Neonatalna hiperamonijemija

Bobić, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:973504

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mihaela Bobić

Neonatalna hiperamonijemija

Diplomski rad

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr.sc. Maria Ćuka, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

A	arginaza
Acetil-CoA	acetil-koenzimA
ALT	alanin-transaminaza
ASL	argininosukcinat-liaza
ASS	argininosukcinat-sintetaza
cGMP	ciklički gvanozin-monofosfat
CRP	C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)
CPS	karbamoil-fosfat-sintetaza (engl. *carbamoyl phosphate synthetasis*)
EDTA	etilendiamintetraoctena kiselina (engl. *ethylenediaminetetraacetic acid*)
GUK	glukoza u krvi
HHH	hiperamonijemija, hiperornitinemija, homocitrulinurija
IVA	izovalerijanska acidurija
MMA	metilmalonska acidurija
MODS	sindrom višestrukog zatajenja organa (engl. *multiple organ disfunction syndrome*)
NAGS	N-acetilglutamat-sintetaza
NMDA	N-metil D-aspartat
NT-proBNP	N-terminalni dio proBNP peptida (engl. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*)
ORNT-1	mitohondrijski transportni protein za ornitin (engl. *ornithine transporter*)
OTC	ornitin trankarbamilaza (engl. *ornithine transcarbamylase*)
PV	protrombinsko vrijeme
THAN	tranzitorna hiperamonijemija novorođenčadi (engl. *transitory hyperammonemia of the newborn*)
TPN	totalna parenteralna prehrana (engl. *total parenteral nutrition*)

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod ... **1**

5. 1. Nasljedni uzroci ... **2**

5.1.1. Ciklus ureje ... 3

5.1.2. Poremećaji ciklusa ureje ... 4

5.1.4. Metabolizam masnih kiselina i poremećaji oksidacije masnih kiselina ... 9

5.1.4. Ostali metabolički uzroci ... 9

6. Klinička slika ... **12**

7. Terapija neonatalne hiperamonijemije ... **13**

8. 1. Popis uzoraka koje je potrebno uzeti ... **15**

8.2. Ispravno uzimanje uzoraka ... **16**

9. Diferencijalna dijagnoza ... **17**

9.1. Nasljedni metabolički uzroci ... **18**

9.2. Ostali nasljedni metabolički uzroci ... **20**

9.3. Stečeni uzroci ... **21**

9.3.1. Šok ... 21

9.3.2. Sepsa ... 21

9.3.3. Ostali stečeni uzroci ... 22

10. Zaključak ... **23**

11. Zahvala ... **24**

12. Literatura ... **25**

13. Životopis ... **27**

1. Sažetak

Mihaela Bobić

Neonatalna hiperamonijemija

Neonatalna hiperamonijemija jest porast vrijednosti amonijaka u plazmi novorođenčadi iznad referentnih vrijednosti, koje iznose 100 μmola/L za novorođenčad i 150 μmol/L za nedonoščad. Uzrokovana je nasljednim metaboličkim poremećajima (poremećaji ciklusa ureje, organske acidurije) i stečenim bolestima (sepsa, šok, perinatalna asfiksija). Od nasljednih metaboličkih poremećaja najčešći su poremećaji ciklusa ureje, među kojima je najčešći manjak ornitin-transkarbamilaze. Povišena razina amonijaka je opasna jer, ukoliko se ne liječi, uzrokuje edem i trajna oštećenja mozga, a u konačnici i smrt pacijenta. Klinička slika hiperamonijemije javlja se naglo, tipično nakon asimptomatskog perioda od nekoliko dana, i napreduje ovisno o podležećoj bolesti te koncentraciji amonijaka u plazmi. Karakteriziraju je slabo sisanje, povraćanje, hipotonija, hiperventilacija, pogoršavajući poremećaji svijesti koji progrediraju do kome. Do postavljanja konačne dijagnoze potrebno je zbrinuti vitalno ugroženo novorođenče te što prije spustiti razinu amonijaka. To uključuje postupke ukidanja peroralnog unosa proteina, asistirane ventilacije, nadoknade tekućine i kalorija, medikamentoze potpore cirkulacije, primjenu specifičnih lijekova za pokretanje ciklusa ureje, hemodijalizu. Navedeni postupci provode se sve do normalizacije razine amonijaka u krvi i postavljanja točne dijagnoze. Do nje se dolazi heteroanamnezom, kliničkim pregledom i analizom laboratorijski dobivenih rezultata krvi i urina. Ispravna i pravovremena sumnja na hiperamonijemiju u svakog pacijenta koji se prezentira navedenom kliničkom slikom izuzetno je bitna kako bi se izbjegla trajna oštećenja mozga i smrt.

Ključne riječi: novorođenče, hiperamonijemija, poremećaji ciklusa ureje

2. Summary

Mihaela Bobić

Neonatal hyperammonemia

Neonatal hyperammonemia is an increase of plasma ammonia concentration above the reference range, which are 100 μmol/L for newborns and 150 μmol/L for preterm infants. Neonatal hyperammonemia is caused by hereditary metabolic disorders (urea cycle disorders, organic acidurias, fatty acid oxidation disorders) and acquainted diseases (shock, sepsis, perinatal asphyxia). Among hereditary metabolic disorders, the most common ones are those of the urea cycle, with ornithine transcarbamylase deficiency being the most frequent. If not treated, the increased concentration of ammonia causes brain edema, permanent damage of the brain and death. Symptoms usually start after an asymptomatic period of a few days and progress depending on the underlying cause and plasma concentration of ammonia. It is characterized by poor feeding, vomiting, hypotonia, hyperventilation and worsening level of consciousness that lead to coma. It is important to support vital functions of the newborns and to lower ammonia plasma level. That includes stopping protein intake, starting assisted ventilation, fluid replacement, drugs for cardiovascular support, drugs that catalyze the urea cycle, hemodialysis. These measures are continued until plasma ammonia levels are normalized and the final diagnosis is established. The final diagnosis is determined by heteroanamnesis, clinical presentation and the laboratory findings.

Key words: newborn, hyperammonemia, urea cycle disorders

3. Uvod

Hiperamonijemija je porast vrijednosti amonijaka u plazmi iznad referentnih vrijednosti, koji je u novorođenčadi najčešće uzrokovan deficijencijom enzima u ciklusu ureje, organskom acidurijom, teškim stanjem (sepsa, perinatalna asfiksija, zatajenje jetre) ili nepravilnim uzorkovanjem i obradom uzoraka plazme. (Ćuk 2010) Referentni interval za amonijak iznosi 150 μmola/L za nedonoščad (djecu nošenu manje od punih 37 tjedana), a 100 μmola/L za novorođenčad (prvih 28 dana života). Amonijak, iako produkt za život nužnih aminokiselina, u previsokim je koncentracijama vrlo toksičan za mozak.

Tipična klinička slika javlja se u dotad asimptomatskog novorođenčeta, a karakteriziraju je nejasni i progredirajući simptomi poput slabog sisanja, povraćanja, hiperventilacije, hipotonije i poremećaja svijesti. U nasljednih metaboličkih bolesti nagli je rast amonijaka uzrokovan prvim obrocima bogatim proteinima, a kod stečenih bolesti katabolizmom proteina. To je hitno stanje koje može brzo progredirati u komu i dovesti do smrti novorođenčeta. Zbog toga je u svakog novorođenčeta s navedenim simptomima bitno na hiperamonijemiju posumnjati što prije, a s postupcima potpore vitalnih funkcija, parenteralnog unosa kalorija i tekućine te detoksikacije započeti odmah te nastaviti s njima sve do snižavanja amonijaka do referentnih vrijednosti i postavljanja točne dijagnoze. Izostankom terapije ovog hitnog stanja i duljim trajanjem hiperamonijemije povećava se mogućnost nepovratnog oštećenja mozga i smrtnog ishoda.

4. Patofiziologija oštećenja mozga amonijakom

Amonijak (NH_3) je produkt metabolizma proteina, normalno prisutan u plazmi novorođenčeta unutar referentnih vrijednosti. U drugim tkivima njegova je koncentracija do 10 puta veća nego u plazmi. Amonijev ion (NH^{4+}) je cirkulirajući, nabijeni oblik amonijaka.

Amonijak je jedini biokemijski prethodnik ureje koji je toksičan za mozak. Iako mehanizam toksičnosti nije do kraja poznat, čini se da je primarni fiziološki odgovor na hiperamonijemiju povećanje intrakranijalnog tlaka koji

može biti i posljedica povećanog nakupljanja glutamina u stanicama. On djeluje kao osmolit i time privlači vodu u astrocite. (Sarnavka&Ćuk 2005)

Mehanizam toksičnih učinaka amonijaka razlikuje se ovisno o razini amonijaka i trajanju hiperamonijemije, pa je tako u akutnoj hiperamonijemiji (naprimjer, kod akutnog zatajenja jetre) glavni štetni učinak posredovan NMDA receptorima, koji se počnu pretjerano aktivirati, glutamatom, dušikovim (II) oksidom i cGMP-om, dok je u kroničnoj umjerenoj hiperamonijemiji glavni uzrok disfunkcije njegov utjecaj na serotoninski krug. (Felipo 2002)

5. Uzroci neonatalne hiperamonijemije

Uzroci neonatalne hiperamonijemije dijele se na nasljedne i stečene.

5. 1. Nasljedni uzroci

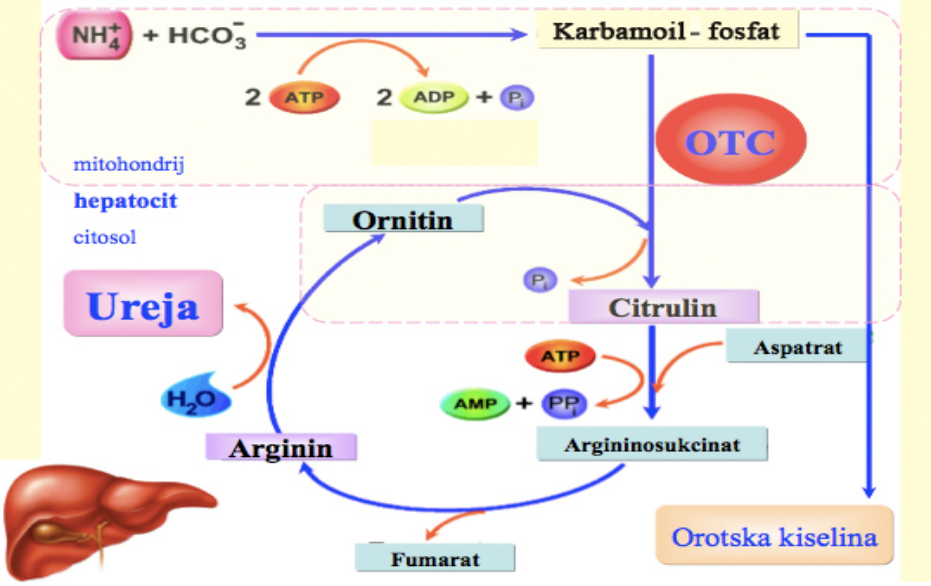
Tablica 5.1.: Pregled nasljednih metaboličkih uzroka neonatalne hiperamonijemije. Prema: Ćuk (2010)

Poremećaji ciklusa ureje uzrokovani nedostatkom enzima	CPS (karbamoil-fosfat-sintetaza)
	NAGS (N-acetilglutamat-sintetaza)
	OTC (ornitin-transkarbamoilaza)
	ASS (argininosukcinat-sintetaza)
	ASL (argininosukcinat-liaza)
	A (arginaza)
Organske acidurije	propionska acidurija, metilmalonska acidurija, izovalerijanska acidurija
Ostale nasljedne metaboličke bolesti	poremećaji oksidacije masnih kiselina, HHH (hiperamonijemija, hiperornitinemija, homocitrulinurija) sindrom, hiperinzulinizam-hiperamonijemija

5.1.1. Ciklus ureje

Ciklus ureje glavni je biokemijski mehanizam kojim se iz tijela izlučuje višak dušika (tzv. otpadni dušik). Za razliku od drugih esencijalnih elemenata (ugljika, kisika i vodika) koji se u tijelu mogu pohraniti u obliku masti ili ugljikohidrata, višak dušika se u tijelu ne može ni na koji način uskladištiti. Prijenosni oblik dušika u tijelu je amonijak, a budući da su njegove povišene koncentracije vrlo toksične, mehanizmi kojima se on izlučuje moraju biti precizno regulirani. Jednim se dijelom odvija u mitohondrijima, a drugim u citosolu hepatocita, jedinih stanica u tijelu koje sadrže enzime potrebne za pretvorbu amonijaka u ureju. Ureja je nenabijen i neotrovan spoj koji lako difundira kroz biološke membrane bubrega i siguran je prijenosnik dušika iz organizma.

Dušik koji će ući u ciklus ureje dolazi iz aminokiselina koje nastaju iz tjelesnih proteina ili proteina iz hrane. Neke se jednostavnije aminokiseline (alanin, aspartat, glicin) deaminacijom direktno razgrade u amonijak koji ulazi u ciklus ureje. Druge, pak, transaminacijom prelaze u jedan od dva transportna oblika dušika od perifernih tkiva do jetre. Ti prijenosni oblici su glutamat i glutamin, aminokiseline koje služe kao privremeno skladište. Smatra se da je glutamat glavni izvor dušika za amonijak koji će ući u ciklus ureje.



Slika 5.1.: Ciklus ureje. Prema: Ćuk (2010)

U mitohondrijima hepatocita, glutamat se, u reakciji kataliziranoj N-acetilglutamat-sitetazom, spaja s acetil koenzimom A (acetil-CoA), a kao rezultat nastaje N-acetilglutamat. N-acetilglutamat služi kao nužni kofaktor u kondenzaciji amonijaka i bikarbonata u karbamoil-fosfat (sadrži 1 atom dušika), prvi spoj nužan za ciklus ureje. Ta reakcija je katalizirana karbamoil-fosfat-sintetazom (CPS). Osim za početak ciklusa ureje, karbamoil-fosfat služi i za sintezu pirimidinskih baza nukleinskih kiselina. Međuprodukt u procesu stvaranja pirimidinskih baza iz karbamoil-fosfata je orotska kiselina, koju zbog toga koristimo u diferencijalnoj dijagnozi hiperamonijemije nastale zbog nasljednih metaboličkih bolesti.

Karbamoil-fosfat spaja se s ornitinom (sadrži 2 atoma dušika) uz ornitin-transkarbamilazu (OTC) i nastaje citrulin (sadrži 3 atoma dušika) koji se iz mitohondrija transportira u citosol. Citrulin se, u reakciji kataliziranoj argininosukcinat-sintetazom (ASA), veže s aspartatom (sadrži 1 atom dušika) čime nastaje argininosukcinat (sadrži 4 atoma dušika). Argininosukcinat-liaza (AL) cijepa argininosukcinat na fumarat (nema u sastavu atoma dušika) i arginin (4 atoma dušika). Arginin se hidrolizira arginazom te, kao krajnje produkte ciklusa, daje ureju i ornitin, od kojih svaki sadrži po 2 atoma dušika. Ornitin se pomoću prijenosnika (ORNT1) prenosi natrag u mitohondrij kako bi mogao započeti novi ciklus, a ureja se difundira iz citosola hepatocita u portalni krvotok. Dakle, kao rezultat ciklusa se iz organizma odstranjuju 2 otpadna atoma dušika u obliku netoksične ureje koja se izlučuje bubrezima i time ispunjava svoju detoksikacijsku ulogu. (Sarnavka&Ćuk 2005)

5.1.2. Poremećaji ciklusa ureje

Postupkom deaminacije aminokiselina stvaraju se velike količine amonijaka. Usto se djelovanjem bakterija u crijevu neprekidno stvara amonijak koji se apsorbira u krv. Jetra su ključni organ za uklanjanje amonijaka iz tjelesnih tekućina. Prema tome, kada jetra ne stvaraju ureju, koncentracija amonijaka u plazmi naglo se povećava. (Guyton&Hall 2006) Do sada je opisano 6 poremećaja ciklusa ureje, uzrokovanih nasljednim defektima svakog od 6 navedenih enzima koji sudjeluju u ciklusu sinteze ureje. Osim deficita OTC-a koji se nasljeđuje X-vezano recesivno, svi ostali

enzimski defekti se nasljeđuju autosomno recesivno. Ukoliko postoji deficit nekog od enzima ciklusa ureje, dvije su glavne biokemijske posljedice: nakupljanje određenih aminokiselina i amonijaka te nedostatak arginina (iznimka je deficit arginaze). (Sarnavka&Ćuk 2005) Za pregled poremećaja ciklusa ureje, aminokiselina koje se nakupljaju, tkiva u kojima ih nalazimo i uzorak nasljeđivanja, vidi Tablicu 5.2.

Manjak karbamoil-sintetaze uzrokovan je potpunim nedostatkom prvog enzima nužnog za ciklus ureje i tipično se prezentira neonatalnom hiperamonijemijom, hipocitrulinemijom i nedostatkom aktivnosti jetrene karbamilfosfat-sintetaze nakon početka hranjenja djeteta. Razvijaju se letargija, hipotonija ili hipertonija, konvulzije, hipotermija, stenjanje, tahipneja, vodeći do kome. Razvija se apneja i novorođenče preživljava jedino uz asistiranu ventilaciju. U obiteljskoj anamnezi često se otkrije da su braća umrla u vrlo ranoj životnoj dobi.

Deficijencija ornitin-transkarbamilaze najčešća je od svih deficijencija enzima ciklusa ureje, enzima koji se gotovo ekskluzivno nalazi u mitohondrijima hepatocita. Bolest se u novorođenačkoj dobi tipično pojavljuje u dječaka jer se nasljeđuje X-vezano recesivno. Kod djevojčica se, ovisno o proporciji aktivnosti jednog i drugog X kromosoma, simptomi manifestiraju različito teškim kliničkim slikama i u starijoj dobi. Novorođenče se doima normalno pri rođenju i nema simptoma do trenutka kada postaje letargičan i odbija hranu. Takvo stanje može početi već nekoliko sati nakon rođenja, ali se rijetko javlja kasnije od 48. sata života. Bez obzira na inicijalnu hemodijalizu i druge intervencije koje služe za smanjivanje koncentracije amonijaka, većina je ovakvih pacijenata umrla. Oni koji su preživjeli obično imaju tešku mentalnu retardaciju.

Manjak argininosukcinat-sintetaze (ASA) ili citrulinemija specifičan je po visokim koncentracijama citrulina u plazmi (obično oko 40 puta veće od normalnih i iznose 850-4600 μmola/L). Izlučivanje urinom u novorođenčadi može iznositi i nekoliko stotina miligrama dnevno. Opisano je 20 različitih mutacija na dugom kraku 9. kromosoma koje uzrokuju citrulinemiju.

Manjak argininosukcinat-liaze (argininosukcinična acidurija) u novorođenčadi prezentira se kliničkom slikom neonatalne hiperamonijemije, uz posebnost ponekad izražene hepatomegalije. Kod nekih je pacijenata aktivnost

ovog enzima normalna u eritrocitima ili fibroblastima, dok je u isto vrijeme vrlo niska u hepatocitima (ili obrnuto).

Manjak arginaze (argininemija) rijetko se može već u novorođenačkom razdoblju prezentirati konvulzijama, rekurentnim povraćanjem, anoreksijom, iritabilnošću i neprestanim plačem. (Nyhan et al. 2005) Od ostalih poremećaja ciklusa ureje razlikuje se po povišenoj koncentraciji arginina u plazmi, sniženoj koncentraciji ornitina, povećanom izlučivanju pirimidina, gvanidina i dibazičnih aminokiselina u mokraći, a hiperamonijemija obično nije jače izražena. Osim toga, argininemija puno češće daje simptome (progresivna spastična hemiplegija, konvulzije, psihomotorna retardacija) tek nakon druge godine života. (Sarnavka&Ćuk 2005)

Manjak N-acetilglutamat sintetaze rijetki je poremećaj čija se klinička slika ne razlikuje značajno od tipične hiperamonijemične krize uzrokovane manjkom enzima ciklusa. (Guffon et al. 1995)

Tablica 5.2. Poremećaji ciklusa ureje: koncentracija pojedinih aminokiselina u plazmi, pristunost orotske acidurije, tkivo koje se koristi za analizu, uzorak nasljeđivanja. Prema: Sarnavka&Ćuk (2005), str. 21.

Poremećaj	**Drugi naziv**	**Koncentracija aminokiselina u plazmi**	**Orotska acidurija**	**Uzorak tkiva za analizu**	**Nasljeđivanje (lokalizacija na kromosomu)**
Manjak karbamoil-fosfat-sintetaze	Manjak CPS	↑ glutamin ↑ alanin ↓citrulin ↓ arginin	odsutna	jetra	AR (kromosom 2p)
Manjak ornitin-transkarbamilaze	Manjak OTC	↑glutamin ↑alanin ↓citrulin ↓arginin	uvjerljiva	jetra	X-vezano (Xp21.1)
Manjak argininosukcinat-sintetaze	citrulinemija	↑↑citrulin ↓arginin	prisutna	jetra fibroblasti	AR (kromosom 9q)
Manjak argininosukcinat-liaze	Arginino-sukcinična acidurija	↑citrulin ↑argininosukcinična kiselina	prisutna	eritrociti jetra fibroblasti	AR (kromosom 7q)

		↑arginin			
Manjak arginaze	Argininemija	↑ arginin	prisutna	eritrociti jetra	AR (kromosom 6q)
Manjak N-acetilglutamat-sintetaze	Manjak NAGS	↑glutamin ↑alanin	odsutna	jetra	AR (nije potvrđeno)

5.1.3. Intermedijarni metabolizam aminokiselina razgrananog lanca i organske acidurije

Aminokiseline razgrananog lanca su leucin, valin i izoleucin. Njihovom transaminacijom nastaju odgovarajuće ketokiseline koje se dekarboksiliraju i dalje budu razgrađene u nižemolekularne spojeve. (Marđešić et al. 2000) Dekarboksilacija događa se u mitohondriju pomoću dehidrogenaze razgrananih alfa-ketokiselina. Ovaj multimerni enzimski kompleks sadržava dekarboksilazu, transacilazu i dihidrolipoil-dehidrogenazu. (Murray et al. 2011)

Organske acidurije skupina su bolesti karakteriziranih izrazito pojačanim nakupljanjem i izlučivanjem jedne ili nekoliko organskih kiselina urinom. (Barić 2005) Organske kiseline spojevi su s jednom ili više karboksilnih skupina ili kiselih fenolnih skupina koji ne sadržavaju bazične amino-skupine. Njihova snižena ili povišena koncentracija u plazmi upućuje na različite poremećaje metabolizma pa je zato analizu organskih kiselina puno bolje shvatiti kao pretragu koja znači prozor u metabolizam, kao jedan od čovjekovih najzaposlenijih „organa”. Organske kiseline analiziraju se obično iz urina jer se tamo u većini organoacidopatija nalaze u bitno višim koncentracijama nego u plazmi, likvoru ili drugim tjelesnim tekućinama.

Budući da su organske kiseline ipak dobrim dijelom razgradni produkti aminokiselina, kad govorimo o organskim acidurijama „u užem smislu” ili „klasičnim organskim acidurijama”, mislimo prvenstveno na poremećaje u metabolizmu aminokiselina. (Marđešić et al. 2000)

Kako se taj metabolički blok događa na kraju metaboličkog puta razgradnje aminokiselina, nakon što se aminoskupina odstranila, rezultat je nakupljanje specifične organske kiseline u krvi i urinu. (Kliegman et al. 2005)

Ako se takav defekt događa na razini dekarboksilacije ketokiselina nastalih iz aminokiselina, nastaje leucinoza, bolest koja pripada aminoacidurijama zbog nakupljanja leucina, izoleucina i valina, ali i organskim acidurijama zbog nagomilavanja njihovih ketokiselina. Ako ne funkcionira neki od enzima odgovoran za daljnju razgradnju ketokiselina, razvija se jedna od desetak organskih acidurija iz ove skupine. (Marđešić et al. 2000)

Od svih organskih acidurija, najčešće se pojavljuju metilmalonska, propionska i valerijanska. Propionska acidurija rezultat je deficita propionil CoA-karboksilaze, enzima koji ima 2 identične podjedinice. Svi se oblici propionske acidurije nasljeđuju autosomno recisivno i rezultat su mutacije za jednu od te dvije podjedinice. (Kliegman et al. 2005) Metilmalonska acidurija uzrokovana je deficijencijom metilmalonil-CoA-mutaze, koja pretvara metilmalinoil-CoA u sukcinil-CoA. Adenozilkobalamin, metabolit vitamina B_{12}, je koenzim metilmalonil CoA mutazi pa njegova deficijencija također može uzrokovati metilmalonsku aciduriju. Zbog toga u nekim slučajevima pomaže terapija kobalaminom. (Beers et al. 2006) Izovalerijanska acidemija rezultat je bloka u katabolizmu leucina. (Kliegman et al. 2005) Treći korak metabolizma leucina je dehidrogenacija izovaleril-CoA u 3-metilkrotonil CoA. Deficijencija dehidrogenaze koja katalizira ovu reakciju dovodi do izovalerične acidurije poznate pod nazivom „sindrom znojnih nogu” zbog mirisa koji ova kiselina oslobađa. (Beers et al. 2006)

Klasične organske acidurije u najvećeg broja oboljelih akutno ugrožavaju život pacijenta već u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, a prezentiraju se metaboličkim krizama: hiperamonijemijom, hipoglikemijom, acidozom, hiperlaktacidemijom i ketozom. Navedeni se simptomi tipično javljaju nakon uredne trudnoće, porođaja i kraćeg razdoblja od početka hranjenja akutnom epizodom acidoze, odbijanjem hrane, povraćanjem, hipotonijom i somnolencijom koja napreduje do kome uz poremećaje vegetativnih funkcija.

5.1.4. Metabolizam masnih kiselina i poremećaji oksidacije masnih kiselina

Masne kiseline vrlo su važan izvor energije. Pohranjene u obliku triglicerida u masnom tkivu, otpuštaju se u cirkulaciju u obliku slobodnih masnih kiselina u trenucima produljenog gladovanja, kad su iscrpljeni ugljikohidrati kao izvori energije. Njihovom oksidacijom i iskorištavanjem za sintezu ketonskih tijela organizam podmiruje oko 80% svojih energetskih potreba. Masne kiseline najpoželjniji su izvor energije za srčani mišić i skeletnu muskulaturu. Ketoni služe energetskoj opskrbi mozga. Oksidacija masnih kiselina i stvaranje ketonskih tijela odvija se u mitohondriju. U prijenosu masnih kiselina iz citosola u mitohondrij važnu ulogu ima karnitin. Od ulaska masnih kiselina u mitohondrij do stvaranja ketonskih tijela sudjeluje jedan nosač i velik broj enzima. Većina ovih proteina podložna je nasljednim poremećajima. Klinička slika ovih bolesti jasan je rezultat opisane patogeneze. Većina ih može dugo protjecati gotovo asimptomatski s blagom mišićnom slabošću, težim podnošenjem napora, hipotonijom, kardiomiopatijom, povremenim nejasnim pomućenjem svijesti ili znakovima disfunkcije jetre. U trenucima kad tijelu zatreba dodatna energija iz masnih kiselina (dulje gladovanje, interkurentne infekcije, cijepljenje, operacije, drugi napori i sl.) u ove djece nastupaju za život opasne krize koje se mogu očitovati kao povraćanje, naglo pomućenje svijesti sve do kome i drugi klinički znakovi hipoglikemije, prestanak disanja, zatajenje jetre, Reyeov sindrom i iznenadna smrt. Nedostatak karnitin-acilkarnitin translokaze i multipli nedostatak acil-coA-dehidroegenaze imaju drugačiji tijek od ostalih. Očituju se već u novorođenačkoj dobi teškim krizama svijesti, srčanom slabošću, hipoglikemijama i hiperamonijemijom. Ova dva poremećaja zbog ranog početka imaju i najlošiju prognozu od svih poremećaja oksidacije masnih kiselina. (Marđešić et al. 2000)

5.1.4. Ostali metabolički uzroci

HHH (hiperamonijemija, hiperornitinemija, homocitrulinurija) sindrom nastaje zbog manjka transportera za ornitin (ORNT1) koji ga prenosi iz citoplazme u mitohondrij, pa je premalo ornitina na raspolaganju za ciklus

ureje koji počinje u mitohondriju. (Sarnavka&Ćuk 2005) U 12% oboljelih manifestira se već u novorođenačkoj dobi. (Camacho&Rioseco-Camacho 2012)

Sindrom hiperinzulinizam-hiperamonijemija nastaje zbog genske mutacije koja dovodi do pojačane aktivnosti glutamat dehidrogenaze, enzima koji katalizira pretvorbu glutamata u 2-oksoglutarat u beta-stanicama gušterače. To uzrokuje pojačanu sekreciju inzulina i posljedičnu hipoglikemiju. Ciklus ureje se ne može odviti zbog manjka glutamata, što uzrokuje umjerenu hiperamonijemiju (100-200 μmola/L) (Sarnavka&Ćuk 2005)

5. 2. Stečeni uzroci

Tablica 5.3. Pregled stečenih uzroka neonatalne hiperamonijemije. Prema: Ćuk (2010)

Nepravilno uzorkovanje	Venska staza, čuvanje uzorka na sobnoj temperaturi, hemoliza
Druga teška stanja	Cirkulacijski šok, sepsa, perinatalna asfiksija
Zatajenje jetre	Bilo koje etiologije
Prolazna hiperamonijemija	Novorođenčad s otvorenim ductusom Arantii
Lijekovi	Valproat, totalna parenteralna prehrana, kemoterapija

Ozljede i teže infekcije, posebice sepsa, pokreću složenu metaboličku, neuroendokrinu i imunosnu reakciju koja uključuje i povećan katabolizam bjelančevina poznatu i kao odgovor akutne faze. Katabolička reakcija potaknuta je složenim stresnim promjenama u neuroendokrinom sustavu i nizom kemijskih posrednika. (Gamulin et al. 2005) Središnju ulogu u toj kataboličkoj reakciji imaju interleukin-1, interleukin-6 i faktor nekroze tumora-alfa, koje sintetiziraju makrofagi aktivirani raspadnim produktima tkiva, mikroorganizmima, njihovim toksinima itd. Ovi citokini u mišićima potiču učinkovitost ubikvitinsko-proteazomskog sustava i lizosomskih proteolitičkih enizima, izazivajući tako proteolizu. (Gamulin et al. 2005)

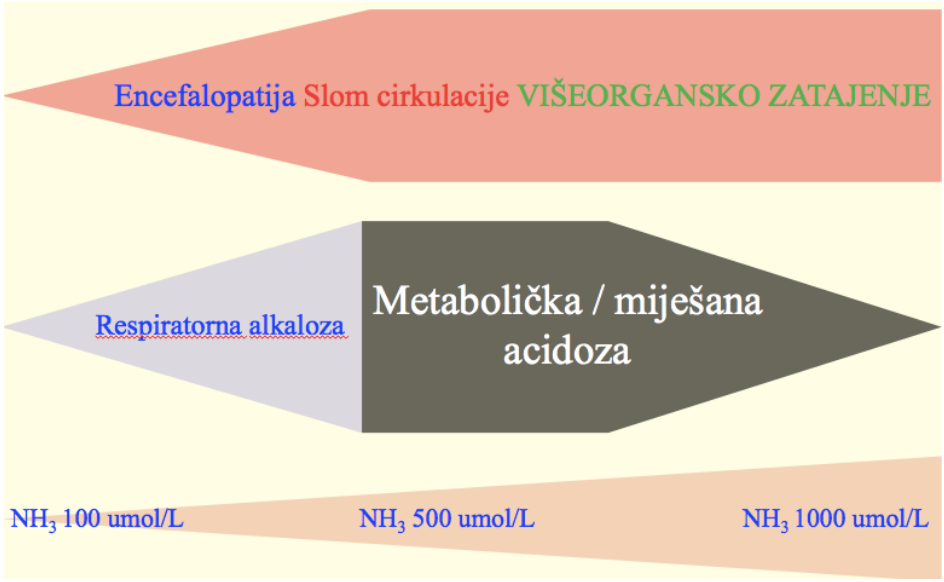
Pojavu hiperamonijemije u novorođenčadi uzrokuje i ozbiljna dehidracija. Ipak, razina amonijaka u plazmi pri dehidraciji obično nije viša od 100-200 μmola/L i nadoknadom volumena vraća se na normalu. Hiperamonijemija također se viđa u teškom hepatocelularnom oštećenju. Značajno povišen amonijak može se pojaviti zajedno sa zatajenjem jetre zbog neonatalne ili perinatalne infekcije virusom herpes simplex. Takva infekcija obično daje simptome pred kraj prvog tjedna života ili kasnije. (Barnes et al. 1982)

Tranzitorna hiperamonijemija novorođenčadi (THAN, prema engl. transient hyperammonemia of the newborn) rijedak je uzrok hiperamonijemije. Ovo se stanje od poremećaja ciklusa ureje može razlikovati po kliničkim znakovima i anamnezi. Hudal et al. (1985) proveli su istraživanje u kojem su potvrdili da su bolesnici s THAN-om imali nižu porođajnu masu i gestacijsku dob, raniji početak hiperamonijemije i teži respiratorni distres od onih s poremećajima ciklusa ureje. Ovi pacijenti ne pate od dugoročnog rizika za hiperamonijemiju i mogu podnositi normalnu hranu bez medikamentozne terapije.

Goldberg et al. (1979) pokazali su kako je hiperamonijemija u sklopu perinatalne asfiksije mogući uzrok teških neuroloških posljedica i smrti novorođenčadi. Perinatalna asfiksija jest poremećaj izmjene respiracijskih plinova u placenti fetusa tijekom porođaja ili u plućima novorođenčeta koji izaziva progresivnu hipoksiju i hiperkapniju. Uzroci asfiksije fetusa za vrijeme porođaja mogu potjecati od majke (diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, bolest srca, anemija, lijekovi, EPH-gestoza), placente, samog porođaja (odljuštenje placente, placenta praevia, prolabirana pupkovina, porod zatkom, carski rez) ili fetusa (kongenitalne anomalije, intrauterine infekcije, anemija zbog hemolitičke bolesti, hemoragijski šok, depresija fetusa nastala djelovanjem anestezije i analgezije majke). Asfiksija novorođenčeta često se nadovezuje na asfiksiju nastalu u porođaju. Uzroci perinatalne asfiksije, koja će se očitovati tek poslije rođenja i koji potječu od novorođenčeta, povezana su s kongenitalnim anomalijama respiratornog sustava. (Marđešić et al. 2000)

6. Klinička slika

Klinička slika hiperamonijemije u novorođenčadi najčešće se razvija nakon asimptomatskog razdoblja koje traje od nekoliko sati do nekoliko dana. Do tada naizgled sasvim zdravo dijete počinje slabo jesti, povraća, hiperventilira (amonijak potiče centar za disanje u produljenoj moždini), postaje pothlađeno, pospano i hipotonično. Stanje se rapidno pogoršava, javljaju se konvulzije i sve teži poremećaji svijesti koji brzo progrediraju do zatajenja disanja i kome. (Sarnavka&Ćuk 2005) Za pregled promjene kliničke slike i acidobaznih poremećaja u odnosu na koncentraciju amonijaka, vidi Sliku 6.1. Hiperventilacija uzrokuje respiratornu alkalozu i postupno nastajanje zamora mišića. Zbog zamora nastaje zatajenje disanja praćeno razvitkom metaboličke acidoze. Izbočena fontanela je znak cerebralnog edema.



Slika 6.1.: Progresija simptoma i acidobazičnih poremećaja usporedno s porastom plazmatske koncentracije amonijaka. Prema: Ćuk (2010)

Brzina progresije simptoma i težina kliničke slike ovise o razini amonijaka u plazmi, koja ovisi o zahvaćenom metaboličkom putu i rezidualnoj aktivnosti enzima koji nedostaje. (Sarnavka&Ćuk 2005)

7. Terapija neonatalne hiperamonijemije

Terapija neonatalne hiperamonijemije provodi se prekidom bilo kakvog proteinskog unosa (maksimalno na 24 do 48 sati) i *per os* hranjenja (barem na 24 sata). Za lakše pamćenje protokola za liječenje hiperamonijemije, koriste se 3 akronima: AVPU, ABCDE, TED.

AVPU:

- *alert (priseban):* pacijent je pri svijesti
- *voice (glas):* pacijent reagira na glasno dozivanje
- *pain (bol):* pacijent reagira na bolni podražaj
- *unresponsive (ne reagira):* pacijent ne reagira na glas niti na bolni podražaj

ABCDE:

- *airway (dišni put):* očistiti dišni put ako je potrebno, osigurati dišni put intubacijom
- *breathing (disanje):* simetrično položiti glavu i uzvisiti je na 30 stupnjeva, ventilirati sa ciljnim pCO_2 oko 4-4.5 kPa
- *circulation (cirkulacija):* inotropna potpora prema procjeni stanja cirkulacije
- *disability, drugs, defibrilation (neurološki ispadi, lijekovi, defibrilacija):* pregledati reakciju zjenica na svjetlo (govori o edemu mozga), osmisliti specifičnu terapiju, ne poduzimati defibrilaciju ako ne postoji jasna indikacija
- *exposure (izloženost):* izložiti dijete i njegov problem samom sebi; sagledati simptome, napraviti plan potrebnih pretraga i plan liječenja

TED:

- *tekućina*: kod dolaska za stabilizaciju cirkulacije dati 10 ml/kg fiziološke otopine (0,9% NaCl). Ne davati albumine, plazmu niti druge derivate bogate proteinima. (Ćuk 2010) Učinak takve infuzije jest brzo punjenje krvnih žila, dakle suzbijanje hipovolemije koja može biti uzrok cirkulacijskom zatajenju. (Marđešić et al. 2000) Nastaviti infuziju glukoze i fiziološke otopine: ukupno 150-200 ml/kg/dan.
- *energija*: ukupno 100-200 kcal/kg/dan

glukoza 8-10 mg/kg/min (uz inzulin u hiperglikemiji)

Lipide uključiti tek nakon što su isključeni poremećaji razgradnje masti!

• *detoksikacija*: Bez obzira na uzrok, potrebno je što više i brže sniziti koncentraciju amonijaka. U slučaju granično povišenih vrijednosti amonijaka, a jasnih kliničkih simptoma, preporučuje se započeti liječenje zbog posljedica koje amonijak ostavlja na mozgu. (Ćuk 2010) Primjenjuju se lijekovi koji potiču odvijanje ciklusa ureje i uklanjanje amonijaka iz organizma.

- 10% natrij benzoat
    1) najprije 250 mg/kg iv. kroz 90 minuta (Ćuk 2010)
    2) doza održavanja: 250 mg/kg iv. kroz 22.5 sata (Berry 2001)
- natrij fenilbutirat: 300-600 mg/kg/dan
- 20% arginin hidroklorid
    1) 600 mg/kg iv. kroz 90 minuta
    2) doza održavanja: 200 mg/kg iv. kroz 22.5 sata
- bez odgađanja provesti kontinuiranu vensko-vensku hemodijalizu (kad je koncentracija NH_3 >350 µmol/L)
- učiniti i ultrafiltraciju ovisno o bilanci tekućine i edemu mozga

Za dodatno liječenje akutne metaboličke krize, dok se ne razjasni točan uzrok, treba primjeniti:

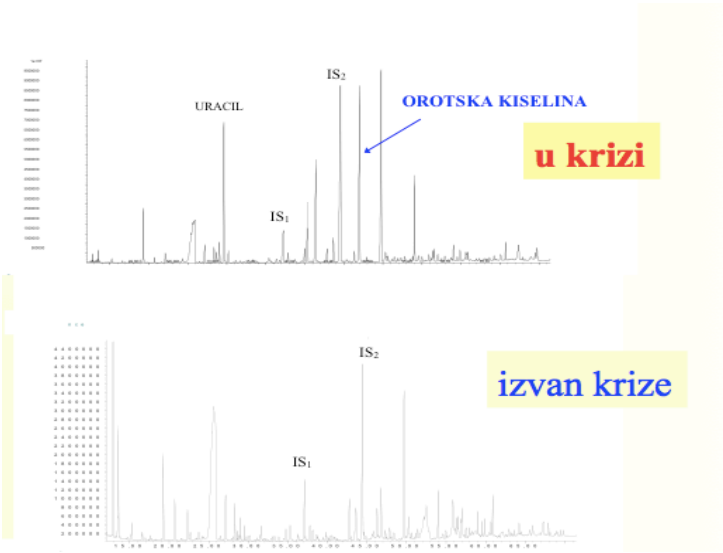
- karnitin 100-200 mg/kg/dan iv. u 3-4 doze
- hidroksikobalamin (iv.) ili cijanokobalamina (B12 1 mg im.), razmotriti davanje biotina i riboflavina (Ćuk 2010)

Potrebna je velika pažnja da se ne pretjera s unosom tekućine, posebno u djece koja imaju edem mozga koji je česta posljedica hiperamonijemije. Kako je adekvatan kalorijski unos teško osigurati bez mnogo tekućine, ponekad treba davati i diuretike. (Barić 2005) Koriste se furosemid (0.5-1 mg/kg iv. svakih 8 do 10 sati, individualna doza ne smije prijeći 2 mg/kg (http://reference.medscape.com/drug/lasix-furosemide-342423) i diuretske doze dopamina (1-5 µg/kg/min iv., povisivati dozu do 5-20 µg/kg/min; ali ne

više od 50 μg/kg/min, titrirati do željenog odgovora (http://reference.medscape.com/drug/intropin-dopamine-342435). Davanje manitola nije preporučljivo. (Ćuk 2010) Forsirana diureza je kod nekih bolesti od posebne vrijednosti, npr. kod metilmalonske acidurije. Jasno je da uz ovako veliki promet tekućine treba osobitu pozornost posvetiti elektrolitima kako ne bi došlo do njihovog poremećaja. Prevladava mišljenje da je dobro da serumski natrij bude jasno iznad donjih granica normalnog raspona (135-145 mmol/L). (Barić 2005)

8. Dijagnostički postupak

Uzorke je optimalno uzimati za vrijeme hiperamonijemične krize jer su tada metaboliti koji nas zanimaju najviši. Rezultati dobiveni uzimanjem uzoraka za vrijeme krize i izvan nje mogu se značajno razlikovati (vidi Sliku 8.1.).



Slika 8.1.: Kromatografija uzoraka mokraće u pacijenta oboljelog od deficijencije OTC-a. Prema: Ćuk (2010)

8. 1. Popis uzoraka koje je potrebno uzeti

1. odmah po prijemu, uzeti uzorak venske krvi za analizu NH_3 u skladu s pravilima iz odlomka 8.2.
2. uzeti uzorak kapilarne krvi za acidobazni status i GUK

3. uzeti uzorak krvi za analizu laktata, ketona, ALT, PV, ureje, kreatinina, kompletnu krvnu sliku, CPR, elektrolite (Na^+, Cl^-, bikarbonati), NT-proBNP.
4. 5-10 ml urina analizirati na organske kiseline i testirati na orotsku kiselinu
5. nakapati 2x3 ml krvi na EDTA za analizu aminokiselina, ukupnog i slobodnog karnitina
6. nakapati krv na *screening* karticu

8.2. Ispravno uzimanje uzoraka

Kod vađenja krvi za određivanje amonijaka ne smije se vršiti kompresija, niti upotrebljavati manšeta. Epruvetu (po mogućnosti prethodno ohlađenu) koja sadrži antikoagulans (heparin ili EDTA) stavlja se u ranije pripremljenu ledenu vodu s komadićima leda te se uzorak odmah šalje u laboratorij na analizu. (Sarnavka&Ćuk 2005) Krv nije dobro uzimati kroz preuzak kateter jer se povećava mogućnost hemolize i posljedično povećava razina amonijaka. Između uzimanja uzorka i analiziranja istoga ne bi smjelo proći više od 15 minuta zbog toga što koncentracija amonijaka u uzorku spontano raste, najviše zbog hemolize, ali i zbog dezaminacije aminokiselina enzimima poput gama-glutamiltransferaze, koji su normalno prisutni u krvi. Kad se krvna plazma odvoji od ostalih dijelova krvi, amonijak ostaje na istoj razini otprilike 4 sata pri temperaturi od 4C° ili 24 sata na temperaturi od -2C°. (http://www.acb.org.uk/Nat%20Lab%20Med%20Hbk/Ammonia.pdf)

Dijagnoza organskih acidurija postavlja se testiranjem mokraće na organske kiseline metodom plinske kromatografije s masenom spektrometrijom. (Barić 2005) Kromatogram se u laboratorij šalje s informacijama o bolesniku i njegovoj kliničkoj slici, prehrani i uzimanju lijekova, a za njegovu interpretaciju potrebno je specijalističko znanje.

9. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnom dijagnozom pokušavamo doći do specifičnog uzroka hiperamonijemijske krize. Nju je nužno provesti kako bismo životno ugroženo novorođenče znali dalje ispravno liječiti ili poslati na liječenje u specijalizirani centar. Za diferencijalnu nam je dijagnozu potrebna laboratorijska analiza uzetih uzoraka, anamneza sadašnje bolesti i obiteljska anamneza. Bez obzira na etiologiju, težinu i prognozu hiperamonijemične krize, zbog opasnosti koju donosi sama kriza, od velike je važnosti kod svakog pacijenta s neobjašnjenom hiperamonijemijom dokazati uzrok te hiperamonijemične epizode.

Ako je moguće dobiti heteroanamnestičke podatke, treba istražiti je li kod braće ili u obitelji oboljelog ikada bilo sličnih simptoma ili nerazjašnjenih smrti u novorođenačkoj dobi, ali i nakon nje.

Različita etiološka podloga uzrokuje pojavu hiperamonijemijske krize u različito vrijeme nakon rođenja. U Tablici 9.1. prikazani su uzroci hiperamonijemije i vrijeme nakon rođenja u kojem se javljaju simptomi bolesti, zajedno s nekim diferencijalno dijagnostičkim podacima.

Tablica 9.1.: Uzroci hiperamonijemije i vrijeme nakon rođenja u kojem se ona karakteristično javlja. Prema: Ćuk (2010)

0- 24 sata života	Tranzitorna HNH3 novorođenčeta	Nedonoščad normalni ABS
0-24-i kasnije	Organske acidurije: MMA, PA, IVA	Terminsko novorođenče Acidoza s povećanim anionskim procjepom Ketoza Pancitopenija, stanje slično sepsi

Nakon 24 sata života	**Poremećaji ciklusa ureje**	
Normalan ili nizak citrulin	NAGS (N-acetil-glutamat sintetaza)	Normalna orotska kiselina
	CPS (Karbamil-fosfat sintetaza)	
	OTC (Ornitin transkarbamilaza)	Povišena orotska kiselina
Povišen citrulin	ASS (Argininosukcinat sintetaza)	Odsutan argininosukcinat Povišena orotska kiselina
	ASL (Argininosukcinat liaza)	Povišen argininosukcinat Povišena orotska kiselina

Drugi korak je gruba procjena temeljena na vrijednostima amonijaka u plazmi i svrstavanje bolesnika u skupinu nasljednih metaboličkih bolesti ili u skupinu ostalih uzroka. Načelno, razina amonijaka u krizama uzrokovanim nasljednim metaboličkim poremećajima (Tablica 5.1.) višestruko je viša od normalne i poprima vrijednosti od nekoliko stotina pa do preko 1000 μmola/L. Kod stečenih uzroka (Tablica 5.3.) amonijak u plazmi obično ne doseže tako visoke vrijednosti, nego načelno bude samo dvostruko ili trostruko viši od normale. (Ćuk 2010)

9.1. Nasljedni metabolički uzroci

Ako se nakon procjene koncentracije amonijaka u plazmi želi provjeriti radi li se o metaboličkoj bolesti, potrebno je prvo izračunati anionski manjak. Anionski manjak se računa pomoću plazmatske koncentracije natrija, bikarbonata i klora po formuli:

$$\text{anionski manjak} = Na^{+} - (HCO_3^{-} + Cl^{-})$$

(Gamulin et al. 2005)

Nadalje, pomoću pH-vrijednosti, razine NH_3 u plazmi, glukoze i laktata u krvi te ketona u urinu, mogu se donijeti zaključci o etiologiji bolesti (vidi Tablicu 9.2.).

Tablica 9.2. Razlikovanje nasljednih metaboličkih poremećaja pomoću nekih laboratorijskih parametara. Prema: Barić (2005), str. 15.

	NH_3	Glukoza	Laktat	pH	Ketoni u urinu	ostalo
Poremećaji ciklusa ureje	↑↑↑		N-↑	↑↑-↓		ureja↓
Organske acidurije	↑↑	N-↓	↑-↑↑	↓↓↓	↑↑↑= ketoza	a.razlika↑ trombociti, leukociti↓
Poremećaji ketogeneze i beta-oksidacije	↑	↓-↓↓↓	↑↑↑↑	↓	↓	CK↑ SMK/KB↑

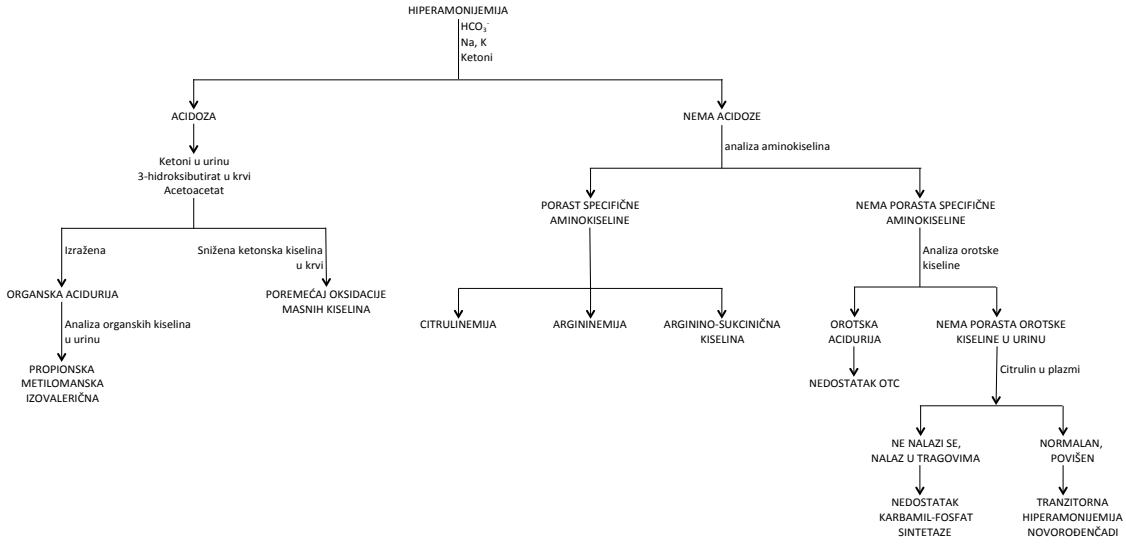
Acidoza i anionski manjak ili masivna ketoza govorili bi u prilog organskoj aciduriji, a daljnjom analizom urina ili acilkarnitinskim profilom krvi dobiva se informacija o kojoj se točno aciduriji radi.

Ako je hiperamonijemija udružena s hipoketozom, radi se o akutnoj egzacerbaciji poremećaja oksidacije masnih kiseline. U ovoj skupini bolesti uobičajeni nalaz je hipoglikemija.

Hiperamonijemični pacijenti koji nisu u stanju acidoze vrlo vjerojatno nemaju organsku aciduriju. Zato kod njih sumnjamo na poremećaje ciklusa ureje i druge uzroke. U oboljelih od poremećaja ciklusa ureje će se, zbog hiperventilacije, vjerojatnije razviti respiratorna alkaloza čijom dekompenzacijom nastaje laktička acidoza.

Idući korak je kvantitativna analiza koncentracija aminokiselina u krvi i urinu (vidi Sliku 9.1.). Ako postoji porast specifične aminokiseline u plazmi i urinu, postavlja se dijagnoza ovisno o aminokiselini koja je nađena. Ako je dokazano da pacijent ima normalne koncentracije aminokiselina, urin se testira na orotsku kiselinu. Ukoliko postoji orotska acidurija, radi se o deficijenciji OTC-a. Ako je test na orotsku kiselinu negativan, vjerojatno se radi ili o manjku CPS-a, ili o THAN-u. Konačna dijagnoza u tom se slučaju postavlja biopsijom jetre, no preporuča se pričekati s tim postupkom jer, ako radi o THAN-u, hiperamonijemija se tipično povlači unutar 5 dana. To vremensko razdoblje dovoljno je za kontrolu amonijaka u plazmi i za ispitivanje postojanja i razine citrulina. (Ćuk 2010)

Ako je citrulin u plazmi negativan ili se nalazi samo u tragovima, vjerojatno se radi o manjku karbamilfosfat sintetaze. Ako je citrulin normalan ili povišen, radna dijagnoza je THAN. (Nyhan et al. 2005) Treba spomenuti da se povišen citrulin u plazmi nalazi i kod argininosukcinične acidurije jer zbog manjka ASA dolazi do nakupljanja citrulina (vidi Tablicu 9.3).



Slika 9.1. Algoritam za diferencijalnu dijagnozu nasljednih metaboličkih bolesti
Prema: Nyhan et al. (2005), str. 194.

Tablica 9.3. Razina citrulina u metaboličkim poremećajima. Prema: Nyhan et al. (2005), str. 195.

Razina citrulina (μmol/L)	**Vjerojatna dijagnoza**
Nemjerljiv ili prisutan u tragovima	Manjak CPS
50-250	Argininosukcinična acidurija
54±2	THAN
>1000	Citrulinemija

9.2. Ostali nasljedni metabolički uzroci

Klinička slika sindroma hiperamonijemija-hiperinzulinizam je umjerena hiperamonijemija (100-200 μmola/L) i hipoglikemija. Terapija se sastoji u davanju dizoksida i restrikciji proteina.

U HHH-sindromu, povišenje razine amonijaka koje nastaje zbog ovog poremećaja značajno je manje od onog na koju smo navikli u novorođenčadi koja boluje od poremećaja ciklusa ureje. (Kliegman et al. 2005) Klinički se manifestira kao encefalopatija različitog stupnja i poremećaj koagulacije (smanjene koncentracije faktora VII i X). (Sarnavka&Ćuk 2005)

9.3. Stečeni uzroci

Ako pretpostavimo da je kod pacijenta hiperamonijemija uzrokovana nekim od stečenih uzroka, kliničkim pregledom je potrebno odijeliti one koji su u cirkulacijom šoku, imaju znakove sepse i perinatalne asfiksije od ostalih.

9.3.1. Šok

Klinička slika šoka skup je simptoma osnovne bolesti, kompenzacijskog odgovora i hipoperfuzije organa. Neke su karakteristike, kao hipotenzija, oligurija, acidoza, zajedničke svim vrstama šoka, dok su neke karakteristične za pojedine vrste šoka (Gornik 2014).

Na nastanak šoka u novorođenčadi i mlađe dojenčadi upozoravaju mlohavost mišića, nemoćan plač, slabo sisanje i pad temperature, katkad i na subnormalne vrijednosti. (Marđešić et al. 2000) Klinički pregled i traganje za simptomima šoka (tahikardija, ubrzani i mekani puls, znaci vazokonstrikcije i usporeno kapilarno punjenje) te brza procjena od najveće su važnosti. Puls se palpira na umbilikalnoj, brahijalnoj i femoralnoj arteriji, a kapilarno se punjenje ispituje na mjestima gdje je podležeća kost što bliže koži (sternum). Urednom perfuzijom smatramo vraćanje boje na mjesto pritiska u roku od 2 sekunde nakon pritiska od 5 sekundi. Produljeno kapilarno punjenje govori u prilog vazokonstrikciji i šoku.

9.3.2. Sepsa

Sepsa je složeno patološko zbivanje koje nastaje zbog prodora mikroorganizama i njihovih toksina iz primarnog žarišta u krv. (Marđešić et al. 2000) Simptomi su progresivno pogoršanje općeg stanja bolesnika, tresavica, nagao i visok porast temperature, povraćanje, osip ili krvarenje u koži. Uz ove znakove, postoje i klinički simptomi lokalnog upalnog žarišta. Novorođenčad može biti samo subfebrilna. Potrebno je uzeti krv za hemokulturu i ordinirati antibiotik, uz podržavanje vitalnih funkcija i parenteralnu prehranu.

9.3.3. Ostali stečeni uzroci

Dijagnoza perinatalne asfiksije posebna je po tome što nema niti jednog pojedinačnog simptoma, laboratorijskog nalaza ili patofiziološkog mjerila na temelju kojeg bi se mogla postaviti ova dijagnoza. Naprotiv, ona se temelji na više kliničkih, laboratorijskih i funkcionalnih pojava koje se nadovezuju jedna na drugu, tako da se dijagnoza obično može utvrditi tek pri kraju zbivanja. Zaključno, da bi se postavila konačna dijagnoza perinatalne asfiksije moraju biti ispunjena 4 uvjeta: pH<7 u umbilikalnoj arterijskoj krvi, apgar 0-3 u petoj minuti, neurološki simptomi u prvim satima života, znakovi MODS-a u prvim danima života.

Valproat iznimno može u prvim danima liječenja izazvati hiperamonijemiju koja vodi u komu s konvulzijama u kojem slučaju treba hitno intervenirati. (Marđešić et al. 2000) Pokazalo se kako je takvo stanje potpuno reverzibilno, čak i kada su razine valproata i amonijaka u krvi vrlo visoke. (Grynnerup et al. 2012)

Hiperamonijemija česta je za vrijeme totalne parenteralne prehrane u djece, često ostaje klinički neprepoznata. Treba ju liječiti smanjenim unosom proteina intravenski. (Seashore et al. 1982)

Otvoreni ductus venosus Arantii uzrokuje hiperamonijemiju, najčešće kod nedonoščadi, zbog toga što krv zaobilazi jetru u kojoj se odvija ciklus ureje. (Sarnavka&Ćuk 2005) Kod sumnje na ovaj poremećaj, potrebno je konzultirati pedijatra kardiologa.

Nepravilno uzimanje uzoraka treba uvijek imati na umu kao uzrok povišene koncentracije amonijaka u krvi, pogotovo ako klinička slika djeteta i njegovi laboratorijski nalazi ne govore u prilog niti jednoj od navedenih bolesti i stanja. Uzorke treba ponovo uzeti u skladu s pravilima iz odlomka 8.2.

10. Zaključak

Budući da u hiperamonijemijskim krizama mogu nastati nepopravljiva oštećenja mozga i nastupiti smrt, ispravna dijagnoza i hitna terapija od najveće su važnosti.

Simptomi poremećaja svijesti, odbijanja hrane i povraćanja, udruženi s hiperventilacijom i respiratornom alkalozom u novorođenčeta trebali bi nas odmah navesti na pomisao da se možda radi o hiperamonijemiji, a ne tek kada su eliminirane sve druge mogućnosti. Ako je visoki amonijak potvrđen, s mjerama potpore vitalnih funkcija i detoksikacije započinje se odmah. Uzorke, za koje je bitno da su ispravno uzeti, potrebno je poslati u specijalizirani laboratorij. Budući da se radi o rijetkim bolestima, nužna je konzultacija sa specijaliziranim pedijatrijskim centrima.

Cilj ovog rada je pružiti čitatelju kvalitetan i koristan pregleda znanja o hiperamonijemiji koji će ga potaknuti da u ugroženog djeteta koje se prezentira opisanom kliničkom slikom što prije posumnja na hiperamonijemiju i pružiti mu praktične upute kako da održava vitalne funkcije novorođenčeta, provede mjere detoksikacije i snižavanja amonijaka sve do postavljanja konačne dijagnoze koja će onda terapiju preusmjeriti na specifičan uzrok. To je posebno bitno zbog toga što mozak ima najmanje mogućnosti za oporavak od oštećenja koje amonijak uzrokuje, pa su trajni neurološki poremećaji i smrt najvažnije posljedice nasljednih metaboličkih bolesti.

11. Zahvala

Zahvaljujem svojem mentoru, dr.sc. Mariju Ćuku na savjetima, korekcijama, podršci i pristupačnosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na strpljenju, pomoći i podršci za vrijeme izrade rada i tijekom cijelog studija.

12. Literatura

1. Barić I: “Organske acidurije i organske kiseline u hitnim stanjima” u: Nasljedne metaboličke bolesti 2005. (hitna stanja- nove spoznaje)/ Barić, Ivo(ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2005.
2. Barnes PM, Wheldon DB, Eggerding C, Marshall WC, Leonard JV (1982) Hyperammonemia and disseminated herpes simplex infection in the neonatal period, Lancet 1(8252):1362
3. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, Berkwits M (2006) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Whitehouse Station, NJ, Merck Research Laboratories.
4. Berry GT, Steiner RD (2001) Long-Term Management of Patients With Urea Cycle Disorders, J Pediatr, 138(1):56-60
5. Camacho J, Rioseco-Camacho N (2012) Hyperammonemia-hyperotnithinemia-homocitrullinuria syndrome, GeneReviews (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/) (15.5.2015.)
6. Ćuk M, “Hiperamonijemija kao uzrok pomutnje svijesti u djece”, predavanje održano u Klubu književnika, Zagreb, 2010.
7. Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. Prog Neurobiol. 2002 Jul;67(4):259-79.
8. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z (2005) Patofiziologija, Zagreb, Medicinska naklada
9. Goldberg RN, Cabal LA, Sinatra FR, Plajstek CE, Hodgman JE (1979) Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia, Pediatrics. 64(3):336-41
10. Gornik I (2014) Zatajivanje organskih sustava: Zatajivanje cirkulacije – šok, Gašparović V i suradnici, Hitna medicina, Zagreb, Medicinska naklada
11. Grynnerup A, Sánchez Fernández I, Calzada Hernández J, Deyà Martínez A, Muchart Lópoz J, García-Alix A. (2012) A Severe Valproate Overdose With Complete Recovery in a Newborn. J Child

Neurol. 27(8):1072-1076.

12. Guffon N, Vianey-Saban C, Bourgeois J, Rabier D, Colombo J, Guibaud (1995) A new neonatal case of *N*-acetylglutamate synthase deficiency treated by carbamylglutamate, JIMD 18(1):61-65

13. Guyton A, Hall J (2006) Medicinska fiziologija, Zagreb, Medicinska naklada
14. http://reference.medscape.com/drug/intropin-dopamine-342435 (12.5.2015.)
15. http://reference.medscape.com/drug/lasix-furosemide-342423 (12.5.2015.)
16. http://www.acb.org.uk/Nat%20Lab%20Med%20Hbk/Ammonia.pdf (12.5.2015.)
17. Hudal ML, Jones MD Jr, Brusilow SW (1985) Differentiation of transient hyperammoniemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation, j Pediatr 107(5):712
18. Kliegman R, Marcdante K, Jenson H, Behrman R (2006) Nelson Essentials of Pediatrics 5e, Philadelphia, Elsevier Saunders

19. Marđešić i sur. (2000) Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga
20. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2011) Harperova ilustrirana biokemija, Zagreb, Medicinska naklada
21. Nyhan W, Barshop B, Ozand P (2005) Atlas of metabolic diseases 2e, Boca Raton, Taylor&Francis Group

22. Sarnavka V, Ćuk M: “Hiperamonijemija I poremećaji ciklusa ureje” u: Nasljedne metaboličke bolesti 2005. (hitna stanja- nove spoznaje)/ Barić, Ivo(ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2005.
23. Seashore JH, Seashore MR, Riely C (1982) Hyperammonemia during total parenteral nutrition in children, JPEN, 6(2):114-8.

13. Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mihaela Bobić

Adresa stanovanja: Šestinski vrh 31, Zagreb, Hrvatska

Mobitel: (+385)098.9065.078

E-mail: bobicmihaela@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 12. travnja 1991., Zagreb

OBRAZOVANJE

2009. - 2015.: 6. godina studija medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2005. - 2009.: V. gimnazija Zagreb, Prirodoslovno- matematička gimnazija
1997. - 2005.: Osnovna škola Ksavera Šandora Gjalskog, Zagreb

PROFESIONALNE AKTIVNOSTI

2011. - 2014.: Demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta
2014. - : Demonstrator na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta
2013. - : Član Organizacijskog odbora CROSS-a (Croatian Student Summit)
8/2014.: jednomjesečna praksa na odjelu opće i pedijatrijske kirurgije u bolnici Ramathibodi, Sveučilište Mahidol u Bangkoku u Tajlandu
20. - 22.11.2014: 7. Kongres Hrvatskog Neurokirurškog društva, koautorica 2 plakata

PUBLIKACIJE

Matas M, Zlatar P, Bartovčak P, Bobić M, Sekulić A: “High inspiratory oxygen concentration during neurosurgical anaesthesia offers no protection against postoperative vomiting and wound infection” Neurologia Croatica, Vol. 63, Suppl. 4 (2014): 101.

Zlatar P, Bartovčak P, Bobić M, Matas M, Sekulić: “Sitting position neurosurgery: does venous air embolism prolongue the length of stay in neurosurgical intensive care unit?” Neurologia Croatica, Vol. 63, Suppl. 4, (2014): 104.

JEZICI

Hrvatski: materinji
Engleski: razina C1
Njemački: razina B2
Španjolski: razina A2