



Ivo Barić (urednik) / NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI 2012
Glavna tema: Bubrezi i acidobazna ravnoteža
PRIRUČNIK





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

Medicinska naklada, Zagreb

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez dopuštenja autora i izdavača.





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET

Katedra za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Hrvatsko društvo za humanu genetiku i Hrvatsko pedijatrijsko društvo

sastanak Sekcije za bolesti metabolizma Hrvatskog pedijatrijskog društva
i
poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije

Priručnik

Nasljedne metaboličke bolesti 2012.

Glavna tema:

Bubrezi i acidobazna ravnoteža



Voditelj tečaja i urednik priručnika
Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med.

Zagreb, 19. studenog, 2012.
Mjesto održavanja: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb





Popis predavača na tečaju “Nasljedne metaboličke bolesti 2012”:

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof. dr. sc. Danica Batinić, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Mario Ćuk, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof. dr. sc. Sunčana Kukolja Taradi

Katedra za fiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Prof. dr. sc. Danko Milošević, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Lidija Paležac, dr. med., znanstveni novak

Katedra pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek

Prim. dr. sc. Darko Richter, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

Doc. dr. sc. Dunja Rogić, dr. med., specijalist medicinske biokemije

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

Prim. dr. sc. Jasna Slaviček, dr. med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Marija Spajić, dr. med., specijalist pedijatar

Odjel za pedijatriju, Opća bolnica Karlovac



Sadržaj priručnika:

Sunčana Kukolja Taradišto bi liječnik morao znati o regulaciji acidobazne ravnoteže?

Darko Richter: Kako pravilno interpretirati nalaz acidobazne ravnoteže

Jasenska Ille: Novosti u liječenju dijabetičke ketoacidoze

Ivo Barić: Ketoacidoza drugih uzroka

Ivo Barić: Organske acidurije – dijagnostički i terapijski izazov

Jasna Slaviček: Bubrežna insuficijencija – kako održati metaboličku ravnotežu?

Danica Batinić: Tubularne acidoze

Danko Milošević: Bubrežni kamenci u djece – kada se radi o metaboličkoj bolesti?

Marija Spajić: Cistinurija – kako spriječiti posljedice kasnog prepoznavanja

Jasna Slaviček: Cistinoza – važnost ranog prepoznavanja

Mario Ćuk: Metabolička alkaloza - alkalemija

Silvija Pušeljić: Hiperuricemija – gdje zapravo počinju rizici?

Dunja Rogić: Laboratorijske pretrage uz krevet bolesnog djeteta – prednosti i dosezi

Jelena Roganović: Fabryjeva bolest – kako je otkriti na vrijeme?

Ivo Barić: Laktacidoza





Predgovor

Područje nasljednih metaboličkih bolesti zadnjih se godina razvija vrlo brzo. Otkrivaju se nove bolesti, nove dijagnostičke metode i nove mogućnosti liječenja. Budući da je samo čitajući tekstove u standardnim udžbenicima vrlo teško pratiti taj napredak željeli smo ovim priručnikom dijelom pokriti prazninu u edukaciji i informiranosti svih koji s bolesnima od nasljednih metaboličkih bolesti dolaze u dodir. S obzirom da nije bilo moguće osvrnuti se na čitavo ovo područje za ovu priliku odabrali smo kao glavnu temu bolesti bubrega i poremećaje acidobazne ravnoteže.

Ovaj priručnik nije zamišljen kao skup preporuka koje treba obavezno slijediti nego kao smjernice koje predstavljaju stavove autora pojedinih priloga i koje je korisno razmotriti u svakog bolesnika individualno, ovisno o dijagnozi, kliničkoj slici i rezultatima laboratorijskih pretraga. U tom smislu, nadam se da će priručnik biti koristan kako zdravstvenom osoblju tako i bolesnicima koji boluju od metaboličkih bolesti.

Urednik



Što bi liječnik morao znati o acidobaznoj ravnoteži?

Sunčana Kukolja Taradi

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 12, 10000 Zagreb

Uvod

Vodikovi ioni (H^+), tj. slobodni protoni otpušteni iz najmanjeg atoma, atoma vodika nazočni su u izvanstaničnoj tekućini (IST) u izuzetno maloj koncentraciji koja se normalno kreće unutar uskog raspona od 45-35 nmol/L što odgovara $pH = 7,35-7,45$. Radi usporedbe to je otprilike milijun puta manje od normalne koncentracije hidrogenkarbonata (HCO_3^-) ili čak 3,5 milijuna puta manje od koncentracije Na^+ u IST. Usprkos izrazito maloj koncentraciji H^+ imaju snažan utjecaj na kemijske procese u svom okolišu, posebice na tjelesne enzimske sustave. Stoga je održavanje pH tjelesnih tekućina unutar fiziološkog raspona ključan preduvjet za normalno odvijanje staničnih metaboličkih procesa. Koncentracija H^+ u IST, koja se zbog niskih vrijednosti izražava negativnim logaritmom (pH), jedna je od najpreciznije reguliranih varijabli u ljudskom tijelu.

U zdrave se osobe normalne varijacije plazmatske koncentracije H^+ kreću u uskom rasponu od samo ± 3 do 5 nmol/L. Međutim, u ekstremno patološkim situacijama čovjek može preživjeti smanjenje plazmatske koncentracije H^+ na vrijednost od oko 16 nmol/L ($pH = 7,8$) i povećanje koncentracije do čak 160 nmol/L ($pH = 6,8$). Dakle, čovjek u ekstremnim situacijama može preživjeti deseterostruku promjenu koncentracije H^+ iona, tj. promjenu od 1000%!

Temeljni princip ab-ravnoteže

U zdrave osobe tri mehanizma održavaju stalni pH tjelesnih tekućina: 1) kemijski puferi; 2) dišni sustav, i 3) bubrezi. **Puferi** djeluju trenutno (sekunde), ali im je kapacitet ograničen. **Dišni sustav** promjenom minutne alveolarne ventilacije mijenja parcijalni tlak ugljikova dioksida (pCO_2) kroz nekoliko minuta, ali popravljajući samo $\frac{1}{4}$ poremećaja. **Bubrezi** djeluju sporo (dani) te neto-izlučivanjem viška kiselina ili baza precizno održavaju pH u normalnom rasponu.

Acidobazni status (ab-status) je naziv nalaza plazmatskih koncentracija puferskih sastojaka i plinova u arterijskoj krvi. Ab-status zdrave osobe karakteriziraju normalne plazmatske koncentracije prikazane u Tablici 1.

Tablica 1. Nalaz normalnog acidobaznog statusa

Arterijska krv	Normalne vrijednosti
pH	7,40 (7,35-7,45)
$[H^+]$	40 nmol/L (45-35)
pCO_2	5,3 kPa (4,5-6,0)
$[CO_2]$	1,2 mmol/L (1,0-1,3)
$[HCO_3^-]$	24 mmol/L (22-26)





U tom kontekstu pojam **acidemija** znači nalaz pri kojem je pH plazme snižen ispod razine od $\text{pH} = 7,35$, a **alkalemija** nalaz povišenog pH plazme iznad normalne razine od $\text{pH} = 7,45$.

Pojam **homeostaze** u fiziologiji označava održavanje nepromijenjenih uvjeta u IST. Pojam **acido-bazne ravnoteže** (ab-ravnoteže) u ljudskom tijelu podrazumijeva homeostatske mehanizme koji koncentraciju H^+ u IST održavaju nepromijenjenom putem prilagodbe koncentracija pojedinih puferskih sastojaka. Najvažniji pojedinačni princip kojim se to ostvaruje je **zakon o djelovanju mase**. On se odnosi na održavanje **dinamičke ravnoteže**, što u ovom slučaju znači da neto-unos/nastajanje kiselina/baza mora biti jednako njihovom konačnom neto-izdavanju iz tijela. Taj se proces može opisati trima susljednim fazama: 1) **proizvodnjom** kiselina/baza normalnim metaboličkim procesima u tjelesnim stanicama; 2) njihovim **prijenosom** krvlju, i konačno 3) njihovim **izdavanjem** iz tijela plućima i bubrezima.

Normalnim metabolizmom u ljudskom tijelu svakodnevno nastaje velika količina kiselina. Zdrava odrasla osoba koja je umjereno fizički aktivna dnevno proizvede metabolizmom ugljikohidrata i masti oko 15 000 mmol CO_2 koji u spoju s vodom stvori oko 15 000 mmol ugljične kiseline (H_2CO_3). Za usporedbu, po ukupnoj količini H^+ to odgovara 1,5 L koncentrirane HCl! No usprkos toga, moćni homeostatski mehanizmi održavaju pH tjelesnih tekućina na alkaličnoj razini od $\text{pH} = 7,4$. Budući da se CO_2 (H_2CO_3) odstranjuje plućima ta se kiselina zove **respiracijska** ili **hlapljiva kiselina**. Usto, dnevnim metabolizmom pri uobičajenoj mješovitoj prehrani nastaje još i oko 50-100 mmol H^+ iz drugih kiselina koje se ne mogu izdahnuti plućima, pa se nazivaju **nerespiracijske**, **nehlapljive** ili **metaboličke kiseline**. One nastaju normalnim metabolizmom bjelančevina (npr. H_2SO_4 , HCl) i fosfolipida (npr. H_3PO_4) koji uglavnom potječu iz mesa, a izlučuju se iz tijela složenim staničnim procesima u bubrezima. Iako je od manje kliničke važnosti, ipak treba reći da normalnim metabolizmom nekih vrsta hrane (npr. voća i povrća) u tijelu nastaju i manje količine alkalija koje se neutraliziraju proizvedenim kiselinama. Uz navedenu normalnu fiziološku proizvodnju kiselina u tijelu postoje i brojna klinička stanja u kojima dolazi do patološke proizvodnje kiselina, no detaljni opis tih mehanizama izlazi izvan okvira ovog izlaganja.

Nakon što su kiseline nastale u tijelu, višak se H^+ doprema tjelesnim tekućinama do fizioloških mjesta izlaska iz tijela, a to su pluća i bubrezi. Kada u tjelesnim tekućinama ne bi bilo pufera brzo bi nastupilo drastično zakiseljenje nespojivo sa životom. Međutim, u tjelesnim tekućinama postoje **pufferi**. To su kemijski spojevi sastavljeni iz slabe kiseline (donor H^+) i njezine konjugirane baze ili slabe baze (akceptor H^+) i njezine konjugirane kiseline, pa vezanjem ili otpuštanjem H^+ sprječavaju veća kolebanja pH.

Vodikovi ioni iz nehlapljivih kiselina prenose se krvlju do bubrega u kombinaciji s puferima tjelesnih tekućina od kojih je kvantitativno najvažniji **hidrogenkarbonatni puferski sustav** koji se sastoji od triju komponenata u međusobno dinamičkoj ravnoteži:

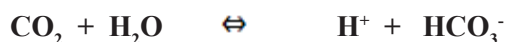
karboanhidraza





Istinski puferski par su ugljična kiselina i hidrogenkarbonatni ion. No, u nazočnosti enzima **karboanhidraze** ugljična kiselina brzo spontano disocira na ugljikov dioksid i vodu, pa je u tjelesnim tekućinama nazočna u ekstremno malim koncentracijama. Zato u fiziologiji i medicini puferskim parom smatramo $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$ te hidrogenkarbonatni sustav pojednostavljeno prikazujemo ovako:

karboanhidraza



Uz hidrogenkarbonatni puferski sustav u izvanstaničnoj tekućini važni su i fosfatni pufer i albumini, a unutarstaničnoj tekućini organski fosfati, bjelančevinski puferi od kojih je kvantitativno najvažniji **hemoglobinski pufer** koji puferira H^+ ione iz respiracijske kiseline. Naime, sva se količina proizvedene respiracijske kiseline (15 000 mmol/dan) prenosi od stanica do pluća putem krvi što je izuzetno veliko opterećenje vodikovim ionima. Zahvaljujući hemoglobinskom puferu u eritrocitima velika se većina (12 000 mmol) H^+ prenese krvlju **izohidrički**, tj. bez ikakve promjene pH krvi! Taj fenomen nastaje zato što je oksihemoglobin jača kiselina (slabiji pufer) od deoksihemoglobina. Preostalih 3 000 mmol H^+ puferiraju uglavnom plazmatske bjelančevine, pa venska krvi postaje neznatno kiseliја od arterijske (pad pH od 7,40 na 7,35).

Za konačno održavanje dinamičke ravnoteže odgovorni su regulacijski mehanizmi dišnog i bubrežnog sustava koji principom negativne povratne sprege, prema zakonu o djelovanju masa, izdavanje H^+ iz tijela prilagođavaju njihovoj metaboličkoj proizvodnji u tijelu. Radi se o kompliciranim i kompleksnim mehanizmima regulacije dišnog i bubrežnog sustava čiji detaljni opis izlazi izvan okvira ovog teksta. No, glavne karakteristike sažete su u Tablici 2.

Tablica 2. Izlučivanje H^+ iz tijela

Mjesto		Mehanizam
Pluća		izdisanje CO_2 (regulacija minutne alveolarne ventilacije)
Bubrezi	proksimalni kanalčić	bubrežna reapsorpcija HCO_3^-
	distalni kanalčić i sabirna cijev	izlučivanje H^+ kao titrabilne kiseline
		izlučivanje NH_4^+

Uloga ab-ravnoteže u zdravog čovjeka

Kao što je već u uvodnom dijelu rečeno, održavanje pH tjelesnih tekućina unutar normalnog raspona od presudne je važnosti za normalne tjelesne funkcije, posebice za normalnu aktivnost





tjelesnih enzimskih sustava. Promjena pH izvan fiziološkog raspona uzrokovat će inaktivaciju ili čak i denaturaciju bjelančevina. Poremećaji ab-ravnoteže sekundarno dovode do poremećaja koncentracije elektrolita i imaju brojne kliničke posljedice.

U stanju **acidemije** H^+ ulaze u stanice gdje ih puferiraju unutarstanični puferi. No, zbog očuvanja elektroneutralnosti u zamjenu za njih iz stanica izlaze K^+ što rezultira **hiperkalijemijom**. Povećana koncentracija K^+ u IST uzrokuje djelomičnu **depolarizaciju** staničnih membrana što se u živcima i mišićima manifestira njihovom **smanjenom podražljivošću** a klinički se može ispoljiti nizom patoloških promjena kao što su smanjenje žilnog tonusa s posljedičnim padom arterijskog tlaka i tendencijom kolapsu, slabljenje srčanog rada s povećanom sklonošću aritmijama, slabost skeletnih mišića s posljedičnim slabljenjem disanja te inhibicija središnjeg živčanog sustava što združeno može uzrokovati komu i smrt.

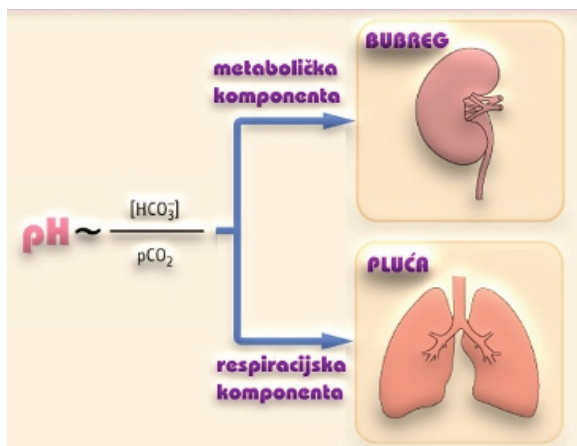
Kliničke manifestacije teške **alkalemije** ponajviše su posljedica poremećaja plazmatske koncentracije Ca^{++} . Naime, plazmatske bjelančevine puferiraju smanjenu koncentraciju H^+ u IST (povišeni pH plazme) tako što otpuštaju H^+ te im raste broj negativnih naboja. Zbog toga se na plazmatske bjelančevine veže dodatna količina slobodnih Ca^{++} te se razvija **hipokalcijemija** s posljedičnim povećanjem membranske podražljivosti (**tetanija**), a koja se klinički ispoljava grčevima, sklonošću epilepsiji, te konačno delirijem koji vodi u smrt.

Pojam “kompenzacije”

Ab-poremećaji nastaju kada homeostatski mehanizmi ne mogu održati pH tjelesnih tekućina unutar normalnog raspona. **Acidoza** je ab-poremećaj u kojem, u odnosu na normalne vrijednosti, postoji **manjak puferske baze** (metabolička acidoza) ili **višak puferske kiseline** (respiracijska acidoza). **Alkaloz** je ab-poremećaj u kojem, u odnosu na normalne vrijednosti, postoji **višak puferske baze** (metabolička alkaloz) ili **manjak puferske kiseline** (respiracijska alkaloz). Dakle, poremećaji ab-ravnoteže se dijele na **respiracijske** i **metaboličke** ovisno o tome koja je komponenta puferskog para **primarno** promijenjena. Poremećaji koji primarno mijenjaju razinu puferske kiseline (CO_2) su respiracijski, a oni koji primarno mijenjaju koncentraciju puferske baze (HCO_3^-) su metabolički. **Kompenzacija** ab-poremećaja je **sekundarna** promjena ab-ravnoteže kojom se ublažuje ili poništava učinak primarnog ab-poremećaja na pH tjelesnih tekućina.

Dva su glavna kompenzacijska mehanizma: 1. prilagodba plazmatskog pCO_2 promjenom minutne alveolarne ventilacije, i 2) prilagodba izlučivanja kiselina bubrezima. Nastupi li ab-poremećaj, kompenzacijske reakcije vraćaju pH tjelesnih tekućina prema **približno** normalnim vrijednostima tako što mijenjaju onu pufersku komponentu koja nije bila primarno promijenjena tj. onu koja nije uzrokovala poremećaj. U tom smislu, respiracijski sustav kompenzira metaboličke poremećaje tako što povećava ili smanjuje izdavanje CO_2 , a bubrezi kompenziraju respiracijske ab-poremećaje prilagođavajući izlučivanje H^+ i HCO_3^- mokraćom, kao što to pojednostavljeno prikazuje Slika 1.





Slika 1. Pojednostavljeni prikaz Henderson-Hasselbalchove jednadžbe

Smisao kompenzacijskog odgovora je u održanju **omjera** koncentracija baza i kiselina ($[\text{HCO}_3^-]$ / $[\text{CO}_2]$) u odnosu **20:1**. Naime, i ostali puferi mijenjaju omjer svojih sastojaka u istom smjeru jer puferiraju jedan drugoga (izohidrički princip). Prema **Henderson-Hasselbalchovoj jednadžbi**, važno je uočiti da omjer baza i kiselina normalno iznosi **20:1**. Taj omjer osigurava $\text{pH} = 7,40$, neovisno o apsolutnim koncentracijama puferskog para što kvantitativno izgleda ovako:

$$\begin{aligned}\text{pH} (7,4) &= 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-] (24 \text{ mmol/L}) / [\text{CO}_2] (1,2 \text{ mmol/L}) \\ \text{pH} (7,4) &= 6,1 + \log 20 \\ \text{pH} (7,4) &= 6,1 + 1,3\end{aligned}$$

Zato kompenzacijski odgovor uvijek mijenja drugu komponentu hidrogenkarbonatnog pufera “u istom smjeru” kao što je bio primarni poremećaj tako im se omjer što manje mijenja (Tabl. 3.)

Tablica 3. “Istosmjernost” primarnog poremećaja i kompenzacijskog odgovora.

Uzrok (primarni poremećaj)	Kompenzacijski (sekundarni) odgovor
↓ $[\text{HCO}_3^-]$ (metabolička acidoza)	↓ pCO_2 (hiperventilacija - respiracijska kompenzacija)
↑ $[\text{HCO}_3^-]$ (metabolička alkaloz)	↑ pCO_2 (hipoventilacija - respiracijska kompenzacija)
↑ pCO_2 (respiracijska acidoza)	↑ $[\text{HCO}_3^-]$ (sinteza HCO_3^- - bubrežna kompenzacija)
↓ pCO_2 (respiracijska alkaloz)	↓ $[\text{HCO}_3^-]$ (izlučivanje HCO_3^- - bubrežna kompenzacija)

Kompenzacijski mehanizmi nisu savršeni i ne mogu vratiti pH tjelesnih tekućina na idealnih $\text{pH} = 7,4$ niti se može ostvariti prebačaj u suprotnom smjeru. U najboljem slučaju pH će se popraviti do graničnih vrijednosti normale. Normalni ab-status se može postići samo ispravljanjem primarnog (uzročnog) poremećaja.



Interakcije ab-poremećaja i homeostaze K^+

Otprilike 98% tjelesnog K^+ nalazi se unutar stanica gdje, držeći ravnotežu staničnim anionima (poglavito bjelančevinskim anionima), održava elektroneutralnost stanične tekućine. Velika unutarstanična koncentracija K^+ važna je za održavanje staničnog volumena, unutarstaničnog pH, za kontrolu aktivnosti staničnih enzima, stvaranje DNA, sintezu bjelančevina te stanični rast. Iako se samo 2% ukupnog tjelesnog K^+ nalazi u IST, promjena njegove koncentracije u tom odjeljku je kritična jer transmembranski omjer njegove koncentracije određuje membranski potencijal mirovanja. Promjena membranskog potencijala može imati dramatične posljedice na stanične funkcije kao što je već prije opisano. Zato homeostatski mehanizmi regulacije K^+ precizno održavaju njegovu koncentraciju u IST na oko 4,2 mmol/L ne dozvoljavajući promjenu veću od $\pm 0,3$ mmol/L.

Poremećaji plazmatskog pH mogu značajno promijeniti plazmatsku koncentraciju K^+ , a vrijedi i obratno da promjena plazmatske koncentracije K^+ može imati bitne učinke na pH plazme. Radi se o izrazito složenim staničnim procesima čiji detaljni opis prelazi okvir ovoga teksta. No, pojednostavljeno se interakcija između acidemije/alkalemije i plazmatske koncentracije K^+ može sažeti ovako.

Acidemija uzrokuje **hiperkalijemiju**. Naime, pri acidemiji H^+ ulaze iz IST u stanice, a u zamjenu za njih iz stanica (prema principu elektroneutralnosti) izlaze K^+ u IST, pa se razvija hiperkalijemija. Vrijedi i obratno, **alkalemija** uzrokuje **hipokalijemiju**. Tada stanični H^+ izlaze u IST, a u zamjenu za njih K^+ ulaze u stanicu pa se njihova koncentracija u IST smanjuje. Postoji i obrnuti međuodnos pri kojem **hipokalijemija** za posljedicu ima **alkalemiju**, a hiperkalijemija acidozu. Pri hipokalijemiji K^+ izlazi iz stanica u IST, a u zamjenu za njega (prema principu elektroneutralnosti), iz IST u stanicu ulaze H^+ . To uzrokuje relativnu staničnu acidozu s posljedičnom izvanstaničnom alkalemijom. Uz opisane stanične učinke i bubrežni procesi dodatno pridonose razvoju alkalemije pri stanju hipokalijemije. Naime, povećana unutarstanična kiselost potiče u proksimalnim kanalićima sekreciju H^+ u tubularnu tekućinu, pa se posljedično tome poveća i reapsorpcija HCO_3^- što dodatno pridonosi razvoju alkalemije.

Literatura:

1. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Updated ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12. izd. Medicinska naklada, Zagreb; 2012.
3. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th Edn, McGraw-Hill, New York, NY 2001.





KAKO PRAVILNO TUMAČITI NALAZ ACIDOBAZNE RAVNOTEŽE

Darko Richter

Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

UVOD

Stanice ljudskog organizma uronjene su u intersticijski dio izvanstanične tekućine i istodobno su oplakivane intravaskularnom tekućinom koju čini vodeni dio plazme. Koncentracije otopljenih tvari u kratkom se vremenu izjednačavaju između jednog (intersticijskog) i drugog (intravaskularnog) izvanstaničnog prostora. Stoga pH krvi odražava pH izvanstanične tekućine. Unutarstanični pH (7,00) kiseli je od izvanstanične tekućine (7,35-7,45).

FIZIOLOGIJA I MALO KEMIJE

Relativni udio izvanstanične vode u ukupnoj tjelesnoj težini novorođenčeta iznosi 45%, a u odrasloga 20%. U dojenčeta i maloga djeteta taj udio iznosi oko 30-35%. Metabolizmom se normalno stvara znatan višak kiselina: dnevno nastaju goleme količine CO_2 od oko 15-20000 mmol i oko 1-1,5 mmol/kg H^+ -iona (oko 40-100 mmol dnevno) od organskih (piruvata, laktata, acetoacetata, hidroksibutirata) i drugih kiselina (fosforne i sumporne kiseline). Istodobno se stvara oko 60 mmol bikarbonata (HCO_3^-). U održavanju homeostaze tjelesnog pH najvažniju ulogu odrađuju pluća kojima se odaje sva količina dnevno nastalog CO_2 . H^+ -ioni koji nastaju od organskih kiselina dnevnog metabolizma, izlučuju se bubrežima, a u njima se istodobno štedi HCO_3^- .

Fiziološka koncentracija vodikovih iona u izvanstaničnoj tekućini jest 0,000.000.040 mol/L ili 40 nmol/L. pH je negativni logaritam baze 10 koncentracije vodikovih iona izražene u mol/L i iznosi 7,40¹. Normalne varijacije kreću se od 7,35-7,45 i odgovaraju koncentraciji vodikovih iona od 45 do 35 nmol/L. Normalna koncentracija HCO_3^- iznosi 24 mmol/L (21-27). Odmah je uočljivo da koncentracija bikarbonata nadmašuje koncentraciju vodikovih iona za red veličine 10^6 (milijun puta više). Bikarbonatni pufer čini oko polovice ukupnog puferskog kapaciteta krvi, dok drugu polovicu čine većim dijelom hemoglobin i albumin. Za razliku od potonjih, koji su zatvoreni puferski sustav, bikarbonati predstavljaju otvoreni puferski sustav preko kojega se višak ili manjak molekula o kojima ovisi pH regulira disanjem i bubrežom.

¹ Logaritam nije ništa drugo već potencija na koju se digne baza 10 i dobije aritmetički pisani broj ($10^{-7,4} = 1 / 10^{7,4} \approx 1/25.000.000 = 0,000.000.040 \text{ mol/L} = 40 \text{ nmol/L}$).





Bikarbonati, CO_2 i H^+ -ioni u čvrstom su fizikalno-kemijskom odnosu, koji vrijedi u cijeloj izvanstaničnoj tekućini:

$[\text{H}^+] + [\text{HCO}_3^-] = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. Kada se koncentracija H^+ -iona izluči na lijevoj strani, dobiva se Hendersonova jednadžba:

$$[\text{H}^+] \text{ u nmol/L} = 24 \text{ (konstanta)} \times \text{pCO}_2 \text{ u mm Hg} / [\text{HCO}_3^-] \text{ u mmol/L}.$$

U fiziološkim su uvjetima brojčani su odnosi sljedeći: $40 = 24 \times 40/24$. To znači da je pri pH 7,40 koncentracija H^+ -iona 40 nmol/L, a koncentracija HCO_3^- 24 mmol/L, uz pCO_2 40 mmHg (5,3 kPa; pretvorba mmHg u kPa: mmHg/7,5)). Kod svake promjene $[\text{H}^+]$ pokreću se kompenzacijski mehanizmi povećanja ili smanjenja pCO_2 (minutni volumen disanja) i $[\text{HCO}_3^-]$ (bubreg) kako bi se koncentracija H^+ -iona zadržala u rasponu od 35-45 nmol/L (odgovara vrijednosti pH 7,45 do 7,35). Učinci promjena u ventilaciji pluća odražavaju se vrlo brzo na pCO_2 , dok se kompenzacijski učinci bubrega (bilo štednja H^+ -iona ili HCO_3^- , bilo izlučivanje H^+ -iona) ostvaruju tijekom dužeg vremena: 24-48 h.

MJERENJE PARAMETARA ACIDOBAZNE RAVNOTEŽE

Današnji automatizirani uređaji za mjerenje acidobaznog ravnovjesja u pravilu „izbacuju“ 10-ak ili više različitih parametara od kojih je potrebno izabrati one bitne, koji će omogućiti ispravno tumačenje i terapijsko opredjeljenje. Ostali su nekakvi računski derivati osnovnih izmjerenih varijabli ili korekcije za standardne uvjete, što, u pravilu, ne pomaže u praktičnom tumačenju nalaza.

Uređaji imaju tri posebne elektrode za mjerenje pH, pCO_2 , pO_2 . Kod većine uređaja za rutinski rad ne postoji posebna elektroda koja mjeri $[\text{HCO}_3^-]$, već se koncentracija bikarbonata dobiva računski iz prva dva parametra pomoću Hendersonove jednadžbe.

PLINSKI DIO ACIDOBAZNOG NALAZA

SI notacija izražava parcijalne tlakove plinova u kilo-Pascalima (kPa), a pretvorba iz mm Hg u kPa jednostavna je: mm Hg : 7,5 = kPa. pCO_2 u arterijskoj krvi normalno iznosi 5,3 kPa (40 mm Hg), a u venskoj 6,0 kPa (45 mm Hg). Kisik u arterijskoj krvi normalno ima parcijalni tlak od 13,3 kPa (100 mm Hg), pri čemu je SaO_2 tek 97% (a ne 100%), i to zbog venske primjese bronhalnog optoka koji se ulijeva izravno u lijevi atrij. U samim plućnim venama SaO_2 iznosi 100%. U perifernim venama pO_2 varira zavisno o ekstrakciji kisika u pojedinim perifernim tkivima, ali u miješanom venskom uzorku, u desnom atriju, iznosi 5,33 kPa (40 mmHg) uz SaO_2 75%. Sniženi pO_2 u miješanom venskom uzorku ukazuje na pojačanu ekstrakciju kisika u perifernim tkivima i općenitu tkivnu hipoperfuziju. Uz to se obično vidi i porast laktata kao odraz anaerobnog metabolizma u uvjetima hipoksije tkiva. U tijelu nema pričuva otopljenog kisika, kao što je slučaj s CO_2 , te se pO_2 mijenja u roku od nekoliko sekundi nakon promjene parcijalnog tlaka kisika u alveolama. Stoga, npr., kod akutnog nedostatka kisika, pO_2 odmah pada, ali se pCO_2 ne mijenja





tako brzo. U slučaju apneje, tj. potpunog prestanka alveolarne ventilacije, prosječni porast je oko 3 mmHg/min (0,4 kPa/min). Hipoksemija i hiperkapnija obilježavaju globalnu dišnu insuficijenciju, dok samo hipoksemija uz još održani $p\text{CO}_2$ označuje parcijalno dišno zatajenje.

TUMAČENJE ACIDOBAZNOG NALAZA

Promjene $\text{pH} < 7,35$ zovemo acidozom, a porast $\text{pH} > 7,45$ alkalozom. Obje mogu biti uvjetovane metabolički i respiracijski. U oba slučaja drugi od dva mehanizma nastoji ispraviti pH , pa tako nakon nekog vremena možemo imati stanje kompenzirane acidoze ili kompenzirane alkaloze. Metabolička acidoza ili alkalozu kompenzira se respiracijski, a respiracijska – metabolički. Valja istaknuti sljedeće: **kada se radi o potpuno kompenziranom (normalnom) pH , iz samog nalaza acidobaznog ravnovjesja nije niti na koji način moguće odgonetnuti što je primarni poremećaj**: metabolički ili respiracijski. To je moguće tek stavljanjem nalaza u klinički kontekst bolesnika, ili uz pomoć dodatnih nalaza (npr. anionski zjap, laktati, ketonska tijela, itd.). Vidjeti Tablicu.

Tablica. Kretanje parametara acidobazne ravnoteže u acidozi i alkalozu

Poremećaj		pH	$p\text{CO}_2$	HCO_3^-	B.E.
acidoza	metabolička	↓	↓	↓	↓
	respiracijska	↓	↑	↑	↑
alkaloza	metabolička	↑	↑	↑	↑
	respiracijska	↑	↓	↓	↓
potpuno kompenzirani poremećaj (u oba slučaja na desno: nemoguće utvrditi da li je acidoza ili alkalozu, i da li je primarno metabolički, ili respiracijski)		norm	↓	↓	↓
		norm	↑	↑	↑

Praktičke definicije acidoze i alkaloze:

Metabolička acidoza: stanje sniženog pH sa sniženom koncentracijom HCO_3^- , dok $p\text{CO}_2$ kompenzacijski pada (reakcija je brza – nekoliko minuta za mjerljivu primjenu).

Metabolička alkalozu: stanje povišenog pH s primarno povišenim HCO_3^- , dok $p\text{CO}_2$ kompenzacijski raste.

Respiracijska acidoza: stanje sniženog pH s primarnim porast $p\text{CO}_2$, dok HCO_3^- kom-





penzacijski raste (treba mu 24-48 h).

*Respiracijska alkaloz*a: stanje povišenog pH s primarnim sniženjem $p\text{CO}_2$, dok HCO_3^- kompenzacijski pada.

Acidoza izvanstanične tekućine smanjuje gradijent H^+ -iona preko stanične membrane pa se stanice zakiseljavaju što djeluje najviše na stanice mozga i miokarda: dolazi do poremećaja svijesti u pravcu smanjenja budnosti, katkada i konvulzija, a miokard je slabije kontraktilnosti, ali veće podražljivosti (ventrikularne aritmije). Acidoza smanjuje kontraktilni odgovor miokarda za adrenergičke. Kronična acidoza razvodi znatnom osteoporozi.

Alkaloza smanjuje koncentraciju ioniziranog kalcija i može dovesti do osjećaja trnjenja, mišićne slabosti, pozitivnog Chvostekovog i Trousseauovog znaka, tetanije i konvulzija. Respiracijska alkaloz, zbog hipokapnije i vazokonstrikcije moždanih arterija, dodatno može uzrokovati letargiju, nesvjesticu i konvulzije.

Metabolička acidoza posljedica je patološkog nakupljanja $[\text{H}^+]$ (češće) ili gubljenja $[\text{HCO}_3^-]$ (rjeđe) iz izvanstaničnog prostora. Jedna od druge mogu se razlikovati po anionskom zjapu: povećan je kod nakupljanja $[\text{H}^+]$, a normalan kod gubljenja $[\text{HCO}_3^-]$ ². No, i osnovni patološki proces upućuje o kojem bi se mehanizmu moglo raditi. Nalazimo smanjene $[\text{HCO}_3^-]$ i negativni višak baza (B.E.), bez obzira na to da li je riječ o mehanizmu nakupljanja kiseline ili gubljenja lužine. Metabolička acidoza može biti djelomice ili potpuno respiracijski kompenzirana, pa u tom slučaju nalazimo sniženi $p\text{CO}_2$.

Glavni patološki procesi koji dovode do metaboličke acidoze s nakupljanjem $[\text{H}^+]$ su: ketoacidoza od gladovanja stanica (nakupljanje hidroksibutirata), laktacidoza zbog hipoksije stanica (nakupljanje laktata) – što se obično vidi u perifernoj hipoperfuziji (šoku) ili kod cijanotičnih srčanih grešaka, nakupljanje kiseline u bubrežnom zatajenju, nakupljanje organskih kiselina kod grešaka intermedijarnog metabolizma i intoksikacije uslijed kojih se stvaraju kiseline (salicilati, mravlja kiselina – metanol, glikolna kiselina – etilenglikol). Uzroci gubljenja $[\text{HCO}_3^-]$ su proljevna acidoza ili povraćanje ili drugačije gubljenje alkalnog crijevnog soka (fistula, drenaža), proksimalna i distalna renalna tubularna acidoza i infuzija veće količine NaCl.

Metabolička alkaloza. Ona je posljedica ili gubljenja vodikovih iona, ili, rjeđe, predoziranja bikarbonatima. U kliničkoj pedijatrijskoj praksi klasični primjer metaboličke alkaloze predstavlja pilorostenoz. Zbog upornog povraćanja želučane kiseline (HCl) bubrezi štede H^+ -ione, tako da u zamjenu za njih izlučuju K^+ . Tako nastaje hipokalijemijska metabolička alkaloz. Drugi primjer, manje „klasičan“, ali zato znatno češći, jest terapija diureticima Henlejeve petlje (furosemid). Tom farmakološkom intervencijom naplavljuje se velika količina K^+ u distalne tubule, i

² Anionska razlika normalno je prisutna između zbroja glavnog kationa (Na^+) i glavnih aniona (Cl^- i HCO_3^-) u perifernoj krvi. Anionski zjap = $[\text{Na}^+] - \{[\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]\}$; normalno 3-11 mmol/L. Vrijednost >11 mmol/L (po nekim izvorima: >15 mmol/L) ukazuje na metaboličku acidozu zbog pojačanog stvaranja kiseline, dok normalna vrijednost ukazuje na metaboličku acidozu zbog gubitka bikarbonata.





tu se K^+ efektivno gubi. Međutim, kada konačno nastane kalipenija, aktivira se mehanizam resorpcije K^+ u zamjenu za H^+ -ione i dostalnim tubulima. Tako se štedi kalij, ali se niti kalipenija, niti alkalozna do kraja ne kompenziraju, a urin je kiseo (paradokсна acidurija). Respiracijska kompenzacija smanjenjem minutne ventilacije pluća ograničenog je učinka, jer hipoksični podražaj sprječava još štetniju posljedicu kompenzacije – hipoksemiju. Spas je u nadomještanju kalija, reviziji diuretske terapije i dodavanju diuretika koji štede kalij (spironolakton).

Respiracijska acidoza. Ona je posljedica hipoventilacije svih mogućih uzroka: deformacije grudnog koša (prirodne, ortopedske, reumatske), slabosti dišne muskulature (mišićna distrofija, polineruopatija), smanjenje prohodnosti dišnih puteva (astma, strano tijelo brohna), smanjenje alveolarne površine (atelektaza, pneumonija). U nativnom stanju nikada se na javlja bez istovremene hipoksemije. Naime, difuzijski kapacitet CO_2 je oko 20 puta veći od difuzijskog kapaciteta O_2 te svaka hipoventilacija najprije pogodi izmjenu O_2 (parcijalno dišno zatajenje), a napredovanje i CO_2 (globalno dišno zatajenje). Kada dođe do tzv. „križanja“ pO_2 i pCO_2 , tj. kada pO_2 padne ispod 9 kPa, a pCO_2 poraste iznad 9 kPa, to je znak za uzbunu. Dijete obično počne dobivati kisik na masku, pa se u takvom stanju hipoksemija ispravi, a hiperkapnija ostaje. Akutna respiracijska acidoza nastaje razmjerno brzo, a bubrežima treba najmanje 24-48 da uspostave kompenzatorno izlučivanje H^+ -iona i resorpciju HCO_3^- . To rezultira porastom HCO_3^- u acidobaznom nalazu. Zato nema puno smisla ispravljati respiracijsku acidozu dodavanjem $NaHCO_3$. Valja energično liječiti osnovni poremećaj, a kadikad nema izlaza do priključiti dijete na stroj za disanje.

Respiracijska alkalozna. Rijetko se susreće kao klinički problem u djece. Najpoznatija joj posljedica može biti hipokalcemička tetanija, obično u prethodno već predisponiranog djeteta s floridnim rahitisom (uključujući i pubertetski rahitis). Osim psihogene hiperventilacije, uzrokom joj mogu biti i enfecalitis, hiperamonijemija i trovanje salicilatima. Može se vidjeti i kod nagle korekcije metaboličke acidoze, kada unatoč normaliziranom pH i normaliziranim bikarbonatima, hiperventilacija još neko vrijeme traje. Suzbija se liječenjem osnovne bolesti, a bolesniku s rahitisom može se dati kalcija za sprječavanje tetanije.

LITERATURA:

1. Despoupoulos A, Silbernagel S. *Color atlas of physiology*, 2nd edition. New York: Thieme-Stratton, 1984.
2. Doyle DJ. *Acid-base clinical physiology*. <http://www.acidbasedisorders.com/>
3. Grogono AW. *Acid-base tutorial*. <http://www.acid-base.com/index.php>
4. Mardešić D. *Poremaćaji prometa vode, elektrolita minerala i poremećaji acidobazne ravnoteže*. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, 2003: str. 193-230.





Novosti u liječenju dijabetičke ketoacidoze

Anita Špehar Uroić, Jasenka Ille

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Zavod za endokrinologiju i dijabetes

Referentni centar za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Dijabetička ketoacidoza (DKA) metabolički je poremećaj koji je karakteriziran hiperglikemijom, acidozom i ketonurijom. Posljedica je apsolutnog ili relativnog manjka inzulina. Apsolutni manjak inzulina nalazi se u bolesnika s novootkrivenom i do tada neliječenom šećernom bolešću tipa 1 ili u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji si, namjerno ili slučajno, ne daju inzulin. To se posebice događa u bolesnika na terapiji pomoću inzulinske pumpe gdje se koristi samo inzulinski analog kratkog djelovanja te ukoliko dođe do prekida isporuke inzulina iz bilo kojeg razloga nema zaliha inzulina i DKA se razvija vrlo brzo, unutar nekoliko sati. Do relativnog manjka inzulina u bolesnika sa šećernom bolešću dolazi zbog pojačanog lučenja kontrainzularnih hormona (kateholamina, kortizola, glukagona ili hormona rasta). Uzrok tome može biti odgovor na stres u stanjima sepse ili traume te bolest probavnog sustava koja se očituje povraćanjem i proljevom. Razvoju DKA u takvim stanjima pridonosi loša regulacija šećerne bolesti i neadekvatno zbrinjavanje bolesti u stresnim situacijama.

U svakom slučaju, bilo da se radi o apsolutnom ili relativnom manjku inzulina uz povećanu koncentraciju kontrainzularnih hormona, dolazi do pojačane produkcije glukoze u jetri i bubrezima i smanjene utilizacije glukoze što dovodi do hiperglikemije, te do pojačane lipolize i ketogeneze s posljedičnim razvojem metaboličke acidoze. Posljedice hiperglikemije i ketonemije su hiperosmolarno stanje i osmotska diureza što dovodi do dehidracije i gubitka elektrolita. U slučaju teške dehidracije s oslabljenom perifernom perfuzijom acidoza može biti pogoršana akumulacijom laktata i razvojem laktacidoze. U konačnici, dijabetička je ketoacidoza karakterizirana izrazitim gubitkom vode i elektrolita iz intra- i ekstracelularnog prostora.

Težina kliničke slike ovisi o trajanju i težini osnovnog poremećaja, o tome koliko tekućine i elektrolita je bolesnik sam uspio nadoknaditi hranom i pićem te o sastavu hrane i pića koje je uzimao.

Epidemiologija

Učestalost DKA kod novootkrivenih bolesnika s dijabetesom znatno varira među različitim geo-





grafskim područjima i obrnuto je proporcionalna učestalosti dijabetesa u tim područjima. U Europi i Sjevernoj Americi DKA se nalazi u 15 do 70% novootkrivenih bolesnika. Učestalost tog poremećaja veća je kod mlađe djece (mlađi od 5 godina, posebice mlađi od 2 godine) te u djece manjeg indeksa tjelesne težine.

U Hrvatskoj se 36,4% novootkrivenih bolesnika prezenitira s već razvijenom DKA. Jedini faktor koji je u našoj populaciji imao značajan utjecaj na pojavnost DKA kod novootkrivenih bolesnika je pozitivna obiteljska anamneza. Djeca koja u obitelji imaju osobu koja boluje od šećerne bolesti tipa 1 imaju manji rizik za razvoj DKA, prvenstveno stoga jer se simptomi bolesti prepoznaju ranije, tj. prije nego se razviju daljnje metaboličke komplikacije.

U bolesnika s ranije dijagnosticiranom šećernom bolešću rizik razvoja DKA je 1-10% po bolesniku godišnje. Taj je rizik viši u djece s lošom kontrolom bolesti i ranijim epizodama DKA, u djevojaka u peripubertetskoj dobi i u adolescenciji, u djece s psihijatrijskim poremećajima uključujući poremećaje hranjenja, u djece iz nestabilnih obitelji, u onih koji ne daju redovito inzulin, u djece s ograničenim pristupom medicinskoj skrbi te u bolesnika na terapiji pomoću inzulinske pumpe.

Definicija dijabetičke ketoacidoze

Biokemijski kriteriji za dijagnozu DKA:

- Hiperglikemija (koncentracija glukoze u krvi viša od 11 mmol/L)
- Venski pH <7.3 ili koncentracija bikarbonata <15 mmol/L
- Ketonemija i ketonurija

Težina DKA određena je stupnjem razvoja acidoze:

- Blaga: venski pH <7.3 ili bikarbonati < 15 mmol/L
- Umjereno teška: pH <7.2, bikarbonati <10 mmol/L
- Teška: pH <7.1, bikarbonati <5 mmol/L

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 vrlo rijetko se može razviti i hiperglikemično hiperosmolarno stanje (HHS), poznato i kao hiperosmolarna neketotična koma te u teško dehidriranih bolesnika s poremećajem svijesti treba u obzir uzeti i to stanje. Također je moguće i djelomično preklapanje kliničkih znakova HHS i DKA te se u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 mogu javiti simptomi HHS ukoliko su, prije početka liječenja, gubitke tekućine urinom bolesnici nadoknađivali uzimanjem napitaka s velikim udjelom ugljikohidrata.





Kriteriji za dijagnozu HHS su:

- Koncentracija glukoze u krvi veća od 33.3 mmol/L
- Arterijski pH > 7.3
- Koncentracija bikarbonata u serumu > 15 mmol/L
- Blaga ketonurija, blaga ili odsutna ketonemija
- Osmolalnost seruma > 320 mOsm/kg
- Stupor ili koma

Klinički simptomi DKA:

- Dehidracija
- Ubrzano, duboko disanje (Kussmaulovo disanje)
- Mučnina, povraćanje i bol trbuhu – mogu oponašati simptome akutnog zbivanja u trbuhu
- Progresivan gubitak svijesti
- Povišen broj leukocita sa skretanjem ulijevo
- Nespecifično povišena koncentracija serumskih amilaza
- Povišena temperatura samo u slučaju infekcije

Zbrinjavanje dijabetičke ketocidoze

Procjena djetetova stanja

Sumnju na DKA postavlja se na temelju gore navedenih kliničkih znakova. Treba obratiti pažnju i na neposredni uzrok razvoja DKA te u tom smislu i tragati za simptomima infekcije, doznati podatke o ranijoj kontroli bolesti ako se radi o bolesniku s ranije dijagnosticiranom šećernom bolešću te o obliku inzulinske terapije koji koristi.

Odmah treba pokušati procijeniti težinu djetetova stanja i to prvenstveno odrediti stupanj dehidracije i procijeniti vitalne funkcije uključujući i stanje svijesti. Tri klinička znaka uputit će na postojanje dehidracije od barem 5% i acidoze u malog djeteta. To su produljena kapilarna reperfuzija (više od 2 s), oslabljen turgor kože i hiperpneja. Treba tragati i za ostalim znakovima dehidracije:





suhe sluznice, upale oči, ušiljen nos, nedostatak suza, oslabljen puls te hladni ekstremiteti. Veći broj prisutnih znakova uputit će na veći stupanj dehidracije. U slučaju oslabljenog teško palpabilnog pulsa, hipotenzije i oligurije stupanj dehidracije je veći od 10%.

Dijagnozu bolesti potvrđuje se mjerenjem koncentracije glukoze u krvi, acidobaznog statusa te procjenom ketonurije, a ako je moguće i mjerenjem beta-hidroksibutirata iz uzorka krvi. Dodatne potrebne pretrage uključuju mjerenje koncentracije elektrolita (natrij, kalij, klorid, kalcij, ako je moguće i fosfat i magnezij), koncentracije ureje i kreatinina u serumu, glikirani hemoglobin (HbA1c) i krvnu sliku, c- reaktivni protein te po potrebi uzorke za mikrobiološke kulture. Ovdje valja napomenuti da je povećan broj leukocita u ovih bolesnika odraz stresnog stanja i pojačanog lučenja glukokortikoida, a ne nužno odraz infekcije.

Kritično bolesnom djetetu potrebno je osigurati dišni put, venski put te po potrebi dati kisik, a ako dođe do pogoršanja stanja svijesti potrebno je i isprazniti želudac.

Prije započinjana liječenja potrebno je izvagati dijete te tu vrijednost koristiti u proračunima.

Do saniranja DKA svakih sat vremena, a po potrebi i češće treba kontrolirati vitalne znakove u djeteta, procijeniti neurološki status i pratiti bilancu tekućine te kontrolirati koncentraciju glukoze u krvi, a u bolesnika s teškom kliničkom slikom i acidobazni status i elektrolite u serumu. Inače bi acidobazni status, elektrolite i koncentraciju ureje u serumu te hematokrit trebalo kontrolirati svaka 2 sata.

Gdje liječiti bolesnika s DKA

Dijete s DKA treba liječiti u ustanovi gdje postoji osoblje osposobljeno za zbrinjavanje i praćenje takvih bolesnika. Trebaju biti dostupne pisane upute za zbrinjavanja DKA u djece. Neophodan je također i pristup laboratoriju koji može pravovremeno osigurati potrebne analize iz krvi i urina.

Djecu s teškom DKA (dulje trajanje simptoma, kompromitirana cirkulacija, poremećaj svijesti) i onu s povećanim rizikom za razvoj cerebralnog edema (mlađi od 5 godina, teška acidoza, nizak pCO₂ i povišena koncentracija ureje) treba liječiti u jedinci intenzivnog liječenja.

Dijete s DKA zahtjeva kontinuiran nadzor te je, čak i ako se liječi na odjelu izvan jedinice intenzivnog liječenja, potrebna jedna osoba (medicinska sestra sa znanjem i iskustvom u zbrinjavanju takve djece) koja će se moći posvetiti samo njemu.

Liječenje DKA temelji se na korekciji tri osnovna poremećaja koja ugrožavaju dijete:

1. Nadoknada tekućine
2. Liječenje inzulinom koji je neophodan da prekine katabolizam i stvaranje ketonskih tijela





3. Korekcija elektrolitnog disbalansa

Nadoknada tekućine

U bolesnika s DKA deficit izvanstanične tekućine obično iznosi 5-10%. Procjenjuje se da je u umjerenoj DKA deficit tekućine oko 5-7%, dok je u slučaju teške DKA 7-10%. Ipak, u djece se rijetko razviju šok i hemodinamska nestabilnost. Uz manjak tekućine uvijek je prisutan i manjak elektrolita. Natrij se tako gubi zajedno s vodom diurezom, no istovremeno postoji i dilucijska hiponatremija. Stoga bi nakon primjene tekućine i inzulina, uz smanjenje koncentracije glukoze u krvi trebalo doći do postupnog povećanja koncentracije natrija. Izostanak porasta koncentracije natrija u ovim okolnostima može biti loš znak i predskazivati razvoj edema mozga.

U liječenju DKA nadoknadu tekućine treba započeti primjenom fiziološke otopine. Time se nadoknađuju gubitci tekućine i soli, oporavlja se cirkulacijski volumen i poboljšava glomerularna filtracija čime se pospješuje klirens glukoze i ketona i u konačnici smanjuje rizik razvoja edema mozga. Pri tome valja naglasiti da tekućinu treba nadoknađivati postepeno. Preporuča se izračunati dnevne potrebe tijekom 2 dana, dodati tome procijenjeni deficit tekućine te ukupno potrebnu količinu tekućine ravnomjerno rasporediti tijekom 48 sati. Količina tekućine koja se tijekom dana primjeni u liječenju DKA ne smije više od 1,5 do 2 puta premašiti dnevne potrebe djeteta (Tablica 1).

Samo u teško dehidrirane djece, no koja još nisu u šoku, može se prije početka nadoknade tekućine, kroz 1-2 h, dati 10 ml/kg fiziološke otopine. U djece koja su u šoku, što je iznimno rijetko, treba dati bolus tekućine (20 ml/kg) u što kraćem roku. Tako primijenjena tekućina se ne ubraja u bilancu tekućine.

Prema smjernicama (Britansko društvo za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes; BSPED, prema engl. *British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes*, 2009.) teži se još većoj restrikciji prilikom nadoknade tekućine. Ne preporuča se računati s deficitom tekućine većim od 8%, preporučena je manja količina tekućine održavanja, a volumen tekućine inicijalno primijenjen za oporavak cirkulacije potrebno je oduzeti od tako procijenjenih potreba za tekućinom. Prema istim smjernicama fiziološku bi otopinu trebalo davati barem prvih 12 sati rehidracije, a potom se, ukoliko je koncentracija natrija u serumu stabilna ili raste, može preći na otopine koje sadrže 0,45% NaCl.

Mi se za sada pridržavamo smjernica Međunarodnog udruženja za pedijatrijsku i adolescentnu diabetologiju (ISPAD, prema engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetology*), no uočljiva je težnja prema dodatnoj restrikciji u nadokandi tekućine kako bi se smanjio rizik od edema mozga kao najteže komplikacije DKA.





Tablica 1. Proračun količine tekućine potrebne za rehidraciju u bolesnika s DKA. Uračunat je deficit s pretpostavkom 10% dehidracije koji je potrebno ravnomjerno raspodijeliti tijekom 48 sati. Nadokanda tekućine prema ovom proračunu započinje nakon što se u teško dehidriranih bolesnika primijeni kratkotrajna infuzija fiziološke otopine (10 ml/kg/1-2 sata) u svrhu ekspanzije cirkulacijskog volumena.

(Prema: Wolsdorf J et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009;10 (Suppl12):118-133*)

TJELESNA TEŽINA (kg)	KOLIČINA TEKUĆINE ZA ODRŽAVANJE (ml/24h)	DKA; ODRŽAVANJE + 5% TT /24h	
		ml/24h	ml/h
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
80	2690	5380	224



Liječenje inzulinom

Prema novim smjernicama za zbrinjavanje DKA, standard liječenja trebala bi biti kontinuirana primjena malih doza inzulina. Infuziju inzulina u dozi 0.1 jed/kg/h treba početi 1-2 sata nakon početka nadoknade tekućine, tj. nakon što dođe do djelomičnog ekspanzije cirkulacijskog volumena.

Dozu inzulina trebala bi ostati ista do normalizacije acidobaznog statusa. Iznimno se u djece koja su pojačano osjetljiva na inzulin (mala djeca, djeca s HHS i neka starija djeca s ranije dijagnostičiranom bolešću) doza inzulina može se smanjiti na 0.05 jed/kg/h ili čak manje, no pri tome se treba uvjeriti da se metabolička acidoza popravlja. Već samom primjenom fiziološke otopine, doći će do smanjivanja koncentracije glukoze u krvi, no nakon primjene inzulina glikemija bi se trebala smanjivati 2-5 mmol/L/sat. Kako bi spriječili prenapad pad koncentracije glukoze u krvi potrebno je, kada glikemija padne na 14 - 17 mmol/L, dodati glukozu u infuzijsku otopinu kako bi koncentracija glukoze u otopini bila 5%, a po potrebi se može dati i otopina glukoze veće koncentracije. Koncentraciju glukoze u krvi trebalo bi održavati oko 11 mmol/L do potpunog saniranja DKA. Ukoliko koncentracija glukoze u krvi tijekom sata padne za više od 5 mmol/L nakon primarne ekspanzije intravaskularnog volumena fiziološkom otopinom, primjena 5% glukoze može početi i prije nego koncentracija glukoze u krvi padne na 17 mmol/L

Korekcija elektrolitnog disbalansa

U organizmu s DKA uvijek postoji apsolutna kalipenija, no koncentracija kalija u serumu može biti niska, normalna ili povišena ovisno o tome koliko kalija zbog acidoze, manjka inzulina i hiperosmolarnosti plazme izlazi iz stanica i koliko ga se izgubi diurezom. Ukupan manjak kalija u organizmu procjenjuje se na oko 3-6 mmol/kg. Davanjem inzulina i korekcijom acidoze kalij će ponovo ulaziti u stanice što može dovesti do naglog pada koncentracije kalija u serumu i povećati rizik za razvoj srčanih aritmija. Upravo stoga nadoknada kalija potrebna je bez obzira na koncentraciju kalija u serumu. Ako je bolesnik u hipokalemiji nadoknadu kalija treba započeti odmah s primjenom infuzije fiziološke otopine, a prije nego započne liječenje inzulinom. Ukoliko je koncentracija kalija u serumu normalna, nadoknadu kalija treba započeti usporedo s primjenom inzulina, a ako je povišena tada nadoknadu treba odgoditi dok se ne uvjerimo da bolesnik mokri. Početna doza kalija je 40 mmol/L infuzijske otopine, no ukoliko se daje u brznoj infuziji kojoj je cilj početna ekspanzija volumena, daje se 20 mmol/L infuzijske otopine. Obzirom da u ketoacidozi postoji i manjak fosfata dio kalija može se dati u obliku kalijeva fosfata (npr. 20 mmol/L kalij-klorida i 20 mmol/L kalij-fosfata). U tom slučaju svakako treba kontrolirati koncentraciju kalcija u serumu.

Liječenje acidoze

Za korekciju metaboličke acidoze dovoljni su nadoknada tekućine i inzulina. Kliničkim studijama nije dokazana korist od primjene bikarbonata. Štoviše, primjena bikarbonata može uzrokovati paradoksalnu acidozu središnjeg živčanog sustava i hipokalemiju te se ne preporuča. Izuzetak su





bolesnici s izrazito teškom acidemijom ($\text{pH} < 6.9$) koji kao posljedicu imaju smanjenu kontraktilnost miokarda i perifernu vazodilataciju te oni bolesnici koji imaju po život opasnu hiperkalemiju. U tim slučajevima bikarbonate treba primjenjivati pažljivo, 1-2 mmol/kg tijekom 60 minuta.

Prelazak na supkutanu terapiju inzulinom

Kada se stanje bolesnika popravi toliko da može podnijeti unos tekućine i hrane na usta, može se smanjiti brzina nadoknade tekućine, no davanje inzulina intravenskim putem treba nastaviti dok postoje laboratorijski znakovi ketoacidoze. Kada je ketoacidoza sanirana i bolesnik tolerira unos hrane, može se započeti sa supkutanim davanjem inzulina. Valja imati na umu da supkutano primijenjenom inzulinu treba 15-ak (kod primjene brzodjelujućih inzulinskih analoga, npr. Novo-Rapid®) odnosno 30 minuta (za humani inzulin, npr. Actrapid) pa barem toliko treba pričekati s prekidanjem infuzije inzulina nakon primjene supkutane doze.

Komplikacije

Komplikacije koje mogu pratiti zbrinjavanje DKA su neadekvatna rehidracija, hipoglikemija, hipokalemija, hiperkloremička acidoza te edem mozga. Edem mozga jedna je od najtežih komplikacija DKA i njezina liječenja. Patomehanizam ni direktan uzrok još uvijek nisu sasvim jasni, no prepoznati su faktori rizika koji mogu doprinijeti razvoju edema mozga. To su mlađa dob, novootkriveni dijabetes, dulje trajanje simptoma, izraženija hipokapnija, povišena koncentracija ureje, teža acidoza, primjena bikarbonata, izostanak porasta koncentracije natrija po početku nadoknade tekućine i smanjenju koncentracije glukoze u krvi, veće količine tekućine primijenjene u prva četiri sata liječenja, primjena inzulina u prvom satu liječenja (nadoknade cirkulirajućeg volumena).

Edem mozga javlja se 0.5 do 0.9% bolesnika s DKA. Smrtnost od edema mozga je 21-24% i čini 60-90% uzroka smrti u djece s DKA. Klinički značajan edem mozga razvije se najčešće 4-12 sati po početku liječenja DKA te tada treba posebno obratiti pažnju na moguće znakove njegova razvoja: glavobolja, bradikardija, promjene u neurološkom statusu, povećanje krvnog tlaka te smanjenje saturacije kisikom.

U slučaju pojave navedenih znakova potrebno je što prije smanjiti brzinu infuzije za jednu trećinu, primijeniti 0.5-1 g/kg manitola tijekom 20 minuta i povisiti uzglavlje. Po potrebi treba primijeniti kisik te biti spreman za intubaciju. Tek nakon što započne liječenje potrebno je učiniti i slikovne pretrage (CT-mozga) jer se spomenuti simptomi mogu javiti i kao posljedica inzulta ili krvarenja u mozak te tromboze bazilarne arterije ili sagitalnog sinusa što svakako treba isključiti prije nastavka liječenja.

Ostali rijetki uzroci morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s DKA su periferna venska tromboza, sepsa, aspiracijska pneumonija, edem pluća, adultni respiratorni distress sindrom, rabdomioliza, akutno bubrežno zatajenje i akutni pankreatitis.





Tablica 2. Novosti u liječenju DKA u djece:

Novosti u liječenju DKA u djece:

1. Preporuka da se za procjenu ketonemije koristi kapilarno mjerenje ketona (beta hidroksi-butirata) - prednost prema mjerenju ketona u urinu
2. Teži se smanjenju količine tekućine potrebne za nadoknadu
3. Fiziološku otopinu (tj. 0,9% NaCl) potrebno je davati tijekom prvih 4-6, a prema nekim smjernicama i tijekom prvih 12 sati rehidracije
4. Liječenje inzulinom započinje se nakon barem jednog sata rehidracije
5. Tijekom liječenja DKA potrebno je prekinuti liječenje pomoću inzulinske pumpe ukoliko je bolesnik inače koristi
6. Preporuča se antikoagulantna profilaksa u male djece, posebno ako imaju postavljen femoralni kateter
7. **Tešku DKA, DKA u male djece te DKA s razvojem komplikacija mora se liječiti u jedinici intenzivnog liječenja. Ostali bolesnici s DKA mogu se liječiti na odjelu izvan jedinice intenzivnog liječenja, no tada je jedna medicinska sestra s iskustvom i znanjem o zbrinjavanju DKA potrebna kako bi se brinula isključivo o tom bolesniku**

Zaključak

DKA je akutna komplikacija dijabetesa melitusa koja se još uvijek nalazi u velikog broja novo-otkrivenih bolesnika, ali i u bolesnika s ranije poznatom bolešću kada je pojava DKA najčešće posljedica interkurentne infekcije u loše metabolički kontroliranih bolesnika te prekida u isporuci inzulina u sve većeg broja bolesnika s inzulinskom pumpom. DKA je karakterizirana hiperglikemijom, acidozom te ketonemijom/ketonurijom te neizostavno prisutnom uglavnom teškom dehidracijom. Liječenje DKA temelji se stoga na nadoknadi tekućine, primjeni inzulina koji je neophodan za prekidanje kataboličkih procesa i stvaranja ketonskih tijela te na korekciji elektrolitnog disbalansa. Razvoj i liječenje DKA praćen je opasnošću od razvoja niza potencijalno po život opasnih komplikacija od kojih je jedna i edem mozga.

Obzirom na morbiditet i mortalitet koji prati razvoj DKA potrebno je podizati svijest o sve većoj učestalosti šećerne bolesti u djece, o pojavi te bolesti u sve ranijoj životnoj dobi kao i o simptomima šećerne bolesti kako bi se pravovremenim postavljanjem dijagnoze spriječila pojava te komplikacije.

Literatura

Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. *ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children*





and adolescents. Arch Dis Child. 2004;89:188-94.

Edge JA, **BSPED Recommended DKA Guidelines 2009**, Oxford, 2009.

Hanas R, Lindgren F, Lindblad B **A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. Pediatr Diabetes. 2009;10:33-7.**

Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A; EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. **Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes. Diabetologia. 2001;44 Suppl 3:B75-80.**

Siqueira LF. **Cerebrovascular complications of diabetic ketoacidosis in children. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011;55(4):288-90.**

Stipancic G, Sepec MP, Sabolic LL et al. **Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(9-10):665-70.**

Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. **Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ. 2011;343:d4092. doi: 10.1136/bmj.d4092.**

Wolfsdorf J, Craig ME, Danemann D et al. **ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009;10 Suppl 12:1-2.**



KETOZA I NEDIJABETIČKA KETOACIDOZA

IVO BARIĆ

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

Adresa za dopisivanje: Prof. dr sc. Ivo Barić, Zavod za bolesti metabolizma, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece, Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb. Tel: 01/2368121, faks: 01/2376023, e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

Definicija i način nastanka ketoze. Ketonska tijela su 3-OH-butirat, acetoacetat i aceton. Potonji je hlapljiv, pa se u praksi mjere dva prvo navedena, koja se ujedno ponašaju kao organske kiseline. Ketonska tijela nastaju u jetri iz masnih kiselina i ketogenih aminokiselina. Masne kiseline su glavni izvor energije za vrijeme gladovanja, a ketogene aminokiseline u kataboličkim stanjima. Iskorištavanje ketonskih tijela događa se u ekstrahepatičkim tkivima. Blaže nakupljanje ketonskih tijela fiziološki je odgovor na gladovanje, povraćanje, produljene napore i ketogenu dijetu. Takva “fiziološka” ketoza ne bi smjela uzrokovati sistemsku acidozu, niti smije biti praćena hipoglikemijom i/ili hiperlaktatemijom. Nije jednostavno definirati što je prekomjerna ketoza. Koncentracija ketonskih tijela u plazmi (acetoacetat+ 3-OH-butirat) jako varira, posebno ovisno o životnoj dobi i vremenu proteklom od prethodnog obroka, ali i o brojnim drugim činiteljima (zalihe glikogena, brzina bazalnog metabolizma i dr.). Zbog toga, pri ocjenjivanju koncentracije ketonskih tijela u plazmi treba uvijek uzeti u obzir kliničke okolnosti i druge biokemijske nalaze u trenutku mjerenje ketona. U orijentacijske svrhe može se prihvatiti koncentracija od 0,2 mmol/L kao gornja granica normalnog u sitom stanju. Kao ketoacidozu definiramo patološko stanje s prekomjernim nakupljanjem ketonskih tijela dovoljnim da izazove sistemsku acidozu, što je obično kad njihova koncentracija dosegne 6 do 7 mmol/L.

Procjena stupnja ketoze. Postoji više metoda mjerenja ketona. U urinu se najčešće procjenjuju trakicom koja detektira uglavnom acetoacetat (aceton reagira vrlo slabo, a 3-OH-butirat ne reagira uopće). Zbog toga se trakicom u nekim stanjima s visokim omjerom 3-OH-butirat/acetoacetat (dijabetička ketoacidoza, trovanje alkoholom) ketoacidoza može podcijeniti. U krvi se ketoni najčešće mjere spektrofotometrijski. Vrlo korisne za praksu, posebno u hitnim slučajevima ili kad su potrebne češće kontrole, su sprave za kapilarno mjerenje.

Diferencijalna dijagnoza i preporučljiva laboratorijska obrada. Patološki uzroci prekomjerne ketoze su brojni. Obuhvaćaju intoksikacije (alkohol, salicilati), endokrine poremećaje (šećerna bolest, adrenokortikalna insuficijencija, manjak hormona rasta), nasljedne metaboličke bolesti





(organske acidurije, mitohondriopatije, poremećaji glukoneogeneze, glikogenoze, poremećaji ketolize) i slabije definirana, ali relativno česta stanja kao što su ketotična hipoglikemija ili acetonemičko povraćanje. Za prepoznavanje uzroka prekomjerne ketoze neophodno je brižljivo procijeniti anamnezu (posebno pojedinosti prehrane), kliničku sliku i rezultate osnovnih laboratorijskih pretraga. Početna laboratorijska evaluacija nejasne hiperketoze, koja se obično detektira trakicom za urin, trebala bi uključivati: acidobazni status, glukozu, ketonska tijela, slobodne masne kiseline, laktat, piruvat, aminokiseline i elektrolite u krvi, organske kiseline u urinu te toksikološki skrining. Korisno je u ledu pohraniti 2 ml plazme i 10 ml urina za kasnije analize (hormoni, kar-nitin, acilkarnitin i dr.). Ako ove početne pretrage ne otkriju uzrok obično su indicirana višekratna mjerenja tijekom dana glukoze, ketona, slobodnih masnih kiselina i laktata, prije i 1 sat nakon jela. Ponekad je potrebno učiniti i dodatne testove (gladovanje, opeterećenje leucinom).

Budući da su ostali uzroci ketoze obrađeni u drugim dijelovima ovog priručnika, ili kao razmjerno poznata stanja dostupniji u stručnoj literature, u nastavku će detaljnije biti opisani samo **nasljedni poremećaji razgradnje ketonskih tijela (ketolize)**. Dva od njih, oba autosomno receisvna, iako vrlo rijetka, dobro su proučena i opisana. To su manjak sukcinil-CoA: acetoacetat transferaze (SCOT) i manjak metil-acetoacetyl-CoA tiolaze (manjak 3-keto-tiolaze; manjak T2). Na njih treba posumnjati u svakog bolesnika s nejasnom ketozom, posebno ako je jače izražena (ketoacidoza) ili se ponavlja. Obje bolesti mogu završiti smrtno, a razmjerno su lako lječive ako se prepoznaju na vrijeme.

Manjak sukcinil-CoA: acetoacetat transferaze (SCOT). Ovaj enzim katalizira pretvorbu acetoacetata u acetoacetyl-koenzim A u ekstrahepatičkim tkivima. Manjak je opisan dosad u dvadesetak bolesnika. U svih se očitovao krizama ketoacidoze koje se mogu dogoditi već u prvim danima života, ali i bilo kad kasnije u životu, obično potaknute gladovanjem u vrijeme interkurentnih infekcija. Najrizičnije razdoblje je prvih nekoliko godina života, posebno dojenačko doba, vjerojatno zbog manjih potreba za energijom kasnije u životu. S tim u skladu, u svih dosad opisanih bolesnika bolest se očitovala u prve dvije godine života. Osim znakova i simptoma bolesti koja potakne krizu ketoacidoze i mirisa na aceton i hiperventilacije, koji su uobičajeni znakovi ketoacidoze, drugih simptoma u ovoj bolesti nema. Tek u uznapredovaloj acidozi može doći do pomućenja svijesti zbog vrlo niskog tkivnog pH. Kardiomegalija je opažena u dvoje bolesnika tijekom višegodišnjeg praćenja. Općenito, ketoacidoza je jedini biokemijski poremećaj. Kao izuzetak, opisana je i hipoglikemija. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka ketoacidoze. Nepostojanje drugih uzroka i ketoza u sitom stanju dovoljna su indikacija za mjerenje aktivnosti enzima, što se može učiniti iz fibroblasta ili leukocita. U nejasnim slučajevima pomaže kratki test gladovanja u kojem dolazi do patološki brzog porasta ketona u krvi uz premali omjer slobodnih masnih kiselina i ketona. Osim mjerenjem aktivnosti enzima bolest se može dokazati i analizom gena. Liječenje se sastoji od pažljivog izbjegavanja gladovanja, čestih obroka, od kojih je bar jedan noću, u prvim godinama blagog do umjerenog ograničenja unosa proteina (time i onih aminokiselina koje su ketogene) i, po potrebi, davanja bikarbonata. Uspiju li se izbjeći krize ketoacidoze, prognoza je dobra. Načelno, u toj bolesti vrijeme “radi za bolesnika”.





Manjak metil-acetoacetyl-CoA tiolaze (manjak T2). T2 katalizira pretvorbu acetoacetyl-CoA u acetyl-CoA. Tipično se manjak klinički očituje slično kao opisani manjak SCOT, s prvom krizom ketoacidoze u dobi između 5 mjeseci i dvije godine. Najčešće zbog povraćanja bilo kojeg uzroka i/ili neke infekcije razvije se teška ketoacidoza. Kao i u manjku SCOT, druge biokemijske abnormalnosti (hipoglikemija, hiperamonijemija, hiperglicinemija) vrlo su rijetke. Dugoročno, iako rijetko, pacijenti mogu razviti neke neurološke simptome odnosno komplikacije (ataksiju, diplegiju, teže glavobolje, distoniju) ili kardiomiopatiju. Dijagnoza se temelji na detekciji specifičnih metabolita u urinu analizom organskih kiselina. To su prvenstveno 2-metil-3-OH-butarat i tigllilglicin. Mogu se opaziti i 2-metilacetoacetat, butanon i 6-metiluracil. Izlučivanje svih navedenih metabolita jako varira, ovisno prvenstveno o gladovanju i unosu proteina. Rijetko, u asimptomatskim razdobljima, navedeni metaboliti mogu posve nestati, uglavnom u bolesnika s višom rezidualnom aktivnošću enzima. U takvim slučajevima koristan za postavljanje dijagnoze može biti test opterećanja izoleucinom. Važno je naglasiti da se neki od spomenutih metabolita, ne tako rijetko, mogu opaziti i u drugim stanjima kao što su ketoza bilo kojeg uzroka ili propionska acidemija. Korisna može biti i analiza acilkarnitina koja može otkriti za bolest tipične tigllilkarnitin ili C5-hidroksikarnitin. Dijagnoza se potvrđuje analizom enzimске aktivnosti u fibroblastima ili leukocitima ili analizom gena. Liječenje je slično kao u manjku SCOT, iako izgleda da obroci ne moraju biti tako česti. Ako se izbjegnu neurološka oštećenja prije nego se postavi dijagnoza, prognoza izgleda odlična.

Manjak citoplazmatske tiolaze je opisan ili predmnijevan u tek nekoliko bolesnika, ali nije bio potvrđen analizom enzima u svih njih. Opisani bolesnici imali su teže neruološke simptome- mentalno zaostajanje, hipotoniju, psihomotoričko propadanje. Ketoza je jedina biokemijska abnormalnost u ovoj bolesti. Nema specifičnih metabolita koji bi upućivali baš na ovaj uzrok ketoacidoze. Test enzimске aktivnosti je za ovu bolest razvijen, a uspješne terapije zasad nema.

Literatura

Barić I, Sarnavka V, Fumić K, Maradin M, Begović D, Ruiter JPN, Wanders RJA. A new case of succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency: Favourable course despite very low residual activity. *J Inher Metab Dis* 2001;24:81-2.

Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Ogier H, de Klerk JBC, Munnich A, Coude M, Paturneau-Jouas M, Saudubray JM. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990;150:80-85.

Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, ur. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 5 izd. Springer, Berlin, 2012.

Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Barić I, Zabot MT, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:619-24.

Mitchell GA, Toshiyuki F. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001. Pages 2327-56.





ORGANSKE ACIDURIJE- DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV

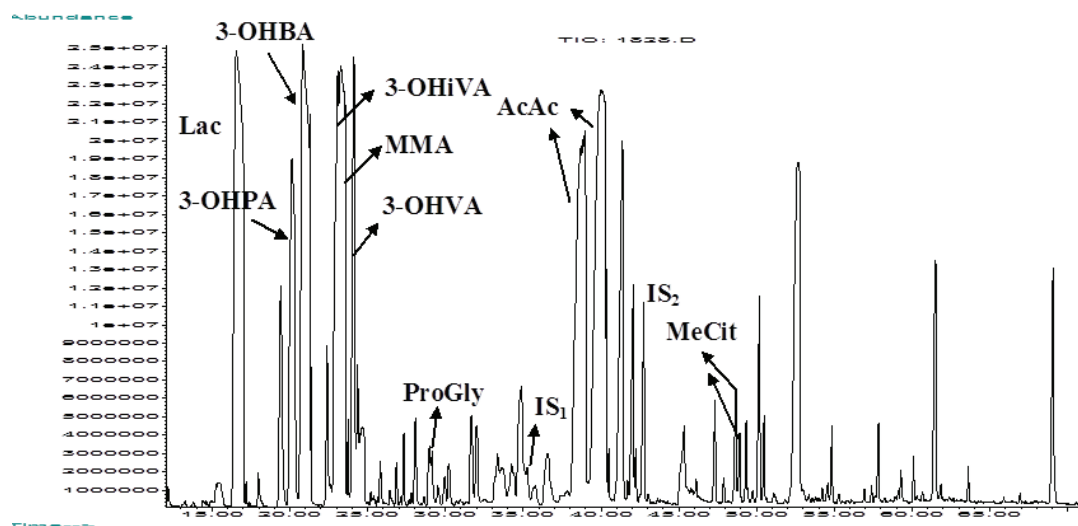
Ivo Barić

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

Adresa za dopisivanje: Prof. dr sc. Ivo Barić, Zavod za bolesti metabolizma, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece, Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb. Tel: 01/2388121, faks: 01/2376023, e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

Definicija

Organske acidurije su heterogena skupina nasljednih metaboličkih bolesti, čija je bioke-
mijska osobina nakupljanje organskih kiselina u tjelesnim tekućinama, posebice urinu. Zato se i
dijagnosticiraju analizom organskih kiselina u urinu, prvenstveno plinskom kromatografijom sa
spektrometrijom masa (slika 1). Treba razlikovati organske acidurije od brojnih drugih poreme-



Slika 1. Kromatogram organskih kiselina djeteta s metilmalonskom acidemijom uz obilježene karakteristične organske kiseline (MMA- visok i širok šiljak metilmalonske kiseline kakav se normalno ne nalazi)





ćaja koji se također mogu otkriti analizom organskih kiselina, pa bi ih se zato teoretski također moglo nazivati organskim acidurijama. Među te druge poremećaje pripadaju neki mitohondrijski poremećaji stvaranja energije uključujući poremećaje β -oksidacije masnih kiselina, poremećaji ketolize, metabolizma neurotransmitera, biotina i dr. Ponekad granica između organskih acidurija u užem smislu i drugih spomenutih poremećaja nije sasvim jasna ili se te bolesti mogu ubrojiti u organske acidurije i u druge skupine nasljednih bolesti. Primjer je leucinoza (bolest javorovog sirupa) u kojoj se nakupljaju aminokiseline razgranatog lanca (leucin, izoleucin, valin) pa je zato riječ o aminoacidopatiji, ali i njihove ketokiseline koje se ponašaju kao organske kiseline pa je istovremeno riječ o organskoj aciduriji.

Osnovna podjela

Organske acidurije obično svrstavamo u dvije glavne skupine. Prva su tzv. **klasične organske acidurije**, koje se najčešće očituju akutnim metaboličkim krizama u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi s poremećajem svijesti i drugim znakovima akutne encefalopatije uz acidozu, hiperketonemiju, hiperlaktatemiju, hiperamonijemiju i/ili hipoglikemiju (Tablica 1). Osim ovakvog tipičnog tijeka ova skupina može se očitovati intermitentnim epizodnim pogoršanjima koja mogu biti jednako opasna po život, a provocirana su najčešće infekcijama ili drugim stresnim situacijama. Rjeđe, tijek može biti kroničan, bez jasnih kriza, obilježen najčešće nejasnim neurološkim simptomima, intolerancijom hrane, nenapredovanjem u rastu i razvoju. Druga velika skupina organskih acidurija su tzv. **cerebralne organske acidurije** u kojih nema tipičnih metaboličkih kriza praćenih acidozom, hipoglikemijom ili hiperamonijemijom, a obilježene su pretežno neurološkim simptomima i kroničnim ili sporo progresivnim tijekom (Tablica 2).

Tablica 1 Organske acidurije akutnog tijeka

Metilmalonska acidemija
Propionska acidemija
3-metilglutakonična acidurija tipa 1
3-metilkrotonilglicinurija
Izovalerijanska acidurija
Leucinoza (bolest javorovog sirupa)
Multipli manjak dehidrogenaza

Tablica 2 Neke tzv. „cerebralne „organske acidurije

Glutarna acidurija tipa 1
N-acetilspartična acidurija (Canavanova bolest)
L-2-hidroksiglutarna acidurija
D-2-hidroksiglutarna acidurija
4-hidroksimaslačna acidurija
Fumarna acidurija





Klinička slika- kako prepoznati organsku aciduriju?

Mnoge organske acidurije mogu se uspješno liječiti jedino pod uvjetom da se na vrijeme otkriju. Zato je izuzetno važno da se na vrijeme posumnja na ove bolesti i da se ciljani dijagnostički postupak, a to je analiza organskih kiselina u urinu provede što prije.

Organske acidurije očituju se vrlo šarolikom kliničkom slikom s početkom od intrauterine pa do odrasle dobi. Simptomi i znakovi moguće organske acidurije su ujedno i indikacije za analizu organskih kiselina koja u ugroženih bolesnika mora biti hitna pretraga. Te se indikacije mogu potražiti u elementima anamneze, fizikalnog nalaza, rutinskih laboratorijskih pretraga i neuroradioloških nalaza koje pokazuje tablica 3.

Za analizu organskih kiselina dovoljan je slučajni uzorak od 5 do 10 ml urina. Šalje se u laboratorij ili u suhom ledu ili nesmrznut s 2 kapi kloroforma. Rijetko se pretraga radi iz plazme (anurični bolesnici ili praćenje bolesti) ili drugih uzoraka.

Analiza nije puko očitavanje i tumačenje brojki nego interpretacija kromatograma koja zahtijeva specifična znanja, iskustvo, nerijetko poznavanje kliničkih podataka i najbolje uspijeva u uskoj suradnji kliničara i biokemičara. U Hrvatskoj se na taj način analiza radi od 1997. godine, podvrgnuta je međunarodnoj procjeni kvalitete i ima vrlo visoku uspješnost u postavljanju dijagnoza.

Liječenje organskih acidurija

Hitne mjere liječenja životno ugroženog bolesnika u kojeg se sumnja na organsku aciduriju uključuju trenutni prekid unosa bjelancevina, izdašnu infuziju 10-15%-tne otopine glukoze s elektrolitima, davanje farmakoloških doza kofaktora enzimskih reakcija (vitamini B₁, B₂, B₁₂, biotin), L-karnitin 100-200 mg/kg/dan venski, po potrebi lipide da se podmire kalorijske potrebe koje odgovaraju dobi bolesnika, simptomatske mjere, po potrebi hemodijalizu. Specijalizirani centar za metaboličke bolesti treba konzultirati što prije i po dogovoru pripremiti i ostvariti premještaj u njega.

Dugoročno liječenje i praćenje u domeni je specijaliziranih centara, a ovisi o vrsti organske acidurije. U skladu s tim, u nas su nastojanja da se bolesnici zbrinjavaju u Referalnom centru za genetiku i metaboličke bolesti djece Republike Hrvatske ili u dogovoru s njim.

Zaključak

Iako je u zadnjih 15-ak godina u Hrvatskoj postignut značajan napredak u otkrivanju organskih acidurija nedvojbeno postoji prostor za daljnja poboljšanja pa je obveza svih nas, pedijatara i drugih liječnika te laboratorijskog osoblja, uložiti dodatni napor kako bi se povećao broj rano otkrivenih bolesnika. Rana odnosno pravovremena dijagnoza mnogim bolesnicima spašava život ili ih spašava kroničnog invaliditeta ili bar omogućuje primjereno simptomatsko i suportivno liječenje, prekida dijagnostička lutanja i omogućuje valjano genetsko informiranje. U tu svrhu treba, u skladu s navedenim preporukama, što bolje odabrati bolesnike u kojih je indicirana





Tablica 3 Pokazatelji organskih acidurija

Anamneza

- srodstvo roditelja
- slični slučajevi u obitelji
- (izbjegnuta) iznenadna dojenačka smrt
- neupadljiva prenatalna i perinatalna anamneza
- simptomi nekoliko sati ili dana nakon početka hranjenja
- krize povezane s gladovanjem, interkurentnim infekcijama i stresom općenito
- progresivan tijek

Simptomi i znakovi bolesti

- većina neuroloških simptoma (akutna encefalopatija, konvulzije rezistentne na lijekove, hipotonija, ekstrapiramidni simptomi, makrocefalija, epizode nalik moždanom udaru)
- acidotičko disanje
- apnea
- odbijanje hrane ili gađenje prema hrani
- protrahirano ili recidivirajuće povraćanje
- nenapredovanje u težini
- znakovi jetrene bolesti
- stanja nalik Reyeovom sindromu
- kardiomiopatija
- recidivirajuće ili teške infekcije
- neobičan miris

Rutinske biokemijske pretrage

- metabolička acidoza
- ketoza
- hiperamonijemia
- povišene aminotransferaze
- anemija, granulocitopenija, trombocitopenija
- hiperlaktatemija
- (pseudo)hipertrigliceridemija
- hipoglikemija

Neuroradiološki znakovi

- promjene bijele tvari
- frontotemporalna atrofija
- cerebelarna atrofija
- zahvaćenost bazalnih ganglija
- subduralni izljev





analiza organskih kiselina, uzorke slati zajedno s ispunjenim i u tu svrhu osmišljenim obrascem u kojeg se unose klinički podaci o bolesniku, njegovati suradnju liječnika i biokemičara, dosljedno primjenjivati mjere hitnog zbrinjavanja i trajno se obrazovati u ovom dinamičnom području. Nove mogućnosti dijagnostike leže u primjeni tandemske spektrometrije masa u novorođenačkom skriningu analizom acil-karnitina.

Literatura

Chalmers RA, Lawson AM. *Organic acids in man*. Chapman&Hall Medical, London, 1982.

Hoffman GF. *Organic acid analysis*. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. *Physicians guide to the laboratory diagnosis of metabolic disease*. Chapman&Hall Medical, London, 1996, p. 31-51.

Hoffmann GF, Schulze A. *Organic acidurias*. U: Sarafoglu K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. McGraw-Hill, New York, 2009.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001.

Sweetman L. *Organic acid analysis*. In: Hommes FA, ed. *Techniques in diagnostic human biochemical laboratories: A laboratory manual*. Wiley-Liss, New York, 1991, p.143-76.



BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA

Jasna Slaviček

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Akutna bubrežna insuficijencija definira se kao klinički sindrom obilježen brzim, jakim smanjenjem bubrežne filtracije, obično sa smanjenim izlučivanjem mokraće. Nastaje zbog ishemične ili toksične lezije koja djeluje na krvne žile bubrega, glomerule i/ili tubule uzrokujući smanjenje glomerularne filtracije i povećanje intratubularnog tlaka.

Kronična bubrežna insuficijencija (KBI) je stanje u kojem su bubrezi trajno i nepovratno oštećeni i nesposobni održavati homeostazu organizma, a karakterizirano je progresivnim padom glomerulske filtracije. Razlikujemo 5 stadija gubitka bubrežne funkcije (tablica 1).

Tablica 1. NKF-klasifikacija stadija kroničnog bubrežnog zatajenja

Stadij	Opis	GFR(ml/min/1,73m ²)
1	Albuminurija , normalna GFR	>90
2	Albuminurija, blago ↓GFR	60-89
3	Srednje ↓ GFR	30-59
4	Jako ↓ GFR	15-29
5	Otkazivanje bubrega	<15 ili terminalno zatajenje-TZB

GFR= glomerulska filtracija

U posljednje vrijeme rabi se termin kronična bolest bubrega (KBB) koja označava stanje u kojemu dolazi do progresivne destrukcije i gubitka nefrona. KBB označava oštećenje bubrega koje traje najmanje tri mjeseca.

Incidencija terminalnog stadija bubrežne bolesti u djece iznosi 6-14 djece na milijun dječje populacije, pri čemu se dječja dob u većini europskih zemalja smatra dob od 0-18 godine života. Najčešći uzroci kroničnog zatajenja bubrežne funkcije u djece su urođene malformacije bubrega i mokraćnog sustava (50%), glomerulske bolesti (25%) i nasljedne bolesti bubrega (15%). U djece mlađe od 5 godina prevladavaju urođene malformacije bubrega i mokraćnog sustava dok u djece starije od 5 godina prevladavaju glomerulske bolesti ili nasljedne i urođene bolesti kao Alportov sindrom, policistična bolest bubrega, nefronoftiza, oksaloza.

Terminalno zatajenje bubrega (TZB) je zadnji stadij bubrežne bolesti, kada je potrebno nadomjesno bubrežno liječenje koje podrazumijeva neki od oblika dijalize ili transplantaciju bubrega.





Sindrom gubitka nefrona dovodi do promjena u ekskretornoj, metaboličkoj, endokrinoj i hemodinamskoj funkciji bubrega.

U preostalim nefronima dolazi do kompenzatornih promjena kojima je svrha održati homeostazu. Dolazi do hiperfiltracije preostalih nefrona, mikroalbuminurije a kasnije do sklerozacije, postepenog opadanja i potpunog gubitka funkcije.

Na nivou cijelog organizma gubitak nefrona dovodi do oštećene homeostaze tjelesnih tekućina i retencije takozvanih uremijskih toksina (ureja, kreatinin, urati).

Homeostaza tekućine, natrija i kalija

Promjene u homeostazi tekućine i natrija su rani znak gubitka nefrona a sastoje se od smanjene sposobnosti maksimalne koncentracije mokraće. To dovodi do izostenurije i osmotske diureze s izlučivanjem velike količine urina da bi se uklonile otpadne tvari iz organizma. Klinički se to očituje kao poliurija i nikturija.

S obzirom na veliki volumen urina potreban za izlučivanje otpadnih tvari svako pa i najmanje ograničenje tekućine dovesti će do dehidracije i pogoršanja bubrežne funkcije. Izlučivanje vode se dobro održava sve do vrijednosti GFR od 10-15 ml/min/ 1.73 m². Ispod tih vrijednosti dolazi do retencije vode i natrija te razvoja edema i hipertenzije. Kod tih vrijednosti GFR obično započinjemo dijalizu.

Sposobnost bubrega za izlučivanje kalija je očuvana sve dok vrijednost GFR ne padne na 10 ml/min/ 1.73 m². Međutim u bolesnika s oštećenjem distalnog nefrona izlučivanje kalija je smanjeno i kod relativno visokih vrijednosti GFR. To može biti uzrokovano metaboličkom acidozom i/ili hiporeninemičkim hipoaldosteronizmom.

Hiperkalemiju možemo normalizirati korekcijom acidoze ako postoji istovremeno s hiperkalijemijom te ionskim izmjenjivačima na bazi natrija ili kalcija koji se u crijevu izmjenjuju s ionom kalija – npr. Sorbisterit i ograničenjem hrane koja sadrži veće količine kalija (voće, povrće, čokolada, voćni sokovi).

Homeostaza kalcija i fosfata

Glavni poremećaj u metabolizmu kalcija i fosfata u ranoj kroničnoj bubrežnoj bolesti je smanjena intestinalna apsorpcija kalcija zbog smanjenog stvaranja kalcitriola i hiperfosfatemijom stimuliranog parathormona (PTH). Niska koncentracija kalcitriola (1,25 OH- D3 vitamina), ne može efektivno regulirati sekreciju PTH i osigurati normokalcemiju. Hipokalcemija stimulira sekreciju PTH a PTH smanjuje tubularnu reapsorpciju fosfata što dovodi do fosfaturije, no razina fosfata u serumu je na donjoj granici normale. Opadanjem GFR na 25-30 ml/min/ 1.73 m² raste razina fosfata u serumu unatoč smanjenoj reapsorpciji na nivou tubula.





Fosfat je vrlo snažan direktni i indirektni stimulator sekrecije PTH. Konačan rezultat je difuzna hiperplazija tkiva paratiroideje i osteodistrofija.

Povišene vrijednosti fosfata korigiraju se peroralnim davanjem vezača fosfora – npr. kalcij karbonat, kalcij acetat, sevelamer karbonat, uz ograničenje hrane bogate fosfatima.

Hipokalcemiju reguliramo preparatima kalcija – kalcij glukonat, kalcij laktat a kod povišenih vrijednosti PTH daje se kalcitriol, pri čemu se uzima vrijednost PTH 3x iznad gornje granice normale.

Acidoza

Dnevno stvaranje vodikovih iona u dojenčadi i male djece je 2-4 mmol/kg tjelesne težine a u adolescenata 1-2 mmol/kg tjelesne težine. Gubitkom nefrona smanjuje se sposobnost izlučivanja vodikovih iona a u teškoj KBI snižen je također i prag za reapsorpciju bikarbonata .

Glavni mehanizam za smanjenu sekreciju vodikovog iona u KBI je smanjena sinteza amonijaka . U dojenčeta je prag za reapsorpciju bikarbonata fiziološki smanjen pa je vjerojatnost gubitka bikarbonata i sklonost k acidozi u njih veća. Acidoza je obično kompenzirana sve dok vrijednost GFR ne padne ispod 40 ml/min/ 1,73. Kada počinje retencija otpadnih tvari razvija se renalna tubularna acidoza tipa 2 s negativnim urinarnim anion –gapom (AG). $AG = Na^+ - (Cl^- + t CO_2)$. Acidoza s pozitivnim AG javlja se u tipu 1 i 4 renalne tubularne acidoze.

Acidoza dovodi do povećane razgradnje i negativne bilance proteina. Osim toga u teškoj KBI javlja se rezistencija na hormon rasta što dovodi do smanjene sinteze proteina. S obzirom da kosti puferiraju vodikove ione dolazi do pogoršanja renalne osteodistrofije.

Acidozu u KBI treba liječiti vrlo rano a glavni cilj je normalizirati koncentraciju bikarbonata u plazmi, peroralnim ili i.v pripravcima 8,4% natrijevog bikarbonata. Simptomi acidoze su duboke respiracije (Kussmaulovo disanje), koje dovode do respiratorne alkaloze kao kompenzatornog mehanizma. Ukoliko nastupi metabolička alkalozna nastaju poremećaj svijesti, hipokalijemija i sniženje joniziranog kalcija s parestezijama i tetanijom, mučnina i anoreksija. Teška, perzistirajuća acidoza može biti indikacija za dijalizu.

Dijaliza korigira većinu navedenih poremećaja osim fosfata, te je neophodno uz redovite dijalize uzimati i vezače fosfata.

Dijalizom ne možemo korigirati endokrinu funkciju bubrega pa je neophodno dodavati eritropoetin i D vitamin.





Od hematoloških poremećaja javlja se anemija koja je najčešće normocitna i normokromna a uzrokovana je nedostatnom sintezom eritropoetina u bubregu.

Ona se liječi humanim rekombinantnim eritropoetinom koji se primjenjuje supkutano ili intraven-ski.

Uz to se može javiti i sideropenija pa je često potrebno dodavati peroralno ili intravenozno pre-parate željeza.

Literatura

1. Batinić D. Kronično bubrežno zatajenje. U Zergollern Lj ur, Pedijatrija. I izd. Zagreb,:

Naprijed 1994; 1281-1289.

2. Puretić Z. Peritonejska dijaliza u dječjoj dobi. Klinička medicina 2000;6: 47-54.

3. Mendely S.R, Fine R.N, Tejani A. Dialysis in infants and children. In

Daugirdas: Handbook of dialysis. 3rd edition. 2001; 32: 562-579.

4. Al-Akash SI, Ettenger RB, Kidney transplantation in children. In: Danovich GM(eds):

Handbook of kidney transplantation. Lippincott Wiliams & Wiliams, Philadelphia 2005:

414-450.

5. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney diseas in children. Global perspective. Pediatr

Nephrol 2007; 22: 1999-2009.

6. Zelikovic I, Eisenstein I. Practical algorithms in pediatric nephrology. 2008: 82-84

7. Hanna JD, Scheinman JI, Chan JCM. The kidney in acid-base balance. Pediatr Clin N Am 1995;42;1365





RENALNA TUBULARNA ACIDOZA

Danica Batinić

Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Renalna tubularna acidoza (RTA) je sindrom u kojem dolazi do nagomilavanja kiselina u organizmu jer ih tubuli ne mogu adekvatno izlučiti urinom. Obilježena je kroničnom hiperkloremičnom metaboličkom acidozom s normalnom koncentracijom neizmjenjenih aniona u plazmi. Za razliku od acidoze koja prati bubrežnu insuficijenciju glomerulska filtracija je uredna. Ovisno o uzroku razlikuje se više tipova RTA.

Klasifikacija

Tip I (distalna RTA)

U normalnim okolnostima u distalnom nefronu sekrecija vodikovih iona rezultira najprije u povratu onih 10-20% filtriranih hidrogenkarbonata koji se nisu reapsorbirali u proksimalnom tubulu, a zatim se vodikov ion veže s glavnim nebikarbonatnim urinarnim puferima, dibazičnim fosfatom i amonijakom u monobazični fosfat (titrabilne kiseline) i amonijev ion (NH_4^+) i izlučuje urinom. pH urina se snižava do konačnih vrijednosti, a u krv odlazi hidrogenkarbonat u količini jednakoj onoj potrošenoj na titiranje organskih nehlapivih kiselina stvorenih iz hrane i metabolizma. U tom procesu distalne acidifikacije sudjeluje više acidobaznih transportera u stanicama sabirnih tubula (luminalna H^+ -ATP-aza ili vodikova pumpa, bazolateralni anionski $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ izmjenjivač, stanična karboanhidraza). Bolest nastaje kad distalni nefron primarno ne može izlučiti vodikov ion (*sekretorni defekt* ili klasična distalna RTA) ili kad je ta sposobnost intrinzično normalna ali sekundarno oštećena u vezi s drugim bolestima. Ti nesekretorni defekti mogu biti posljedica povratka izlučenog vodika u stanicu (*backleak defekt*; npr. toksičnost amfotericina), nemogućnosti održavanja lumen negativne transepitelne razlike potencijala potrebne za sekreciju vodika uslijed oštećene reapsorpcije natrija u distalnom nefronu (*voltage-dependent defekt*; npr. opstruktivna uropatija), reducirane isporuke amonija (*low buffer defekt*; npr. nefrokalcinoza, kronični intersticijski nefritis). U djece je distalna RTA gotovo uvijek primarna. Posljedica je mutacije gena koji kodiraju spomenute transportere. Tako je autosomno dominantna distalna RTA posljedica mutacije anionskog izmjenjivača, a ona autosomno recesivna mutacije vodikove pumpe. Ova potonja često je praćena neurosenzornom gluhoćom.

Osnovna značajka bolesti je hiperkloremička metabolička acidoza s normalnom koncentracijom neizmjenjenih aniona i nemogućnost da se snizi pH urina $< 5,5$ unatoč acidoze. Značajan je gubitak kalija urinom i hipokalijemija. To je posljedica nemogućnosti izmjene vodikovog i natrijevog iona što vodi gubitku natrija urinom. Posljedična kontrakcija ekstracelularnog volumena rezultira u hiperaldosteronizmu i gubitku kalija urinom. Oštećena je sekrecija NH_4^+ sekundarno uslijed primarnog defekta. Općenito reapsorpcija bikarbonata je kvantitativno normalna. Među-





tim, zbog povišenog pH urina prisutan je izvjestan stupanj bikarbonaturije (< 5% filtrirane količine). Zbog acidoze je povećana mobilizacija kalcijevih soli iz skeleta i izlučivanje kalcija i fosfata urinom, smanjeno izlučivanje citrata. Razvija se nefrokalcinoza i nefrolitijaza. Gubitak kalcija mokraćom vodi hipokalcemiji, hiperparatiroidizmu, hipofosfatemiji s pojavom rahitisa.

Postoje bolesnici s **inkompletnom distalnom RTA** koji se prezentiraju nefrokalcinozom ili urolitijazom bez metaboličke acidoze. Iako ti bolesnici ne mogu zakiseliti urin, visoko izlučivanje NH_4^+ kompenzira limitiranu sposobnost izlučivanja titrabilnih kiselina. Neki slučajevi su otkriveni prilikom probira na hipocitaturiju u obiteljima djeteta s kompletnom distalnom RTA.

Tip II (Proksimalna RTA)

Proksimalna RTA je posljedica snižene reapsorpcije hidrogenkarbonata u proksimalnom tubulu. Normalno se u proksimalnom tubulu reapsorbira 80-90% filtiranog hidrogenkarbonata. Poremećaj reapsorpcije hidrogenkarbonata može biti posljedica rijetkog selektivnog defekta zakiseljavanja uslijed mutacija gena koji kodiraju acidobazne transportere u stanicama proksimalnog tubula (luminalni Na^+/H^+ izmjenjivač; luminalna H^+ -ATP-aza ili vodikova pumpa; bazolateralni Na/HCO_3^- kontransporter; citozolna ili luminalna karboanhidraza). Češće od selektivnog defekta zakiseljavanja postoji generalizirana abnormalnost transporta u proksimalnom tubulu (defekt Na^+/K^+ -ATP-aze ili natrijeve pumpe; smanjena raspoloživost fosfata i ATP potrebnih za energiziranje pumpe; povećana stanična permeabilnost za natrij) pa se pored hidrogenkarbonata urinom gube i glukoza, aminokiseline, fofasti, urična kiselina i dr. Tada se govori o Fankonijevom sindromu. U djece je proksimalna RTA najčešće sekundarna, primjerice uslijed oštećenja tubula pri urođenim greškama metabolizma, otrovanjima lijekovima i teškim metalima.

Bolesnici imaju hiperkloremičnu metaboličku acidozu. pH urina međutim nije alkaln već je < 5,5. To je stoga što se u acidotičnom stanju sav filtrirani bikarbonat reapsorbira, a kako je normalna distalna acidifikacija to je pH urina prikladno kiseo. Defekt postaje vidljiv tek pri korekciji acidoze bikarbonatima, kad se oni zbog defekta reapsorpcije počnu gubiti urinom. Prisutan je gubitak kalija urinom. Kako je kaliureza proporcionalna dotoku bikarbonata u distalni nefron to će korekcija acidoze alkalijama pogoršavati kaliurezu i hipokalijemiju. Urinarno izlučivanje kalcija je povećano no nefrokalcinoza i nefrolitijaza su rijetki. To se stoga što je urinarno izlučivanje citrata u ovih bolesnika u usporedbi s većinom acidotičnih bolesnika normalno.

Tip IV (hiperkalijemična RTA)

Za razliku od od distalne RTA tipa I gdje je posrijedi selektivni defekt sekrecije vodika ovdje je posrijedi globalna insuficijencija distalnog tubula. Striktno uzevši u većini slučajeva se ne radi o izvornoj bolesti distalnog tubula već je ona posljedica pomanjkanja ili rezistencije na djelovanje aldosterona. Naime, sve transportne funkcije ovog segmenta nefrona su pod hormonskim utjecajem aldosterona. Pomanjkanje ili nereaktivnost na aldosteron uzrokom su snižene reapsorpcije natrija i time snižene sekrecije kalija i vodika. Zbog izostanka hormonske stimulacije i hiperkalijemije sniženo je stvaranje glavnog urinarnog pufera, amonijaka. Nastaje hiperkloremična metabolička acidoza s hiperkalijemijom. Tip IV RTA ima sličnosti s *voltage-dependent* distalnom RTA, osobito u nalazu hiperkalijemije, iako je za razliku od potonje tu očuvana sposobnost da se na opterećenje kiselinama snizi pH urina.





Tip III RTA

U neke djece s klasičnom distalom RTA nalazi se i određen stupanj renalnog gubitka hidrogenkarbonata. Ranije se ovakve slučajeve označavalo RTA-om tipa III. Pokazalo se međutim da pojačana hidrogenkarbonaturija može biti prolazni fenomen u dojenčadi s distalnom RTA i da ne predstavlja zasebni entitet. Kombinirana proksimalna i distalna RTA može se naći kod urođenog pomanjkanja karboanhidraze II. Mutacije gena koji kodiraju ovaj enzim dovode do autosomno recesivnog sindroma RTA, osteopetroze, cerebralnih kalcifikacija i mentalne retardacije.

Klinička slika

Vide se simptomi same acidemije (zastoj u rastu, malnutricija), hipokalijemije (poliurija, nokturija, polidipsija, enureza, opstipacija, mišićna slabost) i poremećaji metabolizma kalcija/fosfata/PTH/vitamina D (rahitis). U sekundarnim oblicima prisutni su i znaci osnovne bolesti.

Zastoj u rastu prvenstveno je posljedica acidoze, iako tome doprinosi i pomanjkanje apetita i malnutricija. Pokazano je da acidoza inhibira sekreciju hormona rasta i suprimira gensku ekspresiju na ciljnim mjestima djelovanja hormona rasta (IGF-1 mRNA u zoni rasta dugih kosiju, hepatični IGF-1 mRNA, hepatični receptor hormona rasta mRNA). Zastoj u rastu posebno je izražen kod proksimalne RTA.

U djece s distalnom RTA nefrokalcinoza i nefrolitijaza mogu biti uzrokom bubrežnih kolika, hematurije, opstrukcije, pijelonefritisa i kroničnog bubrežnog zatajenja.

U kliničkoj slici RTA tipa IV (hiperkalijemičnoj RTA) mogu prevladavati simptomi acidoze (zastoj u rastu, malnutricija), hiperkalijemije (srčana aritmija) ili pak renalnog gubljenja soli (hipotenzija, dehidracija). Simptomi također mogu potjecati od osnovnog adrenalnog poremećaja.

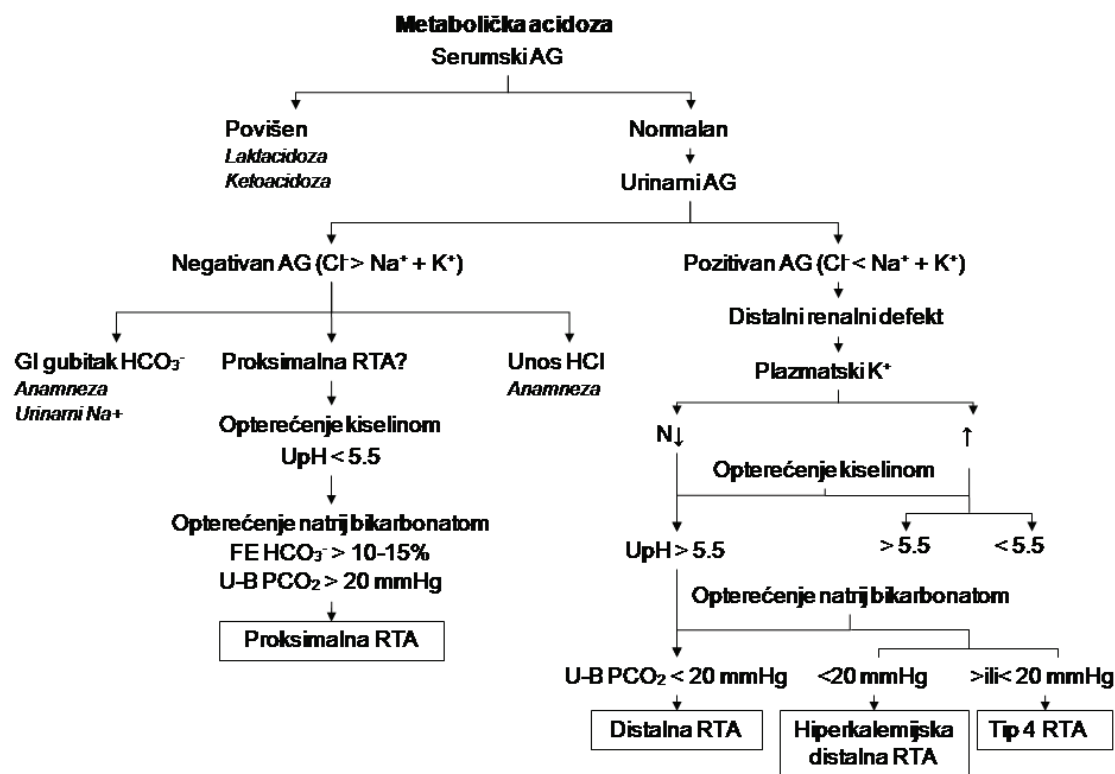
Dijagnoza

Dijagnoza RTA u cijelosti ovisi o laboratorijskim pretragama acido-baznih parametara i elektrolita krvi i urina.

U prisustvu kronične acidoze uvijek se mjeri pH urina. Nalaz alkalnog urina budi sumnju na RTA. Valja međutim znati da je sam pH urina ipak nedovoljno informativan (uvijek ga treba mjeriti opetovano u više dnevnih uzoraka urina kroz više dana da se dobije tzv. profil pH urina). Tako primjerice urin može biti alkaln zbog prisutva mikroorganizama koji cjepaju ureju ili davanja diuretika, a ne treba zaboraviti niti da urin može biti prikladno kiseo a da ipak postoji RTA (proksimalna).

Općenito se na RTA sumnja kad je acidoza praćena hiperkloremijom i normalnom koncentracijom neizmjenjenih aniona u serumu (engl. *anion gap*, *AG*) ($AG = Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-]$; normalno 8-15 mmol/L), a nema gastrointestinalnih gubitaka hidrogenkarbonata ili unosa kiselina (Slika 1). Sljedeća stepenica u dijagnostičkom postupku je određivanje koncentracije neizmjenjenih aniona u urinu (engl. *urine anion gap*, *UAG*). Izračunava se iz mjerenih iona u urinu po formuli $UAG = Na^+ + K^+ - Cl^-$. Normalno iznosi -10 do +10. UAG je indirektni pokazatelj izluči-





Slika 1 Dijagnostički postupnik

vanja NH_4^+ urinom u bolesnika s hiperkloremičnom metaboličkom acidozom. Ako se uzme da je na normalnoj ishrani količina neizmjenjenih kationa (Ca^+ , Mg^+) u urinu mala, i da izlučivanje neizmjenjenih aniona (fosfati, sulfati, organske kiseline) varira vrlo malo to je UAG gotovo ekvivalentan koncentraciji NH_4^+ minus koncentracija neizmjenjenih aniona. Kako izlučivanje tih aniona ostaje konstantno, to je svaki porast izlučivanja NH_4^+ u stanju metaboličke acidoze praćen paralelnim porastom izlučivanja Cl^- . Stoga UAG s porastom izlučivanja NH_4^+ postaje progresivno sve negativniji. Obrnuto ako je izlučivanje NH_4^+ slabo, UAG je pozitivan odnosno iznad normalnih vrijednosti.

Na proksimalnu RTA se sumnja kad je UAG negativan ($\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$) i isključi se gastrointestinalne uzroke acidoze. Tada valja dokazati defekt reapsorpcije hidrogenkarbonata. On se dokazuje testom u kojem se oralnim ili parenteralnim davanjem hidrogenkarbonata postiže normalizacija njegove plazmatske koncentracije i promatra količina izlučena urinom. Izlučivanje više od 15% filtrirane količine pri normalnoj plazmatskoj koncentraciji dokazuje defekt reapsorpcije. Alternativno se pri istom testu može promatrati samo pH urina. Ona plazmatska koncentracija hidrogenkarbonata pri kojoj pH urina premaši 6,8 (pH urina pri kojem urin sadrži hidrogenkarbonat) uzima se za renalni prag bikarbonata (normalno 22-26 mmol/L). Također treba odrediti razliku P_{CO_2} urina i krvi. Normalno je alkalinizacija urina povezana s porastom P_{CO_2} urina za više od 20 mmHg od onog u krvi. Naime, kad se daju bikarbonati raste sekrecija H^+ u distalnom tubulu, H^+ reagira s HCO_3^- i tvori ugljičnu kiselinu (H_2CO_3) koja se degradira u CO_2 . U pacijenata s



proksimalnom RTA koji imaju očuvan distalni mehanizam acidifikacije urina je stoga ovaj omjer normalan. Daljnji dijagnostički postupak uključuje traganje za ev. ostalim tubularnim defektima, glukozurijom, fosfaturijom- tj. Fanconijevim sindromom.

Na distalni defekt acidifikacije urina se sumnja kad je u pacijenta s hiperkloremičnom acidozom UAG pozitivan ($\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$). Slijedeći korak je izmjeriti plazmatsku koncentraciju K^+ . Ako je ona snižena ili normalna, demonstriranje nemogućnosti da se nakon opterećenja kiselinom (NH_4Cl) snizi pH urina ispod 5,5 potvrđuje dijagnozu distalne RTA. Alternativno se može dati furosemid i gledati pH urina (tzv. furosemidski test). U normalnih osoba pH urina se po davanju furosemida snizi ispod 5,5. To je stoga što furosemid poveća dotok Na^+ u distalni tubul gdje se on reapsorbira u zamjenu za H^+ čime se stvara kiseo urin. Ovakav učinak dakako izostaje u bolesnika s distalnom RTA-a. Daljnju potporu dijagnozi distalne RTA daje nalaz niskog PCO_2 gradijenta urin-krv nakon opterećenja s NaHCO_3 . U primarnoj distalnoj RTA uzrokovanj sekretornim defektom frakcionirano izlučivanje HCO_3^- pri normalnoj plazmatskoj koncentraciji ne premašuje 5% filtrirane količine. Veće frakcionirano izlučivanje upućuje na dodatni defekt reapsorpcije HCO_3^- . Dijagnostički postupak treba nadalje uključiti traganje za nefrokalcinozom (pregled bubrega ultrazvukom) i mjerenje urinarnog izlučivanja kalcija i citrata. Kad je plazmatski K^+ povišen nalaz pH urina višeg od 5,5 nakon opterećenja s NH_4Cl identificira bolesnike s hiperkalemičnom distalnom RTA uzrokovanom „*voltage-dependent*“ defektom. U takvim slučajevima valja tragati za uzrokom oštećene distalne reapsorpcije Na^+ koja dovodi do smanjene sekrecije H^+ i K^+ (napr.pregled mokraćnog sustava ultrazvukom na opstruktivnu uropatiju). Kad se međutim u bolesnika s povišenom plazmatskom cencentracijom K^+ nađe pH urina niži od 5,5 može se postaviti dijagnoza RTA tipa IV (hiperkalijemična RTA). U tom slučaju daljnji dijagnostički postupak uključuje mjerenje plazmatske koncentracije renina i aldosterona i traganje za ev. kroničnim intersticijskim nefropatijama.

Liječenje

Cilj liječenja RTA nije samo što je moguće bolja korekcija biokemijskih abnormalnosti nego i poboljšanje rasta djeteta i sprečavanje progresije nefrokalcinoze i razvoja kroničnog bubrežnog zatajenja. Liječenje se sastoji u kontinuiranom davanju odgovarajuće količine alkalija u obliku bikarbonata ili njegovog baznog ekvivalenta citrata koji se bolje tolerira. Za proksimalnu RTA potrebne su vrlo velike količine alkalija zbog masivnog gubitka HCO_3^- urinom pri normalnim plazmatskim koncentracijama. Nerijetko to iznosi i do 10-20 mmol/kg/dan. Preporučuju se mješavine Na i K soli, najbolje citrata. Važno je raspodijeliti ukupnu dnevnu dozu u više porcija tijekom dana i noći. Od koristi može biti i smanjenje ekstracelularnog volumena čime se poboljšava proksimalna reapsorpcija hidrogenkarbonata. To se postiže dijetom siromašnom solju uz tiazidske diuretike u kombinaciji s diureticima koji štede kalij. Prognoza proksimalne RTA ovisi o etiologiji, osobito u slučajevima Fanconijeva sindroma. U djece sa sporadičnom izoliranom prosimalnom RTA tubularni defekt se vremenom popravlja i liječenje se može izostaviti u dobi od 3 do 5 godina. U slučajevima distalne RTA potrebna je manja količina alkalija, ponovno najbolje u obliku Na^+ i K^+ soli. Valja voditi računa da se količina smanjuje od dojenaštva do odrasle dobi. Tako je u dojenčadi potrebno 5-8 mmol/kg/dan, u djece 3-4 mmol/kg/dan a odraslih 1-2 mmol/kg/dan. Može se davati i samo kalijev citrat u količini od 4 mmol/kg/dan. Vrlo je važna striktna kontrola hiperkalciurije jer izlučivanje citrata ostaje trajno sniženo pa perzistira povišena potencijalno litogena saturacija kalcijevih soli u urinu. Određivanje omjera kalcij/kreatinin i citrat/kreatinin u urinu od pomoći su u procjeni potrebne nadoknade alkalija. Svakako treba izbjeći prekomjernu korekciju acidoze jer se u tim okolnostima povećava ekstracelularni volumen i paradoksalno raste urinarno izlučivanje kalcija. Primarna distalna RTA je trajna bolest i liječenje je doživotno.





Ono omogućuje normalan somatski razvoj djeteta i sprečava progresiju nefrokalcinoze. Koštane lezije iscjeljuju bez potrebe za velikim dozama vitamina D. Liječenje hiperkalijemične RTA ovisi o primarnom poremećaju (mineralokortikoidi, nadoknada soli, simptomatska terapija alkalijama, liječenje hiperkalijemije kationskim izmjenjivačima i diureticima).



Bubrežni kamenci u djece – kada se radi o metaboličkoj bolesti ?

Danko Milošević

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Referentni Centar za dječju nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

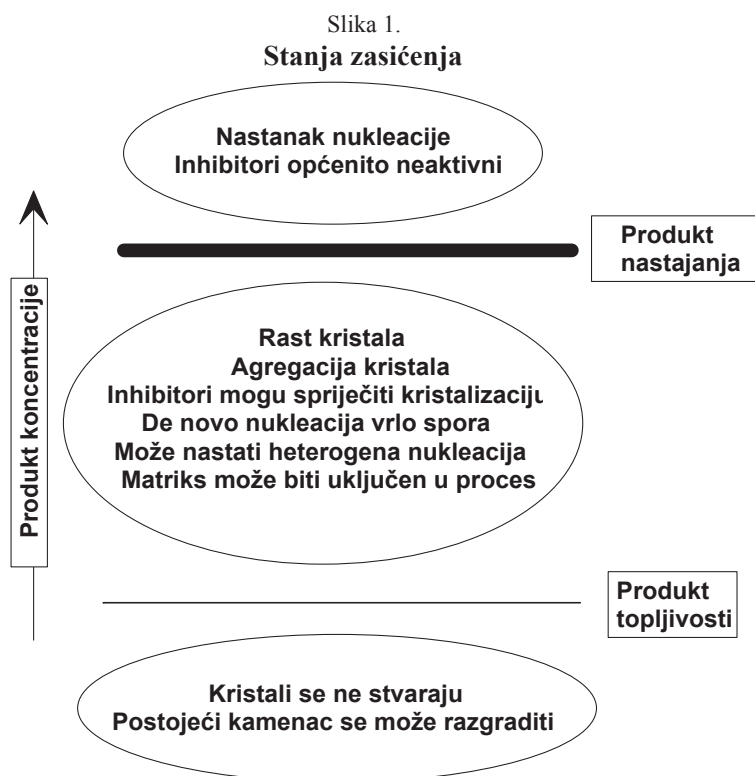
Mokraćni kamenci nastaju kristalizacijom iz urina potencijalno netopljivih sastojaka. Osnovni preduvjet za započinjanje kristalizacije je prezasićenje mokraće nekim određenim sastojkom. Potencijalno kalkulogeno djelovanje ima i nepovoljan pH urina, mali volumen mokraće što direktno vodi prezasićenju, staza mokraće, uroinfekcija i pomanjkanje prirodnih inhibitora kristalizacije.

Ioni koji se gibaju urinom slučajnim putanjama mogu, ako se nađu blizu jedan drugom, stupiti u međusobne odnose koji ovise o njihovom obliku, veličini i naboju. Ukoliko ima dovoljno iona u otopini, koji stvaraju neki kristal, da drugi ion može odmah nadomjestiti onaj izgubljeni i tako izjednačiti ionske gubitke kristala, ukupna masa kristala će ostati jednaka. Produkt topljivosti iona koji ulaze u sastav kristala u toj točki naziva se produktom topljivosti. Pri zasićenju ispod produkta topljivosti nemoguć je nastanak kristala u bilo kojim uvjetima.

Područje zasićenja u kojemu se kristali ne stvaraju *de novo* ali je ono dovoljno za rast već postojećih kristala naziva se metastabilnim područjem prezasićenja. Gornja granica metastabilnog područja kod koje ioni spontano prelaze u nukleaciju tj. u solidnu fazu, naziva se točkom nestabilnog prezasićenja ili produktom nastajanja. U toj se točki pak počinje zbivati nukleacija, tj. početna faza kristalizacije i gotovo ništa ne može spriječiti nastanak solidne faze (1,2). (Slika1).

Računanje zasićenja neke otopine u osnovi se svodi na određivanje točke ekvilibrija u kojem su ioni u međusobnoj ravnoteži. Moraju se računati svi interferirajući efekti iona u parovima kao i efekt hidracije, tako da je dobijena vrijednost stvarni odraz zasićenja otopine (3). Stoga je osnovni preduvjet za kristalizaciju kalcijevog oksalata postojanje prezasićenja mokraće za kalcij i oksalat (1). Citrat u mokraći je prema mnogim mišljenjima najvažniji inhibitor kristalizacije i služi u prevenciji kalcij oksalatnog kamenca (4,5). Ostali inhibitori kristalizacije su pirofosfati, magnezij, sulfati, glikozaminoglikani, glikoproteini, Tamm-Horsfallov mukoprotein, glutaminska i asparaginska kiselina. Za nastanak urolitijaze u djece primarno su potrebni jaki promotivni činioci, dok je značaj inhibitora litogeneze, za razliku od odraslih, sekundaran.





Ovaj proces nastanka ureterolita u mokraćnom sustavu ponajbolje odražava upravo nastanak kalcij oksalatne urolitijaze, sada dominantne u djece i odraslih u Republici Hrvatskoj. Od ukupnog broja dijagnosticiranih kamenaca 1,8-5% odnosi se na dječju dob. Relativno je rijetka učestalost urolitijaze u dobi od 1-5 godina s laganim rastom prema višim dobnim skupinama i najvećom zastupljenosti između 9 i 14 godina. U Republici Hrvatskoj vrh učestalosti je oko 9 godina (6, Tablica 1). Idiopatska je urolitijaza donedavno bila znatno češća češća u muškog spola (6). Međutim, najnoviji podaci ukazuju na znatno smanjenje zastupljenosti muškog spola (Tablica 1). Ova promjena se uočava u svim visokorazvijenim zemljama a pripisuje se poboljšanim socio-ekonomskim prilikama (7,8). Zastupljenost se muškog spola ponovo povećava ako se uzmu u obzir isključivo metabolički uzroci s dokazanom pozitivnom obiteljskom anamnezom (Tablica 1). Radi se o poligenski nasljednoj bolesti s nižim rizikom za ženski spol. U ocjeni uzroka urolitijaze ovo je jedan od prvih pokazatelja da se vjerojatno radi o metabolički uzrokovanom ureterolitu.

Pregled sedimenta mokraće (mm³) na eritrocituriju, urinokultura, kreatinin u serumu, ultrazvuk bubrega i/ili Rtg abdomena na prazno s ev. i.v. urografijom ili CT-om predstavljaju dijagnostički standard. Kako bi se dokazao metabolički uzrok analizira se ionogram seruma i urina (Na K, Cl, Ca, P, Mg), urična kiselina u serumu i urinu, profil pH urina i Brandova reakcija na cistin. Posebne pretrage obuhvaćaju mjerenje titrabilnog aciditeta i amoniurije, mjerenje PTH i





vitamina D u serumu, denzitometriju kosti, test s amonijevim kloridom i bikarbonatni test.

Najnovija epidemiološka ispitivanja pokazuju promjenu sastava kamenca. Dok je prije viši postotak činio kamenac upalne geneze (struvit), koji je najčešće uvjetovan neliječenim anomalijama urotrakta (npr. vezikoureteralni refluks) uz opetovane uroinfekcije, u novije se vrijeme, posebno u visokoindustrijaliziranim zemljama uočava značajan porast učestalosti kalcij oksalatne urolitijaze, u pravilu metabolički uzrokovane. U Republici Hrvatskoj sada apsolutno dominira kalcij oksalatna urolitijaza koja se može potvrditi infracrvenom spektrometrijom (6, Tablica 1). Uzorak za analizu (u cijelosti ili krhotine) se najčešće dobijaju spontanom izmokravanjem («udar vodom»), kirurškim putem (perkutana nefrolitotomija), ultrazvučnom ESWL-litotripsijom kojom se kamenac razbija fokusiranim udarnim valovima ili endoskopskom ureteroskopijom uz ultrazvučno razbijanje kamenca. U zadnje vrijeme manje invazivne metode i spontana evakuacija kamenca manjeg od 5 mm prednjače u odnosu na otvoreni kirurški zahvat (6, Tablica 1). Kalcij oksalatni sastav kamenca zajedno s uratnim ili cistinskim je drugi pokazatelj da se radi o metaboličkoj bolesti.

Tablica 1. Demografski pokazatelji metabolički dokazane urolitijaze u Republici Hrvatskoj

Broj djece	76	
M/Z omjer ukupno	41/35, omjer 1.17:1	
Dob (godine)	9 god., 7 mj.	
	N	%
<1	6	7.89
1-5	11	14.47
5-10	24	31.58
> 10	35	46.05
Pozitivna obiteljska anamneza	27	35.53
M/Z omjer	16/1, omjer 1.46:1	
Analiza dostupnih kamnaca	28	
Kalcij oksalat dihidrat and monohidrat	21	75.00
Kalcij hidroksikarbonat fosfat	3	10.71
Amonij magnezij fosfat heksahidrat	1	3.57
Kalcij hidroksi karbonat	1	3.57
Urična kiselina	1	3.57
Ceftriaxone	1	3.57





Idiopatska kalcij oksalatna urolitijaza je obično uzrokovana hiperkalciurijom ili hiperoksalurijom, rjeđe je osnovni uzrok hipocitraturija i/ili nedostatak drugih inhibitora kristalizacije. Stoga su osnovni promotivni faktori za njen nastanak pojačano izlučivanje kalcija i oksalata mokraćom i/ili nedostatak inhibitornih faktora kristalizacije (citrata, glikozaminoglikana). Značajan uzrok nastanka urolitijaze predstavlja i mali volumen izmokrenog urina. Kamenci uzrokovani pojačanim lučenjem urične kiseline su rijetki u djece. Češće su povezani s kemoterapijom tumorskih bolesti (leukemija, limfomi) a nalaze se i u metaboličkih oboljenja (npr. Lesch-Nyhanov sindrom). Stoga je ispitivanje urinarnih promotora i inhibitora litogeneze potrebno poduzeti u svakog djeteta s idiopatskom urolitijazom i svakog djeteta s hematurijom u kojeg se isključi urološka malformacija, koagulopatija ili glomerulsko oboljenje kao razlog hematurije, pogotovo ako još postoji i obiteljska anamneza urolitijaze. Nalaz hiperkalciurije, hiperoksalurije, hipocitraturije, hiperurikozurije ili aminoacidurije je slijedeći čimbenik u ocjeni radi li se o metaboličkoj bolesti. Postotak metabolički dokazanog uzroka urolitijaze sada iznosi 59.84% što predstavlja značajan napredak u odnosu na prijašnje razdoblje (6, Tablica 2).

Rana životna dob u djeteta kod kojeg je dijagnosticirana urolitijaza, a posebno pojava nefrokalcinoze ili obostrane urolitijaze je gotovo siguran znak metaboličkog oboljenja. Da bi ureterolit nastao u vrlo ranoj životnoj dobi, potrebni su značajni poremećaji promotora/inhibitora kristalizacije. U Tablici 2 se tako nalaze oboljenja koja su u pravilu dijagnosticirana upravo tako što je pojava bubrežnog kamenca upozorila na njih.

Tablica 2. Metabolički poremećaji, druga rizična stanja, anomalije urotrakta i povrat urolitijaze: <1, 1-5, 5-10, > 10 godina.

	<1		1-5		5-10		> 10		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hiperkalciurija	1*	16.66	5	45.45	12	50.00	18	51.43	36	47.37
Idiopat.hiperoksalurija			2	18.18	5	20.83	7	20.00	14	18.42
Primarna hiperoksal.	2*	33.33							2	2.63
Hipocitraturia			1*	9.09	1*	4.17			2	2.63
Hiperurikozuria							1	2.86	1	1.31
Distal. tubul. acidoza	1*	16.66							1	1.31
Medular. spuž. bubrež.	1	16.66							1	1.31
Vezikouret. refluks			1	9.09	1	4.17	1	2.86	3	3.95
Ureter duplex/fissus			1	9.09	2	8.33	2	5.71	5	6.58
Hidronefroza			2	18.18	1	4.17	1	2.86	4	5.26
Sy. kaudalne regresije							1	2.86	1	1.31
Oculo cerebro ren. sy.	1	16.66							1	1.31
Prezasićenje urina	3	50.00	7	63.63	16	66.66	21	60.00	47	61.84
Smanjen vol. urina			2	18.18	4	16.67	6	17.14	12	15.79

* povrat urolitijaze



Pojedina bubrežna metabolička oboljenja također favoriziraju kristalizaciju. Tako renalna tubulska acidoza distalnog tipa (kompletnog ili češće inkompletnog oblika bez sistemske acidoze i hipokalemije) i primarna hiperoksalurija gotovo obvezatno dovode do nefrokalcinoze/urolitijeze. Ukoliko se ova oboljenja dokažu, ona su sigurni pokazatelji da se radi o metabolički uzrokovanoj urolitijezi s genetskom podlogom. Kako ova oboljenja imaju specifičnu terapiju, njihova dobra kontrola vodi prevenciji opetovanja urolitijaze.

Ukoliko niti jedan od ovih čimbenika nije prepoznat kao uzrok nastanka kamenca, potrebno je razmotriti pitanje idiopatskog uzroka. Kako se u nas najčešće radi o kalcij oksalatnoj urolitijazi, to se daljnja obrada usmjerava na njezino posredno dokazivanje. U osnovi je nepohodno utvrditi da li je urin uopće sposoban stvoriti ureterolit. To se dokazuje mjerenjem zasićenja mokraće preko programa EQUIL2. Tri uzastopna mjerenja su najčešće dostatna kako bi se utvrdilo trajno postojeće stanje prezasićenja pojedinih sastojkom. Analiza prezasićenja je krajnje individualna uz moguće više komponenti u urinu koji favoriziraju kristalizaciju. Štoviše, pojedine komponente za nastanak urolitijaze mogu svaka za sebe biti na gornjoj/donjoj granici normale a da je ukupni učinak ipak patološki. Promjena ovih komponenti kristalizacije je vrlo složen zadatak kojim se sprječava ponovni recidiv oboljenja (9,10)

Preporuke i savjeti nakon odstranjenja bubrežnog kamenca u mnogome ovise o njegovom uzroku. Općenito se djeci savjetuje uzimanje većih količina tekućine kako bi se povećao volumen mokraće i smanjilo zasićenje urina promotorima kristalizacije. Potrebno je izbjegavati dehidraciju, posebno ljeti. Poznato je da povećan unos bjelancevina mesa, kalcija, oksalata, natrija, vitamina C i pića sa zaslađivačima kao i nedovoljan unos biljnih vlakana vodi povećanoj sklonosti kristalizaciji (11). U slučaju idiopatske kalcij oksalatne urolitijaze potrebno je uravnotežiti prehranu u smislu balansa unosa kalcija i oksalata u hrani (11). Smanjenje unosa natrija hranom smanjuje natriurezu i lučenje kalcija mokraćom. Teškoće u primjeni ovih savjeta leže u nedovoljnom poznavanju sadržaja kalcija i oksalata u mnogim namirnicama kao i potrebe za raznovrsnom a istovremeno ne i jednoličnom ishranom. U slučaju potrebe potrebno je uvesti citrate, tiazide, alopurinol ili bikarbonate u terapiju uz stalnu kontrolu pH mokraće kako bi se otežala kristalizacija. Terapiju specifičnih metaboličkih oboljenja koja su dovela do urolitijaze treba ciljano provoditi i po potrebi modificirati prema rastu djeteta (npr. renalne tubulske acidoze, cistinurije, hiperurikozurije).

Povrat idiopatske urolitijaze je u nas relativno rijedak i iznosi 7,98%. Jedino kod primarne hiperoksalurije, renalne tubulske acidoze s već formiranom nefrokalcinozom i hipocitraturije je recidiv urolitijaze gotovo nemoguće zaustaviti ili je postotak povrata kamenca izuzetno visok (10). Recidiv pak idiopatske urolitijaze je u nas vrlo nizak. Često su suradnja, upornost i strpljenje pacijenta, roditelja i liječnika od presudne važnosti kako bi se postigao maksimalan učinak metodom „uspjeha i pogreške“. Kada se jednom postigne zadovoljavajuća kontrola, najčešća odstupanja se nalaze samo za ljetnih mjeseci. Potrebna je redovita kontrola mokraće na eritrocituriju i povremena kontrola metaboličkih parametara od značaja za nastanak pojedinog tipa urolitijaze. Tako se vrše pretrage na kalciuriju, izlučivanje oksalata i citrata mokraćom, kompletan ionogram urina, određivanje prezasićenja urina i stalna kontrola indeksa i omjera rizika za nastanak ili održavanje kristalizacije (12,13,14).



**Literatura:**

1. Coe FL, Parks JH. Physical chemistry of calcium stone disease. In: Coe FL, Parks JH (eds) *Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment*. London, Year Book Medical Publishers 1988; 38-58
2. Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B. EQUIL 2: a BASIC computer progra for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985; 134: 1242-4.
3. Pak CYC. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 271-7.
4. Jendle-Bengtén C, Tiselius HG. Long term follow up of stone formers treated with a low dose of sodium potassium citrate. *Scand J Urol Nephrol* 2000; Feb 34(1): 36.
5. Brown CM, Purich D. Physical-chemical processes in kidney stone formation. In: Coe FL, Favus JM (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York, Raven Press 1992; 613-22.
6. Biocić M, Saraga M, Kuzmić AC, Bahtijarević Z, Budimir D, Todorčić J et al. Pediatric urolithiasis in Croatia. *Coll Antropol* 2003 Dec; 27(2): 745-52.
7. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 6(8): 2062-8.
8. Clayton DB, Pope JC. The increasing pediatric stone disease problem. *Ther Adv Urol* 2011 February; 3(1): 3-12.
9. Lande MB, Varade W, Erkan E, Niederbracht Y, Schwartz GJ. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2005 20: 491-4.
10. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009 Nov; 24(11): 2129-35.
11. Siener R, Hesse A. Einfluß verschiedener kostformen auf die harnzusammensetzung und das kalziumoxalatsteinbildungsrisiko. *Z Ernährungswiss* 1993; 32: 46-65.
12. Milošević D, Batinić D, Blau N, Konjevoda P, Štambuk N, Votava-Raić A, et al. Determination of urine saturation with computer program Equil 2 as a method for estimation of the risk of urolithiasis. *J Chem Inf Comput Sci* 1998; 38(4): 646-50.
13. Batinić D, Milošević D, Blau N, Konjevoda P, Štambuk N, Barbarić V, et al. Value of the stone promoters/ inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis. *J Chem Comput Sci* 2000; 40(3): 607-10.
14. Milošević D, Batinić D, Konjevoda P, Blau N, Štambuk N, Nižić Lj et al. Analysis of calcium, oxalate, and citrate interaction in idiopathic calcium urolithiasis in children. *J Chem Inf Comput Sci* 2003; 43(6): 1844-7.



Cistinurija

Marija Spajić, Daniel Meštrović

Opća Bolnica Karlovac, Služba za dječje bolesti, A. Štampara 3, 47000 Karlovac

Uvod

Cistinurija je autosomno recesivna nasljedna bolest obilježena poremećajem u metabolizmu cistina i posljedičnim stvaranjem cistinskih kamenaca u mokraćnom sustavu. Kamenci su jedini fenotipski izraz bolesti, ali sklonost njihovom opetovanom stvaranju toliko je izražena da tijekom godina vrlo često dolazi do štetnog učinka na bubrege. U posljednjih dvadesetak godina uspjelo se identificirati gene čije su mutacije odgovorne za nastanak bolesti i steći uvid u raznolikost kliničkog izražaja bolesti. Navedene spoznaje doprinijele su ranijem otkrivanju bolesti i njezinoj boljoj kontroli, ali je i dalje ostaje otvoren izazov pronalaska etiološke terapije.

Epidemiologija

Prevalencija cistinurije je oko 1:7000 u svjetskim razmjerima, ali određene populacije pokazuju značajniju sklonost nastanku bolesti. To se prvenstveno odnosi na libijske Židove (1:2500), Kanađane francuskog podrijetla u Quebecu i narode Mediterana. Prevalencija u Hrvatskoj nije utvrđena.

Nema spolom određene sklonosti cistinuriji, ali su pripadnici muškog spola teže zahvaćeni bolešću; incidencija novih kamenaca je u njih dvostruko veća u odnosu na ženske pacijente i iznosi 0,42 kamenca po godini. Tipična dob obolijevanja je drugo i treće desetljeće života, iako se kamenci mogu javiti u bilo kojoj dobnoj skupini pa nisu rijetkost niti u dojenčadi.

Općenito, posljednjih desetljeća incidencija bubrežnih kamenaca u odrasloj populaciji industrijaliziranih zemalja narasla je na oko 1,5%, a otprilike svaki stoti je cistinski. U djece je incidencija bubrežnih kamenaca deseterostruko niža, ali kod njih oni cistinski čine 6-8% od ukupnog broja.

Etiologija i patogeneza

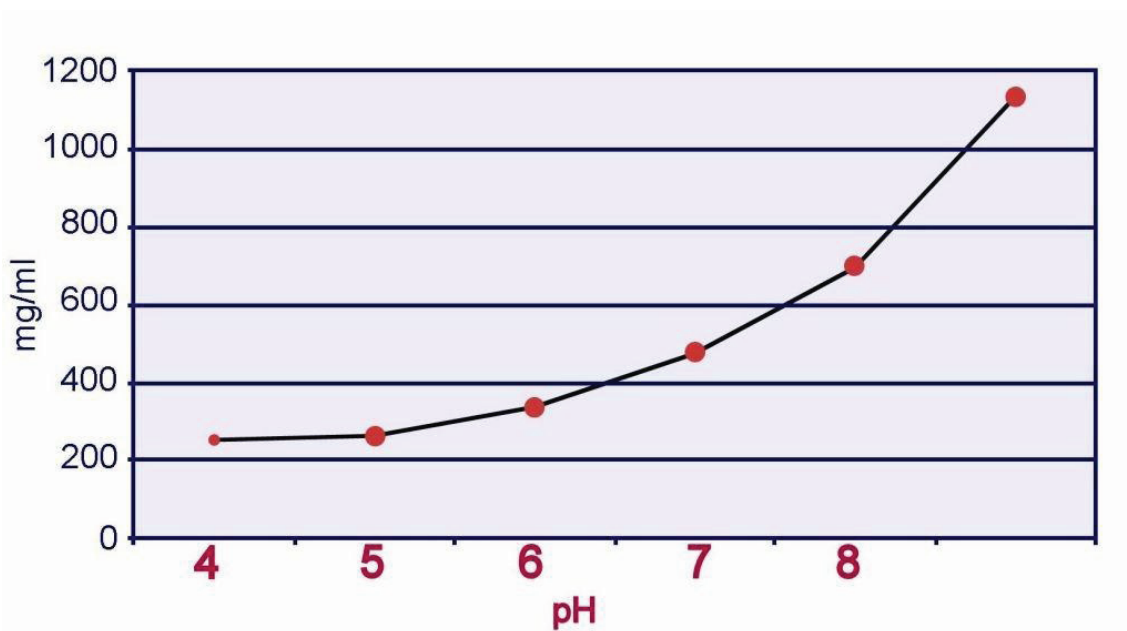
Glavnu ulogu u patogenezi cistinurije igra poremećaj reapsorpcije cistina kroz četkastu prevlaku membrana stanica proksimalnog renalnog tubula i epitela gastrointestinalnog trakta. U idealnom stanju samo 0,4% filtriranog cistina ili do 10 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatinina se izluči urinom,





dok je u oboljelih i dijela heterozigota ta količina višestruko veća. Procjenjuje se da odrasli zdravi pojedinci ne izluče više od 80 mg cistina na dan, dok je u prosječnog homozigota ta količina od 600 do 1400mg.

Uzrok poremećaja reapsorpcije je defekt heteromernog glikoproteina rBAT/b^{0,+}AT koji djeluje kao prenosilac dibazičnih aminokiselina cistina, lizina, ornitina i arginina iz lumena bubrežnih tubula i crijeva u stanicu. Posljedična hipersekrecija cistina u uvjetima kiselog urina (pH < 7) omogućava precipitaciju kristala u distalnom kanaliću i stvaranje cistinskih kamenaca dok su ostale aminokiseline čiji je transport zahvaćen defektom spomenutog proteina dobro topljive u vodi i izlučuju se bez kliničkih posljedica. Iako je i apsorpcija cistina iz crijeva poremećena, ne nastaje klinički deficit jer metabolizam metionina nadoknađuje eventualni manjak serumskog cistina.



Slika 1. Topljivost cistina u vodi ovisno o pH faktoru

Klinički možemo razlikovati dva glavna tipa cistinurije: tip I i tip II/III (*non-type I*). Razlikuju se po različitim obrascima nasljeđivanja, težini i predvidivosti kliničke slike i činjenici da heterozigoti za tip I ne izlučuju povišene količine cistina mokraćom te ne mogu razviti manifestnu bolest dok je kod heterozigota za tip II/III to ipak moguće (tablica 1).





Do sada su otkrivena dva gena čije mutacije uzrokuju cistinuriju. Oba kodiraju elemente transmembranskog prenosioca rBAT/b⁰⁺AT. Gen SLC3A1 (2p21) kodira rBAT-podjedinicu kojoj je funkcija smještaj proteina u membranskom matriksu, a gen SLC7A9 kodira b⁰⁺AT podjedinicu koja vrši katalitičku funkciju proteina. U pravilu klinička slika i obrazac nasljeđivanja ovise o tome koji je gen mutiran. Mutacije gena SLC3A1 se gotovo uvijek povezuju s cistinurijom tipa I koja se nasljeđuje autosomno recesivno. Iznimka od pravila je duplikacija E5E9; heterozigotni nosioci te mutacije izlučuju povišene količine cistina urinom što je karakteristično za tip II/III bolesti. Najčešća mutacija SLC3A1 gena je p.Met467Thr s udjelom od oko 30% u svim ispitivanim etničkim skupinama diljem svijeta. Važno je spomenuti da je u radovima koji analiziraju populaciju Balkana (bivša Jugoslavija, Grčka, Turska) najčešća utvrđena mutacija p.Thr216Met. Udio bolesnika iz Hrvatske u tim radovima međutim nije definiran i ostaje za utvrditi da li je navedena mutacija dominantna i u nas.

Mutacije gena SLC7A9 uzrokuju širi spektar kliničkih stanja: ako promatramo izlučivanje cistina u urinu u obitelji oboljelog zapazit ćemo uglavnom autosomno dominantni obrazac nasljeđivanja, ali se taj obrazac prekida ako pokušamo predvidjeti nastanak kliničke manifestne

TABLICA 1. Klinička podjela i osobitosti tipova cistinurije

Klinička podjela	CISTINURIJA	
	Tip I	Tip II/III
Mutirani gen	SLC3A1 (2p21)	SLC7A9 (19q13.1)
Broj otkrivenih mutacija	>130	~100
Najčešća mutacija	Met467Thr	Gly105Arg
Protein	rBAT	b ⁰⁺ AT
Tip nasljeđivanja	Autosomno recesivno	Autosomno dominantno s nepotpunom penetrantnošću
Najzahvaćenija populacija	Mediterranska	Libijski Židovi (1:2500)
Homozigoti	Svi su simptomatski	90% su simptomatski
Heterozigoti	Asimptomatski (razina cistina u urinu je normalna)	10-13% su simptomatski (razina cistina u urinu je povišena)
Klinička slika oboljelih unutar iste familije	Jednaka	Varijabilna





bolesti (kamenaca) što upućuje na nepotpunu penetrantnost mutacije. U skupu od oko 100 detektiranih mutacija gena SLC7A9 izdvaja se p.Gly105Arg koja čini oko 20% detektiranih alela u svim etničkim skupinama. Tri mutacije su zanimljive zbog čvrste povezanosti s određenom populacijom; tako na primjer svi oboljeli libijski židovi imaju mutaciju p.Val170Met, 84% SLC7A9 alela oboljelih Japanaca nosi mutaciju p.Pro482Leu, a 29% Španjolaca oboljelih od tipa II/III cistinurije imaju duplikaciju c.614dupA. Opisani su i bolesnici s miješanim mutacijama (SLC3A1 i SLC7A9) koji u pravilu imaju blaži oblik bolesti te nekoliko bolesnika s 3 različite mutacije na dva spomenuta gena.

Veće delecije u području gena SLC3A1 mogu uzrokovati sindrom hipotonije i cistinurije (OMIM 606407), bolest uzrokovanu delecijama barem dva susjedna gena na kratkom kraku 2. kromosoma: spomenutog SLC3A1 i gena PREPL. Do sada je opisano 16 obitelji sa 7 različitih delecija navedenih gena. Kliničke značajke sindroma su generalizirana hipotonija od rođenja koja se postupno popravlja, slabo napredovanje na tjelesnoj masi u dojenačkom dobu koje kasnije može prijeći u hiperfagiju i pretilost te bubrežni kamenci (cistinurija). Većini ove djece je prije prave dijagnoze, na temelju kliničkih značajki, dijagnosticiran Prader-Willijev sindrom. Drugi mikrodelecijski sindrom koji zahvaća istu regiju, sindrom delecije 2p21, opisan je u nekoliko beduinskih obitelji te uz cistinuriju i hipotoniju uključuje i mentalnu retardaciju i neonatalne konvulzije. Sporadično su opisane veze cistinurije s hemofilijom, mišićnom distrofijom, nasljednim pankreatitisom ili pigmentnim retinitisom.

Već smo utvrdili da u svih homozigota i nekih heterozigota za cistinuriju postoji povišeno lučenje cistina urinom, no hoće li doći do klinički manifestne bolesti tj. do stvaranja cistinskog kamencica ne ovisi samo o toj činjenici. Spomenuto je da se cistin slabo topi kod pH nižeg od 7, ali i drugi čimbenici kao što su nevelik volumen dnevnog urina (<40 mL/kg/dan), hiperkalciurija, hiperoksalurija, hipocitraturija i hiperurikozurija predstavljaju rizik za ranije javljanje i/ili ubrzanu progresiju bolesti. Oko 30% bolesnika imat će kamence koji nisu čisti cistinski, već se sastoje od kombinacije cistinskih i kalcij-oksalatnih ili hidroksiapatitinih kristala što u pravilu nije posljedica poremećaja metabolizma kalcija, fosfata ili oksalata, nego takvi složeni kamenci nastaju procesom isoljavanja - pojavom da određeni minerali formiraju kristale ovisno o koncentraciji drugih otopljenih tvari (u ovom slučaju cistina) u otopini.

Jednom stvoreni cistinski kamenci imaju daljnji negativni utjecaj na rad mokraćnog sustava koji se manifestira kao mehaničke smetnje (opstrukcije i dilatacije kanalnog sustava, promjene urodinamike), a osim toga povećavaju sklonost infekcijama te uzrokuju subjektivne smetnje kod pacijenata (dizurija, bolovi). Navedene smetnje, same ili u kombinaciji, eventualno dovode do oštećenja funkcije bubrega. Pacijenti s cistinskim kamencima imaju veću vjerojatnost izgubiti bubrež u usporedbi s onima koji imaju kalcij-oksalatne kamence, a njih 5% će doživjeti završnu fazu zatajenja bubrega.



Klinička slika

Glavni patološki moment u cistinuriji je formiranje kamenca u mokraćnom sustavu koji se klinički može očitovati kao bol („renalna kolika“, kronična bol u leđima), retencija urina, hematurija, dizurija ili infekcija mokraćnog sustava. Ostali, eventualni, simptomi bolesti ovise o neposrednom štetnom djelovanju kamenca na mokraćni sustav ili o posrednom djelovanju na infekcije, regulaciju arterijskog tlaka, nocicepciju i psihi bolesnika. Znaci arterijske hipertenzije ili kroničnog zatajenja u pravilu se javljaju u dugotrajnijoj ili nekontroliranoj bolesti.

Uz sklonost k javljanju prvih simptoma u mlađoj životnoj dobi (10.-30. godina života), osnovna klinička značajka cistinurije je i doživotni tijek s čestim rekurencijama nastanka kamenaca koji su u tri četvrtine oboljelih bilateralni. Ako se nakon kirurškog odstranjenja kamenca bolesnik više ne liječi, može očekivati da će se u 45% slučajeva novi formirati u sljedeća tri mjeseca.

Manji dio heterozigota za mutaciju gena SLC7A9 (tip II/III cistinurije) može razviti klinički manifestnu bolest koja u pravilu ima blaži tijek od klasične.

Dijagnoza

Postoji više metoda kojima se s velikom sigurnošću može utvrditi da netko boluje od cistinurije. Potrebno je ekonomično prema sustavu i individualno prema pacijentu odrediti kojim ćemo redoslijedom krenuti u istraživanje. Genska analiza definitivno potvrđuje dijagnozu, ali postoci detekcije mutacija na SLC3A1 i SLC7A9 ne dostižu 100%. Moguće je da u etiologiji cistinurije sudjeluje i neki drugi, do sada nepoznat gen (ili geni). Proces dijagnoze komplicira i činjenica da u prve četiri godine života i zdrava djeca mogu povremeno lučiti veće količine cistina od normalnih što je povezano sa zakašnjelim sazrijevanjem renalnih tubularnih transportnih sustava.

Analiza urina je najčešće prvi korak u dijagnozi. Analizirati se može slučajan uzorak urina ili 24-satni urin. Cistin sadrži sumpor pa urin cistinurika može imati karakteristično neugodan miris pokvarenih jaja. Mikroskopskim pregledom urina mogu se u 26-83% bolesnika primijetiti šesterokutni kristali cistina što je u biti patognomičan nalaz. Složenijim metodama mjerenja volumnog udjela cistinskih kristala može se u grubo predvidjeti tijek bolesti ili ocijeniti učinak liječenja. U 24-satnom urinu se apsolutna masa izlučenog cistina može usporediti s ostalim tvarima čije povećano ili smanjeno izlučivanje može utjecati na bolest. Praktična metoda analize urina je i natrijev cijanid-nitroprusidni test (Brandtov test) kojem se na temelju promjene boje smjese reaktanata i urina detektiraju koncentracije cistina u urinu više od 75mg/g kreatinina. Brandtov test ima značajnu ulogu u detekciji heterozigota u porodici bolesnika, određivanju kliničkog tipa bolesti, a može se upotrijebiti i u probiru opće populacije na cistinuriju. Ipak, u interpretaciji testa potreban je oprez jer on u ljudi koji boluju od Fanconijevog sindroma ili onih na terapiji ampicilinom, sulfa-preparatima ili N-acetil cisteinom može biti lažno pozitivan. Pouzdana metoda za dijagnizu cistinurije je mjerenje koncentracije cistina i drugih bazičnih aminokiselina u sreumu i urina, po potrebi višekratno.





Slikovne pretrage su nezamjenjive u detekciji i lokalizaciji kamenaca. U obzir dolazi ultrazvuk, nativna RTG snimka urotakta, intravenska pijelografija te kompjutorizirana tomografija (MSCT). Cistinski kamenci se mogu uočiti na nativnoj RTG snimci iako nemaju gustoću onih mineralnih. Intravenska pijelografija služi za definiranje smještaja kamenca i anatomije nakapnica prije ekstrakorporalne litotripsije. Ultrazvuk je, s obzirom na nisku cijenu i odsustvo ionizirajućeg zračenja osnovna slikovna pretraga u kliničkom praćenju oboljelih.

Kamenci koji su izmokreni ili su izvađeni iz tijela pacijenta mogu se analizirati elektronskom mikroskopijom i difrakcijskom kristalografijom kako bi se dobio uvid u njihov kemijski sastav i kristalnu strukturu. Tako možemo razlikovati dva tipa cistinskih kamenaca: glatki i hrapavi. Hrapavi su pravilnije heksagonalne strukture i osjetljiviji na utjecaj mehaničkih valova (litotripsiju).

Preventivni probir cistinurije se za sada provodi uglavnom u krvnih srodnika oboljelih. Brandtov test je jeftin i relativno pouzdan te ga ima smisla učiniti kod svakog djeteta s novootkrivenom urolitijazom kao i kod roditelja, braće i sestara oboljelog djeteta s obzirom da rana dijagnoza najviše utječe na tijek i liječenje bolesti. Isto tako, uvid u lučenje cistina u pretpostavljenih heterozigota daje uvid u klinički tip cistinurije. Za obradu članova obitelji pouzdanija metoda je mjerenje koncentracije cistina i drugih bazičnih aminokiselina u sreumu i urina, po potrebi višekratno. Svakako su zanimljivi izvještaji da nalaz hiperehogenog kolona na fetalnom UZV-u učinjenom prije 36. tj. gestacije ima vrijednost u prenatalnoj dijagnozi bolesti. Preporuka je da se svakom novorođenčetu s navedenim nalazom izmjeri izlučivanje cistina urinom.

Liječenje, prevencija i praćenje

Glavni ciljevi terapije su uklanjanje već formiranih kamenaca i sprječavanje nastanka novih. Kamenci se iz mokraćnog sustava uklanjaju ovisno o njihovoj veličini i lokalizaciji, a najbolje odluke se donose u suradnji s urologom i radiologom. U obzir dolaze: adekvatna hidracija u nastojanju da se kamenac izmokri prirodnim putem, ekstrakorporalna litotripsija mehaničkim valovima (ESWL), ultrazvučna litotripsija, laserska litotripsija, retrogradna endoskopska litotripsija i ekstrakcija, perkutana nefrolitotomija, perkutana nefrostomija radi kemijskog otapanja i na kraju, otvorena kirurgija. U pravilu se cistinski kamenci promjera manjeg od 15 mm uspijevaju razbiti ESWL-om i zatim izmokriti iako je broj mehaničkih „šokova“ potreban za uspjeh 2-3 puta veći nego u mineralnih kamenaca usporedive veličine. Standardno liječenje za veće kamence su perkutana nefrolitotomija ili retrogradna endoskopska litotripsija i ekstrakcija, ovisno o lokalizaciji. Otvorena kirurgija indicirana je u slučaju neuspjeha manje invazivnih postupaka ili u hitnosti.

Adekvatna dilucija i alkalinizacija mokraće temelj su prevencije nastanka novih cistinskih kamenaca. Preporuke su da unos vode bude barem 3L u djece iznad 7 godina i 4 litre u odraslih. Teoretski oboljelo dijete treba popiti litru vode za svaki milimol (240 mg) izlučenog cistina. Važno je osigurati i primjerenu diurezu tijekom noći koliko je moguće ravnomjernom raspodjelom unosa u tijeku 24 sata. Preporuča se piti neutralne i alkalizirajuće napitke: vodu, biljne čajeve i sokove citrusnog voća. Alkalinizacija mokraće postiže se primjenom kalijevog citrata 2-4x dnevno u





pojedinačnim dozama od 3 do 10 mmol. Terapija zahtjeva redovito praćenje vrijednosti pH urina testnim trakicama. Ciljne vrijednosti pH su 7,5 do 8,5. Ekstremniju alkalizaciju treba izbjeći jer se u tom slučaju stvaraju preduvjeti za lakši nastanak infekcija i kamenaca od kalcij fosfata. Sok naranče ima relativno visok udio kalijevog citrata.

Pravilna dijeta nadopunjuje terapiju: treba nastojati smanjiti unos metionina na manje od 1 grama dnevno što se postiže restrikcijom unosa jaja, mlijeka, sira, soje i ribe. Ukupni unos proteina trebao bi biti relativno nizak (oko 0.8 g/kg/d). Natrij povećava izlučivanje cistina bubrežima pa bi unos kuhinjske soli trebalo što je moguće više smanjiti uz oprez zbog rizika od dilucijske hiponatremije.

U slučaju neuspjeha dilucije i alkalizacije urina u kontroli bolesti indicirana je primjena lijekova koji će cistin reducirati. Redukcijom cistina nastaju dvije molekule cisteina koji je 50 puta topljiviji u vodi. U tu svrhu upotrebljavaju se D-penicilinamin i alfa-merkaptopropionil-glicin (MPG). Oba se primjenjuju u dozama od 20 do 40 mg/kg na dan i povezuju se s čestim nuspojavama. Čini se da postupno povećanje doza D-penicilamina do one terapijske smanjuje učestalost i ozbiljnost nuspojava. Posljednjih godina se u terapiji koristi i ACE-inhibitor kaptopril koji sa cistinom stvara molekulski kompleks koji je 200x topljiviji u vodi od cistina. Posebno je koristan u bolesnika s cistinurijom koji imaju i povišen arterijski tlak.

Cistinurija i dalje ostaje neizlječiva bolest, ali u suradnji s pacijentom i njegovim roditeljima trebamo pokušati spriječiti njene posljedice. Stručno praćenje pacijenata mora biti redovito i treba se ostvarivati kroz ambulantne posjete u kojima će se vršiti klinički, slikovni i laboratorijski nadzor bolesti. Rano uočavanje kamenaca ili problema u održavanju terapije te dobra suradnja s specijalistima urologije i radiologije mogu spriječiti teške i trajne komplikacije bolesti. Genetsko savjetovanje roditelja i što ranije otkrivanje zahvaćene novorođenčadi i dojenčadi mogu spriječiti nastanak klinički manifestne bolesti i komplikacije kasnog prepoznavanja.

Literatura

1. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orph J Rare Dis.* 2012 Apr; 7:19
2. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:19-24
3. Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2031-8
4. Eggermann T, Zerres K, Nunes V, Font-Llitjos M, Bisceglia L, Chatzikyriakidou A, dello Strogolo L, Pras E, Creemers J, Palacin M. Clinical utility gene card for: Cystinuria. *Eur J Hum Genet* (2012) 20; doi:10.1038/





ejhg.2011.163

5. Naseri M, Varasteh AR, Ali Alamdaran S. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidn Dis.* 2010;4:32-8
6. Botzenhart E, Vester U, Schmidt C, Hesse A, Halber M, Wagner C, Lang F, Hoyer P, Zerres K, Eggermann T. Cystinuria in children: distribution and frequencies of mutations in the SLC1A3 and SLC7A9 genes. *Kidn Int* 2002;62:1136-42
7. Gucev Z, Ristoska-Bojkovska N, Popovska-Jankovic K, Sukarova-Stefanovska E, Tasic V, Plaseska-Karanfilska D, Efremov GD. Cystinuria AA(B): digenic inheritance with three mutations in two cystinuria genes. *J Gen* 2011; 90:157-9
8. Regala L, Aydin HI, Dieltjensd A, Van Esche H, Francoisf I, Okurc I, Zeybekg C, Meulemansa S, Van Mold C, Van Bruwaened L, Thena S, Jaekenb J, Creemersa J. Two novel deletions in hypotonia-cystinuria syndrome. *Mol Genet Metab* 2012; 107:3:614-6
9. Eggermann T, Spengler S, Venghaus A, Denecke B, Zerres K, Baudis M, Ensenaue R. 2p21 deletions in hypotonia-cystinuria syndrome. *Eur J Med Genet* 2012 Oct;55(10):561-3
10. Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2009 Nov;24(11):2203-9. Epub 2009 Jul 15.
11. Elkhousy MA, Andonian S. Characterization of patients with heterozygous cystinuria. *Urology* 2012 Oct;80(4):795-9
12. Amat S, Czerkiewicz I, Benoist JF, Eurin D, Fontanges M, Muller F. Isolated hyperechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Nov;38(5):543-7
13. Brasseur-Daudruy M, Garel C, Brossard V, Broux F, Hecketsweiler B, Eurin D. Hyper-echogenic colon: a prenatal sign of cystinuria? *Prenat Diagn.* 2006 Dec;26(13):1254-5.
14. DeBerardinis RJ, Coughlin CR, Kaplan P. Penicillamine therapy in pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol.* 2008 December; 180(6): 2620–2623.





Cistinoza- važnost ranog prepoznavanja

Jasna Slaviček

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Cistinoza je autosomno recesivna nasljedna metabolička bolest uzrokovana mutacijama gena CTNS koji se nalazi na 17. kromosomu i kodira prijenosnik cistina iz lizosoma. U lizosomima se odvija razgradnja bjelančevina. Razgradnjom bjelančevina nastaju aminokiseline između ostalih i cistin koji se u cistinozi ne može izlučiti nego se nakuplja u lizosomima brojnih tkiva i organa, osobito u rožnici, konjunktivi, koštanoj srži, retikuloendotelnim stanicama, epitelnim stanicama bubrežnih tubula, štitnjači, gušterači, središnjem živčanom sustavu. Povećana akumulacija cistina u lizosomima dovodi do ubrzane apoptoze stanica na nedovoljno razjašnjen način. Učestalost bolesti je 1 : 100 000 do 1:200 000 živorođene djece. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza povišenih vrijednosti cistina u leukocitima te prisustva kristala cistina u rožnici (rascjepna lampa).

Klinička slika

Krajem prve godine života pojavljuju se znaci disfunkcije proksimalnih tubula bubrega, Fanconijev sindrom, koji se očituje poliurijom, dehidracijom, anoreksijom. Pojavljuju se znaci vitamin D-rezistentnog rahitisa sa zaostajanjem rasta. Ova djeca su hipotrofična, imaju plavu kosu, često fotofobiju, svrbež u očima i glavobolju.

Fankonijev sindrom označava proksimalnu neselektivnu tubulopatiju. Na nivou proksimalnih tubula oštećena je reapsorpcija glukoze, aminokiselina, fosfata, natrija, kalija, kalcija, bikarbonata. Smanjena reapsorpcija bikarbonata dovodi do tipa 2 proksimalne tubularne acidoze. Hipofosfatemija je odgovorna za rahitis i zastoj rasta u djece te osteomalaciju u odraslih. Defekt proksimalnog tubulskog transporta nastaje zbog inhibicije Na-K-ATP-aze, smanjenja rezervi ATP-a i oštećenja mitohondrija.

Fanconijev sindrom (FS) može biti :

1. urođeni (cistinoza je najčešći uzrok FS u djetinjstvu). Ostali uzroci urođenog FS su Wilsonova bolest, sindrom Lowe, tirozinemija, galaktozemija, glikogenoze, i nasljedna intolerancija fruktoze.
2. stečeni (oštećenje proksimalnog tubula lijekovima ili teškim metalima).



Postoji i kasni adolescentni tip cistinoze koji se odlikuje sporijim napredovanjem bubrežne insuficijencije. Dok u infantilnom obliku djeca ulaze u terminalnu renalnu insuficijenciju (TRI) do desete godine života, u drugoj varijanti TRI se javlja u adolescentnoj dobi. Adultni, benigni tip daje samo simptome na očima, ali bubrezi nisu zahvaćeni.

Liječenje

Uzročno liječenje ne postoji. Provodi se liječenje cisteaminom peroralno. Važno je liječenje započeti što ranije, prije oštećenja tkiva. Taloženje kristala u očima sprječava se primjenom Cisteamin kapi za oči. Rahitis se liječi vitaminom D, a hipokalijemija i acidoza otopinama natrijevog i kalijevog citrata i bikarbonata. Transplantacija bubrega u djece s kroničnom bubrežnom insuficijencijom na bazi cistinoze ima bolji ishod nego u ostalih uzroka bubrežne insuficijencije. Nakon transplantacije ne dolazi do taloženja kristala cistina u transplantirani bubreg. U svakom slučaju djeca moraju doživotno redovno uzimati cisteamin. Rijetko bolesnik s cistinozom doživi tridesetu godinu bez životno ugrožavajućih komplikacija cistinoze.

Važno je što ranije prepoznati bolest, kako bi se provelo adekvatno specifično liječenje i spriječilo oštećenja tkiva.

Reference:

1. Lemire J, Kaplan BS. The various manifestations of the nephropathic form of cystinosis. *Am J Nephrol* 1984; 4: 81
2. Schneider JA, Katz B, Melles RB. Update on nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 645
3. Broyer M. Kidney transplantation in children – data from the EDTA registry. *The EDTA Registry Committee. Transplant Proc* 1989;21:1985
4. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR et al. Effects of cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 3257
5. Gahl WA. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 2003;162: S 38-41





Metabolička alkalozna - alkalemija

Mario Ćuk

Zavod za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb

Zašto?

Život i njegovi klinički znakovi- svijest, disanje i cirkulacija odraz su metaboličkih znakova života. Ravnoteža tjelesnih kiselina i baza prva je i osnovna metabolička vitalna funkcija. Svaka ozbiljnija poremetnja ove precizne i svemoćne ravnoteže nije spojiva s životom.

Što je s čime u ravnoteži i zbog čega?

Da bi osigurali energiju za izgradnju strukture i uspostavu funkcije, razgrađujemo sastojke hrane. Pritom oslobađamo određene vrste i količine kiselina (vodika) koje moramo izlučiti nebi li struktura i funkcija ostale očuvane. Razgradnjom ugljikohidrata i masti proizvodimo energiju i oslobađamo kiseline koje izdišemo pa ih nazivamo hlapljivim, respiracijskim, a pregradnjom strukture i razgradnjom proteina oslobađamo kiseline koje nemožemo izdahnuti već ih izlučujemo bubregom i nazivamo nehlapljivim, metaboličkim (**Slika 1**).

Budući da razgradnjom hranjivih sastojaka, uz kiseline ne oslobađamo istovremeno i lužine/baze, razvili smo vlastite puferske sustave protiv zakiseljavanja kako bi izbjegli trovanje hranom, prvenstveno regeneracije bikarbonata. Zbog toga smo biokemijski živi dok smo u ravnoteži kiselina i baza, odnosno dok je prema Hendersonovoj jednadžbi omjer kiselina i baza takav da je kiselost plazme, **pH**, normalan (**pH** = **p**-plazma; **H**-vodik, kiselina).

Kako se ostvaruje ravnoteža?

Obrnutom povratnom spregom. Primarni poremećaj (**Respiracijski** ili **Metabolički, R-M**) je imperativ za sekundarni obrnuti (**M-R**) kompenzacijski odgovor s ciljem održavanja normalnog **pH**, 7.35-7.45.

Najprije o nazivlju

Alkalozna se odnosi na poremećen unutarstanični/tkivnog **pH** i lokalnog je karaktera.

Alkalemija je poremetnja **pH** arterijske krvi koja je klinički značajna i o njoj će biti riječi u nastavku ovog teksta.

O metaboličkoj alkalozni

Metabolička alkalemija nije bolest.

Definicija? Metabolička alkalozna je znak sloma kompenzacijskih puferskih sustava koji nastaje



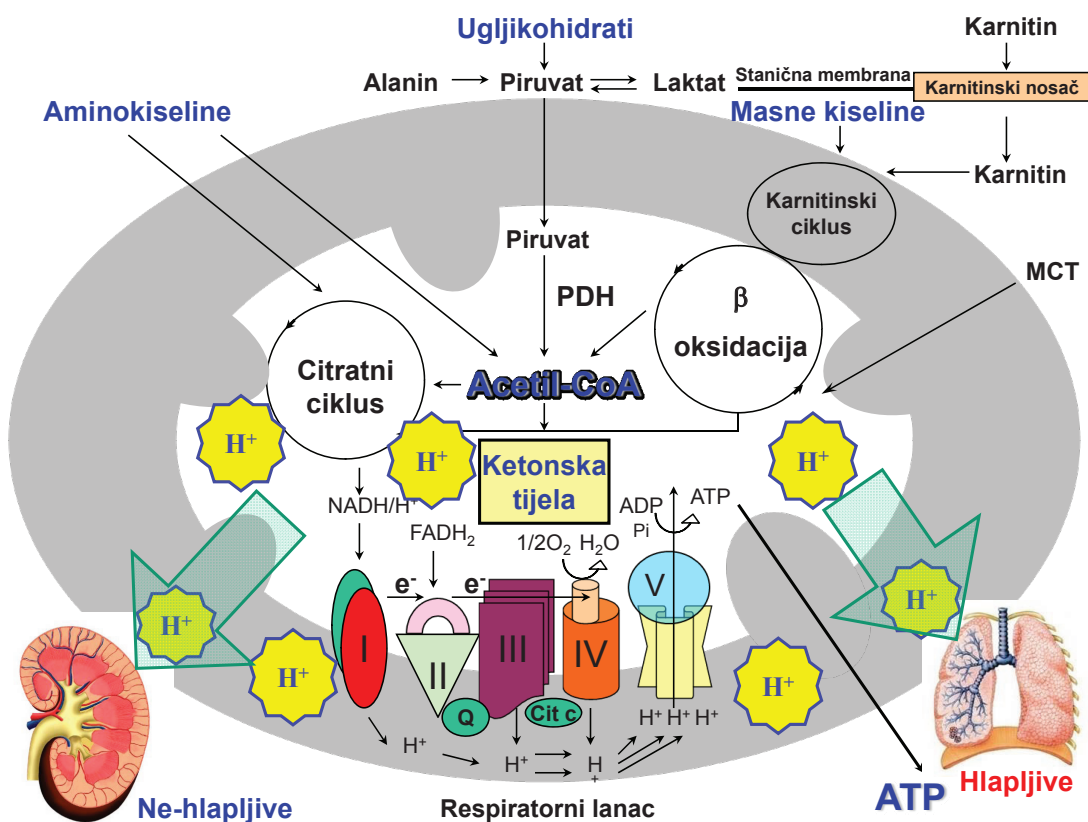
zbog povećanja plazmatske koncentracije baza-bikarbonata i rezultira povišenim $\text{pH} > 7.45$.

Postoji li kraća, klinički usmjerena definicija? Stanje istovremeno povišenog $\text{pH} > 7.45$ i bikarbonata $> 25\text{--}30 \text{ mmol/L}$ (raspon normale ovisi o dobi i kreće se od 22-27) ili stanje povišenog pH s primarno povišenim HCO_3^- (aktualnim i standardnim) i kompenzacijskim porastom pCO_2 .

Pojašnjenje! Primarni metabolički poremećaj (M) koji je doveo do suviška bikarbonata nastoji se kompenzirati respiratornom hipoventilacijom (R), retencijom CO_2 i sekundarnom hiperkapnijom odnosno povećanjem koncentracije vodika nebi li pH ostao normalan. Pluća su moćan regulator acidobazne ravnoteže u kratkom vremenu od nekoliko minuta. Slom respiratornog kompenzacijskog puferskog sustava i nemogućnost da održi normalan pH dovodi do metaboličke alkaloze.

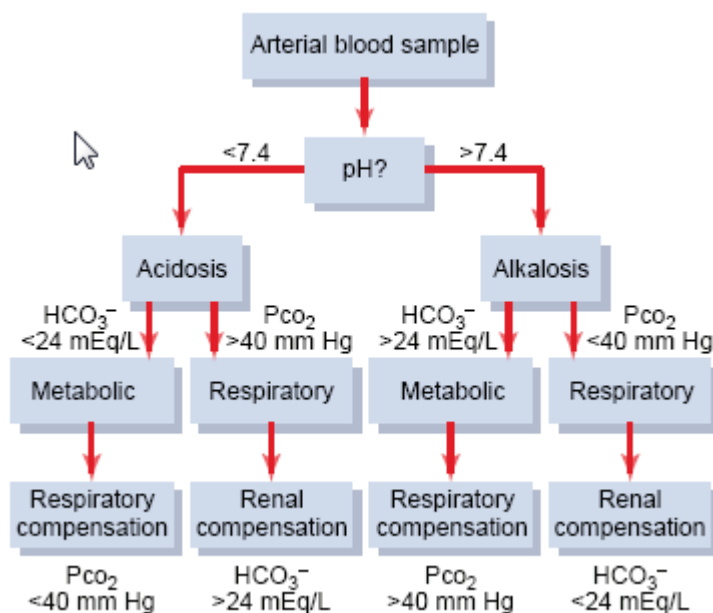
Bubrezi u alkalemiji smanjuju aktivnu sekreciju vodika i reapsorpciju bikarbonata.

U ABSu nema spolne razlike.

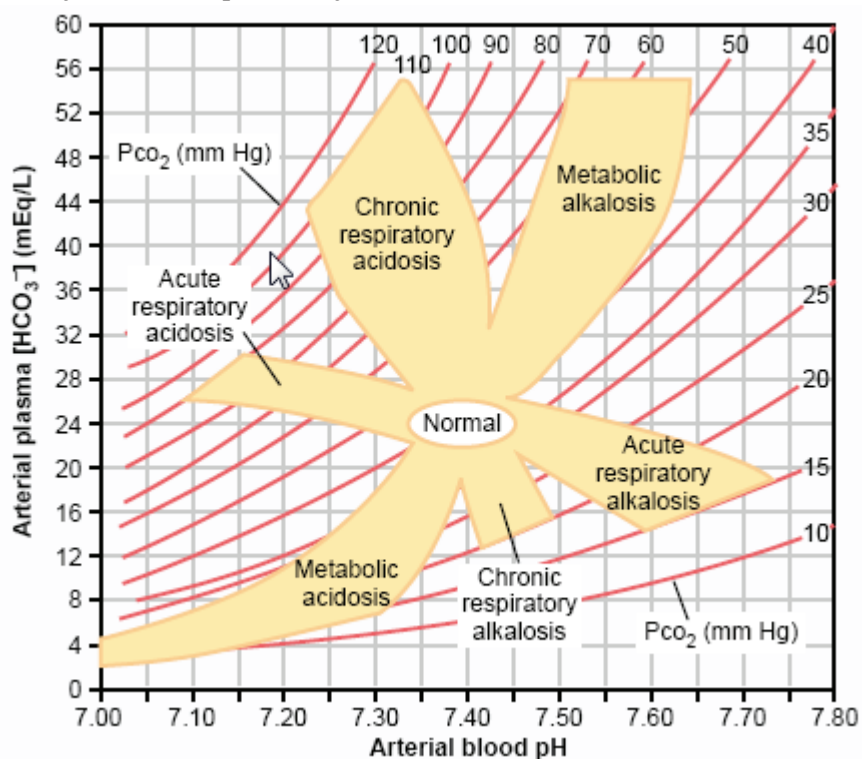


Slika 1. Intermedijarni metabolizam stvaramo životnu energiju, a pritom oslobađamo kiseline od kojih hlapljive izdišemo, a ne-hlapljive izlučujemo mokraćom nebi li se zakiselili.

Podsjetimo se slikom i kratkim komentarima osnovnih fizioloških procesa vezanih uz temu



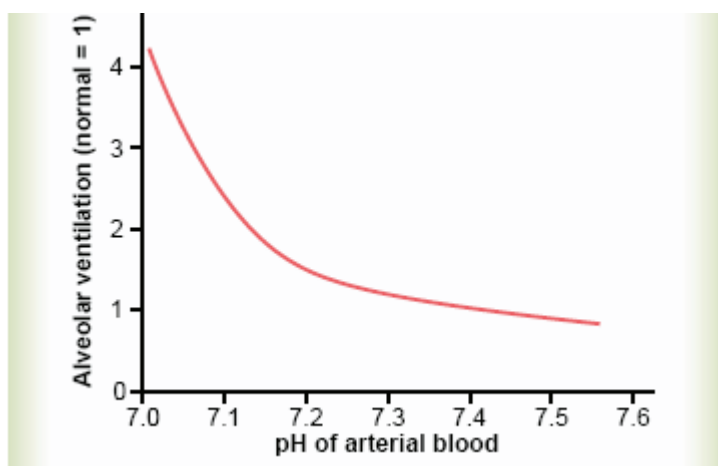
Slika 2. Analiza jednostavnih poremećaja acidobazne ravnoteže.



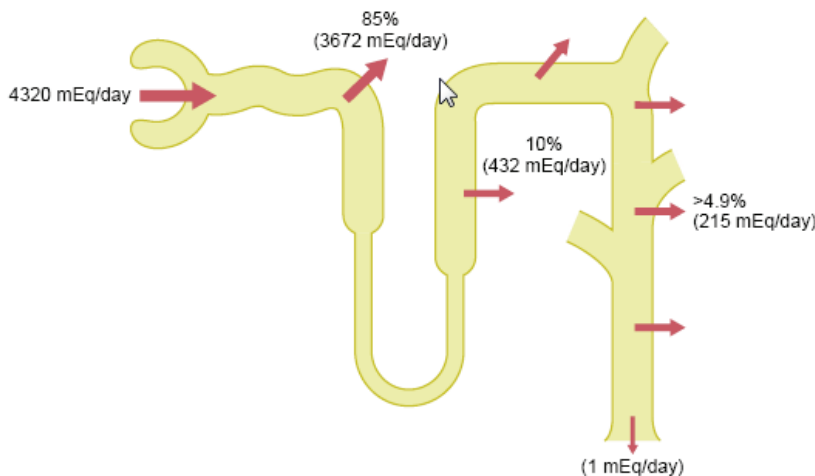
Slika 3. Acidobazni nomogram na kojem se vidi odnos pH arterijske krvi, koncentracije bikarbo-



nata i vrijednosti $p\text{CO}_2$. Središnja elipsa pokazuje normalne vrijednosti u zdrave djece. Strelice pokazuju približne granice kompenzacijskih odgovora pri pojedinim jednostavnim poremećajima acidobazne ravnoteže. Na mješovite poremećaje pomišljamo kada se vrijednosti acidobazne ravnoteže nalaze izvan ovih granica. **Gladajući na sat, metabolička alkalemija zauzima područje ranog popodneva.**

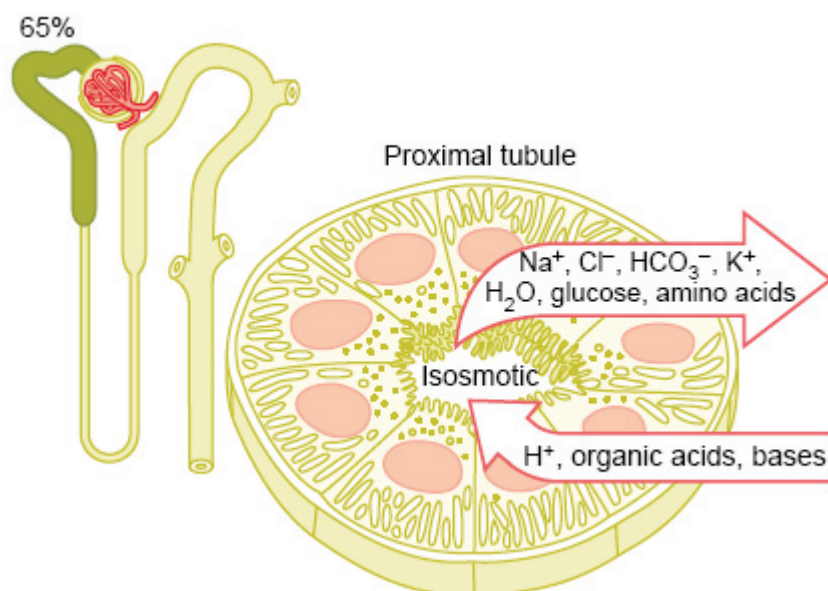
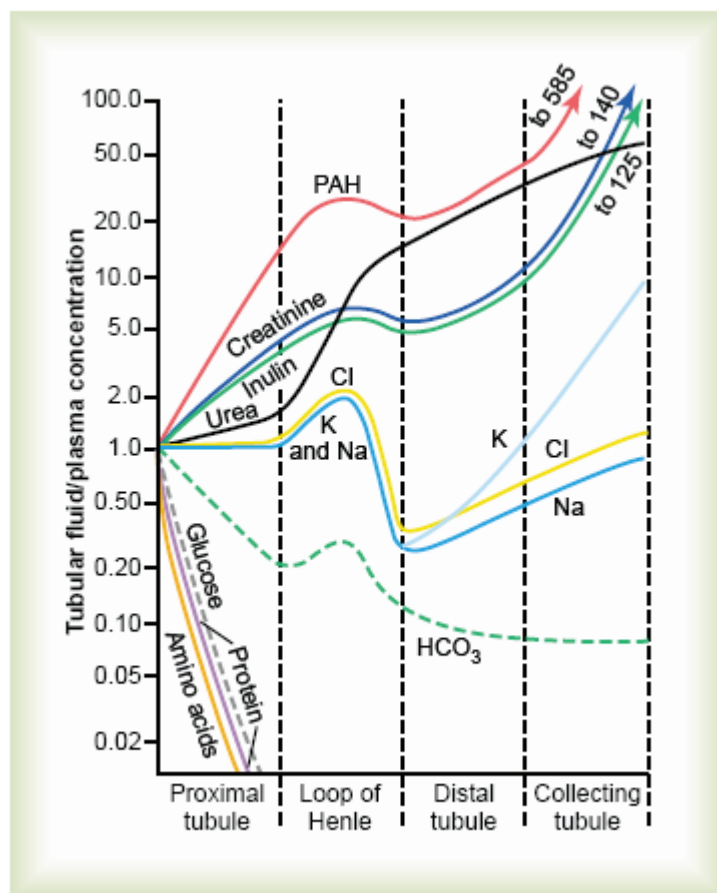


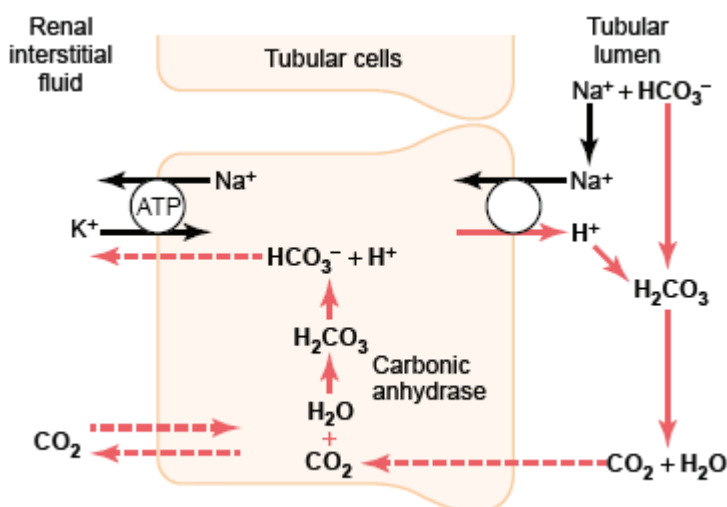
Slika 4. Učinak pH na minutnu alveolarnu ventilaciju. Veći pH manja minutna alveolarna ventilacija, najviše na račun smanjenja frekvencije disanja ($\text{MAV} = f \times V_t$; minutna alveolarna ventilacija jednaka je umnošku frekvencije i volumena pojedinog udaha). Pluća su manje učinkovita u kompenzaciji alkaloze u odnosu na acidozu budući hipoventilacijom nastaje i hipoksija koja pak stimulira disanje i tako poništava kompenzatorni pokušaj pluća u regulaciji alkalemije.



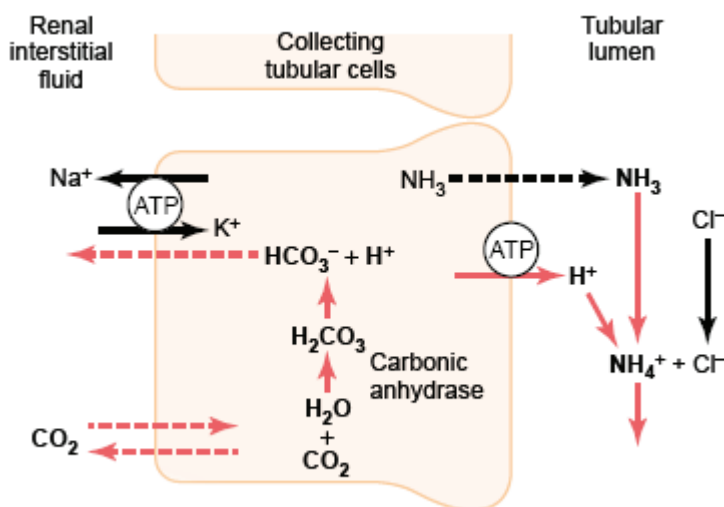
Slika 5a,b,c,d. Reapsorpcije i regeneracije bikarbonata. 99% bikarbonata se reapsorbira duž nefrona. Tubularni mehanizam sekrecije vodika i reapsorpcije filtriranog bikarbonata u proksimalnom tubulu i Henleovoj petlji. Sekundarno aktivna sekrecija vodika proksimalnim mehanizmom dovodi do reapsorpcije bikarbonata. Koncentracijski gradijent natrija stvoren radom Na-K-ATPa-





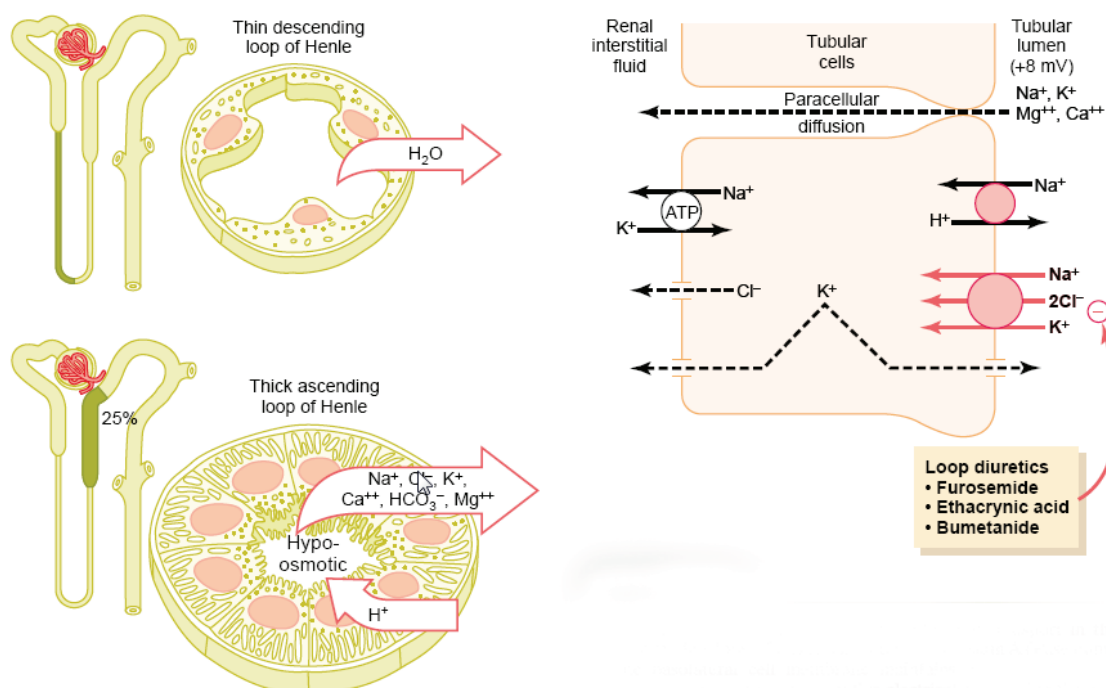


ze dovodi do sekrecije vodika Na-H kotransporterom suprotno gradientu vodika. Nakon spajanja s bikarbonatom u lumen novonastali CO_2 se ponovno reapsorbira, a djelovanjem karboanhidraze ponovno nastaje bikarbonat koji se na taj način dodatno šteti. Istovremeno se tijelo riješava vodika nehlapljivih kiselina nastalih intermedijarnim metabolizmom. U alkalemiji postoji suvišak bikarbonata u lumen tubula pa se bikarbonat ne reapsorbira već izlučuje mokraćom.

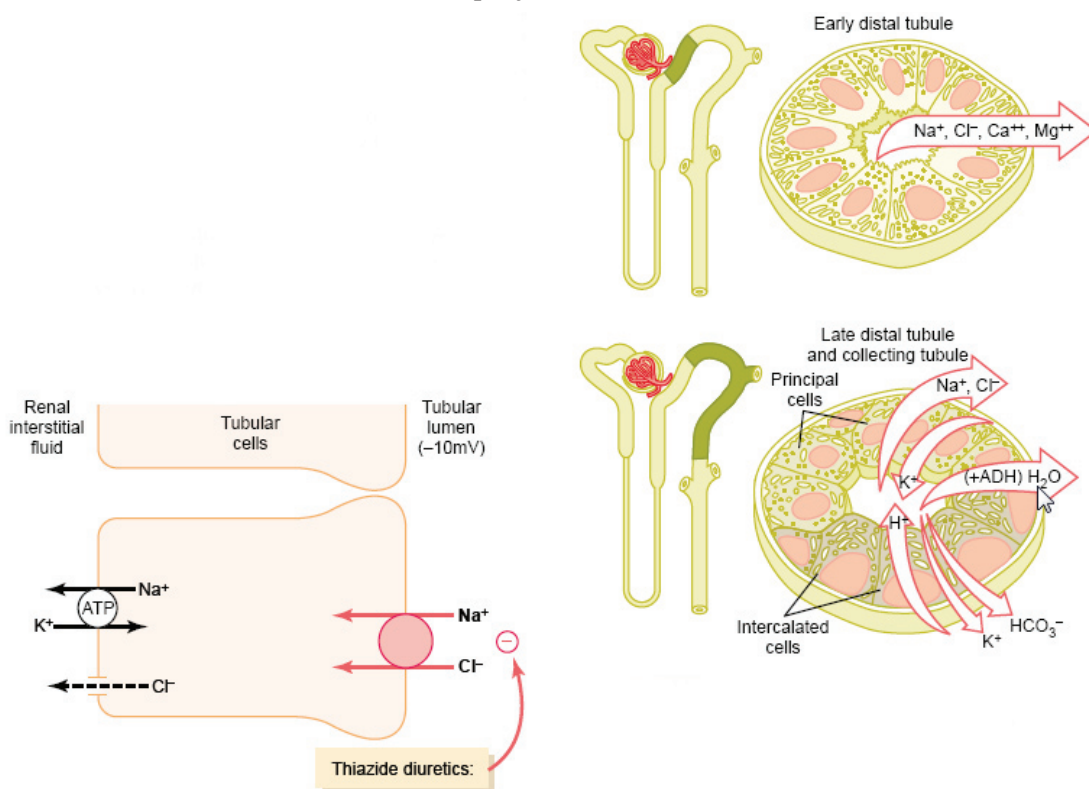


Slika 6. Distalni tubularni mehanizam primarno aktivne sekrecije vodika odvija se u distalnim kanalima i početnom dijelu sabirne cijevi. Aktivna sekrecija vodika dovodi do regeneracije novonastalih bikarbonata na načina da se vodik izluči kao ion u suvišku ili vezan na neki drugi puferski sustav (amonijak ili fosfat). Koliko se izluči vodika toliko se novih bikarbonata regenerira. U alkalemiji se smanjuje aktivna sekrecija vodika i smanjuje se reapsorpcija bikarbonata.

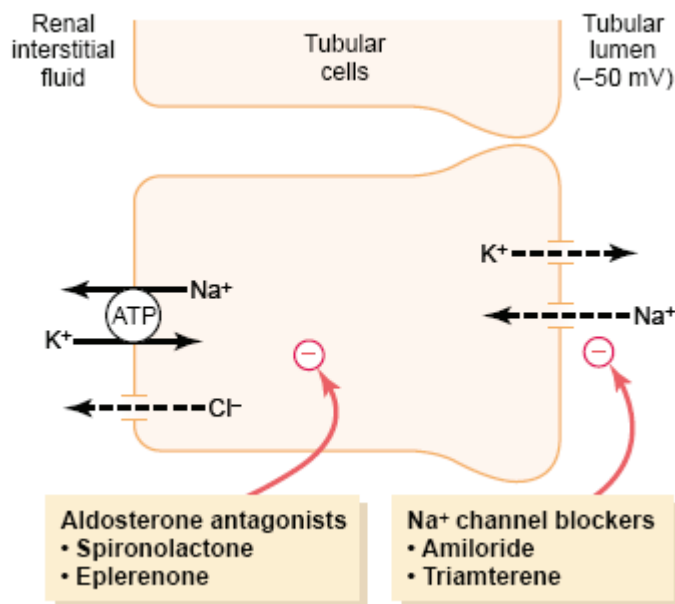




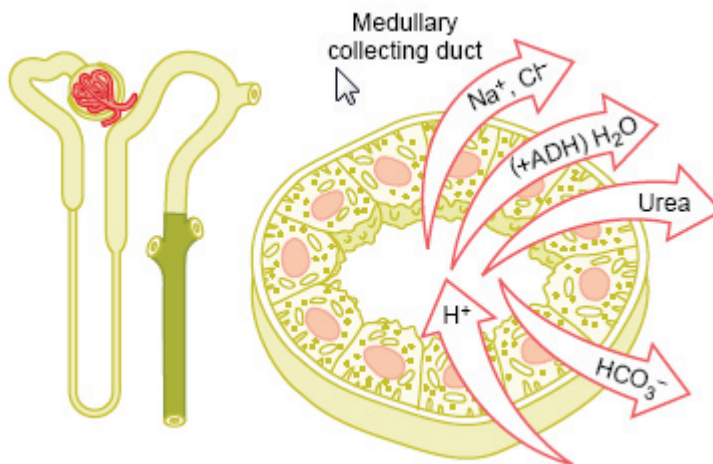
Slika 7. Tubularni mehanizmi Henleove petlje.



Slika 8. Tubularni mehanizmi početnog dijela distalnog nefrona.



Slika 9. Tubularni mehanizmi reapsorpcije natrija djelovanjem aldosterona.



Slika 10. Tubularni mehanizmi sabirne cijevi uključujući reapsorpciju vode.

Kako se postaje alkalemičan?

Razmatrajući moguće patomehanizme nastanka metaboličke alkaloze postavljamo si nekoliko osnovnih pitanja:

- Je li poremećaj prolazan ili trajan? Zdravi bubrezi imaju pozamašnu moć izlučivanja bikarbonata i uspješno reguliraju prolazne i kratkoročne poremećaje.
- Što uzrokuje trajnu alkalemiju? Povećan unos alkalija, manjak HCl, kalipenija, hipovolemija ili suvišak mineralokortikoida.
- Što podržava alkemiju? Povišenu koncentraciju bikarbonata najčešće održavaju bubrezi zbog



smanjene glomerularne filtracije, povećane sekrecije vodika u proksimalnom tubulu i posljedične resorpcije bikarbonata, povećane sekrecije vodika u distalnom tubulu i posljedične resorpcije i regeneracije bikarbonata.

Koji su najčešći patomehanizmi nastanka alkalemije?

U osnovi većine patomehanizama je gubitak vodika, rjeđe opterećenje bikarbonatima.

1. Gubitak HCl (npr. povraćanje) dovodi s jedne strane do manjka vodika, a s druge do manjka aniona klora zbog čega se po načelu elektroneutralnosti povećava koncentracija drugog aniona, bikarbonata. Opterećeni većim količinama bikarbonata bubrezi povećavanju gubitke kalija, natrija i tekućine što sveukupno dovodi do hipokalijemične hipokloremične metaboličke alkaloze i dehidracije. Zbog hipovolemije, aktivirani renin-angiotenzin-aldosteronski (RAA) sustav primarno stedi tekućinu i dodatno pogoršava hipokalijemiju. Kada dijete prestane povraćati, alkemija i dalje ostaje bez obzira što je primarni poremećaj nestao i to sve dok se zalihe izgubljene tekućine, kalija i klora ne obnove. Tomu je više razloga. U hipokloremiji malo klora dolazi u distalni tubul pa je bikarbonat i dalje glavni anion u tom području te se dodatno resorbira radi održavanja elektroneutralnosti. Hipovolemijom aktiviran RAA sustav dovodi do retencije natrija i održavanja normovolemije, ali i sekrecije vodika što dodatno podržava produženu alkalemiju nakon što je dijete prestalo povraćati.

2. Kalipenija dovodi do alkemije na svim razinama nefrona. Na razini glomerula, manjak kalija samnjuje glomerularnu filtraciju još nedovoljno razjašnjenim mehanizmom. Pokušavajući održati normokalijemiju, proksimalni tubul štedi kalij u zamjenu za izlučeni vodik što dobodi do lokalne unutarstanične acidoze i dodatne resorpcije bikarbonata. Osim toga, u istom segmentu nefrona hipokalijemija dovodi do povećanog stvaranja i otpuštanja amonijaka koji u lumenu veže vodik i dovodi do dodatnog gubitak kiseline podržavajući alkalemiju. U distalnom nefronu i sabirnoj cijevi, hipokalijemija dovodi do dodatnih gubitaka vodika aktivacijom H-K-ATPaze.

3. Hiperaldosteronizam. U uvjetima hipovolemije aldosteron primarno štedi natrij aktivirajući natrijev kanal na tubularnoj membrani i Na-K-ATPazu na bazolateralnoj membrani glavnih stanica kortikalne sabirne cijevi i istovremeno gubi kalij. Uz to mineralokortikoidi dovode do direktne stimulacija Na-H izmjenjivača i dodatnih gubitaka vodika. Sustavni neto učinak normalnog djelovanja mineralokortikoida, prvenstveno aldosterona je održavanje intravaskularnog volumena retencijom natrija, ali uz cijenu gubitka kalija i vodika i razvoj hipokalijemije i alkalemije. U uvjetima patološkog suviška mineralokortikoida učinak je još uvjerljiviji i trajniji, sada i uz hipervolemiju, hipertenziju, još dublju hipokalijemiju i alkalemiju. Slika aldosteron i distalni nefron

4. Ingestija ili infuzija određenih količina bikarbonata može dovesti do alkalemije u okolnostima neadekvatne cirkulacije i smanjene glomerularne filtracije bilo koje etiologije. U tim uvjetima moguća je alkalemija uzrokovana ingestijom ili infuzijom alkalija, bikarbonata, kalcij-karbonata (često spominjan, ali rijetko viđen milk-alkali sindrom), acetata (parenteralna prehrana), citrata (transfuzije krvi, antikoagulansi za izvođenje postupaka nadomještanja funkcije bubrega, ekstrakorporalna cirkulacija, ECMO). U uvjetima adekvatne cirkulacije i glomerularne filtracije ingestija ili infuzija alkalija ne dovodi do ozbiljnije alkalemije budući da bubrezi vrlo brzo i učinkovito izlučuju suvišak bikarbonata u proksimalnom tubulu.



**Dijelimo li alkemiju?**

Prema težini, razlikujemo umjerenu (povećanje koncentracije bikarbonata do 40 mmol/L) i tešku (povećanje bikarbonata iznad 40), a prema patogenezi i odgovoru na terapiju na o soli ovisnu i neovisnu (*chlorid-resistant*, *chlorid-responsive/sensitive*).

Koji je najlakši put k dijagnozi?

Anamnezom i kliničkom slikom usmjereno određivanje laboratorijski pretraga najčešće vodi k cilju. Tablica 1 sugerira pristup koji bi mogao biti od pomoći. Iznimno važan kriterij je koncentracija klorida u urinu.

Tablica 1. Dijagnostički postupak u metaboličkoj alkalemiji**Anamneza**

- Opća pedijatrijska anamneza
- Anamneza usmjerena mogućim uzrocima

Klinički pregled

- Opći pedijatrijski status
- Status usmjeren mogućim uzrocima s posebnim naglaskom na procijenu cirkulacije, efektivnog cirkulirajućeg volumena i krvnog tlaka)

Laboratorijske pretrage

- ABS
- Elektroliti – Na, K, ukupni i ionizirani Ca, Cl, Mg, P
- Procijena globalne bubrežne funkcije – ureja, kreatinin, klirens kreatinina
- RAP, aldosteron
- U urinu – kloridi, kalij (K>30 mmol/L u hipokalijemiji znači neadekvatan bubrežni odgovor i znak je intrinzičnog oštećenja – Bartter, Gitelman, diuretici, hiperaldo steronizam)

Slikovne pretrage

- UZV – stenoza pilorusa, nefrokalcinoza specifična za Bartterov sindrom, metode za dokazivanje stenoza, tumora itd.

Kako se alkalemija klinički očituje?

Najčešće dvojimo što je uzrokovano čime, alkalemija tegobama ili tegobe alkalemijom. Načelno, klinička slika je kombinacija simptoma raznih akutnih i kroničnih bolesnih stanja koja dovode do alkalemije i znakova do kojih dovodi sama alkalemija neovisno o početnom uzroku. Anamnestički i klinički podaci te pokoja dodatna rutinska laboratorijska pretraga olakšat će nam razjašnjavanje dijagnoze. Prema tome, opet ništa bez detaljne anamneze i statusa.

Interesantni anamnestički podaci koje treba provjeriti i simptomi mogućih osnovnih bolesti proi-
zlaze iz tablice koja prikazuje uzroke alkalemije (Tablica 2.)



Tablica 2. Simptomi i znakovi metaboličke alkaloze.

Simptomi i znakovi metaboličke alkaloze po organskim sustavima su odraz poremetnje elektrolita (K, Ca, P, Mg) i plinova u krvi (pO_2 , pCO_2) do kojih je dovela alkalemija ili njen sekundarni kompenzacijski mehanizam koji je nastoji uravnotežiti:					
Primarne ili neposredne posljedice alkalemije					
	Hipo kalijemija	Hipo kalcemija	Hipo magnezijemija	Hipoksija	Hiper kapnija
Sekundarne posljedice alkalemije i elektrolitskog disbalansa na organske sustave					
Središnji živčani sustav		Konvulzije		Poremetnja svijesti Konvulzije Glavobolja	
Dišni sustav				Dodatna hipoksija zbog hipoventilacije	
Kardiocirkulacijski sustav	SVES, VES, Aritmije, Toksičnost digitalisa				
Bubrežni sustav	Poliurija Polidipsija			Akutna tubularna nekroza Zatajenje bubrega	
Neuromišićni sustav	Slabost mišića	Tetanijska Slabost mišića Osjećaj trnjenja Pozitivni Chvostekov i Trousseauov znak	Slabost mišića Grčevi mišića		

Blaga i umjerena alkemija najčešće nije povezana s dodatnim pojavama vezanim uz samu alkalemiju već kliničkom slikom dominiraju samo simptomi osnovne bolesti. Teška alkalemija s koncentracijom bikarbonata iznad 40 mmol/L dovodi do brojnih sekundarnih problema. Neposredne metaboličke posljedice teške alkalemije prvenstveno se očituju kao elektrolitski poremećaji: hipokalijemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija i hipofosfatemija. Uz to poremećeni su plinovi u krvi- hipoksija i hiperkapnija. **Primarni i sekundarni simptomi i znakovi vezani uz alkalemiju navedeni su u tablici.** Dodamo li k tome i simptome osnovne bolesti koja je dovela do alkaloze upotpunit ćemo kliničku sliku.

Koji su mogući uzroci u podlozi metaboličke alkalemije prikazuju tablice 3, 4 i 5.



Tablica 3. Alkaloze ovisne o soli (*chlorid-responsive/sensitive*) i osnovni patogenetski mehanizmi. Obilježene su primjerenim odgovorom bubrega u ne-bubrežnim poremećajima i smanjenom koncentracijom klorida u urinu ($Cl_{urina} < 10 \text{ mmol/L}$):

Gastrointestinalne i ne-bubrežne (gubitak vodika ili klora, normotenzivna hipokalijemična hipovolemija sa sekundarnim reninismom i aldosteronizmom)

- Povraćanje želučanog sadržaja
- Hipertrofična stenoza pilorusa
- Ispiranje želuca, nazogastrična sonda
- Gubitak klorida proljevom
- Kongenitalna kloridoreja
- Cistična fibroza

Bubrežne

- Postdiuretska faza
- Posthiperkapnijska faza
- Smanjen unos klorida

Tablica 4. Alkaloze neovisne o soli (*chlorid-resistant*) i osnovni patogenetski mehanizmi. Obilježene su neadekvatnim bubrežnim odgovorom koji generira i održava primarni poremećaj, a kloridi u urinu su povišeni ($Cl_{urina} > 20 \text{ mmol/L}$):

Normotenzivne – bubrežne (normotenzivna hipokalijemična hipovolemija sa sekundarnim reninismom i aldosteronizmom)

- Bartterova bolest
- Gitelmanova bolest
- Hiperkalcemija
- Hipopatitireoza
- Hipomagnezijemija
- Sindrom sličan Bartterovom (tubulopatija uzrokovana aminoglikozidima)

Hipertenzivne (lučenje mineralokortikoida može biti povećano ili smanjeno udruženo sa visokom ili niskom aktivnošću renina)

Hipertenzivna hipervolemija s hipermineralokorticismom i hipokalemijom

- Visoka reninska aktivnost
 - Stenoza renalne arterije
 - Tumori koji luče renin, Hiperreninizam
 - Terapija estrogenima

- Niska reninska aktivnost
 - Primarni hiperaldosteronizam (Connov sindrom)
 - KAH zbog manjak adrenalnih enzima 11beta- ili 17alfa-hidroksilaze
 - Cushingov sindrom ili bolest

Hipertenzivna hipervolemija s niskim reninom i niskom aldosteronom

- Pseudohiperaldosteronizam (Liddleov sindrom)
- AME (*Apparent mineralocorticoid cortisol excess syndrome, manjak 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaze*)



**Tablica 5. Ostale alkaloze**

Obilne transfuzije krvnih pripravaka
Unos pripravaka koji sadrže acetat
Opterećenje bikarbonatima
Milk-alkali sindrom
Koštane metastaze
Penicilin
Refeeding sindrom glukozom nakon gladovanja

Ima li metabolička alkalozna diferencijalnu dijagnozu? Ima. Kompenzirana respiratorna acidoza je također popraćena povišenom koncentracijom bikarbonata pa može izazvati zabunu prilikom analize acidobazne ravnoteže. Koncentracija aktualnih bikarbonata >35 mmol/L u pravilu je uvijek povezana s metaboličkom alkalozom. Standardni bikarbonati pokazatelj su isključivo metaboličkih poremećaja acidobazne ravnoteže, što također pomaže u razlikovanju ovog stanja. U metaboličkoj alkalozu povišeni su i aktualni i standardni bikarbonati.

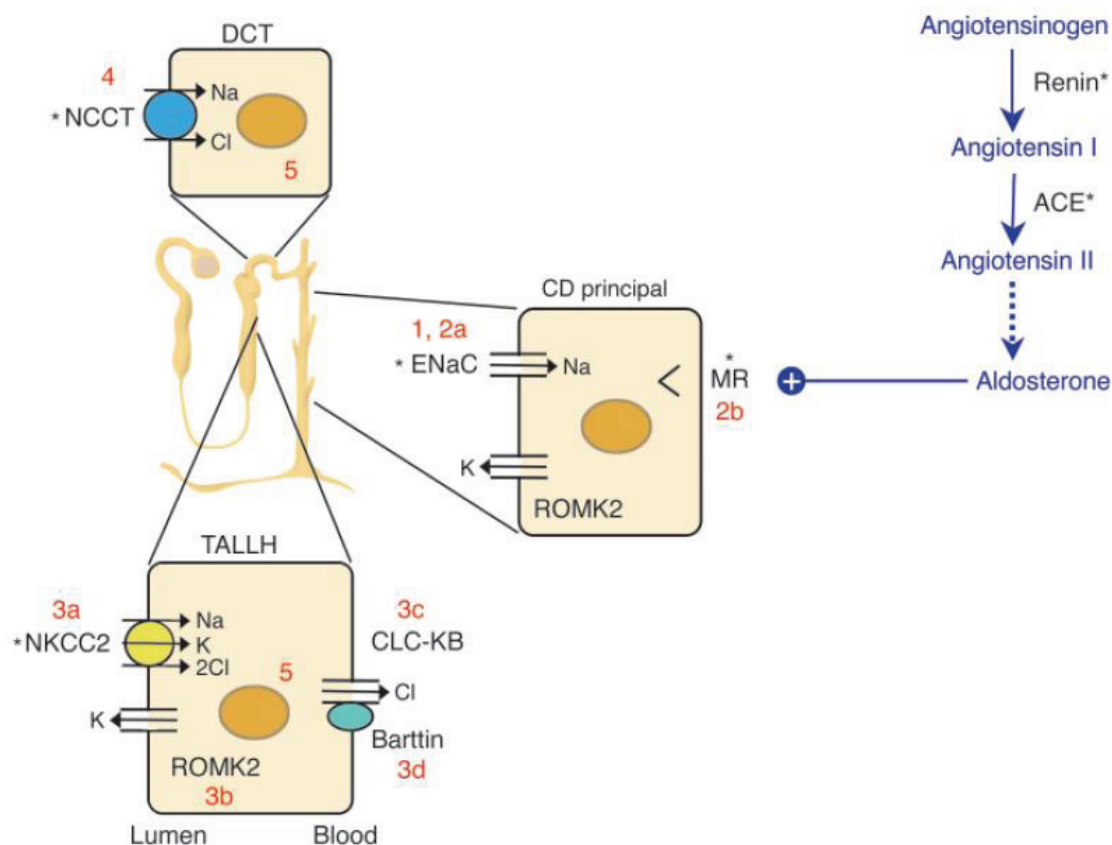
Acidobazna ravnoteža i elektroliti – alkalemija uzrokuje hipokalijemiju, hipokalcemiju, hipomagnezijemiju i hipofosfatemiju. Hipokalijemija nastaje zbog pomaka vodika i kalija po principu elektroneutralnosti. Kada stanični H^+ izlazi, K^+ ulazi u stanicu. Postoji i obrnuti međuodnos pri kojem hipokalijemija dovodi do alkalemije. Pri hipokalijemiji K^+ izlazi iz stanica, a prema principu elektroneutralnosti u stanicu ulazi H^+ . Bubrezi dodatno pridonosi razvoju alkalemije u stanju hipokalijemije. Povećana unutarstanična kiselost u proksimalnim kanalićima potiče sekreciju H^+ u tubularnu tekućinu, pa se posljedično tome povećava i reapsorpcija HCO_3^- što dodatno pridonosi razvoju alkalemije. Hipokalcemija nastaje zbog povećanog vezanja kalcija na proteine plazme u alkalemiji pa se smanjuje slobodna frakcija ioniziranog kalcija.

Kratki primjeri iz kliničke prakse:

Alkalemija nastala zbog primjene diureticima (osim inhibitora karboanhidraze) Slika 7. Inhibicija Na-2Cl-K kotransportera dovodi do povećane koncentracije natrija u lumenu. Zbog toga se već i u Henleovoj petlji izlučuje više vodika nebi li se natrij pokušao donekle reapsorbirati. Važnije od toga, povećane količine natrija i tekućine dolaze u distalne dijelove nefrona gdje se natrij također pokušava spasiti dovodeći do prekomjerne sekrecije vodika i pretjerane regeneracije bikarbonata koji sukladno tome raste u plazmi i dovodi do alkalemije.

Povraćanje želučanog sadržaja, hipertrofična stenoza pilorusa - dovodi do manjka vodika i aniona klora zbog čega se po načelu elektroneutralnosti povećava koncentracija drugog aniona, bikarbonata. Opterećeni većim količinama bikarbonata, bubrezi povećavaju gubitke kalija, natrija i tekućine što sveukupno dovodi do hipovolemije i hipokalijemije hipokloremične metaboličke alkaloze. Zbog hipovolemije, aktivirani renin-angiotenzin-aldosteronski (RAA) sustav primarno stedi tekućinu i natrij nebi li održao efektivni cirkulirajući volumen, a time dodatno pogoršava hipokalijemiju i alkalemiju.





Slika 11. Bartterov, Gitelmanov i Liddleov sindrom. Barterov sindrom koji podsjeća na učinak diuretika Henleove petlje (furosemid) nastaje zbog mutacije nekoliko proteina: Tip 1 - NKCC2, Tip 2 - ROMK2, Tip 3 - CLCKB, Tip 4 - Barttin, ko-faktor CLCKB u bubregu i uha, stoga također uzrokuje gluhoću. Liddleov sindrom je autosomno dominantna *gain of function* mutacija podjedinica natrijevog kanala EnaC isti onaj na koji djeluje amilorid (hipertenzija, hipervolemija, hipokalijemija, alkalemija, nizak renin i aldosteron). Gitelmanov sindrom uzrokovan je poremetnjom funkcije NCCT kanala (mutacija u SCL12A3) stoga podsjeća na učinak tiazida (hipokalijemija, hipokalciurija, hipomagnezijemija, metabolička alkalozna, nizak krvni tlak i srednje težak hiperreninizam i hiperaldosteronizam).

Terapijski pristup

Liječenje alkalemije je moguće jedino ako se pravovremeno otkrije i liječi primarni uzrok. Mnogi uzroci alkalemije su rezultat raznih postupaka i lijekova u bolničkim uvjetima (NG sonde, diuretici, mehanička ventilacija, ECMO). Anticipiranje mogućih uzroka i njihovo sprječavanje ili rano prepoznavanje, izdašna nadoknada tekućine i elektrolita najčešće vode uspjehu. Potonje se posebno odnosi na alkalemije ovisne o soli (*Chloride sensitive/responsive*). Pristup alkalemiji neovisnoj o soli (*Chloride resistant/unresponsive*) zahtijeva određivanje točnog uzroka i specifično liječenje ovisno o uzroku.



**O soli ovisne alkalemije**

Vođeni glavnim karakteristikama- hipovolemija, hipo/normotenzija, manjak klora i kalija, sekundarni reninizam i aldosteronizam, ovu vrstu alkalemija liječimo tekućinom i elektrolitima.

Prvi cilj liječenja je postizanje euvolemije. Nakon izračuna dnevnih potreba, dotadašnjih i aktualnih gubitaka tekućine započinje se infuzija fiziološkom otopinom s elektrolitima NaCl i KCl.

Drugi cilj liječenja je nadoknada klorida. Deficit klorida računamo prema formuli ($\text{Deficit Cl} = 0.2 \times \text{TTx} \times (100 - \text{aktualni Cl})$). Izračunati deficit klorida dodajemo dnevnim potrebama za kloridom i nadoknađujemo u obliku NaCl ili KCl.

Treći cilj liječenja je nadoknada kalija. Dosadašnje liječenje nadoknadom tekućine i elektrolita spriječilo je daljnje gubitke kalija, ali nije u potpunosti nadoknadilo najčešće težu kalipeniju u bolesnika s alkalemijom. Nema formule po kojoj se daje, načelno dodatnih 10-20 mmol/L ili ovisno o simptomima manjka kalija i aktualnim vrijednostima. U alkalemijama koje ugrožavaju životne funkcije (arterijski pH veći od 7.60) daje se acetazolamid, inhibitor karboanhidraze. Moguće komplikacije dugotrajnijeg liječenja acetazolamidom su hipovolemija, hipokalemija, nefrokalcinoza i urolitijaza o čemu treba voditi računa. Može se dati i arginin hidroklorid intravenski ili započeti postupak hemodijalizeze.

Preventivni postupci uključuju davanje diuretika koji štede kalij i inhibitora protonske pumpe ili blokatora histaminskih receptora.

O soli neovisne alkalemije

Rijete, ali teške za liječenje jer nema specifičnog lijeka. Bartterov sindrom osim izdašnom nadoknadom tekućine i elektrolita liječimo inhibitorima sinteze prostanglandina (indometacin 2-5 mg/kg/dan ili ibuprofen 30 mg/kg/dan), spironolaktonom i amiloridom. Pokušava se i s COX-2 inhibitorom, rofecoxibom. Gitelmanov sindrom uglavnom liječimo nadoknadom tekućine i elektrolita ponajprije kalija i magnezija. Liddleov sindrom liječimo ograničenim unosom natrija, a lijek izbora je amilorid. AME liječimo spironolaktonom, blokatorom mineralokortikoidnog receptora koji pritom blokira djelovanje kortizola. Stanja primarnog mineralokorticisma i suviška glukokortikoida s aspekta alkalemije liječimo spironolaktonom.

Prikaz bolesnika

Bartterov sindrom je heterogena skupina nasljednih monogenских poremećaja transepitelnog prijenosa elektrolita u uzlaznom kraku Henleove petlje tubula bubrega. Primarni elektrolitski poremećaj dodatno remeti promet vode i acidobaznu ravnotežu. Klinički, najčešće se očituje polihidramnijem, prijevremenim porođajem i dehidracijom zbog poliurije, polidipsijom, slabim napredovanjem na tjelesnoj masi i zaostatkom u rastu, a laboratorijski hipokalemijom, metaboličkom alkalozom, sekundarnim hiperaldosteronizmom zbog hiponatremije i hipovolemije te hiperprostaglandinurijom i hiperkalciurijom s nefrokalcinozom. Prema dobi u kojoj se očituje, Bartterov sindrom dijelimo na dva oblika: antenatalni (neonatalni) i klasični (dojenački), a ovisno o genskom poremećaju i vrsti zahvaćenog transepitelnog prijenosnog sustava, na šest tipova. Naši bolesnici su sestra i brat u dobi od 4 i 2 godine. Boluju od antenatalnog oblika Bartterovog sindroma. Djeca su rođena prijevremeno, u 34. i 36. tjednu gestacije nakon trudnoće komplicirane polihidramnijem.





U djevojčice, bolest se očitovala u prvim danima života poliurijom, dehidracijom i elektrolitskim poremećajem uključujući hiponatremiju (120 mmol/L), hipokloremiju (80 mmol/L), prolaznu hiperkalemiju (5,8 mmol/L), potom hipokalemiju (2,4 mmol/L) i hipomagnezemiju (0,38 mmol/L). U dobi od dva mjeseca težinom i dužinom bila je ispod 5. centila, sklona dehidraciji i povišenoj temperaturi uz metaboličku alkalozu (7,56) zbog retencije bikarbonata (37 mmol/L, normala < 23). Reninska aktivnost bila je 75 µg/L/h (normala < 16), a aldosteron 14787 pmol/L (normala < 2460). Hiperkalciurija je dosegla 20 mg/kg/dan (normala < 5) uz očekivani ultrazvučni nalaz nefrokalcinoze. U dječacića je liječenje započeto prenatalno, uklanjanjem viška plodne vode. Od rođenja je bio poliuričan (>10 ml/kg/h) uz nizak natrij (121), prolazno visok kalij (6,5) koji je zatim bio uredan, nizak klorid (88), pH 7,64 uz HCO₃ 32,8. Sekundarni hiperaldosteronizam bio je očit (reninska aktivnost 25x normala, aldosteron 5x normala). Dnevna kalcijurija premašila je 3x normalu, a ultrazvučno se našla nefrokalcinoza. Sada je visinom i težinom -3SD. Oboje postupno razvijaju kronično bubrežno zatajenje. Klinički i laboratorijski, sve upućuje na Bartterov sindrom tipa II uzrokovan mutacijom gena KCNJ1 koji kodira protein ROMK, kalijev kanal ovisan o ATP što kanimo potvrditi genskom analizom. Djecu liječimo izdašnom nadoknadom tekućine (3x dnevne potrebe) i elektrolita (ovisno o nalazima) te indometacinom (2 mg/kg). Terapijski odgovor je za sada povoljan (upola manja diureza, RAP i aldosteron).

Slike 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 i 10 su preuzete iz reference 1.

Literatura

1. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12. izd. Medicinska naklada, Zagreb; 2012.
2. Feld LG and Kaskel FJ. *Fluid and electrolytes in Pediatrics*. Humana Press, USA; 2010.



Hiperuricemija – gdje zapravo počinju rizici?

Silvija Pušeljčić, Vesna Milas

Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, Odjel za genetiku i bolesti metabolizma

Adresa: Silvija Pušeljčić, Klinika za pedijatriju, Odjel za genetiku i bolesti metabolizma, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4; Osijek 31000, Tel: (031) 512-273; Fax: (031) 512-249, E-mail: puseljic.silvija@kbo.hr

SKRAĆENICE U TEKSTU:

DNK-deoksiribonukleinska kiselina
RNK- ribonukleinska kiselina
ATP, ADP, AMP-adenozin tri-, di-, monofosfat
PRS-fosforibozil sintetaza
IMP-inozin monofosfat
MAD-mioadenilat deaminaza
GTP, GDP, GMP-gvanozin tri-, di-, monofosfat
XMP-ksantin monofosfat
XDH-ksantin dehidrogenaza
XO-ksantin oksidaza
AOX-aldehid oksidaza
XDH-ksantin dehidrogenaza
ADS-adenilsukcinaza
ADSS-adenilsukcinat sintetaza
ADSL-adenilsukcinat liaza
PRPP-fosforibozil pirofosfat
HPRT-hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza
PNP-purin nukleozid fosforilaza
ADA-adenozin deaminaza
G-6-P-glukoza-6-fosfataza
SO-sulfit oksidaza

Uvod

Mokraćna (urična) kiselina (ili **urat**) je organska tvar sastavljena od ugljika, dušika, kisika i vodika ($C_5H_4N_4O_3$). Nastaje razgradnjom nukleinskih kiselina i konačni je razgradni produkt purinskih baza (adenina i guanina) kod ljudi, jer ljudski rod nema urikazu kao drugi sisavci, u kojih se mokraćna kiselina razgrađuje do alantoina i ugljičnog dioksida. Krvotokom cirkulira u obliku





solu-urata, a samo 5% vezano je za albumine i globuline, te njegovu koncentraciju možemo mjeriti u serumu i u urinu. Glavni ekskrecijski organ je bubreg iako se manja količina može izlučiti i urikolizom u crijevima. Razina mokraćne kiseline u krvi izravno je ovisna o stupnju njezina stvaranja i izlučivanja. Stoga hiperuricemija može nastati zbog intenzivnije proizvodnje ili smanjene ekskrecije, zbog intenzivnije *de novo* sinteze purinskih spojeva iz nepurinskih prekursora te zbog poremećaja u resintezi nukleotida iz purinskih baza. Snižene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi mogu nastati kao posljedica smanjene proizvodnje mokraćne kiseline što se javlja kod nasljedne ksantinurije, nasljednog nedostatka enzima purin-nukleozid-fosforilaze te terapije alopurinolom. Mokraćna kiselina ima specifičan mehanizam izlučivanja, najprije se u glomerulima bubrega filtrira, a zatim se reapsorpcijom dio urata vraća u krv, a dio se aktivno secernira iz krvi u mokraću. Tako od ukupno filtrirane količine mokraćne kiseline u urinu završi tek 10%. Koncentracija urata ne daje nam uvid samo u metabolizam purina nego i šire, no isto tako koncentracija urata nerijetko se netočno tumači, te je uz taj podatak vezano i dosta kontroverzi, ponekad zbunjujućih činjenica. Cilj je ovoga rada pokušati dati pregled mogućih patoloških stanja, nasljednih metaboličkih bolesti te utjecaja prehrane koji se odnose na promjenu vrijednosti urata u serumu i urinu, kao i analitičkih laboratorijskih utjecaja. Nasljedni metabolički poremećaj razgradnje purina može biti težak klinički problem jer se prezentira vrlo raznovrsnom kliničkom slikom kao što su novorođenačke konvulzije, nenapredovanja na tjelesnoj težini, ponavljane infekcije, neurološki deficit, bubrežna bolest kao i ostale manifestacije. Patofiziologija metabolizma purina i urata ključna je za razumijevanje navedenih promjena

O purinima i pirimidinima općenito

Purinske i pirimidinske baze organski su ciklički spojevi čiji je krajnji proizvod mokraćna kiselina. One su sastavni dio nukleotida, važnog sastojka nukleinskih kiselina te sudjeluju u primanju i prijenosu energije. Purinske baze izvedu se iz purinskog prstena koji čini pirimidinski i imidazolski prsten. Najvažniji purini su adenin i guanin, koji čine sastavni dio DNK i RNK, a drugi purini – hipoksantin, ksantin i mokraćna kiselina - nastaju od njih. Mokraćna kiselina kao razgradni proizvod purina i pirimidina ima određenu koncentraciju u krvi čovjeka, ovisnu o dobi, spolu, tjelesnoj površini i masi, etničkoj pripadnosti i geografskom položaju. Metabolizam purinskih baza može se podijeliti u tri dijela: put biosinteze; put „spašavanja“ i interkonverzija nukleotida (Slika 1):

Regulatori proizvodnje purina su: sinteza *de novo*, resinteza i količina egzogeno unesenih purinskih tvari. Regulatori uklanjanja purina su: razgradnja nukleotida, sinteza urične kiseline te njezino bubrežno i izvanbubrežno izlučivanje. Purinski nukleotidi mogu biti sintetizirani dvama različitim putovima. Purini se počinju sintetizirati *de novo* od jednostavnih početnih materijala kao što su aminokiseline i bikarbonat. Purinske baze sintetiziraju se već pričvršćene na prsten riboze, a alternativno, purinske baze, koje se otpuštaju hidrolitičkom razgradnjom nukleinskih kiselina i nukleotida, mogu se spasiti i reciklirati. Purinski putovi spašavanja su osobito bitni zbog uštede energije. Najveći dio purina sintetizira se *de novo* i to oko 4 mmol/dan, a slična se količina razgrađuje dajući spojeve koji se mogu ponovno iskoristiti za sintezu. Osnovu purinske jezgre čine pirimidinski i imidazolski prsten. Sinteza purinskog prstena iz nepurinskih prekursora zapravo je



The diagram illustrates the metabolic pathways of purine synthesis and degradation. At the top, **RIBOZA- 5-FOSFAT + ATP** is converted to **PPRP** by the enzyme **PRS**. A box labeled **Sinteza „de novo“** is associated with this step. **PPRP** is then converted to **IMP**. **IMP** is a central intermediate that can be converted to **GMP** or **AMP** via **interkonverzija**. **GMP** and **AMP** are interconvertible with **GDP** and **ADP** respectively, using **GTP** and **ATP** as cofactors. **IMP** can also be converted to **XMP** and **ADS** via **interkonverzija**. **XMP** is converted to **GMP** by **PNP**. **ADS** is converted to **AMP** by **ADSL**. **IMP** can be converted to **INOZIN** via **Razgradnja** (degradation) or **HPRT**. **INOZIN** is converted to **HIPOKSANTIN** by **PNP**. **HIPOKSANTIN** can be converted to **KSANTIN** by **XDH** or **gvanaza**. **KSANTIN** is converted to **MOKRAĆNA KISELINA (URAT)** by **XDH**. **IMP** can also be converted to **GVANOZIN** via **Put spašavanja** (salvage pathway). **GVANOZIN** is converted to **GMP** by **PNP**. **AMP** can be converted to **ADENOZIN** via **interkonverzija**. **ADENOZIN** is converted to **Adenin** by **PNP**. **Adenin** is converted to **2,8- dihidroksadenin** by **ADSL**. A box labeled **Purinski ciklus** is associated with the conversion of **IMP** to **ADS**.

Slika 1: metabolizam purina. ATP, ADP, AMP -adenozin tri, di-, monofosfat; PRS-fosforibozil sintetaza; IMP-inozin monofosfat; MAD-mioadenilat deaminaza; GTP, GDP, GMP-gvanozin tri-, di-, monofosfat; XMP-ksantin monofosfat; XDH-ksantin dehidrogenaza; ADS–adenilsukcinaza; ADSS–adenilsukcinat sintetaza; ADSL–adenilsukcinat liaza; PRPP–fosforibozil pirofosfat; HPRT–hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza; PNP-purin nukleozid fosforilaza; ADA-adenozin deaminaza; AMP-adenozin monofosfat.

bit sinteze purina *de novo*. Pri tom se iz riboza-5-fosfata i ATP-a djelovanjem 5-fosforibozil-1-pirofosfat sintetaze stvara 5-fosforibozil- α -1-pirofosfat (PP-riboza-P), vrlo bogat energijom. Taj pirofosfat zajedno sa glutaminom, posredovanjem aminodifosforibozil-transferaze, stvara fosforibozil-amin, uz ione magnezija nastaje inozin-monofosfat (IMP), a iz njega interkonverzijom adenzin-trifosfat i gvanozin-trifosfat. Sintaza purina regulirana je višestrukim povratnim spregama. Sintazu PP-riboza potiče enzim sintetaza, čiji je gen lociran na X-kromosomu. Resintaza



ribonukleotida nastaje ili iz purinskih baza ili katabolizmom endogenih ribonukleozida, odnosno iz egzogenih prekursora (hrana). Katalizator toga procesa je fosforiboziltransferaza koja ima dva oblika: adenzil-fosforiboziltransferaza konvertira adenin u AMP i hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaza koja katalizira pretvorbu hipoksantina u IMP (inozin-monofosfat) i gvanina u GMP (gvanin-monofosfat), a ksantina u XMP (ksantin-monofosfat). Adenin nukleotid sudjeluje i u adenozijskom ciklusu, gdje se nakon većeg broja reakcija AMP pretvara u adenzin pod utjecajem 5-nukleotidaze, a potom ga adenzin-kinaza refosforilira u AMP pa se tako stvoreni adenzin rabi u specifičnim reakcijama površinskih staničnih receptora i u održanju homeostaze stanične energije. Oksidacija ksantina izvor je mokraćne kiseline, a pretvorba je katalizirana ksantin-oksidadom, koja se nalazi u jetri i tankom crijevu te u stanicama endotela gdje ima ulogu u zacjeljivanju ozljeda i rezistenciji na bakterije. Ksantin oksidaza je flavoprotein s koenzimima molibdenom i željezom, a osim toga ima važnu ulogu u stanjima ishemije i oštećenja tkiva.

Hiperuricemija i druga stanja vezana uz poremećaj metabolizma purina

Obrada bolesnika sa sumnjom na poremećaj metabolizam purina počinje mjerenjem vrijednosti urata u serumu i urinu, te izračunavanjem odnosa urat/kreatinin. Stoga je neophodno znati točne referentne vrijednosti urata u serumu i urinu prema dobi bolesnika jer se referentne vrijednosti značajno razlikuju prema dobi. Tako je u prve dvije godine pojačano izlučivanje urata u mokraći značajno veće nego što je to u djece kasnije predškolske dobi ili kod odraslih. Prema definiciji hiperuricemijom se smatra koncentracija urične (mokraćne) kiseline iznad $420 \mu\text{mol/L}$ kod muškaraca odnosno iznad $360 \mu\text{mol/L}$ kod žena. Prema fizikalno-kemijskoj definiciji, hiperuricemija počinje pri koncentraciji od $416 \mu\text{mol/L}$, jer se iznad te koncentracije urat oslobađa od mononatrijevog urata i počinje precipitacija kristala. U pedijatrijskoj populaciji vrijednosti urata značajno se mijenjaju s dobi a treba uzeti u obzir i tjelesnu masu djeteta. Referentni intervali za biokemijske pretrage u Republici Hrvatskoj načinjeni su prema CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) protokolima, koji se nalaze u sklopu dokumenta Hrvatske komore medicinskih biokemičara. U tablicama 1 i 2 dane su referentne vrijednosti mokraćne kiseline s obzirom na dob u serumu i urinu. Podaci su dobiveni iz biokemijskog laboratorija Kliničkog bolničkog centra Osijek, koji je u sustavu harmonizacije laboratorijskih nalaza Hrvatske komore medicinskih biokemičara, koji su usklađeni sa standardima zemalja Europske unije. Važno je napomenuti da referentni interval čini 95% populacije te da je 5% populacije izvan ovih intervala bez znakova bolesti. Usporedba s drugim velikim laboratorijima u državi pokazuje tek minimalne razlike u vrijednostima, stoga navedene vrijednosti možemo smatrati referentnima. Usporedba gornjih vrijednosti mokraćne kiseline u serumu sa drugim standardima pokazuje odstupanja, tako je prema Meitesu gornja granica za dob djeteta do 2 godine kao i za adolescenta i do $416 \mu\text{mol/L}$, a za odraslog muškarca i do $494 \mu\text{mol/L}$ (tablica 2). Prema Nelsonu gornja granica za adolescente bez obzira na spol ista je kao i za odraslog muškarca te iznosi $460 \mu\text{mol/L}$ je (tablica 3). Prije nego se odlučimo za opsežnu obradu moguće hiperuricemije, ove varijacije svakako treba razmatrati i interpretirati u okviru kliničke slike posebno u pedijatrijskoj dobi, a od izuzetne važnosti je uzeti dobru anamnezu i na pravilan način uzimati uzorak. U tablici 5 navedeni su mogući uzroci hiperuricemije koji nastaju sekundarno bilo zbog poremećaja u izlučivanju urata ili prekomjernog stvaranja u sklopu raznih morbidnih stanja koji ne interferiraju u metabolizam urata. Poremećaji metabolizma ATP-a kao što su tkivna





Tablica 1: referentne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu ($\mu\text{mol/L}$) fotometrija UV s urikazom (Hrvatska komora medicinskih biokemičara: Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije, 2004)

DOB	VRIJEDNOST ($\mu\text{mol/L}$)
novorođenčad	59 - 271
dojenčad od 2-12 mjeseci	65 - 330
djeca od 1-7 godina	105 - 295
djeca od 8-12 godina	125 - 228
adolescenti 13 -19 godina	142 - 383
djevojke	142 - 303
dečki	163 - 383
odrasli	134 - 403
muškarci	182 - 403
žene	134 - 337

Tablica 2: referentne vrijednosti mokraćne kiseline u urinu (mol/mol kreatinina):

DOB	VRIJEDNOST (mol/mol kreatinina)
novorođenčad	0,12 - 1,96
dojenčad do 12 mjeseci	0,42 - 1,53
djeca do 2 godine	0,57 - 1,35
djeca do 6 godina	0,30 - 0,85
djeca do 10 godina	0,15 - 0,67
adolescenti do 18 godina	0,11 - 0,53
odrasli	0,10 - 0,35

Tablica 3: referentne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu ($\mu\text{mol/L}$) prema Meites S. Ed. Pediatric Clinical Chemistry, 2nd edition, 1987

DOB	VRIJEDNOST ($\mu\text{mol/L}$)
djeca od 0-2 godina	118 - 416
djeca od 2-12 godina	118 - 386
djeca od 12-14 godina	118 - 416
odrasli	
muškarci	214 - 494
žene	137 - 393





hipoksija, perinatalna asfiksija, rabdomioliza, akutna teška bolest i slična stanja koja dovode do pojačane razgradnje purina nerijetko dovode do prolazne hiperuricemije.

U tom slučaju važno je identificirati osnovnu patologiju prije odluke o eventualnom početku liječenja hiperuricemije. Često u svakodnevnom ambulantnom radu nailazimo na mlade sportaše koji su izloženi većim tjelesnim naporima te je u sklopu sistematskog pregleda nađena hiperuricemija. U ovom slučaju posrijedi je prolazna sekundarna hiperuricemija nastala zbog prolazne tkivne hipoksije nakon vježbanja te je potrebno prije uzorkovanja pretrage 48 sati ne vježbati kako bi mogli procijeniti postoji li doista povećana vrijednost urata. Nalaz je ako se poštuje predanalitička pravila gotovo uvijek uredan. Važno je također imati podatke o uzimanju lijekova (lijekovi koji blokiraju izlučivanje urata su neki diuretici, acetilsalicilna kiselina, pirazinamid, nikotinska kiselina i alkohol), kao i prehranbenim navikama. Hrana koja povećava vrijednost urata su sve iznutrice (jetra, mozak, bubrezi, srce), sardine, inćun i njima slične ribe, salame, kobasice, punomasni sirevi, gljive, sve mahunarke (grašak, grah, leća, bob) špinat, karfiol, šparoga, crni kruh, kukuruzni i raženi kruh, kukuruzni griz, alkoholna pića. Ako želimo izmjeriti pravilno serumsku razinu urata i procijeniti eventualno postojeću patologiju tada je kao i npr. kod uzorkovanja kolesterola, gdje postoje predanalitička pravila kako bi se nalaz mogao ispravno tumačiti, osobu potrebno upozoriti da 48 sati prije uzorkovanja ne bude izložena tjelesnim aktivnostima i reducira unos purina, a istodobno kod uzorkovanja seruma uzeti i porciju urina kako bi se adekvatno procijenilo izlučivanje. Ovdje je potrebno spomenuti asimptomatsku hiperuricemiju koja je nerijetko slučajni laboratorijski nalaz, a bez drugih kliničkih znakova. Rizik od pojave gihta i uratne nefropatije ovisi o koncentraciji urata, no iznimno rijetko javit će se prije odrasle dobi. Uzrok nije poznat, a pretpostavlja se da se radi o multifaktorskom nasljeđivanju. Primarna hiperuricemija, odnosno idiopatski giht, izuzetno rijetko vidjet ćemo u pedijatrijskoj populaciji kao izolirani poremećaj jer se prvi simptomi javljaju u obliku uričnog artritisa i uratne nefropatije između 20 i 30 godina života. Kao i kod asimptomatske hiperuricemije riječ je o multifaktorijskom nasljeđivanju, s prekomjernom sintezom purina.

Kada je riječ o nasljednim metaboličkim bolestima vezanim uz poremećaj metabolizma purina, posrijedi je raznovrsna skupina bolesti, ovisno o enzimskom deficitu, a klinički se na njih može posumnjati u svim slučajevima ponavljanih novorođenačkih konvulzija, nenapredovanja na tjelesnoj težini, nejasnog mentalnog ili neurološkog deficita, ponavljanih infekcija, bubrežnih bolesti sa ili bez konkremenata, mišićne slabosti i slično. Prepoznavanje i dijagnostika ovih stanja vrlo je složena jer ovi poremećaji istovremeno mogu obuhvatiti imunološki, hematološki, neurološki, bubrežni ili bilo koji drugi sustav, a mnogi bolesnici s ovim poremećajima nerijetko ostaju neprepoznati.

U tablici 6 je pregled kliničkih stanja i laboratorijskih nalaza te moguća dijagnoza enzimske pogreške u purinskom ciklusu.

Hipouricemija i druga stanja koja ometaju metabolizma purina

Hipouricemija često ostaje gotovo neprepoznata patologija a može nas usmjeriti na pravi dijagnostički put. Kao i kod povišene vrijednosti urata, tako i kod snižene serumske vrijednosti potrebno





Tablica 4: referentne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu ($\mu\text{mol/L}$) prema Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition, 2011

DOB	VRIJEDNOST ($\mu\text{mol/L}$)
djeca od 1-5 godina	100 - 350
djeca od 6-11 godina	130 - 390
djeca od 12-19 godina	180 - 460
odrasli	
muškarci	180 - 460
žene	160 - 340

Tablica 5: Uzroci povišenih vrijednosti urata koji nastaju sekundarno bez poremećaja enzimskog metabolizma mokraćne kiseline

Uslijed prekomjernog stvaranja urata	Uslijed smanjenog izlučivanja urata
pretilost	pretilost
acidoza	dehidracija
tkivna hipoksija	ketoacidoza
jaki tjelesni napor (vježbanje)	laktacidoza
policistični bubrezi	hipotireoza
limfoproliferativnae i maligne bolesti	hiperparatireoidizam
hemoliza	sarkoidoza
nefrogei diabetes insipidus	lijekovi
alkohol i lijekovi	
terapija kobalaminom	
prehrana bogata purinima	

je izmjeriti i njegovo izlučivanje u urinu, pa ovisno o tome hipouricemija može biti praćena povećanim ili sniženim izlučivanjem u urinu. Hipouricemija sa hiperurikozurijom najčešće se odnosi na bubrežno pojačano izlučivanje urata kao osnovnog poremećaja. Mokraćna kiselina ima specifičan mehanizam izlučivanja, najprije se u glomerulima bubrega filtrira, a zatim se reapsorpcijom dio urata vraća u krv, a dio se aktivno secernira iz krvi u mokraću, tako da od ukupno filtrirane količine mokraćne kiseline u urinu završi tek 10%. Na svakom nivou može nastati poremećaj transporta.

Izolirana bubrežna hipouricemija rijetka je nasljedna metabolička bolest transporta, sa poremećajem reapsorpcije urata na nivou proksimalnog tubula, te sekundarno sniženom vrijednošću serumskog urata i njegovim izrazito visokim vrijednostima u urinu. Najvjerojatnije je posrijedi genski defekt u sintezi renalnog transportnog proteina za urat URAT1. Klinički je stanje obilježeno hematurijom, ranim razvojem urolitijaze i bubrežnog zatajenja. Druge nasljedne bolesti metabolizma obilježene povećanim bubrežnim izlučivanjem urata na nivou tubula su Wilsonova bolest, Hartnupova bolest, galaktozemija, cistinoza ...





Osim nasljednih metaboličkih bolesti pojačan gubitak urata u tubulima može ići i uz jetrenu cirozu, dijabetes melitus, sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) u sklopu intrakranijskih bolesti (trauma, krvarenje, tumor, meningitis), a slična obilježja nađena su i kod Alzheimerove bolesti. Ne treba zanemariti ni predanalitičku pogrešku gdje kod uroinfekcije te dužeg stajanja urina prilikom prikupljanja može doći do bakterijske produkcije urata što će u konačnici dati visoku koncentraciju urata u urinu. U tablici 7 navedeni su mogući sekundarni uzroci hipouricemije na koje treba misliti kod obrade bolesnika.

Kada je snižena vrijednost serumskog urata praćena i hipourikozurijom najčešće su nasljedne metaboličke bolesti s primarno smanjenom produkcijom urata i sekundarno njegovim niskim izlučivanjem. Enzimske greške u metaboličkom putu katabolizma purina navedene su u tablici 8, a posrijedu su ksantinurija, deficit molibdena kao kofaktora ili deficit purin nukleozid fosforilaze (PNP).

Nasljedne metaboličke bolesti praćene hiperurikozurijom i hiperuricemijom

Povišena razina urata sa prekomjernim izlučivanjem nastaje zbog prekomjerne aktivnosti ili enzimskog deficita bilo na putu sinteze *de novo* ili u putu „spašavanja“, odnosno u purinskom ciklusu interkonverzije AMP u IMP.

U ovoj skupini najznačajniji poremećaji su Lesch-Nyhanov sindrom i Kelley-Seegmiller sindrom nastali zbog potpunog ili djelomičnog nedostatka HPRT (hipoksantin-guaninfosforibozil transferaze) ili zbog prekomjerne aktivnosti PRS (fosforibozil transferaza) (tablica 9). Mutacije gena koji nose informacije za enzime u biosintetskom putu nukleotida mogu dovesti do smanjenja potrebne količine nukleotida, i nakupljanja intermedijera. Odsutnost hipoksantin-guaninfosforibozil transferaze sa rezidualnom aktivnošću manjom od 1% ima neočekivane i katastrofalne posljedice, a manifestira se u obliku Lesch-Nyhan sindroma, kompulzivnog autodestruktivnog ponašanja. Uz spastičnost i mentalni deficit u dobi od 2 ili 3 godine, djeca s ovom bolesti počinju gristi svoje prste i usne, i unatoč boli potpuno ih izgrizu ako ih se ne obuzda. Ta su djeca također agresivna prema drugim osobama. Već u dojenačkoj dobi na pelenama se može opaziti narančasti trag uratnih kristala. Povišene razine urata u serumu vode do stvaranja bubrežnih kamenaca rano u životu, nakon čega slijede simptomi gihta godinama poslije. Bolest se naslijeđuje recesivno. Biokemijska obilježja nedostatka hipoksantin-guanin fosforibozil transferaze su povišena koncentracija PRPPa, povećana biosinteza purina *de novo* putem, i ekscresna proizvodnja urata. Odnos između odsutnosti transferaze i bizarnih neuroloških znakova još nije jasna. Specifične stanice u mozgu možda ovise o putu spašavanja pri sintezi IMPa i GMPa. Moguće je i da se stanice oštećuju nakupljanjem intermedijera u abnormalnim količinama. Lesch-Nyhan sindrom ukazuje na važnost puta spašavanja, te kako abnormalno ponašanje kao što je autodestruktivnost može nastati nedostatkom jednog jedinog enzima.

Kelley-Seegmillerov sindrom uzrokovan je djelomičnim nedostatakom hipoksantin-guaninfosforibozil transferaze, a naslijeđuje se X-vezano recesivno (Xq26-q27.2). Ima nešto blažu kliničku sliku nego Lesch-Nyhanov sindrom. Laboratorijski se jednako prezentira sa nalazom hiperuri-





Tablica 6: klinička stanja, laboratorijski nalazi te moguća dijagnoza enzimske pogreške u purinskom ciklusu.

KLINIČKI ZNAK	MOGUĆA DIJAGNOZA	KLINIČKI ZNAK	MOGUĆA DIJAGNOZA
artritis	pojačana aktivnost PRPP sintetaze	mišićni grčevi i zamor	AMP deaminaza deficit ADS deficit
ataksija	parcijalni deficit HGPRT PNP deficit HGPRT kompletni deficit	psihomotorno zaostajanje	pojačana aktivnost PRPP sintetaze ADS deficit ksantin oksidaza deficit HGPRT kompletni deficit ADA deficit PNP deficit
autistični spektar	pojačana aktivnost PRPP sintetaze ADS deficit	ponavljane infekcije	ADA deficit PNP deficit
konvulzije	ksantin oksidaza deficit ADS deficit	LABORATORIJSKI NALAZ	MOGUĆA DIJAGNOZA
gluhoća	pojačana aktivnost PRPP sintetaze	hemolitička anemija	pojačana aktivnost ADA PNP ili ADA deficit
		limfopenija	
hipotonija	ADS deficit AMP deaminaza deficit	hiperuricemija	pojačana aktivnost PRPP sintetaze parcijalni/kompletni deficit HGPRT
bubrežni kamenci/zatajenje	pojačana aktivnost PRPP sintetaze parcijalni/kompletni deficit HGPRT ksantin oksidaza deficit	hipouricemija	deficit PNP ksantin oksidaza deficit

ADS–adenilsukcinaza; PRPP–fosforibozil pirofosfat; HGPRT–hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza; PNP–purin nukleozid fosforilaza; ADA–adenozin deaminaza; AMP–adenozin monofosfat





Tablica 7: Uzroci sniženih vrijednosti urata koji nastaju sekundarno bez poremećaja enzimskog metabolizma mokraćne kiseline

Uzroci hipouricemije
Lijekovi: alopurinol, acetylsalicylic acid, corticosteroids, warfarin
Sindrom neprekidne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH)
Fanconi sindrom
Bolest jetre (ciroza)
Wilsonova bolest
Hemokromatoza
Dijeta deficitarna u proteinima ili purinima
alkohol

Tablica 8: nasljedne metaboličke bolesti sa smanjenom produkcijom urata i smanjenim izlučivanjem (hipouricemija i hipourikozurija)

POREMEĆAJ	NASLJEĐI VANJE	ENZIM	KLINIČKA SLIKA
Nedostatak PNP	AR	PNP	u ranoj dobi ponavljane infekcije (otitis, faringitis, uroinfekcije); više od polovice djece ima i neurološki deficit T-stanična imunodeficijencija, autoimune bolesti
Klasična ksantinurija tip I	AR/ stečeno	XDH (XO)	hematurija, uroinfekcije, litijaza, artritis, miopatija, mentalno zaostajanje
Klasična ksantinurija tip II	AR	XDH (XO) AOX	kao kod tip I, no bolesnici ne mogu metabolizirati alopurinol
Ksantinurija tip III, deficit molibden kofaktora	AR	XDH AOX, SO	neonatalne konvulzije, mikrocefalija, mentalno zaostajanje, ektopija leće

PNP-purin nukleozid fosforilaza; XDH-ksantin dehidrogenaza; XO-ksantin oksidaza; AOX-aldehid oksidaza; SO-sulfit oksidaza

**Tablica 9:** nasljedne metaboličke bolesti zbog poremećaja metabolizma purina – hiperprodukcija urata (hiperuricemija i hiperurikozurija)

POREMEĆAJ	NASLJEĐI VANJE	ENZIM	KLINIČKA SLIKA
Lesch-Nyhan sindrom	X-vezano	HGPRT kompletni deficit	koreoatetozna, spasticitet, mentalno zaostajanje, hematurija, urolitijaza, bubrežno zatajenje, autoagresija
Kelley-Seegmiller sindrom	X-vezano	HGPRT djelomični deficit	blaža slika Lesch-Nyhan sindroma, ranija pojava uloga i uratnih kamenaca, blaži neurološki simptomi
Prekomjerna aktivnost PRS	X-vezano	PRS	u ranom djetinjstvu neurorazvojni poremećaji, gluhoća; kasnije urolitijaza, giht, neurološki deficit
Deficit MAD	AR/ stečeno	MAD	nasljeđeno: asimptomatski ili mišićni grčevi, bolovi u mišićima. stečeno: reumatski ili neuromišićni poremećaji

HGPRT- hipoksantin-guaninfosforibozil transferaza; PRS - fosforibozil sintetaza; MAD- mioadenilat deaminaza

Tablica 10: nasljedne metaboličke bolesti sa hiperprodukcijom urata i smanjenim izlučivanjem (hiperuricemija i hipourikozurija)

POREMEĆAJ	NASLJEĐI VANJE	ENZIM	KLINIČKA SLIKA
Primarna hiperuricemija- idiopatski giht	multifaktor ijelno	-	simptomi iza 20-te godine u vidu ponavljenog artritisa, uratne nefropatije i nefrolitijaze
Glikogenoza tip I (von Gierke)	AR	G-6-P	novorođenčad: laktacidoza, hipoglikemija, konvulzivni napadi, kasnije hiperuricemija, hepatomegalija, hiperlipidemija
Obiteljska juvenilna hiperuricemična nefropatija	AD	-	rano djetinjstvo hiperuricemija i giht; kasnije urolitijaza, bubrežno zatajenje
Nasljedni poremećaj glomerularne i tubulske funkcije	-	-	različito

G-6-P-glukoza-6-fosfataza



cemije i hiperurikozurije, a klinički se uz neurološke simptome kao što su konvulzije i umjerena mentalna retardacija može pojaviti i spinocerebelarna ataksija. Ranije dolazi i do pojave uratne nefropatije i gihta.

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze (deficit fruktaldolaze B), deficit fruktoza 1,6-bifosfataze, glikogenoza tip III, V, i VII te nedostatak srednjelančane acil-CoA također su nasljedne bolesti kod kojih nalazimo značajan porast urata u serumu sa sekundarnim prekomjernim izlučivanjem što u promišljanju diferencijalne dijagnoze treba uzeti u razmatranje, svakako uz prateću kliničku sliku za svaku pojedinu bolest.

Kada je hiperuricemija praćena hipourikozurijom najčešće je riječ o stanjima koja su obilježena pojačanom produkcijom mokraćne kiseline uz smanjeno izlučivanje, stoga u plazmi nalazimo porast koncentracije urata, dok je u urinu snižena vrijednost. Najčešće je posrijedi idiopatski giht, neki nasljedni poremećaji glomerulske i tubulske funkcije ali može i u sklopu glikogenoze tipa I. Radi preglednosti u tablici 10 navedene su bolesti obilježene hiperprodukcijom urata i njegovim smanjenim izlučivanjem.

Hiperprodukcija urata uz njegovo istovremeno smanjeno izlučivanje može ići i uz neka druga patološka stanja: alkoholom inducirana ciroza jetre, anemija srpastih stanica kao i mišićna hipoksija koje dovode do hiperuricemije, no sekundarna laktacidoza i ketonemija smanjuju izlučivanje mokraćne kiseline.

Kronična bubrežna bolest, dehidracija i dijabetes insipidus mogu dovesti do hiperuricemije no zbog smanjene glomerularne filtracije, izlučivanje mokraćne kiseline bit će manje, kao što je smanjena i tubulska reapsorpcija urata u uvjetima tkivne hipoksije ili ketoacidoze.

Mogućnosti liječenja hiperuricemije i poremećaja metabolizma purina

Nasljedne metaboličke bolesti vezane uz poremećaj metabolizma purina raznovrsna su skupina bolesti, a ovisno o enzimskom deficitu, klinički mogu obuhvatiti više organskih sustava i prezentirati se kao neurološka bolest, imunodeficijencija, bubrežna ili hematološka bolest. Mogućnosti liječenja ovih bolesti razmjerno su skromne. Liječenje se može sastojati iz jednog ili kombinacije postupaka.

Bolesnici sa urolitijazom kao posljedicom hiperuricemije liječe se povećanim unosom tekućine, prilagođavanjem kiselosti mokraće dodavanjem natrijeva bikarbonata ili citrata uz održavanje pH urina iznad 7,0.

Lijek izbora je alopurinol - inhibitor ksantin oksidaze, posljednjeg enzima u kataboličkom putu purina. Početna doza je 10-20 mg/kg/dan za djecu odnosno 2-10 mg/kg/dan za odrasle. Potrebno je reducirati hranu bogatu purinom, što uključuje plavu ribu, iznutrice (jetra, bubrezi), grahorice (sušeni grah, grašak i sojina zrna), mesne prerađevine, gljive, špinat, šparoge, cvjetaču i perad.





Kod deficita adenilsukcinaze može se dodati oralni suplement adenina 10 mg/kg/dan, uz alopurinol, a opisano je poboljšanje stanja i smanjenje broja epileptičkih napada primjenom riboze 10 mg/kg/dan kod deficita adenil sukcinat liaze. Znatno veće doze riboze od 2-60 gr/dan mogu se primijeniti kod nedostatka mišićne deaminaze (AMP-deaminaza) sa kliničkom slikom mioglobi-nurije, rabdomiolize i mišićnih grčeva.

Lesch-Nyhanov sindrom liječi se navedenom kombinacijom alopurinola, adenina, dijetetskim mjerama, uz simptomatsku i suportivnu terapiju (diazepam, haloperidol, barbiturati) kod jače izražene autodestrukcije.

Imunodeficijencija je uzrokovana selektivnim oštećenjem limfocita, koje može nastati zbog nedostatka ADA (adenozin-deaminaze) ili PNP (purin-nukleotid-fosforilaze). Klinički simptomi su teške infekcije kože, respiracijskog, gastrointestinalnog i urinarnog sustava. Klinički se može primjetiti da ta djeca gotovo nemaju adenoidne i timus. Liječenje se sastoji od transplantacije koštane srži i transfuzije ozračenih eritrocita zdravih davalaca kojima se privremeno nadomješta nedostatak enzima. Početkom 1990 godine postoje prva iskustva enzimskog nadomjesnog liječenja nadomještanjem modificirane teleće ADA s pomoću polietilen-glikola (PEG-ADA) primjenom jedan puta tjedno muskularno 15-30 jedinica. Danas se na tržištu nalazi komercijalni pripravak ADAGEN (pegademaza) koji se kao enzimsko nadomjesno liječenje koristi kod teške kombinirane imunodeficijencije (SCID) zbog nedostatka ADA, no izvještaji o uspjehu terapije vrlo su varijabilni, a primjena terapije isključuje naknadnu mogućnost transplantacije koštane srži. Iz istog razdoblja postoje i prva klinička iskustva u primjeni genske terapije sa deficitom ADA a do danas izvješća opisuju 10 bolesnika sa pokušajem genske terapije, no navedena iskustva još uvijek su skromna. Poznavanjem enzimskog deficita kod bolesnika moguća je i prenatalna dijagnostika.

Nasljedne metaboličke bolesti vezane uz poremećaj metabolizma purina raznovrsna su skupina bolesti, ovisno o enzimskom deficitu, a klinički se na njih može posumnjati u svim slučajevima opetovanih novorođenačkih konvulzija, nenapredovanja na tjelesnoj težini, nejasnog mentalnog ili neurološkog deficita, ponavljanih infekcija, bubrežnih bolesti sa ili bez bubrežnih kamenaca, mišićne slabosti i slično. Prepoznavanje i dijagnostika ovih stanja vrlo je složena jer ovi poremećaji istovremeno mogu obuhvatiti imunološki, hematološki, neurološki, bubrežni ili bilo koji drugi sustav, a mnogi bolesnici s ovim poremećajima nerijetko ostaju neprepoznati. Obrada bolesnika sa sumnjom na poremećaj metabolizma purina počinje mjerenjem vrijednosti urata u serumu i urinu, te izračunavanjem odnosa urat/kreatinin. Stoga je neophodno znati točne vrijednosti urata u serumu i urinu prema dobi bolesnika jer se referentne vrijednosti značajno razlikuju prema dobi. Osim toga treba uzeti dobru anamnezu o uzimanju lijekova, kao i prehrambenim navikama.

Poznato je da mnoga druga patološka stanja, a koja nisu povezana sa enzimskim deficitom dovode do prekomjernog stvaranja i izlučivanja urata kao što su hemolitička anemija, limfoproliferativne i druge maligne bolesti, tkivna hipoksija, perinatalna asfiksija, rabdomioliza, akutna teška bolest i slična stanja koja dovode do pojačane razgradnje purina, pa u evaluaciji nalaza treba misliti i na njih.



LITERATURA:

4. Qazi Y, Lohr JW. Hyperuricemia. In: eMedicine.com/ (Last updated: 22 June 2005). Available at: <http://emedicine.com/med/topic1112.htm>. Accessed 17 December 2006
 - Wikibooks: Principles of biochemistry: Nucleic acid I: DNA and its nucleotides. http://en.wikibooks.org/wiki/Principles_of_Biochemistry/Nucleic_acid_I:_DNA_and_its_nucleotides
 - Moses S: Hyperuricemia. In: Family Practice Notebook.com/(last updated: 24 January 2007). Available at <http://www.fpnotebook.com/REN87.htm>. Accessed 14 February 2007
 5. Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, Walter JH: Inborn metabolic disease, diagnosis and treatment, 4th ed. Wurzburg, Springer (2006);434-443
 6. Zergollern Lj: Nasljedne bolesti i mane pri porodu. U: Zergollern Lj i sur. Pedijatrija 1. Zagreb, Naprijed (1994);324-328.
 7. Barić I: Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. Zagreb, Školska knjiga (2001);169-173
 8. Duran M, Dorland L, Meuleman EEE, Alers P, Berger R: Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: laboratory methods for diagnostic. *J Inherit Metab Dis* (1997) 20(2): 227-236
 9. Hyon KC, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men, *N Engl J Med* (2004);350(11):1093-1103
 10. Simoni RE, Ferreira Gomes LNL, Scalco FB, Oliveira CPH, Aquino Neto FR, Costa de oliveira ML: Uric acid changes in urine and plasma : An effective tool in screening for purine inborn errors of metabolism and other pathological conditions. *J Inherit Metab Dis* (2007) 30;295-309.
 11. Meites S. Ed. Pediatric Clinical Chemistry, 2nd edition, 1987.
 12. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition, 2011.
 13. Leniček Krleža J. Laboratorijska medicina u pedijatriji: Interferencije laboratorijskih analiza i interpretacija laboratorijskog nalaza. *Paediatr Croat* 2012, 56(3); 243-248
 14. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT: Atlas of metabolic disease, 2nd edn. Trento, Hodder Arnold (2005);429-458
 15. Roch-Ramel F, Guisan B: Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* (1999) 14:80-84.
 16. Mayatepek E, Koch HG, Hoffmann GF: Hyperuricemia and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (1997) 20:842-843.
- Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency (2006) In: ESSPMM. Available at. http://www.amg.gda-pl/essppmm/ppd/ppd_pu_pnp.html. Accessed 23 November 2006
- Purine and Pyrimidine disorders: ADA Deficiency (2006) In: ESSPMM. Available at. http://www.amg.gda-pl/essppmm/ppd/ppd_pu_aort.html. Accessed 23 November 2006



Laboratorijske pretrage uz krevet bolesnog djeteta – prednosti i dosezi

Dunja Rogić

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12,
Zagreb

Koje su bitne značajke kvalitete laboratorijskih pretraga? Standardni odgovor glasi: da budu točne i precizne, te dostupne u potrebnom vremenskom roku. Međutim, kad se radi o pedijatrijskoj populaciji, nameće se dodatni zahtjev koji je jednako važan kao ovi netom spomenuti, a to je volumen uzorka krvi. U tu svrhu nužno je da laboratorij odnosno klinika posjeduje odgovarajuću tehnologiju kako bi se tražene pretrage mogle učiniti iz minimalnog volumena uzorka krvi, odnosno plazme ili seruma. Posljednjih desetak godina tržište bilježi izuzetnu ekspanziju tzv. uređaja za pretrage uz bolesnika, čija je primjena u pedijatriji upravo zbog brzine dobivanja rezultata te minimalnog volumene uzorka danas postala nezaobilazna u većim klinikama, a sve više svoje mjesto nalazi i izvan njih.

Što su pretrage uz bolesnika (engleski izraz: POCT, *Point of care testing*)? Definicija koja najbolje odgovara na ovo pitanje glasi: to su sve one pretrage koje se ne provode u laboratoriju, već bilo gdje u neposrednoj blizini bolesnika – najčešće na kliničkim odjelima, u ambulantama primarne zdravstvene zaštite ili u domu bolesnika. Rezultat pretrage provedene na ovaj način dostupan je u roku najviše nekoliko minuta, a uzorak, koji se koristi, ako se misli na krvni, je nužno puna venska ili češće kapilarna krv, kako bi se izbjeglo centrifugiranje koje u kliničkim laboratorijima prethodi većini pretraga (osim hematoloških). To istovremeno znači da pretrage uz bolesnika po definiciji ne provodi laboratorijsko, već kliničko osoblje (najčešće medicinske sestre). Današnji razvoj tehnologije otvara mogućnost da se gotovo čitav spektar pretraga manjeg laboratorija može provoditi izvan laboratorijskog prostora, kao pretrage uz bolesnika. Pritom je potrebno znati da je za provođenje ovih pretraga potrebna odgovarajuća edukacija, kao i ne zaboraviti činjenicu da su pretrage uz bolesnika redovito značajno skuplje od istovrsnih pretraga koje se provode u kliničkom laboratoriju. Razlog tome jest posebna tehnologija izrade i pakiranja reagensa, koja pretpostavlja minimalnu intervenciju operatera, ali se pritom nerijetko radi o jednokratnim spremnicima koji se nakon određenog vremena potroše i bace, pri čemu se na žalost nužno bace i korisne stvari poput elektroda ili senzora, što u rutinskom laboratoriju nikad nije slučaj.

Pretrage uz bolesnika mogu naći svoju primjenu u pedijatriji na svim razinama – na odjelima neonatologije, ostalim bolesničkim pedijatrijskim odjelima, u pedijatrijskim ambulantama, te u pojedinim slučajevima u domu samog bolesnika (glukometri, aparati za mjerenje INR i HbA_{1c}). Jedna od ključnih osobina POCT-uređaja jest da koriste minimalan volumen uzorka (obično pune krvi) za analizu, što je u pedijatriji od velike važnosti. Tako je npr. POCT uređajem moguće izmje-





riti CRP iz uzorka kapilarne krvi, najčešće uzete iz prsta, volumena 150 uL (oko tri kapljice krvi), dok je za laboratorijsku metodu potreban oko deset puta veći volumen venske krvi.

Iako je tehnologija omogućila automatizaciju, a samim time i udaljavanje laboratorija od bolesnika, upravo ta ista tehnologija danas, kroz razvoj POCT-a, vraća laboratorijske analize u neposrednu blizinu bolesnika. Činjenicu da se za uređaje koji se koriste kod pretraga uz bolesnika nužno mora brinuti educirano laboratorijsko osoblje, valja iskoristiti u smislu poboljšanja komunikacije s kliničkim osobljem i smanjenja «otuđenja» do kojeg je došlo uslijed nedostatka neposrednog kontakta između klinika i laboratorija.

Prema svemu dosad navedenom, bitne osobine pretraga uz bolesnika mogle bi se sažeti na sljedeći način

- smanjenje ukupnog vremena potrebnog za dobivanje nalaza (TAT, od engl. *turnaround time*)
- međusobno približavanje laboratorija i klinika, odnosno kliničkog osoblja u širem smislu
- provode se na jednostavnim uređajima predviđenim za rukovanje od strane nelaboratorijskog osoblja
- redovito znatno viša cijena u odnosu na iste pretrage provedene unutar laboratorija

Kvalitetan uređaj za pretrage uz bolesnika nužno mora zadovoljiti sljedeće uvjete:

- jednostavnost rukovanja
- rad s uzorcima koji ne zahtijevaju prethodnu obradu
- minimalna podložnost kvarovima
- zadovoljavajuća točnost i reproducibilnost rezultata
- sigurnost pri rukovanju
- promptna servisna podrška u smislu popravka odnosno zamjene aparata u slučaju kvara

U organizacijskom smislu u klinikama, važna je suradnja laboratorija i odjela, kako bi laboratorijsko osoblje uvijek bilo na raspolaganju za razjašnjenje nejasnoća, manjih kvarova i eventualnu interpretaciju neočekivanih rezultata. Važno je da se nabavka POCT-uređaja obavlja u suradnji s laboratorijem, a ne direktno s proizvođačem uređaja, s obzirom da proizvođači po definiciji nema-



ju običaj upozoriti korisnika na sve eventualne nedostatke svog proizvoda. Idealno je da se svaki uređaj najprije ispita u smislu pouzdanosti rezultata i jednostavnosti rukovanja, pri čemu je prije svega potrebno napraviti korelaciju s laboratorijskom metodom.

Spektar pretraga koje se mogu provoditi uz bolesnika svakim se danom širi, uslijed čega ih je praktički nemoguće sve nabrojati. Zbog toga Tablica 1 služi samo za orijentaciju.

Najčešće korisničke greške

Nakon identifikacije bolesnika i operatera, što većina današnjih POCT-uređaja zahtijeva, jedina preostala radnja je uzimanje odnosno nanošenje uzorka u uređaj. Zbog već navedene činjenice da ovim uređajima u pravilu rukuje kliničko, a ne laboratorijsko osoblje, ova faza je kritična. Od presudne je važnosti da se uzorak nanosi maksimalno jednostavno, bez mogućnosti grube greške uslijed neadekvatnog rukovanja. Primjer je kapilarno uzimanje uzorka u glukometre koje danas predstavlja standard uzorkovanja, za razliku od nanošenja kapljice krvi na reagens polje, pri čemu uvijek postoji mogućnost provođenja analize s neodgovarajućim volumenom uzorka što nužno rezultira pogrešnim rezultatima. Također, bitno je da uređaji budu osmišljeni tako da onemogućuju mehanički kvar instrumenta pri nanošenju uzorka, poput savijanja igle i sl. Kod nabavke glukometara za pedijatrijsku populaciju posebno je važno obratiti pozornost da uređaj ima sposobnost mjerenja uz zadovoljavajuću točnost bez obzira na hematokrit uzorka. Naime, u uzorcima s povišenim ili sniženim hematokritom moguće je pogrešno očitavanje vrijednosti glukoze kod mnogih glukometara ukoliko nemaju ugrađenu korekciju za hematokrit. Pri tom se greška događa u smislu da je očitana vrijednost glukoze lažno snižena što je viši hematokrit uzorka i obrnuto. Također, jedna od najčešćih grešaka kod uzimanja kamilarne krvi jest prejako stiskanje prsta ili pete, pri čemu se krv istiskuje “na silu” a pritom izlazi značajna količina intersticijske tekućine koja u pravilu nema isti sastav analita koji se određuje pa su dobiveni rezultati neadekvatni. Postupak

Tablica 1. Pretrage i skupine pretraga koje se mogu provoditi kao pretrage uz bolesnika

Acidobazni status, elektroliti i metaboliti – glukoza i laktat (neonatalni bilirubin moguće je izmjeriti iz istog uzorka)
Pretraga urina – test trake
Uređaji za mjerenje glukoze iz kapilarne krvi (glukometri)
Biokemijske pretrage u punoj krvi – supstrati, enzimi (primjer: slika 1)
Imunokemijske pretrage – hormoni, srčani biljezi, CRP, tumorski biljezi, sredstva ovisnosti, lijekovi...
Kompletna krvna slika
Koagulacijske pretrage (PV, INR, ACT)
Udio pojedinih hemoglobina (karboksihemoglobin, methemoglobin)
Uređaji za neinvazivno mjerenje – transkutani bilirubin





vađenja kapilarne krvi zahtijeva određeno iskustvo i vještinu, kako bi se izbjegle komplikacije samog postupka (krvarenje, infekcija) te osigurala adekvatnost uzorka. Uzorak krvi uzet nakon prekomjernog pritiskanja i struganja najvjerojatnije će biti izrazito hemoliziran i kontaminiran tkivnom tekućinom i znojem. Rezultati elektrolita iz takvog su uzorka vrlo upitni, s obzirom da odražavaju bilo izlazak iona iz stanica (povišen K, Mg), bilo razrijeđenje tkivnom tekućinom (snižen Na). Čak i bez vidljive hemolize, kalij u kapilarnoj krvi može biti za 1,0 –1,5 mmol/L viši nego u arterijskom ili venskom uzorku. Osobito je bitno paziti na adekvatno miješanje uzorka prije stavljanja na analizu, jer nepotpuno promiješan uzorak može uzrokovati drastične pogreške u očitanim vrijednostima hematokrita i drugih parametara, bilo u smislu lažno sniženih ili lažno povišenih rezultata.

Načela mjerenja

Osim rijetkih iznimaka (hematokrit, specifična težina urina), generiranje mjernog signala u uređajima za pretrage uz bolesnika pretpostavlja primjenu odgovarajućih reagenasa, nerijetko analognih onima koji se koriste kod laboratorijskih uređaja. Reagens je bilo kemijska tvar, bilo biološki aktivna molekula (enzim ili protutijelo), te se zbog toga ponekad za POCT-uređaje koriste izrazi kemo- i biosenzori. Primjer korištenja različitih senzora u različitim uređajima također su glukometri, pri čemu elektrode na test trakama za glukozu ne koriste uvijek isti enzim i pomoćni supstrat, te zbog toga nisu jednako podložne interferencijama. Poznate su interferencije drugih šećera, poput maltoze ili galaktoze čija prisutnost u uzorku kod takvih glukometata uzrokuje potpuno neadekvatno visoko očitavanje glukoze, što može imati fatalne posljedice. Nasuprot tomu, laboratorijske metode određivanja glukoze nikad nemaju ovakvu interferenciju. Zbog toga se sve nejasnoće rezultata dobivene POCT-metodom najlakše rješavaju u konzultaciji s laboratorijem. Drugi primjer je mjerenje hematokrita na acidobaznim uređajima, koji neki uređaji indirektno računaju iz provodljivosti uzorka, a drugi direktno mjere spektrofotometrijskom metodom. Naravno da je točnost rezultata za hematokrit dobivena direktnim mjerenjem daleko veća nego u slučaju matematičke aproksimacije iz provodljivosti koja samo djelomično ovisi o hematokritu. To je posebice vidljivo kod patoloških vrijednosti hematokrita, gdje je točnost rezultata zapravo najpotrebnija. Što se reproducibilnosti rezultata tiče, neki POCT-uređaji su se uveliko približili laboratorijskim



Slika 1. Uređaj za mjerenje koncentracije amonijaka iz 20 uL kapilarne krvi



metodama, pri čemu najnovije studije ukazuju na to da je u nekim slučajevima reproducibilnost POCT-metoda čak i bolja od laboratorijskih (primjer su uređaji za mjerenje HbA_{1C}).

Urinske test trake predstavljaju sam početak provođenja pretraga uz bolesnika i u velikom dijelu svijeta više se uopće ne koriste u laboratoriju već isključivo izvan njega. Analiza urina test trakom s velikom pouzdanošću isključuje bolest bubrega ili urogenitalnog trakta, što je važno znati u pedijatrijskim ordinacijama u smislu da ukoliko je nalaz test trake uredan, najčešće uopće nije potrebno dodatno slati dijete u laboratorij na analizu mokraće.

Kod imunokromatografskih test traka za dokazivanje sredstava ovisnosti, bitno je napomenuti da su ovi nalazi također pouzdani u smislu isključenja zloupotrebe droga (ukoliko je mokraća uzeta na vrijeme), međutim manje su pouzdani kod pozitivnog nalaza zbog mogućnosti interferencija. Najpoznatija interferencija jest križna reakcija kodeina i morfina, zbog čega ljudi koji uzimaju analgetike ili antitusike nerijetko analizom test trakom ispadaju pozitivni na opijate, što se također događa i nakon konzumacije maka.

Glukometri danas još uvijek predstavljaju najveći dio POCT-tržišta, a tvrtke proizvođači neprekidno rade na stalnom poboljšavanju tehnoloških rješenja. Međutim, bez obzira na napredak u tehnologiji uzimanja uzorka i mjerenja, glukometri se i dalje smatraju nedovoljno točnima za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, zbog dozvoljene greške koja iznosi i do 20%, te se u tom smislu uvijek valja osloniti na laboratorijski nalaz iz venske plazme. Međutim, točnost novije generacije glukometara sve je veća, a tržišna konkurencija natjerala je većinu glavnih proizvođača na točnost koja je uvjerljivo unutar dozvoljenih 20% greške.



Slika 2. Zaslon na računalu za udaljeno praćenje statusa analitičkog uređaja



Kod nabavke uređaja za mjerenje acidobaznog statusa i elektrolita, važno je povesti računa o isplativosti ovakve investicije, posebice u smislu toga da blokovi koji sadrže reagense i elektrode unutar ovakvih uređaja redovito imaju zadani kratki rok trajanja nakon kojeg više nisu upotrebljivi (obično oko tri ili četiri tjedna). Zbog toga je važno unaprijed otprilike odrediti predviđeni broj uzoraka po danu, kako bi se nabavilo uređaj s odgovarajućim kapacitetom i maksimalno povećala iskoristivost. U neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi danas se nerijetko postavljaju ovakvi uređaji koji osim acidobaznog statusa, glukoze, laktata i elektrolita mjere i bilirubin, što je posebno važno zbog smanjenja ukupnog volumena krvi koji se uzima u dijagnostičke svrhe.

Važno je da svi uređaji koji se koriste za pretrage uz bolesnika budu neprekidno pod kontrolom stručnog laboratorijskog osoblja. U tom smislu danas su razvijeni sustavi udaljenog praćenja, pri čemu je moguće s jednog mjesta imati *on-line* pregled nad stanjem svakog pojedinog instrumenta smještenog na odjelu. Slika 2. prikazuje zaslon na računalu preko kojega je moguće iz laboratorija pratiti status multiparametrijskog uređaja GEM Premier. Ovakvu mogućnost udaljenog praćenja iz laboratorija danas nude svi značajni proizvođači POCT-opreme.

U zaključku, pretrage uz bolesnika dio su laboratorijske dijagnostike koji tijekom posljednjeg desetljeća bilježi najbrži rast. S obzirom na mali volumen uzorka i jednostavnost dobivanja rezultata, ovaj način *in vitro* dijagnostike sve veću primjenu ima i u pedijatriji, kao jednoj od grana medicine koja se u značajnoj mjeri oslanja na laboratorijske nalaze.

Literatura:

4. Štrausova Medicinska Biokemija, Pretrage uz bolesnika, Medicinska Naklada, Zagreb, 2009.
 5. Orsonneau JL, Frassinetti F, Sebillé-Rivain V. Suitability of POC lactate methods for fetal and perinatal lactate testing: considerations for accuracy, specificity and decision making criteria. *Clin Chem Lab Med*, Aug 3, 2012, Epub ahead of print
 6. Malkani S, Korpi-Steiner N, Rao LV. Reducing analytical variation between point of care and laboratory hemoglobin A_{1c} testing. *J Diabetes*, Oct 4, 2012, Epub ahead of print
 7. MG Scott. Faster is better – it is rarely that simple! *Clin Chem* 46:441-442;2000
 8. The Royal College of Pathologists Guidelines on POCT, Royal College of Pathologists, London, 2004.
- ISO 22870:2006 Point-of-care testing (POCT) - Requirements for quality and competence, ISO Standards Institute, 2006
- Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli M, Vivien B. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anaesthesiology* 115:548-54;2011
- Bajolle F, Lasne D, Elie C, Cheurfi R, Grazioli A, Traore M, Souillard P, Boudjemline Y, Jourdain P, Bonnet D. Home point-of-care international normalised ratio monitoring sustained by a non-selective educational program in children. *Thromb Haemost* 108:710-18, 2012
- Melanson SE. The utility of immunoassays for urine drug testing. *Clin Lab Med* 32:429-47;2012





Fabryjeva bolest – kako je otkriti na vrijeme?

Jelena Roganović

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

Fabryjeva ili Anderson-Fabryjeva bolest nazvana je po liječnicima koji su je prvi put opisali neovisno još 1898. godine. Radi se o rijetkom urođenom poremećaju metabolizma kojeg uzrokuje defekt *GLA* gena smještenog na X-kromosomu. Mutacije *GLA* gena rezultiraju manjkavosti lizosomskog enzima α -galaktozidaze A (α -GAL). Deficit α -GAL ili prisustvo enzima u vrlo malim količinama, uzrokuje poremećen metabolizam i progresivno nakupljanje neutralnih glikosfingolipida, pretežno globotriozilceramida ili ceramid-trihexozida (Gb₃ ili CTH) u plazmi i raznim tjelesnim stanicama. Intracelularna akumulacija Gb₃ pretežno uključuje glomerularne i tubularne epitelne stanice, stanice miokarda i valvularne fibrocite, neurone ganglija dorzalnih korijenova i autonomnog nervnog sustava te vaskularne endotelne i glatke mišićne stanice. Stoga je bolest multisistemska i progresivna s potencijalnim zahvaćanjem vitalnih organa, prvenstveno bubrega, srca i središnjeg živčanog sustava.

Epidemiologija. Fabryjeva bolest se nalazi u svim etničkim, rasnim i demografskim skupinama. Procjenjuje se da danas od Fabryjeve bolesti obolijeva 1 na 40.000 muškaraca. Rezultati ispitivanja učestalosti značajno variraju, od izrazito visoke, ~1:1.600 muške novorođenčadi u kineskoj populaciji Tajvana i 1:3.100 u novorođanačkom skriningu u Italiji, preko 1:117.000 žive novorođenčadi u Australiji i 1:476.000 živorođenčadi u Nizozemskoj, do 1:833.000 muške novorođenčadi u sjevernom Portugalu.

Nasljeđivanje. Fabryjeva bolest nasljeđuje se X-vezano recesivno. *GLA* gen, smješten na X-kromosomu (lokus Xq22.1) jedini je poznati gen udružen s Fabryjevom bolesti i do sada je identificirano više od 400 genskih mutacija. Većina obitelji ima tzv. „privatne“ mutacije, prisutne samo u toj obitelji, što dijelom objašnjava kliničku heterogenost bolesti. Oboljeli muškarci prenose defektni gen na kćeri, koje postaju nositelji bolesti, a svi sinovi su zdravi. Žene nositelji bolesti kod svakog začeća imaju 50% šanse prenosa defektnog gena – na sina koji će imati Fabryjevu bolest, ili na kćer koja će biti daljnji nositelj. I žene heterozigoti mogu oboljeti od Fabryjeve bolesti, s ispoljavanjem širokog spektra kliničkih manifestacija, od asimptomatskih oblika do teške kliničke slike nalik onoj u hemizigotnih muškaraca. Ova pojava najvjerojatnije nastaje uslijed inaktivacije X-kromosoma za vrijeme embrionalnog razvoja.

Kliničke značajke. Za Fabryjevu bolest karakteristične su znatne varijacije u dobi pojavljivanja, simptomima i znacima bolesti te kliničkom tijeku. Općenito, muškarci ranije i teže obolijevaju od žena. Simptomi se često ne prepoznaju do odrasle dobi kada su prisutna uznapredovala oštećenja organa. Važne informacije o prirodnom tijeku bolesti pružaju dvije velike baze podataka – *Fabry Registry* i *Fabry Outcome Survey* (FOS). U tekstu koji slijedi navedeni su najvažniji





znaci i simptomi Fabryjeve bolesti. Više pažnje posvećeno je ranom prepoznavanju i bubrežnim manifestacijama.

Periferni nervni sustav. Neuropatska bol je prisutna u 70 do 80% bolesnika i najčešće počinje u djetinjstvu. Tipična je akroparestezija – kronična žareća bol pretežno na dlanovima i tabanima. „Fabryjeve krize“ su epizode akutne boli u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko tjedana, koje počinju u udovima i šire se proksimalno u druge dijelove tijela. Često su potaknute naglim promjenama okolne temperature, emocionalnim i fizičkim stresom. Neuropatska bol je najvjerojatnije posljedica odlaganja Gb₃ u malim krvnim žilama koje opskrbljuju periferne nerve, uz druge nedovoljno razjašnjene molekularne mehanizme. Bolesnici s Fabryjevom bolesti često imaju poremećaj znojenja (hipohidrozu, rjeđe anhidrozu ili hiperhidrozu) i ne podnose vrućinu i hladnoću. Zbog disfunkcije znojnih žlijezda i neuropatske boli teže podnose vježbanje.

Centralni nervni sustav. Cerebrovaskularne manifestacije prvenstveno su posljedica multifokalne zahvaćenosti malih krvnih žila mozga i uključuju tranzitorne ishemične atake (TIA), trombozu, ishemiju i aneurizme bazilarne arterije, konvulzije, hemiplegiju, afaziju, poremećaje labirinta i intracerebralna krvarenja. Prema bazi podataka FOS moždani udar ili TIA javlja se u 13% bolesnika (15% muškaraca i 11.5% žena). Najmlađi bolesnik s TIA imao je 12 godina. Prosječna dob javljanja cerebrovaskularnih smetnji je 33.8 godina za muškarce i 40.3 za žene.

Bubrezi. Progresivno nakupljanje glikosfingolipida u bubrežima opaženo je u gotovo svih muškaraca i mnogo žena s Fabryjevom bolesti, s postepenom deterioracijom bubrežne funkcije i razvojem azotemije tipično u trećem desetljeću života. Prvi znaci oštećenja bubrega često počinju prije puberteta i uključuju mikroalbuminuriju ili proteinuriju i smanjenu sposobnost koncentriranja mokraće. U sedimentu urina nađu se lipidna globula s karakterističnim „malteškim križevima“. Prosječna dob nastupa klinički izražene nefropatije je 27 godina. Pedeset posto bolesnika ima proteinuriju do 35. godine, a do 52. godine proteinurija je prisutna u svih bolesnika. Prema podacima američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (*engl. National Institute of Health*, NIH), kronično zatajenje bubrega nastupa u prosjeku s 42 godine, a progresija do završnog bubrežnog zatajenja nakon 4±3 godine (raspon 1-13 godina). U neliječenih bolesnika glomerularna filtracija godišnje opada stopom od 12.2 ml/min. Nažalost, završno zatajenje bubrega „nepoznate etiologije“ je još uvijek najčešća prezentacija Fabryjeve bolesti. Sistemske traganje za Fabryjevom bolesti u centrima za dijalizu pokazalo je da je prevalencija bolesti u bolesnika sa završnim zatajenjem bubrega od 0.017% u Sjedinjenim Državama do 1 do 2% u Japanu. Hipertenzija je prisutna u 30% bolesnika, kao komplikacija blage i uznapredovale bubrežne bolesti. Na povezanost hipertenzije sa samom Fabryjevom bolesti ukazuje povišena razina biljega oštećenja i aktivacije vaskularnih endotelnih stanica bubrega s posljedičnim kroničnim proupalnim i protrombotskim stanjem. Uz to, učinak ACE-inhibitora na usporavanje progresije bubrežne bolesti posljedica je ne samo smanjivanja krvnog tlaka nego i smanjivanja proteinurije. Transplantacija je metoda liječenja bolesnika s Fabryjevom bolesti i završnim zatajenjem bubrega. Zbog endogenog stvaranja α -GAL, u transplantiranom bubregu nema nakupljanja lipida. Ispitivanja su pokazala da jedno-, pet- i desetgodišnje preživljenje transplantiranog bubrega iznosi 91%, 76% i 56%, čak iznad prosječnog (88%, 67% i 49%) u ne-Fabry bolesnika.



Histološke promjene u bubrezima bolesnika s Fabryjevom bolesti su dobro proučene. Difuzna odlaganja Gb₃ opisana su u glomerulima, tubulima i vaskulaturi. Lipidni depoziti počinju u glomerulu, s njihovim pjenušavim izgledom, difuznim bubrenjem i vakuolizacijom podocita na svjetlosnoj mikroskopiji. Elektronski mikroskop je važan za postavljanje dijagnoze, a tipično otkriva citoplazmatska osmiofilna inkluzijska tjelešca s koncentričnom lamelacijom svijetlih i tamnih slojeva i izgledom zebre ili crvenog luka. Najviša koncentracija Gb₃ nalazi se u podocitima i epitelnim stanicama distalnih zavijenih kanalića i sabirnih cijevi, dok su epitelne stanice proksimalnih kanalića relativno pošteđene. Značajni su i Gb₃ depoziti u vaskularnim endotelnim i glatkim mišićnim stanicama. Često se u mokraći nalaze odljuštene epitelne stanice distalnih kanalića pune lipida. U uznapredovalom stadiju bolesti histološka slika odgovara klasičnom kroničnom zatajenju bubrega. Prisutna je teška skleroza arteriola i glomerula, atrofija kanalića i intersticijska fibroza. Internacionalna istraživačka grupa za Fabryjevu nefropatiju (ISGFN, *engl.* the International Study Group on Fabry Nephropathy) predložila je standardizirani sustav bodovanja za histološke promjene u biopstatima bubrega, koji je koristan u longitudinalnom praćenju prognoze ovih bolesnika i odgovoru na terapiju.

Srce. Strukturne i funkcionalne promjene miokarda, provodnog sustava i valvularnog aparata su česte. Depoziti Gb₃ mogu se naći u svim srčanim strukturama. Bolesnici se prezentiraju širokim spektrom kardijalnih znakova i simptoma, kao stenokardije, dispneje, palpitacija i sinkope. Mitralna insuficijencija može biti prisutna u djetinjstvu ili adolescenciji. Rano se nalaze povećanje lijeve klijetke, promijenjeni zalisci i smetnje provodnje. Disritmije (promjene ST-segmenta, inverzija T-vala, skraćen PR-interval, intermitentna supraventrikularna tahikardija) su uzrokovane infiltracijom provodnog sustava. Najčešća srčana abnormalnost je progresivna hipertrofija lijeve klijetke, obično koncentrična. Hipertrofična kardiomiopatija nalazi se u gotovo svih muškaraca s klasičnom Fabryjevom bolesti u trećem desetljeću života, a kod žena u kasnim četrdesetima. Ehokardiografske promjene ukazuju na povećanu debljinu interventrikularnog septuma i stražnjeg zida lijeve klijetke, a magnetska rezonanca područja pojačanog nakupljanja kontrasta koja odgovaraju miokardijalnoj fibrozi.

Koža. Karakteristične kožne lezije su angiokeratomi, teleangiektazije u površinskim slojevima kože, promjera manjeg od 5 mm, tamno-crvene boje, u razini ili nešto iznad razine okolne kože, prekrivene hiperkeratitičnim dermisom, koje ne blijede na pritisak (Slika 1). Angiokeratomi su često prisutni u nakupinama i bilateralno simetrični. Raspoređeni su pretežno po koži donjeg abdomena, oko pupka, genitalnoj regiji, stražnjici, preponama i proksimalnim dijelovima natkoljenica u tzv. „regiji kupaćih gaćica“. Mogu biti zahvaćene i sluznice, npr. spojnice oka, usne šupljine, gastrointestinalnog i genitourinarnog trakta. Prema podacima iz baze podataka FOS angiokeratomi su prisutni u 66% muškaraca i 36% žena s Fabryjevom bolesti.

Oči. Očne manifestacije su vrlo česte i mogu poslužiti kao klinički biljeg bolesti. Najčešće ne uzrokuju oštećenje vida. Tipičan očni znak Fabryjeve bolesti je *cornea verticillata*, koja označava bilateralne vrtložaste opacitete rožnice, bjelkaste do žućkasto-smeđe boje. Otkrivaju se biomikroskopijom procjepnom lampom, a posljedica su taloženja glikosfingolipida u epitel rožnice. Prema podacima iz registra FOS *cornea verticillata* je prisutna u 77% ženskih i 73% muških





bolesnika. Promjene leće uključuju granularne prednje kapsularne ili subkapsularne depozite i patognomonične lentikularne opacitete (Fabryjeva katarakta) - bjelkaste depozite finog granularnog materijala na ili u blizini stražnje kapsule leće. Aneurizmatska proširenja i tortuoziteti krvnih žila nalaze se na spojnicima, žilnicima i mrežnici.



Slika 1. Angiokeratomi u Fabryjevoj bolesti (vlastiti bolesnik)





Druge kliničke značajke. Uz navedene glavne kliničke značajke, bolesnici mogu imati gastrointestinalne, slušne, plućne, psihosocijalne, mišićno-koštane, dentalne, hematološke, endokrine i ostale manifestacije. Depoziti Gb_3 u krvnim žilama i autonomnim ganglijima crijeva mogu uzrokovati abdominalne kolike, epizodne proljeve, mučninu i povraćanje, nadutost i/ili malapsorpciju. Gastrointestinalni simptomi prisutni su u 50 do 70% bolesnika. Respiratorni simptomi su izraženiji u starijih bolesnika i uključuju kronični bronhitis, bronhoopstrukciju i dispneju. Češći opisani muskuloskeletni defekti su deformiteti distalnih interfalangealnih zglobova prstiju, multiple osifikacije kostiju šaka, intra- i ekstraartikularne erozije, avaskularna nekroza glavice femura i talusa. Češća je anemija, hipotireoza, osteopenija i dentalne abnormalnosti. Simptomi Fabryjeve bolesti značajno utječu na kvalitetu života. Depresija, anksioznost, usamljenost i suicid češći su nego u drugim nasljednim metaboličkim bolestima. Neuropsihijatrijske smetnje opažaju se u 18% bolesnika.

Manifestacije Fabryjeve bolesti u djetinjstvu. Za razliku od drugih lizosomskih bolesti nakupljanja, Fabryjeva bolest nije udružena s mentalnom retardacijom ili jasnim fizikalnim abnormalnostima. Prezentacija bolesti može biti suptilna i značajno varirati, a odsustvo uobičajenih simptoma ne isključuje dijagnozu. Najčešće manifestacije su akutna i kronična bol, hipohidroza i angiokeratomi. Početak simptoma u djevojčica je obično 2 do 5 godina kasnije nego u dječaka.

Pedijatri trebaju osobitu pažnju obratiti na neobjašnjive bolove, smanjeno ili odsutno znojenje, kožne promjene koje nalikuju angiokeratomima i gastrointestinalne smetnje. Fabryjeve krize su u djece često praćene povišenom temperaturom i sedimentacijom. Prosječna dob javljanja je 10 godina u dječaka, a mogu početi i nakon četvrte godine. Bolovi su često provocirani stresom, toplinom, umorom i vježbom. Dovode se u vezu s činjenicom da bolesni dječaci imaju hipohidrozu i ne mogu osloboditi višak topline znojenjem, pa povišena unutarnja tjelesna temperatura provocira bolove. Akroparestezije se u nedijagnosticirane djece često pogrešno tumače bolovima rasta. Blagi ili teži gastrointestinalni simptomi najčešće počinju u djetinjstvu i uključuju proljev, mučninu, povraćanje i osjećaj nelagode u trbuhu. Akutna abdominalna bol može se zamijeniti apendicitisom. Mnoga djeca slabije napreduju na težini. U djevojčica gastrointestinalne smetnje obično počinju u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi. Angiokeratomi se obično javljaju u djetinjstvu ili adolescenciji, a s dobi progrediraju u broju i veličini. Oko 10 do 30% djevojčica nositelja bolesti također ima angiokeratome, koji se obično javljaju u doba adolescencije kao sitne izolirane makule na dojnama, preponama i bokovima. Većina dječaka s Fabryjevom bolesti i više od 70% djevojčica nositelja bolesti ima karakteristične opacitete rožnice. U mnoge djece se opaža niži rast, zakašnjeni pubertet, dismorfija lica i rijetka kosa. Nema karakterističnih koštanih abnormalnosti kao u drugim lizosomskim bolestima nakupljanja.

Pozitivna anamneza o članovima obitelji sa sličnim simptomima ili muškim rođacima s bolestima bubrega, cerebrovaskularnim ili srčanim problemima u ranijoj dobi zahtjeva obradu u smislu Fabryjeve bolesti. Budući da se mutirani gen može prenositi majčinom linijom kroz jednu ili više generacija s asimptomatskim ili blago zahvaćenim ženskim nositeljima bolesti, odsustvo pozitivne obiteljske anamneze ne isključuje dijagnozu. Osim toga, iako rijetko, mogu se javiti i nove mutacije *GLA* gena.





Nakon što je u djeteta enzimatskim i genetskim testovima potvrđena klinička dijagnoza Fabryjeve bolesti, treba uzeti detaljnu medicinsku i obiteljsku anamnezu. Potrebno je odrediti krvnu grupu, budući da prisustvo antigena krvne grupe B (glikosfingolipid koji katabolizira α -GAL) može biti udruženo s lošijom prognozom. U daljnjem praćenju obavezne su kompletne godišnje evaluacije.

Dijagnoza. Dijagnoza Fabryjeve bolesti postavlja se biokemijskim (enzimatskim) i genetskim testiranjem. Odsutna ili snižena aktivnost α -GAL enzima može se dokazati u plazmi, leukocitima periferne krvi, suhoj krvi, suzama, fibroblastima kože ili drugom bioptiranom tkivu. U gotovo 100% muškaraca otkriva se mutacija *GLA* gena. Obzirom da aktivnost α -GAL u žena nositelja bolesti varira u rasponu od niske do normalne, za njihovu identifikaciju obavezno je molekularno gensko testiranje. Prenatalna dijagnoza je moguća biopsijom horionskih resica (10. tjedan) i amniocentezom (15. tjedan).

Terapija. Iako je bolest poznata više od 100 godina, do unatrag desetak godina nije bilo učinkovitog liječenja. Od 2001. godine primjenjuje se enzimska nadomjesna terapija (ERT, *engl. enzyme replacement therapy*) dobivena rekombinantnom tehnologijom. Iako nije uzročna terapija, klinička ispitivanja su pokazala njezinu sigurnost i učinkovitost. Na tržištu postoje dva preparata: agalzidaza alfa (Replagal) i agalzidaza beta (Fabrazyme), koji se primjenjuju u infuziji u dozi 0.2 odnosno 1 mg/kg u dvotjednim intervalima. ERT poboljšava metabolizam glikosfingolipida, smanjuje razinu akumuliranog Gb₃ u plazmi i tkivima te zaustavlja ili usporava daljnje napredovanje bolesti. Uz ERT, važna je i simptomatska terapija. U novije vrijeme nade za uspješno liječenje polažu se u peroralnu primjenu malih molekula tzv. "farmakoloških chaperona" koje mogu poboljšati aktivnost rezidualnog manjkavog enzima.

Literatura

15. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:1602–5.
16. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:77–86.
17. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:943–51.
18. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43:347–52.
19. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138:338–46.
20. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicho-





- lls K, Banikazemi M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:184–92.
21. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators; Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007b;5:1447–53.
22. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9:228–32.]
23. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28:1228–35.
24. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007;157:331–7.
25. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86–92.
26. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:87–92.
27. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:210–4
28. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31–40.
29. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2005;64:281–7.
30. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11:790–6.
31. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, Baehner F, Kim K, Bajbouj M, Schwarting A, Gal A, Beck M. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2004;65:299–307.
32. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112–28.





LAKTACIDOZA

Ivo Barić, Lidija Paležac

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

Adresa za dopisivanje: Prof. dr sc. Ivo Barić, Zavod za bolesti metabolizma, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece, Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb. Tel: 01/2388121, faks: 01/2376023, e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

Definicija hiperlaktatemije i problemi mjerenja. O gornjoj granici normalne koncentracije laktata u krvi ne može se govoriti ne uzimajući u obzir njegovu značajnu ovisnost o načinu i okolnostima uzimanja uzorka. U optimalnim uvjetima gornja granica u venskoj krvi je oko 1,8 mmol/L. Kako bi se ti uvjeti zadovoljili potrebno je krv uzimati bez podvezivanja vene, u ispitanika koji je bar pola sata mirovao i koji ima dobru oksigenaciju krvi i tkivnu perfuziju. U dojenčadi je u tom smislu praktično vaditi krv iz vena na glavi. Ako se uzima krv za više pretraga, uzorak za mjerenje laktata preporučljivo je uzeti prvi, prije nego se dijete rasplače. Krv treba kapati u epruvetu s ledenom perklornom kiselinom da se postigne njihov omjer 1:1. Epruvetu je potrebno pola minute tresti, držati na hladnom 5 minuta i nakon toga u hladnom centrifugirati. Supernatant se do mjerenja drži smrznut. Obzirom da se u praksi nerijetko takav postupak ne provodi laktat je često lagano do umjereno viši od normalnog. Ako za to nema uvjeta, uzorak za mjerenje laktata ne treba bezuvjetno vaditi na ledenu perklornu kiselinu već kako prilike dopuštaju, pa ako laktat bude uredan utoliko bolje, a ako ne bude onda treba odvagati koliki je u tome udio suboptimalnog načina uzorkovanja. Kako je u mnogim nasljednim bolestima koje bi se među ostalim trebale prepoznati i po povišenoj koncentraciji laktata ona povišena samo blago ili intermitentno spomenute teškoće u mjerenju i pravilna interpretacija još više dobivaju na važnosti. Laktat može biti povišen u brojnim stanjima koja nemaju neposredne veze s metaboličkim bolestima. Među njima su slaba oksigenacija i perfuzija tkiva bez obzira na uzrok, sepsa, zatajenje jetre, pojačana mišićna aktivnost (npr. zbog konvulzija), proljev i malapsorpcija sa stvaranjem d-laktata u crijevu te uzimanje nekih lijekova. U nejasnim slučajevima korisno je izmjeriti laktat više puta, posebno prije i nakon obroka, ili nakon opterećenja glukozom u kojem ne bi smio porasti za više od 20%. Sistemska acidoza (laktacidoza) obično nastaje kad laktat poraste iznad 6 do 7 mmol/L.

Indikacije za mjerenje laktata. Hiperlaktatemija zapravo predstavlja prvenstveno ogledalo poremećaja metabolizma piruvata, pa se može raditi primarno o dvije vrste poremećaja. Jedna su poremećaji glukoneogeneze (glikogenoza tipa 1, manjak fruktoza-1,6-difosfataze, manjak piruvat karboksilaze, manjak fosfoenolpiruvat karboksikinaze), a druga oksidacije tj. poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije (manjak piruvat dehidrogenaze, poremećaji Krebsovog ciklusa i





respiratornog lanca). Laktat bude povremeno povišen u još nekim poremećajima metabolizma šećera (glikogenoze tip 0, 3, 6 i 9 u kojima se ne stvara dovoljno glikogena ili se iz glikogena ne stvara dovoljno glukoze pa se višak supstrata pretvara u laktat), poremećajima metabolizma biotina, a sekundarno i u krizama organskih acidurija i poremećajima beta oksidacije masnih kiselina. Indikacije za mjerenje laktata su zato sva stanja u kojima postoji sumnja na navedene bolesti, posebno one koje se ne mogu dokazati drugim metodama. Grubo bi se moglo pojednostaviti da su to sve nejasne hipoglikemije, nejasna hepatomegalija ili nejasna bolest jetre bez obzira na njezinu veličinu, nejasna neurološka simptomatologija i nerazjašnjena metabolička acidoza.

Diferencijalna dijagnoza i potrebne pretrage. U diferencijalnu dijagnozu ulaze sve u prethodnim odlomcima navedene bolesti. O anamnezi, statusu i rezultatima drugih pretraga ovisi koje će se od brojnih dopunskih pretraga odabrati. Hepatomegalija i sklonost hipoglikemiji upućuju prvenstveno na glikogenoze i poremećaje glukoneogeneze, a njihovo odsustvo i dominantno neurološka simptomatologija prvenstveno na poremećaje mitohondrijskog stvaranja energije, iako se neki od njih također očituju hepatomegalijom i hipoglikemijom. U prve grupe od koristi mogu biti još ispitivanje tolerancije gladovanja, mjerenje urata u krvi, glukagonski test, test opterećenja fruktozom, glukozom ili galaktozom, mjerenje biotinidaze (često povišena aktivnost kod jetrenih glikogenoza), biopsija jetre i po potrebi analize DNA. Za razjašnjavanje mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije korisno može biti mjerenje piruvata i ketonskih tijela usporedno s laktatom (ako klinička slika nije posebno sugestivna na manjak piruvat dehidrogenaze ne treba mjeriti piruvat prije nego se uvjerimo da postoji povišeni laktat), mjerenje laktata u likvoru, analiza organskih kiselina u urinu, mjerenje aminokiselina u serumu kvantitativno, a po potrebi histološke, histokemijske i enzimske analize zahvaćenog tkiva što je obično mišić. Po potrebi se rade i analize DNA. Poremećaji metabolizma biotina se dokazuju analizom organskih kiselina i mjerenjem aktivnosti enzima. Poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, kod kojih sekundarno može biti povišen laktat, mogu se otkriti mjerenjem ukupnog i slobodnog karnitina, analizom profila acil-karnitina i analizom ograsnih kiselina u urinu.

Suzbijanje laktacidoze. Laktacidoza se liječi ovisno o primarnom uzroku i dobrim dijelom suzbijanjem tog uzroka. Kod jetrenih glikogenoza i poremećaja glukoneogeneze najvažnije je osigurati redoviti kalorijski unos ugljikohidrata i euglikemiju. Kod manjka fruktoza-1,6-difosfataze treba izbjegavati i fruktozu. Poremećaji metabolizma biotina (manjak sintetaze holokarboksilaze i biotinidaze) liječe se njegovim davanjem u farmakološkim dozama. Kod manjka piruvat dehidrogenaze može pomoći ketogena dijeta, tiamin u farmakološkim dozama, rijetko i alfa-lipoična kiselina. Davanjem dikloracetata inhibira se enzim kinaza piruvat dehidrogenaze tj. blokira razgradnja piruvat dehidrogenaze što može rezultirati kad postoji njezina rezidualna aktivnost značajno poboljšanom aktivnošću tog enzima. Dikloracetat ponekad se daje i kod drugih nasljednih poremećaja mitohondrijskog stvaranja energije, ali s manje opravdanja i uspjeha. Ketogena dijeta ima svoje mjesto i u liječenju manjka kompleksa 1 respiracijskog lanca. U ostalim nasljednim mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije pokušava se tzv. "mitohondrijskim koktelima" koji u različitim kombinacijama sadrže visoke doze vitamina B₁ i B₂, biotina, koenzima Q (ubikinon ili idebenon), antioksidansa (npr. vitamina C). Treba paziti s unosom ugljikohidrata da se ne pogorša laktacidoza kao i izbjegavati veća tjelesna opterećenja te suzbijati povišenu temperature. Lagana





aerobna tjelesna aktivnost je poželjna. Treba izbjegavati lijekove koji mogu inhibirati enzimske komplekse respiracijskog lanca. Među njima su valproat, barbiturati, aminoglikozidi, propofol. U novije vrijeme pokušava se s bezafibratom, lijekom koji se nekad koristio kao hipolipemik, a *in vitro* se pokazalo da stimulativno djeluje na enzimske komplekse respiracijskog lanca. Bez obzira na uzrok laktacidoze ona se može i simptomatski suzbijati davanjem alkalija, prvenstveno bikarbonata. Obilnije otopine klorida treba oprezno davati ili izbjegavati jer pogoršavaju acidozu. Laktacidozu koja se ne može drugačije kontrolirati može se pokušati liječiti hemodijalizom.

Literatura

15. Barić I. *Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Školska knjiga. Zagreb, 2003. str. 129-92.*
16. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. *Inherited metabolic diseases. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.*
17. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, ur: *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 5. izd. Springer, Berlin, 2012.*
18. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001.*
19. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum. 3.izd. Milupa & Schattauer. Stuttgart, 2011.*







Godišnji sastanak

**Sekcije za bolesti metabolizma
Hrvatskog pedijatrijskog društva**

Sažeci

Zagreb, 19. studenog, 2012





„Novorođenče s manjkom piruvat dehidrogenaze”

Irena Barbarić¹, Kristina Lah Tomulić¹, Nada Sindičić Dessardo¹, Branimir Peter²

¹Klinika za pedijatriju Klinički bolnički centar Rijeka

²Klinika za ginekologiju i porodništvo Klinički bolnički centar Rijeka

Kompleks enzima piruvat dehidrogenaze katalizira pretvorbu piruvata u acetil koenzim A koja je ključna reakcija u iskorištavanju ugljikohidrata za stvaranje energije. Manjak piruvat dehidrogenaze očituje se različitim kliničkim simptomima, ovisno dobrim dijelom o rezidualnoj aktivnosti enzima. Potpuni manjak nespojiv je sa životom, vrlo mala rezidualna aktivnost očituje se intrauterinim početkom s anomalijama mozga i vrlo teškom kliničkom slikom, nešto veća rezidualna aktivnost laktacidozom, hipotonijom, usporenim psihomotoričkim razvojem, konvulzijama, Leighovom encefalopatijom, dok bolesnici s višom rezidualnom aktivnošću mogu patiti „samo” od intermitentne ataksije i povremene slabosti. Potonja skupina često ima i dobru prognozu. Liječenje se pokušava kofaktorima pojedinih dijelova enzimskog kompleksa- tiaminom i alfa-lipoičnom kiselinom, ketogenom dijetom uz dodatak karnitina te dikloracetatom koji inhibira razgradnju piruvat dehidrogenaze. Naš bolesnik imao je tipičan tijek za novorođenački oblik bolesti, a odgovor na terapiju bolji je zasad od očekivanog.

Bolesnik je prvo dijete, nesrodnih, zdravih roditelja, rođen iz kontrolirane trudnoće s intrauterinim zastojem rasta u trećem trimestru. Rođen je u 41. tjednu gestacije, stav glavicom, RM 2740g, RD 50 cm, OG 34 cm, Apgar zbroj bio je 7/9. Po porodu hipotoničan, hemodinamski stabilan, dok laboratorijskim nalazom dominira povišena vrijednost laktata uz urednu glikemiju i negativne ketone. Slabije uzima hranu, a na infuziju 10%-glukoze dolazi do pogoršanja kliničkog stanja i porasta laktata. Ograničenje unosa ugljikohidrata i prehrana pretežno mastima dovodi do oporavka i poboljšanja laboratorijskih nalaza, pa se laktat kretao između 7 i 10 mmol/L.

Učinjena je diferencijalno-dijagnostička obrada laktacidemije, prvenstveno dijagnostika metaboličkih bolesti u Kliničkom bolničkom centru Zagreb čime su drugi uzroci laktacidoze postali malo vjerojatni. Analiza mišićnog tkiva pokazala je sniženu aktivnost piruvat dehidrogenaze uz normalnu aktivnost kompleksa respiracijskog lanca. Pretraga *western blot* otkrila je smanjenu količinu podjedinica alfa i beta jedinice E1 kompleksa piruvat dehidrogenaze. Genska analiza je u tijeku.

Liječenje uključuje peroralno uzimanje bikarbonata, uz ketogenu dijetu, karnitin, tiamin, alfa-lipoičku kiselinu i antioksidanse. Kontrolni laktati su niži, uglavnom između 3 i 4 mmol/L, a sistemske acidoze više nema. Uključen je u neurorazvojne vježbe. Na težini napreduje, urednog je kontakta, kardiocirkulatorno kompenziran, ali i dalje hipotoničan, osobito mišići ramenog obruča i proksimalne skupine ekstremiteta.





Renalni Fanconijev sindrom

Martin Ćuk

Klinika za pedijatriju, KBC Sestre Milosrdnice

Renalni Fanconijev sindrom je skupni naziv za poremećaje funkcije proksimalnog tubula. Proksimalni tubul je bitan za reapsorpciju vode, karnitina, bikarbonata, natrija, kalija, kalcija, fosfata, glukoze, aminokiselina i proteina niske molekularne mase. Postoje mnogi uzroci Fanconijevog sindroma, a mogu se podijeliti na kongenitalne i stečene. Od stečenih je sve više prisutna ifosfamidna nefropatija. Pravodobno prepoznat Fanconijev sindrom omogućava adekvatno liječenje koje, za rezultat ima poboljšani rast i razvoj oboljele djece i sprečavanje mogućih komplikacija. U izlaganju će, kroz prikaz bolesnika, biti riječi o kongenitalnom Fanconijevom sindromu uslijed mitohondropatije i o Fanconijevom sindromu uslijed terapije ifosfamidom u djece oboljele od malignih bolesti.



Leighova subakutna nekrotizirajuća encefalopatija zbog mutacija gena SURF1

¹Marija Komšo, ¹Vladimir Sarnavka, ¹Mario Ćuk, ¹Milivoj Novak, ¹Miran Cvitković, ¹Slobodan Galić, ¹Toni Matić, ²Marija Zekušić, ²Karmen Bilić, ²Ksenija Fumić, ³Marketa Tesarova, ³Jiri Zeman, ⁴Wolfgang Sperl, ⁴Johannes Mayr, ¹Ivo Barić

¹Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

³ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prag

⁴ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus University, Salzburg

Adresa za dopisivanje: Prof. dr sc. Ivo Barić, Zavod za bolesti metabolizma, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece, Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb. Tel: 01/2388121, faks: 01/2376023, e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

Leighov sindrom ili subakutna nekrotizirajuća encefalomijelopatija je najčešće uzrokovana nasljednim poremećajima mitohondrijskog stvaranja energije. Incidencija ovog sindroma se procjenjuje na 1:40 000.

Leighov sindrom je u skladu s njegovom etiologijom udružen s brojnim drugim kliničkim obilježjima koja su svojstvena nasljednim mitohondrijskim poremećajima stvaranja energije. U prvom redu su zahvaćena tkiva i organi s najvećim energetske zahtjevima: središnji živčani sustav, srce i mišići, ali ni ostali organski sustavi nisu pošteđeni. U pravilu se Leighov sindrom razvije u dojenačkom razdoblju. Početni znakovi mogu biti slabije sisanje, hipotonija, učestalo povraćanje te pogoršanje dotad prisutnih simptoma i znakova bolesti. Često je tijekom bolesti i brži pa nalikuju slici moždanog udara i/ili budu ugrožene i vitalne funkcije, posebno disanje i svijest.

Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih promjena na snimkama magnetske rezonance: nekrotične lezije u području bazalnih ganglija i cerebeluma okružene demijelinizacijskim promjenama. Među laboratorijskim nalazima se ističu uobičajeni pokazatelji poremećenog stvaranja energije u mitohondriju - povišene vrijednosti laktata u likvoru, a vrlo često i u krvi. Genskim analizama se ne može uvijek precizno utvrditi koji gen je zahvaćen.

Terapijske mogućnosti su vrlo skromne. Etiološkog liječenja još uvijek nema. Pokušava se farmakološka terapija pomoću vitamina B₁ (tiamin), vitamina B₂ (riboflavin), koenzima Q10, te drugim sastojcima koji se dodaju u tzv. „mitohondrijske koktele“, s vrlo promjenjivim rezultatima. U tijeku su istraživanja o korisnosti dikloracetata. Za korekciju laktične acidoze korisnim se pokazao natrijev bikarbonat i citrat. Prognoza pacijenata oboljelih od Leighovog sindroma





je, nažalost, vrlo loša. Većina pacijenata razvije respiratornu insuficijenciju te ne doživi početak adolescencije.

Prikaz pacijentice

Bolesnica je rođena iz prve, uredne trudnoće, u 38. gestacijskom tjednu. Zbroj Apgar je bio 10/10, RM 3510 g, a RD 48 cm. Iz rođilišta je otpuštena kao zdravo novorođenče. Obiteljska anamneza je neupadljiva. Roditelji nisu u srodstvu.

Bolesnica je bila veselo dojenče, koje je počelo sjediti sa 6 mjeseci, propuzalo s 9 mjeseci, ali je prohodalo tek s 18 mjeseci. U prvih pola godina nije bilo većih problema, osim povremenih respiratornih infekcija. Simptomi su razvijali postupno: majka je u dobi od oko 5-6 mjeseci primijetila da dijete sve slabije jede, gubi zanimanje za okolinu te samo nezainteresirano leži. Bila je hospitalizirana u nekoliko navrata u županijskoj bolnici zbog gastroenterokolitisa. Pedijatar je utvrdio zaostajanje u rastu, a s 9 mjeseci je uočena generalizirana hipotonija i započeta fizikalna terapija. Tada je ustanovljen manjak hormona rasta pa je započeta nadomjesna terapija. Opažena je i hipertrihoza. U dobi od godinu i pol učinjena je opsežna gastroenterološka i neurološka obrada zbog poremećaja u prehrani, nenapredovanja u tjelesnoj masi i generalizirane hipotonije no uzrok nije ustanovljen. U tom razdoblju višekratno je dijete bilo u kompenziranoj metaboličkoj acidozi uz blago povišene laktate u krvi.

U dobi od nepune dvije godine djevojčica je upućena k nama na obradu. Tada je laktat u krvi bio 3,88 mmol/L, a u likvoru 6,6 mmol/L. Organske kiseline u urinu bile su uredne. Alanin u likvoru bio je povišen 83 umol/L. Analizom mišićnog bioptata ustanovljen je normalan izgled svjetlosnom i elektronskom mikroskopijom, ali i manjak citokrom C-oksidge (kompleks IV respiracijskog lanca). Isto je ustanovljeno u fibroblastima. Analiza gena SURF1 pokazala je mutacije c.836-IG>A i c.845_846delCT. Kasnije je uočena i hipertrofična kardiomiopatija s insuficijencijom mitralne valvule prvog stupnja. Na očnom dnu bile su hiperpigmentacije, a papila očnog živca bila je temporalno bljeđa.

Do dobi od 3 i pola godine bolesnica se dobro nosila sa svojom bolešću. Tada se nakon kupanja u jezeru naglo razvila respiratorna insuficijencija te je 4 dana bila priključena na mehaničku ventilaciju. Laktati u likvoru su bili 4,46 mmol/L, a u krvi 2,7 mmol/L. Uz suportivnu i antibiotsku terapiju klinički se stanje bitno popravilo, a laboratorijski nalazi normalizirali te je bolesnica puštena kući.

Novi problemi su uslijedili već nakon nekoliko dana: bolesnica je primljena u županijsku bolnicu u vrlo teškom stanju zbog akutne respiratorne insuficijencije, uz pH 6,9, povišen CO₂ (brojke nedostaju), HCO₃ 36, BE-6,8. Bila je visoko febrilna (do 40°C) te poremećene svijesti (GCS 7). Potom je premještena na Zavod za intenzivno liječenje naše Klinike. Iz aspirata traheje je izoliran *Paeruginosa*, također je dokazan i u uzorcima krvi, u kojima je pronađena i *Candida parapsilosis*. Prvi dani hospitalizacije su bili naročito kritični, bila je febrilna (do 39,6°C), u miješanoj respiratornoj i laktacidozi (pH 7,22, pCO₂ 10,4, pO₂ 8,0, laktati 2,8 mmol/L), nije pratila





pogledom, nemoćna kontrolirati pokrete, nije prepoznavala poznate osobe, u potpunosti ovisna o strojnoj ventilaciji. Magnetna rezonancija je pokazala znakove tipične za Leighov sindrom: opsežne, simetrične T2 hiperintenzivne lezije u području produžene moždine, ponsa, mezencefalona, cerebeluma, periventrikularne tvari, kortikospinalnog puta i primarnog motoričkog korteksa. Uz suportivnu i simptomatsku terapiju prima bezafibrat 2×100 mg, kreatin 3×0,5 mg, idebenon 3×45 mg, L-arginin 3×500 mg, B₁ vitamin 2×50 mg, B₂ vitamin 2×20 mg, ubikinon 2×45 mg, biotin 2×10mg. Malo pomalo, ipak se ostvario određeni napredak. Danas je u stanju izvesti jednostavnije motoričke radnje (podignuti ruku, „dati pet“), prepoznaje svoju okolinu, smije se i zainteresiranija je za okolna zbivanja. Uspijeva se odvojiti od respiratora. Laboratorijski nalazi su unutar referentnih vrijednosti, kontrolne bakteriološke kulture ostaju negativne, a i temperatura se povukla.

Tijek bolesti u naše bolesnice ilustrativan je primjer kako nasljedni mitohondrijski poremećaji stvaranja energije mogu imitirati različite druge bolesti i kako put do otkrića uzroka može biti složen. Nažalost, iako ima iznimaka, većina bolesnika s ovom skupinom bolesti nema dobru prognozu, posebno ako je Leighova encefalopatija dio kliničke slike.





Zahvaljujemo sponzorima:

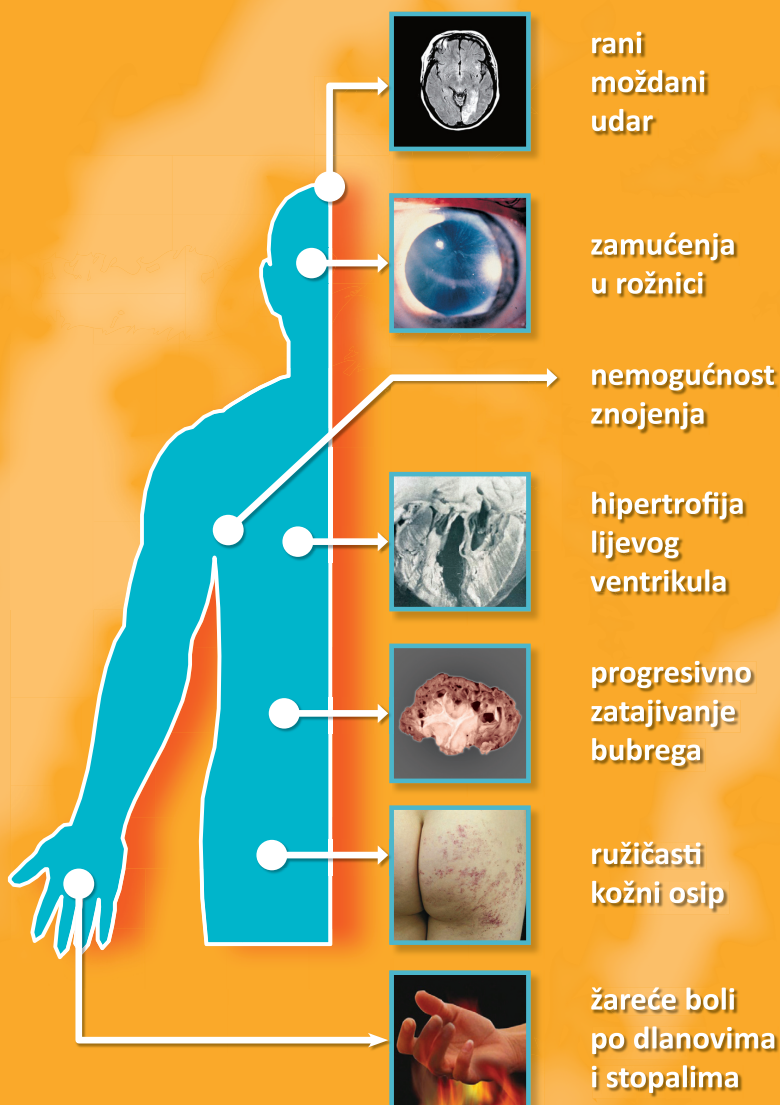
Genzyme
A SANOFRI COMPANY

G-M Pharma d.o.o.

Elektromedicina

Fabryjeva bolest?

Progresivna. Multisistemska. Po život opasna.



Pravovremeno prepoznavanje i rano liječenje su ključni

www.cybermed.hr/centri_a_z/fabryeva_bolest

Genzyme Adriatic d.o.o.
Hektorovićeve 2/VI HR-10000 Zagreb
Tel.: ++385 (0) 1 6386 250
Fax: ++385 (0) 1 6386 254
www.genzyme.com

genzyme
A SANOFI COMPANY

EXC-LSD-BIH-002-NOV2011

INFATRINI

Visokoenergetska dojenačka formula



ŠTO JE INFATRINI?

- Nutritivno kompletna dojenačka mliječna formula
- Sadrži veću količinu energije i proteina nego standardne mliječne formule
- Sadrži nukleotide, GOS i FOS te DHA i AA

**Kvalitativnim sastavom i okusom sličan
majčinom mlijeku**

INDIKACIJE ZA INFATRINI

- Zaostajanje u rastu i težini
- Povećane nutritivne potrebe
- Neurološka oboljenja
- Restrikcija unosa tekućine
- Malnutricija i malapsorpcija
- Cistična fibroza
- Kardiološki poremećaji

100 kcal / 100ml

2,6 g proteina / 100 ml

**50 % više željeza u usporedbi sa standardnim
dojenačkim formulama**

Izoosmolalna formula-345 mOsm/kg H₂O

Već pripremljena formula

100 ml



UVOZNIK I DISTRIBUTER ZA HRVATSKU
G-M Pharma Zagreb d.o.o.
za promet lijekovima, medicinskim materijalom i zastupanje
HR-10020 Zagreb, Velika cesta 74
web: [http:// www.g-m-pharma.hr](http://www.g-m-pharma.hr)

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

NutriniDrink Multi Fibre

Nutritivno kompletna visokokalorična tekuća hrana za djecu obogaćena mješavinom vlakana MF6

- 1,5 kcal/ml
- za djecu iznad 1 godine
- omogućuje brži oporavak od bolesti i ozljeda
- potiče rast i razvoj djece
- nutritivno kompletan, sadrži optimalnu količinu energije, bjelančevina, vitamina i minerala

MF6™ - mješavina vlakana sa najviše kliničkih studija u pedijatrijskoj prehrani

NETOPIVA VLAKNA

1. Celuloza
2. Netopivi škrob
3. Sojini polisaharidi



TOPIVA VLAKNA

4. Fruktooligosaharidi
5. Inulin
6. Guma arabica

MF6™ - mješavina 6 različitih vlakana - odgovara unosu vlakana pravilnom prehranom

- reduciraju zatvor i upotrebu laksativa (netopiva vlakna)
- povoljno utječu na crijevnu floru (topiva vlakna - efekt prebiotika)

UKUSAN - UČINKOVIT



Uvoznik i distributer za Hrvatsku:

G-M Pharma Zagreb d.o.o., Velika cesta 74, 10020 Zagreb

Tel: +385 (0)1 6234-053. Tel: + 385 (0)1 6234 868

Fax: +385 (0)1 6260-667, www.g-m-pharma.hr

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Ostavite simptome alergije na kravlje mlijeko iza sebe **zauvijek**

Neocate osigurava brzo i učinkovito **povlačenje simptoma** - čak i kod najkompleksnijih **alergija na kravlje mlijeko** poboljšanje je vidljivo za **3-14 dana** zahvaljujući svom sastavu (**100% aminokiseline**)^{1,2}

Klinički dokazano - **ranim uvođenjem** Neocata prekida se začarani krug gubitka nutrijenata i potiče ponovni **rast i razvoj**.^{3,4,5,6}

Reference: 1. De Boissieu D et al. J Pediatr 1997; 131:744-747. 2. Vandenberg JA et al. J Pediatr 1997; 131:741-744. 3. Isolauri E et al. Elimination diets in cows milk allergy risk for impaired growth in young children. J Pediatr 1998;132: 1004- 9. 4. Isolauri E et al. Efficacy and safety of hydrolysed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. J Pediatr 1995; 127:550-557. 5. Agostoni C et al. Growth Pattern of Breastfed and Nonbreastfed Infants With Atopic Dermatitis in the First Year of Life. Pediatrics 2000; 106:e73. 6. Niggemann B et al. Prospective, controlled, multicenter study on the effect of an amino-acid based formula in infants with cow's milk allergy/ intolerance and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2001;12: 78-82.

www.neocate.com
www.actagainstallergy.com

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition



Uvoznik i distributer za Hrvatsku:
G-M Pharma Zagreb d.o.o.
HR-10020 Zagreb, Velika cesta 74
Tel: +385 (0) 1 6234-053
Fax: +385 (0) 1 6260-667

www.g-m-pharma.hr

Neocate

razlika je vidljiva za 3 do 14 dana



NEO10EXP10



MEDICINSKI NAMJEŠTAJ, OPREMA I APARATI



KOLICA ZA ODRŽAVANJE



SANITARNI UREĐAJI I INOX OPREMA





HVALA





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb

Nasljedne metaboličke bolesti 2012.

Glavna tema:

Bubrezi i acidobazna ravnoteža

Izdavač

MEDICINSKA NAKLADA, 10000 Zagreb, Cankarova 13

Za izdavača

Anđa Raić, prof.

Urednik

Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med.

Oblikovanje naslovnice

Andrea Knapić

Oblikovanje priručnika, slog i prijelom

Mario Ćuk, dr.med. i Elektromedicina d.o.o.

Naklada 120 primjeraka

Tisak

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb, studeni 2012.

