

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI NOVOROĐENČADI KOJI ZAHTIJEVAJU HITNO ZBRINJAVANJE

JELENA MARTIĆ^{1,2}, ZORICA RAKONJAC¹, KATARINA PEJIĆ¹, RUŽICA KRAVLJANAC^{2,3}, MAJA ĐORĐEVIĆ MILOŠEVIĆ^{2,4}

Akutni neurološki poremećaji u novorođenčadi očituju se slikom neonatalne encefalopatije, najčešće u obliku poremećaja svijesti i konvulzija. Etiologija neonatalne encefalopatije je raznolika. Pored hipoksično-ishemične encefalopatije, koja je uzrok u više od 50% slučajeva, moraju se uzeti u obzir infekcije, urođene bolesti metabolizma, cerebrovaskularni moždani udar, oštećenje mozga izazvano bilirubinom, razne neurodegenerativne bolesti i epileptički sindromi. Širok raspon uzroka neonatalne encefalopatije zahtijeva sveobuhvatan dijagnostički pristup uz pažljivo ispitivanje svih organa i sustava, hitnu laboratorijsku analizu, elektroencefalografska, neuroradiološka i, ako je potrebno, daljnja specifična ispitivanja. Liječenje novorođenčeta s akutnim neurološkim poremećajem uključuje stabilizaciju vitalnih parametara, simptomatsko liječenje (korekcija hipoglikemije, poremećaja elektrolita, acidoze, anemije, zaustavljanja konvulzija) i specifičnu terapiju. Specifična terapija neonatalne encefalopatije ovisi o uzroku, koji često zahtijeva uključivanje tima različitih subspecializacija pedijatrije, a brza dijagnoza kod nekih bolesti spašava život.

Deskriptori: NOVOROĐENČE, NEONATALNA ENCEFALOPATIJA, KONVULZIJE, HITNO ZBRINJAVANJE

Oštećenje središnjeg živčanog sustava (SŽS) u novorođenačkom razdoblju manifestira se kliničkom slikom neonatalne encefalopatije (NE) koju karakterizira poremećaj stanja svijesti, konvulzije, depresija disanja, promijenjen tonus mišića, poremećaji funkcija uslijed oštećenja kranijalnih živaca, oslabljeni ili prenaplašeni refleksi (1). Navedeni poremećaji često su udruženi sa značajnim oštećenjem drugih organa i sustava. Mogu se javiti neposredno po rođenju, u prvim danima (rana NE), ali i u kasnijem

periodu, po otpustu novorođenčeta iz rodilišta, obično nakon trećeg dana života (kasna NE).

Odmah nakon rođenja, najčešći uzrok NE je poremećena cirkulacija - ishemijska i/ili nedovoljna opskrba kisikom - hipoksija, entitet poznat kao hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE). Nalazi kliničke obrade, elektroencefalografska (EEG) snimanja i magnetska rezonancija (MR) pokazali su da je HIE u 50-80% uzrok NE, zbog čega se ovi pojmovi često u praksi poistovjećuju (2-4). Međutim, ovi se izrazi ne mogu upotrebljavati kao sinonimi jer ih mogu uzrokovati drugi poremećaji, počevši od infekcija, urođenih metaboličkih bolesti, hematoloških poremećaja koji mogu dovesti do intrakranijalnog krvarenja ili ishemijske oštećenja mozga izazvanih bilirubinom, raznih neurodegenerativnih bolesti ili epileptičkih sindroma (1, 5, 6).

Najupečatljivije manifestacije NE su konvulzije i poremećaji svijesti, najčešće u obliku letargije ili u teškim slučajevima, kome. Konvulzije se javljaju češće kod novorođenčadi nego u ostalim životnim razdobljima. Incidencija vari-

ra ovisno o gestaciji i porođajnoj masi i kreće se od 58 na 100 živorođenih u novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom masom, do 1-3,5 na 100 živorođenih u terminske novorođenčadi (4, 7). Konvulzivni napadaji su specifični po kliničkim i elektroencefalografskim karakteristikama, etiologiji, modalitetu liječenja i utjecaju na kasniji neurološki razvoj. Najčešće su posljedica akutnog oštećenja mozga ili disfunkcije SŽS-a, a mogu se pojaviti izolirano ili udružene s drugim znakovima NE. Uzroci neonatalnih konvulzija, ovisno o dobi u kojoj se javljaju, prikazani su u Tablici 1 (8, 9). Podaci o gestacijskoj zrelosti novorođenčeta važni su za diferencijalnu dijagnozu, jer su kod prijevremeno rođene djece češće konvulzije uzrokovane intrakranijalnim krvarenjem (prvenstveno intraventrikularnim) i prolaznim metaboličkim poremećajima (hipoglikemija), za razliku od urođenih metaboličkih bolesti (UBM) i epileptičkih sindroma, koji se većinom javljaju kod terminske novorođenčadi (4). Neonatalne konvulzije zahtijevaju hitnu njegu, ne samo radi podrške vitalnim funkcijama zbog moguće respiratorne depresije, već i u neposrednoj primje-

¹Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr. Vukan Čupić", Beograd, Služba za ispitivanje i lečenje bolesti novorođenčadi

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr. Vukan Čupić", Beograd, Služba za ispitivanje i lečenje neuroloških i mišićnih bolesti

⁴Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr. Vukan Čupić", Beograd, Odeljenje za ispitivanje i lečenje metaboličkih bolesti i kliničku genetiku

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. Jelena Martić

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr. Vukan Čupić", Beograd

Služba za ispitivanje i lečenje bolesti novorođenčadi
11070 Novi Beograd, Radoja Dakića 6, Srbija

E-mail: jelena@gmail.com

Tablica 1.
Uzroci neonatalnih konvulzija i vrijeme nastanka

Uzrok konvulzija	0-3 dana	>3 dana
Hipoksično-ishemična encefalopatija	+	
CVI / intrakranijalno krvarenje	+	+
Infekcije CNS-a	+	+
Razvojne anomalije SŽS-a	+	+
Tranzitorni metabolički poremećaji		
Hipoglikemija	+	
Hipokalcemija	+	+
Urođene bolesti metabolizma		+
Epileptički sindromi	+	+

ni antikonvulzivne terapije radi sprječavanja sekundarnog oštećenja mozga. O manifestacijama, elektroencefalografskim karakteristikama, klasifikacijama te suvremenom pristupu liječenju pisali su Prpić i suradnici u izdanju Hrvatske proljetne pedijatrijske škole, 2018., Paediatrica Croatica (10).

Poremećaj svijesti kod novorođenčeta, kao nespecifičan simptom, može biti uzrokovan raznim patološkim stanjima (Tablica 2). U novorođenčadi su traumatski uzroci značajno rjeđi od netra-

Tablica 2.
Uzroci poremećaja svijesti i kome kod novorođenčadi

Traumatski	
Akcidentalni	
Neakcidentalni (npr. "shaken baby syndrome")	
Netraumatski	
Infekcije	
Urođene bolesti metabolizma	
Metabolički poremećaji	
Epileptički status	
Urođene srčane mane	
Hipertenzivna encefalopatija	
Bilirubinom uzrokovano oštećenje mozga	
Kongenitalne malformacije mozga	
Hipoksično-ishemično oštećenje	
Egzogeni toksini	

matskih, a mogu biti slučajni i namjerni, poput sindroma uzdrmane bebe (engl. "shaken baby syndrome"). Širok spektar netraumatskih uzroka poremećaja neonatalne svijesti zahtijeva sveobuhvatan dijagnostički pristup uz pažljivo ispitivanje svih organa i sustava, hitno ispitivanje osnovnih laboratorijskih nalaza (glikemije, elektrolita u serumu, acidobaznog statusa, krvne slike, koagulacijski skrining), elektroencefalografsko (klasični ili amplitudni integrirani elektroencefalogram), neuroradiološko (u početku ultrazvuk SŽS-a, potom MR) i daljnja laboratorijska ispitivanja (laktati, amonijak, ketoni i reducirajuće tvari u urinu) po potrebi (11, 12).

Ako navedena ispitivanja ne pokažu jasan uzrok neonatalne encefalopatije, uslijedit će specifičniji testovi, obično u dogovoru s drugim subspecialistima (pedijatrijskim neurologom, metabologom). U početnoj stabilizaciji novorođenčeta s akutnim neurološkim poremećajem potrebno je osigurati prohodnost dišnih putova, odgovarajuću ventilaciju i cirkulaciju, dovod glukoze u mozak, korigirati poremećaje elektrolita i acidozu te kupirati konvulzije. Specifična terapija NE ovisi o uzroku, pa je brza dijagnoza kod nekih bolesti spasonosna.

Hipoksično-ishemična encefalopatija

Poznavanje kriterija za dijagnozu HIE od velikog je značaja, ne samo za utvrđivanje uzroka nastanka NE, već i za

pravovremeno započinjanje odgovarajuće terapije. Prema kriterijima Američke akademije za pedijatriju i Američkog koledža za ginekologiju i opstetriciju, HIE je posljedica akutnog peripartalnog ili intrapartalnog događaja koji je doveo do asfiksije (13). Prema preporukama ACOG-a za 2014. godinu, neurološke promjene novorođenčeta smatraju se perinatalnom asfiksijom ako: 1) Apgar ocjena <5 u petoj i desetoj minuti; 2) postoji acidemija, pH <7 ili bazni deficit ≥ 12 krvi uzete iz pupčane arterije; 3) nalazi MR ili MR spektroskopije endokranija ukazuju na akutni hipoksično-ishemijski moždani udar; 4) postoje znakovi disfunkcije više organa i organskih sustava (14). U situacijama kada MR nije dostupan, u skladu s prethodnim preporukama, postojanje znakova NE smatra se trećim elementom za dijagnozu HIE (13). Tradicionalno, HIE je podijeljen u tri stupnja prema težini kliničke slike: blaga, umjereno teška i teška, a klinički simptomi variraju od prolazne razdražljivosti, hipertenzije s pojačanim refleksima (prva faza), preko umjerene encefalopatije u kliničkoj slici kojom dominiraju letargija, hipotonija i hiporefleksija i napad konvulzija (drugi stupanj) do dubokog poremećaja svijesti, s deprimiranim ili odsutnim refleksima, hipotonijom, nepravilnim disanjem ili apnejom (treća faza).

Klasifikacija stupnja neurološkog poremećaja kod novorođenčadi s HIE od najveće je važnosti zbog pravodobnog započinjanja kontrolirane terapijske hipotermije, što je danas standardna metoda liječenja umjereno teških i teških oblika HIE (15). Prepoznavanje i liječenje HIE u domeni je neonatologa i pedijataru u rodilištima i neonatalnim jedinicama intenzivne njege tercijarne razine.

Cerebrovaskularni inzult novorođenčeta

Cerebrovaskularni inzult (CVI) novorođenčeta je fokalna lezija mozga koja je posljedica okluzije ili ruptur moždanih krvnih žila (arterija, vena ili venskih sinusa) između 20. tjedna gestacije i 28. postnatalnog dana (16-18). S obzirom na mogućnost prenatalnog razvoja, danas se sve više koristi termin perinatalni CVI (16, 19). Manifestira se konvulzijama,

poremećajima svijesti i senzorno-motorni deficitom, sa značajnim neurološkim posljedicama u kasnijoj dobi.

Prema suvremenoj klasifikaciji, na temelju kliničkih i anatomskih karakteristika, postoje 4 oblika CVI: arterijski ishemični infarkt (AII), sinovenska tromboza (SVT), hemoragični infarkt (intracerebralna, subarahnoidna i intraventrikularna krvarenja) i periventrikularni venski infarkt (krvarenje u germinativni matriks kod prijevremeno rođene djece koje vrši kompresiju medularnih vena i dovodi do fokalnih infarkta periventrikularne bijele tvari) (16, 19).

Etiopatogeneza CVI je složena i može se povezati s maternalnim, placentalnim, kao i s čimbenicima od strane fetusa odnosno novorođenčeta. Prokoagulantno stanje, koje je jedno od karakteristika trudnoće, povezano s usporenim protokom krvi kroz placentu, posebno kod žena s urođenom (Leiden FV mutacija, manjak proteina S) ili stečenom trombofilijom (npr. antifosfolipidni sindrom), dovodi do tromboze maternalne strane posteljice i pojave tzv. placentne vaskulopatije, što je važan etiološki faktor u perinatalnom infarktu (19). Također, određena stanja u novorođenčadi imaju značajnu ulogu u patogenezi CVI, poput policitemije, dehidracije, CNS infekcija, postojanja urođenih ili stečenih poremećaja koagulacije, urođenih srčanih oštećenja (20-22).

Najčešća manifestacija CVI-a su konvulzije i nespecifični klinički znakovi (pospanost, hipotonija, apneja, poteškoće s hranjenjem) (16). Konvulzije su obično žarišne, na suprotnoj strani vaskularne lezije, pa može postojati i dobro opće stanje između konvulzivnih napada novorođenčeta. Javljuju se u prvih 24-72 sata od rođenja kod inzulta uzrokovanih prenatalnim čimbenicima, ili kasnije ako su uzrokovani patološkim stanjem u novorođenčeta. Arterijski ishemični infarkt je nakon HIE drugi najčešći uzrok pojave neonatalnih konvulzija s učestalošću od 10 do 20% (8, 9).

Dijagnoza CVI temelji se na MR-u endokranija ili kompjuteriziranoj tomografiji (CT) ako MR nije dostupan. Za utvrđivanje uzroka CVI (poremećaji ko-

agulacije, trombofilija, infekcija, ehokardiografija) potrebno je provesti određena ispitivanja. Terapija CVI u dojenčadi uglavnom je potporna, uključujući pružanje odgovarajuće oksigenacije i ventilacije, rehidraciju, korekciju acidobaznih i elektrolitnih poremećaja i anemije, uporabu antikonvulzivne terapije. Antiagregacijska i antikoagulantna terapija se rijetko preporučuje u AII, osim ako postoje faktori rizika za ponavljajuće tromboembolijske infarkte kada se predlaže primjena aspirina, nefrakcioniranog ili niskomolekularnog heparina. Terapija heparinom se savjetuje i kod SVT, dok je u slučajevima hemoragije potrebna korekcija trombocitopenije, nadoknada deficitnih faktora koagulacije, nadoknada vitamina K (23, 24).

Kasna hemoragijska bolest novorođenčeta

Krvarenje koje ovisi o vitaminu K (VKZK) rezultat je smanjenog transplacentalnog prijelaza, zakašnjele sinteze i niske koncentracije vitamina K u majčinom mlijeku (25). Manifestira se u tri oblika - rani, klasični i kasni oblici bolesti. Danas je zahvaljujući profilaksi vitamina K neposredno nakon rođenja VKZK znatno rjeđe. Kasni oblik VCLS očituje se u intrakranijskim krvarenjem u 60-80% slučajeva. Javlja se od drugog tjedna do šestog mjeseca života, s najvećom učestalošću između trećeg i osmog tjedna. Nepravovremeno prepoznavanje krvarenja i opsežno krvarenje uzrok su visoke stope smrtnosti koja doseže i do 25%, dok se kod polovice preživjelih razvijaju teške sekvele (25, 26).

Unatoč činjenici da se učestalost ovih oblika bolesti značajno smanjuje profilaktičkom primjenom vitamina K neposredno nakon rođenja, njihova pojava nije iskorijenjena. Stoga se savjetuje da se u slučaju faktora rizika (isključivo prirodna prehrana, oslabljena apsorpcija ili endogena sinteza vitamina K; bilijarna atrezija, cistična fibroza, celijakija, manjak alfa antitripsina, produljeni proljevi itd.), čak i nakon intramuskularne profilakse, nastavi profilaktička primjena vitamina K do trećeg mjeseca života (27).

Prema vlastitom iskustvu, 9 od 12 djece s kasnim oblikom VKZV-om, usprkos intramuskularnoj primjeni vitamina K pri rođenju, doživjelo je teško intrakranijalno krvarenje, sa smrtnošću od 25% (28). Svi su pacijenti bili na prirodnoj prehrani, tri su pacijenta imala povijest prethodne primjene antibiotika, jedan je imao proljev, a kod jednog je zabilježena blaga direktna hiperbilirubinemija.

Rani znakovi poput krvarenja iz pupčane rane ili nakon uklanjanja kutikule, pojava hematoma nakon intramuskularne injekcije, moraju biti znakovi upozorenja da je novorođenčetu potrebno provjeriti koagulaciju. Manifestacije intrakranijalnog krvarenja nisu nespecifične: pospanost, nemogućnost buđenja novorođenčeta za podoj, letargija, oskudan plač, ponekad izražena uznemirenost, a često i pojava konvulzija. Kliničkim pregledom može se uočiti napeta velika fontanela, petehije i ekhimoze kože, blijedilo, a ponekad i povišena tjelesna temperatura.

Početna laboratorijska obrada uključuje analizu kompletne krvne slike, elektrolitskog statusa, koagulacijski skrining i skrining na sepsu. Ultrazvučni pregled SŽS-a obavezan je za svu novorođenčad s akutnim neurološkim poremećajem, a dijagnoza se potvrđuje MR-u ili CT-u. Hitna terapija uključuje parenteralnu primjenu vitamina K, a u slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja i smrznute svježe plazme ili koncentrata o vitaminu K ovisnih faktora koagulacije (humani protrombinski kompleks), uz simptomatske mjere liječenja (4).

Infekcije središnjeg živčanog sustava

Infekcije u novorođenčadi karakteriziraju nespecifični simptomi, uključujući znakove NE. Poremećaji svijesti ili konvulzije mogu se pojaviti kod bakterijskih i virusnih infekcija, čak i ako ne postoji primarna zahvaćenost SŽS-a. S obzirom na značajnu učestalost neonatalne infekcije među prvima su koje se uzimaju u obzir u diferencijalnoj dijagnozi NE. Smatra se da su uzrok 4% neonatalnih konvulzija (9). Kongenitalne infekcije, poput infekcije citomegalovirusom,

T. gondii ili Herpes simplex virusom, mogu se očitovati akutnim neurološkim poremećajima. Najčešći uzročnici neonatalnih bakterijskih infekcija su beta hemolitički streptokok grupe B i E. coli, a zahvaćenost središnjeg živčanog sustava kod ovih infekcija je učestalija u kasnim oblicima (nakon trećeg dana života). Sumnja na infekciju potvrđuje se laboratorijskim (krvna slika, parametri upale: c-reaktivni protein, prokalcitonin) i bakteriološkim analizama, po potrebi se radi lumbalna punkcija i dodatna virološka dijagnostika. Bakterijski meningitis je češći kod novorođenčadi nego u drugim razdobljima života, s učestalošću od 0,3 na 1000 živorođenih u razvijenim zemljama, do 6 na 1000 živorođenih u nerazvijenim zemljama (29). Pri postavljanju dijagnoze treba imati na umu specifičnost interpretacije ispitivanja cerebrospinalne tekućine (CSF) kod novorođenčadi kod kojih je broj stanica i koncentracija proteina u CSF veća u usporedbi s kasnijim životnim periodima (4). Specifični simptomi kao što su razdražljivost, konvulzije, napete fontanele ili krutost mišića vrata obično su kasni znak povezan s lošijim ishodom. Stoga je empirijska antimikrobna terapija (ampicilin i aminoglikozid ili cefalosporin III. generacije) sastavni dio terapije u novorođenčadi s encefalopatijom nejasne etiologije.

Neonatalni herpes encefalitis

Neonatalna infekcija virusom herpes simpleksa (HSV) ili neonatalnim herpesom najčešće nastaje zbog genitalnog herpesa majke i jedna je od najtežih perinatalnih infekcija sa stopom smrtnosti od 20-80% kod neliječenih (30). Infekcija HSV-a novorođenčadi može se pojaviti u tri klinička oblika: lokalizirani (promjene na koži, očima i usnoj šupljini), herpes encefalitis i diseminirani oblik.

Herpes encefalitis novorođenčeta pojavljuje se izolirano ili u sklopu diseminirane bolesti. Manifestira se od 2 do 4 tjedna života, obično u obliku trajnih konvulzija (žarišnih ili generaliziranih), praćenih manje specifičnim znakovima: letargija, razdražljivost, drhtanje, odbija-

nje hrane, povišena temperatura, napeta fontanela. Prisutnost vezikula na koži olakšava dijagnozu, ali ne mora biti obavezan znak (nalazi se u oko 60% bolesnika) (31). Citološki pregled CSF pokazuje umjerenu pleocitozu, ali nalaz može biti normalan. Konačna potvrda dijagnoze je otkrivanje HSV DNA lančanom reakcijom polimeraze u CSF. Bolest ima progresivan tijek sa smrtnošću od preko 50% u neliječenim oblicima. Unatoč dobrom odgovoru na antivirusnu terapiju (smanjenje smrtnosti na manje od 15%), neurološke su posljedice česte (30). Brojni radovi potvrdili su djelotvornost visokih doza aciklovira u smanjenju smrtnosti i morbiditeta novorođenčadi s herpes infekcijom, a od posebnog je značaja za kasniji neurološki ishod oralno supresivna terapija aciklovirom primijenjena šest mjeseci nakon završetka liječenja infekcije (30, 32, 33).

Prolazni metabolički poremećaji

Hipoglikemija se najčešće nalazi u nedonoščadi i novorođenčadi s niskom porođajnom težinom za dob, kao i kod hipertrofične novorođenčadi majki sa šećernom bolešću. Neurološki simptomi hipoglikemije uključuju tremor, letargiju, apneju, hipotoniju i konvulzije. Smatra se da je hipoglikemija uzrok 3% neonatalnih konvulzija, a njihova povezanost nosi značajan rizik za nepovoljan neurološki razvoj (4, 9).

Neonatalna hipokalcijemija očituje se naglašenim tetivnim refleksima, tre-

morom i konvulzijama fokalnog tipa (4). U prvim danima nakon rođenja uglavnom je povezana s drugim patološkim stanjima (asfiksija, dijabetes majke), dok se u kasnijem neonatalnom razdoblju češće prijavljuje kao izolirani uzrok konvulzija (4, 34). To je uzrokovano prehrambenom neravnotežom (nepravilan omjer fosfor-kalcij u mlijeku), endokrinološkim (majčinski hiperparatiroidizam, neonatalni hipoparatiroidizam) ili genetskim poremećajima (DiGeorge sindrom). Hipomagnezija je također uzrok neonatalnih konvulzija, često je praćena hipokalcijemijom, što može odgoditi specifičnu terapiju. U novorođenčadi koja ima učestalu hipokalcijemiju, uvijek je potrebno provjeriti i razinu magnezija.

Urođene bolesti metabolizma

Kao i većina bolesti u neonatalnom razdoblju, prirodene bolesti metabolizma (UBM) očituju se nespecifičnim simptomima kao što su odbijanje obroka, otežano hranjenje, tahipneja, povraćanje, proljev, žutica, ali i znakovima NE, najčešće u obliku poremećaja svijesti, konvulzija i hipotenzije. Prvi znakovi UBM-a novorođenčeta često nalikuju sepsi, što također može potaknuti kliničku manifestaciju UBM-a. Dobra medicinska anamneza prvi je korak u postavljanju dijagnoze, s posebnom pažnjom na podatke o polietalitetu u obitelji, a posebno su važni podatci o smrti bliskog rođaka pod kliničkom slikom sepse ili sindroma iznenadne smrti u dojenačkoj dobi. Ipak,

Tablica 3.
Najčešće urođene bolesti metabolizma s akutnom encefalopatijom

Organske acidemije/acidurije

- Metilmalonska acidemija
- Izovalirna acidemija
- Propionska acidemija
- Multipli deficit karboksilaze (uslijed deficita biotina ili biotinidaze)
- Glutarna acidurija tip II

Poremećaj u ciklusu ureogeneze

Bolest s mirisom mokraće na javorov sirup (MSUD)

Neketotska hiperglicinemija

Molibden kofaktor deficit

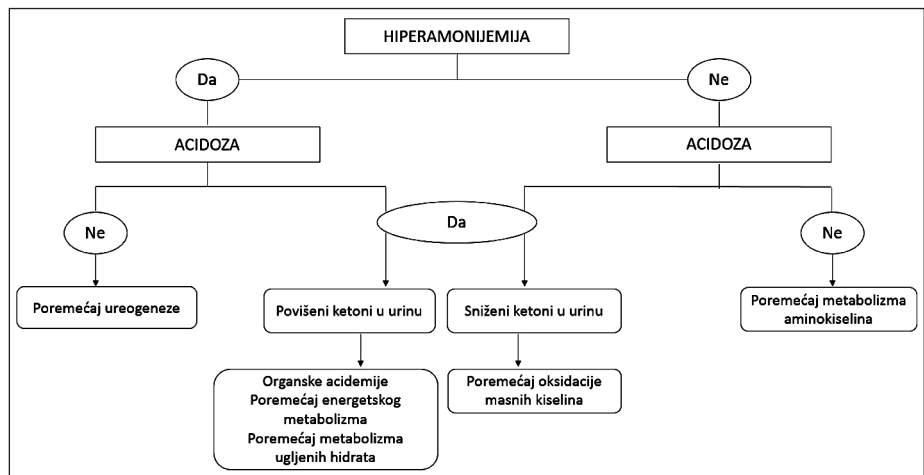
negativna obiteljska povijest ne isključuje postojanje UBM-a (35-37).

Najčešće UBM koje se očituju encefalopatijom prikazane su u Tablici 3. Novorođenčad s tim oblicima UBM obično se rađa na termin, bez vidljivih znakova bolesti, a naglo pogoršanje može se dogoditi u roku od nekoliko sati, do nekoliko dana ili mjeseci nakon rođenja. Prvi znakovi su obično slab unos obroka i pospanost koja se produbljuje i prelazi u komu. Depresija CNS-a može dovesti do respiratornih poremećaja i apneje (35, 38).

Konvulzije nalazimo u bolesnika s poremećajima metabolizma piridoksina (konvulzije ovisne o piridoksinu), neketotične hiperglikemije, nedostatka sulfidne oksidaze i peroksisomalnih bolesti, ali i kod encefalopatije s dubokim poremećajem stanja svijesti, kao i kod bolesnika s poremećajem metabolizma amino i ketokiselina (bolest MSUD - Maple syrup urine disease), organskim acidemijama, kad ih obično prati i hipoglikemija (4, 35).

Kod sumnje na UBM potrebno je provjeriti koncentraciju glukoze, serumskih elektrolita, pH i plinove u krvi, nivo laktata, amonijaka, kompletnu krvnu sliku, enzime jetre kao i prisustvo reducirajućih supstanci i ketona u urinu (38).

Utvrđivanje postojanja hiperamonemije i acidemije vrlo je korisno u diferencijalnoj dijagnozi UBM-a (Slika 1). Treba imati na umu da se prolazne hiperamonemije mogu pojaviti u novorođenčadi u prvom danu života i kao kod prijevremeno rođene djece. U dojenčadi s metaboličkom acidozom treba utvrditi i anionsku razliku (serum natrij+kalij - bikarbonat u serumu+klor), koji ako je veći od 20 mM/l, može ukazivati na UBM (zbog nakupljanja organske kiseline). Anionska razlika može biti povišena i kod novorođenčadi s asfiksijom, sepsom ili drugim stanjima koja su karakterizirana povišenom produkcijom laktata. Hipoglikemija u novorođenčadi s UBM može biti izolirana ili povezana s hiperamonijemijom i acidozom (36). Strukturne promjene SŽS-a mogu biti prisutne u nekim UBM-ovima. Ultrazvuk CNS-a je prvi, a snimanje magnetskom rezonancom najpouzdaniji je način otkriva-



Slika 1. Diferencijalna dijagnoza urođenih bolesti metabolizma na osnovu prisutva/odsustva hiperamonijemije i acidoze

nja promjena tipičnih za određene UBM bolesti (39, 40).

Zbog specifičnosti ovih bolesti, niske učestalosti i visokog rizika od smrtnog ishoda i trajnih posljedica, dojenčad s sumnjom na UBM treba uputiti u centre koji imaju iskustva u liječenju ovih bolesti i mogu obaviti potpunu dodatnu dijagnostiku (određivanje aminokiselina u serumu, cerebrospinalnoj tekućini i urinu, organske kiseline u urinu i krvi, koncentracije piruata, enzimska i genetska dijagnostika) i terapiju (35, 38).

Liječenje UBM-a novorođenčadi obično uključuje uklanjanje toksičnih metabolita poput amonijaka i metabolita organske kiseline hemodijalizom ili primjenom lijekova u cilju smanjenja njihove koncentracije (L-arginin, Na-benzoat), korekciju acidoze ili nadoknadu vitamina koji sudjeluju kao kofaktori u enzimskim reakcijama. Također je vrlo važno spriječiti kataboličke procese povećanjem unosa energije (glukoze, lipida, kasnije i kontinuiranog unosa proteina). Specifični režim prehrane sastavni je dio liječenja nekih UBM-a (36, 38).

Oštećenje mozga izazvano bilirubinom

Oštećenje SŽS-a uslijed povišene razine bilirubina u dojenčadi prepoznato je prije više od jednog stoljeća, kada je također opisan entitet kernikterusa (41). Promjene u CNS-u kod novorođenčadi

s hiperbilirubinijom nastaju zbog prelaska "slobodnog" bilirubina (djelić nekonjugiranog bilirubina koji nije vezan na albumin u serumu) i izravnog toksičnog učinka na neurone, predilekcijski u globusu palidusu, hipokampusu, subtalamičkim i živcima okulomotornog i kohlearnog živca (42, 43). Manifestacije akutne bilirubinske encefalopatije uključuju rane simptome kao što su letargija, loš unos obroka, potom dolazi do uznemirenosti, plača visokog tonaliteta, hipertonijske, izvijača u opistotonus, a zatim konvulzija s daljnjim napredovanjem poremećaja stanja svijesti do kome. Posljedice kernikterusa su trajne neurološke sekvele u obliku poremećaja pokreta (atetoza, distonija, spastičnost), senzineuralnog gubitka sluha te paralize pogleda (4, 36). Antenatalna prevencija (skrining majke za izoimunizaciju, primjena anti-Rh imunoglobulina, fetalna transfuzija), rano otkrivanje rasta bilirubina, posebno u rizičnim skupinama (prijevremeno rođeni, hemoliza, infekcije), započinjanje fototerapije i pravilna procjena potrebe za transfuzijom i/ili eksangvinotransfuzijom, od velikog su značaja u sprječavanju nastanka oštećenja SŽS izazvanog bilirubinom (4, 43).

Zaključak

Akutni neurološki poremećaji u novorođenčadi očituju se slikom NE, najčešće u obliku poremećaja svijesti i konvulzija. Etiologija NE je raznolika, a osim HIE-a, koji je uzrok u više od 50%

slučajeva, mora se uzeti u obzir infekcija, UBM, CVI, oštećenje mozga izazvano bilirubinom, razne neurodegenerativne bolesti ili epileptički sindromi.

Širok raspon uzroka NE zahtijeva cjelovit dijagnostički pristup uz pažljivo ispitivanje svih organa i organskih sustava, hitnu laboratorijsku analizu, elektroencefalografsku, neuroradiološku obradu i ako je potrebno, daljnja specifična ispitivanja. Liječenje novorođenčeta s akutnim neurološkim poremećajem uključuje stabilizaciju vitalnih parametara, simptomatsko liječenje (korekcija hipoglikemije, poremećaja elektrolita, acidoze, anemije, konvulzija) i specifičnu terapiju. Specifična terapija NE ovisi o uzroku, često zahtijeva uključivanje tima različitih subspecialnosti pedijatrije, a brza dijagnoza kod nekih bolesti spašava život.

Kratice:

CNS - centralni nervni sistem
NE - neonatalna encefalopatija
HIE - hipoksično-ishemična encefalopatija
EEG - elektroencefalografija
MR - magnetna rezonancija
UBM - urođene bolesti metabolizma
CVI - cerebrovaskularni insult
AII - arterijski ishemijski infarkt
SVT - sinovenska tromboza
CT - kompjutorizirana tomografija
VKZK - vitamin K ovisno krvarenje
CST - cerebrospinalna tekućina
HSV - herpes simpleks virus

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

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

LITERATURA

- Volpe JJ. Neonatal Encephalopathy: An Inadequate Term for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 156-66.
- Shah DK, Lavery S, Doyle LW et al. Use of 2-channel bedside electroencephalogram monitoring in term-born encephalopathic infants related to cerebral injury defined by magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2006; 118: 47-55.
- Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736-42.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018.
- Molloy EJ, Bearer C. Neonatal encephalopathy versus Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Research* 2018; 84: 574.
- Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 142.
- Glass HC, Wu YW. Epidemiology of neonatal seizures. *J Pediatr Neurol.* 2009; 7: 13-7.
- Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, Benders MJ, Nivelstein RA, van Rooij LG et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57 (3): 248-56.
- Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ et al. Neonatal Seizure Registry Study Group. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr.* 2016; 174: 98-103.
- Prpić I, Kolić I, Radić Nišević J. Novorođenačke konvulzije. *Paediatr Croat.* 2018; 62 (1): 97-103.
- Khan JY. Neonatal neurological emergencies. *Clin Ped Emerg Med* 2008; 9: 176-83.
- Martinello K, Hart AR, Yap S et al. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017; 102 (4): 346-58.
- Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on obstetric practice, American College of Obstetrics and Gynecology. Use and abuse of the APGAR score. *Pediatr* 1996; 98: 141-2.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (4): 896-901.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132 (2): 543-60.
- Ichord R. Stroke in the newborn: Classification, manifestations, and diagnosis. U: *UpToDate*, Nordli DR, Garcia-Prats JA (urednici), UpToDate, Waltham, MA. (Preuzeto Januar 04, 2020.)
- Govaert P, Ramenghi L, Taal R et al. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1556-67.
- Raju T, Nelson KB, Ferriero D et al. Ischemic Perinatal Stroke: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120: 609-16.
- Dunbar M, Kiirton A. Perinatal stroke. *Semin Pediatr Neurol* 2019; 32: 100767.
- Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Fredynus C et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012; 42: 2307-12.
- Lee J, Croen LA, Backstrand KH et al. Maternal and Infant Characteristics Associated With Perinatal Arterial Stroke in the Infant. *JAMA* 2005; 293: 723-9.
- Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The LANCET Neurology* 2004; 3: 150-8.
- Ichord R. Stroke in the newborn: Management and prognosis. U: *UpToDate*, Nordli DR, Garcia-Prats JA (urednici), UpToDate, Waltham, MA. (Preuzeto Januar 04, 2020.)
- Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: 51.
- Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus.* 2011; 9 (1): 4-9.
- Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Reviews* 2009; 23: 49-59.
- Janković B, Martić J, Pejić K et al. Kasna hemoragijska bolest novorođenčeta unatoč intramuskularne profilakse vitaminom K pri rođenju. *Paediatr Croat.* 2018; 62 (1): 110-4.
- Martić J, Pejić K, Veljković D et al. Late vitamin K deficiency bleeding despite intramuscular prophylaxis at birth-is there a need for additional supplementation? *Srp Arh Celok Lek* 2017; 145: 254-8.
- Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clin Perinatol.* 2015; 42 (1): 29-45.
- American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018; 437-49.

31. Kimberlin DW. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11 (2): 65-76.
32. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001; 108: 230-8.
33. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*. 2011; 365 (14): 1284-92.
34. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006; 117: 1270-80.
35. Đorđević M, Stojanov Lj, Ignjatović M et al. Dijagnostički i terapijski postupci kod novorođenčeta i odojčeta sa urođenim metaboličkim oboljenjem. U: Marjanović B, urednik. Problemi u pedijatriji, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000; 20: 50-61.
36. Brousseau T, Sharieff GQ. Newborn Emergencies: The First 30 Days of Life. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 69-84.
37. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: 69-81.
38. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 205-10.
39. Yoon HJ, Kim JH, Jeon TY et al. Devastating metabolic brain disorders of newborns and young infants. *RadioGraphics* 2014; 34: 1257-72.
40. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH et al. Neonatal Neuroimaging Findings in Inborn Errors of Metabolism. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37 (2): 294-312.
41. Schmorl G. Zur Kenntnis Des Ikterus Neonatorum, Insbesondere Der Dbei Auftretenden Gehirnerandergungen. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1903; 6: 109-15.
42. Shapiro S. Definition of the Clinical Spectrum of Kernicterus and Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-9.
43. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-Induced Neurologic Damage - Mechanisms and Management Approaches. *N Engl J Med* 2013; 369: 2021-30.

Summary

NEUROLOGICAL EMERGENCIES OF THE NEWBORN

Jelena Martić, Zorica Rakonjac, Katarina Pejić, Ružica Kravljanc, Maja Đorđević Milošević

Neonatal encephalopathy is a manifestation of acute neurological disorder in newborn infants and is commonly presented with decreased level of consciousness (lethargy or comma) and seizures. Etiology of neonatal encephalopathy is versatile. The most common cause is hypoxic-ischemic encephalopathy which is a cause of more than 50% of cases of neonatal encephalopathy. Other causes include infections, inborn errors of metabolism, cerebrovascular infarcts, bilirubin induced neurological dysfunction, various neurodegenerative disorders and epileptic syndromes. Because of a wide spectrum of etiology, newborn with encephalopathy must be carefully examined and immediate laboratory analysis, electroencephalographic and neuroradiological investigation must be performed, as well as further specific investigation if needed. Management of newborn with acute neurological disorder consists of stabilization of vital parameters, symptomatic therapy which includes correction of hypoglycemia, electrolyte disturbances, acidosis and anemia and treatment of seizures. Specific therapy of neonatal encephalopathy depends on etiology, so multidisciplinary team of pediatric specialists is commonly involved in diagnostic and therapeutic procedures. In many cases of neonatal encephalopathy, prompt diagnosis can be life-saving.

Descriptors: NEWBORN, NEONATAL ENCEPHALOPATHY, SEIZURES, EMERGENCY

Primljeno/Received: 15. 3. 2020.

Prihvaćeno/Accepted: 1. 4. 2021.