

KAKO NA VRIJEME PREPOZNATI I SUZBITI NASLJEDNU METABOLIČKU BOLEST U NOVOROĐENČETA?

IVO BARIĆ*

Za uspješan ishod liječenja nasljednih metaboličkih bolesti novorođenčadi od odlučujuće je važnosti njihovo rano prepoznavanje. Ono ovisi o redovitom obnavljanju specifičnih znanja o tim bolestima svih koji sudjeluju u zbrinjavanju te djece i dobroj pripremi zdravstvene službe za takve bolesnike, posebno one životno ugrožene. Ta priprema uključuje dostupnost specifičnih laboratorijskih pretraga, koje treba što prije učiniti, i dostupnost specifičnih lijekova, kao i dobru organizaciju transporta uzoraka i bolesnika u specijalizirane centre. Svaki liječnik koji skrbi o novorođenčadi mora prihvatiti stav da u svakog novorođenčeta s nejasnim simptomima bolesti treba u diferencijalnu dijagnozu uvijek uključiti i nasljedne metaboličke bolesti i da specifične pretrage za njihovo otkrivanje treba učiniti što prije. U ugrožene djece specifične mjere liječenja, definirane međunarodno prihvaćenim postupnicima, treba započeti što prije, često i prije potvrde dijagnoze. Uska suradnja na svim razinama zdravstvene zaštite preduvjet je dobrog ishoda u novorođenčadi s nasljednim metaboličkim bolestima.

Deskriptori: NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI, NOVOROĐENČAD, ŽIVOTNO UGROŽENI BOLESNICI

Neophodni stavovi i organizacijske pretpostavke za uspješno zbrinjavanje novorođenčadi s nasljednim metaboličkim bolestima

Osnovni preduvjet za uspješno liječenje djece, pa i novorođenčadi s nasljednim metaboličkim pogreškama jest njihovo pravovremeno prepoznavanje. Temeljni preduvjet prepoznavanja je unaprijed prihvaćeni stav da na nasljedne metaboličke bolesti treba misliti u svakog bolesnika s nejasnim uzrokom bolesti, gotovo bez obzira na to o kojim se simptomima i znakovima bolesti radi. Također je vrlo važno da u ugroženih bolesnika dijagnostički postupci počnu što prije. Česta je pogreška u praksi ostavljanje specifičnih pretraga kojima se otkrivaju nasljedne metaboličke bolesti za

kraj dijagnostičke obrade, nakon što se isključe ostale, češće bolesti. To odlaganje zbog posljedičnog kašnjenja početka liječenja nerijetko bude pogibljivo za bolesnika. Ne samo da u iz nejasnih razloga ugroženog novorođenčeta treba što prije krenuti u razjašnjavanje boluje li od nasljedne metaboličke bolesti, nego nerijetko treba i započeti s početnim mjerama hitnog liječenja kao da se o tim bolestima doista i radi sve dok se one ne isključe. Ne treba se zavaravati mišlju da su ove bolesti toliko rijetke da nećemo sresti bolesnika s tom bolešću. Kao skupina nasljedne metaboličke bolesti dovoljno su česte da ih svaki pedijatar kad-tad u svojoj praksi sretne, posebno ako radi u bolnici ili iole većem rodilištu.

Mnoga novorođenčad koja boluje od tih bolesti u toj su mjeri ugrožena da samo dobra priprema za susret s takvim djetetom daje dobre šanse za optimalno zbrinjavanje. Ta priprema uključuje na razini pojedinca redovito obnavljanje znanja iz ovog područja, a na razini ustanove izbor osobe koja će se nasljednim metaboličkim bolestima dodatno baviti, osiguranje 24 sata na dan dostupnosti pedijatra, osnovnih laboratorijskih i me-

taboličkih pretraga, specifičnih lijekova, veze s referentnim centrima za nasljedne metaboličke bolesti i kanala za hitno i ispravno slanje uzoraka u specijalizirane laboratorije i bolesnika u ustanove više razine odnosno specijalizirane centre. Osnovne metaboličke pretrage koje bi trebale biti stalno dostupne u svim bolnicama koje primaju novorođenčad su uz svuda dostupne analize glukoze u krvi i ketona (bar u urinu) i druge uobičajene biokemijske pretrage, još acidobazni status, amonijak i laktat. Specifični lijekovi koji mogu pomoći u suzbijanju metaboličkih kriza, i koji trebaju biti stalno dostupni, su vitamini B₁, B₂, B₁₂, biotin, L-karnitin i natrijev benzoate (1-6).

Vrijednost anamneze

Pažljiva procjena anamneze često je od velike važnosti u stjecanju dojma radi li se ili ne o nasljednoj metaboličkoj bolesti. Na postojanje ovih bolesti može uputiti srodstvo roditelja. Naime, dobar se dio ovih bolesti nasljeđuje autosomno recesivno pa je konsangvinitet rizik da se neka rijetka mutacija u predaka nađe u oba roditelja. Slični slučajevi u obitelji,

*Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivo Barić

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za bolesti metabolizma
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

a posebno nejasan (poli)letalitet sugeriraju postojanje nasljedne bolesti. Iz tih se podataka često može razaznati i način nasljeđivanja nekih bolesti. Npr., iz anamneze muške novorođenčadi s manjkom ornitina transkarbamilaze, što je X-vezani nasljedni poremećaj, često se dozna da je jedan ili više ujaka umrlo u prvim danima života iz nejasnih razloga. Budući da su se takvi događaji zbili prije puno godina često se na njih i zaboravlja. Zato je o tome potrebno ciljano pitati, posebno jer takav podatak iz kojeg se nazire način nasljeđivanja značajno sužava diferencijalnu dijagnozu. Na postojanje srodstva u roditelja koji toga i ne moraju biti svjesni može uputiti i podatak da oboje pripadaju nekoj razmjerno zatvorenoj populaciji. U nas to mogu biti npr. otočke ili neke romske populacije, obitelji iz Janjeva ili zabačenijih sela.

Važan anamnestički podatak koji povećava vjerojatnost nasljedne metaboličke bolesti u ugroženog novorođenčeta jest nepostojanje drugih češćih uzroka koji ugrožavaju dijete (perinatalna asfiksija, krvarenje u središnji živčani sustav, infekcija, teža prirodna anomalija, značajniji prematuritet) (3-5).

Ključan putokaz k dijagnozi može biti i vremenski odnos pojave simptoma bolesti prema prehrani. Mnoge se, naime, nasljedne metaboličke bolesti očituju jer se neki od sastojaka hrane ne može potpuno metabolizirati pa se nakuplja on ili neki njegov metabolit. Kod takvih bolesti simptomi se pojavljuju tek nakon što se hranom taj sastojak počne unositi ili kad ga se unese u dovoljnoj mjeri. Zato se u anamnezi može prije pojave simptoma prepoznati asimptomatsko razdoblje koje u nekih bolesti traje dan-dva, a u drugih nekoliko dana ili i dulje ovisno o vrsti bolesti, rezidualnoj aktivnosti nekog enzima, količini unesenog sastojka i drugim činiteljima. Tako se u klasičnoj galaktozemiji znakovi bolesti jetre obično opažaju krajem prvog tjedna života, a u dječaka s potpunim manjkom ornitina transkarbamilaze se simptomi i znakovi bolesti pojavljuju obično drugog ili trećeg dana života i brzo napreduju. U klasičnim organskim acidemijama (propionska, metilmalonska, izovalerijanska acidemija) i težim oblicima leucinoze početak bolesti je također često već u

prvim danima života, a asimptomatsko razdoblje bude nerijetko samo dan-dva. U tim slučajevima s vrlo ranim početkom razvoju kliničke slike više doprinosi smanjeni kalorijski unos i katabolizam nego prekomjerni unos proteina pa se simptomi mogu ponekad pojaviti već krajem prvog dana života. Iz navedenog je razvidno da u ugrožene novorođenčadi treba razmotriti ne samo koliko je prošlo od prethodnog obroka nego i sadržaj toga obroka.

Povezana s prehranom je i pojava bolesti u nekih drugih nasljednih metaboličkih bolesti, no u njima je glavni patogenetski činitelj nepodnošenje gladovanja uz različito produljenje razmaka između obroka odnosno nepodnošenje smanjenog kalorijskog unosa zbog malih obroka ili, npr. povraćanja. Tim skupinama bolesti pripadaju jetrene glikogenoze, poremećaji glukoneogeneze, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, poremećaji karnitinskog ciklusa, poremećaji završnog dijela ketogeneze i poremećaji ketolize. Razdoblje gladovanja nakon kojeg se u spomenutim bolestima pojavljuju simptomi znatno varira ovisno o vrsti bolesti, tjelesnoj temperaturi i brzini metabolizma, raspoloživim drugim izvorima energije i drugim činiteljima. U glikogenozama tipa 1 u novorođenčadi dobi ono je obično 3 do 4 sata, a u poremećajima beta-oksidacije obično 6 do 8 sati. Produljeno gladovanje je zbog razvoja katabolizma patogenetski činitelj i u ranije spomenutim bolestima u kojima je poremećena razgradnja aminokiselina (poremećaji ciklusa ureje, leucinoza, neke organske acidurije zbog poremećaja razgradnje aminokiselina razgranatog lanca).

Nedovoljan unos energije odnosno povećane potrebe za energijom u febrilitetu, pri povećanim naporima i drugim stresnim situacijama, kao što je npr. operacija, poznati su čimbenik rizika za metaboličke krize. Nekad u takvim krizama nastaju oštećenja mozga, npr. simetrično propadanje bazalnih ganglija u Leighovoj subakutnoj encefalopatiji ili epizode nalik moždanom udaru u bolesnika s mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije. U nekih bolesnika, npr. onih s nekim poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina ili karnitinskog ciklusa

povećani naponi mogu izazvati rabdomiolizu s teškim posljedicama. Važan element za prepoznavanje nasljednih metaboličkih bolesti u ovakvim krizama izazvanim intermitentnim infekcijama, produljenim gladovanjem i drugim spomenutim stresnim situacijama je procjena da su stanje djeteta i tijek bolesti teži nego što bi s obzirom na anamnezu i druge okolnosti trebalo očekivati.

Diferencijalna dijagnoza najčešćih kliničkih obrazaca nasljednih metaboličkih bolesti u novorođenačkoj dobi

Nasljedne metaboličke bolesti mogu uzrokovati već u novorođenačkoj dobi najrazličitije kliničke slike. Iz dijagnostičkih razloga dobro ih je probati prepoznavati u okviru najčešćih kliničkih obrazaca koje izazivaju.

Neke nasljedne metaboličke bolesti počinju već intrauterino očitujući se kao *prirodne anomalije*. Primjerice, poremećaji biosintetaze kolesterola (sindrom Smith-Lemli-Opitz i drugi) mogu uzrokovati anomalije prstiju, srca i spolovila, kliničku sliku točkaste hondrodisplazije, hemiatrofiju, mikrocefaliju, atrofične promjene kože itd. Poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije (npr. manjak piruvat dehidrogenaze, ali i drugi) mogu uzrokovati prirodne anomalije mozga, među kojima je čest manjak korpusa kalozuma. Prirodni poremećaji O-glikozilacije udruženi su s anomalijama mozga (npr. lizencefalijom) i oka. Poremećaji biogeneze peroksisoma (Zellwegerov i slični sindromi) obilježeni su visokim čelom, širokom velikom fontanelom, ponekad točkastim promjenama hrskavica i nerijetko cistama bubrega.

Neimuni fetalni hidrops može nastati zbog poremećaja biosintetaze kolesterola, lizosomskih bolesti taloženja, peroksisomskih bolesti, glikogenoze tipa IV, nekih prirodnih poremećaja glikozilacije, ponekad mitohondriopatije i općenito nasljednih metaboličkih bolesti koje intrauterino dovode do kardijalnog ili jetrenog zatajenja (6).

Brzo progresivno pogoršanje općeg stanja novorođenčeta uz koje prevladavaju neurološki simptomi i znakovi bole-

sti, poremećaj svijesti i potom zatajivane vitalnih funkcija karakteristično je za teže oblika poremećaja ciklusa ureje, klasičnih organskih acidurija, leucinoze, poremećaja mitohondrijskog stvaranja energije, neketotične hiperglicinemije. Za njihovo međusobno razlikovanje važni su rezultati laboratorijskih pretraga. Ovakvo pogoršanje može početi već u prvim danima života, ali i bilo kad tijekom novorođenačke ili kasnije dobi. Tada ih provociraju činitelji navedeni u poglavlju o anamnezi (5-7).

Cerebralni napadi, koji u nekih od navedenih bolesti mogu biti i po život opasni i nerijetko su rezistentni na terapiju antiepilepticima opažaju se u konvulzijama ovisnim o piridoksinu, piridoksalofosfatu, folinatu, poremećaju prijenosa glukoze preko krvno-moždane barijere i obično kao dio složenije kliničke slike kod neketotične hiperglicinemije, manjka sulfita-oksidade, nekih mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije, peroksisomskih poremećaja i brojnih drugih nasljednih metaboličkih bolesti. Na prva četiri navedena poremećaja, kao i na manjak sulfita-oksidade zbog manjka molibdenskog kofaktora, posebno je važno misliti jer su učinkovito mogu suzbijati ako liječenje počne prije nego nastanu nepopravljiva oštećenja mozga (2, 3, 6, 8).

Znakovi i simptomi hipoglikemije, uključujući i neurološke, vide se kod glikogenoze, poremećaja beta-oksidacije masnih kiselina, završnih stepenica ketogeneze, karnitinskog ciklusa, glukoneogeneze, intolerancije fruktoze, različitih oblika hiperinzulinizma, kao i kod nekih drugih poremećaja kod kojih su simptomi hipoglikemije ipak u drugom planu jer prevladava druga simptomatologija. I kod navedenih poremećaja također mogu prevladavati drugi simptomi, npr. slabost kod manjka karnitinskog nosača i kardijalna ili hepatalna simptomatologija kod nekih poremećaja beta-oksidacije ili karnitinskog ciklusa (4, 9).

Bolest srca novorođenčeta, ponekad i s brzim zatajenjem, mogu izazvati primjerice mitohondrijski poremećaji stvaranja energije, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, manjak karnitinskog nosača i poremećaji karnitinskog ciklusa,

prirodni poremećaji glikozilacije, Pompeova bolest. Kad zatajenje srca nastaje naglo obično su u podlozi kardiomiopatija, najčešće hipertrofična, i/ili različiti poremećaji srčanog ritma (4, 5).

U novorođenačkoj dobi klinička slika oštećenja pa i *zatajenja jetre* svojstvena je primjerice klasičnoj galaktozemiji, tirozinemiji tipa 1, neonatalnim oblicima manjka fruktoza-1,6-difosfataze, a ponekad i mitohondriopatijama, poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa, manjku alfa-1-antitripsina, Niemann-Pickovoj bolesti tipa C, a rjeđe i nekim drugima. U nekih navedenih bolesti ne mora zatajenje jetre dominirati kliničkom slikom. Tako u poremećajima mitohondrijskog stvaranja energije u prvom planu mogu biti neurološki ili kardijalni simptomi (4, 10, 11).

U procjeni kliničke slike važno je imati na umu da se brojne metaboličke bolesti mogu očitovati ponekad jednim, a ponekad drugim simptomima (npr. neki poremećaji beta oksidacije mogu se očitovati kao miopatija, kardiomiopatija ili hipoketotična hipoglikemija ili da jednu kliničku sliku zamjenjuje druga (npr. hepatalnu insuficijenciju Leighova encefalopatija kod nekih mitohondriopatija) i osobito važno da iz raznih razloga po izražajnosti klinička slika velike većine nasljednih metaboličkih bolesti može jako varirati.

Racionalni izbor laboratorijskih pretraga

Izbor laboratorijskih pretraga u novorođenčeta u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku bolest jako ovisi o tome na koju se nasljednu metaboličku bolest na temelju anamneze i kliničkog tijeka bolesti sumnja i kakvo je stanje djeteta. S obzirom na velik broj nasljednih metaboličkih bolesti u ograničenom prostoru teksta kao što je ovaj smjernice za svako od tih stanja nemoguće je dati. Moguće je izdvojiti tek smjernice za dijagnostički pristup u vitalno ugroženog novorođenčeta i naglasiti neka opća načela.

U životno ugroženog novorođenčeta u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku bolest dijagnostički postupak mora biti dobro osmišljen i brz jer bez njega

često nema dovoljno ranog početka ciljanog liječenja što je preduvjet povoljnog ishoda. Uzorke treba uzeti što prije, među ostalim i zato jer su uzorci uzeti u metaboličkim krizama najinformativniji (10). Ostavljanje uzorkovanja za kasnije nakon što kriza prođe i nakon što se isključe druge, češće bolesti može značiti pogubno kašnjenje dijagnoze ili bar nestajanje dijagnostički važnih metabolita i prokockanu šansu za točnu dijagnozu (3, 4, 7). Iako se uzorci za sve navedene skupine uzimaju odmah, prema redoslijedu kojim stižu rezultati pretrage se mogu svrstati u skupine:

1. A. Odmah treba učiniti *temeljne laboratorijske pretrage*, koje se zapravo rade u svih ugroženih bolesnika: CRP, potpuna krvna slika, elektroliti, aminotransferaze, kreatin kinaza, urea, kreatinin, testovi zgrušavanja krvi, po mogućnosti i urat.

1. B. Istovremeno s njima treba učiniti i *temeljne*, nazovimo ih, *metaboličke pretrage* (iako ne odražavaju samo metaboličke procese). One omogućuju prilično dobro da se nasluti o kojoj se skupini nasljednih metaboličkih bolesti s aktunim tijekom radi. To su acidobazni status, glukoza u krvi, laktat, amonijak, ketonska tijela (bar u urinu). Diferencijalna dijagnoza na temelju odstupanja u rezultatima ovih pretraga nalazi se u Tablici 1.

2. *Specifične metaboličke pretrage* koje omogućuju otkrivanje brojnih nasljednih metaboličkih bolesti akutnog tijeka u novorođenačkoj dobi su: orijentacijski testovi s urinom (uključujući reaktivne supstance u urinu), aminokiseline u plazmi, po potrebi i likvoru (u hipotoničnog novorođenčeta poremećene svijesti u kojeg treba sumnjati i na neketotičnu hiperglicinemiju), organske kiseline u urinu, i karnitin (ukupni, slobodni i profil acil-karnitina). U novorođenčeta sa znakovima jetrene bolesti neizostavno treba izmjeriti galaktozu u krvi i urinu. U novorođenčeta s konvulzijama svakako treba učiniti i sulfidni test u još toplom urinu jer se tako može otkriti i manjak sulfid oksidaze koji je, ako je uzrokovan manjkom molibdenskog kofaktora, liječiv.

Tablica 1.

Osnovna diferencijalna dijagnoza abnormalnosti u rezultatima temeljnih metaboličkih pretraga u novorođenačkoj dobi zbog nasljednih metaboličkih pogrešaka (preuzeto iz reference 12 i neznatno promijenjeno) (12)

Table 1

Basic differential diagnosis of abnormalities of the first-line metabolic tests in neonatal age due to inborn errors of metabolism (taken from reference 12 and slightly modified) (12)

Biochemijski nalaz Biochemical finding	Diferencijalna dijagnoza Differential diagnosis
Hiperamonijemija Hyperammonemia	Poremećaji ciklusa ureje, organske acidurije, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, transporta karnitina i karnitinskog ciklusa, sindrom hiperamonijemija i hiperinzulinizam, sindrom hiperamonijemija-hiperornitinemija-homocitrulinurija, manjak piruvat karboksilaze Urea cycle defects, organic acidurias, fatty acid oxidation defects, disorders of the carnitine cycle and transport, hyperammonemia-hyperinsulinism syndrome, hyperammonemia-hyperornitinemia-homocitrulinuria syndrome, pyruvate carboxylase deficiency
Hipoglikemija Hypoglycemia	Glikogenoze, poremećaji glukoneogeneze, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, transporta karnitina i karnitinskog ciklusa, hiperinzulinizam, intolerancija fruktoze, poremećaji enzima respiratornog lanca, u manjoj mjeri organske acidurije Glycogenoses, disorders of gluconeogenesis, fatty acid oxidation defects, disorders of the carnitine cycle and transport, hyperinsulinism, fructose intolerance, respiratory chain deficiencies, to less extent organic acidurias
Ketoza Ketosis	Organske acidurije, poremećaji ketolize, glikogenoze, poremećaji glukoneogeneze, manjak enzima respiratornog lanca Organic acidurias, ketolytic disorders, glycogenoses, disorders of gluconeogenesis, respiratory chain defects
Hiperlaktatemija Hyperlactatemia	Poremećaji respiratornog lanca, Krebsovog ciklusa, manjak piruvat dehidrogenaze, poremećaji glukoneogeneze Respiratory chain defects, disorders of Krebs cycle, pyruvate dehydrogenase deficiency, disorders of gluconeogenesis
Metabolička acidoza Metabolic acidosis	Organske acidurije, poremećaji ketolize, glikogenoze, poremećaji glukoneogeneze, manjak enzima respiratornog lanca i drugi poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije, leucinoza, poremećaji beta oksidacije, renalne tubularne acidoze Organic acidurias, ketolytic disorders, glycogenoses, disorders of gluconeogenesis, respiratory chain defects and other disorders of mitochondrial energy production, leucinoses, fatty acid oxidation defects, renal tubular acidoses

3. Za sve ostale *naknadne pretrage* (npr. slobodne masne kiseline, homocistein, hormoni, toksikološke pretrage itd.) treba pohraniti uzorke koji se počnu koristiti ovisno o putokazima koji se dobiju iz dodatne anamneze, kliničkog tijeka i rezultati pretraga u skupinama navedenim pod 1 i 2. To su uzorci urina i plazme.

Od bolesnika koje ne možemo spasiti jer su u preteškom stanju ili je bolest u previše odmakloj fazi također treba uzeti uzorke plazme i urina, pohraniti krv s EDTA, učiniti biopsiju kože, po potrebi i drugih tkiva, sve s ciljem da se makar i postmortalno dođe do dijagnoze koja može biti od koristi drugim članovima obitelji ili bar biti osnova za valjano genetsko informiranje.

Dobro organizirane sredine, a nema razloga da naša ne bude takva, trebaju pretrage iz prve skupine učiniti unutar 30 do 60 minuta. Te bi mogućnosti morala imati svaka bolnica koja prima novorođenčad. Pretrage iz druge skupine morale bi se moći napraviti unutar 12 do 24 sata. One se uglavnom izvode u specijaliziranim metaboličkim laboratorijima.

U Hrvatskoj je samo jedan takav i nalazi se u Kliničkom bolničkom centru u Zagrebu. To znači da svaka sredina mora moći organizirati hitan transport uzoraka u ovaj laboratorij. Hitnost i redosljed pretraga najbolje da što prije dogovore liječnik koji vodi bolesnika, biokemičar u spomenutom laboratoriju i liječnik specijaliziran za metaboličke bolesti. To je najbolji način da se uzorci uzmu kako treba i nalazi pravilno interpretiraju. Nerijetko su povišene vrijednosti laktata i amonijaka odraz nepravilnog uzimanja uzoraka. Ne treba zaboraviti da u Tablici 1 navedene abnormalnosti mogu postojati i zbog stečenih stanja. npr. povišeni laktat zbog hipoksije i/ili slabost cirkulacije, hiperamonijemija kod tranzitorne hiperamonijemije nedonoščeta ili insuficijencije jetre, itd. Ta je tablica samo orijentacijska što znači da u svakoj od navedenih bolesti uz nju navedeni biokemijski poremećaj ne mora u svakog bolesnika postojati i biti jednako izražen. I zbog toga se preporučuje u svim nejasnim slučajevima što hitnija konzultacija s liječnicima i/ili biokemičarima u specijaliziranom centru.

Neovisno o kojoj se fazi dijagnostičke obrade radi kad god postoji dvojba, bila ona izazvana ograničenošću sredstava, vremena ili uzoraka, prednost načelno treba dati pretragama koje otkrivaju lječive bolesti. Zadnjih godina u sve se više zemalja provodi prošireni novorođenački skrining korištenjem tandemске spektrometrije masa. On znatno olakšava dijagnosticiranje mnogih nasljednih metaboličkih bolesti koje mogu ugroziti novorođenče.

Broj bolesti koji je na ovaj način uključen u skrining varira od države do države. No, njime se otkrivaju brojne organske acidurije, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, poremećaji transporta karnitina i karnitinskog ciklusa, neke aminoacidopatije koje mogu biti opasne po novorođenče (npr. tirozinemija i citrulinemija) i neke druge bolesti. Važna je činjenica na koju treba biti spreman u dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti da ona katkad može trajati mjesecima ili godinama i na kraju ostati bez rezultata jer se radi o području u kojem je još mnogo toga nepoznatog.

Liječenje

Preveliki je broj nasljednih metaboličkih bolesti da bi se moglo u prostoru namijenjenom ovom tekstu pisati o liječenju svih tih bolesti, čak i kad se liječenje ograniči na novorođenačku dob. Zato će biti spomenuta samo načela liječenja, a jedino će početno zbrinjavanje životno ugroženog novorođenčeta u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku pogrešku biti opisano detaljnije.

Glavna načela odnosno mogućnosti liječenja nasljednih metaboličkih bolesti uključuju smanjenje opterećenja zahvaćenog metaboličkog puta (restriktivna dijeta, blokada apsorpcije u crijevima, inhibicija sinteze supstrata), nadoknadu smanjene sinteze metaboličkog produkta koji nedostaje (izravna nadoknada produkta, povećanje količine supstrata, davanje alternativnog supstrata), odstranjenje toksičnih metabolita, blokiranje učinka toksičnih metabolita, stimulaciju koenzima ili stabilizatora enzima), transplantacijske postupke, enzimsko nadomjesno liječenje, a u novije vrijeme i pokušaje genske terapije. *Specifične mjere liječenja novorođenčeta ugroženog nasljednom metaboličkom bolešću* koje treba početi čim se na te bolesti posumnja, istovremeno s dijagnostičkim postupcima uključuju (3, 7):

1. *Trenutni prekid unosa u tijelo tvari koje sadrže potencijalno toksičnu supstancu.* Na temelju anamneze, kliničke slike i uz nešto iskustva s ovim bolestima se u nekih bolesnika može pretpostaviti o kojem se izvoru toksičnih supstanci radi (to mogu biti proteini, masti, galaktoza, fruktoza). U dvojbenim slučajevima prekida se do daljnjega unos svih navedenih spojeva.

2. *Unos dovoljne količine energije* koja će sigurno spriječiti odnosno prekinuti katabolizam (u bolestima u kojima razgradnja vlastitih proteina dovodi do stvaranja aminokiselina koje se ne mogu potpuno razgraditi - poremećaji ciklusa ureje, organske acidurije, leucinoza) i osigurati dovoljne količine energije potrebne tijelu i spriječiti ponovnu pojavu hipoglikemije ako je ona dio kliničke slike bolesti. To se postiže prvenstveno

infuzijama glukoze koje trebaju, ovisno o stanju novorođenčeta osigurati oko 60 do 100 kcal/kg tjelesne mase na dan. Treba nastojati unijeti približno onu količinu koja bi bila potrebna bolesniku da je zdrav. Ovisno o tome koliko je dijete aktivno, je li febrilno i drugim faktorima koji određuju potrebu za energijom može se ta količina i mijenjati. Samo infuzijama glukoze, posebno na perifernu venu, se takav kalorijski unos teško postiže. Zato je dobro ako se može ostvariti i nekakav peroralni unos. Ako to nije moguće, treba započeti liječenje s izdašnom infuzijom 10-13%-tne glukoze, a ako se procijeni da masti u tog bolesnika nisu potencijalni patogenetski činitelj dodati i 1-3 g/kg tjelesne mase lipida na dan. Ako se time ne osigurava željeni kalorijski unos potrebno je osigurati središnji venski pristup. Ako opisane mjere rezultiraju hiperglikemijom treba davati inzulin, obično u početku 0,1 U/kg/sat. Neki bolesnici vrlo slabo utiliziraju glukozu pa su te potrebe i znatno veće. Nije dobro i potencijalno je pogibeljno zbog hiperglikemije umjesto davanja inzulina smanjiti unos glukoze u mjeri da opskrba energijom ne bude zadovoljavajuća. U dehidrirane novorođenčadi u koje se na početku liječenja treba dati veće količine tekućine, npr. u bolusu, umjesto 10%-tne glukoze može se spočetka davati i 5%-tna glukoza. Unos glukoze uvijek mora pratiti i odgovarajući unos elektrolita kako ne bi došlo do elektrolitskih poremećaja. Korisno je serumski natrij u etiološki nejasnim metaboličkim krizama pokušati održavati jasno iznad donje granice normalnog raspona. U namjeri da se unese dovoljno energije ponekad je unos tekućine prevelik. Zato nekim bolesnicima treba davati i diuretike, posebno onima, npr. s hiperamonijemijom, kod kojih postoji edem mozga ili opasnost da on nastane. U bolestima u kojima samo treba održavati euglikemiju, npr. u glikogenozama, zadovoljavajući unos glukoze za novorođenče je oko 7-10 mg/kg/min osim u bolesnika s hiperinzulinizmom u kojih te potrebe mogu biti i bitno veće. Opisano liječenje s puno glukoze može dovesti u rijetke novorođenčadi biti štetno, npr. u one s mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije, no svejedno je opravdano jer pomaže golemoj većini. Čim se prepozna da bi se moglo raditi

o ovakvim bolestima, a na njih upućuje laktacidoza, bez hipoglikemije, bez poremećene oksigenacije i bez slabosti cirkulacije u bolesnika u kojih dominiraju cerebralni simptomi i mišićna slabost opravdano je ograničiti unos glukoze na 3-4 mg/kg/min i dati lipide 2 do 4 g/kg/dan. Sve ove okvirne preporuke treba prilagoditi u svakog bolesnika ovisno o brojnim okolnostima (febrilitet, stres, aktivnost, temperatura okoline, zrelost, itd.).

3. *Specifične detoksikacijske i druge mjere.* To su u poremećajima ciklusa ureje davanje natrijevog benzoata i natrijevog fenilacetata/fenilbutirata, arginina ili citrulina, u organskim acidurijama davanje L-karnitina u dozi od 100-200 mg/kg (po mogućnosti u venu), metronidazola, Na-benzoata/fenilbutirata ako postoji značajnija hiperamonijemija, u izovalerijanskoj aciduriji glicina. Ekstra-korporalnu detoksikaciju treba ozbiljno razmotriti ako je amonijak viši od 400 μmol/L ili ako ne pada na primjenu drugih mjera. Metoda izbora sigurno ovisi i o lokalnim činiteljima, a najefikasnije su hemodijaliza, hemofiltracija i hemodijafiltracija. U djece s leucinozom treba ih poduzeti ako je leucin viši od 1500 μmol/L, a opravdane su i u svih drugih bolesnika u metaboličkoj krizi u kojih druge mjere ne pomažu, npr. u novorođenčadi s nesavladivom metaboličkom acidozom.

4. *Vitamine i ostale lijekove.* U životno ugrožene novorođenčadi u koje se sumnja na nasljednu metaboličku bolest u infuzijske otopine od početka liječenja treba dodati L-karnitin u dozi od 100-200 mg/kg/dan u 3-4 doze, tiamin 3×50 mg dnevno, riboflavin 3×50 mg dnevno, kobalamin 1-2 mg dnevno u jednoj dozi dvije doze. Biotin se daje peroralno 10-15 mg dnevno u jednoj dozi. U djece u koje se zbog teško savladivih hipoglikemija sumnja na hiperinzulinizam mogu se koristiti diazoksid, glukagon i oktreotid. U novorođenčadi s konvulzijama rezistentnim na terapiju treba iskušati i piridoksin u jednokratnoj dozi od 100 mg intravenski, piridoksal-fosfat u dozi 3×10 mg/kg na dan i kalcijev folinat u jednokratnoj dozi od 3 mg/kg/dan (2, 3).

Osim navedenih mjera jako je važna i dobra simptomatska terapija. Također, treba trajno procjenjivati učinak liječenja, uvažavati promjene tijekom bolesti i rezultate pretraga koji stižu kako bi se pravovremeno podešavalo liječenje. To je najčešće, posebno prvih dana liječenja, nužno činiti više puta dnevno. Vrlo je preporučljivo konzultirati se o liječenju sa specijaliziranim centrima.

LITERATURA

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga, 2003; 129-92.
2. Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, ur. Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases. Berlin: Springer Verlag, 2006.
3. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, ur. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 4. izd. Berlin: Springer, 2006.
4. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. Inherited metabolic diseases. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2002.
5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001.
6. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabolicum. Stuttgart: Milupa & Schattauer, 2004.
7. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic diseases. J Inherit Metab Dis 2002; 25: 531-46.
8. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S et al. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. Pediatrics. 2010; 125: 1249-54.
9. Valayannopoulos V, Romano S, Mention K et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: diagnosis and management. Eur J Pediatr 2008; 167: 257-65.
10. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson M, ur. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. izd. Berlin: Springer Verlag, 2003.
11. Sarafoglu K, Hoffmann GF, Roth KS, ur: Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. McGraw-Hill, New York, 2009.
12. Barić I. Akutno ugroženi bolesnici - kako prepoznati i suzbiti nasljedni metabolički poremećaj? Paediatr Croat 2009; 53 (1): 133-7.

Summary

HOW TO RECOGNIZE AND TREAT ON TIME INHERITED METABOLIC DISORDER IN A NEWBORN?

I. Barić

Early recognition is of utmost importance for the good outcome of treatment of inherited metabolic disease in neonates. It depends on regular renewal of specific knowledge about these diseases of all persons involved in the care of newborns suffering from inherited metabolic disease, and also on proper preparation of the health service for these patients in particular those whose life is in danger. The proper preparation includes availability of specific laboratory tests, which should be done quickly, and availability of specific drugs, as well as proper organization of transport of both drugs and patients to specialized centers. Every physician caring about newborns should accept the opinion that in every neonate with unexplained symptoms inherited metabolic diseases must be included into differential diagnosis and that specific diagnostic tests should be done as soon as possible. In critically ill children specific therapy, defined by internationally accepted algorithms, should be started as soon as possible, often before the diagnosis is confirmed. Close collaboration between all levels of health care is a necessary condition for good outcome of newborns with inherited metabolic diseases.

Descriptors: INBORN ERRORS OF METABOLISM, LIFE-THREATENING DISORDERS, EMERGENCY