

ORGANSKE ACIDURIJE S NEUROLOŠKIM SIMPTOMIMA

IVO BARIĆ*

Organske acidurije su rastuća skupina nasljednih metaboličkih bolesti koje se nedovoljno prepoznaju, a većinom se očituju i simptomima zahvaćenosti živčanog sustava. Glavnina ih je lječiva pod uvjetom rane dijagnoze. U radu se daju smjernice za lakše prepoznavanje organskih acidurija, tabelarno se prikazane njihove osnovne osobine i objašnjen dijagnostički postupak. Od velikog je značenja pravilno započeto liječenje prije upućivanja bolesnika u specijalizirani centar. Interpretacija specifičnih dijagnostičkih pretraga i dugoročno liječenje složeni su postupci u domeni subspecijalista. Naglašava se neophodnost boljeg poznavanja organskih acidurija, trajne edukacije i suradnje liječnika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite s liječnicima i medicinskim biokemičarima specijaliziranog centra.

Deskriptori: NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI; ORGANSKE ACIDURIJE

Organske acidurije su brojna skupina od nekoliko desetaka nasljednih metaboličkih bolesti čija je biokemijska osobina nakupljanje i prekomjerno izlučivanje različitih organskih kiselina urinom. Većina ih je posljedica poremećaja razgradnje aminokiselina i poremećaja razgradnje mitohondrijskog metabolizma stvaranja energije, uključujući beta oksidaciju masnih kiselina, no mogu nastati i zbog poremećaja ketolize, metabolizma neurotransmitera i dr. Klinički se očituju vrlo različitim simptomima i znacima bolesti, s početkom od intrauterine do odrasle dobi. Većina organskih acidurija zahvaća i živčani sustav (1-8). Upravo su one tema ovog teksta čiji je cilj doprinijeti boljem poznavanju i prepoznavanju ovih bolesti. Pravovremena odnosno rana dijagnoza preduvjet je valjanog zbrinjavanja bolesnika. Ono često obuhvaća učinkovito liječenje, gotovo uvijek točnu genetsku informaciju i redovito

vito prestanak nepotrebnih daljnjih dijagnostičkih postupaka.

Kako prepoznati organske acidurije koje zahvaćaju živčani sustav?

Ključni pokazatelji da bi dijete moglo imati organsku aciduriju su tijekom bolesti i klinička slika, a nerijetko presudan smjerokaz budu rezultati uobičajenih metaboličkih pretraga ili slikovnih pretraga mozga (7). U anamnezi i tijekom bolesti vrlo je važno uočiti da bolesnik ima simptome koji se ne mogu utemeljeno objasniti stečenim uzrocima ili su simptomi preteški za uočene stečene uzroke bolesti. Primjer za prvonavedenu situaciju su kliničke slike naizgled neobjašnjivih teških akutnih encefalopatija novorođenčadi s tzv. klasičnim organskim acidurijama koje se razvijaju prvih dana ili tjedana života nakon uredne trudnoće i porođaja zbog nasljednih poremećaja metabolizma aminokiselina razgranatog lanca (metilmalonska acidemija, propionska acidemija, izovalerijanska acidemija, leucinoza) koji onemogućuju normalno podnošenje uobičajene hrane.

Primjer drugonavedene situacije je glutarička acidurija tipa 1 gdje dotad naizgled zdravo dijete, obično u dobi od oko godinu dana u okviru neke interkurentne infekcije (često gastroenteritisa) s

febrilitetom, doživljava oštećenje u toj bolesti posebno osjetljivih bazalnih ganglija i ostaje invalid s teškom distonijom i diskinezijom (9). Općenito se može reći da se organske acidurije koje zahvaćaju živčani sustav osim s navedena dva tijeka (akutni i kasni akutni/intermitentni) mogu klinički očitovati još subakutnim tijekom u dobi dojenčeta i malog djeteta karakteriziranog zaostatom u psihomotornom razvoju, slabim napredovanjem, i/ili epizodama povraćanja te čistom neurološkom slikom s progresivnim tijekom i početkom u dječjoj ili odrasloj dobi (tzv. cerebralne organske acidurije). Osim ovog, anamnestički je sugestivno postojanje sličnih slučajeva ili nagle ili nejasne smrti u obitelji.

Klinička slika organskih acidurija koje zahvaćaju živčani sustav može biti vrlo različita, a najčešći simptomi su poremećaji svijesti različite dubine (posebno fluktuirajući), progresivna mentalna retardacija, recidivirajuće konvulzije (obično mioklonog tipa) otporne na liječenje, hipotonija, distonija i diskinezija, ataksija, makrocefalija, Reyeov sindrom, progresivna periferna neuropatija, razvojna anomalija mozga, slika vaskularnog inzulta (8).

Nalazi osnovnih metaboličkih pretraga koji pobuđuju sumnju na organsku aciduriju koja zahvaća živčani sustav su hiperamonijemija, hiperlaktatemija, me-

* Klinički bolnički centar, Zagreb
Medicinski fakultet u Zagrebu
Referentni centar Ministarstva zdravstva
Republike Hrvatske za genetiku
i bolesti metabolizma u djece

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr sc. Ivo Barić
Klinički bolnički centar, Zagreb
Klinika za pedijatriju
Zavod za genetiku i bolesti metabolizma
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: ibaric@rebro.mef.hr

Tablica 1.

Najčešće osobitosti kliničke slike organskih acidurija s neurološkim simptomima

Table 1

The most common clinical features of organic acidurias with neurologic presentation

Naziv organske acidurije	Najčešći simptomi
Tzv. "klasične" organske acidurije s poremećajem metabolizma aminokiselina razgranatog lanca (propionska, metilmalonska bez ili s poremećajima metabolizma vitamina B12, izovalerijanska, leucinoza, 3-metilcrotonilglicinurija)	<u>Novorođenački oblik:</u> Akutna encefalopatija intoksikacijskog tipa - odbijanje hrane, progresivni poremećaj svijesti, hipotonija trupa i vrata, često s hipertoničnom udova, mioklonizmi, ponekad osebujan miris; neliječena bolest najčešće vodi u komu, poremećaj vegetativnih funkcija i smrt; obično su prisutni klasični laboratorijski nalazi metaboličke krize <u>Kronični intermitentni oblik</u> (početak od dojenačke do odrasle dobi): recidivi poremećaja svijesti sve do kome, povraćanje, ataksija, sindrom nalik Reyeovom <u>Kronični progresivni oblik:</u> Nenapredovanje u težini, zaostajanje u razvoju, često povraćanje, anoreksija, osteoporoza, mišićna hipotonija, česte infekcije
Poremećaji metabolizma biotina (manjak holokarboksilaze, manjak biotinidaze)	Mišićna hipotonija, zaostajanje u razvoju, konvulzije, osip, ispadanje kose, povećana podložnost infekcijama, acidoza
Glutarna acidurija tipa 1	Prije encefalopatičke krize tremor, razdražljivost, makrocefalija, blaga hipotonija, obično nakon interkurentne infekcije ili druge stresne situacije teška distonija i diskinezija
Fumarna acidurija	Polihidramnion, ventrikulomegalija, atrofija mozga, izostanak mentalnog razvoja, povraćanje, letargija, razdražljivost, hipotonija, oštećenje vida, abnormalnost i EEG-a
L-2-OH-glutarna acidurija	Makrocefalija, promjene bijele moždane tvari, proteitorahija, isprva blago, a potom sve teže psihomotorno zaostajanje, ataksija, kašnjenje promjene EEG-a i epilepsija
D-2-OH-glutarna acidurija	Hipotonija, zaostatak u razvoju, konvulzije, makrocefalija, povišenje gama-aminomaslačne kiseline u likvoru
2-okso-glutarna acidurija	Hipotonija, motorno i mentalno propadanje, piramidni, a manje ekstrapiramidni simptomi, acidoza
N-acetilspartična acidurija (Canavanova bolest)	Progresivna makrocefalija, hipotonija trupa i vrata, koji put dom inantno piramidni simptomi, spastična diplegija ili kvadruplegija, leukodistrofija
4-OH-butirična acidurija	Mentalna retardacija, ataksija, hiperkineze, poremećen razvoj govora
Malonička acidurija	Blaže psihomotorno zaostajanje, epizodno povraćanje, hipoglikemija nakon masnog ili šećerima siromašnog obroka
Mevalonička acidurija	Psihomotorna retardacija, dismorfija, distrofija, hepatosplenomegalija, recidivirajuće krize s febrilitetom i osipom, limfadenopatija, IgM ↑
3-metilglutakonične acidurije	Tip 1 (manjak 3-metilglutakonil-CoA-hidrataze): Vidi gore "klasične" organske acidurije Tip 2: Sindrom Barth (X-vezan)- (kardio)miopatija, smanjeni rast, neutropenija Tip 3: Sindrom Costeff: Atrofija očnog živca, spasticitet, ekstrapiramidni znaci Tip 4 (nespecificiran): Raznolika neurološka simptomatologija, često s mitohondrijskim poremećajem u osnovi
Manjak 2-metilbutiril-CoA dehidrogenaze*	Epizodna hipoglikemija, letargija, apnea; kasnije atetoidna cerebralna paraliza, zaostatak u razvoju
Manjak 2-metil-3-OH-butiril-CoA dehidrogenaze*	Varijabilna klinička slika (dosad opisano - progresivno neurološko propadanje s početkom od dojenačke do odrasle dobi, mentalno zaostajanje, spastična di- ili tetraplegija, blaga dismorfija, blage promjene bijele moždane tvari, hipotonija, oštećenje vida i sluha, konvulzije, metaboličke krize ?)

*Ove dvije bolesti opisane su u zadnje dvije godine pa je iskustvo s bolesnicima još malo i moguće je da klinička slika može biti i drugačija. Potonja se čini relativno česta (10, 11).

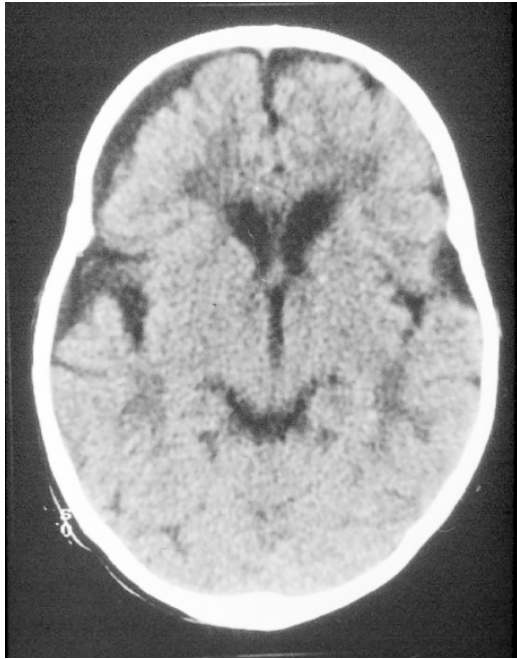
tablična acidoza (s povećanom anionskom razlikom), hipoglikemija, ketoza (posebno ketonurija u mlađe dojenčadi), hiperuricemija, anemija, leukocitopenija, trombocitopenija i sniženi kolesterol (6, 7). Od pretraga koje ne pripadaju osnovnim često je od pomoći analiza karnitina u serumu. Zbog vezanja organskih kiselina za karnitin često je snižena koncentracija ukupnog i slobodnog, a povećana (barem relativno) ukupnog acil-karnitina. Povećana koncentracija

ukupnog acil-karnitina odraz je nakupljanja nekog specifičnog acil-karnitina, spoja organske kiseline koja se nakuplja i slobodnog karnitina. U imućnijim zemljama mjerenje odnosa slobodnog i pojedinih acil-karnitina provodi se u okviru sustavnog novorođenačkog tražanja za nasljednim metaboličkim bolestima (tzv. novorođenački skrining).

Nalazi slikovnih pretraga mozga koji se mogu naći kod organskih acidurija

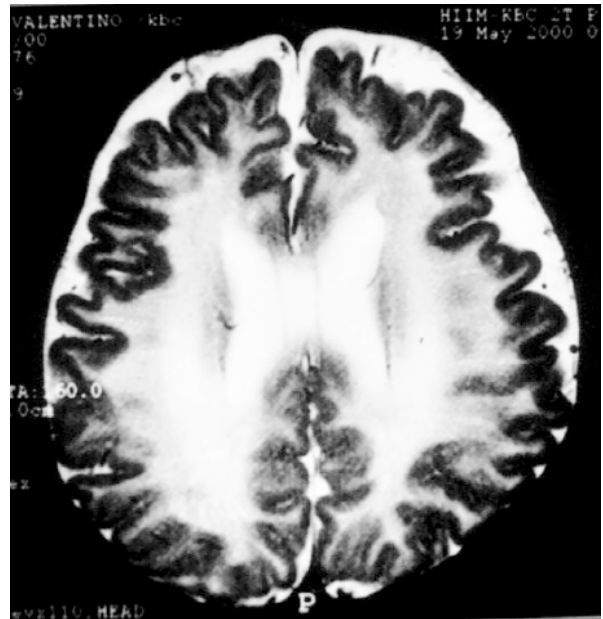
odnosno pobuđuju sumnju na njih su frontotemporalna atrofija, promjene bijele tvari, progresivne simetrične promjene nevezane za opskrbu krvlju, promjene bazalnih ganglija, atrofija malog mozga, slika vaskularnog infarkta. Na Slici 1., 2. i 3. pokazano je nekoliko tipičnih primjera.

Najčešće osobitosti kliničke slike pojedinih organskih acidurija s neurološkim simptomima prikazane su u Tablici



Slika 1.
Kompjutorizirana tomografija mozga 16- mjesječnog djeteta s glutaričnom acidurijom tipa 1 koje je preživjelo encefalopatičku krizu. Uz tešku frontotemporalnu atrofiju i izrazito proširenu Silvijevu fisuru opaža se vrlo reducirana struktura nukleusa kaudatusa.
(Ljubazno ustupio Prof. G.F. Hoffmann, Heidelberg, Njemačka)

Figure 1
Brain CT-scan after encephalopathic crisis in a child at age of 16 months suffering from glutaric aciduria type 1. Note frontotemporal atrophy, very enlarged fissure Sylvii and remarkably reduced mass of caudate.
(Courtesy: Prof. G. F. Hoffmann, Heidelberg, Germany)



Slika 2.
Magnetska rezonanca mozga tromjesečnog dojenčeta s Canavanovom bolešću (N-acetilspartičnom acidurijom). Vide se karakteristične opsežne promjene promjene bijele tvari koje zahvaćaju i subkortikalna područja te difuzna kortikalna atrofija. Kao usputni nalaz vidi se i cavum septi pellucidi.

Figure 2
Brain magnetic resonance of an infant at age of 3 months suffering from Canavan disease (N-acetylaspartic aciduria). Note characteristic diffuse white matter changes affecting also subcortical regions and diffuse cortical atrophy. Cavum septi pellucidi is present as a non-specific finding.

1. Vrlo je važno naglasiti da od tih tipičnih primjera ima mnogo odstupanja tj. da klinička slika velike većine organskih acidurija može jako varirati, ovisno o vrsti mutacije odgovarajućeg gena, rezidualnoj aktivnosti enzima, aktivnosti drugih enzima istog ili dodirnih metaboličkih putova i različitim utjecajima okoline.

Laboratorijski postupak dokazivanja organskih acidurija

Nakon što se na temelju tijeka bolesti, kliničkih simptoma, laboratorijskih nalaza i/ili izgleda mozga posumnja na organsku aciduriju treba učiniti ključan korak u dijagnostici, a to je analiza organskih kiselina. Obično se analizira urin. Rijetko je potrebna analiza u serumu, likvoru ili očnoj vodici. U bolestima s intermitentnim tijekom optimalno je analizirati uzorke uzete u vrijeme krize. Uzorci se analiziraju plinskom kromatografijom sa spektrometri-

jom masa. Samo plinska kromatografija nedovoljno je pouzdana. Iako je u većini slučajeva jedna analiza dovoljna da dijagnoza organske acidurije bude vrlo vjerojatna odnosno vrlo nevjerovatna, nerijetko je potrebno analizu ponoviti. Razlozi su brojni. Nalaz uvijek treba interpretirati u skladu s anamnezom, kliničkom slikom, tijekom bolesti, rezultatima ostalih laboratorijskih pretraga, okolnostima uzimanja uzorka i specifičnostima stroja i metode. To se kvalitetno može obavljati jedino u svakodnevnom zajedničkom radu kliničara i medicinskih biokemičara, pri čemu i jedni i drugi trebaju imati potrebno specifično znanje i iskustvo u zbrinjavanju bolesnika s nasljednim metaboličkim bolestima. Nakon što na temelju kliničke slike i analize organskih kiselina dijagnoza organske acidurije postane vrlo vjerojatna, najčešće se dijagnoza potvrđuje mjerenjem enzimske aktivnosti i dopunjuje analizom odgovarajućeg gena.

Zbrinjavanje djece s organskim acidurijama koja imaju neurološke simptome

Zbrinjavanje ovih bolesnika vrlo je složeno i ovisi o bolesti. U bolesnika s akutnim metaboličkim krizama (npr. s propionskom acidemijom, metilmalonskom acidemijom, leucinozom, izovalerijanskom acidemijom, 3-metil-krotonilglicinurijom), često dok dijagnoza još nije postavljena, ali zbog tijeka bolesti i kliničke slike postoji sumnja da se radi o nekoj od ovih organskih acidurija, treba primijeniti standardne mjere za takve slučajeve opisane u udžbenicima (12). One obuhvaćaju trenutni prestanak unosa bjelančevina, visok kalorijski unos prvenstveno u obliku izdašnjih infuzija glukoze (s elektrolitima) sa svrhom prekida katabolizma, davanje kombinacije većih doza vitamina - kofaktora enzima čija funkcija može biti nedostatna, primjenu L-karnitina, po potrebi specifične



Slika 3.
Magnetska rezonanca mozga 9-godišnje djevojčice s χ -hidroksibutiričnom acidurijom. Obostrano se vidi hiperintenzivan signal u globusu palidusu.

Figure 3
Brain magnetic resonance of a girl at age of 9 years affected with χ -hydroxybutyric aciduria. Note characteristic hyperintensive signal of globus pallidus bilaterally.

mjere za suzbijanje hiperamonijemije i ovisno o slučaju svu drugu simptomatsku terapiju (suzbijanje acidoze, elektrolitskih poremećaja, konvulzija, edema mozga i dr.). U svrhu eliminacije nakupljenih toksičnih metabolita, ponekad je neophodno učiniti hemodijalizu ili barem, manje učinkovitu, peritonealnu dijalizu. Ove mjere u akutnim slučajevima treba poduzeti što prije, a po njihovom započinjanju dijete uputiti u specijalizirani centar u kojem je moguće spomenuto liječenje nastaviti u njegovom punom opsegu uz kontrolu svih potrebnih metaboličkih pokazatelja bolesti.

Dugoročno liječenje specifično je za svaku organsku aciduriju. Ovisno o bolesti ono obuhvaća dijetetske mjere (ograničen unos proteina i pojedinih aminokiselina, dodavanje posebnih mješavina aminokiselina bez onih koje se uredno ne metaboliziraju), visoke doze vitamina pri manjku kofaktora, L-karnitin, modulatora metabolizma neurotransmitera (npr. vigabatrin u 4-hidroksibutiri-

čnoj aciduriji), različitu simptomatsku terapiju, a u novije vrijeme pokušaje transplantacije jetre i genskog liječenja. Nadzor bolesnika s organskom acidurijom treba biti dobro organiziran. Pri dijetnom liječenju često nije lako naći mjeru između neophodnog ograničenja bjelancevina i prestroge dijete koje može dovesti do manjka pojedinih aminokiselina, elemenata u tragovima i drugih potrebnih sastojaka normalne prehrane. Zato je od posebne važnosti brižljiva i usklađena procjena kliničkog statusa i rezultata pretraga kojima se služimo u nadzoru dijete. Svako dijete s organskom acidurijom s potencijalnim metaboličkim krizama mora imati jasno napisane mjere za slučaj naglog početka krize. Sastavni dio skrbi o djetetu su utemeljeno genetsko informiranje/savjetovanje s, ovisno o stavovima obitelji, pomoći u osiguranju prenatalne dijagnostike. Organske acidurije su relativno "mlada" skupina bolesti u kojoj su prve opisane prije tridesetak godina, a neke prije godinu-dvije dana (10, 11). To je razlog da se znanje i iskustvo o njima, posebno o dugoročnom ishodu, kasnim komplikacijama i mogućnostima liječenja još skuplja. Zato je u organizaciji skrbi za bolesnike s organskim acidurijama neophodno sustavno trajno praćenje najnovijih spoznaja i njihovo pravovremeno iskorištavanje na dobrobit bolesnika u okviru odnosno pod nadzorom specijaliziranog centra.

Zaključak

Organske acidurije su rastuća grupa široj stručnoj javnosti nedovoljno poznatih nasljednih metaboličkih bolesti koje se u većini slučajeva ne prepoznaju ili prekasno prepoznaju, a očituju se i simptomima zahvaćenosti živčanog sustava. Glavnina ih je lječiva pod uvjetom rane dijagnoze. Za njeno pravovremeno postavljanje neophodno je njihovo poznavanje, trajna edukacija i suradnja liječnika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite s liječnicima i medicinskim biokemičarima specijaliziranog centra. Cilj je ovog teksta u tom smislu doprinijeti edukaciji i unaprijediti suradnju sa svrhom smanjenja morbiditeta i

mortaliteta vezanih za organske acidurije.

LITERATURA

1. Chalmers RA, Lawson AM. Organic acids in man. London: Chapman&Hall, 1992.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001.
3. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, ur. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2 izd. Springer, Berlin, 1996.
4. Hoffmann GF, Gibson KM. Disorders of organic acid metabolism. U: Moser HW, ur. Handbook of clinical neurology. New York: Elsevier Science B.V., 1996; 66: 639-60.
5. Sweetman L. Organic acid analysis. U: Hommes FA, ur: Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual. 1. izd. New York: Wiley-Liss, Inc., 1991; 143-76.
6. Blau N, Duran M, Blaskovics M, ur. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Chapman&Hall Medical, London, 1996.
7. Barić I. Značenje organskih kiselina u dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti i kliničke indikacije za njihovu analizu. Paediatr Croat 1997; 41 (Supl 1): 127-32.
8. Hoffmann GF, Gibson KM, Trefz FK, Nyhan WL, Bremer HJ, Rating D. Neurological manifestations of organic acid disorders. Eur J Pediatr 1994; 153 (Supl.1): S94-S100.
9. Barić I, Zschocke J, Christensen E, i sur. Diagnosis and management of glutaric aciduria type 1. J Inher Metab Dis 1998; 21: 326-40.
10. Gibson KM, Burlingame TG, Hogema B, Jakobs C, Schutgens RB, Milington D, et al. 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a new inborn error of L-isoleucine metabolism. Pediatr Res 2000; 47 (6): 830-3.
11. Zschocke J, Ruiters JPN, Brand J, Lindner M, Hoffmann GF, Wanders RJA, et al. Progressive Infantile Neurodegeneration caused by 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency: A novel Inborn Error of Branched-Chain Fatty Acid and Isoleucine Metabolism. Pediatric Res 2000; 48: 852-5.
12. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. Školska knjiga. Zagreb, 2000; 129-92.

Summary

ORGANIC ACIDURIAS WITH NEUROLOGICAL PRESENTATION

I. Barić

Organic acidurias are increasing and underdiagnosed group of inherited metabolic diseases. Most of them are characterized by neurological presentation. If early diagnosed, the majority is treatable. In this article guidelines for their better recognition are given. The most important clinical features of organic acidurias with neurological presentation are summarized in a table. Diagnostic approach is clarified. Of utmost importance is correct initial management, before referral to a specialized center. Interpretation of related specific diagnostic investigations and long-term treatment are in subspecialist domain. The necessity of better knowledge of organic acidurias, permanent education and communication of primary and secondary health care with specialized metabolic teams of clinicians and biochemists are stressed.

Descriptors: INBORN ERRORS OF METABOLISM; ORGANIC ACIDURIAS