Hiperamonijemija u životno ugroženog djeteta

Planinić, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:249333

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Planinić

Hiperamonijemija u životno ugroženog djeteta

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje, pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Ćuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

KRATICE

A: arginaza

ABS: acidobazni status

ADP: adenozin difosfat

ALT: alanin aminotransferaza

ASL: argininosukcinat liaza

ASS: argininosukcinat sintetaza

AST: aspartat aminotransferaza

ATP: adenozin trifosfat

CK: kreatin kinaza

CoA: koenzim A

CPS: karbamil-fosfat sintetaza

CRP: C-reaktivni protein

CVVHD: kontinuirana venovenska hemodijaliza

CVVHDF: kontinuirana venovenska hemodijafiltracija

CVVHF: kontinuirana venovenska hemofiltracija

DNK: deoksiribonukleinska kiselina

EDTA: etildiamintetraoctena kiselina *(eng. ethylenediaminetetraacetic acid)*

GUK: glukoza u krvi

HHH: hiperornitinemija, hiperamonijemija, homocitrulinurija

KKS: kompletna krvna slika

LPI: lizinurička intolerancija proteina *(eng. lysinuric protein intolerance)*

NAG: N-acetilglutamat

NAGS: N-acetilglutamat sintetaza

NMDA: N-metil D-aspartat

ORNT1: mitohondrijski transportni protein za ornitin

OTC: ornitin transkarbamilaza

RDS: respiratorni distres sindrom

THAN: tranzitorna hiperamonijemija novorođenčadi (*eng. transient hyperammonemia of the newborn)*

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1
2. CIKLUS SINTEZE UREJE 2
3. PATOFIZIOLOGIJA HIPERAMONIJEMIČNE ENCEFALOPATIJE 4
4. KLINIČKA SLIKA HIPERAMONIJEMIJE 5
5. DIJAGNOZA 7
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA 11
   - 6.1. Poremećaji ciklusa ureje 12
     - 6.1.1. Deficit ornitin transkarbamilaze 12
     - 6.1.2. Deficit karbamil-fosfat sintetaze i N-acetilglutamat sintetaze 13
     - 6.1.3. Deficit argininosukcinat sintetaze (citrulinemija tip 1) 13
     - 6.1.4. Deficit argininosukcinat liaze (argininosukcinička acidurija) 14
     - 6.1.5. Deficit arginaze (argininemija) 14
   - 6.2. Defekti transporta pojedinih komponenti ciklusa ureje 15
     - 6.2.1. Lizinurička intolerancija proteina (LPI, dibazična aminoacidurija) 15
     - 6.2.2. HHH sindrom (hiperornitinemija, hiperamonijemija, homocitrulinurija) 16
   - 6.3. Organske acidurije 16
     - 6.3.1. Propionska acidemija 17
     - 6.3.2. Metilmalonska acidemija 17
   - 6.4. Defekti beta oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa 18
   - 6.5. Drugi nasljedni poremećaji 18
     - 6.5.1. Hiperinzulinizam – hiperamonijemija sindrom 18
   - 6.6. Stečeni poremećaji 19
     - 6.6.1. Tranzitorna hiperamonijemija novorođenčadi (THAN) 19
7. TERAPIJA HIPERAMONIJEMIJE 20
   - 7.1. Akutno liječenje 21
   - 7.2. Trajno liječenje 23
8. ZAKLJUČAK 24
9. ZAHVALE 25
10. LITERATURA 26
11. ŽIVOTOPIS 27

SAŽETAK

Hiperamonijemija u životno ugroženog djeteta

Zrinka Planinić

Hiperamonijemija je životno ugrožavajuće metaboličko stanje koje karakterizira povišena razina amonijaka u krvi. Uzroci su brojni, od onih nasljednih pa do onih stečenih. Najčešći nasljedni uzrok hiperamonijemije u djece su poremećaji ciklusa ureje, primarno nedostatak ornitin transkarbamilaze (OTC).
Katabolizmom aminokiselina dolazi do stvaranja slobodnog amonijaka koji je u visokim koncentracijama neurotoksičan. Amonijak se pretvara u ureju u nizu kemijskih reakcija u jetri koji se naziva ciklus sinteze ureje. Potpuni ili djelomični nedostatak bilo koje komponente uključene u metabolizam dušika rezultira razvojem hiperamonijemije koja može uzrokovati encefalopatiju, komu i smrt ako se pravovremeno ne prepozna i ne liječi.
Simptomi i znakovi su uglavnom povezani s neurološkim abnormalnostima i slični su neovisno o uzroku hiperamonijemije. Novorođenče se pri rođenju doima zdravo, no uvođenjem proteina u prehrani dolazi do razvoja simptoma. Dijete počinje slabije jesti ili odbija hranu, povraća, hiperventilira, hipotonično je i pospano. Stanje se brzo pogoršava, javljaju se konvulzije i sve teži poremećaji svijesti koji u konačnici progrediraju do duboke kome. Iako se većina bolesnika manifestira u novorođenačkom razdoblju, klinička slika se može razviti i u djetinjstvu, adolescenciji ili odrasloj dobi kao zaostajanje u razvoju, kronično povraćanje ili promjene u ponašanju.
U hiperamonijemičnim krizama terapija se mora provesti što je prije moguće kako bi se izbjegla oštećenja mozga i smrt. To uključuje trenutni prekid unosa proteina, dostatnu nadoknadu tekućine i energije te detoksikacijske mjere za uklanjanje nakupljenog dušika. Rano započeta terapija, posebice u bolesnika s neonatalnom hiperamonijemijom, preduvjet je uspješnog liječenja. Trajna terapija prilagođava se ovisno o uzroku hiperamonijemije.

Ključne riječi: hiperamonijemija, ciklus ureje, encefalopatija, oštećenje mozga

SUMMARY

Hyperammonemia in a critically ill child

Zrinka Planinić

Hyperammonemia is a life-threatening metabolic condition characterized by elevated levels of ammonia in the blood. It is associated with numerous congenital and acquired conditions. The most common genetic cause of hyperammonemia in infants is urea cycle disorders (UCDs), primarily ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency.

Catabolism of amino acids results in the production of free ammonia, which, in high concentration, is toxic to the CNS. Ammonia is converted to urea through a series of enzymatic reactions known as the urea cycle, an endogenous metabolic removal system in the liver. Total or partial deficiency in any of the factors included in the metabolism of nitrogen-containing substances results in accumulation of ammonia. This leads to encephalopathy, coma, and death if not recognized and treated rapidly.

Symptoms and signs are mostly related to brain dysfunction and are similar regardless of the cause of the hyperammonemia. The affected infant is normal at birth but becomes symptomatic following the introduction of dietary protein. Refusal to eat, vomiting, hypotonia, hyperventilation, seizures and lethargy can quickly progress to a deep coma. Although the majority of these patients present in the newborn period, they may also present in childhood, adolescence, and adulthood with failure to thrive, persistent vomiting, developmental delay, or behavioral changes.

Hyperammonemic episodes should be treated promptly and aggressively to prevent coma, subsequent brain damage, or death. This involves restricting protein intake, providing adequate calories, and giving agents that remove accumulated nitrogen. Early therapy, especially in patients with neonatal-onset hyperammonemia, is imperative to avoid severe brain damage. Long-term therapy should be tailored to the underlying cause of hyperammonemia.

Keywords: hyperammonemia, urea cycle, encephalopathy, brain damage

1. UVOD

Hiperamonijemija se definira kao povišena koncentracija cirkulirajućeg amonijaka u plazmi iznad referentnih vrijednosti. U pedijatrijskoj populaciji najčešće se povezuje s nasljednim metaboličkim bolestima, na prvome mjestu s poremećajima ciklusa ureje. Osim nasljednih, uzroci mogu biti i stečeni, poput zatajenja jetre bilo kojeg uzroka, Reyeova sindroma ili liječenja valproatom.

Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini monogenskih nasljednih bolesti. To znači da su uzrokovane mutacijama jednog gena i nasljeđuju se velikom većinom prema Mendelovim zakonima nasljeđivanja. Mutacije gena rezultiraju promjenom strukture ili nedovoljnom sintezom genskog produkta, a to je protein što ga kodira mutirani gen. Zbog neadekvatne funkcije tog proteina nastaju biokemijski poremećaji koji dovode do razvoja određene kliničke slike (Mardešić et al. 2003). Kod poremećaja ciklusa ureje mutirani su geni koji kodiraju za enzime koji sudjeluju u procesu biosinteze ureje. Dovoljan je defekt jednog od enzima da poremeti metabolizam aminokiselina odnosno odstranjivanje viška dušika iz organizma.

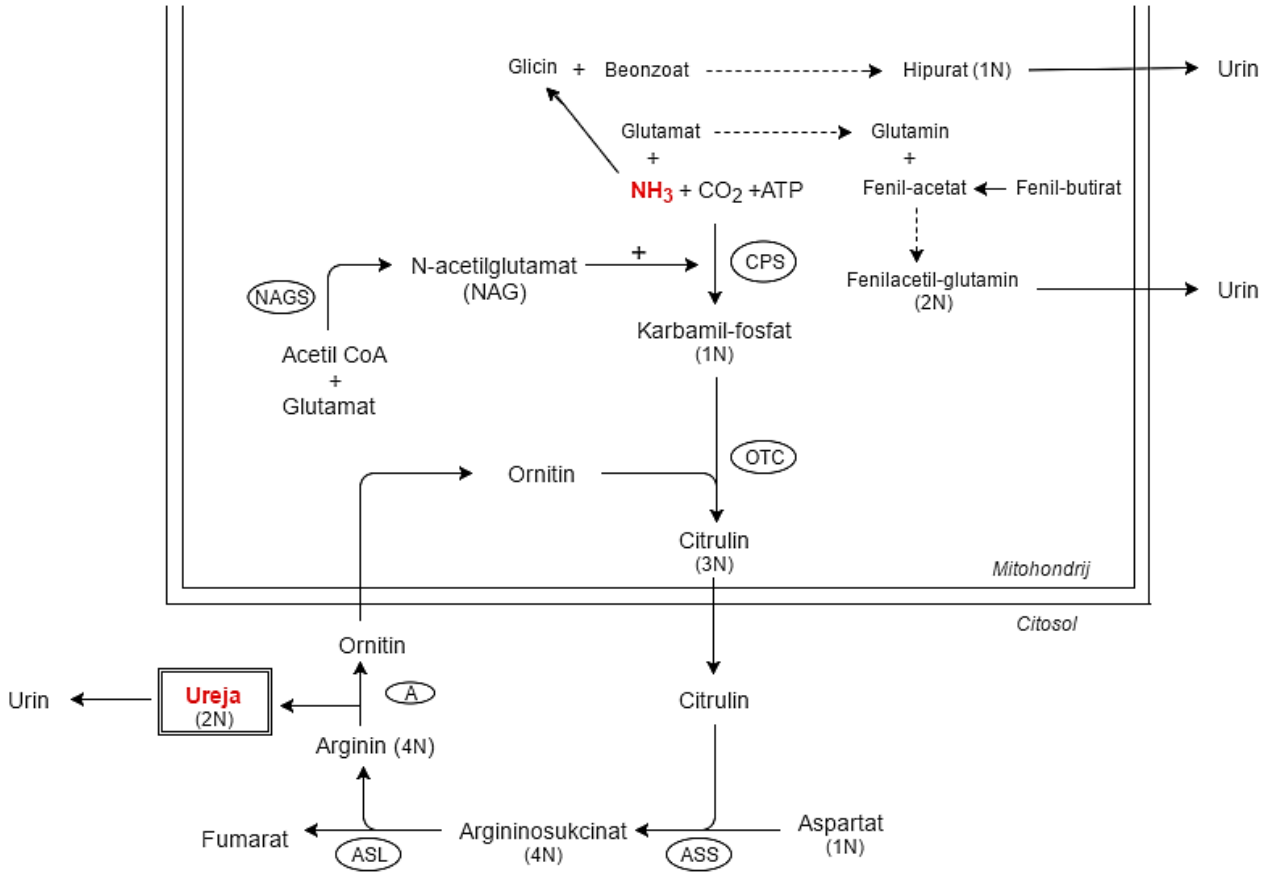
Razgradnjom proteina, bilo endogenih bilo onih unesenih hranom, oslobađaju se aminokiseline koje se većim dijelom ponovno iskorištavaju za sintezu bjelančevina i nukleinskih kiselina, a mogu biti i izvor za dobivanje energije pretvaranjem u glukozu (glukoneogeneza) ili masne kiseline (lipogeneza). Sav višak aminokiselina se razgrađuje, pri čemu se dušik iz aminokiselina pretvara u ureju i izlučuje mokraćom (Gamulin et al. 2011). Za razliku od drugih glavnih biogenih elemenata – ugljika, kisika i vodika koji se u tijelu mogu pohraniti u obliku masti (masno tkivo) ili ugljikohidrata (glikogen u jetri i mišićima), ne postoji takvo slično „skladište“ za dušik. Zbog toga, ali i zbog činjenice da su neki dušikovi spojevi u previsokim koncentracijama toksični, sav dušik koji se ne iskoristi za sintezu proteina ili nukleinskih kiselina mora se izlučiti iz organizma (Barić 2005). U čovjeka je glavni biokemijski mehanizam izlučivanja viška dušika ciklus sinteze ureje koji se odvija u jetri. Ukoliko nedostaje ili je defektna bilo koja komponenta uključena u metabolizam dušika, to između ostalog rezultira razvojem hiperamonijemije koja je životno ugrožavajuća jer je amonijak neurotoksičan te akutno povišenje njegove koncentracije uzrokuje poremećaje stanja svijesti sve do kome i smrti.

2. CIKLUS SINTEZE UREJE

Ciklus sinteze ureje je niz kemijskih reakcija koje katalizira 5 enzima u kojima se amonijak, dobiven katabolizmom aminokiselina, pretvara u ureju, neotrovni spoj koji se izlučuje mokraćom (Slika 1). Neke aminokiseline razgrade se deaminacijom izravno u amonijak, dok neke transaminacijom prelaze u glutamin ili glutamat – dvije aminokiseline koje predstavljaju privremeno „skaldište“ dušika malog kapaciteta (Barić 2005).

Enzim koji započinje biosintezu ureje je mitohondrijska karbamil-fosfat sintetaza (CPS) koja katalizira spajanje amonijaka, bikarbonata i ATP-a u karbamil-fosfat. Taj enzim određuje brzinu odigravanja ciklusa ureje, a za njegovu aktivnost nužna je prisutnost kofaktora N-acetilglutamata (NAG) koji nastaje djelovanjem enzima N-acetilglutamat sintetaze (NAGS) (Murray et al. 2011). Karbamil-fosfat (ima 1 atom dušika), osim što je prvi spoj koji nastaje u ciklusu ureje, služi i za sintezu pirimidinskih baza odnosno nukleinskih kiselina. Jedan međuprodukt u ovom procesu je i orotska kiselina koja je važna u diferencijalnoj dijagnozi hiperamonijemija nastalih zbog poremećaja ciklusa sinteze ureje (Barić 2005). Ornitin transkarbamilaza (OTC) katalizira drugi korak u ciklusu, a to je prijenos karbamilne skupine s karbamil-fosfata na ornitin, pri čemu nastaje citrulin (ima 3 atoma dušika) koji se iz mitohondrija transportira u citoplazmu. Sama reakcija zbiva se u matriksu mitohondrija, a stvaranje ornitina i metabolizam citrulina obavljaju se u citosolu. Ulazak ornitina u mitohondrije i izlazak citrulina iz mitohondrija regulira prijenosni sustav u unutarnjoj mitohondrijskoj membrani (Murray et al. 2001). Nadalje, citrulin se spaja s aspartatom (1 atom dušika) djelovanjem argininosukcinat sintetaze (ASS) i nastaje argininosukcinat (4 atoma dušika). Razgradnjom argininosukcinata s pomoću enzima argininosukcinat liaze (ASL) nastaju arginin (4 atoma dušika) i fumarat. Arginaza (A) hidrolizira arginin na ureju i ornitin. Ureja koja ima 2 atoma dušika izlučuje se mokraćom, a ornitin se pomoću transportera ORNT1 vraća natrag u mitohondrije gdje se iskorištava za novi ciklus sinteze ureje (Barić 2005).

Do sada su opisani defekti svih enzima koji sudjeluju u sintezi ureje te predstavljaju najčešći nasljedni uzrok hiperamonijemije u novorođenčadi. Osim deficita ornitin transkarbamilaze koji se nasljeđuje X-vezano, svi ostali poremećaji nasljeđuju se autosomno recesivno (Barić 2005).



Slika 1. Ciklus sinteze ureje i alternativni metabolički putevi izlučivanja dušika. CPS-karbamil-fosfat sintetaza; OTC-ornitin transkarbamilaza; ASS-argininosukcinat sintetaza; ASL-argininosukcinat liaza; A-arginaza; NAGS-N-acetilglutamat sintetaza. Prema: Kliegman et al. (2015), str. 670.

3. PATOFIZIOLOGIJA HIPERAMONIJEMIČNE ENCEFALOPATIJE

Za sada se sigurno zna da je od biokemijskih prethodnika ureje samo amonijak toksičan za mozak. Međutim, mehanizam toksičnosti amonijaka nije u potpunosti razjašnjen. Učinci su brojni, ali smatra se da je primarni odgovor na hiperamonijemiju povećanje intrakranijalnog tlaka kao posljedica edema mozga (Barić 2005).

Čini se da su astrociti ciljno mjesto toksičnog djelovanja amonijaka u mozgu. Naime, to su jedine stanice u mozgu koje mogu detoksificirati amonijak putem sinteze glutamina (Lichter-Konecki et al. 2008). U hiperamonijemiji to uzrokuje povećano nakupljanje glutamina koji privlači vodu u astrocite (Barić 2005). Osim toga, prema provedenim animalnim studijama, zapaženo je da izloženost hiperamonijemiji dovodi do značajno smanjene ekspresije gena za tijesni spoj (*eng. gap junction*) connexin 43 (*Cx43*), aquaporin 4 *(Aqp4*) i kalijske kanale (*Kir4.1/Kir5.1*). Smanjena aktivnost tih kanala uzrokuje poremećaj u astrocitima reguliranoj homeostazi vode i kalija u mozgu, što može biti podloga za razvoj edema mozga (Lichter-Konecki et al. 2008).

Osim promjena u funkciji i morfologiji astrocita, uočena je povišena razina ekstracelularnog glutamata i prekomjerna aktivacija N-metil D-aspartat (NMDA) receptora u mozgu koja uzrokuje oštećenje neurona i smanjenje sinteze ATP-a (Rodrigo et al. 2009).

U mozgu amonijak djeluje na α-ketoglutarnu kiselinu trošeći pritom supstrate iz Krebsova ciklusa i smanjuje stvaranje energije u mozgu. To smanjuje aktivnost brojnih transportera i ionskih pumpi ovisnih o ATP-u, poput Na-K ATP-aze, što rezultira promjenom transmembranskog gradijenta iona nužnog za normalnu neuronsku aktivnost. Takav poremećaj u polarizaciji neuronskih membrana također doprinosi razvoju encefalopatije čiji nastanak i uznapredovalost ovise o odnosu nakupljanja otrovnih tvari i zaštitnik čimbenika (npr. kisika, glukoze, arginina ili ornitina), čiji manjak pojačava učinke toksičnih tvari (Gamulin et al. 2011).

Ostali toksični efekti amonijaka uključuju povećanje propusnosti krvno-moždane barijere, poremećaj metabolizma neurotransmitera serotonina, kinolinske kiseline, glutamata i acetilkolina (Barić 2005).

Osim hiperamonijemije, druga glavna posljedica defektne sinteze ureje je nedostatak arginina koji u tom slučaju postaje esencijalna aminokiselina i dovodi do poremećaja u ciklusu sinteze, razgradnje i resinteze proteina. Zbog toga je temelj svake terapije poremećaja ciklusa ureje spriječiti nakupljanje amonijaka i nadoknaditi arginin koji nedostaje (Barić 2005).

4. KLINIČKA SLIKA HIPERAMONIJEMIJE

Nasljedne metaboličke bolesti s hiperamonijemijom, ali i brojne druge, mogu se očitovati naglo nastalim po život opasnim stanjima koja se nazivaju metaboličkim krizama. One se mogu javiti već u prvim danima života pa se često krivo pomišlja da je klinička slika posljedica novorođenačke sepse, hipoksije ili intrakranijalnog krvarenja. U dojenčadi i starije djece krize se obično javljaju u okviru interkurentnih infekcija, duljeg gladovanja, pojačanog napora, operativnih zahvata ili stresa neke druge vrste, kada su djeca klinički puno lošije nego što bi se to moglo očekivati (Barić 2005). Simptomi i znakovi hiperamonijemije u pravilu su isti ili slični bez obzira na uzrok. Izuzetak je deficit enzima arginaze odnosno argininemija kod koje obično nema značajnije hiperamonijemije (Barić 2005). Klinička slika nešto se razlikuje ovisno o dobi u kojoj se simptomi počnu javljati pa možemo razlikovati hiperamonijemiju u novorođenačkoj dobi, zatim u dojenčadi i djece te u adolescenata i odraslih. Ta razlika u dobi pojavljivanja simptoma najviše ovisi o rezidualnoj aktivnosti enzima (Barić 2005).

Novorođenačka dob

Novorođenče se pri rođenju obično doima sasvim zdravo, ali unošenjem proteina prehranom počinju se javljati simptomi. Nakon početnog asimptomatskog perioda koji traje od nekoliko sati do nekoliko dana, do tada naizgled sasvim zdravo dijete počinje slabije jesti ili odbija hranu, povraća, hiperventilira (što dovodi do respiratorne alkaloze karakteristične za hiperamonijemiju jer amonijak stimulira centar za disanje u mozgu), postaje pothlađeno, pospano i hipotonično. Klinička slika često nalikuje na sepsu. Stanje se vrlo brzo pogoršava, javljaju se konvulzije i sve teži poremećaji svijesti koji u konačnici progrediraju do kome i prestanka disanja (Barić 2005).

Dojenčad i djeca

U ovoj dobi opažaju se slabo napredovanje, odbijanje hrane, povraćanje, neurološke abnormalnosti poput ataksije, agitacije, iritabilnosti, psihomotorne retardacije ili konvulzija. Također se mogu manifestirati epizodama hiperamonijemičkih kriza obično tijekom nekog banalnog respiratornog ili enteralnog infekta koje se očituju povraćanjem i promjenama stanja svijesti kao pospanost, smetenost ili agresivno ponašanje, a koje mogu progredirati sve do kome. U neke djece klinička slika podsjeća na Reyeov sindrom (Barić 2005).

Adolescenti i odrasli

Prisutni su kronični neurološki i psihijatrijski simptomi, promjene u ponašanju, epizode smetenosti, letargija, psihoza. Takve rekurentne encefalopatičke krize obično su povezane s velikim unosom proteina, katabolizmom (npr. u gladovanju), stresom ili infektom (Barić 2005).

Osim o dobi javljanja simptoma bolesti, težina kliničke slike ovisi i o koncentraciji amonijaka u krvi. Što je ona veća, to je klinička slika teža i ozbiljnija. Početni poremećaj svijesti postaje sve dublji do sloma cirkulacije i višeorganskog zatajenja. Jednako tako, početna respiratorna alkaloza, kao posljedica hiperventilacije i stimulacije centra za disanje u mozgu amonijakom, zbog sloma cirkulacije prelazi u metaboličku i/ili miješanu acidozu, što sve nepovratno vodi u najgori mogući ishod.

5. DIJAGNOZA

Osnovni kriterij je povišena razina amonijaka u plazmi iznad referentnih vrijednosti. Normalne koncentracije amonijaka kod zdravog novorođenčeta su manje od 110 μmol/L. Bolesno novorođenče (sepsa, RDS, teška hipoksija itd.) ima koncentracije obično do 180 μmol/L. Kod koncentracije veće od 200 μmol/L vrlo je suspektna metabolička bolest. Nakon novorođenačkog razdoblja normalni raspon koncentracija iznosi 50-80 μmol/L, a koncentracije veće od 100 μmol/L pobuđuju sumnju na metaboličku bolest (Barić 2005). Ono što u djeteta može upućivati na nasljednu metaboličku bolest su osobitosti u anamnezi, kliničkom statusu i laboratorijskim nalazima (Tablica 1,2,3).

Tablica 1. Osobitosti anamneze nasljednih metaboličkih bolesti
Prema: Mardešić et al. (2003), str. 133.

- Konsangvinitet roditelja
- Slični bolesnici u obitelji
- Nejasan poliletatlitet u obitelji
- Uredna trudnoća i porod, prvi simptomi nakon početka hranjenja
- Krize vezane za periode gladovanja, napora ili banalnih infekcija
- Progresivan tijek

Tablica 2. Osobitosti statusa koje upućuju na nasljedne metaboličke bolesti
Prema: Mardešić et al. (2003), str. 133.

- Loše opće stanje – vitalna ugroženost
- Gotovo svi neurološki simptomi
  - Poremećaji svijesti različite dubine
  - Zaostajanje u razvoju
  - Konvulzije
  - Hipotonija
  - Ekstrapiramidni simptomi
- Dispneja ili apneja
- Povraćanje (recidivno), proljev
- Nenapredovanje na težini
- Znakovi jetrene bolesti (žutica, hepatomegalija)
- Dismorfija, posebno kosti
- Strukturne anomalije mozga
- Dvosmisleno spolovilo
- Poliurija
- Neobičan miris
- Promjene kože i kose
- Recidivirajuće infekcije

Tablica 3. Osobitosti laboratorijskih nalaza koje upućuju na nasljedne metaboličke bolesti
Prema: Mardešić et al. (2003), str. 133.

- Promjene u ionogramu
- Niska ureja
- Hipoglikemija
- Metabolička acidoza, povećan anionski zjap
- Respiratorna alkaloza
- Anemija, leukocitopenija, trombocitopenija
- Ketonurija (organske acidemije)
- Pokazatelji jetrene bolesti
- Hiperuricemija i hipouricemija
- Hiperamonijemija
- Laktacidemija
- Hiperkolesterolemija ili hipokolesterolemija

Ako se na temelju toga posumnja na nasljednu metaboličku bolest, tada se rade specifične pretrage – tzv. selektivni skrining kako bi se otkrio uzrok metaboličkog poremećaja (Mardešić et al. 2003). Stoga, čim se u ugroženog djeteta posumnja na nasljednu metaboličku bolest, treba uzeti uzorke za sljedeće pretrage (Barić 2005) (Tablica 4):

1. *Osnovne laboratorijske pretrage*: KKS, CRP, elektroliti, AST, ALT, CK, urea, kreatinin, koagulogram, urat
2. *Osnovne metaboličke pretrage*: ABS, GUK, amonijak, laktat, ketoni (krv, urin)
3. *Specifične metaboličke pretrage*: orijentacijski testovi, aminokiseline (plazma, likvor), organske kiseline u urinu, karnitin (ukupni, slobodni, profil acilkarnitina)
4. *Za naknadne pretrage* (slobodne masne kiseline, ketonska tijela, hormoni, homocistein itd.) pohraniti uzorke plazme i urina
5. *U moribundnih*: smrznuti uzorke urina i plazme, smrznuti uzorak krvi s EDTA za analizu DNK, nanijeti kap krvi na filtar papir, učiniti biopsiju kože za kulturu fibroblasta.

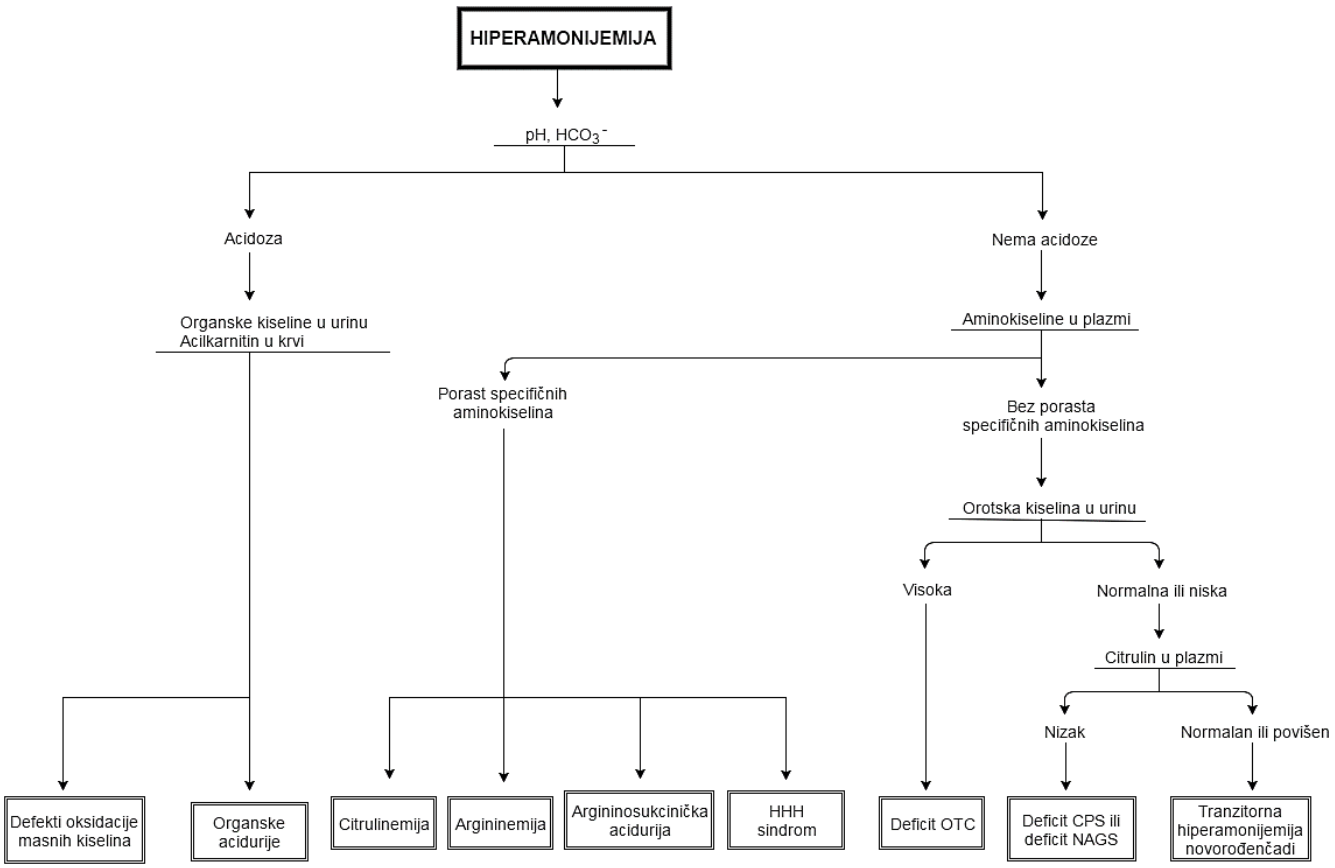
Laboratorijska dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti ima značajnih razlika u odnosu na pretrage općeg kliničkog laboratorija. Te razlike proizlaze iz činjenice da se radi o velikom broju relativno rijetkih analiza za čije je provođenje često potrebna posebna oprema, analize se rade pojedinačno, a nerijetko je potrebna i dugotrajna priprema uzorka prije provođenja analize. Prema načinu organizacije i pristupu laboratorijskoj dijagnostici u osnovi se razlikuju sustavno (novorođenački probir) i selektivno traganje za nasljednim metaboličkim bolestima. Selektivni pristup laboratorijskoj dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti podrazumijeva postavljanje kliničke sumnje od strane liječnika, zatim odgovarajuću specijalističku obradu bolesnika i slanje uzoraka u laboratorij koji se bavi takvim načinom dijagnostike. Zbog racionalnog provođenja selektivne laboratorijske dijagnostike i kasnijeg pravilnog tumačenja dobivenih nalaza, neophodno je uz odgovarajuće uzorke u laboratorij poslati pažljivo ispunjen obrazac. Takav obrazac uz osnovne podatke o bolesniku, liječniku i biološkom materijalu, sadrži anamnestičke podatke, nalaze slikovnih pretraga, nalaze iz općeg kliničkog laboratorija, osobitosti prehrane, terapije i druge značajne podatke o bolesniku. Do izdavanja konačnog nalaza moraju se kontrolirati svi koraci predanalitičke, analitičke i poslijeanalitičke faze procesa. Predanalitička faza podrazumijeva postupke od zahtjeva za pretragom do analize uzorka: pripremu bolesnika, način i vrijeme uzorkovanja te dostavu materijala do

laboratorija. Ta faza je osobito važna kod određivanja razine amonijaka jer se krv treba vaditi bez kompresije, epruveta se mora staviti u ranije pripremljenu ledenu vodu s komadićima leda i odmah otpremiti u laboratorij gdje se analiza mora izvršiti u roku od 15 minuta. U protivnom koncentracije se biti lažno povišene. Poslijeanalitička faza odnosi se na tumačenje dobivenih nalaza. Kako je većina metaboličkih testova kvantitativna (brojčane vrijednosti), njihova medicinska procjena temelji se na odstupanjima od statistički dobivenih referentnih vrijednosti. Neophodno je pridržavati se pravila u svim fazama dijagnostičke obrade u svrhu izbjegavanja pogrešaka, pravilnog tumačenja nalaza i postavljanja ispravne dijagnoze (Barić 2005).

Tablica 4. Osnovne metaboličke pretrage. *-pretrage koje se rade iz plazme; **-pretrage za koje je potrebno uzorkovati kapanjem krvi na 8%-tnu perklornu kiselinu u omjeru 1:1; bez oznake-pretrage koje se rade iz seruma. Prema: Barić (2005), str. 51.

UZORAK	OSNOVNE METABOLIČKE PRETRAGE
Serum *(bez antikoagulansa)* **Plazma*** *(heparin)* **Krv**** *(8%-tna perklorna kiselina u omjeru 1:1)*	**Glukoza** **Amonijak*** **Laktat**** **Metilketoni**** **Aminokiseline** *U određenim stanjima:* Inzulin Slobodne masne kiseline Karnitin
Urin *(slučajan uzorak urina)*	**Reduktivne tvari** **Organske kiseline** **Aminokiseline** **Metilketoni**
Krv *(na filtar papiru)*	*U određenim stanjima:* Acilkarnitini

Iznimno je važno odrediti amonijak kod svakog bolesnog djeteta kod kojeg postoji sumnja na metaboličku bolest, u svakog koji povraća i u svakog s neurološkim simptomima nejasnog uzroka jer se samo brzom i pravodobnom intervencijom mogu spriječiti teške posljedice. U svakog djeteta u kojega se na temelju osnovnih pretraga pronađe povišen amonijak, potrebno je odmah započeti s detoksikacijskim mjera te učiniti specifične metaboličke pretrage (aminokiseline kvantitativno u serumu i u urinu, organske kiseline i orotsku kiselinu u urinu, acilkarnitine u suhoj kapi krvi na filtar papiru, ukupni i slobodni karnitin u plazmi) kako bi se utvrdio točan uzrok hiperamonijemije s ciljem što ranijeg započinjanja odgovarajuće terapije (Barić 2005). Postupnik za diferencijalnu dijagnozu hiperamonijemije prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Postupnik za diferencijalnu dijagnozu kod hiperamonijemije. Prema: Kliegman et al. (2015), str. 671.

6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kao što je već spomenuto u uvodnom dijelu, uzroci hiperamonijemije mogu biti različiti, od onih nasljednih do onih stečenih, pa je i diferencijalna dijagnoza hiperamonijemije vrlo široka (Tablica 5). Njezino poznavanje vrlo je važno jer je hiperamonijemija stanje opasno za život, a otkrivanje točnog uzroka je preduvjet djelotvornog liječenja. Zato treba što prije suzbiti hiperamonijemiju i isključiti stečene uzroke. Zatim treba što hitnije, nakon rutinskih laboratorijskih pretraga, analizirati organske kiseline, aminokiseline i orotsku kiselinu u urinu, te aminokiseline u krvi i ukupni i slobodni karnitin (Mardešić et al. 2003) (Slika 2).

Tablica 5. Diferencijalna dijagnoza hiperamonijemije. Prema: Barić (2005), str. 24.

NASLJEDNI POREMEĆAJI	
Defekti enzima ciklusa ureje	Deficit N-acetilglutamat sintetaze Deficit karbamil-fosfat sintetaze Deficit ornitin transkarbamilaze Deficit argininosukcinat sintetaze (citrulinemija tip 1) Deficit argininosukcinat liaze Deficit arginaze
Defekti transporta pojedinih komponenti ciklusa ureje	Lizinurička intolerancija proteina HHH sindrom (hiperamonijemija, hiperornitinemija, homocitrulinurija) Citrulinemija tip 2
Organske acidurije	Propionska acidemija Metilmalonska acidemija Neke druge organske acidurije
Defekti beta-oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa	
Drugi nasljedni poremećaji	Deficit piruvat karboksilaze (teška forma) Deficit ornitin aminotransferaze Hiperinzulinizam-hiperamonijemija sindrom (pojačana aktivnost glutamat dehidrogenaze)
STEČENI POREMEĆAJI	
	Tranzitorna hiperamonijemija novorođenčadi (nedonoščadi) Bilo koja teška sistemna bolest Herpes simpleks – sistemna infekcija Insuficijencija jetre Infekcija ureaza pozitivnim bakterijama Otvoren ductus venosus Arantii Terapija valproatom

6.1. Poremećaji ciklusa ureje

Ciklus ureje lanac je enzimskih reakcija kojim se iz tijela eliminira višak dušika. Pri tom se amonijak, koji nastaje iz aminokiselina, pretvara u ureju koja se izlučuje urinom (Slika 1). Nedovoljna funkcija bilo kojeg od 5 enzima ciklusa ili enzima N-acetilglutamat sintetaze rezultira porastom razine amonijaka. Jedino se u nedostatku arginaze to ne mora bezuvjetno dogoditi.

Bolesti koje nastaju kao posljedica nedostatka enzima ciklusa ureje najčešći su nasljedni uzrok hiperamonijemije u djece. Pojedinačno su rijetke, ali je njihova kumulativna incidencija oko 1:8000 pa, kao grupa, spadaju u češće metaboličke bolesti (Barić 2005). Najčešća među njima je manjak ornitin transkarbamilaze, koja se ujedno i jedina nasljeđuje X – vezano. Sve ostale nasljeđuju se autosomno recesivno.

6.1.1. Deficit ornitin transkarbamilaze

Bolest je uzrokovana mutacijom OTC gena smještenog na X – kromosomu (Xp21.1) i čini oko 40% svi poremećaja ciklusa ureje (Kliegman et al. 2015). Budući da se nasljeđuje X – vezano, majke su nositeljice mutacije i prenose bolest na muško potomstvo. Kako su muškarci koji naslijede mutirani gen obligatni hemizigoti, uvijek obolijevaju te se načešće prezentiraju već u prvim satima ili danima života s teškom hiperamonijemijom. Ženski heterozigoti su u najvećem broju slučajeva asimptomatski (75%), iako mogu imati blagi oblik bolesti što se tumači nepovoljnom lajonizacijom (hipoteza Mary Lyon o različitoj aktivaciji „zdravih“ ili mutacijom promijenjenih X – kromosoma u pojedinim tkivima) (Kliegman et al. 2015). Heterozigotnost se kod ženskih članova obitelji dokazuje testom opterećenja alopurinolom ili, danas rijeđe, testom opterećenja proteinima uz mjerenje orotske kiseline u urinu (Barić 2005). Kako je identificirano više od 300 mutacija u OTC genu, klinička slika može znatno varirati ovisno o rezidualnoj aktivnosti enzima. Kod teških oblika bolesti simptomi se javljaju već u novorođenačkom razdoblju i životno su ugrožavajući, dok je za blaži oblik karakteristično epizodično javljanje hiperamonijemičkih kriza koje su najčešće provocirane velikim unosom proteina ili stanjem katabolizma, kao na primjer u infekciji. U tim napadajima isto tako može doći do razvoja hiperamonijemične encefalopatije i smrti (Kliegman et al. 2015).

U laboratorijskim nalazima može se naći povišena plazmatska koncentracija aminokiselina glutamina i alanina te snižena razina citrulina i arginina. Ono što manjak OTC enzima

razlikuje od deficita CPS ili NAGS je značajna orotska acidurija (Kliegman et al. 2015) (Tablica 6).

6.1.2. Deficit karbamil-fosfat sintetaze i N-acetilglutamat sintetaze

Manjak ova dva enzima uzrokuje slične kliničke i biokemijske nalaze (Kliegman et al. 2015). CPS katalizira prvu rekaciju ciklusa ureje, a NAGS omogućuje sintezu N-acetilglutamata koji je aktivator CPS enzima (Slika 1). Oba poremećaja nasljeđuju se autosomno recesivno. Postoji značajna varijabilnost kako u simptomatologiji tako i u dobi pojavljivanja bolesti. Kod potpunog nedostatka enzima bolest nastupa u prvim satima ili danima života sa znakovima teške hiperamonijemije. Kasni oblik prezentira se akutnim epizodama hiperamonijemije (letargija, glavobolja, kovulzije, psihoza) u do tad naizgled zdrave osobe. Često se takvo stanje zamijeni sa napadajem migrene (Kliegman et al. 2015).
Laboratorijski, kao i kod manjka OTC enzima, nalazimo povišene razine glutamina i alanina te snižene koncentracije citrulina i arginina, ali orotska kiselina nije prisutna u urinu (Kliegman et al. 2015) (Tablica 6).

6.1.3. Deficit argininosukcinat sintetaze (citrulinemija tip 1)

Citrulinemija tip 1 je nasljedna autosomno recesivna bolest uzrokovana manjkom ASS enzima koji omogućuje reakciju spajanja citrulina i aspartata u argininosukcinat (Slika 1). Ovisno o tome je li manjak enzima potpun ili djelomičan, razlikuju se dva oblika bolesti. Teški neonatalni oblik, koji je češći, pojavljuje je u prvim danima života sa simptomima i znakovima hiperamonijemije. Subakutni ili blaži oblik karakterizira zaostajanje u razvoju, učestalo povraćanje, suha i lomljiva kosa, u pravilu nakon prve godine života.
Laboratorijski nalazi slični su kao kod pacijenata sa deficitom OTC enzima, ali je plazmatska koncentracija citrulina značajno povećana (50-100 puta veća od normalne) što se vidi u Tablici 6 (Kliegman et al. 2015).

6.1.4. Deficit argininosukcinat liaze (argininosukcinička acidurija)

Riječ je o poremećaju funkcije ASL enzima koji u ciklusu sinteze ureje razgrađuje argininosukcinat na fumarat i arginin (Slika 1).
Klinička manifestacija jednaka je kao i kod deficita ASS enzima. Može biti teška neonatalna forma ili kasni blaži oblik ovisno o ostatnoj aktivnosti enzima.
Osim hiperamonijemije i povišene razine alanina, glutamina i citrulina (ne kao kod citrulinemije), za ovaj poremećaj karakterističan je značajan porast koncentracije argininosukciničke kiseline u plazmi, urinu i cerebrospinalnom likvoru (Kliegman et al. 2015) (Tablica 6).

6.1.5. Deficit arginaze (argininemija)

Argininemija je rijedak metabolički poremećaj u kojem nedostaje posljednji enzim u ciklusu sinteze ureje koji katalizira razgradnju arginina na ureju i ornitin (Slika 1).
Postoje dvije različite arginaze u ljudi. Jedna je citosolna (ARG1) eksprimirana u jetri i eritrocitima, a druga (ARG2) se nalazi u renalnim i moždanim mitohondrijima. Enzim koji nedostaje u bolesnika sa argininemijom je ARG1 (Kliegman et al. 2015).
Za razliku od ostalih poremećaja ciklusa ureje, klinička slika kod argininemije se razlikuje. Djeca su obično asimptomatska u prvim mjesecima ili godinama života, a zatim razviju progesivnu spastičku diplegiju, konvulzije, tremor i ekstrapiramidne simptome bez prisutne značajne hiperamonijemije (Barić 2005).
Laboratorijski se nalazi povišena razina arginina, dok je razina amonijaka u plazmi normalna ili blago povišena (Kliegman et al. 2015) (Tablica 6).

Tablica 6. Dijagnostičke smjernice poremećaja ciklusa ureje. ↑ povišeno, ↓ sniženo, AR-autosomno recesivno nasljeđivanje. Prema: Barić (2005), str. 22.

Poremećaj	Koncentracija aminokiselina u plazmi	Orotska acidurija	Uzorak tkiva za analizu	Nasljeđivanje
Manjak karbamilfosfat sintetaze	↑ Glutamin ↑ Alanin ↓ Citrulin ↓ Arginin	Odsutna	Jetra	AR (kromosom 2p)
Manjak ornitin transkarbamilaze	↑ Glutamin ↑ Alanin ↓ Citrulin ↓ Arginin	Uvjerljiva	Jetra	X – vezano (Xp21.1)
Manjak argininosukcinat sintetaze	↑↑ Citrulin ↓ Arginin	Prisutna	Jetra Fibroblasti	AR (kromosom 9q)
Manjak argininosukcinat liaze	↑ Citrulin ↑ Argininosukcinička kiselina ↓ Arginin	Prisutna	Eritrociti Jetra Fibroblasti	AR (kromosom 7q)
Manjak arginaze	↑ Arginin	Prisutna	Eritrociti Jetra	AR (kromosom 6q)
Manjak N-acetilglutamat sintetaze	↑ Glutamin ↑ Alanin	Odsutna	Jetra	AR (kromosom 17q)

6.2. Defekti transporta pojedinih komponenti ciklusa ureje

6.2.1. Lizinurička intolerancija proteina (LPI, dibazična aminoacidurija)

Riječ je o rijetkoj autosomno recesivnoj bolesti uzrokovanoj poremećenom reapsorpcijom dibazičnih aminokiselina, lizina, arginina i ornitina, u crijevima i bubrežnim tubulima. Malapsorpcija ovih aminokiselina rezultira povraćanjem, proljevom, malapsorpcijom drugih sastojaka hrane i nenapredovanjem. Zbog manjka arginina u jetri ne može se normalno odvijati ciklus ureje što izaziva hiperamonijemiju i poremećaje svijesti. Osim toga, djeca imaju hepatosplenomegaliju, osteoporozu i niskog su rasta (Mardešić et al. 2003). Može doći do razvoja intersticijske pneumonije i renalne insuficijencije (Barić 2005). Tipični

laboratorijski nalazi su značajna dibazična acidurija (posebno lizina), smanjena koncentracija istih aminokiselina u plazmi i hiperamonijemija (Mardešić et al. 2003).

6.2.2. HHH sindrom (hiperornitinemija, hiperamonijemija, homocitrulinurija)

HHH sindrom rijetka je bolest koja nastaje zbog manjka transportera za ornitin (ORNT1) smještenog na unutarnjoj mitohondrijskoj membrani koji omogućuje prijenos ornitina iz citosola u mitohondrij gdje se iskorištava za sintezu ureje. Budući da je raspoloživost ornitina u mitohondriju smanjena, dolazi do poremećaja u ciklusu ureje (Barić 2005).
Kliničke manifestacije sindroma uglavnom su vezane za hiperamonijemiju. Najčešće su povraćanje, intolerancija proteina, konvulzije i zaostajanje u razvoju. Ima teških neonatalnih formi s ranom smrću, a i odraslih s blagim simptomima nalik hepatitisu (Mardešić et al 2003). Dijagnoza se postavlja na temelju metaboličkog trijasa perzistentne hiperornitinemije, epizodične ili postprandijalne hiperamonijemije te povećane ekskrecije homocitrulina u mokraći.

6.3. Organske acidurije

Organske kiseline su spojevi s jednom ili više karboksilnih skupina ili kiselinh fenolnih skupina koje ne sadržavaju bazične aminoskupine. Njihova snižena ili povišena koncentracija u tjelesnim tekućinama upućuje na različite poremećaje metabolizma pa je analiza organskih kiselina pretraga koja znači prozor u metabolizam (Mardešić et al. 2003).
Organske acidurije su velika skupina bolesti koja se odlikuje vrlo šarolikom kliničkom slikom s početkom od intrauterine (očitujući se malformacijama) pa do odrasle dobi (Mardešić et al. 2003). Možemo ih podijeliti u dvije skupine. Jedna je skupina klasičnih organskih acidurija koju karakterizira jedan ili više biokemijskih poremećaja koji se tipično povezuju s metaboličkim krizama (hiperamonijemija, hipoglikemija, acidoza, hiperlaktacidemija, ketoza) i koje često ugrožavaju život bolesnika. Druga skupina su cerebralne organske acidurije u kojima metaboličkih kriza najčešće nema. Izuzetak je glutarna acidurija tipa 1 koja se očituje encefalopatičkim krizama (Barić 2005).
Klasične organske acidurije obično se očituju već u novorođenačkoj dobi. Nakon uredne trudnoće, porođaja i kraćeg razdoblja od početka hranjenja, dijete počinje odbijati hranu, povraća, razvija hipotoniju, somnolenciju koja može progredirati do kome uz poremećaje

vegetativnih funkcija. Laboratorijski se, u različitim kombinacijama i različito izražene, nalaze hiperamonijemija, metabolička acidoza, ketoza, hiperlaktacidemija i hipoglikemija. U dijela bolesnika s klasičnim organskim acidurijama simptomi se javljaju kasnije, epizodno kao nejasne krize provocirane interkurentnim infekcijama, gladovanjem ili preopterećenjem proteinima, operativnim zahvatom ili drugim stresnim situacijama. Postoji i manja skupina bolesnika u kojih se bolest manifestira kao nerazjašnjeni kronični problem (Barić 2005). U ovu skupinu ubrajaju se , uz brojne druge, propionska i metilmalonska acidemija.

6.3.1. Propionska acidemija

Propionska kiselina je intermedijarni metabolit u procesu razgradnje aminokiselina razgranatog lanca – leucina, izoleucina i valina. Normalno se karboksilira u metilmalonsku kiselinu djelovanjem mitohondrijskog enzima propionil CoA karboksilaze kojemu je potreban biotin kao kofaktor. Ukoliko postoji deficit toga enzima, razvija se propionska acidemija. U tijeku metaboličkih kriza laboratorijski se nalazi teška metabolička acidoza praćena velikim anionskim zjapom, ketoza, neutropenija, trombocitopenija i hipoglikemija. Uobičajena je umjerena do teška hiperamonijemija. Koncentracije amonijaka u pravilu koreliraju s težinom kliničke slike. Ono što propionsku aciduriju razlikuje od hiperamonijemičnih stanja uzrokovanih poremećajima ciklusa ureje jest prisutnost teške metaboličke acidoze (Kliegman et al. 2015) (Slika 2).

6.3.2. Metilmalonska acidemija

Metilmalonska kiselina nastaje iz propionske kiseline u metaboličkom putu razgradnje aminokiselina razgranatog lanca. Za njezinu razgradnju potreban je enzim metilmalonil CoA mutaza i kofaktor adenozilkobalamin, metabolit vitamina B_{12}. Ako postoji potpuni (mut^0) ili djelomični (mut^-) nedostatak aktivnosti toga enzima ili poremećaj u sintezi kobalamina, dolazi do nakupljanja metilmalonske kiseline i njezinih prekursora.
Osim povećane količine metilmalonske kiseline u tjelesnim tekućinama, laboratorijski se nalaze acidoza, ketoza, anemija, neutropenija, trombocitopenija, hiperglicinemija, hipoglikemija i hiperamonijemija. Kao i kod propionske acidemije, prisutnost acidoze isključuje poremećaje ciklusa ureje kao uzrok hiperamonijemije (Kliegman et al. 2015) (Slika 2).

6.4. Defekti beta oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa

Masne kiseline su važan izvor energije. Pohranjene su u obliku triglicerida u masnome tkivu te se otpuštaju u cirkulaciju u obliku slobodnih masnih kiselina u trenucima duljeg gladovanja kada su iscrpljene zalihe ugljikohidrata (Mardešić et al. 2003).

Oksidacija masnih kiselina i stvaranje ketonskih tijela zbiva 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 veliki broj enzima. Većina tih proteina podložna je nasljednim poremećajima (Mardešić et al. 2003).

Velik broj bolesti iz ove skupine metaboličkih poremećaja može dugo protjecati s blagim znakovima i simptomima poput mišićne slabosti, težeg podnošenja napora, hipotonije, kardiomiopatije, povremenih nejasnih pomućenja svijesti ili znakovima disfunkcije jetre. U trenutku kada tijelu zatreba dodatna energija iz masnih kiselina (dulje gladovanje, interkurentne infekcije i drugi napori), u takve djece nastupaju za život opasne krize koje se mogu očitovati kao iznenadna smrt, Reyeov sindrom, povraćanje, zatajenje jetre, prestanak disanja, naglo pomućenje svijesti sve do kome i drugi klinički znakovi hipoglikemije (Mardešić et al. 2003).

Najčešća među ovim bolestima je nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca koja se obično javlja u dobi između 3 i 24 mjeseca i često je vezana za izostavljanje noćnog obroka. Glavna laboratorijska osobina bolesti iz ove skupine je hipoglikemija nakon duljeg gladovanja. Budući da zbog enzimskih poremećaja nema mogućnosti sinteze ketonskih tijela, riječ je o neketotičnoj hipoglikemiji, što je vrlo važan detalj u diferencijalnoj dijagnostici (Mardešić et al. 2003).

6.5. Drugi nasljedni poremećaji

6.5.1. Hiperinzulinizam – hiperamonijemija sindrom

Poremećaj nastaje zbog genske mutacije koja dovodi do prekomjerne aktivnosti glutamat dehidrogenaze, enzima koji katalizira pretvorbu glutamata u 2-oksoglutarat u beta stanicama gušterače. Posljedično tome dolazi do povećanja omjera ATP/ADP što potiče sekreciju inzulina.

U bolesnika postoji hipoglikemija i umjerena hiperamonijemija (100-200 μmol/L).

Hiperamonijemija u ovome slučaju nastaje zbog manjka glutamata koji ne neophodan za sintezu N-acetilglutamata – nužne komponente ciklusa ureje (Barić 2005).

6.6. Stečeni poremećaji

6.6.1. Tranzitorna hiperamonijemija novorođenčadi (THAN)

THAN je rijedak poremećaj nepoznate etiologije koji najčešće zahvaća prematuruse, ali ne mora uvijek biti simptomatski.

Kod novorođenčadi razine amonijaka mogu sezati do 110 μmol/L, a kod nedonoščadi i do 150 μmol/L, a da pritom ne razviju simptome hiperamonijemije niti kasnije znakove neurološkog oštećenja (Kliegman et al. 2015). To može biti posljedica još uvijek otvorenog ductusa venosusa Arantii (najčešće kod nedonoščadi) jer tada krv zaobilazi jetru u kojoj se odvija ciklus siteze ureje (Barić 2005).

Teški oblici tranzitorne hiperamonijemije u pravilu zahvaćaju nedonoščad gestacijske dobi do 36 tjedana s respiratornim distres sindromom (RDS). Simptomi se karakteristično javljaju već u prvih 24-36 sati života (Stojanović et al. 2010). Koncentracija amonijaka je znatno povišena, ali nema znakova drugih metaboličkih poremećaja, primarno poremećaja ciklusa ureje. Plazmatske koncentracije aminokiselina u ciklusu ureje su normalne, osim citrulina čija koncentracija može biti umjereno povišena (Kliegman et al. 2015).

Dijagnoza THAN-a postavlja se na temelju nalaza povišenog amonijaka (> 1500 μmol/L), bez respiratorne alkaloze, aminoacidemije i aminoacidurije, odnosno tek nakon što se isključe ostali mogući uzroci hiperamonijemije (poremećaji ciklusa ureje i organske acidurije) (Stojanović et al. 2010).

Ako se uspješno provede terapija snižavanja razine amonijaka, ne dolazi do ponovne pojave hiperamonijemičnih kriza, čak ni uz normalan unos proteina (Kliegman et al. 2015).

7. TERAPIJA HIPERAMONIJEMIJE

Od najveće važnosti za uspjeh liječenja u metaboličkim krizama su što raniji početak, što veća specifičnost, koja ovisi o brzini dijagnostičkog postupka, stalna evaluacija učinka liječenja i po potrebi česta prilagođavanja terapije. Mjere liječenja koje vrijede za sve bolesnike u metaboličkim krizama su sljedeće (Barić 2005):

1. Odgovarajuća opskrba energijom
2. Detoksikacijske mjere
3. Vitamini i ostali specifični lijekovi
4. Simptomatska terapija (ravnoteža tekućine, elektrolita, acidobazna ravnoteža, antipireza, antiedematozna terapija itd.)

U akutnim hiperamonijemijama terapija mora biti poduzeta što je prije moguće kako bi se izbjegla teška oštećenja središnjeg živčanog sustava. Cilj takve terapije je sniziti koncentraciju amonijaka. To se može postići na dva načina:

1. Uklanjanjem amonijaka iz tijela medikamentno, potičući alternativne metaboličke puteve izlučivanja dušika, i metodama ekstrakorporalne detoksikacije
2. Zaustavljanjem unosa dušikovih spojeva i katabolizma proteina osiguravanjem dostatnog kalorijskog unosa i esencijalnih aminokiselina.

Postoje metabolički putevi osim ciklusa sinteze ureje koji mogu poslužiti za ekskreciju otpadnog dušika. To je osnova medikamentne terapije hiperamonijemičnih kriza. Dodavanjem benzoata (natrijevog ili kalcijevog) u reakciji s aminokiselinom glicin stvara se hipurat – spoj koji se može izlučiti urinom i koji u jednoj molekuli izlučuje po jedan atom ostatnog dušika. Dodavanjem fenilacetata (natrijevog ili kalcijevog) u reakciji s glutaminom stvara se fenilacetil-glutamin – spoj koji se izlučuje urinom i koji po jednoj molekuli odstrani po dva atoma ostatnog dušika. Umjesto fenilacetata može se dati fenilbutirat (koji in vivo oksidira u fenilacetat), čime se izbjegava vrlo neugodan miris fenilacetata. Davanjem arginina ili citrulina potiču se reakcije u ciklusu ureje (Barić 2005).
Ekstrakorporalna detoksifikacija uključuje hemodijalizu ili hemofiltraciju s kojom treba započeti što prije ako je koncentracija amonijaka veća od 350 μmol/L. Metode purifikacije krvi u djece mogu biti intermitentne (hemodijaliza, hemofiltracija) i kontinuirane. Ove posljednje ostvaruju se putem krvožilnog pristupa intravenskim kateterima (kontinuirana

venovenska hemofiltracija – CVVHF, kontinuirana venovenska hemodijaliza – CVVHD i kontinuirana venovenska hemodijafiltracija – CVVHDF) ili putem peritonejski implantiranog katetera. Klirens amonijevih iona u novorođenčadi na kontinuiranoj hemofiltraciji iznosi 5-19 ml/min/m^2, a koncentracija amonijaka ispod 200 μmol/L postiže se kroz 8-24 sata. Rezultati su bolji nego kod primjene peritonejske dijalize. Bolji klirens može se postići uključenjem CVVHDF (8-21 ml/min/m^2) te posebice s intermitentnom hemodijalizom (20-200 ml/min/m^2) kojom se koncentracija amonijaka manja od 200 μmol/L postiže za manje od 4 sata. Kako je hemodijaliza povezana s više hipotenzivnih epizoda, koje same po sebi mogu pogoršati, bolji izbor je neka od kontinuiranih metoda (Barić 2005).

7.1. Akutno liječenje

U metaboličkim krizama hiperamonijemija se suzbija trenutnim prekidom unosa proteina, davanjem dovoljnih količina glukoze, i eventualno lipida, u infuziji, forsiranom diurezom, suzbijanjem edema mozga i dodavanjem natrijevog benzoata i fenilacetata koji omogućavaju izlučivanje dušika zaobilazeći ciklus ureje (Barić 2005). U Tablicama 7 i 8 prikazana je hitna terapija za prva 2 sata i terapija održavanja kroz 24 sata.

Osnovni princip liječenja u akutnoj hiperamonijemičnoj krizi je sljedeći:

- Prekid proteinskog unosa (ali maksimalno na 24-48 sati)
- Nadoknada tekućine – 10 ml/kg 0.9% NaCl iv. u bolusu (150-200 ml/kg/dan)
- Izdašni energetski unos – 100-150 kcal/kg/dan
    - Glukoza 8-10-11 mg/kg/min (uz inzulin u hiperglikemiji)
    - Lipidi (nakon što su isključeni poremećaji razgradnje masti)
- Detoksikacija
    - Natrij-benzoat 250 mg/kg iv. kroz 90 min.
    - Natrij-fenilbutirat/fenilacetat 250 mg/kg iv. kroz 22.5 sata
    - Arginin hidroklorid 200-600 mg/kg/dan
    - Hemodijaliza (CVVHD)

Tablica 7. Hitna terapija za prva 2 sata. Prema: Barić (2005), str. 25.
Infuzija 10% glukoze 12 mL/kg kroz 2 sata s elektrolitima i inzulinom ako je potrebno *Dodaci infuziji:* Na-fenilacetat 250 mg/kg (ili Na-fenilbutirat) Na-benzoat 250 mg/kg Arginin hidroklorid 360 mg/kg Karnitin 100 mg/kg (dok se ne isključi organska acidurija)

Tablica 8. Terapija održavanja (kroz 24 sata). Prema: Barić (2005), str. 25.
Infuzija 10% glukoze s elektrolitima 100-200 mL/kg/24h (po potrebi dodati inzulin) *Dodaci infuziji:* Arginin hidroklorid 180-360 mg/kg Na-benzoat 250-500 mg/kg Na-fenilacetat/fenilbutirat 250 mg/kg Karnitin 100 mg/kg Intralipid 0.5 – 1 g/kg (može i više po potrebi)

U liječenju metaboličkih kriza posebnu pažnju treba posvetiti ravnoteži tekućine i elektrolita. Takvi bolesnici su nerijetko dehidrirani pa su zbog potrebe za rehidracijom, dostatnim kalorijskim unosom i bržom eliminacijom nakupljenih toksičnih spojeva potrebne veće količine tekućine. Unos tekućine je osobito velik odnosno brz u prvim satima liječenja. Međutim, s unosom tekućine se ne smije pretjerati, posebno u djece s edemom mozga koji je česta posljedica hiperamonijemije, te kako se ne bi narušila ravnoteža elektrolita (Barić 2005).

7.2. Trajno liječenje

Kada se postignu zadovoljavajuće razine amonijaka i kada se stanje djeteta stabilizira, daljnja terapija i dugoročno liječenje ovise o uzroku hiperamonijemije. Svim bolesnicima, neovisno o uzroku hiperamonijemije, potrebno je u određenoj mjeri ograničiti unos proteina (Tablica 9). Kod pacijenata s poremećajima ciklusa ureje primjena benzoata, fenilacetata i arginina ili citrulina je učinkovita u održavanju plazmatskih koncentracija amonijaka unutar raspona referentnih vrijednosti. Iznimka su pacijenti s argininemijom odnosno manjkom arginaze, kod kojih je primjena arginina i citrulina kontraindicirana (Kliegman et al. 2015).
Uspješnost liječenja leži i u prevenciji novih metaboličkih kriza. Osim restrikcije unosa proteina i pridržavanja terapije, u prevenciji hiperamonijemičkih kriza važno je izbjegavati katabolična stanja (infekcija, gladovanje) koja mogu povisiti razinu amonijaka. Isto tako, kod djece s poremećajima ciklusa ureje treba izbjegavati primjenu valproata u liječenju konvulzija jer povisuje razinu amonijaka i može precipitirati akutni hiperamonijemični napad (Kliegman et al. 2015).

Tablica 9. Trajno liječenje hiperamonijemije. Prema: Barić (2005), str. 25

- Održavati anaboličko stanje
- Unos kalorija 120 kcal/kg/dan (nakon dojenačke dobi potrebe su manje)
- Ograničiti unos prirodnih proteina na 0.5 – 0.7 g/kg/dan (dojenčad podnosi i više), po potrebi dodatak smjese esencijalnih aminokiselina 0.5 – 0.7 g/kg/dan
- Arginin (ili citrulin) 100-200 mg/kg/dan p.o.
- Na-fenilbutirat 250-500 mg/kg/dan p.o.
- Na-benzoat 250-400 mg/kg/dan p.o.
- Vitamini i elementi u tragovima
- Karnitin 30-50 mg/kg (ako postoji manjak)
- Laktuloza (veže amonijak u crijevima zbog kiselog pH)

8. ZAKLJUČAK

Hiperamonijemija je životno ugrožavajuće stanje koje, ako se ne prepozna i ne liječi na vrijeme, može uzrokovati ireverzibilna neurološka oštećenja ili smrt. Preduvjet uspješnog liječenja je u pravovremenoj dijagnozi. Svaki nejasni poremećaj svijesti bez obzira na spol i dob te svako cikličko i nejasno povraćanje, pogotovo ako su praćeni hiperventilacijom i respiratornom alkalozom, moraju pobuditi sumnju da se možda radi o hiperamonijemiji. Taj zaključak trebao bi se donijeti na početku dijagnostičkog postupka, a ne na kraju kad su već sve ostale mogućnosti iscrpljene, a dijete već u nepovratno lošem kliničkom stanju. Ako se pronađe visoka razina amonijaka treba odmah započeti s hitnim mjerama zbrinjavanja koje uključuju prekid unosa proteina, izdašnu nadoknadu tekućine i energije te detoksikacijske mjere. Nakon početnog osnovnog hitnog zbrinjavanja svako dijete s hiperamonijemijom najbolje je odmah uputiti u specijalizirani centar gdje postoje uvjeti za dijagnostiku i liječenje.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Mariju Ćuku, na predloženoj temi, na savjetima i smjernicama koje mi je dao te na razumijevanju i vremenu koje je mi je posvetio tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška tijekom cijelog školovanja.

Hvala mojim kolegama i prijateljima koji su mi studentske dane učinili ljepšima.

10. LITERATURA

- Barić I (2005) Nasljedne metaboličke bolesti/hitna stanja i nove spoznaje, Zagreb, Medicinska naklada

- Gamulin S, Marušić M, Kovač Z et al. (2011) Patofiziologija, Knjiga prva, Zagreb, Medicinska naklada

- Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF (2015) Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th Edition, Philadelphia USA, Elsevier. 85:636-677

- Lichter-Konecki U, Mangin JM, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, Gallo V (2008) Gene Expression Profiling of Astrocytes from Hyperammonemic Mice Reveals Altered Pathways for Water and Potassium Homeostasis In Vivo. GLIA 56:365–377

- Mardešić D et al. (2003) Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga

- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2011) Harperova ilustrirana biokemija, Zagreb, Medicinska naklada. 28:239-247

- Rodrigo R, Cauli O, Boix J, ElMlili N, Agusti A, Felipo V (2009) Role of NMDA receptors in acute liver failure and ammonia toxicity: Therapeutical implications. Neurochemistry International 55:113–118

- Stojanović VD, Doronjski AD, Barišić N, Kovačević BB, Pavlović VS (2010) A case of transient hyperammonemia in the newborn transient neonatal hyperammonemia. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 23(4): 347–350

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 13. veljače 1992. godine. Osnovnoškolsko obrazovanje završavam u OŠ Ante Kovačića u Zagrebu. Srednju školu pohađam u Gimnaziji Lucijana Vranjanina u Zagrebu, gdje s izvrsnim uspjehom maturiram 2010. godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija aktivno sudjelujem u radu studentskih sekcija. Član sam Studentske sekcije za kirugiju te Studentske pedijatrijske sekcije. Demonstrator sam na Katedri za pedijatriju KBC-a Zagreb u akademskoj godini 2015/2016.

2014. godine sudjelujem na *Dubrovnik Summer School – Emergency Medicine* u organizaciji EMSA-e (*European Medical Students Association*). Tamo polažem ILS (*Immediate Life Support*) tečaj za koji dobivam certifikat od ERC-a (*European Resucitation Council*).
Kao pasivni sudionik prisustvovala sam na *iMed Conference 6.0* održanoj u Lisabonu u listopadu 2014. godine. U studenom iste godine pasivno sudjelujem na XI. kongresu Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgije glave i vrata te V. kongresu Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju u KB Dubrava.

Služim se engleskim, španjolskim i njemačkim jezikom.