno hidrolazama, potpuno razgrade proteine, ugljikohidrate, lipide i nukleinske kiseline.(1-4)

Međutim, lizosomske bolesti nakupljanja mogu biti posljedica promjena u pomoćnim proteinima, kao što su ko-chaperoni i ko-faktori, proteinima koji su uključeni u promet lizosomalnih enzima iz hrapavog endoplazamtskog retikuluma u lizosome i lizosomskim transmembranskim proteinima, koji imaju važnu ulogu u prijenosu i recikliranju metabolita i iona, kao i u održavanju najpovoljnijeg okoliša u lumenu lizosoma. Enzimski poremećaji uzrokuju gotovo 70% lizosomskih bolesti nakupljanja, a ostatak su poremećaji povezani s proteinima povezanih u nastanku i prijenosu lizosomskih enzima.(9, 11)

Sve se lizosomske bolesti nakupljanja nasljeđuju autosomno recesivno, osim Danonove bolesti, Fabryjeve bolesti i Hunterove bolesti, čije je nasljeđivanje vezano uz kromosom X. Većina ih je posljedica točkastih mutacija na lokusu koji daje uputu za sintezu jedne lizosomske hidrolaze, no neke mutacije uzrokuju poremećaje više hidrolaza, što onda utječe na patofiziologiju bolesti i kliničku sliku. Većina ih se javlja u novorođenačkoj ili dječjoj dobi, a tek manji broj u odrasloj. Većina ovih bolesti posljedica je slabe aktivnosti lizosomskih enzima. Klinički, rana i ozbiljna ispoljavanja bolesti uzrokovani su nedostatkom aktivnosti enzima i ranom smrću. U slučajevima niske aktivnosti enzima, postoji kasna prezentacija i blago do umjereno ispoljavanje. Obično je većina lizosomskih enzima prisutna u dovoljno velikoj količini da se njihov supstrat ne nakuplja. Do nakupljanja nerazgrađenog supstrata dolazi samo kada je rezidualna aktivnost enzima manja od kritičnog praga od 10 do 15% normalne aktivnosti enzima.(2, 7, 11)

## 5. KLASIFIKACIJA LIZOSOMSKIH BOLESTI NAKUPLJANJA

Lizosomske bolesti nakupljanja mogu se podijeliti u sfingolipidoze, oligosaharidoze, mukopolisaharidoze, neuronalne ceroidne lipofuscinoze, mukolipidoze i poremećaje sijaline kiseline, te ostale lizosomske bolesti nakupljanja.(11)

Sfingolipidoze su skupina lizosomskih bolesti nakupljanja u kojima se nakupljaju složeni fosfolipidi koji sadrže sfingozin. Svi poremećaji sadrže patogene varijante u genima koji uzrokuju poremećenu sintezu određenih enzima, a višestruki nedostatak sulfataze je iznimka, koja nastaje radi posttranslacijskog poremećaja. U sfingolipidoze se ubrajaju Fabryjeva bolest, Gaucherova bolest, Farberova bolest, GM1 gangliozidoza, GM2 gangliozidoze, globoidna i metakromatska leukodistrofija, višestruki nedostatak sulfataze, te Niemann-Pickova bolest.(11, 12)

Oligosaharidoze su lizosomske bolesti nakupljanja glikoproteina, koje se zbog supstrata koji se u njima nakuplja nazivaju i glikoproteinozama. Svi poremećaji su povezani s patogenim varijantama gena koji uzrokuju poremećenu sintezu određenih enzima. U oligosaharidoze se ubrajaju  $\alpha$ -manozidoza,  $\beta$ -manozidoza, fukozidoza, aspartilglukozaminurija, te Schindlerova bolest.(11, 12)

Mukopolisaharidoze lizosomske su bolesti nakupljanja mukopolisaharida, poznatih pod nazivom glikozaminoglikani (GAG). Svi poremećaji povezani su s patogenim varijantama gena koji uzrokuju poremećenu sintezu određenih enzima. Ova skupina bolesti uključuje četiri tipa mukopolisaharidoza.(11, 12)

Neuronalna ceroidna lipofuscinoza lizosomska je bolest nakupljanja lipofuscina, odnosno voštanog pigmenta. U neuronsku ceroidnu lipofuscinozu ubraja se 14 tipova bolesti.(11)

Mukolipidoze su lizosomske bolesti nakupljanja gdje postoji defekt membranskog prijenosnog proteina. U ovu skupinu bolesti pripadaju sijalidoza, te mukolipidoza tipa 2, mukolipidoza tipa 3 i mukolipidoza tipa 4. Sijalidoza se naziva i mukolipidozom tipa 1.(11-13)

Poremećaji sijaline kiseline lizosomske su bolesti nakupljanja sijaline kiseline unutar lizosomima. Bolesti koje pripadaju ovoj skupini su galaktosijalidoza, infantilna bolest nakupljanja sijaline kiseline, Salla bolest i sialurija.(11-13)

U ostale lizosomske bolesti nakupljanja ubrajaju se nedostatak lizosomske kisele lipaze, cistinoza, Danonova bolest i Pompeova bolest.(11, 12)

## **6. SFINGOLIPIDOZE**

Sfingolipidoze su skupina metaboličkih poremećaja skladištenja uzrokovanih nedostatnom aktivnošću lizosomskih hidrolaza koje sudjeluju u razgradnji glikosfingolipida, odnosno sfingozina, Glikosfingolipidi u svojoj strukturi imaju zajednički hidrofobni dio svoje molekule koji se naziva ceramid. Različiti oligosaharidi su putem glikozidnih veza povezani s ceramidom. Sfingolipidoze su uzrokovane i mutacijama odgovarajućih sfingolipidnih aktivatorskih proteina (SAP), uključujući saposine i GM2 aktivatorski protein, te zaštitni protein, odnosno katepsin A. Sfingolipidni aktivatorski protein i GM2 aktivatorski protein potrebni su za vezanje glikolipida za njihovu odgovarajuću hidrolazu.(7, 14)

### **6.1. FABRYJEVA BOLEST**

Fabryjeva bolest rijetka je multisistemska, X-vezana recesivna nasljedna bolest uzrokovana patogenim varijantama u GLA genu. Više od tisuću patogenih varijanti GLA gena uzrokuju manjak ili nedostatak enzima  $\alpha$ -galaktozidaze, što rezultira nakupljanjem glikosfingolipida, poglavito globotriaosilceramida. Enzim  $\alpha$ -galaktozidaza cijepa  $\alpha$ -galaktozil ostatke većinom od globotriaosil-



ceramida, a i u manjoj mjeri od galaktozil-ceramida. Globotriaozil-ceramid se prenosi u lizosome brojnih tkiva, uključujući srce, bubrege, kožu i endotel krvnih žila.(2, 3, 7, 15-20)

#### 6.1.1. Epidemiologija

Učestalost Fabryjeve bolesti u muškoj populaciji jest oko 1:40.000, a u općoj populaciji se javlja s učestalošću oko 1:117.000. U ženskoj populaciji očitovanje bolesti se kreće između 1:6.000 do 1:40.000. Unatoč tome što se Fabryjeva bolest može uočiti u svim etničkim, rasnim i demografskim skupinama, postoje značajne varijacije u epidemiologiji i prijavljenom rasponu incidencije s različitim geografskim distribucijama.(2, 4, 19)

#### 6.1.2. Klasični oblik

Klasični oblik bolesti javlja se kada je aktivnost enzima manja od 1%. Obično počinje u djetinjstvu. U žena se simptomi očituju od vrlo blagih do teških, a uglavnom se javlja u odrasloj dobi, te su srčani simptomi prevladavajuća značajka. U muškaraca kod kojih postoji odsutna, smanjena ili rezidualna aktivnost enzima  $\alpha$ -galaktozidaze. Početni simptomi javljaju tijekom djetinjstva ili adolescencije u obliku akroparestezija, koje mogu trajati od nekoliko minuta do nekoliko dana i obično su izazvane tjelovježbom, umorom, emocionalnim stresom ili brzim promjenama temperature i vlažnosti. Javlja se i netolerancija na toplinu i gastrointestinalni simptomi, poput mučnine, povraćanja i bolova u trbuhu.(2, 13, 17, 18, 21-23)

Angiokeratomi su jedno od specifičnih obilježja. Nakupine su tamnocrvenih do ljubičasto-crnih, najčešće crvenkasto-smeđih teleangiektazija, odnosno sitnih proširenja krvnih žila. Raspoređeni su uglavnom od pupka do koljena, osobito po stražnjici i gornjem dijelu bedara, no, mogu se javiti posvuda po tijelu, te po sluznicama. Veličine su do nekoliko milimetara, a nalaze se u razini kože ili malo iznad nje, te na pritisak ne pobjede. Uz angiokeratome se javlja hipohidroza ili anhidroza, koji nastaju zbog oštećenja perifernih živaca, te nakupina lipida u stanicama malih krvnih žila oko

žlijezda znojnica. Posljedično tome, dolazi do nemogućnosti znojenja i pojave suhe kože, te zbog toga dolazi do nepodnošenja hladnoće, vrućine i tjelesnih napora. Angiokeratomi i hipohidroza mogu se pojaviti u djetinjstvu, a sami angiokeratomi gdje se javljaju tek u mlađoj odrasloj dobi i s vremenom postaju sve brojniji i veći.(2, 13, 18, 23)

Bubrežna klinička obilježja uključuju mikroalbuminuriju, koju prati proteinurija, glomerularna hiperfiltracija, te nastanak fibroze, skleroze i nekroze bubrežnih tubula, te zatajenje bubrega tijekom trećeg do petog desetljeća života. Između ostalog javlja se progresivna dijastolička disfunkcija s koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke, fibroza miokrada, regurgitacija zalistaka, hipertrofija desne klijetke, aritmije, elektrokardiografske abnormalnosti, te bolest koronarnih arterija.(15, 18, 19)

Klinička obilježja CNS-a očituju se kao cerebrovaskularna bolest, što uključuje TIA-u, ishemijske moždane udare, ICH, SAH, vaskularnu demenciju, ishemiju i aneurizmu bazilarne arterije, hemiplegiju, hemianesteziju, afaziju i poremećaje labirintnog sustava. Simptomi PNS-a javljaju se u mlađoj dobi, a uključuju neuropatsku bol, gastrointestinalni dismotilitet, hipohidrozu i intoleranciju na toplinu. Simptomi kohlearnog i vestibularnog sustava uključuju tinitus i gubitak sluha, te vrtoglavicu. U oftalmološka obilježja se ubraja specifično zamućenje rožnice, što se naziva cornea verticillata. te uz stražnju subkapsularnu kataraktu je patognomonično oftalmološko obilježje Fabryjeve bolesti.(13, 19, 23)

Gastrointestinalni simptomi uključuju povremeni proljev, mučninu, povraćanje, nadutost, grčevite bolove u trbuhu i intestinalnu malapsorpciju. Psihološka obilježja očituju se kao poremećaji raspoloženja, te oni uključuju anksioznost, teški umor i depresiju. Psihosocijalna obilježja dovode do smanjene kvalitete života mnogih bolesnika.(13, 19, 23)

### 6.1.3. Neklasični oblik

Oblik bolesti s kasnim početkom znatno odstupa u kliničkoj slici u odnosu na klasično očitovanje bolesti, te se češće javlja kod žena. Razina  $\alpha$ -galaktozidaze je viša, što je razlog za odgođenu kliničku sliku. Očituje se hipertrofijom lijeve klijetke, kardiomiopatijom, aritmijama, proteinurijom, zatajenjem bubrega, te cerebrovaskularnom bolesti koja uključuje moždani udar ili TIA-u. Obično se javlja u šestom do osmom desetljeću života. Žene s Fabryjevom bolešću mogu biti bez simptoma, ali i s potpuno razvijenom kliničkom slikom koja se može očitovati blažim simptomima u djetinjstvu, a u odrasloj dobi nestanu. Simptomi se mogu javiti i u kasnijoj životnoj dobi, te su najčešće vezani uz bubrege, kardiovaskularni ili cerebrovaskularni sustav. Primjerice, česti su oftalmološki simptomi, a nalaz poput cornea verticillata može biti jedino obilježje u asimptomatskih žena. Međutim, u rijetkim slučajevima, žene također mogu imati niz teških manifestacija sličnih onima vidljivim kod muškaraca.(2, 3, 13, 17, 18, 20, 23)

### 6.1.4. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju enzimске aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze u plazmi, serumu, urinu, suznoj tekućini ili kulturi kožnih fibroblasta. U slučaju ako postoje dvojbeni rezultati, potrebna je identifikacija patogenih varijanti u GLA genu molekularno genetičkim testiranjem. Nadalje, povišena količina globotriaosil-ceramida u plazmi ili nalaz globotriaosil-ceramida u sedimentu mokraće, te oftalmološki nalaz karakterističnih zamućenja rožnice ili leće mogu dovesti do dijagnostičkog postupka. Ostale pretrage uključuju procjenu razine ureje u plazmi, kreatinina, eGFR-a specifičnog za dob, mikroalbuminurije i proteinurije, slikovne tehnike poput ultrazvuka i magnetne rezonance, biopsije bubrega, kože i miokarda, te elektrofiziološke studije i elektromiografiju.(2, 13, 17-19)

### 6.1.5. Liječenje

U nedostatku liječenja, očekivani životni vijek bolesnika s klasičnom Fabryjevom bolešću jest otprilike do 60. godine u muškaraca i do 75. godine u žena, a najčešći uzroci smrti su iznenadna srčana smrt, zatajenje bubrega i moždani udar. Koristi se liječenje specifičnome za samu bolest i liječenje samih simptoma povezanih s bolešću.(16, 19, 20)

#### 6.1.5.1. ERT

Enzimsko nadomjesno liječenje (ERT) dostupno je za kliničku upotrebu od 2001. godine, te donekle uklanja lipidne naslage iz tkiva i tako prevenira, odnosno usporava napredovanje bolesti. Postoje dva lijeka, agalazidaza  $\alpha$  i agalazidaza  $\beta$ , koji se primjenjuju intravenski svakih 15 dana, u dozama od 0,2 mg/kg tijekom 40 minuta za agalazidazu  $\alpha$ , odnosno 1 mg/kg tijekom 240 minuta za agalazidazu  $\beta$ . Tijekom infuzije mogu se pojaviti alergijske reakcije, parestezije, pad krvnog tlaka, vrućica, zimica, mučnina i umor. Simptomi se obično mogu ublažiti smanjenjem brzine infuzije i primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova, antihistaminika i glukokortikoida. Prekid enzimskog nadomjesnog liječenja radi se kada postoji više od 50% nepridržavanja tretmana ili zahtjeva bolesnika, te završni stadij bubrežne bolesti bez mogućnosti transplantacije bubrega.(2, 13, 15, 18, 21, 24, 26)

#### 6.1.5.2. Liječenje chaperonima

Liječenje chaperonima korisno je kod bolesnika koji imaju nestabilne patogene varijante u GLA gena. Lijek koji se već proizvodi u tu svrhu jest migalastat, koji se veže za aktivno mjesto enzima  $\alpha$ -galaktozidaze i stabilizira patogeni enzim. Primjenjuje se oralno, svaki drugi dan, u dozi od 123 mg, čime se izbjegava potreba za dvotjednim infuzijama, te može biti zamjensko liječenje za bolesnike s Fabryjevom bolešću koji ne podnose enzimsko nadomjesno liječenje zbog stvaranja protutijela. Primjena mora biti u isto doba dana, na prazan želudac, te se hrana ne smije konzumirati najmanje dva sata prije i dva sata poslije uzimanja migalastata. Ne smije se uzimati dva dana

uzastopno, a u slučaju propuštene doze, odnosno ako je prošlo više od 12 sati, primjena se treba nastaviti sa sljedećom planiranom dozom. Ako je doza propuštena, a prošlo je manje od 12 sati, tada treba uzeti propuštenu dozu migalastata.(13, 15, 16, 18, 25, 26)

### 6.1.5.3. Simptomatsko liječenje

Kod bolesnika s Fabryjevom bolešću može biti potrebno i liječenje komplikacija bolesti kada je potrebno obuzdati simptome bolesti. Za kontrolu boli obično se propisuju analgetici, gabapentin i karbamazepin, a opioidne analgetike i protuupalna sredstva treba izbjegavati. Bolesnici s jakim boli reagiraju na niske doze difenilhidantoina. Bolesnicima s mikroalbuminurijom i proteinurijom, te za kontrolu krvnog tlaka treba uvesti ACEI ili ARB. Ostalo liječenje uključuje antiaritmike, ugradnju pacemakera ili kardioverter-defibrilatora kod bolesnika, te dijalizu i transplantaciju bubrega. Kronična hemodijaliza i transplantacija bubrega postali su postupci koji spašavaju život. Presađeni bubreg histološki je bez taloženja glikosfingolipida, jer normalna aktivnost enzima  $\alpha$ -galaktozidaze u alograftu katabolizira endogene glikosfingolipidne supstrate. Uspješna transplatacija predstavlja opciju za ESKD, te ispravlja bubrežnu disfunkciju.(13, 15, 18, 21, 23)

## 6.2. GAUCHEROVA BOLEST

Gaucherova bolest najčešća je lizosomska bolest nakupljanja, te je uzrokovana autosomno recesivnim patogenim varijantama u GBA genu, koji se nalazi na kromosomu 1. Pronađeno je više od 300 patogenih varijanti u GBA genu, a većinom su missense mutacije. Vrlo rijetko, bolest može biti uzrokovana patogenim varijantama u PSAP genu, što dovodi do nedostatka saposina C. Patogene varijante u GBA genu dovode do nedostatka enzima glukocerebrozidaze koji katalizira hidrolizu glukocerebrozida u glukozu i ceramid. Posljedično tome, dolazi do nakupljanja glukocerebrozida u lizosomima stanica, poglavito retikuloendotelnog sustava.(2, 5, 27-30)

### 6.2.1. Epidemiologija

Učestalost simptomske bolesti kreće se između 1:40.000 i 1:111.000 među stanovništvom Europe, te ovisi o tipu Gaucherove bolesti. U drugim populacijama je znatno češća, te poglavito zahvaća Aškenazi Židove s učestalošću od 1:400 do 1:2.500. Gaucherova bolest tipa 1 najčešće se javlja među Aškenazi Židovima, s učestalošću od 1:450. U općoj populaciji se javlja s učestalošću od 1:50.000 do 1:100.000. Gaucherova bolest tipa 2 se javlja s učestalošću od 1:100.000 do čak 1:500.000, te Gaucherova bolest tipa 3 se javlja s učestalošću manjoj od 1:100.000.(2, 5, 29, 30)

### 6.2.2. Klinička slika

Obilježavaju ju hepatosplenomegalija, citopenija i zahvaćenost kostiju, te neurološki poremećaji. Klinička slika očituje se u tri oblika, ovisno o težini bolesti. Gaucherova bolest tipa 1 najčešći je oblik i naziva se neneuronopatskim oblikom bolesti. Gaucherova bolest tipa 2 i tipa 3 rjeđi su oblici, a nazivaju se neuronopatskim oblicima bolesti. U laboratorijskim nalazima česta je trombocitopenija različitog stupnja, a koncentracija trombocita većinom je ispod  $120 \times 10^9/L$ . Anemija i leukopenija su rijetkost, te su umjerene naravi. Feritinemija je viša od normalne vrijednosti u više od 85% bolesnika, dok koncentracije serumskog željeza, zasićenja transferina i topivih transferinskih receptora ostaju uredni. Koncentracije C-reaktivnog proteina mogu biti visoke kod koštanih kriza ili infektivnih komplikacija. Preporuča se mjerenje serumskog kalcija i vitamina D, te potencijalno i serumskog fosfora. Opisano je nekoliko hemostatskih poremećaja, uključujući produljen PT i APTT. Ovi nalazi mogli bi biti povezani s nedostatkom faktora X, faktora V, trombina, faktora XI ili vitamina K.(27, 31)

#### 6.2.2.1. Tip 1

Kronični ili adultni tip Gaucherove bolesti najčešći je oblik bolesti, s učestalošću od 90 do 95% u Europi i Sjevernoj Americi. Obično postoji odsutnost neuroloških simptoma, a klinička slika je varijabilna, u rasponu od asimptomatskih bolesnika do simptoma koji se razvijaju tijekom

djetinjstva. Odsutnost simptoma živčanog sustava neophodan je za dijagnozu ovog tipa Gaucherove bolesti. Početni simptomi znatno variraju, te se bolest može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, ali srednja dob dijagnoze bolesti jest između 10. i 20. godine života.(2, 3, 27, 30)

Hepatosplenomegalija je najčešće obilježje bolesti. Slezena često bude masivna, te može uzrokovati distenziju i bolove u truhu. U uznapredovaloj bolesti slezena je ireverzibilno promijenjena zbog ponavljajućih infarkta, nekroze i fibroze. Jetrena simptomatologija kreće se od blagog povišenja jetrenih enzima do teške ciroze s portalnom hipertenzijom. Česta su mukokutana krvarenja, što uključuje epistaksu, krvarenje iz gingiva i menoragiju. Anemija je uočena u 20 do 50% bolesnika, te je općenito umjerena. Može biti posljedica hipersplenizma, hemodilucije, nedostatka željeza, nedostatka vitamina B12, te smanjene eritropoeze u uznapredovaloj bolesti. Može se pojaviti i leukopenija, ali je ona iznimno rijetka.(2, 3, 27, 31, 32)

Kosti su zahvaćene u preko 70% bolesnike. Simptomi uključuju akutnu bol koja se očituje kao vrlo bolna koštana kriza. Bolne koštane krize vjerojatno su povezane s aseptičkom nekrozom glave bedrene kosti, infarktima kostiju, te spontanim frakturama. Češće su u djece, te znaju potrajati danima i tjednima, ali obično napreduju tijekom sedam do deset dana, uz lokalnu upalu, blagom vrućicom, koja ne prelazi 38°C, polinuklearnom leukocitozom i umjerenim upalnim sindromom. Gotovo svi bolesnici imaju osteopeniju, koja povećava rizik od fraktura, ne samo u odraslih već i u djece. Plućna simptomatologija također može biti prisutna. Očituje se intersticijskom bolesti koja može dovesti do plućne fibroze, restriktivne plućne bolesti zbog deformacije kralježnice ili plućne arterijske hipertenzije. Umor je česti simptom bolesti i javlja se u oko 50% bolesnika. U djece su česti zaostao rast i razvoj, te odgođeni pubertet. Zahvaćenost bubrega je rijetkost, međutim, očituje se kao proteinurija i hematurija. Zahvaćenost kože očituje se kao žuto-smeđa hiperpigmentacija, obično na prednjim dijelovima potkoljenica i obraza. Ostala klinička obilježja vrlo su rijetka, međutim, uključuju vaskulitis očnih krvnih žila, zahvaćenost miokarda i srčanih zalistaka, zatim

inzulinsku rezistenciju i amiloidozu, te bjelkaste mrlje staklastog tijela i mrežnice oka. Često postoji i hipergamaglobulinemija koja najvjerojatnije nastaje zbog aktivacije limfocita B upalom koja je potaknuta aktivacijom imunološkog sustava zbog nakupljenog glukocerebrozida. Prema tome, kod ovih bolesnika postoji veći rizik od pojave multiplog mijeloma, te Hodgkinova i non-Hodgkinova limfoma, kronične limfatičke leukemije i hepatocelularnog karcinoma.(2, 3, 27, 32)

#### 6.2.2.2. Tip 2

Akutnim, odnosno infantilnim tip bolesti javlja se u manje od 1% slučajeva u većini zemalja, međutim, u nekim drugim skupinama pojavnost je oko 20%. Najteži je oblik bolesti, a obilježen je brzo-progresivnim ranim i teškim neurološkim oštećenjem, koje počinje u dobi od tri do šest mjeseci, te uključuje psihomotoričko zaostajanje, horizontalnu paralizu pogleda i opsitonus. Ostala obilježja uključuju osobito teške poremećaje gutanja, te obostrani strabizam, škiljenje i okulomotornu apraksiju., te miokloničku epilepsiju. Prsutni su i hepatosplenomegalija, disfagija, te kaheksija. Ponekad zapažaju plućne lezije, koje su rezultat ponavljajućih aspiracija i plućnih infiltracija Gaucherovim stanicama. Fetalni oblik ove bolesti je najrjeđi, te je i najteži oblik. Javlja se u manje od 1% bolesnika. Obično se očituje fetalnim hidropsom, hepatosplenomegalijom, bilijarnom atrezijom, ihtiozom, artrogripozom, facijalnom dismorfijom i fetalnom trombocitopenijom, te zastojeu u rastu. Smrt često nastupa tijekom trudnoće ili ubrzo nakon rođenja.(2, 3, 27, 28, 30)

#### 6.2.2.3. Tip 3

Juvenilnim, subakutnim ili kroničnim tip bolesti obično se javlja u 5% slučajeva. Očituje se hepatosplenomegalijom i neurološkim simptomima, koji uključuju teškim hipertonusom, rigidnošću, opsitonusom, poremećajima gutanja, horizontalnom oftalmoplegijom, miokloničkom epilepsijom, miokloničkom encefalopatijom, cerebralnom spastičnosti i naglušnosti, te u nekim slučajevima i demencijom. Bolest najčešće prvotno nastupa kod male djece, s



neurološkim simptomima koji se u polovici slučajeva javljaju prije druge godine života.(3, 27, 30, 31)

Tip 3 Gaucherove bolesti podijeljen je na tri varijante. U tipu 3a već od ranog djetinjstva postoje izrazite neurološke promjene, poput miokloničke epilepsije, cerebelarne ataksije, spastičnosti i demencije, te okulomotorne apraksije, a visceralne promjene su blaže izražene. Neurološki simptomi brzo progrediraju, a bolesnici najčešće dožive drugo ili treće desetljeće života. Tip 3b obilježen je visceralnim promjenama, koje su nalik promjenama u Gaucherovoj bolesti tipa 1, ali su izraženije i javljaju se prije treće godine života. Horizontalna supranuklearna paraliza pogleda glavni je neurološki znak ovog podtipa bolesti. Bolesnici s ovim tipom umiru u dječjoj dobi. Tip 3c vrlo je rijedak oblik bolesti, a bolesnici imaju kalcifikacije aortnog i mitralnog zalistka i aorte, hidrocefalus i zamućenje rožnice, te mentalno su zaostali. Mogu se pojaviti i aritmije, fibroza, ateroskleroza i nekalcificirana stenoza aorte ili zalistaka, te hepatosplenomegalija i anomalije kostiju. Bolesnici često umiru u ranoj odrasloj dobi.(2, 28, 30)

### 6.2.3. Dijagnoza

Gaucherova bolest može se otkriti kao rezultat ispitivanja uzroka pancitopenije, visceromegalije, poremećaja faktora koagulacije i adhezije trombocita. Stoga se Gaucherove stanice mogu pronaći u uzorcima biopsije tkiva, prvenstveno koštane srži ili jetre. Aspiracija koštane srži nije obavezna za potvrdu dijagnoze Gaucherove bolesti. Dijagnoza bolesti potvrđuje utvrđivanjem smanjene aktivnosti enzima glukocerebrosidaze u ukupnim leukocitima ili mononuklearnim stanicama i kultivacijom fibroblasta, te otkrivanjem patogenih varijanti u GBA genu molekularno genetičkim testiranjem. Prenatalna dijagnostika provodi se uzorkovanjem korionskih resica i amnijske tekućine. Može se učiniti i mjerenje aktivnosti glukocerebrosidaze na svježim korionskim resicama ili kultiviranim amnijskim stanicama.(27-29, 31)

#### 6.2.4. Liječenje

Trenutno postoje dvije specifične vrste liječenja Gaucherove bolesti, koje uključuju enzimsko nadomjesno liječenje (ERT) i liječenje redukcijom supstrata (SRT). Cilj liječenja jest smanjenje nakupljanja toksičnog supstrata, uklanjanje simptoma, početak primjene prije pojave komplikacija čije su posljedice iscrpljujuće ili se daljnjim liječenjem ne popravljaju, te poboljšanje kvalitete života bolesnika.(27, 31, 33)

##### 6.2.4.1. ERT

Cilj ERT-a jest nadomjestak glukocerebrozidaze Godine 1996. lijek koji je dobio odobrenje za primjenu jest imigluceraza. U međuvremenu su razvijeni i drugi lijekovi, koji uključuju velaglucerazu i taliglucerazu, te su razlike između tih lijekova i imigluceraze su male. Primjenjuju se intravenski tijekom dva sata, a doza i učestalost primjene ovise o zemlji. Najčešće se primjenju doze u rasponu od 20 do 120 U/kg. Za djecu koja imaju simptome prije desete godine života i rizične odrasle osobe preporučena početna doza je od 60 U/kg svaki drugi tjedan. Nakon što je postignut cilj liječenja, doza se može smanjiti na 30 U/kg svaki drugi tjedan. Nuspojave liječenja obično su blage, te uključuju mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, proljev, osip, umor, glavobolju, vrtoglavicu, povišenu tjelesnu temperaturu, zimicu, bol u leđima i tahikardiju. Na mjestu primjene može se pojaviti nelagoda, svrbež, peckanje, oteklina ili neinficirani apsces. Imunološki posredovana preosjetljivost može se smanjiti produljenjem vremena infuzije i liječenjem antihistaminicima i kortikosteroidima.(27, 28, 31)

##### 6.2.4.2. SRT

Cilj SRT-a jest manjiti višak stanične glukocerebrozidaze smanjenjem njene proizvodnje. Koristi se kada su simptomi blaži i kada ERT nije moguć. Najbolje ju je upotrebljavati kao liječenje održavanja nakon što su ciljevi ERT-a postignuti. Lijek koji je odobren 2002. godine u ovu svrhu je miglustat, te djeluje kao inhibitor biosinteze glukocerebrozidaze. Koristi se kod blage do umjerene

Gaucherove bolesti tipa 1 u slučajevima kada enzimsko nadomjesno liječenje nije prikladno, te je lijek druge linije. Primjenjuje se oralno u dozi od 100 mg tri puta dnevno, te je moguće na početku liječenja doze postupno povećavati kako bi se poboljšala tolerancija. Može izazvati nuspojave poput proljeva, gubitka tjelesne mase, nadutosti, drhtanja ruku, te perifernu neuropatiju, iako se općenito povlače smanjenjem doze ili prekidom liječenja. Proljev se može kontrolirati loperamidom i određenim dijetetskim mjerama, što uključuje ograničenje disaharida u obliku šećera i mlijeka u prehrani. Strogo je kontraindiciran tijekom trudnoće, a kontracepcijske metode moraju koristiti oba partnera.(27, 28, 31)

#### 6.2.4.3. Ostalo liječenje

Splenektomiju treba izbjegavati u bolesnika s Gaucherovom bolešću. Moguće posljedice uključuju rizike od infekcije, tromboze ili neoplazije, kao i rizik od pogoršanja Gaucherove bolesti, te ju treba izvesti samo u iznimnim okolnostima. Transplantacija jetre može se predložiti za bolesnike s teškom bolešću jetre koja napreduje do fibroze i zatajenja jetre. Koštne krize ublažavaju se imobilizacijom, primjenom analgetika i bifosfonata, te vitamina D i kalcija. Moguće su kirurške operacije kifoze i ortopedski zahvati komplikacija, koje uključuju avaskularnu nekrozu i patološke prijelome.(2, 27, 31, 32)

### 6.3. GM1 GANGLIOZIDOZA

GM1 gangliozidoza je autosomno recesivna bolest uzrokovana patogenim varijantama u GLB1 genu, koji se nalazi na kromosomu 3. Više je od 200 patogenih ili vjerojatno patogenih varijanti u GLB1 genu identificirano kao uzrok bolesti. Bolest je obilježena nedostatkom  $\beta$ -galaktozidaze i prekomjernog nakupljanja GM1 gangliozida u mnogim tkivima, uključujući mozak, što dovodi do teške neurodegeneracije i nedostatka mijelina u središnjem živčanom sustavu. Bolest ima tri oblika, infantilni ili tip 1, kasni infantilni i juvenilni oblici koji pripadaju tipu 2, te kronični, adultni ili tip 3.(34-38)

### 6.3.1. Epidemiologija

Učestalost GM1 ganglioziđe procjenjuj se na 1:100.000 do 1:300.000, a rasprostranjenost u svijetu nije poznata. Infantilni oblik bolesti je najčešći, dok su određeni oblici prisutniji u određenim zemljopisnim područjima, uključujući Brazil i Japan, te među Romima.(34, 35, 38)

### 6.3.2. Infantilni oblik

Najteži je oblik GM1 ganglioziđe, a javlja se prije navršanih 12 mjeseci života. Prenatalna obilježja mogu uključivati neimuni fetalni hidrops, intrauterino smanjenje rasta i razvoja, te vakuolizaciju posteljice. Obilježen je makularnom mrljom boje trešnje, kašnjenjem u razvoju, hepatosplenomegalijom, kardiomiopatijom, dismorfijom, širokom gornjom usnicom, hipertrofijom desni i makroglosijom, skeletnom dispalazijom i mongolskim pjegama. Dolazi i do progresivne disfunkcije središnjeg živčanog sustava, što dovodi do spastičnosti, sljepoće, gluhoće, decerebrirane rigidnosti, napadaja, poteškoća s hranjenjem i oralnog sekreta. Očekivano trajanje života je dvije do četiri godine, a uzrok je najčešće sekundarna aspiracijska pneumonija.(34-36)

### 6.3.3. Kasni infantilni i juvenilni oblik

Kasni infantilni oblik javlja se u dobi između prve i treće godine života. Obilježja ovog oblika uključuju zastoj u razvoju praćen regresijom, blago zamućenje rožnice, progresivnog kognitivnog, motoričkog i govornog pogoršanja, mogućom hepatosplenomegalijom i hipertrofičnom ili dilatativnom kardiomiopatijom, te progresivnom bolešću kostura, što uključuje kifoza i avaskularnu nekroza glave bedrene kosti, te progresivnim poteškoćama s hranjenjem koje dovodi do rizika od aspiracije. Povišene su serumske koncentracije AST-a s normalnim ALT-om. Juvenilni oblik javlja se između treće i desete godine života. Obilježja juvenilnog oblika uključuju ataksiju i progresivno oštećenje fine motorike, progresivnu disartriju, te progresivnu atrofiju mozga. Bolesnici s ovim oblik bolesti mogu doživjeti četvrto desetljeće života.(34, 35)

#### 6.3.4. Adultni oblik

Adulti oblik počinje u rasponu od kasnog djetinjstva do trećeg desetljeća života s generaliziranom distonijom koja dovodi do nesigurnog hoda i poremećaja govora i gutanja praćenog ekstrapiramdnim znakovima uključujući akinetički-rigidni parkinsonizam. Javljaju se i kognitivno oštećenje i psihijatrijski poremećaji, te nizak rast i težina ispod normalnih vrijednosti. U nekih bolesnika razvije se kardiomiopatija, a u većine bude zahvaćen i kostur. Intelektualno oštećenje uobičajeno je u kasnijoj fazi bolesti, a prognoza je izravno povezana sa stupnjem neurološkog oštećenja.(34)

#### 6.3.5. Dijagnoza

Dijagnoza GM1 gangliozidoze postavlja se identifikacijom patogenih varijanti u GLB1 genu, odnosno molekularno genetičkim testiranjem, te mjerenjem aktivnosti enzima  $\beta$ -galaktozidaze u leukocitima ili fibroblastima periferne krvi. Prenatalna dijagnoza može se provesti analizom aktivnosti  $\beta$ -galaktozidaze ili molekularnom analizom GLB1 gena u stanicama korionskih resica ili stanicama amnionske tekućine.(34, 38)

#### 6.3.6. Liječenje

Trenutno ne postoji učinkovito liječenje GM1 gangliozidoze, te je ograničena na simptomatsko i palijativno liječenje. Bolesnici često primaju antikonvulzivne lijekove za kontrolu napadaja, gastrostomske cijevi radi pravilne prehrane i hidraciju, te postupke za održavanje otvorenih dišnih putova. Može se koristiti miglustat, odnosno liječenje redukcijom supstrata (SRT). Međutim, unatoč dokazanoj učinkovitosti u drugim lizosomskim bolestima nakupljanja, uporaba miglustata u liječenju GM1 gangliozidoze provedena je na svega nekoliko bolesnika.(35, 36)

## 6.4. GM2 GANGLIOZIDOZE

GM2 gangliozidaze neuronopatske su lizosomske bolesti nakupljanja, koje su nemilosrdno smrtonosne, a klinički se ne mogu razlikovati osim u suptilnim visceralnim i skeletnim obilježjima. Nakupljanje GM2 gangliozida uzrokuje Tay-Sachsovu bolest i Sandhoffovu bolest, te nedostatak GM2 aktivatora. Tay-Sachsova bolest i Sandhoffova bolest rijetke su autosomno recesivne bolesti. Tay-Sachsova bolest nastaje zbog nedostatka heksozaminidaze A kao posljedice patogenih varijanti u HEXA genu, a Sandhoffova bolest nastaje zbog nedostatka heksozaminidaze A i heksozaminidaze B kao posljedice patogenih varijanti u HEXB genu. Nedostatak GM2 aktivatora također je autosomno recesivna bolest, te nastaje zbog patogenih varijanti u GM2A genu.(39-43)

### 6.4.1. Epidemiologija

Tay-Sachsova bolest ima učestalost 1:320.000 u cijelome svijetu, dok je mnogo češća u Aškenazi Židova s učestalošću od otprilike 1:30, te u francusko-kanadskoj populaciji. Sandhoffova bolest se javlja u svim populacijama s učestalošću od 1:1.000.000 do 9:1.000.000. Nedostatak GM2 aktivatora iznimno je rijedak oblik bolesti, te je do danas prijavljeno svega 13 bolesnika s akutnim infantilnim oblikom bolesti.(41-45)

### 6.4.2. Etiologija

U normalnim uvjetima, GM2 gangliozide kataboliziraju lizosomske hidrolaze nazvane heksozaminidaze. Heksozaminidaze su podskup izoenzima nastalih dimerizacijom  $\alpha$  i  $\beta$ -podjedinica, koje uključuju heksozaminidazu A, heksozaminidazu B i heksozaminidazu S. Razgradnja GM2 gangliozida uključuje i GM2 aktivatorski protein, koji predočuje gangliozide  $\alpha$ -podjedinici heksozaminidaze A. GM2 gangliozidozama zajedničko je nemogućnost razgradnje GM2 gangliozida, intermedijarnog sfingolipida, u sintezi i razgradnji viših moždanih gangliozida. Nerazgrađeni GM2 gangliozid nakuplja se u različitim tkivima, ali pretežno u mozgu, uključujući

neurone, mikrogliju i neurogliju. Citoplazmatsko nakupljanje u mozgu bolesnika daje neuronima njihov karakterističan napuhan izgled.(36, 37, 41)

Trenutno je prijavljena 181 patogena varijanta u HEXA genu, 103 patogene varijante u HEXB genu i devet patogenih varijanti u GM2A genu, koje uključuju missense i nonsense mutacije, te male i velike delecije. Mutacije u genima koji kodiraju proteine heksozaminidazu A i B, te GM2 aktivatorski protein, utječu na lizosomsku razgradnju GM2 gangliozida uzrokujući njihovo nakupljanje u lizosomima. HEXA gen koji kodira  $\alpha$ -podjedinicu heksaminidaze A nalazi se na kromosomu 15, a HEXB gen koji kodira  $\alpha$ -podjedinicu i  $\beta$ -podjedinicu heksaminidaze B na kromosomu 5.(39, 41, 42)

#### 6.4.3. Klinička slika

Heterogenost početka bolesti u obrnuto proporcionalnom je odnosu s rezidualnom kataboličkom aktivnošću heksaminidaza. Bolesnici s GM2 gangliozidozama imaju progresivno neurološko oštećenje. Neurološki nalazi povezani su s kliničkim početkom koji mogu biti akutni, subakutni i kronični. Bolesnici s akutnim kliničkim obilježjima imaju odsutnu ili vrlo nisku enzimsku aktivnost, uglavnom manju od 5%, dok bolesnici s subakutnim ili kroničnim kliničkim obilježjima mogu imati aktivnost između 5 i 10%.(39)

Dijete se pri rođenju može činiti sasvim normalno ili blago hipotonično. Nakon navršениh osam mjeseci života, dojenčad pokazuje gubitak naučenih vještina uz nemogućnost sjedenja ili prevrtanja s boka na bok. Do 18. mjeseca česti su napadaji, mioklonički trzaji i progresivna makrocefalija. Gubitak prethodno naučenih vještina u kombinaciji s ozbiljnim pogoršanjem u drugoj godini života obično dovodi do smrti između druge i treće godine.(44)

#### 6.4.3.1. Tay-Sachsova bolest

Klasični oblik bolesti, odnosno akutni infantilni oblik, obilježen je progresivnom slabošću, gubitkom motoričkih sposobnosti, smanjenom vizualnom pozornosti i pretjeranom reakcijom zaprepaštenja, te pigmentirane makularne mrlje boje trešnje. Prisutnost perifovealnog bljedila i pigmentirane makularne mrlje patognomički je znak bolesti, ali nije potpuno specifičan. U dobi od osam do deset mjeseci nastaje razvojni plato s gubitkom naučenih vještina. Nakon 12 mjeseci napreduje pogoršanje bolesti, a između druge i treće godine života najčešće nastupa smrt, s nekim preživljavanjem do najviše sedme godine.(40, 41)

Subakutni juvenilni oblik bolesti povezan je s urednim razvojem do druge godine života. Na razdoblje urednog razvoja nastavlja se plato razvoja vještina, najčešće između druge i pete godine života, te se tada primjećuje pojava abnormalnog hoda ili disartrije nakon čega slijedi gubitak prethodno stečenih vještina i kognitivni pad. Spastičnost, disfagija i konvulzije prisutni su do kraja prvog desetljeća života, a jetra i slezena su uredne veličine. Smrt nastupa unutar drugog desetljeća života, najčešće radi aspiracije.(41)

Tay-Sachsova bolest s kasnim početkom javlja se kod starijih tinejdžera ili mladih odraslih osoba s polagano progresivnim spektrom neuroloških simptoma uključujući slabost donjih ekstremiteta s atrofijom mišića, disartriju, nekoordiniranost, tremor, te blagu spastičnost i distoniju. Jedina je od rijetkih neurometaboličkih poremećaja koji se očituje akutnom psihozom. Psihijatrijska prezentacija može varirati od psihotičnih epizoda do bipolarne depresije koja zahtijeva akutnu psihijatrijsku skrb, a depresija i anksioznost česti su komorbiditeti. Kognicija je obično očuvana.(41, 44, 45)



#### 6.4.3.2. Sandhoffova bolest

Akutni infantilni oblik bolesti očituje se prije šest mjeseci života. Dojenčad je prilikom rođenja urednog razvoja, nakon čega slijedi progresivna slabost i usporavanje napretka u razvoju, zatim razvojna regresija i teško neurološko oštećenje, te su konvulzije česte. Smrt obično nastupa između druge i treće godine života. Subakutni juvenilni oblik bolesti očituje se između druge i pete godine života. Nakon urednog tijeka razvoja, napredak se usporava, te slijedi razvojna regresija i neurološki poremećaji. Neurološki poremećaji očituju se abnormalnim hodom, disartrijom i kognitivnim padom. Sandhoffova bolest s kasnim početkom očituje se u tinejdžerskim godinama ili u mladoj odrasloj dobi. Psihomotorni razvoj gotovo je uredan, ali ga prati niz neuroloških ispada, poput slabosti, spasticiteta, disartrije i nedostataka u cerebelarnoj funkciji, te psihijatrijskih ispada, poput deficita u izvršnoj funkciji i pamćenju. Očekivano trajanje života nije nužno smanjeno. Osim neuroloških poremećaja, bolesnici mogu imati sistemska obilježja, kao što su kardiomegalija, hepatosplenomegalija, makroglosija i skeletne abnormalnosti. Akutna psihoza u Sandhoffovoj bolesti kasnog početka iznimno je rijetka.(39, 44, 46)

#### 6.4.3.3. Nedostatak GM2 aktivatora

Akutni infantilni oblik očituje se kao neurodegenerativni poremećaj. Dojenčad je općenito normalna pri rođenju, ali se napredak u razvoju usporava u dobi nakon četvrtog mjeseca, te do kraja prve godine života. Usporavanje u razvoju očituje se progresivnom slabošću, te ga slijedi razvojni plato. Nakon razvojnog platoa dolazi do progresivno brze regresije u razvoju. Do druge godine života decerebrirano držanje, poteškoće s gutanjem i pogoršanje konvulzija, te mioklonički trzaji dovode do vegetativnog stanja bez povratne reakcije. Smrt obično nastupa između druge i treće godine života.(43)

#### 6.4.4. Dijagnoza

Dijagnoza bolesti zahtjeva određivanje aktivnosti heksozaminidaze A i heksozaminidaze B u leukocitima periferne krvi, fibroblastima ili korionskim resicama. Međutim, dijagnozu pojedine bolesti potrebno je potvrditi identifikacijom patogenih varijanti u HEXA, HEXB i GM2A genima molekularno genetičkim testiranjem.(39, 40)

#### 6.4.5. Liječenje

Trenutno ne postoji specifično učinkovito liječenje Tay-Sachsove bolesti, Sandhoffove bolesti i nedostatka GM2 aktivatora, te je ono uglavnom potporno i usmjereno je na pružanje odgovarajuće prehrane i hidracije, zaštitu dišnih putova i kontrolu napadaja. Liječenje subakutnog juvenilnog i oblika s kasnim početkom usmjereno je na pružanje usluga fizikalne i radne terapije, te logopeda za unapređenje svakodnevnih životnih aktivnosti. Treba izbjegavati položaj koji povećava rizik od aspiracije tijekom hranjenja, situacije koje povećavaju rizik od kontraktura i dekubitusa, okolnosti koje povećavaju rizik od pada, te psihijatrijske lijekove poput haloperidola, risperidona i klorpromazina.(41, 43, 45, 46)

### **6.5. GLOBOIDNA LEUKODISTROFIJA**

Globoidna leukodistrofija, odnosno Krabbeova bolest, rijetka je neurodegenerativna autosomno recesivna bolest koja zahvaća bijelu tvar središnjeg i perifernog živčanog sustava. Uzrokovana je patogenim varijantama u GALC genu, koji se nalazi na kromosomu 14, te je odgovoran za kodiranje enzima galaktocerebrozidaze. Postoji više od 110 patogenih varijanti u GALC genu, a najčešće su delecije i točkaste mutacije, te missense i nonsense mutacije i insercije. Galaktocerebrozidaza katabolizira hidrolizu galaktoze iz galaktocerebrozida i galaktozilsfingozina, koji se naziva i psihozin, kako bi osigurao metabolite poput sfingozina i ceramida za sintezu i održavanje mijelina. Nedostatnom funkcijom galaktocerebrozidaze dolazi do nakupljanja psihozina

u oligodendrocitima i Schwannovim stanicama, što dovodi do apoptoze oligodendrocita i demijelinizacije živčanog sustava.(47-52)

#### 6.5.1. Epidemiologija

Krabbeova bolest javlja se u otprilike 1:100.000 do 1:250.000 slučajeva, a u Europi u otprilike 1:100.000 slučajeva. Vrlo je visoka učestalost bolesti u zajednici Druza u sjevernom Izraelu i arapskim muslimanima gdje se učestalost bolesti procjenjuje na 1:100 do 1:150 slučajeva. Infantilni oblik bolesti je najčešći i čini 85-90% slučajeva u populaciji sjeverne Europe, dok oblik bolesti s kasnijim početkom može biti češći u ostalim populacijama.(47, 48, 52)

#### 6.5.2. Klinička slika

Klinička obilježja obuhvaćaju raspon od bolesti s infantilnim početkom, odnosno početak ekstremne razdražljivosti, spastičnosti i zaostajanja u razvoju prije prve godine života, do bolesti s kasnim početkom, odnosno početak simptoma nakon prve godine života.(47)

##### 6.5.2.1. Infantilni oblik

Klinička obilježja bolesti s infantilnim početkom obično ima četiri stadija. Prvi stadij obilježen je urednim razvojem u prvih nekoliko mjeseci života, nakon čega slijedi brzo i ozbiljno neurološko pogoršanje. Obilježja ovog stadija bolesti su pretjerano plakanje do izrazite razdražljivosti, poteškoće s hranjenjem i gastroezofagealna refluksna bolest, što može uzrokovati smanjenje težine. U neke dojenčadi prisutna je periferna neuropatija bez drugih neuroloških obilježja. Drugi stadij obilježen je ozbiljnim neurološkim pogoršanjem s dekortikativnim držanjem tijela, što uključuje izraziti hipertonus i opsitonus, te miokloničkim napadajima. Česte su i optička atrofija, usporene reakcije zjenica na svjetlost i poremećaji vida. Treći stadij obilježen je lošom kontrolom tjelesne temperature i otkucaja srca, te sljepoćom, gluhoćom i konvulzijama, a periferna neuropatija može i ne mora biti prisutna. Četvrti stadij obilježava hipotonus i odsutnost voljnih pokreta. Ovaj oblik

bolesti ima lošiju prognozu, a smrt bolesnika nastupa između osmog mjeseca i kraja treće godine života.(47, 48, 50)

#### 6.5.2.2. Bolest s kasnim početkom

Bolest s kasnim početkom mnogo je varijabilnija u svojem očitovanju i tijeku. Djeca kojima se bolesti javlja između prve i treće godine mogu imati sasvim uredan razvoj. Promjene se očituju sporim motoričkim razvojem ili gubitkom naučenih vještina, nejasnim govorom, spastičnosti ekstremiteta s hiptonijom trupa, gubitakom vida, ezotropijom i febrilnim kovolzijama i tremorom. Djeca kojima se bolest javlja između druge i četvrte godine mogu imati gubitak naučenih vještina i vida i promjene hoda i konvulzije. U usporedbi s infantilnim oblikom bolesti, bolesnici s ovim tipom bolesti imaju značajno duži životni vijek, koji se kreće u rasponu od dvije do 14 godina.(47, 50)

#### 6.5.3. Dijagnoza

Dijagnoza bolesnika sa simptomatskom Krabbeovom bolešću određuje se na temelju laboratorijskih i elektrofizioloških nalaza, te neuroloških slikovnih pretraga i elektroencefalogramom, a konačna dijagnoza postavlja se mjerenjem aktivnosti galaktocerebrozidaze u leukocitima. Bolest se potvrđuje identifikacijom patogenih varijanti u GALC genu molekularno genetičkim testiranjem. U asimptomatskih novorođenčeta s niskom aktivnošću galaktocerebrozidaze potrebno je hitno mjerenje razine psihozina u krvi i identifikacija patogenih varijanti u GALC gena molekularno genetičkim testiranjem kako bi se otkrila ona novorođenčad s infantilnim oblikom bolesti. Ovi bolesnici postaju kandidati za HSCT prije dobi od 30 dana.(47)

#### 6.5.4. Liječenje

Liječenje je ograničeno na HSCT, te je trenutno zlatni standard u liječenju Krabbeove bolesti. Ako bolesnik nije podvrgnut HSCT-u, liječenje bolesti je simptomatsko. Uključuje održavanje pravilnog položaja tijekom prehrane i održavanje odgovarajućeg unosa tekućine. Nadalje, potrebno je uvesti antikonvulzivne lijekove, po mogućnosti u monoterapiji. Fizikalna terapija potrebna je za prevenciju kontraktura. Sredstva koja treba izbjegavati su atipični antipsihotici koji mogu uzrokovati sedaciju, a rutinska cijepljenja u djetinjstvu mogu ubrzati napredovanje bolesti.(47-49, 52)

### 6.6. METAKROMATSKA LEUKODISTROFIJA

Metakromatska leukodistrofija rijetka je neurodegenerativna autosomno recesivna bolest koju obilježava nakupljanje sulfatida u živčanom sustavu zbog nedostatka enzima arilsulfataze A, te rjeđe nedostatak njenog aktivatora, saposina B. Neodostatak arilsulfataze A uzrokovan je patogenim varijantama u ARSA genu, smještenome na kromosomu 22. Trenutno postoji oko 261 patogena varijanta u ARSA genu. Nakupljanje sulfatida u živčanom sustavu dovodi do razgradnje mijelina, odnosno leukodistrofije, i progresivnih neuroloških poremećaja, te se najviše nakupljaju u mikrogliji, oligodendrocitima i Schwannovim stanicama. Višak sulfatida pokreće upalni odgovor uključujući mikroglijalnu aktivaciju, astrogliozu, regrutiranje perifernih makrofaga i izlučivanje proupalnih citokina.(52-55)

#### 6.6.1. Epidemiologija

Učestalost metakromatske leukodistrofije je između 1:40.000 i 1:170.000 u različitim populacijama. Međutim, određene izolirane populacije imaju povećanu učestalost, uključujući 1:75 u židovskoj populaciji Habanate u Izraelu, 1:8.000 kod izrealskih Arapa, te 1:2.500 u Yupik populaciji podrijetlom s Aljaske i 1:6400 u Navajo populaciji iz Sjedinjenih Američkih Država.(52, 54)

## 6.6.2. Klinička slika

Klinička obilježja uzrokovana su zahvaćenošću središnjeg i perifernog živčanog sustava. Demijelinizacija dovodi do niza neuroloških simptoma, a neki od njih su oslabljena motorička funkcija, spastična tetrapareza, ataksija, grčevi i optička atrofija, te kognitivno oštećenje. Bolest se može podijeliti na tri klinička oblika, odnosno kasni infantilni oblik, juvenilni oblik i adultni oblik metakromatske leukodistrofije. Tijek bolesti može trajati od nekoliko godina u obliku s kasnim infantilnom početkom do desetljeća u oblicima s juvenilnim i adultnim početkom. Kasni infantilni oblik obuhvaća 50-60% bolesnika, juvenilni oblik otprilike 20-40%, a adultni oblik bolesti otprilike 10-20% bolesnika.(52-54)

### 6.6.2.1. Kasni infantilni oblik

Javlja se prije 30. mjeseca života nakon razdoblja naizgled urednog razvoja. Obilježja bolesti uključuju slabost, hipotoniju, nespretnost, česte padove, hodanje na prstima i disartriju, te nistagmus i strabizam. Jezične, kognitivne, te grube i fine motoričke sposobnosti postepeno regresiraju. Kasnije se javljaju spastičnost, bol, konvulzije i oštećenje vida i sluha. U završnom stadiju bolesti djeca imaju toničke grčeve, decerebrirano držanje i opću nesvijest, te paralizu i demenciju. Gotovo svi postaju tetraplegičari i u vegetativnom su stanju. Većina bolesnika umire pet godina nakon pojave simptoma, iako se životni vijek može produljiti do drugog desetljeća života uz trenutnu razinu liječenja.(52, 53)

### 6.6.2.2. Juvenilni oblik

Javlja se između 30. mjeseci života i 16. godine. Početna obilježja počinju podmuklo, te uključuju motoričke simptome poput poteškoća s koordinacijom, drhtanje, abnormalne pokrete i regresiju fine motorike. Također se mogu pojaviti pad u školskom uspjehu i problemi u koncentracijom, te poremećaji ponašanja praćeni pogoršanjem središnjeg i perifernog motiliteta i epilepsijom.

Progresija bolesti je slična, ali sporija u odnosu na kasni infantilni oblik bolesti. Većina bolesnika umire prije dobi od 20 godina.(52, 54)

#### 6.6.2.3. Adultni oblik

Javlja se nakon 16. godine života, a ponekad tek u četvrtom ili petom desetljeću. Početna obilježja mogu uključivati probleme u školi ili na poslu, primjerice, promjene osobnosti, emocionalnu labilnost ili psihozu, te često dovode do psihijatrijske procjene i početne dijagnoze demencije, shizofrenije, depresije i naglih promjena raspoloženja. Javljaju se i neurološki simptomi poput slabosti i gubitak koordinacije koji napreduju do spastičnosti i inkontinencije, a česta je i periferna neuropatija, koja je obično blaga. Očekivano trajanje života bolesnika nakon dijagnoze jest oko 20 do 30 godina.(52, 54)

#### 6.6.3. Dijagnoza

Dijagnoza bolesti postavlja se nalazima progresivne neurološke disfunkcije, dokazom leukodistrofije magnetnom rezonancijom mozga, biokemijskim testovima enzimske aktivnosti enzima arilsulfataze A u fibroblastima kože i leukocitima, identifikacijom patogenih varijanti u ARSA genu molekularno genetičkim testiranjem, te povišenim izlučivanjem sulfatida u mokraći i metakromatskih naslaga lipida u tkivu živčanog sustava. Prenatalna dijagnostika može se provesti mjerenjem aktivnosti arilsulfataze A u stanicama amnionske tekućine i procjenom nakupljanja sulfatida.(52, 54)

#### 6.6.4. Liječenje

Liječenje metakromatske leukodistrofije uključuje ciljano i potporno liječenje. Ciljano liječenje uključuje HSCT, dok potporno liječenje uključuje razvojnu i obrazovnu podršku, ortopedsko i fizikalno liječenje, te rehabilitaciju za izbjegavanje kontraktura i padova i održavanje neuromuskularne funkcije i pokretljivosti.(52)

## 6.7. NIEMANN-PICKOVA BOLEST

Niemann-Pickova bolest autosomno je recesivna lizosomska bolest nakupljanja. Niemann-Pickova bolest tipa A i tipa B uzrokovane su patogenim varijantama u SMPD1 genu, smještenom na kromosomu 11, koji kodira kiselu sfingomijelinazu. Nedostatak ovog enzima dovodi do nakupljanja lipida, uglavnom sfingomijelina, u različitim tkivima u cijelome tijelu. Do danas je opisano više od 200 patogenih varijanti unutar SMPD1 gena, a missense mutacije su najčešće. Niemann-Pickova bolest tipa C uzrokovana je patogenim varijantama u NPC1 i NPC2 genima, koji kodiraju membranski glikoprotein, odnosno topljivi lizosomski protein koji veže kolesterol, što rezultira nakupljanjem neesterificiranog kolesterola. Gen NPC1 nalazi se na kromosomu 18, dok se gen NPC2 nalazi na kromosomu 14. Više od 95% bolesnika ima patogene varijante u NPC1 genu, dok ostatak ima patogene varijante u NPC2 genu.(56-63)

### 6.7.1. Epidemiologija

Raširena je među različitim etničkim skupinama. Tip A bolesti raširen je među Aškenazu Židovima s učestalošću od 1:80 do 1:100. Učestalost tipa C je procijenjena na između 45.000 i 1:286.000. Zajednička procijenjena učestalost za tip A i tip B iznosi između 1:167.000 i 1:250.000, te u prosjeku 1:150.000. Učestalost u Francuskoj izračunata je na oko 1:120000.(56, 58-62)

### 6.7.2. Tip A

Najrašireniji je i najsmrtonosniji oblik bolesti. Javlja se u ranom djetinjstvu. Simptomi ovog oblika brzo-progresivni su, te uzrokuju sustavna obilježja, uglavnom hepatosplenomegaliju, te ozbiljno oštećenje središnjeg živčanog sustava. Hepatosplenomegalija se može pojaviti obično u dobi od tri mjeseca. Bolesnici također mogu imati tešku hipotoniju i nalaz mrlje boje trešnje u makuli. Zastoj u rastu obično postaje vidljiv do druge godine života, a psihomotorni razvoj ne napreduje dalje od



prve godine života. Rana smrt bolesnika je neizbježna, te većina djece ne preživi više od tri godine života.(56-58)

### 6.7.3. Tip B

Obilježava ga nepravilan početak simptoma, sporo-progresivan nastup i općenito bez očitih neuroloških simptoma. Hepatosplenomegalija je obično prvo kliničko obilježje, te su tijekom vremena smanjena funkcija jetre i pluća vrijedni pažnje. Obilježava ga i osteopenija i aterogeni lipidni profil. Serumske razine lipida u ovom obliku su mješovite, odnosno, povišene su razine triglicerida, LDL-a i VLDL-a, dok su razine HDL-a snižene. Zbog širokog raspona ozbiljnosti ovog oblika bolesti, životni vijek bolesnika vrlo je varijabilan, te se kreće od vrlo rane smrti do dugog i opterećenog života.(56-58)

### 6.7.4. Tip C

U ranom infantilnom razdoblju simptomi koji prevladavaju su hepatosplenomegalija, žutica, fetalni ascites, te plućni infiltrati u nekim slučajevima. U kasnom infantilnom razdoblju simptomi koji prevladavaju su uglavnom neurološki, koji uključuju uključuju hipotoniju i zastoj u razvoju. S vremenom se javlja supranuklearna sakadična paraliza, te djeca razvijaju nespretnost koja prelazi u ataksiju, a prisutne su i disartrijska i disfagija. Određena djeca razvijaju epileptičke napadaje, distoniju, spastičnost i gelastičnu katapleksiju. U adolescentnoj i odrasloj dobi simptomi mogu uključivati sva neurološka obilježja, koje su u početku često zasjenjene. Iako kognitivno oštećenje u početku može biti suptilno, s vremenom postaje očito da bolesnici imaju progresivnu demenciju. Postoji i razvoj psihijatrijskih simptoma, poput depresije otporne na liječenje, shizofreniformne bolesti i prividne bipolarne bolesti.(61)

### 6.7.5. Dijagnoza

Dijagnoza Niemann-Pickove bolesti tipa A i tipa B postavlja se utvrđivanjem patogenih varijanti u SMPD1 genu molekularno genetičkim testiranjem i aktivnosti enzima kisele sfingomijelinaze u limfocitima periferne krvi ili kultiviranim fibroblastima kože. Prisutnost vakuoliziranih stanica u razmazima periferne krvi koštane srži također je pokazatelj bolesti. Dijagnoza Niemann-Pickove bolesti tipa C postavlja se utvrđivanjem patogenih ili vjerojatno patogenih varijantami u NPC1 ili NPC2 genima identificiranih molekularnim genetičkim testiranjem.(57-61)

### 6.7.6. Liječenje

U liječenju Niemann-Pickove bolesti koristi se ERT. Lijek koji je odobren u tu svrhu zove se olipudaza  $\alpha$ . Olipudaza  $\alpha$  smanjuje nakupljanje sfingomijelina u plućima, jetri, slezeni i drugim organima, ali ne utječe na simptome CNS-a koji se javljaju u tipu A i tipu B. Liječenje miglustatom, odobreno je za neurološka obilježja Niemann-Pickove bolesti tipa C u nekoliko zemalja, ali ne i u Sjedinjenim Američkim Državama, te povećalo je preživljenje za pet godina od datuma dijagnoze ili približno deset godina od početka neuroloških manifestacija.(62)

Od ostalih mogućnosti, HSCT može ispraviti metabolički defekt, poboljšati krvnu sliku i smanjiti povećani volumen jetre i slezene, ali ne stabilizira neurološku bolest. Potporna njega uključuje nutritivnu potporu, potporno liječenje koagulopatije i obilježja bolesti jetre u završnoj fazi, transfuziju krvnih pripravaka, djelomičnu splenektomiju za osobe s teškim hipersplenizmom, kisik za simptomatsku plućnu bolest, fizikalnu i radnu terapija za sprečavanje kontraktura, liječenje hiperlipidemije u odraslih, kalcij i vitamin D za osteopeniju i osteoporozu, sedative za razdražljivost i poremećaj sna. Također su potrebne i briga obitelji, te njegovateljska i socijalna podrška.(58, 60)

## 7. OLIGOSAHARIDOZE

Oligosaharidoze su lizosomske bolesti nakupljanja glikoproteina, koje se zbog supstrata koji se u njima nakuplja nazivaju i glikoproteinozama. Svi poremećaji su povezani s patogenim varijantama gena koji uzrokuju poremećenu sintezu određenih enzima. U oligosaharidoze se ubrajaju  $\alpha$ -manozidoza,  $\beta$ -manozidoza, fukozidoza, aspartilglukozaminurija, te Schindlerova bolest.(11, 12)

### 7.1. $\alpha$ -MANOZIDOZA

$\alpha$ -manozidoza autosomno je recesivna bolest uzrokovana zbog patogenih varijanti u MAN2B1 genu, smještenom na kromosomu 19. Trenutno je utvrđeno 40 patogenih varijanti, od kojih većinu čine missense mutacije. Učestalost bolesti nije točno poznata, ali se procjenjuje na otprilike 1:500.000, te se može javiti u bilo kojoj etničkoj skupini. Postoje tri oblika bolesti. Tip 1 blagi je oblik bolesti, te se prepoznaje nakon desete godine života, bez abnormalnosti kostura i vrlo spore progresije. Tip 2  $\alpha$ -manozidoze umjereni je oblik bolesti, te se prepoznaje prije desete godine života, a klinička obilježja uključuju abnormalnosti kostura i spori napredak s razvojem ataksije u dobi od 20. do 30. godine života. Tip 3  $\alpha$ -manozidoze je teški oblik bolesti, a klinička obilježja uključuju abnormalnosti kostura s očitom progresijom. Dovodi do rane smrti bolesnika zbog primarne zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava i miopatije. Većina bolesnika ima obilježja tipa 2  $\alpha$ -manozidoze.(64, 65)

Povišeno izlučivanje oligosaharida bogatih manozom mokraćom je sugestivno, ali ne i dijagnostičko za  $\alpha$ -manozidozu. Dijagnoza se postavlja mjerenjem aktivnosti kisele  $\alpha$ -manozidaze u leukocitima ili fibroblastima. Utvrđivanje patogenih varijanti u MAN2B1 genu provodi se molekularno genetičkim testiranjem. Liječenje  $\alpha$ -manozidoze uključuje ERT i HSCT. ERT vrlo se dobro podnosi i sada se smatra standardnim liječenjem  $\alpha$ -manozidoze. Lijek koji se koristi u tu svrhu je velmanaza  $\alpha$ .(64, 65, 67)

## 7.2. $\beta$ -MANOZIDOZA

$\beta$ -manozidoza autosomno je recesivna lizosomska bolest nakupljanja, koja nastaje zbog nedostatka lizosomske  $\beta$ -manozidaze, enzima koji regulira uklanjanje N-vezanih dijelova manoze tijekom katabolizma oligosaharida. Iznimno je rijetka bolest s procijenjenom učestalošću od 1:1.000.000. Nedostatak lizosomske  $\beta$ -manozidaze uzrokuju patogene varijante u MANBA genu. Obilježava ju kašnjenje u razvoju različite težine i gubitak sluha, te konvulzije i hidrocefalus. Međutim, trenutno postoji nedostatak zajedničkog kliničkog fenotipa, te do sada ozbiljnost bolesti kod ljudi nije bila značajna.(68, 69)

## 8. MUKOPOLISAHARIDOZE

Mukopolisaharidoze skupina su nasljednih metaboličkih poremećaja koje obilježava nedostatak enzima odgovornih za razgradnju glikozaminoglikana. Klinička obilježja variraju od blagih sistemskih i očnih abnormalnosti s normalnim životnim vijekom do teških obilježja, fatalnih u prvih nekoliko mjeseci života. Postoji sedam oblika mukopolisaharidoza, a ukupna učestalost otprilike iznosi oko 1:25.000.(70-86)

### 8.1. TIP 1

Mukopolisaharidoza tipa 1 bolest je koja se nasljeđuje autosomno recesivno, te je uzrokovana patogenim varijantama u IDUA genu, koji se nalazi na kromosomu 4. Patogene varijante u IDUA genu dovode do potpunog nedostatka enzima  $\alpha$ -L-iduronidaze, što dovodi do lizosomskog nakupljanja dermatan sulfata i heparan sulfata. Postoje tri varijante bolesti, koje se nazivaju Hurlerov sindrom, Hurler-Scheieov sindrom i Scheieov sindrom.(70, 77)

Klinička obilježja uključuju hepatosplenomegaliju, multipleksnu dizostožu, nizak rast, torakolumbalnu kifozu, oftalmološke probleme, poput zamućenja rožnice, te abnormalnosti zalistaka koje

dovode do mitralne i aortalne regurgitacije i stenozе. Dijagnoza mukopolisaharidoze tipa 1 postavlja se na temelju otkrivanja smanjene aktivnosti lizosomskog enzima  $\alpha$ -L-iduronidaze u kombinaciji s povišenim razinama glikozaminoglikana, te identifikacijom patogenih varijanti u IDUA genu molekularno genetičkim testiranjem. (70, 77, 82-84)

Liječenje uključuje HSCT i ERT, te potporno liječenje. Lijek koji se koristi u enzimskom nadomjesnom liječenju je laronidaza, dok potporno liječenje uključuje programe učenja dojenčadi i specifično obrazovanje za kašnjenje u razvoje, te fizikalnu terapiju i niz ortopedskih i kirurških zahvata. (70, 77)

## 8.2. TIP 2

Mukopolisaharidoza tipa 2, odnosno Hunterova bolest, nasljeđuje se X-vezano, te je uzrokovana patogenim varijantama u IDS genu. Bolest nastaje zbog nedostatka lizosomskog enzima iduronat 2-sulfataze, koji katalizira hidrolizu 2-sulfatnih skupina dermatan sulfata i heparan sulfata. Poznato je 658 patogenih varijanti u IDS genu, od kojih su polovica missense i nonsense mutacije. (71)

Kliničja obilježja uključuju multisistemske simptome sa značajnom varijabilnošću u dobi početka. Primjećuju se grube crte lica, što je odraz makrocefalije, makroglosije, istaknutnih supraorbitalnih grebena, širokog nosa i nosnog hrpta, zatim abnormalnosti kostura i ukočenost zglobova, zastoj u rastu s niskim rastom, respiratorno i srčano oštećenje, uključujući difuznu valvulopatiju, te ingvinalnu i umbilikalnu kilu i organomegaliju, uglavnom jetre i slezene. Neurološka zahvaćenost primjećuje se u dvije trećine bolesnika, te se očituje progresivnim kognitivnim pogoršanjem. Kod bolesnika se primjećuju gubitak sluha, hipertrofija tonzila i česte infekcije uha i gornjih dišnih putova, te poremećaji spavanja, zamućenje rožnice i propadanje mrežnice. Najčešći uzrok smrti jest zatajenje srca i pluća. (71, 72, 85)

Dijagnoza najprije započinje određivanjem razine glikozaminiglikana u mokraći, a zatim aktivnost enzima iduronat 2-sulfataze u leukocitima periferne krvi, fibroblastima kože ili plazme, te korionskim stanicama u prenatalnoj dijagnostici. Bolest se potvrđuje dokazom patogenih varijanti u IDS genu na temelju molekularnog genetičkog testiranja. Liječenje mukopolisaharidoze tipa 2 može biti specifično i potporno. Specifično liječenje uključuje ERT i HSCT. Lijek koji se koristi u svrhu ERT-a je idursulfaza, odnosno rekombinantni oblik humane iduronat 2-sulfataze, te se primjenjuje jednom tjednom. Prethodno liječenje protuupalnim lijekovima ili antihistaminicima može biti potrebno za blage ili umjerene reakcije na infuziju. Potporno liječenje obično uključuje razvojnu, radnu i fizikalnu terapiju, tonzilektomiju, ventilaciju pozitivnim tlakom, te zamjenu srčanih zalistaka i operaciju popravka ingvinalne kile.(85, 86)

### **8.3. TIP 3**

Mukopolisaharidoza tipa 3 autosomno dominantna je bolest uzrokovana patogenim varijantama u genu SGSH u podtipu 3a bolesti, u NAGLU genu u podtipu 3b, HGSNAT genu u podtipu 3c, te GNS genu u podtipu 3d. Svi se geni nalaze na kromosomu 17, dok su najčešće patogene varijantne missense mutacije. SGSH gen odgovoran je za kodiranje sulfaminidaze, odnosno heparin sulfat sulfataze. NAGLU gen odgovoran je za kodiranje N-acetil- $\alpha$ -glukozaminidaze. Nadalje, HGSNAT gen odgovoran je za kodiranje acetyl-CoA  $\alpha$ -glukozaminid N-acetiltransferaze, a GNS gen N-acetilglukozamin-6-sulfata.(73, 78, 79)

Multisistemska je bolest koju obilježava progresivna degeneracija središnjeg živčanog sustava, te ozbiljno i brzo intelektualno pogoršanje, a početak bolesti obično je prije desete godine života, a tijek bolesti može biti brzo ili sporo progresivan. Opća obilježja bolesti uključuju grubo lice, gustu kosu i hirzutizam, hepatosplenomegaliju, ukočenost zglobova, zadebljanje srčanih zalistaka i defekte u srčanom provodnom sustavu, gubitak sluha, česte infekcije gornjih dišnih puteva i uha, te ingvinalne i umbilikalne kile.(73, 79)

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza, te identifikacijom patogenih varijanti u jednom od četiriju gena odgovornih za nastanak bolesti ili identifikacijom nedostatka odgovarajućeg enzima. Liječenje bolesti uključuje potporno liječenje kašnjenja u neurološkom razvoju, gubitka sluha i oštećenje vida, te fizikalnu terapiju i ortopedsko liječenje. Potreban je i nadzor napadaja, srčanih bolesti, poremećaja spavanja, te poteškoća s hranjenjem.(73)

#### 8.4. TIP 4

Mukopolisaharidoza tipa 4 autosomo recesivna je bolest uzrokovana patogenim varijantama u GALNS genu u podtipu 4a, te GLB1 genu u podtipu 4b. GALNS gen je smješten na kromosomu 16, a patogene varijante uzrokuju smanjenu aktivnost N-acetilgalaktozamin 6-sulfataze. GLB1 gen je smješten na kromosomu 3, a patogene varijante uzrokuju smanjenu aktivnost  $\beta$ -galaktozidaze.(34, 74, 76, 80, 81)

##### 8.4.1. Tip 4a

Obilježja ovog oblika bolesti kreću se od teškog i brzo-progresivnog oblika s ranim početkom do sporo-progresivnog oblika s kasnijim početkom, te je displazija kostura glavno obilježje bolesti. Klinička obilježja prilikom rođenja obično nisu prisutna. Sporo-progresivni oblik najvjerojatnije neće biti vidljiv sve do kasnog djetinjstva ili adolescencije, dok se teški oblik obično očituje u dobi od jedne do tri godine. Obilježja težeg oblika bolesti uključuju istaknuto čelo, pectus carinatum i kifoskoliozu, te genu valgum. Nasuprot tome, problemi s kukom uključujući bol i ukočenost uobičajena su početna obilježja blažeg, sporo progresivnog oblika. Dok su deformiteti kostura glavni nalazi u ovom obliku bolesti, uključenost drugih organskih sustava može dovesti do značajnog morbiditeta. Uključuju opstruktivnu apneju, valvularnu bolest srca i ventrikularnu hipertrofiju, oštećenje sluha, zamućenje rožnice, hipoplaziju zubi i hepatomegaliju. Može se pojaviti kompresija leđne moždine u bilo kojem segmentu kralježnice. Također su prisutne grube crte lica, a intelektualne sposobnosti obično su uredne. Međutim, većina bolesnika u neonatalnom razdoblju

obično izgleda zdravo, a koštane abnormalnosti mogu se vidjeti putem rendgenskog snimanja, čak i u teškom obliku ovog tipa bolesti.(74, 75)

#### 8.4.2. Tip 4b

Obilježena je displazijom kostura sa specifičnim nalazima multipleksne dizostoze, niskim rastom, kifoskoliozom, labavosti zglobova, platispondilijom, te odontoidnom hipoplazijom. Ostala obilježja uključuju valvularnu bolest srca, zamućenje rožnice, abnormalnu plućnu funkciju, što uključuje opstruktivnu i restriktivnu bolest pluća. Grube crte lica i hepatosplenomegalija također su prisutni. Prvi znakovi i simptomi javljaju se već pri rođenju.(34)

#### 8.4.3. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza mukopolisaharidoze tipa 4a postavlja se identifikacijom smanjene aktivnosti enzima N-acetilgalaktozamin 6-sulfataze u kultiviranim fibroblastima ili leukocitima, te identifikacijom patogenih varijanti u GALNS genu molekularno genetičkim testiranjem. Dijagnoza mukopolisaharidoze tipa 4b postavlja se identifikacijom smanjene aktivnosti enzima  $\beta$ -galaktozidaze u perifernoj krvi leukocita ili fibroblasta, te identifikacijom patogenih varijanti u GLB1 genu molekularno genetičkim testiranjem. Liječenje je simptomatsko, dok se u tipu 4a bolesti može koristiti ERT i HSCT, a u tipu 4b kirurško liječenje. Elosulfaza je lijek koji se koristi u ERT-u, u intravenskoj primjeni od 2 mg/kg.(34, 74, 76, 79, 81)

## 9. NEURONALNA CEROIDNA LIPOFUSCINOZA

Neuronalna ceroidna lipofuscinoza heterogena je skupina progresivnih neurodegenerativnih poremećaja koji uglavnom počinju u djetinjstvu, te najčešće zahvaćaju mozak i mrežnicu. Trenutno su podijeljene na dva glavna eponima, na Battenovu bolest i Kufsovu bolest. Battenova bolest odnosi se na pojavu neuronalne ceroidne lipofuscinoze u djetinjstvu, bez obzira na dob početka, do se Kufsova bolest odnosi na pojavu neuronalne ceroidne lipofuscinoze u odrasloj dobi. Točna



učestalost ove skupine poremećaja nije poznata. Bolest se može podijeliti na 14 tipova, koji se nasljeđuju autosomno recesivno, osim tipa 4 koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Postoje patogene varijante u nizu gena, koji su smješteni na različitim kromosomima. Klinička obilježja uključuju makrocefaliju, dismorfna obilježja, konvulzije, hiperkinetičke pokrete, mioklonus, ataksiju, gubitak vida, odgođen razvoj govora, te motoričku i kognitivnu regresiju. Dijagnoza svih tipova neuronalne ceroidne lipofuscinoze provodi se utvrđivanjem patogenih varijanti u zahvaćenim genima molekularnim genetičkim testiranjem. Trenutno ne postoji specifično liječenje bolesti, te je ono isključivo simptomatsko. Simptomatsko liječenje usmjereno je na suzbijanje pojedinačnih simptoma, te treba biti u skladu sa vrijednostima palijativne skrbi.(87-89)

## **10. MUKOLIPIDOZE**

Mukolipidoze skupina su lizosomskih bolesti kojoj pripadaju mukolipidoza tipa 1, odnosno sijalidoza, mukolipidoza tipa 2, koja je ranije poznata kao bolest I-stanica, mukolipidoza tipa 3, poznata kao pseudo-Hurlerova poikidistrofija, te mukolipidoza tipa 4.(90)

### **10.1. SIJALIDOZA**

Sijalidoza autosomno je recesivna bolest koja se javlja radi patogenih varijanti u genu NEU1, koji se nalazi na kromosomu 6. Do sada je utvrđeno više od 40 patogenih varijanti u NEU1 genu. Bolest obilježava povećano nakupljanje sijalinih oligosaharida i glikolipida u tkivima zbog neučinkovite sinteze enzima neuraminidaze. Bolest se dijeli na dva oblika, odnosno na sijalidozu tipa 1 i sijalidozu tipa 2. Približna učestalost bolesti je 1:500.000 do 1:5.000.000.(91, 92)

#### **10.1.1. Tip 1**

Simptomi se javljaju obično u drugom ili trećem desetljeću života, te uključuju abnormalnosti hoda, mioklonus, epilepsiju, grčeve, tremor, cerebelarnu ataksiju, hiperrefleksiju, smanjenu vidnu oštrinu i progresivan gubitak vida. (91-93)

### 10.1.2. Tip 2

Postoje kongenitalni, odnosno hidropični oblik tipa 2, te infantilni i juvenilni oblik tipa 2 sijalidoze. Kongenitalni oblik javlja u fetalnom razdoblju života, te je obilježen ascitesom i fetalnim hidropsom, hepatomegalijom i mrtvorodenjem ili smrću u vrlo ranoj dobi. Kongenitalni, odnosno hidropični oblik, teški je oblik sijalidoze, te se javlja u fetalnom razdoblju života. Uzrokovan je teškim patogenim varijantama zahvaćenog gena koje mogu dovesti do potpunog izostanka neuraminidaze i smrtonosne su tijekom fetalnog razdoblja ili pri rođenju. Infantilni oblik javlja se od novorođenačke dobi do kraja prve godine života, dok se juvenilni oblik bolesti javlja nakon druge godine života. Klinička obilježja uključuju grube crte lica, hepatosplenomegaliju, multipleksnu dizostozu, deformitete kralježnice i intelektualnu zaostalost. Gubitak sluha i ataksija javljaju se kasnije, te s vremenom imaju tendenciju pogoršanja.(91, 92)

### 10.1.3. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza sijalidoze uključuje određivanje aktivnosti enzima neuraminidaze u leukocitima i kultiviranim fibroblastima kože. Konačna dijagnoza sijalidoze postavlja se utvrđivanjem patogenih varijanti u NEU1 genu molekularno genetičkim testiranjem. Prisutnost ehografskih znakova, poput fetalnog hidropsa, edema i ascitesa, može pomoći u dijagnozi bolesti tijekom trudnoće. Liječenje sijalidoze uključuje multidisciplinarni pristup i palijativnu skrb, što je ključno za poboljšanje kvalitete života bolesnika. Moguća je primjena antikonvulzivnih lijekova za liječenje miokloničkih napadaja, a u teškim slučajevima može biti potrebna uporaba invalidskih kolica.(91-92, 101)

## 10.2. MUKOLIPIDOZA TIPA 2

Mukolipidoza tipa 2 rijetka je autosomno recesivna bolest koja nastaje zbog patogenih varijanti u GNPTAB genu, koji se nalazi na kromosomu 12, te kodira  $\alpha$ - i  $\beta$ -podjedinice kompleksa N-acetilglukozamin fosfotransferaze. Patogene varijante u ovom genu dovode do neuspjele sinteze

M6P, koji usmjerava enzime prema lizosomima. Učestalost bolesti procjenjuje se između 1:37.000 i 1:455.000, dok je primjerice u Portugalu procijenjena na 1:123.500, u Japanu na 1:252.000, u Nizozemskoj na 1:625.000, te u Irskoj na 1,56:100.000.(94, 95)

Klinička obilježja vidljiva su pri rođenju, te postepeno napreduju. Pri rođenju prisutna su deformacije prsnog koša, kifoza, krivo stopalo, deformacije dugih kostiju i dislokacija kukova. Prisutna je zadebljala koža, grube crte lica, te hipertrofija gingiva. Sva djeca imaju zadebljanje i insuficijenciju mitralnog zaliska, a rjeđe i aortalnog zaliska. Rast često prestaje u drugoj godini života. Progresivno zadebljanje sluznice sužava dišne putove, što pridonosi respiratornoj insuficijenciji, kao najčešćem uzroku smrti, koja nastupa najčešće u ranome djetinjstvu. Dijagnoza mukolipidoze tipa 2 uključuje radiografske i biokemijske nalaze, identifikaciju patogenih varijanti u GNPTAB genu molekularno genetičkim testiranjem. Liječenje uključuje akvaterapiju, kako bi se izbjeglo naprezanje tetiva i zglobova, zatim kognitivnu stimulaciju, te gingivektomiju koja se može razmotriti kod bolesnika s jakim bolovima u ustima i infekcijama.(94-96)

### **10.3. MUKOLIPIDOZA TIP 3**

Mukolipidoza tipa 3 rijetka je autosomno recesivna bolest koja nastaje zbog patogenih varijanti u GNPTAB genu, smještenom na kromosomu 12. Patogene varijante u ovome genu dovode do pojave  $\alpha/\beta$ -podtipa bolesti, dok patogene varijante u GNPTG genu, smještenom na kromosomu 16, dovode do pojave  $\gamma$ -podtipa bolesti. Oba gena kodiraju enzimski kompleks N-acetilglukozamin fosfotransferaze. Učestalost ove bolesti smatra se da je jednakog reda veličine kao i kod mukolipidoze tipa 2. Simptomi bolesti očituju se u prva dva desetljeća života, a bolesnici imaju progresivne deformitete i smanjen raspon pokreta zglobova. Ostala obilježja bolesti uključuju multipleksnu dizostozu, osteopeniju i osteoartritis, kompresiju leđne moždine i sindrom karpalnog kanala. Komplikacije srčanog sustava očituju se poput zadebljanja i insuficijencije mitralnih i aortalnih zalistaka, hipertrofije klijetki. Dijagnoza uključuje radiografske i biokemijske nalaze,

identifikaciju patogenih varijanti u GNPTG genu molekularno genetičkim testiranjem. Liječenje mukolipidoze tipa 3 zahtijeva ortopedske ili plastične kirurške intervencije problema s mišićnim i koštanim sustavom. Koriste se bifosfonati u svrhu povećanja gustoće kostiju i poboljšanja pokretljivosti, te ublažavanja boli u kostima uzrokovane osteoporozom. Međutim, ne preporučuje se dugotrajno liječenje bifosfonatima jer može uzrokovati prijelome kostiju.(94-98)

#### **10.4. MUKOLIPIDOZA TIPA 4**

Mukolipidoza tipa 4 autosomno je recesivna neurorazvojna bolest koja nastaje zbog patogenih varijanti u MCOLN1 genu, smještenom na kromosomu 19. Zadužen je za kodiranje proteina mukolipina-1, neselektivnog kationskog kanala u membranama kasnih endosoma i lizosoma. U općoj populaciji iznimno je rijetka, ali je češća među Aškenazi Židovima, među kojima učestalost iznosi 1:40.000. Klinički je obilježena teškim psihomotornim kašnjenjem, progresivnim oštećenjem vida, što je posljedica zamućenja rožnice i degeneracije mrežnice, hipotonijom koja napreduje do spastičnosti, govornim nedostacima, aklorhidrijom, povećanom razinom gastrina, anemijom uzrokovanom sekrecijom i nedostatkom željeza, te bolešću i zatajenjem bubrega. Dijagnoza uključuje određivanje razine gastrina u plazmi ili polimorfnim lizosomskim inkluzijama u biopsiji kože ili konjunktive. Prisutnost bolesti potvrđuje se identifikacijom patogenih varijanti u MCOLN1 genu molekularno genetičkim testiranjem. Liječenje mukolipidoze tipa 4 usmjereno je na razvojne, neurološke i intelektualne probleme, poput vidnih, kognitivnih i govornih deficita.(99, 100)

### **11. RASPRAVA**

Kao što je već rečeno u uvodu, lizosomske bolesti nakupljanja rijetke su genetske bolesti, te se ne susreću često u liječničkoj praksi. Često ne dobivaju dovoljno kliničko i društveno razmatranje u usporedbi s drugim bolestima i poremećajima. Rana dijagnoza i liječenje, te program probira novorođenčadi zaslužuje veću pozornost medicinske i znanstvene zajednice. Trenutno su tijekom mnoge kliničke studije koje provode istraživanja učinkovitosti liječenja svih bolesti koje nemaju

specifičnoga liječenja, te uvođenje novorođenačkog probira za ove rijetke, po život opasne bolesti. Primjena već postojećih napora poboljšat će kliničke ishode i povećati razumijevanje javnosti o rijetkim bolestima, te dovesti do moguće bolje zdravstvene srbii. Budući da klinička obilježja ovih bolesti utječu na kvalitetu života bolesnika i njihovih obitelji, ne samo da pate od simptoma pojedine bolesti, već su i podvrgnuti stalnom psihološkom stresu uzrokovanom zbog nesigurnosti na pozitivan dijagnostički odgovor, neizvjesnim ishodima, te neodlučnim rješenjima liječenja.(12)

## **12. ZAKLJUČAK**

Lizosomske bolesti nakupljanja skupina je od više od 70 nasljednih bolesti, koje se uglavnom nasljeđuju autosomno recesivno, tr nastaju zbog patogenih varijanti u genima koji uzrokuju određenu lizosomsku bolest nakupljanja. Ključnu ulogu u ovim bolesti imaju lizosomi, organeli čija je funkcija unutarstanične razgradnje i recikliranje tvari, te održavanje homeostaze u stanicama. Kada postoji poremećaj u nekoj od njihovih funkcija, dolazi do nakupljanja nerazgrađenih intermedijarnih tvari, što remeti normalnu funkciju stanica, a posljedično tome i tkiva i organa. Prema tome, klinička procjena i dijagnoza ovih bolesti nije lagana, a liječenje zadnjih godina značajno napreduje radi pojave multidisciplinarnе suradnje, koja pomaže u dijagnostici lizosomskih bolesti nakupljanja.

## **13. SAŽETAK**

Lizosomske bolesti nakupljanja heterogena su skupina rijetkih nasljednih bolesti. Iako se klinička obilježja pojedinih bolesti razlikuje, zajedničko im je da imaju progresivan tijek. Nastaju zbog nemogućnosti lizosoma da svojim enzimima, odnosno hidrolazama, potpuno razgrade proteine, ugljikohidrate, lipide i nukleinske kiseline, što dovodi do nakupljanja intermedijatnih makromolekula u lizosomima, koje ostaju nerazgrađene, te posljedično tomu dolazi do oštećenja stanica, odnosno tkiva. Liječenje je dostupno za neke bolesti, ali povećana smrtnost od ovih bolesti i dalje ostaje ista. Razvoj novih mogućnosti liječenja i uključivanje ovih bolesti u novorođenački

probir dodatno će promijeniti svijest prirodi ovih poremećaja. Prema tome, sve navedeno ima za cilj približiti znanje i svjesnost o rijetkim i nasljednim bolestima, njihovim uzrocima i učestalosti, kliničkoj slici i dijagnostici, te mogućnostima trenutnog liječenja i onoga u razvijanju.

## 14. SUMMARY

Lysosomal storage diseases are a heterogeneous group of rare inherited diseases. Although the clinical features of individual diseases differ, they all have in common a progressive course. They arise due to the inability of lysosomes to complete a breakdown of proteins, carbohydrates, lipids and nucleic acids with their enzymes, that are called hydrolases, which leads to the accumulation of intermediate macromolecules in lysosomes, which remain undegraded. As a result, cells and tissues become damaged. Treatment is available for some diseases, but the increased mortality from these diseases still remains the same. The development of new treatment options and the inclusion of these diseases in newborn screening will change further awareness of the nature of these disorders. Therefore, all of the above aims to bring knowledge and awareness of rare and hereditary diseases, their causes and frequency, clinical picture and diagnosis, and the possibilities of current and developing treatment.

## 15. LITERATURA

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. 2011.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izmjenjeno i dopunjeno izdanje. Školska knjiga. Zagreb. 2008.
3. Mardešić D. Pedijatrija. 8. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Školska knjiga. Zagreb. 2016.
4. Trivedi PC, Bartlett JJ, Pulinilkunnil T. Lysosomal Biology and Function: Modern View of Cellular Debris Bin. *Cells*. 04.05.2020. [citirano: 14.12.2023.]; 2020;9(5):1131. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375321/>
5. Cooper GM, Hausman RE. Stanica - molekularni pristup. 5. izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. 2010.
6. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 13 izdanje. Medicinska naklada. Zagreb. 2017.
7. Alroy J, Lyons JA. Lysosomal Storage Diseases. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2014;2. [citirano: 10.12.2023.] Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2326409813517663>

8. Yang C, Wang X. Lysosome biogenesis: Regulation and functions. *J Cell Biol.* 07.06.2021. [citirano: 14.12.2023.];220(6):e202102001. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950241/>
9. Martina JA, Raben N, Puertollano R. SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. *Cell.* 06.02.2020. [citirano: 10.12.2023.];180(3):602-602.e1. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032518/>
10. Zhang Z, Yue P, Lu T, Wang Y, Wei Y, Wei X. Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy. *J Hematol Oncol.* 14.05.2021. [citirano: 09.12.2023.];14(1):79. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990205/>
11. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Ažurirano 24.07.2023. [citirano: 05.01.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563270/>
12. La Cognata V, Guarnaccia M, Polizzi A, Ruggieri M, Cavallaro S. Highlights on Genomics Applications for Lysosomal Storage Diseases. *Cells.* 14.08.2020. [citirano: 29.12.2023.];9(8):1902. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824006/>
13. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 06.12.2018. [citirano: 28.12.2023.];6(24):476. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740407/>
14. Brady RO. Therapy for the sphingolipidoses. *Arch Neurol. Kolovoz 1998* [citirano: 01.01.2024.];55(8):1055-6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708954/>
15. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 23.04.2021. [citirano: 01.01.2024.];22(9):4434. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922740/>
16. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis. Rujan 2020.* [citirano: 01.01.2024.];43(5):908-921. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083331/>
17. Amodio F, Caiazza M, Monda E, Rubino M, Capodicasa L, Chiosi F, Simonelli V, Dongiglio F, Fimiani F, Pepe N, Chimenti C, Calabrò P, Limongelli G. An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules.* 12.10.2022. [citirano: 14.01.2024.];12(10):1460. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9599883/>
18. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 13.01.2020. [citirano: 01.01.2024.];66Suppl 1(Suppl 1):s10-s16. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939530/>
19. Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C, Papagiannopoulou G, Bakola E, Papadopoulou M, Zouvelou V, Petras D, Vlachopoulos C, Tsigvoulis G. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol.* 2023. [citirano: 01.01.2024.];21(3):440-456. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35652398/>
20. Averbuch T, White JA, Fine NM. Anderson-Fabry disease cardiomyopathy: an update on epidemiology, diagnostic approach, management and monitoring strategies. *Front Cardiovasc Med.* 02.06.2023. [citirano: 14.01.2024.];10:1152568. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37332587/>
21. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 22.11.2010. [citirano: 06.01.2024.];5:30. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009617/>
22. Burand AJ Jr, Stucky CL. Fabry disease pain: patient and preclinical parallels. *Pain.* 01.05.2021. [citirano: 14.01.2024.];162(5):1305-1321. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259456/>
23. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 05.08.2002. Ažurirano 11.04.2024 [citirano: 17.01.2024.]. *GeneReviews* [Internet]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>
24. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs. Travanj* 2021. [citirano: 14.01.2024.];81(6):635-645. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721270/>

25. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. Travanj 2019. [citirano: 14.01.2024.];79(5):543-554. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875019/>
26. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry Disease: Established and Emerging Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 20.02.2023. [citirano: 14.01.2024.];16(2):320. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9967779/>
27. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 17.02.2017. [citirano: 06.01.2024.];18(2):441. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28218669/>
28. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. Veljača 2021. [citirano: 06.01.2024.];132(2):49-58. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483255/>
29. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology*. 2016. [citirano: 06.01.2024.];83(1):13-23. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26588331/>
30. Alaei MR, Tabrizi A, Jafari N, Mozafari H. Gaucher Disease: New Expanded Classification Emphasizing Neurological Features. *Iran J Child Neurol*. 2019. [citirano: 06.01.2024.];13(1):7-24. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598670/>
31. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol*. 04.03.2014 [citirano: 06.01.2024.];4(1):37-50. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755533/>
32. Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease. *GeneReviews* [Internet]. 27.07.2000. Ažurirano: 07.12.2023. [citirano: 17.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>
33. Özdemir GN, Gündüz E. Gaucher Disease for Hematologists. *Turk J Haematol*. 01.06.2022. [citirano: 06.01.2024.];39(2):136-139. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9160697/>
34. Regier DS, Tiffit CJ, Rothermel CE. GLB1-Related Disorders. *GeneReviews* [Internet]. 17.10.2013. Ažurirano: 22.04.2021. [citirano: 17.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164500/>
35. Nicoli ER, Annunziata I, d'Azzo A, Platt FM, Tiffit CJ, Stepien KM. GM1 Gangliosidosis-A Mini-Review. *Front Genet*. 03.09.2021. [citirano: 17.01.2024.];12:734878. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539759/>
36. Rha AK, Maguire AS, Martin DR. GM1 Gangliosidosis: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet*. 09.04.2021. [citirano: 17.01.2024.];14:209-233. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044076/>
37. Guo Z. Ganglioside GM1 and the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 31.05.2023. [citirano: 17.01.2024.];24(11):9558. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10253378/>
38. GM1 gangliosidosis. *Orphanet* [Internet]. Ažurirano: svibanj 2012. [citirano: 11.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/354>
39. Leal AF, Benincore-Flórez E, Solano-Galarza D, Garzón Jaramillo RG, Echeverri-Peña OY, Suarez DA, Alméciga-Díaz CJ, Espejo-Mojica AJ. GM2 Gangliosidosis: Clinical Features, Pathophysiological Aspects, and Current Therapies. *Int J Mol Sci*. 27.08.2020. [citirano: 17.01.2024.];21(17):6213. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503724/>
40. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther*. 2018. [citirano: 17.01.2024.];18(2):68-89. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618308/>



41. Toro C, Shirvan L, Tift C. HEXA Disorders. GeneReviews [Internet]. 11.03.1999. Ažurirano; 01.10.2020. [citirano: 12.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/>
42. Sandhoff disease. Orphanet [Internet]. Ažurirano: listopad 2023. [citirano: 12.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/796>
43. Xiao C, Toro C, Tift C. GM2 Activator Deficiency. GeneReviews [Internet]. 25.08.2022. [citirano: 12.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583219/>
44. Toro C, Zainab M, Tift CJ. The GM2 gangliosidoses: Unlocking the mysteries of pathogenesis and treatment. *Neurosci Lett*. 01.11.2021. [citirano: 17.01.2024.];764:136195. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8572160/>
45. Tay-Sachs disease. Orphanet [Internet]. Ažurirano: studeni 2023. [citirano: 12.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/845>
46. Xiao C, Tift C, Toro C. Sandhoff Disease. GeneReviews [Internet]. 14.04.2022. [citirano: 12.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579484/>
47. Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, et al. Krabbe Disease. GeneReviews [Internet]. 19.06.2000. Ažurirano: 11.10.2018. [citirano: 17.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/>
48. Krabbe disease. Orphanet [Internet]. Ažurirano: ožujak 2021. [citirano: 14.06.2024.] Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/487>
49. Nicaise AM, Bongarzone ER, Crocker SJ. A microglial hypothesis of globoid cell leukodystrophy pathology. *J Neurosci Res. Studeni 2016*. [citirano: 17.01.2024.];94(11):1049-61. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027969/>
50. Wu G, Li Z, Li J, Li X, Wang M, Zhang J, Liu G, Zhang P. A neglected neurodegenerative disease: Adult-onset globoid cell leukodystrophy. *Front Neurosci*. 07.09.2022. [citirano: 17.01.2024.];16:998275. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9490374/>
51. Nasir G, Chopra R, Elwood F, Ahmed SS. Krabbe Disease: Prospects of Finding a Cure Using AAV Gene Therapy. *Front Med (Lausanne)*. 11.11.2021. [citirano: 17.01.2024.];8:760236. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34869463/>
52. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. GeneReviews [Internet]. 30.05.2006. Ažurirano: 25.04.2024. [citirano: 14.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>
53. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, Crystal RG, Sondhi D. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res. Studeni 2016*. [citirano: 17.01.2024.];94(11):1169-79. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638601/>
54. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 20.10.2020. [citirano: 17.01.2024.];7:576221. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7606900/>
55. Metachromatic leukodystrophy. Orphanet [Internet]. [citirano: 17.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/512>
56. Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci*. 28.11.2021. [citirano: 17.01.2024.];22(23):12870. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884674/>
57. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab. Siječanj 2017*. [citirano: 19.01.2024.];120(1-2):27-33. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164782/>
58. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. GeneReviews [Interne]. 07.12.2006. Ažurirano: 27.04.2023. [citirano: 19.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/>

- 59.** Infantile neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency. Orphanet [Internet]. Ažurirano: travanj 2021. [citirano: 20.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/77292>
- 60.** Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency. Orphanet [Internet]. Ažurirano: travanj 2021. [citirano: 20.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/77293>
- 61.** Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. GeneReviews [Internet]. 26.01.2000. Ažurirano: 10.12.2020. [citirano: 14.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>
- 62.** Niemann-Pick disease type C. Orphanet [Internet]. Ažurirano: travanj 2021. [citirano: 15.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/646>
- 63.** Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. *Adv Biol Regul. Prosinac* 2018. [citirano: 22.01.2024.];70:82-88. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205942/>
- 64.** Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 23.07.2008. [citirano: 15.06.2024.];3:21. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18651971/>
- 65.** Alpha-mannosidosis. Orphanet [Internet]. Ažurirano: srpanj 2016. [citirano: 15.06.2024.] Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/61>
- 66.** Ceccarini MR, Codini M, Conte C, Patria F, Cataldi S, Bertelli M, Albi E, Beccari T. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 17.05.2018. [citirano: 13.06.2024.];19(5):1500. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772816/>
- 67.** Ficicioglu C, Stepien KM. Alpha-Mannosidosis. GeneReviews [Internet]. 11.10.2001. Ažurirano: 13.06.2024. [citirano: 13.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/>
- 68.** Broomfield A, Gunny R, Ali I, Vellodi A, Prabhakar P. A Clinically Severe Variant of  $\beta$ -Mannosidosis, Presenting with Neonatal Onset Epilepsy with Subsequent Evolution of Hydrocephalus. *JIMD Rep.* 2013. [citirano: 15.06.2024.];11:93-7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588843/>
- 69.** Beta-mannosidosis. Orphanet [Internet]. [citirano: 16.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/118>
- 70.** Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. GeneReviews [Internet]. 31.10.2002. Ažurirano: 11.04.2024. [citirano: 06.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
- 71.** D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 13.02.2020. [citirano: 10.05.2024.];21(4):1258. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070051/>
- 72.** Mucopolysaccharidosis type 2. Orphanet [Internet]. Ažurirano: srpanj 2019. [citirano: 10.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/580>
- 73.** Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. GeneReviews [Internet]. 19.09.2019. [citirano: 14.05.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546574/>
- 74.** Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. GeneReviews [Internet]. 11.07.2013. Ažurirano: 17.06.2021. [citirano: 15.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>
- 75.** Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci.* 23.02.2020. [citirano: 17.05.2024.];21(4):1517. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073202/>
- 76.** Yuskiv N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct GLB1-Related Dysostosis Multiplex. *Int J Mol Sci.* 30.11.2020. [citirano: 17.05.2024.];21(23):9121. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33266180/>

77. Hurler syndrome. Orphanet [Internet]. Ažurirano: ožujak 2014. [citirano: 06.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/93473>
78. Spahiu L, Behluli E, Peterlin B, Nefic H, Hadziselimovic R, Liehr T, Temaj G. Mucopolysaccharidosis III: Molecular basis and treatment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2021. [citirano: 12.05.2024.];27(3):201-208. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34743503/>
79. Mucopolysaccharidosis type 3. Orphanet [Internet]. Ažurirano: veljača 2007. [citirano: 12.05.2024.] Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/581>
80. Leal AF, Alméciga-Díaz CJ, Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Current Disease Models and Drawbacks. *Int J Mol Sci.* 09.11.2023. [citirano: 15.05.2024.];24(22):16148. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38003337/>
81. Mucopolysaccharidosis type 4. Orphanet [Internet]. Ažurirano: kolovoz 2020. [citirano: 15.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/582>
82. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD, Barth AL, Baldo G, Vairo F, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 16.03.2020. [citirano: 05.05.2024.];10(3):161. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151028/>
83. Hurler-Scheie syndrome. Orphanet [Internet]. Ažurirano: listopad 2011. [citirano: 07.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/93476>
84. Scheie syndrome. Orphanet [Internet]. Ažurirano: listopad 2011. [citirano: 07.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/93474>
85. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. *GeneReviews [Internet].* 06.11.2007. Ažurirano: 11.04.2024. [citirano: 11.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>
86. Zapolnik P, Pyrkosz A. Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis Type II-A Review of the Current Possibilities. *Int J Mol Sci.* 23.05.2021. [citirano: 13.05.2024.];22(11):5490. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070997/>
87. Simonati A, Williams RE. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: The Multifaceted Approach to the Clinical Issues, an Overview. *Front Neurol.* 11.03.2022. [citirano: 17.06.2024.];13:811686. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35359645/>
88. Neuronal ceroid lipofuscinosis. Orphanet [Internet]. Ažurirano: veljača 2010. [citirano: 17.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/216>
89. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta.* Listopad 2015. [citirano: 17.06.2024.];1852(10 Pt B):2237-41. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026925/>
90. Khan SA, Tomatsu SC. Mucopolysaccharidosis Overview: Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci.* 17.09.2020. [citirano: 02.06.2024.];21(18):6812. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32957425/>
91. Khan A, Sergi C. Sialidosis: A Review of Morphology and Molecular Biology of a Rare Pediatric Disorder. *Diagnostics (Basel).* 25.04.2018. [citirano: 02.06.2024.];8(2):29. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693572/>
92. Coppola A, Ianniciello M, Vanli-Yavuz EN, Rossi S, Simonelli F, Castellotti B, Esposito M, Tozza S, Troisi S, Bellofatto M, Ugga L, Striano S, D'Amico A, Baykan B, Striano P, Bilo L. Diagnosis and Management of Type 1 Sialidosis: Clinical Insights from Long-Term Care of Four Unrelated Patients. *Brain Sci.* 01.08.2020. [citirano: 02.06.2024.];10(8):506. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465165/>
93. Sialidosis type 1. Orphanet [Internet]. Ažurirano: studeni 2015. [citirano: 03.06.2024.] Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/812>
94. Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. GNPTAB-Related Disorders. *GeneReviews [Internet].* 26.08.2008. Ažurirano: 29.08.2019. [citirano: 05.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/>

95. Mucopolipidosis type II. Orphanet [Internet]. Ažurirano: listopad 2021. [citirano: 05.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/576>
96. Mucopolipidosis type III. Orphanet [Internet]: Ažurirano: listopad 2021. [citirano: 05.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/577>
97. Mucopolipidosis type III alpha/beta. Orphanet [Internet]. Ažurirano: studeni 2014. [citirano: 05.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/423461>
98. Mucopolipidosis type III gamma. Orphanet [Internet]. [citirano: 05.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/423470>
99. Misko A, Grishchuk Y, Goldin E, Schiffmann R. Mucopolipidosis IV. GeneReviews [Internet]. 28.01.2005. Ažurirano: 11.02.2021. [citirano: 08.06.2024.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301393/>
100. Mucopolipidosis type IV. Orphanet [Internet]. Ažurirano: listopad 2021. [citirano: 08.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/578>
101. Sialidosis type 2. Orphanet [Internet]. Ažurirano: studeni 2015. [citirano: 03.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/87876>

## 16. ŽIVOTOPIS

Mislav Kujundžić rođen je 18. svibnja 1994. godine u Splitu, u Republici Hrvatskoj. Osnovnoškolsko obrazovanje započinje 2001. godine u Osnovnoj školi Stjepana Radića u Imotskom, a zatim od 2004. do 2009. godine pohađa Osnovnu školu Gustava Krkleca u gradskoj četvrti Travno u Zagrebu. Po završetku osnovnoškolskog školovanja, godine 2009. upisuje XIII. gimnaziju u Zagrebu koju završava 2013. godine. Godine 2013. upisuje Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, da bi se ispisao 2014. godine. Po ispisu s Veterinarskog fakulteta, godine 2014. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, smjer Medicina, čiji je student do 2024. godine. Od stranih jezika služi se engleskim jezikom.