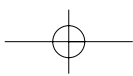
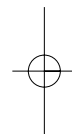
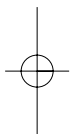




Ivo Barić (urednik) / NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI 2007
Glavna tema: **Bolesti krvnih žila**
PRIRUČNIK



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.

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

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

**Priručnik
NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI 2007**

Glavna tema:
Bolesti krvnih žila

Voditelj tečaja i urednik priručnika
Ivo Barić



Zagreb, 5. listopada 2007.

Mjesto održavanja:
Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb

Popis predavača na tečaju "Nasljedne metaboličke bolesti 2007":

Akademik Željko Reiner, dr.med., spec. internist

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Prof.dr.sc. Vjekoslav Krželj, dr.med., spec. pedijatar

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničke bolnice u Splitu

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

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Doc.dr.sc.Diana Muačević-Katanec, dr.med.,spec.internist

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Doc.dr.sc.Ernest Bilić, dr.med., spec. pedijatar

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Doc.dr.sc.Bojan Jelaković, dr.med., spec.internist

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Doc.dr.sc.Marko Radoš, dr.med., spec.radiolog

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Prim. Milivoj Novak, dr.med., spec.pedijatar

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Mr.sc.Vlasta Đuranović,dr.med., spec. pedijatar

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Anica Bašnec, dr.med., spec.pedijatar

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Bojan Vujkovic, dr.med., spec.internist

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

Ivan Pećin, dr.med., specijalizant interne medicine

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu

Iva Karačić, dr.med., znanstveni novak-asistent

Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet u Zagrebu

Mario Ćuk, dr.med., specijalizant pedijatrije, znanstveni novak-asistent

Katedra za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Sadržaj priručnika:

Genski poremećaji serumskih lipoproteina	
Željko Reiner	9
Prevenција ateroskleroze u djece	
Vjekoslav Krželj	21
Fabryjeva bolest	
Bojan Vujkovic	29
Hiperhomocisteinemia- lječivi činitelj rizika za bolest krvnih žila	
Ivo Barić	32
Bolesnik sa zapuštenom klasičnom homocistinurijom	
Diana Muačević-Katanec, Ksenija Fumić, Ivan Pećin, Tihomir Kekez, Ivo Barić, Željko Krznarić, Marijan Merkler, Željko Reiner	37
Hiperkoagulabilnost- racionalni dijagnostički i terapijski pristup	
Ernest Bilić	43
Tromboliza- indikacije i suvremene metode	
Milivoj Novak, Miran Cvitković, Slobodan Galić	48
Cerebrovaskularni inzult u djece	
Anica Bašneć	53
Što se krije pod nazivom "metabolic stroke"?	
Ivo Barić	59
Radiološke metode prikaza krvnih žila	
Marko Radoš	64
Mogućnosti transkranijskog obojenog doplera u prikazu krvnih žila mozga	
Vlasta Đuranović	66
Nasljedne arterijske hipertenzije	
Bojan Jelaković, Ivan Pećin	75
Tko je sve marfanoidan ili gdje počinje povećani rizik za bolest veziva krvnih žila	
Iva Karačić i Ivo Barić	80

Sažeci s godišnjeg sastanaka Sekcije za bolesti metabolizma Hrvatskog pedijatrijskog društva

Klasični oblik galaktozemije - prikaz bolesnika	
Silvija Pušeljić, Senka Ižaković, Mirna Sipl, Vesna Milas	95
Perinatalni cerebrovaskularni inzult: rizični čimbenici i dijagnostički postupak	
Nina Peruško Matasić, Emilja Juretić	97
Poremećaji metabolizma bakra i bolesti krvnih žila	
Ljubica Odak, Vladimir Sarnavka, Davor Begović, Marko Radoš, Ksenija Fumić, Olga Krot, Nina Horn, Ivo Barić	99

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 nasljedne metaboličke bolesti koje zahvaćaju krvne žile. Dio priručnika su i prilozi sudionika ovogodišnjeg sastanka Sekcije za bolesti metabolizma Hrvatskog pedijatrijskog društva, dijelom vezani za glavnu temu, a dijelom za druge nasljedne metaboličke bolesti.

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 nasljednih metaboličkih bolesti.

Urednik

Genski poremećaji serumskih lipoproteina

Željko Reiner

Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb

SAŽETAK

U ovom je članku prikazan sustavni pregled literaturnih podataka o dijagnostičkim kriterijima, pobolu i pomoru te mogućnostima liječenja porodične hiperkolesterolemije, porodične greške apolipoproteina B 100, poligenske hiperkolesterolemije, porodične hipertrigliceridemije, porodičnog nedostatka lipoprotein lipaze, porodičnog nedostatka apoproteina C II., porodičnog nedostatka jetrene lipaze, porodične miješane hiperlipidemije, hiperlipoproteinemije tipa III., abetalipoproteinemije, hipobetalipoproteinemije, Tangierske bolesti, porodičnog nedostatka LCAT-a, bolesti ribljih očiju, moždanotetivne ksantomatoze, bolesti nakupljanja estera kolesterola, Wolmanove bolesti, Smith-Lemli-Opitzovog sindroma, porodičnog nedostatka kolesterol 7 alfa hidroksilaze, porodične hipoalfalipoproteinemije, porodične hiperalfalipoproteinemije i sitosterolemije.

Klinički je od tih bolesti najvažnija porodična hiperkolesterolemija koja je ujedno i najčešći monogenski poremećaj u ljudi. Uzrokovana je mutacijama (do danas ih je opisano preko 700) gena koji daje uputu za sintezu receptora LDL zbog čega dolazi do smanjenja sinteze tih receptora ili pak do njihove izmijenjene funkcije pa je ometeno njihovo vezivanje i kasnija razgradnja čestica LDL. Stoga je ova bolest obilježena vrlo povećanim koncentracijama ukupnog i kolesterola LDL u krvi, koji uzrokuju preuranjenu aterosklerozu, odnosno smrtonosnu ili nesmrtonosnu

koronarnu bolest. U članku je posebno naglašen povećani rizik preuranjene ateroskleroze i koronarne bolesti u ostalim genski uzrokovanim hiperkolesterolemijama, posebice u porodičnoj pogriješci apo B 100, homozigotima za apo E2, poligenskoj hiperkolesterolemiji i porodičnoj miješanoj hiperlipidemiji kao i povećani rizik za pankreatitis zbog hipertrigliceridemije u porodičnom nedostatku lipoprotein lipaze i apo C II. te porodičnoj hipertrigliceridemiji.

Ključne riječi: Genske hiperlipidemije, porodična hiperkolesterolemija, porodična greška apoproteina B 100, porodična hipertrigliceridemija, porodična miješana hiperlipidemija

Genski poremećaji serumskih lipoproteina uzrokovani su prirođenim nasljednim pogriješkama metabolizma lipoproteina. Mogu se razdijeliti na hiperkolesterolemije, hipertrigliceridemije i miješane hiperlipidemije te ostale genski uzrokovane dislipidemije.

GENSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE

Kod gotovo svih genskih hiperkolesterolemija postoji povećanje ukupnog kolesterola te -kolesterola LDL. Postoji samo jedan

poremećaj u kojem je povećan -kolesterol HDL, pa je stoga povećan ukupni kolesterol u krvi, no takve su osobe izuzetno rijetke, tako da je za praktične svakodnevne potrebe vjerojatnost da je ukupni kolesterol povećan zbog povećanja kolesterola HDL zanemariva. Klinički je od svih tih bolesti najvažnija porodična hiperkolesterolemija.

Porodična hiperkolesterolemija

Najčešća je od svih monogenских nasljednih bolesti u ljudi uopće. Heterozigoti se u pučanstvu javljaju učestalošću od 1: 500, dok je homozigotni oblik rijedak, tj. 1:1 000 000 živorođene djece. Procjenjuje se da na svijetu živi oko 10 milijuna ljudi s ovom bolešću, a u Hrvatskoj oko 9000. Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno. Uzrokovana je mutacijom gena koji daje uputu za sintezu LDL-receptora (1). Prve su spoznaje govorile da gen zauzima oko 45 kb na kromosomu 19 (19p13.3) i sastoji se od 18 eksona i 17 introna (2). Dosad je dokazano više od 700 različitih mutacija tog gena (3,4). Nedavno je otkriveno da ovu bolest, čini se, mogu uzrokovati i promjene na jednom ili dva druga genska lokusa, tj. na kromosomu 1 odnosno 10 (5,6) a otkriven je i recesivni oblik porodične hiperkolesterolemije o kojem se još uvijek ne zna gotovo ništa (7).

Budući da je riječ o nepostojanju ili nedostatku odnosno funkcionalnoj pogrešci (heterozigoti) receptora LDL, čestice LDL bogate kolesterolom ne mogu biti unesene i razgrađene u stanicama. Stoga se one nagomilavaju u krvi, pa dolazi do povećanja količine ukupnog i LDL kolesterola u krvi (7-12 mmol/l u heterozigota, a 12-20 mmol/l pa i znatno više u homozigota), tj. do hiperlipoproteinemije tip II.a prema Fredericksonu. Pri tome su lipidni kriteriji koji ukazuju na moguću porodičnu hiperkolesterolemiju slijedeći: ukupni kolesterol u srodnika prvog reda bolesnika s dokazanom bolešću > 5,3 za one mlađe od 18 godina, za one u 20-tim godinama života >6,2, za one u 30-tim >7,0 a za one iznad 40 godina >7,5 mmol/l. U onih koji

nemaju bliskih srodnika s dokazanom bolešću kriterij je >7,0 za dob ispod 18 godina, > 7,5 za dob iznad 20, >8,8 za dob iznad 30 te > od 9,3 mmol/l za dob iznad 40 godina (8). Koncentracije triglicerida su u pravilu normalne a kolesterol HDL je normalan ili smanjen. Zbog nedostatka kolesterola u stanicama, u njima se povećava aktivnost reduktaze HMG-CoA, pa je povećana i endogena sinteza kolesterola, poglavito u hepatocitima.

Kolesterol kojeg u krvi ima mnogo uzrokuje prerani i intenzivni razvitak ateroskleroze. Odlaganjem estera kolesterola iz LDL-a u tkivne makrofage oni se pretvaraju u "pjenaste stanice" te zajedno s kristalima kolesterola nastalim izvan stanica u 50% heterozigota tvore ksantome. Ksantomi su čvoraste, bezbolne potkožne nakupine žute boje a nalaze se na tetivama. Najčešće su smješteni na Ahilovim tetivama (neki bolesnici imaju česte tenosinovitise Ahilovih tetiva), tetivama koljena, lakta i dorzuma šake. Ksantomi se u bolesnika ili njegovog/njenog roditelja, djeteta, djeda/bake, ujaka/ujne ili strica/tetke smatraju ključnim za postavljanje kliničke dijagnoze uz ukupni kolesterol >7,5 u odraslih ili >6,7 u djece ispod 16 godina ili pak kolesterol LDL iznad 4,9 u odraslih odnosno >4,0 u djece (9,10). Međutim, ksantomi su relativno rijetki prije 40-tih godina života pa stoga taj kriterij nije koristan pri otkrivanju ove bolesti u djece i mladih.

Odlaganjem kolesterola u rahlo tkivo vjeđa u 20% bolesnika s ovom bolešću nastaju žućkaste nakupine na nazalnim dijelovima vjeđa - ksantelazme koje, međutim, nisu patognomonične za bolest. Odlaganjem kolesterola u rožnicu nastaje bjelkasti prsten uz rub šarenice - arcus corneae koji se u homozigota ponekad može vidjeti već prije 20. godine života. Homozigoti u adolescenciji mogu imati poliartritis, dok je u heterozigota on rijedak. Za razliku od mnogih drugih hiperlipidemija, ovi bolesnici u pravilu nisu pretili već su, štoviše, često mršavi, a uglavnom nemaju arterijsku hipertenziju ni dijabetes.

Konačna dijagnoza porodične hiperkolesterolemije postavlja se analizom DNK-a.

Molekularno testiranje, osim što je to izrazito skupo, relativno je jednostavno i pouzdano u zemljama sa samo jednom ili nekoliko mutacija koje dovode do porodične hiperkolesterolemije. Međutim, u većini zemalja s velikom genskom heterogenošću, pa tako i u Hrvatskoj, u mnogih se odraslih bolesnika tim pristupom ne uspije dokazati mutacija (11,12). Ipak, analiza DNK je značajno točnija metoda nego postavljanje dijagnoze samo prema koncentraciji ukupnog kolesterola u krvi (13).

Zbog svih gore navedenih razloga, samo malo laboratorija na svijetu provodi probir za porodičnu hiperkolesterolemiju, iako je pokazano da stupnjeviti probir ima smisla i financijski je isplativ (14), a program otkrivanja srodnika bolesnika s ovom bolešću pokazao se uspješnim u Velikoj Britaniji, Nizozemskoj i Islandu (11,15,16).

Bolest se očituje već u djetinjstvu (homozigoti) ili kasnije (heterozigoti) ozbiljnim aterosklerotičnim promjenama na arterijama. One su najizraženije na aorti i koronarnim arterijama, što se manifestira koronarnom bolešću srca, anginom pectoris i/ili infarktom miokarda. Rizik smrti od koronarne bolesti u tih je bolesnika veći čak do 100 puta nego u ostalih odraslih osoba (9). 50% heterozigota za ovu bolest umire prije pedesete godine života od akutnog infarkta miokarda ili ga prebole, dok žene umiru, odnosno prebole infarkt prosječno 10 godina kasnije. Homozigoti imaju izražene aterosklerotične promjene već u dobi od 10 godina i umiru od infarkta miokarda gotovo redovito prije 20. godine života, gdje kada već i u ranom djetinjstvu. Stoga je važno te bolesnike, osobito dječake, otkriti već u ranom djetinjstvu i odmah ih početi liječiti (17,18,19).

Prije se smatralo da liječenje treba u djece započeti djetetom, i to tek nakon druge godine života, a zatim nastaviti uz djetetu ionskim izmjenjivačima (20). Danas se, međutim, usprkos još i sad nedostatnim podacima, smatra da se svi bolesnici s porodičnom hiperkolesterolemijom zbog njihove izrazite ugroženosti obvezno trebaju liječiti inhibitorima HMG-CoA reduktaze - statinima, i to

odrasli većim dozama, kako bi se smanjio njihov pobol i pomor od kardiovaskularnih bolesti (21,22,23,24). Međutim, čak ni veće doze statina u kombinaciji s inhibitorom apsorpcije kolesterola u crijevima - ezetimibom nerijetko nisu dostatne da se normalizira koncentracija ukupnog i kolesterola LDL u homozigota i težih oblika heterozigotne porodične hiperkolesterolemije (25). U takvih je bolesnika stoga uz uzimanje statina potrebno provoditi aferezu (26,27,28). Svojedobno se preporučivalo presađivanje jetre kao zadnja opcija, no posljednjih se nekoliko godina taj pristup liječenju u literaturi ne spominje (29). Genska terapija, od koje se mnogo očekivalo, dosad se baš nije pokazala djelotvornom (30,31).

Porodična pogrješka apo B 100

To je autosomno dominantna monogenska bolest u kojoj je promijenjena struktura apo B 100 pa se čestice LDL ne mogu vezivati za receptore LDL (32). Zbog toga se one ne razgrađuju već se njihova količina u krvi povećava, a time se povećava i koncentracija kolesterola u krvi. Klasični je oblik ove bolesti uzrokovan mutacijom 3500. aminokiseline apo B 100, pri čemu je glutamin zamijenjen argininom (10). Takva se mutacija u populaciji javlja s učestalošću od 1 : 600. U tih je bolesnika, dakle, povišena količina ukupnog kolesterola i kolesterola LDL u krvi, a učestalost i kliničko očitovanje u mnogih je heterozigota podjednako onome u heterozigota za porodičnu hiperkolesterolemiju, iako uglavnom imaju nešto niže koncentracije kolesterola u krvi (33). Takav se fenotip pripisuje kompenzacijskim mehanizmima kao što je povećano vezivanje ostalih čestica VLDL za receptore LDL, ovisno o apoproteinu E (34). Liječenje se provodi statinima ili, ako se njima ne uspije normalizirati razina ukupnog i kolesterola LDL u krvi, aferezom (28).

Poligenska hiperkolesterolemija

Više gena sudjeluje u regulaciji metab-

olizma kolesterola. Ako postoji promjena bilo kojeg od njih, a osobito ako tome pridonose i čimbenici okoline, posebno prehrana s dosta zasićenih masnih kiselina i kolesterola, može se povećati koncentracija kolesterola u krvi. Oko 5% pučanstva ima povećanu koncentraciju kolesterola ili mu je na gornjoj granici (iznad 95. percentile), a to je uzrokovano baš takvim genskim pogriješcima. U tih se bolesnika ateroskleroza pojavljuje ranije nego u drugih osoba, ali nemaju ksantoma. Neki od tih bolesnika, međutim, imaju umjereno povećanu i količinu triglicerida u krvi. Liječenje se provodi dijetom sa što manje zasićenih masti životinjskog podrijetla, a ako se time ne normalizira koncentracija ukupnog i kolesterola LDL u krvi - statinima (35).

GENSKE HIPERTRIGLICERIDEMIJE

U tim poremećajima metabolizma lipoproteina postoji hipertrigliceridemija (povećanje hilomikrona i/ili VLDL ili pak obiju vrsta lipoproteina istodobno) što se očituje kao hiperlipoproteinemija tip I., IV. i V. prema Fredericksonu.

Porodična hipertrigliceridemija

Poremećaj se nasljeđuje autosomno dominantno, ali se obično očituje tek u odrasloj dobi. Fenotipski se može očitovati kao hiperlipoproteinemija tip IV. ili tip V. prema Fredericksonu. Pojavljuje se u 0,2-0,3% pučanstva. Točna priroda genske pogriješke još nije ustanovljena. Povećana je sinteza VLDL i smanjena razgradnja tih čestica pa je njihova koncentracija u plazmi povećana, dok je količina LDL-a normalna. Aktivnost lipoprotein lipaze je normalna. Trigliceridi u krvi su izrazito povišeni (obično od 10-40 mmol/l pa i više) ili, što je čak češće, umjereno povišeni (2,5 - 8,5 mmol/l) uz normalan ili umjereno povišeni ukupni kolesterol u krvi a smanjeni kolesterol HDL. Članovi porodica tih bolesnika često imaju hiperinzulinemiju, odnosno inzulinску

rezistenciju i smanjeno podnošenje glukoze. Još je nejasno do koje mjere ovaj poremećaj djeluje aterogeno (36). U liječenju je ključna apsolutna apstinencija od alkohola te dijeta bez slatkiša uz redukciju kruha i tjestenine. Ako se time ne uspije normalizirati koncentracija triglicerida u krvi, uz dijetu treba uzimati fibrate, a po potrebi još i riblje masne kiseline omega-3 (37).

Porodični nedostatak lipoprotein lipaze

Riječ je o autosomno recesivnom poremećaju koji se očituje u novorođenačkoj dobi ili kasnije. Javlja se u jedne od milijun osoba. Zbog izmijenjene genske upute smanjena je aktivnost lipoprotein lipaze ili je uopće nema (38). Posljedica toga je da se ne mogu metabolizirati hilomikroni, pa im se povećava koncentracija u plazmi, tj. nastane hiperlipoproteinemija tip I. prema Fredericksonu. Koncentracije triglicerida u krvi su izrazito povećane, odnosno podjednake su onima u porodičnoj hipertrigliceridemiji. Bolest se najčešće očituje pojavom čestih i nerijetko nekrotizirajućih pankreatitisa koji se mogu javiti već u djetinjstvu. Naime, prolazom velike količine hilomikrona kroz kapilare gušterače na njih djeluje mala količina pankreasne lipaze, koja dolazi iz okolnog tkiva. Stoga se djelomično hidroliziraju trigliceridi i fosfolipidi hilomikrona pa nastaju masne kiseline i lizolecitin. Oni oštećuju membrane stanica gušterače, pa iz njih izlazi više lipoproteinske lipaze, što uzrokuje kemijski izazvanu upalu. Međutim, ima bolesnika koji ni pri koncentracijama triglicerida većim od 100 mmol/l ne razviju pankreatitis.

Odlaganjem triglicerida iz hilomikrona u histiocyte kože nastaju narančasti čvorići - eruptivni ksantomi, koji su obično okruženi eritemom zbog lokalne kemijski izazvane upale. Pojavljuju se na stražnjici, trupu i mjestima izloženim pritisku. Eruptivni ksantomi mogu gdjekad uputiti na ovu bolest u najranijoj životnoj dobi ako se pojavljuju vezano uz dojenje. Trigliceridi se odlažu i u fagocite retikuloendotelnog sustava, pa nastaje

hepatosplenomegalija te nakupljanje pjenastih stanica u koštanoj srži (39). Kod jačeg povećanja triglicerida u krvi (iznad 11 mmol/l) zbog krvi bjeličaste poput vrhnja postoji lipemia retinalis - blijeda mrežnica oka sa žućkasto-narančastim krvnim žilama. Objavljeno je samo jedno istraživanje koje upućuje na to da bi ovaj poremećaj mogao dovesti do preuranjene ateroskleroze, odnosno koronarne bolesti (40).

Dijagnoza se, osim po kliničkoj slici i podacima o toj bolesti u obitelji, najjednostavnije i najjeftinije postavlja na osnovi izgleda plazme - bjelkasti čvrsti masni prsten koji se stvori na vrhu epruvete nakon prekonoćnog stajanja pri 40°C i dokazom hilomikrona u elektroforezi lipoproteina nakon 12 sati gladovanja. Može se dokazati također nedostatkom aktivnosti lipoprotein lipaze nakon stimulacije heparinom (heparin normalno potiče lučenje lipoproteinske lipaze sa endotelnih površina). Liječenja zapravo nema, no bolesnici moraju biti na dijeti sa što manje masnoća, a postoje podaci da u nekih bolesnika može pomoći uzimanje ribljih masnih kiselina omega-3 (41,42).

Porodični nedostatak apoproteina C II

To je rijetka autosomno recesivna bolest koja se očituje u djetinjstvu ili kasnije (43). Zbog manjka apo C II., koji aktivira lipoprotein lipazu, nema aktivacije enzima, iako ga ima dovoljno. Stoga se ne razgrađuju hilomikroni i VLDL, već se nakupljaju u plazmi uz izrazito povećanje koncentracije triglicerida u krvi. Očituje se klinički kao hiperlipoproteinemija tip I. ili tip V. prema Fredericksonu. Homozigoti imaju česte pankreatitise, a heterozigoti ih nemaju (imaju tek umjereno povećane trigliceride). Nemaju ni eruptivnih ksantoma, ali razlog tome nije poznat. Trigliceridi se mogu taložiti i u tkivo mozga, izazivajući encefalopatiju već u ranoj dječjoj dobi (44). Dijagnoza se postavlja dokazivanjem povećanja količine hilomikrona i/ili VLDL-a elektroforezom lipoproteina, a dokazuje ustanovljavanjem nedostatka apo C II. elektroforezom na gelu. Transfuzija svježe

smrznute plazme (koja sadrži dosta apo C II.) dovodi do značajnog smanjenja triglicerida u krvi.

Porodični nedostatak jetrene lipaze

To je vrlo rijedak autosomno recesivni poremećaj koji nastaje zbog mutacije gena za jetrenu triglicerid lipazu (45). Često je povećana količina čestica HDL2, jer jetrena lipaza sudjeluje u prijetvorbi HDL2 u HDL3. Usprkos tome i ovaj se poremećaj povezuje s preuranjenom aterosklerozom.

GENSKE MIJEŠANE HIPERLIPIDEMIJE

U miješanim hiperlipoproteinemijama povećana je koncentracija i kolesterola i triglicerida. Oni su ili podjednako povećani (hiperlipoproteinemija tip III) ili je više povećana količina kolesterola (porodična kombinirana hiperlipoproteinemija) ili pak triglicerida (manjak LCAT i tzv. "bolest ribljih očiju").

Porodična miješana hiperlipoproteinemija

Ranije se smatralo da se nasljeđuje autosomno dominantno, no danas to više nije tako (46). Bolest se u pravilu uoči tek u odrasloj dobi. Pojavljuje se u čak oko 1% europskog pučanstva. Može se manifestirati kao hiperlipoproteinemija tip II.a, II.b ili IV. prema Fredericksonu, već prema tome da li su povećani VLDL, LDL ili obje vrste lipoproteina istodobno. Vrsta poremećaja lipoproteina se tijekom života može i mijenjati. Iako o tome postoje različite pretpostavke točna priroda genske pogriješke nije poznata (47), a u posljednje se vrijeme nastanak ove bolesti povezuje s genom za tzv. "upstream" stimulacijski čimbenik 1 (48). Zbog povećanog lučenja apo B100 i utjecaja na promet slobodnim masnim kiselinama, većina bolesnika ima neosjetljivost na inzulin, odnosno metabolički

sindrom, a mnogi i dijabetes tipa 2. Sinteza i lučenje VLDL su povećani, a u nekih je bolesnika povećana i njihova konverzija u IDL i LDL. Stoga su povećani i kolesterol i trigliceridi u krvi. Koncentracija HDL kolesterola u krvi je uglavnom snižena. Ksantomi i druge kožne promjene nastaju tek vrlo rijetko, ali je izrazito povećan rizik nastanka ateroskleroze. Stoga ne čudi što se ovaj poremećaj može dokazati u čak 10-20% bolesnika koji su preživjeli preuranjeni infarkt miokarda. Kod liječenja je ključno da pretili bolesnici smršave, ali se svi bolesnici moraju pridržavati dijeta sa malo zasićenih masti životinjskog podrijetla i izbjegavati slatkiše, kruh i tjesteninu.

Hiperlipoproteinemija tip III. (porodična disbetalipoproteinemija)

Nasljeđuje se pretežito autosomno recesivno a klinički se očituje u jedne od pet do deset tisuća osoba. Očituje se obično poslije 20. godine života u muškaraca, a nakon menopauze u žena. Poremećaj nastaje zbog promjena na genu koji daje upute o sintezi apoproteina E. Hiperlipoproteinemija tip III. nastaje samo u osoba koje su homozigoti za alel E2 pa zato imaju izmijenjenu strukturu apo E, kod koje se na položaju 158 umjesto arginina nalazi cistein. Kako je apo E nužan za vezanje IDL i ostalih čestica hilomikrona za receptore na jetrenim stanicama i njihov katabolizam u tim stanicama, ove se čestice ne mogu razgraditi, već se nakupljaju u krvi kao i VLDL pa je u krvi povećana koncentracija kolesterola (obično 7-12 mmol/l) i triglicerida (obično 5-20 mmol/l). Koncentracija kolesterola HDL u krvi je u pravilu niska. Iako ovu gensku pogrešku zapravo ima svaka stosedamdeseta osoba, samo u 1-2% onih koji je imaju dolazi do stvarne nemogućnosti razgradnje IDL-a i posljedične hiperlipidemije te drugih kliničkih znakova bolesti (49). Te su osobe često pretile i istodobno imaju dijabetes tipa 2, smanjeno podnošenje glukoze (oko 50% bolesnika) ili hipotireozu. Stoga se smatra da su uz pogrešku strukture apo E, za kliničko

očitovanje potrebni dodatni čimbenici koji mijenjaju katabolizam. Heterozigoti koji imaju pogrešku apo E najčešće nemaju kliničkih očitovanja ni tegoba, ali ako se mutacija nalazi na domeni odgovornoj za vezivanje uz receptore (amino kiseline 124-150), i u njih dolazi do kliničkih znakova poremećaja.

Klinički se poremećaj očituje tuberoeruptivnim ksantomima, palmarnim strijama (narančasto-žučkasti tračci po dlanovima), a nastaje i arcus corneae. Mogu se pojaviti i ksantelazme, ali nisu tipične za ovaj poremećaj. Ključna je, međutim, pojava preuranjene i jako izražene ateroskleroze, koja uz koronarne zahvaća i velike arterije mozga i periferne arterije. Stoga su vrlo česti infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, klaudikacije i gangrene okrajinam, koji se obično javljaju u četrdesetim ili pedesetim godinama života (50).

Dijagnoza se postavlja na temelju elektroforeze lipoproteina, na kojoj se može uočiti tzv. "široka beta" te određivanjem genotipa apo E. Treba napomenuti da se pri genotipizaciji apo E otkrivaju i osobe koje imaju alel E4, koji je relativno čest a povezan je s kasnim očitovanjem Alzheimerove bolesti (51).

Pretili bolesnici obvezatno moraju smršavjeti, a oni koji nisu pretili ili su smršavjeli liječe se prvenstveno dijetom sa što manje masnoća i ugljikohidrata te fibratima.

OSTALI GENSKI UZROKOVANI POREMEĆAJI SERUMSKIH LIPOPROTEINA

Abetalipoproteinemija i hipobetalipoproteinemija

U ovoj se bolesti zbog genske pogreške ne sintetizira, odnosno smanjeno se sintetizira apoprotein B, radi čega ne nastaju hilomikroni ni VLDL, a zbog toga nedostaju i čestice LDL koje nastaju iz VLDL-a (52). Važnu ulogu u nastanku bolesti igra i mutacija gena za mikrosomsku bjelančevinu koja je pri-

jenosnik triglicerida ("microsomal triglyceride transfer protein - MTP" (53,54). Razina kolesterola i triglicerida u krvi je stoga smanjena, a u abetalipoproteinemiji se u krvi nalazi samo HDL. Abetalipoproteinemija se očituje u ranom djetinjstvu malapsorpcijom masti iz hrane, što uzrokuje steatoreju i manjak vitamina topljivih u masti. Zbog nedostatka vitamina E nastaje neuropatija, miopatija, ataksija i retinitis pigmentosa. Promijenjen je omjer kolesterola i fosfolipida u membranama eritrocita, pa nastaje akantocitoza. Koncentracija kolesterola i triglicerida u krvi izrazito je snižena, a elektroforezom lipoproteina uoči se da nedostaju VLDL i LDL. Jedino liječenje je davanje vitamina E radi supstitucije i pod tom terapijom bolesnici su u previlu klinički zdravi i dožive normalan životni vijek. Homozigoti za hipobetalipoproteinemiju mogu imati tegobe slične onima u abetalipoproteinemiji. Heterozigoti nemaju kliničkih tegoba.

Tangierska bolest

Bolest je dobila ime jer je prvi puta otkrivena u obiteljima izoliranog pučanstva otoka Tangier u Virginiji, USA. Nasljeđuje se autosomno recesivno a očituje u djetinjstvu. Smatra se da se radi o mutaciji membranske bjelancevine ABCA1 koja sudjeluje u prijenosu viška kolesterola i fosfolipida iz stanica i njihovom vezivanju za apoprotein A I. te nastanku čestica HDL (55). Koncentracija HDL-a u krvi stoga je izrazito niska. Zbog manjka HDL-a koji normalno prenosi kolesterol iz perifernih tkiva u jetru i omogućuje njegov katabolizam, nakuplja se esterificirani kolesterol u stanicama retikuloendotelnog sustava. To uzrokuje pojavu povećanih krajnika narančastožute boje, hepatosplenomegalije, periferne neuropatije i zamućenja rožnice. Smanjena je količina kolesterola, a normalna ili povećana triglicerida u krvi, no bolesnici uglavnom nemaju preuranjenu aterosklerozu. Dijagnoza se postavlja određivanjem lipoproteina i koncentracije apo A I. Liječenje je samo simptomatsko.

Porodični nedostatak lecitin-kolesterol-acil-transferaze (LCAT)

Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno a poremećaj se očituje u mladoj odrasloj dobi ili kasnije. Zbog mutacije gena za LCAT dolazi do smanjene aktivnosti tog enzima ključnog za esterifikaciju slobodnog kolesterola i nastanak čestica HDL, pa se u plazmi i u tkivima nagomilavaju neesterificirani kolesterol i fosfatidilkolin. Zbog toga je koncentracija HDL-a u krvi niska (hipoalfalipoproteinemija), ali su sve lipoproteinske čestice izmijenjena sastava. Koncentracija ukupnog kolesterola može biti smanjena, normalna ili povišena, ali je uvijek smanjen esterificirani, a povećan neesterificirani kolesterol. Povećana je također koncentracija VLDL i triglicerida. Iako je jako smanjena količina zaštitnih HDL-a, preuranjena ateroskleroza se javlja no nije pravilo, začudno osobito ne u homozigota (56). Pojačan prijelaz neesterificiranog kolesterola u stanične membrane uzrokuje i promjene krvnih žila glomerula te zatajivanje bubrega. Isti mehanizam može uzrokovati zamućenje rožnice i hemolitičku anemiju. Liječi se dijetom sa smanjenom količinom masnoća, a prema potrebi valja presaditi bubreg.

"Bolest ribljih očiju"

Ovaj je rijetki poremećaj, koji se nasljeđuje autosomno recesivno, prozvan po zamućenjima rožnice koja dovode do oštećenja vida, a nalikuju onima u porodičnom nedostatku LCAT-a, no mnogo su jače izražena. Patofiziološki je i u ovoj bolesti posrijedi nedostatak LCAT-a uzrokovan mutacijom gena koji daje uputu za sintezu ovog enzima, no drukčijom nego kod porodičnog nedostatka LCAT-a, a točna priroda mutacije otkrivena je tek nedavno (57,58,59). Koncentracija kolesterola HDL u krvi je izrazito niska. Ovi bolesnici nemaju anemije ni oštećenja bubrega.

Moždano-tetivna ksantomatoza

Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno a poremećaj se opaža u mlađoj odrasloj dobi. Nastaje zbog mutacije gena koji daje uputu za sterol-27-hidroksilazu, a to je enzim koji hidroksilira različite supstrate sterola, pa između ostalog omogućuje prijetvorbu kolesterola u žučne kiseline. Zbog smanjenja sinteze žučnih kiselina u jetri dolazi do povećanja sinteze kolesterola i kolestanola i njihova odlaganja u mijelinsku tvar velikog i malog mozga, leđne moždine i živaca. Posljedica su demencija i različiti neurološki poremećaji, primjerice progresivna cerebralna ataksija i pareza živaca leđne moždine. Nakupljanje u tetivama uzrokuje ksantome, a u očnoj leći kataraktu (60). Uzročnog liječenja nema, no čini se da davanje kenodeoksikolne kiseline, a posebice u kombinaciji s statinom i aferezom, usporava napredovanje bolesti (61).

Bolest nakupljanja estera kolesterola i Wolmanova bolest

To su vrlo rijetke autosomno recesivne bolesti koje nastaju zbog mutacije gena koji daje uputu za sintezu lizosomske kisele lipaze. Zbog nedostatka tog enzima dolazi do nakupljanja estera kolesterola i triglicerida u stanicama raznih tkiva. Nedostatak ovog enzima uzrokuje dva fenotipa: smrtonosnu Wolmanovu bolest, koja se očituje već u ranom djetinjstvu hepatosplenomegalijom i bolesnici od nje u pravilu umiru prije prve godine života, te bolest nakupljanja estera kolesterola, koja je blažeg tijeka i često ostaje neprimijećena sve do odrasle dobi. Takvi pak bolesnici, osim povećane koncentracije kolesterola u stanicama, imaju preuranjenu aterosklerozu (62).

Smith-Lemli-Opitzov sindrom

Bolest je uzrokovana mutacijom gena koji daje uputu za sintezu enzima 7-dehidrokolesterol reduktaza (DHCR7), koji je važan pri posljednjem stupnju biosinteze kolesterola, jer reducira dvostruku svezu C7-8 7-dehidrokole-

sterola pa nastaje kolesterol. To je prvi sindrom s malformacijama u ljudi za kojeg je dokazano da ga uzrokuje prirođena pogriješka metabolizma kolesterola. Do danas je opisano oko 100 mutacija koje uzrokuju ovaj sindrom (63). Zbog pogriješke u sintezi kolesterola u homozigota je niska koncentracija kolesterola u krvi, ali i vrlo mala količina kolesterola u stanicama, što dovodi do malformacija i mentalne retardacije. Prema nekima, davanje kolesterola djeci s tom pogriješkom možda poboljšava simptome bolesti.

Porodični nedostatak kolesterol 7 alfa hidroksilaze

Riječ je o monogenskom poremećaju citokroma P 7A1 (CYP7A1) koji daje uputu za sintezu kolesterol 7 alfa hidroksilaze, enzima koji katalizira prvi stupanj katabolizma kolesterola i sinteze žučnih kiselina. Zbog toga i u heterozigota s delecijском mutacijom dolazi do nedostatka ovog enzima i posljedične hiperkolestrolemije već u dječjoj dobi, a neki bolesnici imaju i hipertrigliceridemiju te preuranjenu pojavu žučnih kamenaca (64,65). Javlja se i preuranjena ateroskleroza (66). Bolest se nasljeđuje kodominantno.

Porodična hipoalfalipoproteinemija

Nasljeđuje se autosomno dominantno ili kodominantno, a može biti uzrokovana osim mutacijom gena za LCAT (što se onda naziva porodičnim nedostatkom LCAT-a), mutacijom gena za apo A I. ili pak ABCA1 gena ("ATP binding cassette AI" (67,68,69). Bolest je, ako je nastala zbog ove dvije genske pogriješke, obilježena vrlo niskim koncentracijama zaštitnog kolesterola HDL u krvi uz u pravilu normalnu koncentraciju ukupnog kolesterola i triglicerida, a bez kliničkih znakova nedostatka LCAT-a ili Tangierske bolesti. Zbog jako sniženog kolesterola HDL, rizik preuranjene ateroskleroze i koronarne bolesti povećan je već u dječjoj dobi (70). Međutim, opisane su i obitelji u kojima usprokos ovom poremećaju nije bilo preuranjene ni učestalije

ateroskleroze (71).

Porodična hiperalfalipoproteinemija (porodični nedostatak CETP-a)

To je vrlo rijedak poligenski poremećaj kod kojega zbog nedostatka bje-lančevine prijenosnika estera kolesterola ("cholesteryl-ester transfer-protein" - CETP) dolazi do povećanih koncentracija zaštitnog kolesterola HDL u krvi (72). Naime, CETP prenosi esterificirani kolesterol iz čestica HDL u VLDL, IDL, pa onda i u LDL, pri čemu istodobno trigliceridi prelaze u HDL. Taj je obrnuti transport kolesterola važan fiziološki mehanizam prevencije ateroskleroze. Stoga bi se moglo očekivati da osobe koje imaju ovaj poremećaj nisu u nikakvom povećanom riziku od koronarne bolesti, već su, štoviše, zaštićene od ateroskleroze, no opisani su i bolesnici koji su imali ubranu aterosklerozu (73).

Sitosterolemija

Bolest je uzrokovana pogreškom upute za sintezu kazetnih prijenosnika koji vežu ATP G5 i G8 (ABCG5 i ABCG8) a očituje se u djetinjstvu (65). Zbog povećane apsorpcije sitosterola i ostalih biljnih sterola iz hrane i smanjenog uklanjanja putem žuči, oni se nakupljaju u plazmi i tetivama. Na tetivama se stoga pojavljuju ksantomi a u plazmi je povećana koncentracija biljnih sterola. Koncentracija kolesterola u krvi je normalna ili nešto povećana, a trigliceridi su normalni. U homozigota se javlja preuranjena ateroskleroza (74). Liječi se dijetom sa što manje biljnih sterola i kolesterola.

Preuzeto u dogovoru s autorom i uz dozvolu izdavača časopisa: Paediatrica Croatica 2005;49:133-139.

Literatura

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8 izd., New York, McGraw-Hill; 2001. str. 2863-913.
2. Sudhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russel DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science* 1985; 228:815-22.
3. Heath KE, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001; 154:243-6.
4. Muller PY, Miserez AR. Large heterogeneity of mutations in the gene encoding the low-density lipoprotein receptor in subjects with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2004 (Suppl 5): 1-5.
5. Varret M, Rabes JP, Saint JB, Cenaro A, Marinoni JC, Civeira F. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolaemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Med Genet* 1999; 64:1378-87.
6. Hunt SC, Hopkins PN, Bulka K, McDermott MT, Thorne TL, Wardell BB. Genetic localization to chromosome 1p32 of the third locus for familial hypercholesterolemia in a Utah kindred. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1089-93.
7. Arca M, Zuliani G, Wilund K, Campagna F, Fellin R, Bertolini S. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359:841-7.
8. Williams RR, Hunt SC, Schumacher C, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72:171-6.
9. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303:893-6.
10. WHO-Human Genetics Program. Division of Noncommunicable Diseases. Familial Hypercholesterolemia - Report of a second WHO Consultation, WHO, Geneva, 1999.
11. Heath KE, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH). *Eur J Hum Gen* 2001; 9:244-52.
12. Heath KE, Gudnason V, Humphries SE, Seed M. The type of mutation in the low density lipoprotein

receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1999; 143:41-54.

13. ten Asbroek AHA, Marang-van de Mheen PJ, Defesche JC, Kastelein JJP, Gunning-Schepers LJ. Results from a family and DNA based active identification programme for familial hypercholesterolaemia. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:500-2.

14. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. A cost-effectiveness analysis of different approaches to screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002; 324:1303-6.

15. Umans-Eckenhansen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Scheerder RLJM, Kastelein JJP. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in The Netherlands. *Lancet* 2001; 357(9251): 165-8.

16. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:335-8.

17. Kwiterovich PO Jr. Identification and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Am J Cardiol* 1993; 72:30D-70D.

18. Ose L, Tonstad S. The detection and management of dyslipidaemia in children and adolescents. *Acta Paediatr* 1995; 84(11):1213-5.

19. Dumić M, Špehar Uroić A, Francetić I, Puretić Z, Matišić D, Kes P, Reiner Ž. Trogodišnji dječak - homozigot za autosomno dominantnu familijarnu hiperkolestrolemiju. *Lij Vjesn* 2005 (Supl 3): 79.

20. Hennermann JB, Herwig J, Marz W, Asskali F, Bohles HJ. Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolaemia: effects of therapy. *Eur J Pediatr* 1998; 157(11):912-8.

21. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142:105-12.

22. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(2):137-44.

23. Smilde TJ, van Wissen S, Wollerheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of

aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-81.

24. Reiner Ž. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, *Medicus* 2003; 12:85-90.

25. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Circulation* 2002; 105:2469-75.

26. Thompson GR, Mahler VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB. Familial hypercholesterolaemia regression study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345(8953):811-6.

27. Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 139:401-9.

28. Kes P, Reiner Ž. Extracorporeal treatment for refractory hyperlipidemia. *Acta Med Croatica* 1999; 53:83-92.

29. Stangl MJ, Beuers U, Schauer R, Lang T, Gerbes A, Briegel J. Die allogene Lebertransplantation - eine Form der "Gentherapie" bei metabolischen Erkrankungen. *Muenchener Ergebnisse und Uebersicht. Chirurg* 2000; 71(7):808-19.

30. Grossman M, Raper SE, Kozarsky K, Stein EA, Engelhardt JF, Muller DW. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Nat Genet* 1994; 6(4):335-41.

31. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, Kozarsky K, Clark BJ, III. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nat Med* 1995; 1(11):1148-54.

32. Tybjaerg-Hansen A, Humphries S. Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolaemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992; 96:91-107.

33. Hansen PS, Defesche JC, Kastelein JJP. Phenotypic variation in patients heterozygous for familial defective apolipoprotein B (FDB) in three European countries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:741-7.

34. Miserez AR, Keller W. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;

- 15:1719-29.
35. Reiner Ž. Promjena načina života - ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija. *Medicus* 2000; 9:49-58.
 36. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:267-87.
 37. Reiner Ž, Salzer B. The effects of omega-3 fatty acids on serum lipoproteins and apoproteins in patients with hyperlipoproteinaemia. *Period Biol* 1993; 95:484.
 38. Sing K, Ballantyne CM, Ferlic L. Lipoprotein lipase gene mutations, plasma lipid levels, progression/regression of coronary atherosclerosis, response to therapy, and future clinical events: lipoproteins and coronary atherosclerosis study. *Atherosclerosis* 1999; 144:435-42.
 39. Nierman MC, Rip J, Twish J, Meulenberg JJ, Kastelein JJ, Siroes ES, Kuivenhoven JA. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *Neth J Med* 2005; 63:14-9.
 40. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996; 375:848-54.
 41. Connor WE, DeFrancesco C, Connor SL. n-fatty acids from fish oil: Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann NY Acad Sci* 1993; 683:16-34.
 42. Tedeschi-Reiner E, Reiner Ž. Omega-3 masne kiseline u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Medix* 2002; 8:29-30.
 43. Fojo SS, Brewer HB Jr. The familial hyperchylomicronemia syndrome. *JAMA* 1991; 265:904-8.
 44. Wilson CJ, Oliva CP, Maggi F, Catapano AL, Calandra S. Apolipoprotein C-II deficiency presenting as a lipid encephalopathy in infancy. *Ann Neurol* 2003; 53:807-10.
 45. Connelly PW, Hegele RA. Hepatic lipase deficiency. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998; 35:547-72.
 46. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, Porkka KV, Ylitalo K, Pihlajamäki J. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet* 1998; 18:369-73.
 47. Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, Davis RC. A genome scan for familial combined hyperlipidemia reveals evidence of linkage with a locus on chromosome 11. *Am J Human Genet* 1999; 65:397-412.
 48. Choon H, Xin Y, Hopkins PN, Cawthon RM, Hasstedt SJ, Hunt SC. Upstream stimulatory factor 1 associated with familial combined hyperlipidemia, LDL cholesterol, and triglycerides. *Hum Genet* 2005, Jun 16 (e-objava prije tiskanja)
 49. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Sem Vasc Med* 2004; 4:249-57.
 50. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1250-5.
 51. Poirier J. Apolipoprotein E, cholesterol transport and synthesis in sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005; 26:355-61.
 52. Whitfield AJ, Barrett PH, von Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem* 2004; 50:1725-32.
 53. Di Leo E, Lancellotti S, Penacchioni JY, Cefalu AB, Averna M, Pisciotto L, Bertolini S, Calandra S, Gabelli C, Tarugi P. Mutations in MTP gene in abeta- and hypobeta-lipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2005; 180:311-8.
 54. Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 178:217-30.
 55. Soumian S, Albrecht C, Davies AH, Gibbs RG. ABCA1 and atherosclerosis. *Vasc Med* 2005; 10:109-19.
 56. Ayyobi AF, McGladdery SH, Chan SJ, Mancini GB, Hill JS, Frohlich J. Lecitin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency and risk of vascular disease: 25 year follow-up. *Atherosclerosis* 2004; 177:361-6.
 57. Klein HG, Lohse P, Pritchard PH. Two allelic mutations in the lecitin-cholesterol acyltransferase gene associated with the fish eye syndrome. *J Clin Invest* 1992; 89:499-506.
 58. Miida T, Zhang B, Obayashi K, Seino U, Zhu U, Ito T, Nakamura Y, Okada M, Saku K. T13M mutation of lecitin-cholesterol acyltransferase gene causes fish-eye disease. *Clin Chim Acta* 2004; 343:201-8.
 59. Calabresi L, Pisciotto L, Constantin A, Frigerio I, Eberini I. The molecular basis of lecitin:cholesterol:acyltransferase deficiency syndromes. A comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 30 (e-objava prije tiskanja)
 60. Mogadashian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27:42-50.
 61. Dotti MT, Lutjohann D, von Bergman K, Federico A. Normalisation of serum cholesterol concentration in a patient with cerebrotendinous

- xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDLK apheresis. *Neurol Sci* 2004; 25:185-91.
62. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004; 200:231-40.
63. Correa-Cerro LS, Portir FD. 3 beta-hydroxysterol Delta 7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2005; 84:112-26.
64. Pullinger CR, Eng C, Salen G, Shefer S, Batta AK. Human cholesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest* 2002; 110:109-17.
65. Pullinger CR, Kane JP, Malloy MJ. Primary hypercholesterolemia: genetic causes and treatment of five monogenic disorders. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:107-19.
66. Beigieux A, Hofman AF, Young SC. Human CYP7A1 deficiency: progress and enigmas. *J Clin Invest* 2002, 110:29-31.
67. Hovingh GK, Van Wijland MJ, Brownlie A, Bisoendial RJ, Heyden MR, Kastelein JJ, Groen AK. The role of ABCA1 transporter and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2003; 44:1251-5.
68. Pisciotta L, Hamilton-Craig I, Tarugi P, Bellocchio A. Familial HDL deficiency due to ABCA1 gene mutation with or without other genetic lipoprotein disorders. *Atherosclerosis* 2004; 172:309-20.
69. Hovingh GK, de Groot E, van der Steeg W, Boekholdt SM, Hutten BA, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:139-45.
70. Genest J, Bard J.M., Fruchart JC. Familial hypoalphalipoproteinemia in premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1728-37.
71. Rader DJ, Ikewaki K, Duverger N. Very low high-density lipoproteins without coronary atherosclerosis. *Lancet* 1993; 342:1455-8.
72. Asztalos BF, Horvath KV, Kajinami K, Nartsupha C, Cox CE, Batista M, Schaefer EJ, Inazu A, Mabudri H. Apolipoprotein composition of HDL in cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Lipid Res* 2004; 45:448-55.
73. Nagano M, Yanoshita S, Hirano K, Takano M, Maruyama T. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:110-21.
74. Wang J, Joy T, Myamin D, Frohlich J, Hegele RA. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. *J Lipid Res* 2004; 49:2361-7.

Prevenција ateroskleroze u djece

Vjekoslav Krželj

*Klinika za dječje bolesti Kliničke bolnice Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu,
Spinčićeva 1, 21 000 Split*

Ateroskleroza se ubraja u skupinu preventibilnih oboljenja jer je česta, javno zdravstveni je problem, a bolest i posljedice su sprječivi. Uspješna prevencija razvoja ateroskleroze počinje u dječjoj dobi, pogotovo zbog značajnog udjela nasljednih metaboličkih bolesti u etiopatogenezi kliničkih manifestacija ateroskleroze rane adultne dobi.

Simptomi ateroskleroze u djece su veoma rijetki. Međutim, proces ateroskleroze počinje u ranoj dječjoj dobi. Aterosklerotske promjene se opisuju i u aorti fetusa majke oboljele od hiperkolesterolemije. Od značaja bi bilo imati uvid u profil serumskih lipoproteina u trudnica da bi se spriječilo opterećenje fetusa s aterogenim čimbenicima. Prehrana i pušenje majke mogu već u fetalnoj dobi djelovati aterogeno na dijete.

Masne pruge u aorti se uočavaju u dojenačkoj dobi. U USA 43 % dojenčadi ima takve lezije, a u dobi iznad godine dana imaju ih sva djeca. U toj ranoj dobi lezije su lokalizirane u području zalistaka aorte, ožiljka od duktusa Botalli i neposredno distalno od ušća interkostalnih arterija. Ove masne pruge u aorti se obično povuku i u pravilu nisu prethodnica značajnijih ateroma u kasnijem životu. Masne pruge koronarnih arterija se pojavljuju u 15. godini života. Smatra se da se masne pruge i početni ateromi mogu povući prije nego što postanu fibrozni. Prema tome u djece možemo ne samo prevenirati daljnji razvoj ateroskleroze nego i liječiti početne patofološke promjene. Ireverzibilne aterosklerotske promjene se javljaju tek u

zreloj dobi pa je zato prevencija u djetinstvu od izuzetnog značaja.

Patogeneza razvoja ateroskleroze je složena. Brojne hipoteze po svemu sudeći se u velikoj mjeri međusobno nadopunjuju rasvjetljavajući problem s različitih aspekata. Razvojem tehnologije potanko se analiziraju pojedini čimbenici koji utječu na patogenezu ateroskleroze i tako raščlanjuju staru postavku iz 1968. godine da je: "Ateroskleroza složen proces koji se može smatrati dinamičkim uzajamnim djelovanjem a) strukturnih i metaboličkih svojstava arterijske stijenke, b) sastojaka krvi i c) hemodinamskih snaga". Nasljedni čimbenici, utjecaj okoline, način prehrane i življenja međusobno se isprepliću i utječu na razvoj ateroskleroze.

Jasno je da veći broj udruženih čimbenika rizika ubrzava razvoj ateroskleroze. Oni najprije izazivaju disfunkciju stanica endotela arterija koje su odgovorne za regulaciju hemodinamike, dilataciju arterija, brojne metaboličke i sintetičke procese u arterijama, te imaju antiupalno i antitrombotičko djelovanje. Stanice endotela se fenotipski razlikuju pa isti provocirajući čimbenici neće u istoj mjeri izazivati aterosklerotske promjene u različitim osoba.

Kroz oštećeni endotel arterija u subendotelni prostor prodiru lipoproteini niske gustoće (LDL) te se potom oksidiraju pod djelovanjem slobodnih kisikovih radikala. Zato postanu prepoznatljivi makrofagima koji prodiru kroz endotel te ih fagocitiraju i na taj

način nastaju pjenaste stanice. Oksidativno promijenjen LDL ima niz aterogenih svojstava. Oksidirani LDL je izrazito kemotaktičan za monocite i limfocite T, ima sposobnost povećanja vazomotornog tonusa arterija, potiče proliferaciju glatkih mišićnih stanica i proizvodnju kolagena u njima te sudjeluje u procesu aktivacije trombocita.

Daljnijim razvojem patološkog procesa pjenaste stanice formiraju masnu prugu, a od nje se može razviti aterom. Aterom se sastoji od uzdignute, fibrolipidne ploče unutar intime krvne žile. Ateromi mogu postupno rasti i suziti lumen arterija, te prodiru u mediju ispod intime. Na takav način otežavaju cirkulaciju i oslabljuju zahvaćene arterije što može izazvati aneurizme. Naposljetku ateromi podliježu daljnjim komplikacijama kao što su kalcifikacija, ulceracija i stvaranje tromba.

Najznačajniji čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze su: dislipoproteinemija, hiperhomocisteinemija, hipertenzija, pretilost, dijabetes i pušenje. Na sve navedene faktore moguće je preventivno djelovati.

Dislipoproteinemije

Nedvojbeno je da je povišena razina serumskih lipida osnovni čimbenik za razvoj ateroskleroze. Osobito su aterogene povišene koncentracije LDL, IDL i lipoproteina (a). Hilomikroni nisu aterogeni. Kolesterol u HDL česticama ne samo što nije aterogen nego djeluje zaštitno protiv razvoja ateroskleroze jer sudjeluje u uklanjanju viška kolesterola iz tijela i isporuci dijela kolesterola direktno u jetru za izlučivanje putem žuči.

Povišene koncentracije lipida u plazmi mogu biti posljedica prekomjerne i neadekvatne prehrane ili poremećaja metabolizma lipida.

Tri čimbenika iz hrane mogu povećati razinu aterogenih frakcija lipoproteina a to su: povećani unos kolesterola, zasićenih masnih kiselina te preveliki unos energetski bogate hrane. Osim što mijenja koncentraciju određenih lipida u plazmi neadekvatna

prehrana može izazvati povećanje krvnog tlaka, pospješiti trombogenezu, rezistentnost prema inzulinu, te nastanak *metaboličkog sindroma* x (hiperinzulinemije, hipertrigliceridemije, pretilost androidnog tipa, hipertenzije, oštećenje tolerancije glukoze i inzulin neovisni dijabetes). Većina navedenih posljedica neprimjerene prehrane su dodatni rizični čimbenici koji pospješuju razvoj ateroskleroze. Zbog povećanog unosa kolesterola i zasićenih masnih kiselina smanjena je aktivnost LDL receptora, te povećana produkcija VLDL čestica. Uzrok smanjenja HDL, koji je ateroprotektivan, može biti inverzan omjer između razine VLDL i HDL ili povećana razgradnja HDL čestica u samom masnom tkivu. Prehrana s mnogo ugljikohidrata stimulira sintezu VLDL u jetri te povećava njihovu koncentraciju u plazmi, a istovremeno snižava koncentraciju HDL.

Poremećaji metabolizma lipida mogu biti primarni i sekundarni. Nasljedne bolesti su uzrok primarnog poremećaja metabolizma lipoproteina. Od nasljednih bolesti poremećaja metabolizma lipoproteina na razvoj ateroskleroze osobito utječu obiteljska hiperkolesterolemija, obiteljski funkcionalni nedostatak apolipoproteina B, obiteljska disbetalipoproteinemija, obiteljska miješana hiperlipidemija i hipoalfalipoproteinemija. S obzirom na učestalost i klinički značaj posebno su važni hiperkolesterolemija i obiteljski funkcionalni nedostatak apolipoproteina B. Trećina bolesnika s ranim infarktom miokarda (prije 50 godina u muškaraca i prije 60 godina u žena) ima hiperlipoproteinemiju, a polovica od njih ima neku prirodenu dislipoproteinemiju.

Obiteljska hiperkolesterolemija je uzrokovana mutacijama gena za stanični receptor za LDL. Mutacije uzrokuju nedovoljnu sintezu receptora ili njihovu poremećenu funkciju zbog čega je umanjen transport LDL-a u stanice i povišena njihova koncentracija u serumu. Klinička slika u homozigota je veoma teška s pojavom ksantoma u prvim godinama života i razvojem ateroskleroze prije desete godine, ali se javlja

veoma rijetko. Obiteljska hiperkolesterolemija je autosomno-dominantna nasljedna bolest pa se očituje i u heterozigota. Incidencija heterozigota je oko 1:500. Koronarna bolest se javlja u mlađoj odrasloj dobi, a do 50. godine u polovine oboljelih muškaraca je potrebno učiniti angioplastiku ili premoštenje koronarnih arterija. Razvoj bolesti traje od rođenja te je nužno prepoznati zahvaćene obitelji radi provođenja preventivnih mjera u djece zbog spriječavanja teških posljedice za život i zdravlje. S obzirom da je incidencija heterozigota u populaciji tako visoka pravilan pristup ovoj bolesti nameće se kao jedan od javnozdravstvenih prioriteta.

Obiteljski funkcionalni nedostatak apolipoproteina B je izazvan mutacijom gena apoB zbog čega se LDL nedostavno veže za receptore. U ovom nasljednom poremećaju metabolizma lipoproteina hiperkolesterolemija je manje izražena nego li u obiteljskoj hiperkolesterolemiji. Koncentracije kolesterola su niže i klinička slika blaža nego li u obiteljskoj hiperkolesterolemiji, ali heterozigoti također mogu imati ranu aterosklerozu. Incidencija heterozigota je također 1:500 što upućuje na potrebu ranog otkrivanja ovog čestog oboljenja u populaciji.

Sekundarni poremećaji metabolizma lipoproteina prate mnoge bolesti. Veoma su česti uz šećernu bolest, nefrotski sindrom, Kawasakijev sindrom, teške infekcije, glikogenoze tip I i III, mukopolisaharidoze, kolestazu i hipotireozu. Karakteristični su za bolest taloženja kolesterolskih estera zbog nedostatka lizosomne kisele lipaze i Fabryjevu bolest. Povišenje LDL-a se opisuje uz bakterijske, parazitarne i virusne infekcije. Hiperimunoglobulinemija je udružena s povišenjem triglicerida u serumu, ali je uočena povezanost povišenog LDL-a u djece oboljele od lupus eritematodesa sa povećanim rizikom razvoja ateroskleroze. Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da stres utječe i na povišenje kolesterola u krvi.

Rano otkrivanje dislipoproteinemija je važno za uspješnu prevenciju razvoja ateroskleroze. Kvalitetno rano otkrivanje djece

s aterogenim dislipoproteinemijama je moguće provođenjem univerzalnog skrininga za ukupni, LDL i HDL kolesterol. Provođenje skrininga samo u obiteljima s pozitivnom anamnezom je nedostavno i u pravilu manje uspješno. Preporuča se skrining provoditi iz pune krvi, prije upisa u osnovnu školu, u dobi od 10 godina te potom eventualno svakih pet godina. Vrijednosti ukupnog kolesterola iznad 5,17 mmol/L i LDL-a iznad 3,4 mmol/L zahtijevaju liječenje.

Liječenje se provodi dijetalnom prehranom u djece starije od dvije godine. Dijetu treba pažljivo planirati da se omogući uredan rast i razvoj djeteta. Udio masnoća u ukupnim kalorijskim potrebama djeteta mora biti između 20% i 30%, a zasićenih masnih kiselina mora biti manje od 10%. Lijekovi se u djece primjenjuju s varijabilnim uspjehom i obično u dobi iznad deset godina. Koriste se ionski izmjenjivači i statini. U homozigota treba provoditi aferezu.

Sekundarne dislipoproteinemije se tretiraju i liječenjem osnovne bolesti. Poremećaji lipoproteina uslijed preobilne i nepravilne prehrane se liječe smanjenim unosom hrane te povećanom fizičkom aktivnosti. Potreban je pravilan odabir ateroprotektivnih namirnica. Povećanje tjelesne aktivnosti i pravilna prehrana se preporučuju u svim dislipoproteinemijama.

Hiperhomocisteinemija.

Homocistein je aminokiselina koja sadrži sumpor, a nastaje metabolizmom metionina. Umjerena i blaga hiperhomocisteinemija je klinički značajna jer izaziva disfunkciju endotela arterija i potiče razvoj ateroskleroze s pojavom ranog infarkta, izaziva osteoporozu, tromboemboliju, a povezuje se i s pojavom šizofrenije te Parkinsonove bolesti. Hiperhomocisteinemiju izazivaju niske vrijednosti folata u serumu, te snižene vrijednosti vitamina B12 uslijed nedovoljne resorpcije unosa istih npr. kod kroničnih upalnih bolesti crijeva, sindroma kratkog crijeva ili zbog neadekvatne prehrane. Polimorfizmi gena za neko-

liko enzima koji sudjeluju u metabolizmu metionina također mogu izazvati povišene vrijednosti homocisteina u serumu. Među njima su češće točkaste mutacije C677T i A1298C na genu za 5,10-metilen-tetrahidrofolatreduktazu (MTHFR). Incidencija za navedene polimorfizme je različita u raznim populacijama te se kreće za C677T od 9% u sjevernoj Indiji do 59% u Mexicu, a za A1298C mutaciju od 17% u Kini do 36% u Europi i Kanadi.

Hiperhomocisteinemija se liječi folnom kiselinom, vitaminima B12 i B6, betainom, djetetom s malo proteina odnosno metionina i drugim mjerama, uvijek ovisno o uzroku kojeg treba odgovarajućim pretragama probati pronaći.

Skrining i sustavna prevencija se ne provode, a s obzirom na učestalost i značaj hiperhomocisteinemije te mogućnost uspješnog liječenja bilo bi potrebno provoditi univerzalni skrining već u dječjoj populaciji.

Hipertenzija

Hipertenzija pridonosi aterogenezi oštećenjem arterija mehaničkim stresom. Povećanje glatkog mišićja arterijske stijenke jedna je od glavnih značajki hipertenzije, a posljedica je hiperplazije ili hipertrofije mišićnih stanica. Rast glatkog mišićja krvnih žila znatnim je dijelom pod nadzorom endotela. Normalni endotel ima inhibicijski učinak na glatko mišićje. Disfunkcionalni endotel doprinosi rastu mišićnih stanica što vodi u suženje arterijskog lumena. Zadebljanje medije povećava udaljenost koju kisik mora difuzijom prijeći do stanica u arterijskoj stijenci. To izaziva pad koncentracije kisika u stijenci, što u stanicama izaziva poremećaj normalnih oksidoreduktivnih odnosa. Izgleda da time izazvane reakcije nepotpune oskidacije dovode do povećanog stvaranja slobodnih radikala koji onda oštećuju sve molekule s kojima dođu u dodir, pa tako i lipide te se stvara oksidirajući LDL koji je bitan za razvoj ateroskleroze. Izgleda da postoji i pozitivna povratna sprega u smislu da povećano stvaranje slobodnih radikala kisika pojačava razvoj

hipertenzije ometajući stvaranje vazodilatorskog NO u endotelu.

Hipertenzija i hiperlipidemija su moćna kombinacija u razvitku aterosklerotičnih ploča. Štoviše, hipertenzija i normalna koncentracija lipida u krvi, kroz dovoljno dugo vrijeme također će prouzročiti lezije. Ateromi imaju sklonost da se razviju na mjestima gdje mlaz krvi kod otvorenog duktusa Botalli udara u stijenku proksimalno od koarktacije i na mjestima vrtložastog gibanja krvi kao oko mjesta odvajanja arterijskih grana. Ateromi također pokazuju sklonost da se razviju duž stražnje stijenke aorte, gdje udari arterijskog pulsa pritišću aortu na skeletni sustav.

Prevencija se sastoji u mjerenju tlaka tijekom sistematskih pregleda u dječjoj dobi, redovitoj tjelesnoj aktivnosti, zdravoj prehrani s malo soli te održavanjem odgovarajuće tjelesne mase. U slučaju perzistiranja klinički značajne hipertenzije potrebna je upotreba antihipertenziva. Za napomenuti je da hidroklorotijazid povišuje koncentraciju homocisteina u serumu, a beta blokatori ga snizuju.

Pretilost.

Pretilost je čimbenik koji uvjetuje mnoge kronične degenerativne bolesti pa i ateroskleroze. Pretilost se prema uzroku dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna pretilost (konstitucionalna, jednostavna, idiopatska) jest ona kojoj je vodeći i uglavnom jedini simptom povećanje masnog tkiva u organizmu. U ovu kategoriju pripada 97% pretilice djece. Sekundarna pretilost je simptom neke druge bolesti, sindroma ili monogenetskog nasljednog poremećaja.

Primarna je pretilost izazvana interakcijom psiholoških, okolinskih, socijalnih i genetskih čimbenika. Unos i potrošnja energije je također pod kontrolom složenih interakcija perifernih signala i neuroendokrine kontrole. Važnu ulogu u tome imaju hormon leptin i inzulin. Hormon leptin se gotovo u potpunosti stvara u masnom tkivu, a djeluje centralno

preko hipotalamusa. Niske koncentracije leptina i inzulina u serumu (za vrijeme gladovanja i gubitka na tjelesnoj masi) povećavaju potrebu za unosom hrane i smanjuju potrošnju energije stimulirajući sintezu neuropeptida Y. Obrnuta je situacija pri debljanju i povećanom uzimanju hrane kada povišene koncentracije leptina i inzulina smanjuju potrebu za unosom hrane i povećavaju potrošnju energije pomoću melanokortina i kortikotropin-rilizing hormona. Broj neuropeptida za koje se zna da su pod djelovanjem leptina i inzulina je sve veći. Mnogi uzroci smrti javljaju se češće i ranije u pretilih, a rizik je proporcionalan stupnju debljine. Čak 53% osoba s povećanom tjelesnom masom ima hipertenziju. U gojaznih ljudi šećerna bolest je do 4 puta češća nego li u drugoj populaciji. Debljina je u pravilu povezana s nedostatnom tjelesnom aktivnošću što je važan čimbenik za razvoj rezistencije na inzulin, šećernu bolest, dislipidemije i hipertenziju. Postoje dokazi da se u mladih gojaznih osoba ateroskleroza znatno brže razvija. Debljina smanjuje sposobnost dilatacije krvnih žila te tako doprinosi razvoju hipertenzije, ateroskleroze i tromboze.

Adipociti koji nastanu u bilo kojoj fazi života mršavljenjem ne nestaju nego smanjuju volumen. Kada se pune mašću mogu povećati volumen i za 60 puta. Nakon što se napune dolazi do njihove proliferacije. Važno je prevencijom gojaznosti spriječiti proliferaciju adipocita debljanjem u ranoj dobi.

Pravilna prehrana i spriječavanje gojaznosti su od izuzetnog značaja za prevenciju ateroskleroze. Navike kulture življenja i prehrane potrebno je razvijati od ranog djetinstva educiranjem roditelja i djece.

Mnoge prehrambene namirnice utječu na koncentraciju LDL čestica koje su atero-gene, a također i na razinu HDL čestica koje djeluju protektivno na razvoj ateroskleroze. Ispitivanja su pokazala da utjecaj pojedinog ulja ili masti na koncentraciju LDL i HDL ovisi o postotku sadržaja pojedinih masnih kiselina. Zasićene masne kiseline (laurinska, miristinska i palmitinska), kao i trans masne kiseline, utječu na povišenje koncentracije kolesterola u

serumu. Smanjuju aktivnost LDL receptora, kojim se snižava koncentracija LDL čestica, te tako usporavaju njihovo odstranjenje. Zasićene masne kiseline snižuju ateroprotektivni HDL.

Jednostruko nezasićene masne kiseline se nalaze u biljnim i životinjskim izvorima masnoća. Imaju protektivni učinak za razvoj koronarne bolesti srca i inzulinske neovisnog dijabetesa. Najznačajniji predstavnik ove skupine je oleinska kiselina. Oleinskom kiselinom su bogata biljna ulja: maslinovo, suncokretovo, sojino i ulje repice. Oleinska kiselina smanjuje koncentraciju kolesterola tako da povećava sintezu LDL receptora. Ne utječe na koncentraciju HDL. Rezultati istraživanja provedenog na gotovo 5000 odraslih stanovnika Italije upućuju na vezu između potrošnje maslinovog ulja, koje je bogat izvor jednostruko nezasićenih masnih kiselina i koncentracije kolesterola u krvi te koncentracije glukoze i sistoličkog krvnog tlaka. Maslinovo ulje sadrži oko 70% oleinske kiseline, a pored toga sadrži fenole i flavonoide koji djeluju kao antioksidansi. Ako u prehrani dio zasićenih masnih kiselina substituiramo jednostruko nezasićenim masnim kiselinama, tada one mogu pridonijeti smanjenju ukupnog i LDL kolesterola u serumu. Jednostruko nezasićene masne kiseline ne snižuju HDL.

Višestruko nezasićene masne kiseline doprinose snižavanju ukupnog i LDL kolesterola. Najpoznatiji su predstavnici ove skupine omega-6 i omega-3 nezasićene masne kiseline. Mogu snižavati HDL osobito ako se upotrebljavaju u količini većoj od 10% ukupnog unosa energije. Od omega-6 nezasićenih masnih kiselina najzastupljenija je linolenska kiselina kojom je bogato ulje suncokreta, soje i kukuruza. Omega-3 nezasićene masne kiseline su eikosapentaenska (EPA) i dokosahesaenska (DHA). Nalaze se u ulju i mesu riba, ljuskara i sisavaca u moru. Izvor EPA i DHA je fitoplankton, osnova u prehranbenom lancu života u moru. Treba biti oprezan, osobito u djece, pri upotrebi suplementa iz ribljih ulja između ostalog i zbog mogućnosti intoksikacije s vitaminima A i D. Bolje je konzumiranje ribe koja sadrži omega-3 neza-

sićene masne kiseline (sitna plava riba, tuna) jednom tjedno.

Uloga antioksidansa u prevenciji razvoja ateroskleroze je u sprječavanju oksidacije LDL čestica što predstavlja osnovu aterosklerotskih zbivanja u stijenci arterije. Vitamini E, C, betakaroten i flavonoidi imaju antioksidantna svojstva koja mogu djelovati antiaterogeno. Osobito je značajno djelovanje vitamina E. Objavljeno je istraživanje iz kojeg je razvidno da upotreba vitamina E i C u djece s hiperlipidemijom usporava razvoj ateroskleroze.

Oštećena sposobnost vazodilatacije uvjetovana disfunkcijom endotela se može ponovno uspostaviti primjenom antioksidansa. Topljiva biljna vlakna iz hrane u tankom crijevu ometaju reapsorpciju žučnih kiselina, pa tako smanjuju koncentraciju serumskih lipoproteina i kolesterola, a pored toga imaju povoljan učinak na sustav zgrušavanja krvi na čemu se temelji njihov antiaterogeni učinak.

Uz pravilni odabir namirnica koji će zadovoljiti rast i razvoj potrebno je unositi preporučene, razumne količine hrane. Na takav način treba postupati već u dojenačkoj dobi. U dojenčadi koja su hranjena majčinim mlijekom manje je prisutna gojaznost nego li u dojenčadi hranjene na bočicu.

Bilo bi potrebno provoditi široku akciju edukacije u društvu, školama i posebno među debelim roditeljima. Uloga predškolskih ustanova u edukaciji roditelja i djece o osnovama pravilne prehrane i načina života je velika. Potrebno je naglašavati važnost umjerenosti u jelu i piću, redovito uzimanje glavnih obroka i međuobroka sa svježim voćem i povrćem.

Poželjno je redovito kontrolirati tjelesnu masu. Edukacija roditelja i promjene navike hranjenja su često praćena poteškoćama i neadekvatnim rezultatima.

Osobito je važno da se u djece razvije navika tjelesne aktivnosti. Pretilost je u djece povezana s vremenom provedenim ispred televizora. Neaktivnost kao zaseban čimbenik rizika po komplikacijama na kardiovaskularni sustav se približava hipertenziji, pušenju i hiperkolesterolemiji. Umjerena tjelovježba povećava energetske potrošnje, povećava količinu HDL, smanjuje vrijednost LDL, snižuje krvni tlak, povećava osjetljivost na inzulin i povoljno djeluje na sustav zgrušavanja.

Pušenje

Pušenje predstavlja važan čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. U Hrvatskoj puši 36% odraslog pučanstva te čak 40% mladih. Udisanjem cigaretnog dima za vrijeme pušenja se u organizam unosi velika količina slobodnih kisikovih radikala. Sagorijevanjem duhana nastaju direktno citotoksični mutageni, kancerogeni, alergeni spojevi, a za razvoj ateroskleroze su od značaja nikotin i ugljični monoksid.

Nikotin podražujući vegetativne ganglije oslobađa kateholamine pa raste srčana frekvencija, udarni i minutni volumen, te arterijski tlak i potrošnja kisika. Povećava razinu kortizola, ACTH, aldosterona i vazopresina te smanjuje produkciju prostaciklina. Povećava preko beta-oksidacije utilizaciju slobodnih masnih kiselina i izaziva hiperglikemiju.

Tablica 1. Namirnice bogate potencijalnim ateroprotektivnim antioksidansima

Vitamin E	biljno ulje soje i suncokreta, pšenica, kikiriki, orah, badem, lješnjak, mahunarke
Vitamin C	svježe voće-osobito agrumi, rajčica, zeleno povrće, krumpir
Beta-karoten	zeleno povrće, mrkva, mlijeko, sir, jaja, jetra
Flavonidi	svježe povrće i voće, čaj, crno vino

Ugljični monoksid preko karboksihemoglobina povećava aterogenezu oštećivanjem endotela arterija, povećanjem serumskih lipida, povećanom agregacijom trombocita i povišenim vazospazmom. Pušenje smanjuje razinu zaštitnog HDL.

Djeca su izložena pasivnom pušenju, ali su i aktivni pušači. Smanjenje izloženosti duhanskom dimu je također jedan od mogućih oblika prevencije razvoja ateroskleroze u dječjoj dobi.

Zaključak.

Kliničke manifestacije ateroskleroze se javljaju u odraslih, kada su mnoge promjene na krvnim žilama ireverzibilne. Da bi prevencija razvoja ateroskleroze bila uspješna potrebno ju je početi provoditi u dječjoj dobi. Uzevši u obzir različite rizične čimbenike za razvoj ateroskleroze možemo zaključiti da se strategija prevencije u osnovi sastoji u borbi protiv prekomjerne tjelesne mase, pušenja, provođenju univerzalnog skrininga za ukupni, LDL i HDL kolesterol, ranom otkrivanju u populaciji česte hiperhomocisteinije, promjenom prehranbenih i životnih navika s posebnim naglaskom na primjerenoj tjelesnoj aktivnosti, te edukaciji liječnika, prosvjetnih djelatnika, roditelja i djece.

Literatura:

1. Angeline T, Jeyaraj N, Tsongalis GJ. *MTHFR Gene polymorphisms, B-vitamins and hyperhomocystinemia in young and middle-aged acute myocardial infarction patients.* *Experimental and Molecular Pathology.* 2007; 82: 227-33.
2. Barić I. *Nasljedne metaboličke bolesti.* U Mardešić D. *Pedijatrija*, Zagreb: Školska knjiga; 2003:129-92.
3. Barton M, Furrer J. *Cardiovascular consequences of the obesity pandemic: need for action.* *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003;12:1-3.
4. Brown AS, Susser ES. *Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:1175-80.

5. Cheung YF, Yung TC, Tam SCF, Ho MHK, Chau AKT. *Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease- Implications for premature atherosclerosis.* *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43:120-4.
6. Čurin K. *Suvremeni život i način prehrane.* U Mirić D, Vlahović D. *Suvremeni život i srce, Split: Hrvatsko kardiološko društvo-ogranak Split, 2001; 389-415.*
7. Donohoue PA. *Obesity.* U *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia; Saunders, 2004: 173-7.
8. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ. et al. *Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia- Endothelial assessment of risk from lipids in youth (EARLY) trial.* *Circulation;* 2003; 108; 1059-63.
9. Faria-Neto JR, Chagas ACP, Bydlowski SP, et al. *Hyperhomocystinemia in patients with coronary artery disease.* *Braz J Med Biol Res.* 2006;39: 455-62.
10. Goligorsky MS. *Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it.* *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F871-F880.
11. Liuba P, Persson J, Luoma J, Ya-Herttuala S, Pesonen E. *Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima media.* *Eur.Heart J.* 2003;24:517-23.
12. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE et al. *Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men.* *Circulation* 2002; 105: 2712-8.
13. Meštrović J, Krželj V, Balarin L, Meštrović M, Škrabić V. *Congenital syphilis associated with hyperlipoproteinemia.* *Pediatric Dermatology* 1997;14:226-8.
14. Mirić D. *Hiperkolesterolemija i način življenja.* U: Mirić D, Vlahović D. *Suvremeni život i srce, Split: Hrvatsko kardiološko društvo-ogranak Split, 2001; 265 - 71.*
15. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. *Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions.* *J. Clin. Invest.* 1997; 100:2680-90.
16. Nestel PJ, Grundy SM. *Nutrition and therapeutics.* *Curr Opin Lipidology* 1990;1:1-4.
17. Posadas-Romero C, Trres-Tamayo M, Zamora-Gonzalez J. et al. *High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric*

patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 160-5.

18. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003;88:748-52.

19. Reiner Ž. Genski poremećaji serumskih lipoproteina. *Paediatr Croat* 2005;49:133-9.

20. Robbins SL. *Patologijske osnove bolesti*, Zagreb:Školska knjiga, 1987.

21. Saarilehto S, Lapinleimu H, Keskinen S, Helenius H, Simell O. Body satisfaction in 8-year-old children after long-term dietary counseling in a prospective randomized atherosclerosis prevention trial. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med.* 2003;157:753-8.

22. Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkila E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infection. *Metabolism* 1988; 37: 859-65.

23. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

24. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transports. U *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia; Saunders, 2004: 445-59.

25. Wissler R, Veselinovich D. Experimental models of human atherosclerosis. *Ann. N.Y.Acad.Sci.* 1968;149:907.

Fabryjeva bolest

Bojan Vujkovic

Oddelek za interno medicinu, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenija

Definicija

Fabryjeva bolest pripada skupini rijetkih nasljednih metaboličkih lizosomskih poremećaja. Uzrokovana je mutacijama na X-kromosomu gena za lizosomski enzim alfa-galaktozidaze A (alfa-Gal A). Zato je smanjena aktivnost tog enzima. Posljedica je progresivno taloženje sfingolipida, a pogotovo globotriaosilceramida (GL-3), u stanicama različitih tkiva. U klasičnom obliku bolesti taloženje je prisutno najviše u žilnom endotelu, stanicama bubrega, srca i u centralnom živčanom sustavu. Posljedica toga su sve više izraženi simptomi bolesti tih organa i posljedično rana smrt bolesnika.

Bolest je panetnička, a incidencija se ocjenjuje na oko 1:120.000 živorođene djece. Posljednjih godina ima sve više podataka da je bolest ipak puno češća. Naime kao i kod ostalih rijetkih nasljednih bolesti i Fabryjeva bolest se često ne prepoznaje, pa tako prosječno treba oko deset godina od početka prvih simptoma do postavljanja dijagnoze.

Fabryjeva bolest prvenstveno pogađa muškarce, kod kojih je obično i aktivnost enzima jako niska ili potpuno odsutna. Bolest je kod žena vrlo heterogena, s vrlo različitom aktivnošću enzima, a razlog je u različitoj inaktivaciji X-kromosoma (lajonizaciji).

Klinička slika

Prvi simptomi bolesti pojavljuju se kod muških bolesnika obično u dobi od oko 6

do 10 godina u obliku jakih, žarećih (neuropatskih) bolova u ekstremitetima. U početku se javljaju kod povišene tjelesne temperature i fizičkog napora, a poslije i spontano u obliku napada koji mogu trajati i po nekoliko dana. Ti bolovi često ne reagiraju na uobičajene analgetike, nego se bolovi smanjuju tek poslije upotrebe karbamazepina. Nekad treba čak upotrijebiti i morfine. Već rano pojavljuju se i smetnje zbog smanjenja znojenja (*hypohydrosis*, *anhidrosis*), čime je još teža regulacija tjelesne temperature. Po koži nastaju tipične promjene (*angiokeratoma corporis*) u ingvinalnom području, oko genitalija, pupka, a rjeđe na drugim mjestima (obrazac "kupaćih gaća"). Postupno dolazi do pojave simptoma od strane drugih organa, koji godinama ne budu prepoznati. Jedan od najčešćih ranih znakova je i pojava postprandijalnih proljeva i bolova u trbuhu, ali na koje se bolesnici brzo naviknu. Patognomonična su замуćenja rožnice (*cornea verticillata*), koja inače ne utječu na oštrinu vida. Poslije 20. godine pojavljuju se prvi znakovi oštećenja bubrega, najprije kao proteinurija, a kasnije dolazi do brzog pogoršanja bubrežne funkcije i do konačnog zatajenja, zbog čega treba započeti liječenje dijalizom. Taloženje sfingolipida prisutno je u svim stanicama srca, pa se tako postupno razvijaju smetnje srčanog ritma, oštećenja valvula i težak oblik hipertrofične kardiomiopatije. Zbog promjena u koronarnim žilama razvije se ishemična bolest srca te dolazi do infarkta miokarda. Nakon 40. godine pojavljuju se simptomi oštećenja centralnog

živčanog sustava. Pogotovo su izražene smetnje ravnoteže, a u nekih bolesnika i oštećenja sluha. Već rano može doći do ishemičnog infarkta ili krvarenja u centralni živčani sustav, koji su obično i uzrok smrti. Prosječno trajanje života muškarca s Fabryjevom bolešću je oko 50 godina.

Za žene se dugo smatralo da su samo prenosioci mutiranog gena. Danas se one također smatraju bolesnicima, jer većina ima neke simptome bolesti. Oni se obično pojavljuju 10 do 20 godina kasnije nego u muškaraca. Klinička slika u žena je vrlo različita, od klasične (kao kod muškaraca) teške bolesti koja se razvije već rano, pa do gotovo asimptomatskih oblika u visokoj starosti. Obično postoji korelacija između kliničke slike i aktivnosti enzima.

Dijagnoza

Samo na temelju kliničke slike bolest se vrlo rijetko prepoznaje. Ako bolesnik ima kožne promjene, one mogu pomoći da se pomisli na tu bolest. Još više iskustva je potrebno da se prepoznaju patognomonične promjene na rožnici. Najčešće se bolest otkrije nakon biopsije kože ili bubrega. Intracelularno, u različitim stanicama, a pogotovo endotelnim stanicama žila, vidljive su karakteristične inkluzije. Dijagnozu treba potvrditi mjerenjem aktivnosti enzima alfa-galaktozidaze A (alfa-Gal A) ili genskom analizom s identifikacijom mutacije gena. Dok je kod muškaraca obično jako snižena aktivnost enzima alfa-Gal A koju mjerimo u plazmi, kulturi fibroblasta ili perifernim leukocitima, žene često imaju čak normalnu aktivnost alfa-Gal A, pa se dijagnoza može potvrditi tek genskom analizom.

Liječenje

Godinama je liječenje bilo samo simptomatsko. Bolesnici su zbog bolova primali velike doze analgetika, a često su pred kraj života podvrgavani srčanim operacijama i liječili su se dijalizom (ili transplantacijom bubrega). Usprkos tome kvaliteta njihovog

života bila je loša i umirali su rano.

Posljednjih godina imamo mogućnost nadomjesnog liječenja rekombinantnim enzimom. Enzim se daje u sporij intravenskoj infuziji svaka dva tjedna. Taj način liječenja se pokazao kao efikasan, pogotovo ako se liječenjem počelo rano. Nuspojave su vrlo česte, pogotovo na početku liječenja, ali su uglavnom blage. Glavni problem tog načina liječenja je još uvijek visoka cijena. Zato se pokušava napraviti jasne smjernice za liječenje (koga liječiti i kada početi). Kako se radi o bolesti koja zahvaća više organskih sistema, potreban je multidisciplinarni pristup. Zbog toga se u svijetu organiziraju specijalizirani centri za liječenje rijetkih bolesti, pa tako i Fabryjeve bolesti, da bi se osigurao visok stručni nivo liječenja koji bi opravdao visoku cijenu liječenja.

Literatura

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. *Ceramidetrihexosidase deficiency*. *N Engl J Med* 1967; 276:1163.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. *Prevalence of lysosomal storage disorders*. *JAMA* 1999; 281:249-54.
3. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males*. *J Med Genet*. 2001;38:750-60.
4. Macdermot KD, Holmes A, Miners AH. *Anderson-Fabry disease: clinical manifestation and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females*. *J Med Genet* 2001; 38:769-75.
5. Kampmann C, Baechner F, Ries M, Beck M. *Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease*. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2):S134-8.
6. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. *Natural history of Fabry disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutation on clinical course*. *Medicine* 2002; 81:122-38.
7. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. *Patients with Fabry disease on dialysis in the United States and Europe*. *Kidney Int* 2002; 61:249-55.
8. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ. *Fabry's disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis,*

management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338-46.

9. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144:S20-6.

10. Meschia JF, Brott TG, Brown RD Jr. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:122-32.

11. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8:539-48.

12. Lidove O, Joly D, Barbey F, et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract*. 2007;61:293-302.

13. Hollak CE, Vedder AC, Linthorst GE, Aerts JM. Novel therapeutic targets for the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 ;11:821-33.

Hiperhomocisteinemija - lječivi činitelj rizika za bolest krvnih žila?

Ivo Barić

*Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb*

Metabolizam homocisteina

Homocistein je neesencijalna aminokiselina, koja nastaje kroz tri reakcije iz esencijalne aminokiseline metionina. Kad govorimo o homocisteinu uglavnom mislimo na ukupni homocistein (tHcy, prema engl. *total homocysteine*) koji je uglavnom predmet mjerenja (najčešće u plazmi ili serumu), interpretacija i istraživanja. Od njega je oko 1% slobodnog homocisteina, 70-ak posto vezano za albumine, a ostatak je u obliku disulfida, vezan uglavnom za cistein ili s još jednom molekulom homocisteina, tvoreći homocistin. Homocistein nestaje ili remetilacijom, ponovo u metionin, ili transsulfuracijom u cistationin, pa cistein, sve do anorganskog sulfata. Manji dio, u normalnim okolnostima računa se oko 1%, izlučuje se urinom. Tri enzima neposredno sudjeluju u pretvorbi homocisteina- cistationin beta-sintetaza (CBS) u procesu transsulfuracije, te metionin sintetaza (MS) i betain-homocistein metiltransferaza u procesu remetilacije. Zato njihova aktivnost najznačajnije djeluje na koncentraciju homocisteina. I drugi enzimi, u metaboličkim putovima blizu navedenima, mogu, ali ipak u manjoj mjeri, djelovati na homocisteinemiju (slika 1). Osim enzima, važan učinak na nju imaju i neki vitamini- vitamin B6 kao kofaktor CBS, vitamin B12 kao kofaktor MS, i folna kiselina kao supstrat u reakciji posredovanoj MS. Normalna koncentracija homocisteina u plazmi odraslih donekle ovisi o metodi, a može se prihvatiti da je 5,4 do 13,9 $\mu\text{mol/L}$. Koncentracija homocisteina raste

s dobi pa je u djece niža. Kao gornja granica normalnog se u manje djece uzimaju koncentracije od 8,3 do 10,7 $\mu\text{mol/L}$.

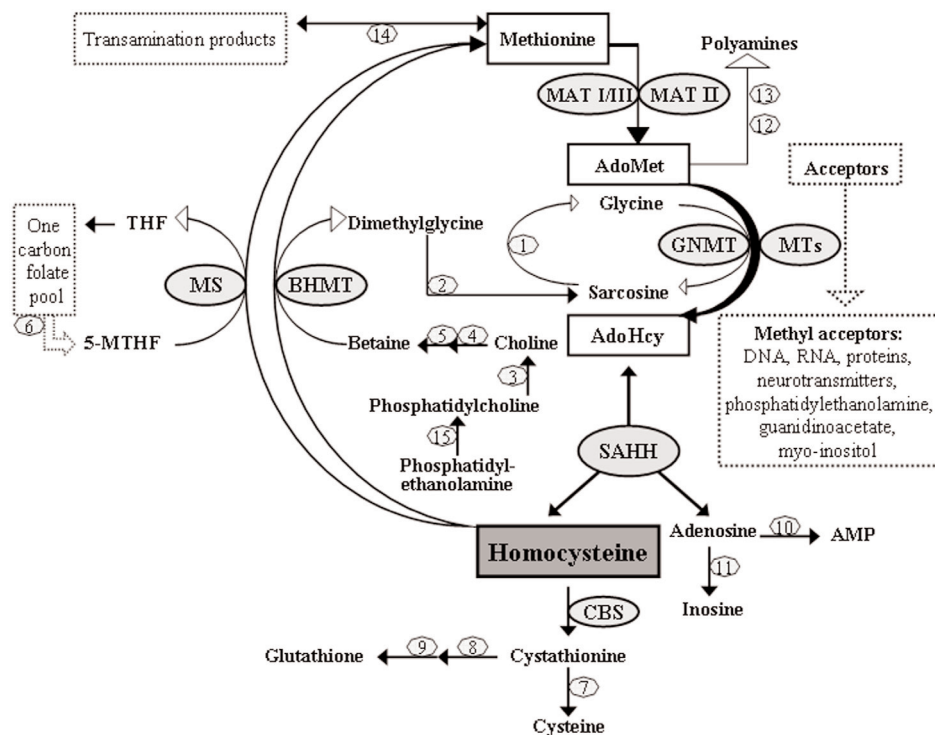
Štetnost homocisteina za krvne žile

Štetnost hiperhomocisteinemije za krvne žile uočena je ubrzo nakon što je 1964. godine Harvey Mudd opisao prirođeni manjak CBS, kao uzrok izrazite hiperhomocisteinemije i homocistinurije. Oko 50% bolesnika s tom bolešću do 30. godine doživi neki kardiovaskularni, uglavnom tromboembolički incident uz preranu aterosklerozu. Oko 25% ih od toga i umre, a opisana vaskularna patologija je uključivala proliferaciju glatkog mišićja, progresivnu arterijsku stenozu i hemostatske promjene. Nedugo nakon tih izvještaja objavljeni su i drugi koji su pokazali da se rane promjene na krvnim žilama, s odgovarajućim kliničkim posljedicama nalaze i u drugih nasljednih poremećaja udruženih s povišenom koncentracijom homocisteina, npr. poremećajima metabolizma vitamina B12, manjku metilentetrahidrofolat reduktaze i manjku MS. Od tada, a posebno zadnjih desetak godina svjedoci smo sve više izvještaja koji i blažu hiperhomocisteinemiju zbog različitih polimorfizama gena koji kodiraju spomenute enzime, nutritivnih i drugih faktora povezuju s preranom bolešću krvnih žila. Na temelju toga je stvoren zaključak da je povišena koncentracija homocisteina u plazmi neovisni čimbenik rizika za bolest krvnih žila.

Mehanizmi na koji način homocistein

djeluje štetno nepotpuno su razjašnjeni. Predložene su brojne hipoteze, od kojih se neke oslanjaju na direktno toksično djelovanje homocisteina, a neke na značajno ili čak prevladavajuće djelovanje sekundarnih metaboličkih poremećaja. Među prvim se spominju direktno citotoksično djelovanje homocisteina na vaskularni endotel, uzrokovanje disfunkcije vaskularnog endotela, smanj-

eno otpuštanje dušičnog oksida, produkciju štetnih kisikovih radikala u endotelnim stanicama krvnih žila oksigenacijom homocisteina, pojačano vezanje lipoproteina za imobilizirani fibrin i fibrinogen u prisustvu povećane količine homocisteina, stimulaciju oksidacije LDL-lipoproteina, pojačanu aktivaciju trombocita i na različite načine pojačanu koagulabilnost. Među sekundarnim poremećajima



Slika 1. Metabolizam metionina i homocisteina. AdoMet, *S* adenozilmetionin; AdoHcy, *S* adenozilhomocistein; THF, tetrahidrofolat; 5 MTHF, 5-metiltetrahidrofolat; AMP, adenzin monofosfat; MAT, metionin adenziltransferaza (E.C.2.5.1.6); GNMT, glicin N metiltransferaza (E.C.2.1.1.20); MTs, različite metiltransferaze ovisne o AdoMet; SAHH, AdoHcy hidrolaza (E.C.3.3.1.1); CBS, cistationin beta-sintetaza (E.C.4.2.1.22); MS, metionin sintetaza (5-MTHF-homocistein metiltransferaza) (E.C.2.1.1.13); BHMT, betain-homocistein metiltransferaza (E.C.2.1.1.5). Brojevi označavaju sljedeće: 1, sarkozin dehidrogenaza (E.C.1.5.99.1); 2, N,N dimetilglicin dehidrogenaza (E.C.1.5.99.2); 3, fosfolipaza D (E.C.3.1.4.4); 4, kolin dehidrogenaza (E.C.1.1.99.1); 5, betain aldehyd dehidrogenaza (E.C.1.2.1.8); 6, metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) (E.C.1.5.1.20); 7, gama-cistationaza (E.C.4.4.1.1); 8, glutamat-cistein ligaza (E.C.6.3.2.2); 9, glutation sintetaza (E.C.6.3.2.3); 10, adenzin kinaza (E.C.2.7.1.20); 11, adenzin deaminaza (E.C.3.5.4.4); 12, AdoMet dekarboksilaza (E.C.4.1.1.50); 13, spermidin (spermin) sintetaza (E.C.2.5.1.16 & E.C.2.5.1.22); 14, put transaminacije metionina; 15, fosfatidiletanolamin metiltransferaza (PEMT) (E.C.2.1.1.17).

povezanim s hiperhomocisteinemijom koji doprinose trombozama i embolijama, vrijedi istaknuti činjenicu da je hiperhomocisteinemija povezana s povećanom koncentracijom S-adenozilhomocisteina, snažnog inhibitora brojnih metiltransferaza. Inhibicija jedne od njih, katehol-O-metiltransferaze dovodi do povećane tkivne i krvne koncentracije kateholamina s prekomjernom stimulacijom kardiovaskularnog sustava i kroničnog oštećenja izazvanog velikim količinama oksidativnih produkata (kateholkinoni i oksiradikali). Nije razjašnjeno može li i uolikoj mjeri inhibicija nekih drugih metiltransferaza biti po krvne žile značajna štetna posljedica hiperhomocisteinemije. Vjerojatno je da hiperhomocisteinemija ne djeluje na jednaki način štetno u svim stanjima kod kojih se nalazi. O tom govori podatak da smanjenje homocisteinemije značajno smanjuje rizik za kliničke posljedice zahvaćenosti krvnih žila u bolesnika s manjkom CBS, ali ne smanjuje, prema rezultatima novih studija rizik ponavljanja infarkta u bolesnika s povišenim homocisteinom kojeg se snižavalo vitaminima B12, B6 i folnom kiselinom.

Uzroci hiperhomocisteinemije i postupak njihovog otkrivanja

Uzroci hiperhomocisteinemije su mnogobrojni. Nerijetko se u jednog bolesnika nađe više uzroka. Za neka stanja koja se povezuju s hiperhomocisteinemijom ne zna se točno uzrok. Svi uzroci ne dovode do jednako visoke hiperhomocisteinemije. Dok su npr. neke životne navike i bolesti povezane s blagom hiperhomocisteinemijom izraženom često tek u postotku povišenja od normalnog (i to ne u svih bolesnika), pojedini nasljedni enzimski nedostaci uzrokuju mnogostruko povećanje koncentracije homocisteina. Tablica 1 pokazuje moguće uzroke hiperhomocisteinemije. Za neka od stanja nije jasno u kojoj mjeri su sama uzrok hiperhomocisteinemija, a u kojoj u kombinaciji s drugim bolestima ili uzrocima hiperhomocisteinemije, npr. kronične crijevne bolesti i sulfasalazin, ili sistemski lupus i bubrežno zatajenje, itd. Kad se

ustanovi da neka osoba ima hiperhomocisteinemiju, najprije treba anamnezom i pažljivim pregledom ustanoviti radi li se o nekoj bolesti ili okolnosti iz tablice 1. Dok je prilično lako ustanoviti da netko ima npr. bubrežnu ili jetrenu insuficijenciju, neke prirodene poremećaje nije tako jednostavno otkriti. Na njih sumnju pobuđuju mentalni i neurološki problemi, posebno u dječjoj dobi. Na manjak CBS asociraju posebno visoka miopija, marfanoidna građa tijela i luksacija leće. Nedostatak i poremećaji metabolizma vitamina B12 povezani su često s makrocitnom anemijom. Homocistein treba izmjeriti u svake osobe koja ima bolest krvnih žila, bez obzira kako se ona očituje (infarktom miokarda, cerebrovaskularnim inzultom, trombozom, embolijom ili drugačije). Laboratorijske pretrage koje svakako treba napraviti u bolesnika s nejasnom hiperhomocisteinemijom su mjerenje metionina u krvi (često nizak kod manjka vitamina i nasljednih poremećaja remetilačke, a visok u manjku CBS), mjerenje metilmalonske kiseline u urinu (analiza organskih kiselina), mjerenje veličine eritrocita, folne kiseline i vitamina B12 u plazmi. Ovisno o navedenom iz anamneze, kliničke slike i spomenutih laboratorijskih pretraga dolaze u obzir i druge pretrage, sve do mjerenja aktivnosti pojedinih enzima i genskih analiza u specijaliziranim laboratorijima.

Kako liječiti hiperhomocisteinemiju

Hiperhomocisteinemiju treba liječiti ovisno o uzroku, vrlo uporno i svim sredstvima u slučaju vrlo izrazitih hiperhomocisteinemija kod nasljednih enzimskih poremećaja (npr. manjka CBS gdje je homocistein često viši od 200 $\mu\text{mol/L}$) kod kojih je rizik tromboemboličkih incidenata vrlo visok, a mnogo umjerenije pri diskretnim odstupanjima od normalnog koji se nalaze npr. kao popratna pojava loših životnih navika ili nekih bolesti. U potonjim slučajevima obično je važnije liječenje usmjeriti na ispravljanje tih navika i liječenje bolesti koje sekundarno blago povišuju homocistein. Osim takvog liječenja na raspolaganju nam stoje još i sljedeće mjere za

snižavanje hiperhomocisteinemije- pri manjku kobalamina i folne kiseline, te enzimskih poremećaja koji su ovisni o njima, treba te vitamine davati, i to u katkad u visokim dozama koje ovise o vrsti bolesti i odgovoru na terapiju. Remetilacija homocisteina u metionin može se postići i betainom, npr. u nekih bolesnika s manjkom CBS. Skoro polovica tih bolesnika dobro reagira na visoke doze piridoksina. U onih u kojih te mjere ne pomažu ograničava se

unos proteina, a time i metionina. Taj ograničeni unos koji put se treba nadomjestiti dodatnim davanjem drugih aminokiselina, kako ne bi nastao njihov manjak. Takve bolesnike treba brižljivo nadzirati. Važno je naglasiti da snižavanje homocisteina u nekim stanjima, npr. pri manjku CBS značajno reducira i rizik tromboembolija, ali da to nije slučaj u svih bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, kao što to pokazuju neka nedavno

Tablica 1. Mogući uzroci hiperhomocisteinemije

Nasljedni enzimski poremećaji	
Manjak cistationin beta-sintetaze	
Manjak metilentetrahidrofolat reduktaze	
Manjak metionin sinteze	
Manjak reduktaze metionin sinteze	
Poremećaji metabolizma kobalamina (CblD, CblD, CblE, CblF, CblG)	
Nasljedni poremećaji apsorpcije i transporta vitamina B ₁₂	
Manjak vitamina	
Manjak folne kiseline	
Manjak vitamina B ₁₂	
Manjak vitamina B ₆	
Bolesti	
Gastrointestinalne bolesti s malapsorpcijom	
Jetrena insuficijencija	
Bubrežna insuficijencija	
Hipotireoza	
Metabolički sindrom	
Giht	
Neke autoimune bolesti (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematodes, psorijaza)	
Lijekovi	
Dušični oksid	
Metotreksat	
Sulfasalazin	
L-dopa	
Neki antikonvulzivi (posebno fenitoin)	
Oralni kontraceptivi	
Hipolipemici (nijacin, fenofibrat, bezafibrat)	
Trimetoprim	
Eritropoetin	
Hidroklortijazid	
Životne navike	
Loša prehrana (npr. nedovoljno vitamina, veganska prehrana)	
Pušenje	
Alkoholizam	
Prekomjerna konzumacija kofeina	
Nedovoljno kretanje	

završena istraživanja. Zato svaki pokušaj snižavanja homocisteina ne treba nazvati liječenjem ili prevencijom, već svakom bolesniku treba pristupiti individualno uzimajući u obzir uzrok i izraženost hiperhomocisteinemije, kao i sve druge čimbenike koji određuju njegovo stanje i budućnost.

Zaključak

Hiperhomocisteinemija je čimbenik rizika za brojna stanja, među ostalim i za ranu bolest krvnih žila. Važno ju je prepoznati jer se brojnim mjerama može liječiti. Uzroci su brojni pa dijagnostički postupak u njezinu razjašnjavanju treba voditi racionalno, ako je potrebno, a možda i po mogućnosti u suradnji sa specijaliziranim centrima. Za hiperhomocisteinemijom treba tragati u svih osoba za koje se zna da imaju simptome, bolesti ili navike koji se s njom povezuju, ili uzimaju lijekove koji povišuju homocistein. O pokušajima snižavanja hiperhomocisteinemije treba odlučiti vrlo pažljivo uzimajući u obzir uzrok hiperhomocisteinemije, koncentraciju homocisteina i sve druge okolnosti u svakog bolesnika individualno. Pri tom je preporučljivo konzultirati se sa specijaliziranim centrima.

Literatura

1. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. U: Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (ur.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001, str. 2007-56.
2. Loscalzo J. Homocysteine trials- Clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006;354:1629-32.
3. Zhu BT. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis. *Histol Histopathol* 2002;17:1283-91.
4. Fowler B. Homocysteine: Overview of biochemistry, molecular biology, and role in diseases processes. *Semin Vascular Med* 2005;5:77-86.
5. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine and the vitamins. Springer, Pariz, 2002.
6. Carmel R, Jacobsen DW (ur.). *Homocysteine in health and disease*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
7. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
8. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
9. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, i sur. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, an death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
10. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88.
11. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (Hope) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.

Odrasli bolesnik sa zapuštenom klasičnom homocistinurijom

Diana Muačević-Katanec,¹ Ksenija Fumić,² Ivan Pećin,¹ Tihomir Kekez,³ Ivo Barić,⁴
Željko Krznarić,⁵ Marijan Merkler,¹ Željko Reiner¹

¹Zavod za bolesti metabolizma Interne klinike, ²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
³Zavod za abdominalnu i endokrinološku kirurgiju, ⁴Zavod za genetiku i metabolizam Klinike
za pedijatriju i ⁵Zavod za gastroenterologiju Interne klinike Kliničkog bolničkog centra Zagreb
i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Uvod

Klasična homocistinurija je aminoacidopatija prvi puta opisana u ljudi 1962. godine. Homocistinurija nastaje kao posljedica nemogućnosti razgradnje i nakupljanja aminokiseline homocisteina u cirkulaciji. Do povećane koncentracije homocisteina u plazmi/serumu i urinu mogu dovesti različiti nasljedni metabolički poremećaji na razini enzima i kofaktora uključenih u ciklus metionina (remetilacije ili transsulfuracije), kao i razna stečena stanja (vidi tekst o hiperhomocisteinemiji u drugom dijelu ovog priručnika).

Od nasljednih metaboličkih poremećaja koji dovode do homocist(e)inemije i homocistinurije najučestalija je autosomno recesivna bolest klasična homocistinurija (McKusick 236200) uzrokovana nedostatkom enzima cistationin beta-sintaze (CBS; EC 4.2.1.22). Njena prosječna učestalost u populaciji procjenjuje se na oko 1:344 000 živorođene djece. U nekim područjima učestalost je znatno veća (Republika Irska 1: 65 000, Italija 1:50 000, Katar 1:3 000), dok je primjerice u Japanu klasična homocistinurija izrazito rijetka bolest (1: 900 000).

Klinička slika klasične homocistinurije je raznolika. Obično je već do desete godine života vidljiva subluksacija leće. Osim toga može biti prisutna visoka miopija, marfanoidna građa tijela te razni neurološki i mentalni pro-

blemi. Od ostalih kliničkih simptoma koji se opisuju u bolesnika u kasnijoj životnoj dobi najčešći su: duboka venska tromboza, osteoporoza, kardiovaskularna bolest, psihomotorna retardacija, glaukom, katarakta, skolioza, genua valga, epilepsija, distonija, makrocitna anemija. Sporadično su opisani: tanka kosa, ingvinalne hernije, miopatija, hiperinzulinemija, spontani pneumotoraks, pankreatitis i pseudociste.

Enzim CBS katalizira kondenzaciju homocisteina i serina u cistationin (slika 1). Nedostatak enzimske aktivnosti dovodi do poremećaja transsulfuracije i do nakupljanja homocisteina, kao i nedostatka produkta inhibirane reakcije (cistationina i cisteina). U oko 50% opisanih bolesnika nalazi se određena preostala katalitička aktivnost enzima (do 2% od normale). Ti bolesnici pripadaju onima koji uglavnom dobro reagiraju na terapiju pirodksinom, vitaminom B6 koji je kofaktor enzima CBS i u njih je moguće potaknuti aktivnost preostalog enzima uzimanjem farmakoloških doza vitamina B6.

Homocistinurija se može otkriti već na temelju novorođenačkog skrininga u zemljama koje imaju tako organiziran program tražanja (otkriva se povišeni metionin) ili nakon postavljene kliničke sumnje pravilno odabranim metaboličkim laboratorijskim pretragama. Ukoliko je postavljena klinička sumnja, u laboratoriju već i rezultat jednostavnog testa na

najčešće točkaste mutacije (I278T i G307S) mogle bi biti značajne i za prognozu tijekom bolesti. Mutacija I278T obično se nalazi u bolesnika koji odgovaraju na terapiju vitaminom B6 i imaju blaži klinički tijek, dok se mutacija G307S nalazi u bolesnika u kojih ne dolazi do sniženja homocisteina nakon terapije vitaminom B6 i ujedno obično imaju težu kliničku sliku. No, dosadašnji radovi su pokazali da se na osnovu genotipa ne može sa sigurnošću predvidjeti tijek bolesti (fenotip).

The diagram illustrates the metabolic pathways of methionine and homocysteine. At the top left, a box labeled 'Proteini u hrani' (Food proteins) points to a box labeled 'Metionin' (Methionine). From 'Metionin', an arrow points down to a box labeled 'AdoMet' (S-adenosylmethionine). This step is associated with an oval labeled 'MAT III' and another oval labeled 'MAT II'. To the right of this pathway is the text 'ciklus metionina' (methionine cycle). From 'AdoMet', an arrow points down to a box labeled 'AdoHcy' (S-adenosylhomocysteine). From 'AdoHcy', an arrow points down to a box labeled 'Homocistein'. This step is associated with an oval labeled 'SAHH'. From 'Homocistein', an arrow points down to a box labeled 'cistionin' (homocystine). This step is associated with a star-shaped label 'CBS' and an arrow labeled 'B6'. From 'cistionin', an arrow points down to a box labeled 'cistein' (cysteine). This step is also associated with an arrow labeled 'B6'. From 'cistein', an arrow points left to a box labeled 'Glutation' (glutathione). To the left of the 'Homocistein' box, an arrow labeled 'serin' (serine) points to the 'cistionin' box. Below the 'Homocistein' box, an arrow points right to a box labeled 'Adenozin' (adenosine). The text 'Transsulfuracija' (transsulfuration) is located at the bottom right. On the left side, a box labeled 'BHMT' (betaine homocysteine methyltransferase) is connected to 'Metionin' and 'Homocistein' by a thick curved arrow. From 'BHMT', an arrow points up to a box labeled 'Dimetilglicin' (dimethylglycine). From 'BHMT', an arrow points down to a box labeled 'Betain' (betaine), which is connected to 'Kolin' (choline) by an arrow. Above 'BHMT' is an oval labeled 'MS' (methylcobalamin) with 'B12' below it. To the left of 'BHMT' is an oval labeled 'MTHFR' (methylene tetrahydrofolate reductase) with '5,10-MTHF' above it and '5-MTHF' below it. An arrow points from 'MTHFR' to '5-MTHF'. Above 'MTHFR' is an oval labeled 'THF' (tetrahydrofolate) with an arrow pointing to 'MTHFR'. The text 'Remetilacija' (remethylation) is located at the top left.

betaina, folne kiseline i kobalamina da se potakne remetilacija homocisteina u metionin. Bolest je važno na vrijeme prepoznati kako bi se pokušalo odgoditi ili spriječiti razvoj ireverzibilnih promjena.

Prikaz bolesnika

Bolesnik u dobi od 47. godina primljen je u Hitnoj službi Interne klinike zbog bolova u abdomenu te duboke venske tromboze desne noge. Od desete godine života boluje od bronhalne astme, a prije pet godina je imao trombozu površinskih vena. Obiteljska anamneza bila je pozitivna na karcinom debelog crijeva (majka) te koronarnu bolest i plućnu emboliju (otac). Bolovi u abdomenu, po tipu kolika počeli su dan prije prijema iza ručka. Bolesnik ih je opisao kao oštre, koji ne popuštaju. Isprva su bili locirani periumbilikalno, a kasnije su se proširili na cijeli trbuh. Povratio je u 5-6 navrata. Kod dolaska su bile prisutne trofičke promjene donjih ekstremiteta obostrano jače desno uz varikozitete obostrano. Desna noga bila je značajno voluminoznija u odnosu na lijevu, uz prisutne periferne pulzacije obostrano. Nalaz je upućivao na duboku vensku trombozu desne noge. Pri primitku u laboratorijskim nalazima uočava se anemija i povišene vrijednosti biljega upale (eritrociti 3,48, Fe 4,00, MCV 92,80, leukociti 11,70 i CRP 135,90).

Dopler vena desne noge pokazao je znakove duboke venske tromboze od razine početnog dijela femoralne vene; dijelom je bila zahvaćena i vena profunda femoris. U cijelosti je bila proširena te trombotskim masama ispunjena i vena safena parva; nalaz je upućivao na tromboflebitis.

Na nativnoj snimci abdomena učinjenoj kod dolaska stojeći nisu nađeni znakova pneumoperitoneuma. Zbog sumnje na upalnu bolest crijeva napravljena je detaljna obrada probavnog trakta.

Ezofagogastroduodenoskopija, Rtg gastroduodenuma, UZV gornjeg abdomena i bubrega te biopsija sluznice tankog crijeva (materijal uzet u proksimalnom dijelu jejunuma) pokazali su uredan nalaz. Nativnom rektosigmoidoskopiji

jom nisu nađeni vidljivi znakovi upalne bolesti crijeva. Nalaz MSCT-a upućivao je na infiltrativni proces mezenterija tankoga crijeva, najvjerojatnije upalne etiologije (IBD?). Bolesnik je liječen antibioticima sukladno antibiogramu, inhibitorima sekrecije vodikove pumpe, analgeticima te niskomolekularnim heparinom. Na primjenjenu terapiju došlo je do vrlo dobrog kliničkog poboljšanja uz djelomičnu rekanalizaciju tromba. Nakon učinjenih pretraga još uvijek je bila otvorena dilema radi li se o neoplazmi tankog crijeva ili upalnom zbivanju koje bi se moglo uklopiti u Crohnovu bolest jejunuma, te je dogovorena eksplorativna laparotomija. Međutim, prije dogovorenog termina, a dva tjedna po otpustu, bolesnik se javio u hitnu kiruršku ambulantu zbog jakih grčevitih i muklih bolova u trbuhu koji traju 24 sata. Povraćao je u nekoliko navrata. Stolica je bila oskudna, normalne konzistencije. Nije bio febrilan. Kod mokrenja je primjećena tamnija boja urina. Bolesnik je bio lošeg općeg stanja, ječao je od bolova, hladno oznojen, hipotenzivan RR 70/50, tahikardan, srčane frekvencije 100/min, blijede kože i sluznica. Prilikom palpacije napinjao je trbuh, koji je bio difuzno bolan na duboku palpaciju. Lijeva bubrežna loža bila je bolna na sukusiju. Bili su prisutni edemi gležnjeva, više desne noge na kojoj je imao trombozu. Pulzacije femoralnih arterija bile su uredne. Kod dolaska u hitnu kiruršku ambulantu osim normocitne anemije i povišene vrijednosti CRP-a (137,00) nije bilo odstupanja u rutinskim biokemijskim nalazima. Kako Rtg i UZV abdomena nisu dali nikakvih novih informacija o prirodi bolesti, kod bolesnika se pristupilo dijagnostičkoj laparoskopiji. Nađen je gnojni peritonitis uz fibrinske naslage po tankom crijevu, pa je napravljena medijalna laparotomija. Nađena je perforacija jejunuma na oko 60 cm distalno od Treitzovog ligamenta. Perforacija je zauzimala 2/3 lumena crijeva, te je bila ograničena kolo-
nom i omentumom. Napravljena je resekcija oko 40 cm tankog crijeva i latero-lateralna anastomoza. Patohistološki se radilo o nespecifičnom akutnom jejunitisu nepoznate etiologije te bi eventualno nakon isključenja pojedinih

mikrobioloških uzročnika, u obzir došla i Crohnova bolest. S obzirom na duboku vensku trombozu, uz rutinske laboratorijske pretrage izmjerena je i koncentracija ukupnog homocisteina u serumu, koja je bila značajno povišena (tablica 1). Naknadno se anamnestički doznalo da mu je u dobi od 6 godina postavljena dijagnoza homocistinurije, te da nakon toga nikada nije bio na kontroli niti uzimao ikakvu terapiju. Od češćih laboratorijskih čimbenika trombofilije isključena je mutacija R506Q gena faktora V Leiden i mutacija C677T gena za metilente-trahidrofolat-reduktazu (MTHFR).

Bolesnik je premješten u Zavod za bolesti metabolizma gdje je daljnjom laboratorijskom metaboličkom obradom poduprta sumnja na nedostatak cistationin beta-sintaze (tablica 1), te se dalje planira analiza odgovarajućeg gena. Bolesniku je u liječenje uključena antikoagulantna terapija (varfarin) kao nastavak liječenja niskomolekularnim heparinom, folna kiselina 2x1 tableta a 500 mg i vitamin B6 2x1 ampula a 250 mg kroz 5 dana, a za nastavak liječenja kod kuće vitamin B6 3x2 tableta a 25 mg. Zbog ranije sumnje na upalnu bolest crijeva učinjena je kontrolna gastroenterološka obrada (nalazi). Unatoč stanju nakon duboke venske tromboze bolesnik je napravio ergometriju i u 10-oj minuti postigao maksimalno očekivano opterećenje. Nakon opterećenja (258 W) nalaz je bio uredan bez sumnje na postojanje koronarne patologije. Nalaz obojene Dopler-sonografije karotidnih i femoralnih arterija bio je bez odstupanja na dob. Pregledom oftalmologa nađene su obostrano subluksirane leće. Neurološki status uredan.

Rasprava

Homocistinurija je rijedak multisistemski nasljedni metabolički poremećaj. Povišena koncentracija homocisteina u našeg bolesnika ustanovljena je kao nalaz u sklopu obrade duboke venske tromboze. Anamnestički podatak da je u bolesnika prikazanog u tekstu sumnja na dijagnozu homocistinurije postavljena u dobi od 6 godina

dobiven je naknadno, tek nakon operativnog zahvata, od oca bolesnika. Klinička sumnja postavljena je od strane pedijatra na osnovu nalaza subluksacija leća na oba oka i miopije, te marfanoidne građe. Nisu nam poznati podaci o laboratorijskoj obradi u to doba (cijanid-nitroprusidni test?). Od tada bolesnik nije bio na kontroli kod liječnika, niti je trošio bilo kakvu relevantnu terapiju. Od kliničkih znakova manifestacije bolesti osim ranije spomenutih (marfanoidna građa i subluksacija leća na oba oka) nađena je duboka venska tromboza. Prema opisu bolesnika klinički znakovi duboke venske tromboze bili su prisutni oko 7 godina pred prijem, ali bolesnik niti radi toga nije bio upućen angiologu niti vaskularnom kirurgu. Liječenjem folnom kiselinom (Folacin 2x1 tableta a 5 mg) i vitaminom B6, u dozi od 500 mg i.v., a potom u tabletama u dozi od 150 mg/dan, te B12 (500 µg/ jednom u tri tjedna), postignuto je djelomično sniženje koncentracije ukupnog homocisteina (tablica 1). Nalaz homocisteina 8 tjedana od početka liječenja upućuje da naš bolesnik djelomično odgovara na terapiju vitaminom B6 (tablica 1). Doza folne kiseline smanjena je na 5 mg prema nalazu koncentracije folne kiseline u serumu. Antikoagulantnom terapijom koju je bolesnik dobivao tijekom bolničkog liječenja postignuto je zadovoljavajuće protrombinsko vrijeme i PV-INR, no nije došlo do potpune rekanalizacije vene, već je nalaz samo djelomično u poboljšanju. Neke studije pokazale su da povišena razina homocisteina u plazmi utječe na fibrinsku strukturu i stabilnost tromba. U zečeva s homocisteinemijom građa tromba sastojala se od vrlo tankih, usko priljubljenih niti. Također se pokazalo da je fibrinoliza pod utjecajem fibrinolitičkih lijekova usporena u usporedbi s osobama koje imaju normalne vrijednosti homocisteina, vj. upravo iz razloga značajno sporijeg prodiranja ovih agensa u ovako strukturirani tromb. Preoperativnom, a također ni postoperativnom obradom gastrotrakta nismo uspjeli ustanoviti uzrok perforacije tankog crijeva koja se dogodila u našeg bolesnika. Nije nađeno znakova upale ili mikrotromboze. Isključeno je prisustvo

Crohnove bolesti. Sve navedeno upućuje da se nije radilo o jatrogenoj ozljedi tankog crijeva, jer su tegobe bolesnika počele gotovo mjesec dana prije biopsije tankog crijeva te dva mjeseca prije učinjene eksplorativne laparoskopije. Smatramo da se u našeg bolesnika radilo o spontanoj perforaciji tankog crijeva, koja do sada u medicinskoj literaturi nije opisana u sklopu homocistinurije. U našeg bolesnika nije nađeno nikakvih naznaka koronarne bolesti, kao niti promjena na drugim velikim arterijama. Homocistein može biti uključen u ciklus biosinteze proteina zbog svoje strukturalne sličnosti metioninu. Međutim aktivacijom metionil-tRNA sintetaze sprječava se ugradnja

homocisteina u proteine, pa nastaje homocistein tionolakton (HTL) za koji se smatra da ima vrlo toksično djelovanje na stanice endotela pospješujući, uz druge čimbenike, ubrzani razvoj ateroskleroze. HTL dovodi do apoptoze endotelnih stanica kroz utjecaj na porast koncentracije unutarstaničnog vodikovog peroksida. Stupanj sinteze HTL-a ovisan je o omjeru homocisteina i metionina (Hyc/Met ratio). Postoje podaci da genotip paraoksonaze (PON1), odgovorne za antioksidativno djelovanje HDL kolesterola, utječe na stupanj aktivnosti homocistein tiolaktonaze (HT-aze) enzima odgovornog za razgradnju homocistein tionolaktone. Visoka aktivnost HT-aze vezana

Tablica 1. Laboratorijski nalazi u bolesnika s nedostatkom CBS, prije i nakon 8-tjedne terapije vitaminom B6 i folnom kiselinom. X= analiza u tijeku.

	referentni raspon	Bolesnik prije uvođenja terapije	Bolesnik 8 tjedana nakon uvođenja vitamina B ₆ i folne kiseline
HOMOCISTEIN (tHcy) plazma	< 15 ($\mu\text{mol/L}$)	231	164
METIONIN plazma	15 – 37 ($\mu\text{mol/L}$)	259	68
HOMOCISTIN plazma	0 ($\mu\text{mol/L}$)	80	14
CISTIN plazma	24-54 ($\mu\text{mol/L}$)	11	46
CISTATIONIN plazma	0-3 ($\mu\text{mol/L}$)	0	0
FOLNA KISELINA serum	7-39,7 (nmol/L)	11,4	>45,4
B₁₂ serum	145-637 (pmol/L)	77	197
S-ADENOZILHOMOCISTEIN puna krv	26-119 (nmol/L)	554	x
HOMOCISTIN urin	0-5 (mmol/mol kreatinina)	51	7
METILMALONSKA KISELINA urin	0-2 (mmol/mol kreatinina)	0	0

je uz L55 i R192 alele, dok je naš bolesnik imao genotip PON1 55MM; 192 QQ. Točan mehanizam kojim povišena razina homocisteina pospješuje razvoj ateroskleroze do danas nije poznat, ali se pretpostavlja da je stupanj endotelne disfunkcije nastao kod homocisteinemije i homocistinurije identičan onom kod hiperkolesterolemije i arterijske hipertenzije, odnosno da dolazi do stanja pojačanog oksidativnog stresa. Može se pretpostaviti da su vrlo niska razina LDL kolesterola, uz zadovoljavajuću koncentraciju angioprotektivne HDL frakcije, izostanak arterijske hipertenzije, oštećene tolerancije glukoze i pretilosti, unatoč povišenom homocisteinu kao zasebnom rizikom čimbeniku, barem djelomična zaštita od razvoja ubrzane ateroskleroze. S obzirom da smo na osnovu laboratorijskih podataka dobivenih 8 tj. po početku liječenja piridoksinom (vitamin B6) zaključili da se u bolesnika postiže samo djelomični terapijski odgovor predviđeno je započeti dodatno liječenje betainom. Bolesniku je preporučeno značajno pokušati smanjiti unos metionina hranom (namirnice životinjskog porijekla, poglavito crveno meso), dok se s obzirom na porast cistina u serumu nije uočilo potrebe za supstitucijom.

Literatura

1. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. U: Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (ur.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001, str. 1289-1310.
2. Orendać M, Zeman J, Stabler SP, Allen RH, Kraus JP, Bodamer O, Stockler-Ipsiroglu S, Kvasnička J, Kožich V. Homocystinuria due to cystathionine γ -synthase deficiency: Novel biochemical findings and treatment efficacy. *J Inher Metab Dis* 2003;26:761-773.
3. Undas A, Brozek J, Jankowski M, Siudak Z, Szczeklik A, Jakubowski H. Plasma Homocysteine Affects Fibrin Clot permeability and Resistance to Lysis in Human Subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular Biology*, 2006;26:1397.
4. Perla-Kajan J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanism of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids* (2007) 32: 561-572.
5. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in homocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metab* 2005;6:27-36.
6. Lovčić V, Kes P, Reiner Ž. Obilježja hiperhomocisteinemije u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom. *Acta Med Croatica* 2006;60:21-26.
7. Lovčić, Kes P, Reiner Ž, Kušec V. Liječenje hiperhomocisteinemije u dijaliziranih bolesnika: folna kiselina ili visokoprotlačna membrana? *Acta Med Croatica* 2006;60:201-208.
8. Kimchi NA, Broide E, Shapiro M, Scapa E. Non-traumatic perforation of the small intestine. Report of 13 cases and review of the literature. *Hepatogastroenterology*. 2002; 46:1017-22.
9. Barić I, Barišić N, Blau N, Mardešić D. Homocistinurija: prikaz bolesnika uz osvrt na hiperhomocisteinemiju kao faktor rizika za ranu pojavu bolesti krvnih žila. *Liječ Vjesn* 1994;116:188-91

Hiperkoagulabilnost - racionalni dijagnostički i terapijski pristup

Ernest Bilić

*Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Šalata 4, 10000 Zagreb*

DEFINICIJA

Hiperkoagulabilnost je stanje preko-mjerne sklonosti zgrušavanju krvi. Za razliku od odraslih djeca su dodatno fiziološki "zaštićena" od hiperkoagulabilnosti jer im je smanjena mogućnost nakupljanja trombina, povišena aktivnost alfa-2-makroglobulina koji ima antitrombotički učinak, te kvalitetniji endotel krvnih žila.

VENSKE TROMBOEMBOLIJE

Učestalost

Prema dostupnim podacima iz literature godišnja incidencija venskih tromboembolija (VTE) je 0,7-1,4 slučaja na 100 000 djece. Kod hospitalizirane djece učestalost je veća, 53 na 100 000 hospitalizirane djece godišnje, ili čak 240 slučajeva VTE na 100 000 primitaka u jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi. VTE se najčešće javlja u novorođenčadi i u adolescenata (posebice traumatoloških i hematoonkoloških bolesnika). Za Hrvatsku nemamo podataka o učestalosti venskih tromboembolija (VTE) kod djece.

Rizični čimbenici

Stечeni

Idiopatska VTE je vrlo rijetka u djece. Pojedinačno najvažniji rizični čimbenik je prisustvo središnjeg venskog katetera (SVK).

SVK je prisutan u preko 90% VTE u novorođenčadi i u preko 50% VTE u starije djece. Vjerojatnost za VTE je znakovito veća ukoliko je SVK postavljen u femoralnu ili potključnu venu, dok je učestalost VTE niža ukoliko je SVK postavljen u jugularnu venu.

Drugi stečeni rizični čimbenici su: perinatalna asfiksija, infekcija (npr. vodene kozice), hiperviskozni sindrom novorođenčadi, prirođena srčana bolest (ugrađeni umjetni materijali kod zahvata), hipovolemija, nefrotski sindrom, malignitet, trauma, kirurški zahvat, terapija estrogenima i antifosfolipidni sindrom. Među malignim bolestima akutna limfoblastična leukemija je najčešća kod koje se u dječjoj dobi javlja VTE i učestalost je oko 3,2%. Kod odraslih osoba oboljelih od malignih bolesti, incidencija VTE je najveća kod adenokarcinoma.

Prirođeni

Najčešći prirođeni protrombotički čimbenik je mutacija gena za faktor V Leiden (R506Q), koja se javlja ovisno o populaciji u 0 do 5% pripadnika (češće kod bijele rase). Osobe s područja Sredozemlja imaju češće mutaciju gena za protrombin (G20210A), u 4-5% stanovništva. Deficit antitrombina III se javlja u oko 1-3% populacije, a hiperhomocinemija, deficit proteina C i proteina S javljaju se još rjeđe. Izgleda da u pedijatrijskoj dobi povišene vrijednosti čimbenika zgrušavanja VII, VIII, IX i XI imaju znatno manji utjecaj na nastanak VTE nego kod odraslih.

Ishod venskih tromboembolija u djece

VTE je neposredan uzrok smrti u oko 1-2% djece koja su oboljela od tromboembolije, ali je VTE vrlo čest nalaz na obdukcijama djece koja su umrla zbog gore navedenih stečenih bolesti. Nakon tri godine praćenja VTE recidivira u 9% djece, a najviše kod bolesnika s prisutnim lupus antikoagulansom te istodobno i nekim od prirodnih rizičnih čimbenika. Posttrombotički sindrom je pojava boli, otoka, te hiperpigmentacije kože u području zahvaćenom VTE, a koji se javlja u trećine djece koja su imala VTE. Intenzitet simptoma VTE je ipak značajno manji nego kod odraslih.

Dijagnostički postupak

Klinička slika VTE ovisi o mjestu gdje se nalazi tromb. Budući se kod djece tromboza najčešće javlja zbog postavljenih središnjih venskih katetera, lokalizacija tromboze je uglavnom u gornjem dijelu tijela. Najčešći simptomi su otok, bol i promjena boje kože u zahvaćenom dijelu, najčešće na ekstremitetima. U slučaju tromboze gornje šuplje vene može se javiti hilotoraks, hiloperikard i "sindrom gornje šuplje vene" koji se manifestira ortopnejom, glavoboljom, znojenjem lica i vrtoglavicom, što se pojačava nakon Valsalvina pokusa. VTE donje šuplje vene može se manifestirati bolovima u trbuhu ili ingvinumu, s ili bez otoka nogu, dok se VTE vena nogu manifestira jakom boli zahvaćene noge, uz otok i promjenu boje kože u modroljubičastu. Ukoliko je kod djeteta već odranije razvijena kolateralna cirkulacija otok može izostati, pa se javlja samo jaka bol noge. U novorođenčadi izolirana trombocitopenija može biti jedini znak VTE, zbog potrošnje trombocita. Homozigoti za nedostatak proteina C i proteina S u neonatalnom razdoblju mogu imati purpuru fulminans, koja ponekad izaziva i opsežne promjene s nekrozom i bulama po koži.

Nakon anamneze i kliničkog pregleda, *ultrazvučna dijagnostika (Doppler)* je prva u

algoritmu dijagnostičkih pretraga. Mjerenjem protoka kroz vene može se u velikom broju slučajeva postaviti i definitivna dijagnoza. Ponekad kod sumnje na VTE vena u abdomenu, zbog objektivnih razloga (npr. sadržaj crijeva i sl.), treba dijagnozu potvrditi *CT-om, s ili bez kontrasta*. Ukoliko je dijete alergično na kontrast ili ako je postavljena sumnja na VTE u intrakranijskoj venskoj cirkulaciji, *magnetska rezonanca* je pretraga izbora. Magnetska rezonanca, po potrebi s kontrastom, može biti i vrlo korisna u nekim dvojbama slučajevima VTE gornje šuplje vene ili proksimalnog dijela potključne vene. *Ventilacijska i perfuzijska scintigrafija pluća* se rade u slučaju sumnje na pulmonalnu emboliju. *Ultrazvukom srca* se mogu prikazati trombotske promjene u srcu ili u gornjoj šupljoj veni. VTE mogu biti asimptomatske i onda je dosta teško pravodobno postaviti dijagnozu. Kod odraslih bolesnika *flebografija* se češće radi, a kod djece samo u nejasnim situacijama.

Od *koagulacijskih pretraga*, povišenje vrijednosti D-dimera je značajno pri postavljanju dijagnoze. Uz D-dimere svakako treba od koagulacijskih testova učiniti aktivirano tromboplastinsko vrijeme (APTV), protrombinsko vrijeme (PV), te fibrinogen u serumu. Perzistencija povišenih vrijednosti D-dimera, uz povišene upalne biljege (C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita) češće se javlja kod bolesnika koji su skloni recidivirajućim VTE i/ili razvitku posttrombotičkog sindroma.

Terapijski postupak

Izbor prikladne terapije za dijete oboljelo od venske tromboze ovisi i o različitim čimbenicima rizika. Najbolju prognozu imaju djeca kod koje je došlo do djelomičnog suženja vena, te s jasnim prolaznim uzrokom embolije (trauma, inflamacija, hormonska terapija i sl.). Prognoza za tu djecu je tim bolja ukoliko u roku od 6 tjedana tromb posve nestane. Lošiju prognozu imaju djeca s nasljednim sklonosti-ma trombozi, prisutnim antifosfolipidnim protutijelima, zahvaćenom šupljom venom, te s

potpunom okluzijom vene. Ukoliko je uz navedeno prisutna i visoka vrijednost D-dimera ($> 5,0$ mg/L), te povišena vrijednost F VIII zgrušavanja krvi ($>150\%$), onda u takvih bolesnika postoji visoki rizik za loš ishod u akutnom tijeku bolesti, te za kasnije komplikacije.

Heparin

Intravensko davanje nefrakcioniranog ("običnog") heparina je poprilično sigurno kod djece ukoliko ga daje za to uvježbano osoblje. Radi se o lijeku s kratkim poluživotom u plazmi (25 minuta kod novorođenčadi, a u starijih od godinu dana oko 60 minuta). Zbog navedenog, ukoliko i dođe do neželjenog krvarenja, kontinuirana infuzija se prekida i uskoro se učinak heparina značajno smanjuje. Ukoliko dođe do po život opasnog krvarenja, kao antidot se može dati *protamin sulfat* (treba ga davati intravenski, vrlo sporo, uz kontrolu APTV 15-ak minuta nakon dovršetka davanja).

Vrlo je bitno naglasiti da je vrijednost APTV u novorođenčadi i mlađoj dojenačkoj dobi produljena u odnosu na stariju djecu, pa je praćenje povišenih vrijednosti APTV kao znaka prikladne doze i učinkovitosti heparina otežano ukoliko je prije početka liječenja vrijednost APTV bila značajnije ($>25\%$) produljena. Ukoliko je APTV prije početka terapije unutar fizioloških granica, onda je praćenje APTV opravdano. Učinkovitost heparina je najveća kada je APTV produljeno 1,5-3 puta u odnosu na normalne vrijednosti. APTV se mjeri prvi put 4 sata nakon doze zasićenja. Međutim, ako je APTV i prije početka terapije produljeno, tada bi za učinkovitost terapije bilo bolje pratiti "anti Xa faktora zgrušavanja". Heparin je terapijski učinkovit ukoliko je "anti Xa" od 0,35-1,0 U/mL.

Ne smijemo zaboraviti da je za djelotvornost heparina potrebna uredna fiziološka koncentracija antitrombina III, koji je ionako snižen u novorođenčadi, te posebice u prematurusa, teže bolesne novorođenčadi, djece s nefrotskim sindromom, s učestalim proljevastim stolicama, te kod terapije l-

asparaginazom. Antitrombin III bi se trebao supstituirati onoj djeci kojoj nedostaje, jer je bez toga učinak heparina manji. Ukoliko nemamo mogućnosti davati pripravak antitrombina III, može se dati i svježe smrznuta plazma.

Početna doza heparina koja se daje u bolusu je 50-75 I.J. kroz 10 minuta. Nakon toga se kontinuirano daje dojenčadi 28 I.J./kgTT/h, a djeci starijoj od godinu dana 20 I.J./kgTT/h. Daljnja dozaža ovisi o vrijednostima APTV ili "anti Xa" aktivnosti. Heparin se najčešće daje 5-14 dana, ovisno o kliničkoj slici.

Niskomolekularni heparin (LMWH)

Niskomolekularni heparin (LMWH) se za razliku od nefrakcioniranog daje subkutano, znatno rjeđe izaziva trombocitopeniju i osteoporozu, a zbog duljeg poluvremena djelovanja, nadziranje liječenja je jednostavnije. On je i značajno skuplji od običnog heparina, te se predstavnici farmaceutske industrije neobično žučljivo zalažu za njegovu širu uporabu. Kod djece još uvijek nema dostatno uvjerljivih rezultata, potkrijepljenih značajnim ispitivanim uzorkom, da bismo bezrezervno mogli preporučiti uporabu LMWH i dati mu prednost pred nefrakcioniranim heparinom. U procjeni njegove učinkovitosti koristimo se praćenjem aktivnosti "anti Xa faktora zgrušavanja", pa je LMWH terapijski učinkovit ukoliko je aktivnost "anti Xa" od 0,35-1,0 U/mL. APTV nam je ovdje beskorisno, jer LMWH ne izaziva bitnije produljenje APTV.

Kod djece najviše iskustva ima sa *enoxaparinom*. Doza zasićenja tog LMWH je 1,5 mg/kg/po dozi svakih 12 sati za dojenčad mlađu od 2 mjeseca. Za sve iza te dobi doza zasićenja je 1 mg/kg po dozi svakih 12 sati. Nakon 4 do 6 sati od davanja se mjeri aktivnost "anti Xa" i ukoliko je ona od 0,35 do 1,0 U/mL, nastavlja se davanje lijeka svakih 12 sati u istoj dozi. Treba napomenuti da se doza LMWH izostavlja 24 sata prije invazivnih zahvata (lumbalna punkcija, insercija i.v. katetera i sl.). Profilaktička doza je 0,5 mg/kg/TT svakih 12

sati. LMWH se najčešće daje tijekom 7-14 dana, a profilaktički može i više mjeseci. U rijetkim slučajevima predoziranja, kada prekid davanja nije učinkovit, kao antidot se može dati *protamin sulfat*.

Oralni antikoagulansi

Obično već prvi ili drugi dan terapije heparinom uvodi se i oralni antikoagulans, najčešće varfarin. Izuzetak su opsežne duboke venske tromboze, kada se varfarin uvodi tek nakon 5 dana terapije heparinom. To se radi postupno, a varfarin blokira sustav koagulacije kompetitivno inhibirajući vitamin K, koji je neophodan za sintezu čimbenika koagulacije II, VII, IX i X. Obično se započinje dozom od 0,2 mg/kg (jednokratno peroralno, obično navečer), osim u slučajevima kada je INR ("international normalized ratio"; omjer između prosječne vrijednosti protrombinskog vremena laboratorija i protrombinskog vremena bolesnika) iznad 1,3. U tom slučaju se započinje sa dozom od 0,1 mg/kg. Heparin se daje najmanje 5 dana (ovisno o indikacijama i uspjehu terapije), a za prekid davanja heparina osnovni uvjet je da INR bude barem 2 dana uzastopno iznad 2,0. Jednom postignutu zadovoljavajuću vrijednost INR (u većini slučajeva je to 2-3) kontroliramo jednom tjedno, a zatim i rjeđe. U rijetkim slučajevima, kada je ugrađena umjetna srčana valvula, ili se radi o primjerice teškom kongenitalnom nedostatku proteina C ili S, željena vrijednost INR je 2,5-4,0.

Dojenčad na majčinu mlijeku su vrlo osjetljiva na antikoagulanse, zbog male količine vitamina K kojeg imaju. Dodatna neoprilika je i prehrana bogata vitaminom K (enteralna ili parenteralna), tada je potrebna veća doza varfarina. Zbog navedenog doziranje varfarina kod dojenčadi je dosta otežano, pa se taj lijek često izbjegava u dojenačkom razdoblju, posebice ukoliko je heparinom postignut uspjeh liječenja i nestanak tromba, te otklonjen primarni uzrok nastanka tromboze (SVK, sepsa,...). Ukoliko je uspjeh terapije nezadovoljavajući, može se profilaktički davati LMWH ili pak pokušati varfarinom, ali uz

učestalo praćenje INR.

Antidot varfarina je vitamin K. Varfarin se izostavlja 72 sata prije operativnog zahvata, a može se nastaviti s terapijom već drugi postoperativni dan, ukoliko nije bilo krvarenja. Duljina trajanja liječenja varfarinom kod nekomplikiranih tromboza je 3 do 6 mjeseci, a kod autoimunskih bolesti, te težih prirodnih nedostataka inhibitora koagulacije terapija se može davati i puno dulje ili trajno.

Pacijentima sa osobitom sklonošću trombozama se u slučaju traume, postavljanja SVK, duljeg putovanja i sl. može dati profilaktički LMWH. Ukoliko se radi o ženskom spolu, treba im naglasiti moguću opasnost prilikom uzimanje estrogenske terapije. Svi oni koji su bilo kada imali VTE, trebaju uvijek biti dobro hidrirani, što je posebice važno tijekom febrilnih epizoda, te tijekom toplih godišnjih razdoblja.

ARTERIJSKE TROMBOZE

Arterijske tromboze u djece se rjeđe javljaju nego venske. Najčešće nastaju kao posljedica oštećenja endotela krvnih žila. U dječjoj dobi to se događa tijekom mehaničkog oštećenja, sepsi (djelovanjem bakterijskih endotoksina), taloženja imunokompleksa, te zbog aterosklerotskih promjena. Nakon oštećenja endotela dolazi do sljepljivanja trombocita, te oslobađanja proupalnih medijatora i u konačnici do stvaranja tromba. Za razliku od venskih tromboza u djece, utjecaj različitih nasljednih čimbenika na nastanak arterijskih tromboza je znatno manje jasan. Hiperhomocistinemija, povišene vrijednosti fibrinogena i C reaktivnog proteina su najznačajniji prirodni čimbenici za nastanak arterijske tromboze u djece.

Arterijska tromboza u djece se najčešće pojavljuje nakon različitih medicinskih zahvata, primjerice kateterizacije srca, srčanih operacija, kateterizacije umbilikalne arterije, te nakon transplantacije bubrega (tromboza renalne arterije) ili jetre (tromboza hepatalne arterije). Klinička slika ovisi o lokalizaciji trombozom zahvaćene arterije, a

manifestira se naglo nastalom boli, promjenom boje kože, izostankom pulzacija u distalnom dijelu, otrnutošću, te hladnijom kožom u opskrbnom dijelu te arterije ili oštećenjem funkcije organa koji ta arterija opskrbljuje.

Konzervativna terapija arterijskih tromboza provodi se pomoću aktivatora plazminogena (streptokinaza, urokinaza, rekombinantni tkivni aktivator plazminogena) koji dovode do nastanka plazmina. Navedenim enzimskim učinkom dolazi do trombolize. Za uspješnost navedene terapije preduvjet su svježi ugrušci (najviše 3-4 dana od nastanka). Osim navedenog daju se i antikoagulacijski lijekovi (heparin i LMWH). Ukoliko ne uspije konzervativna terapija ugrađuju se stentovi ili se kirurškim zahvatom pokušava odstraniti tromb ili premostiti mjesto nastanka tromboze.

ZAKLJUČAK

Tromboza je u djece znatno rjeđa pojava nego kod odraslih, ali prilikom i najmanje sumnje na trombozu u djeteta treba osim detaljnog kliničkog pregleda učiniti barem ultrazvučnu pretragu i D-dimere. Kada se dijagnosticira tromboza, najbolje je konzultirati centre s iskustvom u liječenju takvih pacijenata, jer pravodobno započeto liječenje s prikladnom dozom lijeka vrlo brzo dovodi do poboljšanja, a time i boljeg konačnog ishoda liječenja.

Literatura

1. Parasuranab S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006;113: 12-16.
2. Manco-Johnson Marilyn J. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107: 21-29.
3. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-57.
4. van Ommen CH, Heijboer H, Baler HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J.Pediatr* 2001; 139: 676-81.
5. McLesn TW, Fisher CJ, Snively BM, Chauvenet AR. Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement. *J Clin Oncol* 2005;23: 3024-29.
6. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Haematol Oncol* 2001; 23: 159-64.
7. Journeycake JM, Buchanan GR. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Haematol* 2003;10: 369-74.
8. Donnelly KM. Venous thromboembolic disease in the pediatric intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 213-17.
9. Jilma B, Kamath S, Lip GYP. Antithrombotic therapy in special circumstances- In children, thrombophilia and miscellaneous conditions. *BMJ* 2003;326:93-96.
10. Goldenberg NA. Long-term outcomes of venous thrombosis in children. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 370-76.
11. Feinbloom D, Bauer K A. Assesment of haemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25: 2043-53.
12. Lanzkowsky P. Thrombotic disorders In Lanzkowsky P, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4 rd ed.Oxford, Elsevier Academic press, 2005; 328-362.

Tromboliza - indikacije i suvremene metode

Milivoj Novak, Miran Cvitković, Slobodan Galić

*Jedinica za intenzivno liječenje djece
Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje
Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb*

Uvod

Tromboza je važan dio normalnog hemostatskog odgovora koji ograničava krvarenja iz mikroskopske ili makroskopske ozljede krvne žile. Fiziološki je tromboza uravnotežena s intrinzičkim antitrombotičkim svojstvima i fiziološkom trombolizom. Pod normalnim uvjetima tromb je ograničen na samo mjesto ozljede i ne opstruira tijek krvi, osim ako je lumen žile već ograničen (kao npr. u aterosklerozi). U patološkim uvjetima tromb propagira u inače normalnu žilu te ometa ili potpuno onemogućuje normalnu hemodinamsku funkciju. Najčešći posljedični klinički sindromi su u odraslih akutni infarkt miokarda, duboka venska tromboza, plućna embolija, akutni cerebralni ishemijski inzult, akutna periferna arterijska okluzija, te začepljenje centralnih katetera.

Tromboembolijska (TE) bolest je u djece relativno rijetka, posebice s motrišta opće pedijatrije. S druge strane, u tercijarnim pedijatrijskim ustanovama o njoj se sve više vodi računa, sve se češće dijagnosticira, a sukladno tome i liječi. Najčešće je riječ o s kate-terima povezanim arterijskim i venskim TE.

Zbog relativno malog broja bolesnika većina se dostupnih informacija bazira na prikazima slučajeva, te na ekstrapolaciji podataka s odraslih bolesnika.

Patofiziologija tromboze

I hemostaza i tromboza, ovise o koag

ulacijskoj kaskadi, integritetu stijenke krvne žile, te o funkciji trombocita. Nekoliko je staničnih faktora odgovorno za formiranje tromba. U trenutku vaskularnog inzulta, odvija se momentalni stanični odgovor. Trombociti migriraju k području ozljede i otpuštaju nekoliko staničnih faktora i medijatora koji pak pomažu formiranje tromba. Za vrijeme formiranja tromba trombociti aktiviraju cirkulirajući protrombin. U navedenom procesu odvijaju se i drugi značajni procesi poput konverzije fibrinogena u fibrin koji čini fibrinski matriks. Za to se vrijeme trombociti nakupljaju i sljepljuju. Plazminogen vezan na fibrin će trombolitički lijekovi konvertirati u plazmin, što je korak u trombolizi koji je ovisan o vremenu. Proces trombolize učinkovit je u svježe nastalim trombima. U onima starijim, polimerizacija fibrina je ekstenzivnija, što ih čini rezistentnima na trombolizu. Stoga je trenutak započinjanja trombolitičkog liječenja vrlo značajan. Patološka tromboza može nastati u bilo kojoj krvnoj žili u tijelu čovjeka, a predisponirajući čimbenici su ateroskleroza, poremetnje tijeka krvi, metaboličke poremetnje (šećerna bolest, hiperlipidemije...), hiperkoagulabilna stanja, pušenje i trauma.

U odraslih trombolitički lijekovi imaju široku primjenu u liječenju miokardnog infarkta i cerebralnog inzulta. U velikim je studijama dokazana njihova učinkovitost u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije.

Venski i arterijski tromboembolijski incidenti sve se češće dijagnosticiraju u djece. Kao i u odraslih, uzrokom su dugotrajnog mor-

biditeta, s mogućnošću oštećenja rasta i razvoja, a i sa značajnim potencijalom povećavanja mortaliteta.

Obzirom na nepostojanje kvalitetnih kliničkih studija o uporabi trombolize u djece, uglavnom se preporučene pedijatrijske doze baziraju na ekstrapolaciji rezultata iz studija na odraslim bolesnicima.

S druge strane, fibrinolitički sustav u djece je jedinstven i dinamičan, što zasigurno utječe na klinički odgovor na trombolitičko liječenje. Dodatno, patofiziološki su mehanizmi tromboze različiti od onih u odraslih.

Trombolitički lijekovi

Trombolitički lijekovi su serumske proteaze, aktivatori plazminogena čija se aktivnost zasniva na katalizaciji konverzije endogenog plazminogena u prirodnu fibrinolitičku tvar plazmin. On aktivno otapa niti fibri- na koje se nalaze unutar tromba.

Danas dostupni lijekovi su: streptokinaza (sama i pročišćeni pripravak - *anisoylated purified streptokinase activator complex* - APSAC), urokinaza (i prourokinaza), te tkivni aktivator plazminogena (reteplaza, alteplaza, tenekteplaza). Posljednjih godina svjedočimo terapijskom pomaku, od u početku jedine terapijske mogućnosti - streptokinaze (SK), preko urokinaze (UK), do lijeka koji se danas najviše preporuča za uporabu u djece, tkivni aktivator plazminogena (t-PA), premda se u recentnoj literaturi opet sve više govori o streptokinazi.

Streptokinaza

SK je jednolančani polipeptid kojeg proizvodi beta-hemolitički streptokok grupe C. Ona reagira s cirkulirajućim plazminogenom, što konvertira plazminogen u plazmin formiranjem kompleksa SK-plazmin. On u usporedbi sa slobodnim plazminom ima pojačanu katalitičku aktivnost. Njime posredovana degradacija tromba vodi k stimulaciji lokalno vezanih kompleksa SK-plazmin i SK-plazminogen, što za posljedicu ima ubrzanu aktivaciju plazminogena i otapanje tromba.

Poluživot streptokinaze je nešto manji od 30 minuta, a pridruženi litički učinak traje do 3 sata.

Osim krvarenja, SK ima i druge nuspojave; njeno bakterijsko podrijetlo može dovesti do razvoja i humoralnog i celularnog imunosnog odgovora, što joj može značajno smanjiti aktivnost. Jednako su tako moguće i alergijske reakcije uključujući hipotenziju, bronhospazam, urtikariju itd.

Urokinaza

UK je proteaza izolirana iz ljudskog urina i fetalnih stanica bubrega u inaktivnom, jednolančanom prekursorskom obliku. On se u plazmi konvertira u aktivni dvolančani oblik reakcijom hidrolize uz pomoć plazmina i kalikreina. Aktivni oblik UK pojačava produkciju plazmina aktivacijom plazminogena, što pak pojačava daljnju konverziju inaktivnog u aktivni oblik UK. Na površini stanice njena je aktivnost posredovana vezivanjem na specifične UK receptore plazminogena. Rezultat je aktivacija plazminogena i povratna aktivacija konverzije inaktivnog u aktivni oblik UK. Farmakokinetika joj je još brža nego SK.

U SAD-u više nije dostupna UK humanog podrijetla, već se na tržištu nalazi rekombinantni proizvod.

Tkivni aktivator plazminogena

t-PA je proteaza koju proizvode endotelne stanice. Jednolančani t-PA se hidrolizom s pomoću plazmina, kalikreina i aktiviranog faktora X konvertira u dvolančani. Katalitička aktivnost i jednog i drugog oblika nekoliko je puta veća u nazočnosti fibrina. t-PA vezan na fibrin povećava afinitet t-PA za plazminogen, što značajno povećava katalitičku učinkovitost aktivacije plazminogena.

Fibrinolitički sustav u djece

Fibrinolitički sustav u djece je određen dobi, s nekoliko značajnih razlika u odnosu na onaj u odraslih, što pak značajno utječe na

odgovor na fibrinolitičku terapiju.

Do djetetove dobi od oko 6 mjeseci, koncentracije plazminogena i alfa 2 antiplazmina (alfa-2-AP) u plazmi iznose oko 50-80% vrijednosti u odraslih. Koncentracija t-PA je smanjena, a alfa-2-AP povećana tijekom cjelokupne dječje dobi. Brzina stvaranja plazmina kao i sveukupna fibrinolitička aktivnost također je smanjena u usporedbi s odraslima. Izoforme plazmina budu manje inhibirane s alfa-2-AP nego u odraslih.

Nekoliko je laboratorijskih studija pokazalo da su najvažnije o dobi ovisne značajke dječjeg fibrinolitičkog sustava koje ograničavaju odgovor na fibrinolitičku terapiju smanjena koncentracija plazminogena te promijenjena brzina reakcije između fetalnog plazmina i njegovih inhibitora. Klinička je pretpostavka da se terapijski odgovor novorođenčadi na fibrinolitičku terapiju može poboljšati povećanjem koncentracije plazminogena, ali ne i povećanjem doze fibrinolitika.

Klinička primjena trombolize u djece

Posljednjih je desetljeća objavljeno više prospektivnih studija koje su u odraslih bolesnika obradile učinkovitost, sigurnost i ishod liječenja fibrinolitikima. Nažalost, podaci za isti način liječenja u djece osnivaju se uglavnom na prikazima slučajeva, malim i retrospektivnim studijama.

Indikacije

Trombolitički se lijekovi sve češće primjenjuju u djece, posebice u novorođenčadi i dojenčadi, u svrhu liječenja različitih TE.

S kateterima povezane arterijske TE, koje uzrokuju kompromitaciju distalne cirkulacije, ishemiju okrajina ili organa, najčešće su objavljivane indikacije trombolitičkoga liječenja. Najčešće nastaju u aorti, femoralnim ili ilijačnim arterijama nakon dijagnostičke ili terapijske kateterizacije srca, ili kao komplikacija trajnih intraarterijskih katetera (umbilikalnih, femoralnih itd.). Rijetke su, ali su

opisane i primarne arterijske TE koje nisu povezane s kateterima, što pokazuju i naša iskustva. Također valja spomenuti i TE spojeva pri korekcijama prirođenih srčanih mana (npr. Blalock-Taussigova anastomoza), kao i koronarnih arterija u Kawasakijevoj bolesti.

Venske TE liječene tromboliticima najčešće se opisuju u gornjoj ili donjoj šupljoj veni, te desnoj pretkljetci (povezane s trajnim kateterima), a spontane najčešće u donjoj šupljoj veni, u bubrežnim venama, a opisuju se i slučajevi plućnih embolija. Načelno, indikacije za primjenu fibrinolitičkog liječenja bile su ugrožena funkcija organa, vitalnost okrajina, te posebice sindrom gornje šuplje vene.

Često je indikacija za primjenu trombolitičkog liječenja ponovna uspostava funkcije začepjenog centralnog venskog ili hemodijaliznog katetera.

Rijetke, ali opisane indikacije su terapije sepse povezane s trajnim intravenskim kateterom, meningokokna sepsa, hepatalna venookluzivna bolest po transplantaciji koštane srži, kao i hidrocefalus nastao zbog intraventrikularnog krvarenja.

Sistemska tromboliza

Sistemska se tromboliza primjenjuje putem stalne intravenske infuzije, s ili bez početnog bolusa. Doze opisane u literaturi su različite, ali se kreću za t-PA od 0.01 do 3.75 mg/kg/sat, za UK 2000-50 000 U/kg/sat, a za SK 125-12000 U/kg/sat.

Zbog jasne mogućnosti komplikacija terapije - krvarenja vjerojatno je razumno liječenje započeti s manjim dozama i postupno ih povećavati ukoliko se liza ne uspije postići.

oš uvijek nije jasna uloga terapije heparinom za vrijeme trombolize. Većina objavljenih slučajeva govori o njegovoj primjeni u terapijskim dozama odmah nakon prekida trombolize. Opisane doze su od 3 U/kg/sat naviše.

Tromboliza usmjerena putem katetera

Ovim se načinom trombolitici primjenjuju putem intravaskularnog katetera čiji se vrh postavi u sam tromb. Opisuju se slučajevi primjene putem postojećeg katetera ili je s ciljem liječenja postavljen novi. Kao i kod sistemske trombolize doze lijekova su bile vrlo širokog raspona. Premda je ovaj način zasigurno kompliciraniji i zahtjevniji, nije uvijek lako niti moguće postaviti kateter na željeno mjesto, on teoretski ima svoje prednosti; selektivno se postiže maksimalna koncentracija lijeka unutar tromba primjenom ukupno manjih doza, što bi trebalo smanjiti mogućnost komplikacija - krvarenja. Nažalost, danas ova pretpostavka još nije potvrđena odgovarajućim studijama.

Tromboliza s ciljem očuvanja prohodnosti katetera

Ponovna uspostava prohodnosti centralnog venskog katetera postiže se njegovim ispušnjavanjem trombolitikom kroz određeno vrijeme, a nakon toga pokušajem proštrcavanja ili aspiracije. Preporučene doze UK su 5000 U/mL, a t-PA 0.5 do 1 mg/mL.

Praćenje bolesnika

S ciljem smanjivanja komplikacija, u prvom redu značajnih krvarenja, neophodno je za vrijeme trajanja terapije pomno pratiti djetetovu kliničku sliku te laboratorijske nalaze.

Produljeno protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjeni fibrinogen, povećani D-dimeri, znače da je terapija učinkovita. Djelovanje fibrinolitika može biti oslabljeno u slučaju ponavljanja terapije. Stoga valja razmotriti praćenje koncentracije plazminogena ili njegovu empirijsku nadoknadu infuzijom svježe smrznute plazme prije nastavka liječenja.

Kako bi se smanjila mogućnost krvarenja valja održavati koncentraciju fibrinogena iznad 1.0 g/L, te trombocita iznad 100x10¹²/L.

Zaključak

Trombolitička terapija danas ima svoje čvrsto mjesto u liječenju TE bolesti u odraslih bolesnika, čak i u refrakternom srčanom arestu. Usprkos njenoj sve učestalijoj primjeni u djece posebice novorođenčadi i dojenčadi, danas još ne postoje konačne, jedinstvene, opće prihvaćene preporuke o njihovoj primjeni. Indikacije i doziranje još su uvijek uglavnom bazirane na ekstrapolaciji preporuka za odrasle bolesnike, što će se u budućnosti zasigurno promijeniti rezultatima multicentričnih, prospektivnih pedijatrijskih studija.

Literatura

1. Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing R, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-681.
2. Nordt TK, Bodo C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart* 2003;89:1358-1362.
3. Albisetti M. The thrombolytic system in children. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:339-347.
4. Reddy KN, Markus G. Mechanism of activation of human plasminogen by streptokinase. Presence of an active center in streptokinase plasminogen complex. *J Biol Chem* 1972;247:1683-1691.
5. Col JJ, Col-De Beys CM, Renkin JP, Lavenne-Pardonge EM, Bachy JL, Moriau MH. Pharmacokinetics, thrombolytic efficacy and hemorrhagic risk of different streptokinase regimens in heparine-treated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1185-1192.
6. Lee HS, Yule S, McKenzie A, Cross S, Reid T, Davidson R. Hypersensitivity reactions to streptokinase in patients with high pre-treatment antistreptokinase antibody and neutralisation titres. *Eur Heart J* 1993;14:1640-1643.
7. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thrombosis Research* 2006;118:95-105.
8. Baker WF. Thrombolytic therapy: clinical applications. *Hem Onc Clin N Am* 2003;17:283-311.
9. Wiener GM, Castle V, DiPietro MA, Faix RG. Successful treatment of neonatal arterial thromboses with recombinant tissue plasminogen activa-

tor. *J Pediatr* 1998;133-136.

10. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:379-386.

11. Robinson A, Fellows KE, Bridges ND, Rome JJ. Effectiveness of pharmacomechanical thrombolysis in infants and children. *Am J Cardiol* 2001;87:496-499.

12. Ruud E, Holmstrom H, Aaganes I, Hafsal G, Handeland M. Successful thrombolysis by prolonged low-dose alteplase in catheter-directed infusion. *Acta Paediatr* 2003;92:973-976.

13. Gerling S, Klinge J, Singer H, Hofbeck M. Successful treatment of superior vena cava thrombosis in a neonate. *Eur J Pediatr* 2002;161:466-467.

14. Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J Pediatr* 2001;139:593-596.

15. Choi M, Massicote MP, Marzinotto V, Chjan AKC, Holmes JL, Andrew M. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: a cohort study. *J Pediatr* 2001;139:152-156.

16. Monagle P, Chan A, Massicote P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004;126:645-687.

17. Nowak-Gottl U, Auberger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WD. Thrombolysis in newborns and infants. *Thromb Haemost* 1999;82:112-116.

18. Leaker M, Massicote MP, Brooker LA, Andrew M. Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. *Thromb Hemost* 1996;76:132-134.

19. Kunamneni A, Abdelghani TT, Ellaiah P. Streptokinase-the drug of choice for thrombolytic therapy. *Journal of Thromb Thrombolysis* 2007;23:9-23.

20. Stadlbauer KH, Krismer AC, Arntz HR, Mayr VD. Effects of thrombolysis during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 2006;97:305-308.

21. Curzen N, Haque R, Timmis A. Applications of thrombolytic therapy. *Intensive Care Med* 1998;24:756-68.

22. Bozeman WP, Kleiner DM, Ferguson KL. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. *Resuscitation* 2006;69:399-406.

23. Benjak V, Novak M, Sarnavka V, Sabol Z, Radanović B, Oberman B, Žurga B, Gjurić G. Fibrinolytic therapy for arterial thrombosis. 1st World Congress of Pediatric Intensive Care, June 21-24, 1992. Baltimore, Maryland, USA.

24. Radanović B, Oberman B, Jernej B, Čačić Z, Novak M, Pavić D. Arterial occlusions in children: Clinical experience with intraarterial thrombolytic therapy. *Eur Radiology* 1997;7:S423.

Cerebrovaskularni inzult u djece

Anica Bašnec

*Zavod za pedijatrijsku neurologiju
Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb*

Cerebrovaskularne bolesti su bolesti krvnih žila mozga i nastaju kao posljedica smanjenja ili potpunog izostanka opskrbe krvlju u jednom lokaliziranom području mozga ili u cijelom mozgu. Iako se u dječjoj dobi cerebrovaskularne bolesti ne javljaju često kao u odrasloj populaciji, u kojoj su na trećem mjestu u mortalitetu, od velikog su praktičnog značaja s obzirom na mogućnost da budu neprepoznate u djece kod koje se ponekad mogu klinički prezentirati i prolaznim, diskretnim neurološkim simptomima. Vrlo šarolika i složena etiologija uz postojanje rizičnih čimbenika za nastajanje bolesti razlog je što se cerebrovaskularne bolesti klinički manifestiraju raznolikom simptomatologijom koja je značajno ovisna i o dobi u kojoj se bolest javlja. Brzi razvoj slikovnih neuroradioloških pretraga- kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonancija, angiografija magnetskom rezonancijom, digitalna subtrakcijska selektivna i subselektivna angiografija, te usavršavanje laboratorijskih hematoloških postupaka znatno je unaprijedilo dijagnostičke mogućnosti. Stoga se u današnje vrijeme dijagnoza cerebrovaskularne bolesti u djece postavlja sve češće i etiološki preciznije, što je značajno i za liječenje koje je još uvijek dijelom kontroverzno i u dječjoj populaciji nedovoljno istraženo.

Cerebrovaskularne bolesti dijele se u cerebrovaskularni ishemični inzult, cerebrovaskularni hemoragični inzult, intrakranijalna krvarenja koja čine subarahnoidalno krvarenje, epiduralno i subduralno krvarenje,

te u tranzitorne ishemične atake.

Incidencija

Učestalost moždanih inzulta ovisna je o dobi u kojoj se bolest javlja te o postojanju rizičnih faktora za nastajanje bolesti. Jasnom kliničkom slikom bolest se može očitovati već od fetalne dobi (od 14.-og tjedna gestacije), u perinatalnom periodu, te potom u novorođenčeta, dojenčeta i u djece nakon dojenačke dobi. Točna incidencija bolesti u fetalnoj dobi nije poznata, a u perinatalnom razdoblju javlja se kod 1 na 4000 živorođene novorođenčadi. S obzirom na kriterij dobi bolest se 10 puta češće javlja u novorođenačkoj dobi u odnosu na sve kasnije životne dobi djece, a postojanje visoko rizičnih populacija za razvoj cerebrovaskularnih bolesti povećavaju i pridružene konatalne i stečene bolesti. Nakon novorođenačke dobi incidencija je 1/30 000 djece do 18-te godine života. Poznavanje čimbenika rizika i njihovo prepoznavanje značajno je za dijagnostički postupak i terapijski pristup. Incidencija se, uz postojanje poznatih faktora rizika za nastajanje bolesti, povećava uz istovremeno postojanje triggerajućih faktora kao što su infekcije, kirurški zahvati, dehidracija.

Etiologija

Etiologija bolesti je vrlo složena i razlikuje se ovisno o tipu cerebrovaskularne bolesti te o vrsti i težini oštećenja moždanog

tkiva.

Intracerebralna krvarenja najčešće nastaju kao posljedica traume koja je u današnje vrijeme još uvijek najčešće akcidentalna (prometne nezgode, povrede u igri) ili pak nastaje kao posljedica neurokirurških zahvata i tumora mozga. Uz traumatska krvarenja značajna su i spontana krvarenja koja nastaju zbog strukturno abnormalnih krvnih žila mozga uslijed postojanja arteriovenskih malformacija, intracerebralnih aneurizmi i kavernoznih malformacija.

Ishemični cerebrovaskularni inzulti ostaju etiološki nedokazani u 25% oboljele djece. Ukoliko je uzrok poznat najčešće se radi o postojanju prirodene srčane greške s oštećenjem mitralnih i aortalnih ventila koje predstavljaju ishodište za nastajanje embolusa koji direktno ulazi u cerebralnu cirkulaciju, ili se pak radi o prirođenim srčanim greškama s defektom kontinuiteta srčanih pregrada na nivou atrija i/ili ventrikula što pogoduje ne samo nastanku tromba već i transkardijalnoj paradoksoj emboliji kod postojanja trajnog ili povremenog desno-lijevog šanta. Sistemne infekcije te gnojne ili serozne upale mozga i moždanih ovojnica s posljedičnim vaskulitisom velikih cerebralnih arterija, flebitisom kortikalnih drenažnih vena i duralnih venskih sinusa za posljedicu često imaju ishemiju, odnosno trombozu s razvojem inzulta. Gledano s etiološkog aspekta izuzetno je velik broj bolesti i bolesnih stanja u tijeku kojih se može javiti cerebrovaskularni inzult. Uz prirodene i stečene srčane bolesti i bolesti s poremećajem srčanog ritma moždani se udari javljaju i kod hematoloških bolesti (anemija srpastih stanica, leukemija), prirođenih i stečenih bolesti koagulacije (manjak proteina C, manjak proteina S, manjak antitrombina III, manjak plazminogena, idiopatska trombocitopenija, hemofilija i von Willebrandova bolest), diseminirane intravaskularne koagulacije, infekcija mozga uzrokovanih bakterijama, virusima, parazitima i gljivicama, imunoloških bolesti (sistemni lupus eritematodes, reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, ulcerozni kolitis, dermatomiozitis, Kawasakijev sindrom), u

metaboličkim bolestima (homocistinurija, hiperhomocistinemija, glutarična acidurija tip I i II, Menkesova bolest, Fabryjeva bolest), te u nekih od bolesti vezivnog tkiva.

Patogeneza

Patogenetski procesi odgovorni za nastajanje cerebrovaskularnih bolesti još uvijek nisu u cijelosti poznati i zasigurno ih karakterizira izrazita složenost. Razumijevanje patofiziologije i molekularne biologije cerebrovaskularnih bolesti temelji se većinom na istraživanjima koja se provode na animalnim modelima što u određenoj mjeri omogućuje usporedbu s patogenetskim mehanizmom bolesti u mozgu odraslih. Istraživanja patogeneze cerebrovaskularne bolesti i njezinih posljedica u mozgu koji je još uvijek u razvoju relativno su rijetka. Kako je specifičnost dječjeg mozga upravo rast i razvoj svakako je potreban daljnji rad za spoznavanje detalja načina nastajanja bolesti u djece. Različitost patogenetskih procesa uključenih u nastajanje moždanih inzulta određena je primarno tipom moždanog udara, no bazično se radi o procesima tromboze i embolije. Trombozom uzrokovani ishemični moždani udari posljedica su primarnih ili stečenih bolesti krvnih žila, odnosno protrombotičkih stanja koja pogoduju razvoju tromboze u intaktnim krvnim žilama. U normalnim fiziološkim uvjetima hemostaza je regulirana intaktnim endotelom arterija, vazodilatatorom prostaciklinom, trombomodulinom, cirkulirajućim antikoagulantima, faktorima i kofaktorima zgrušavanja, inhibitorima koagulacije (antitrombin III, protein C, protein S) i procesom fibrinolize. Jednom nastali tromb uzrokuje stenoza lumena krvne žile s posljedičnim smanjenjem žilnog protoka, a ujedno pogoduje širenju već postojećeg te nastajanju novog tromba. Embolijom uzrokovan moždani inzult najčešći je u djece s prirođenim srčanim greškama, postoperativnim srčanim šantovima i strukturalnim promjenama moždanih arterija. Normalno funkcioniranje moždanih neurona određeno je cerebralnim protokom koji iznosi 50 ml/100 gr

moždanog tkiva /min. Trombozom ili embolijom nastala stenoza dovodi do smanjenja perfuzije s posljedičnim padom protoka i upravo je dinamika i veličina pada cerebralnog protoka ključna u nastanku cerebrovaskularne bolesti. Naime, pad protoka na 20 ml/100 gr/min još je uvijek potencijalno reverzibilan proces u smislu prolaznog oštećenja neurona ukoliko se uspostavi reperfuzija, zbog mogućeg oporavka tranzitornog gubitka neuronalne električne aktivnosti kojeg je uzrokovao. Daljnji pad cerebralnog protoka na vrijednosti ispod 10 ml/100 gr/min uzrokuje ireverzibilne promjene neurona zbog anaerobnog metabolizma glukoze i laktacidoze s poremećajem ionske homeostaze, razvoja citotoksičnog edema i neuronalne smrti. Specifičnost ne samo patogenetskog, već i patomorfološkog nalaza, čini ishemična penumbra koju čine neuroni koji okružuju samu ishemičnu jezgru i koji su u stanju reverzibilnog gubitka električne aktivnosti ali bez znakova poremećaja ionske hemostaze. Uspostava reperfuzije u zoni ishemične penumbre dovodi do potpunog oporavka funkcije neurona. Krajnji ishod i stupanj neurološkog oštećenja zbog smanjenja cerebralnog protoka ovisan je i o stupnju zrelosti mozga, lokalizaciji oštećenja, vremenu trajanja i stupnju ishemijske te reperfuzije.

Klinička slika

Svjetska zdravstvena organizacija definira cerebrovaskularni inzult kao klinički sindrom karakteriziran brzim razvojem fokalnih i/ili globalnih neuroloških simptoma i znakova, gubitkom cerebralne funkcije, trajanjem simptoma dužim od 24 sata s mogućim letalnim ishodom u bolesnika kod kojih je uzrok bolesti vaskularne prirode. Brojnim i raznovrsnim neurološkim simptomima i znakovima koji čine kliničku sliku ishemičnog i hemoragičnog inzulta zajedničko je obilježje iznenadno pojavljivanje i maksimalni intenzitet unutar 24 sata po pojavljivanju. Etiološki entiteti koji mogu uzrokovati klinički sindrom cerebrovaskularnog inzulta karakterizirani su

specifičnostima svojih pojedinačnih kliničkih slika unutar kojih je neurološka simptomatologija samo dio kliničke manifestacije bolesti i ovisna je primarno o lokalizaciji i oštećenjima u irigacijskim područjima cerebralnih krvnih žila koje su bolešću zahvaćene. Iako u određenoj mjeri postoji specifičnost neurološke simptomatologije vezano uz pojedinačne entitete, danas je prema većini autora uvriježeno razmatranje kliničke slike inzulta po sindromima moždane cirkulacije.

Sindrom prednje moždane cirkulacije nastaje opstrukcijom u području unutrašnje karotidne arterije, oftalmičke arterije, prednje cerebralne arterije, srednje cerebralne arterije i stražnje komunicirajuće arterije. Simptomi bolesti razlikuju se ovisno o arteriji koja je zahvaćena embolijom, odnosno trombozom. Ipsilateralna hemipareza, hemianopsija, afazija, apraksija i ispad osjeta karakterizira opstrukciju unutrašnje karotidne arterije, a *amaurosis fugax* (prolazni gubitak vida) se javlja kod cirkulatornih poremećaja kroz oftalmičku arteriju. U okviru sindroma prednje moždane cirkulacije najčešće je zahvaćen jedan ili nekoliko od četiri ogranka srednje cerebralne arterije s posljedičnom kombinacijom neuroloških simptoma koji uključuju motornu afaziju ukoliko se radi o dominantnoj hemisferi, senzomotornu paralizu lica i ruke, receptivnu i globalnu afaziju, kontralateralnu hemiparezu/hemiplegiju, homonimnu hemianopsiju zbog oštećenja optičke radijacije vidnog puta.

Sindrom stražnje moždane cirkulacije ili vertebrobazilarne cirkulacije nastaje zbog ishemijske u području malog mozga, produžene moždine i kaudalnog dijela ponsa u irigacijskim područjima bazilarne arterije i stražnjih cerebralnih arterija. Vrtoglavica, ataksija, dizartrija i dismetrija javljaju se kod inzulta u području malog mozga. Sindrom zaključanog djeteta (*locked-in* sindrom) karakterističan je za opstrukciju bazilarne arterije, a Wallenbergov sindrom za stražnju donju cerebelarnu arteriju.

Poseban oblik inzulta čine tzv. **lakunarni inzulti** koji nastaju u penetrirajućim

arterijama subkortikalne bijele tvari, bazalnim ganglijima, talamusu i moždanom deblu i klinički se očituju kontralateralnom hemiparezom i dizatrijom. Na osnovu prisutnih žarišnih ili generaliziranih simptoma moguće je odrediti koji je dio mozga oštećen, a jednako tako moguća je i lokalizacija u dominantnoj ili nedominantnoj hemisferi.

Dijagnostički postupci

Cerebrovaskularni inzult predstavlja hitno stanje u dječjoj neurologiji obzirom da ugrožava život djeteta zbog mogućih komplikacija od kojih su najteže respiratorna i kardiocirkulatorna insuficijencija, sklonost aspiracijama u dišne puteve uslijed otežanog gutanja te pojave simptomatskim epileptičkih napadaja i infekcija. Kako se komplikacije bolesti uobičajeno javljaju već u prvim satima bolesti nužno je primarno terapijsko zbrinjavanje bolesnika sa svrhom prevencije komplikacija ili njihovim liječenjem ukoliko su se pojavile. Nakon što je dijete akutno zbrinuto započinje se s dijagnostičkim postupkom. Klinički gledano, već je kod prijema djeteta s neurološkom simptomatologijom moguće postaviti sumnju da se radi o cerebrovaskularnom inzultu.

Anamnestičkim, odnosno heteroanamnestičkim podacima procjenjuje se radi li se o žarišnim ili generaliziranim simptomima, njihova progresija od početka pojave, a ujedno se utvrđuje i postojanje faktora rizika za pojavu bolesti (srčane greške, poremećaju koagulacije, hematološke bolesti, upalne bolesti vezivnog tkiva, trauma). Inicijalnim određivanjem stanja svijesti i mjerenjem vitalnih funkcija dobiva se uvid u opći status djeteta na osnovu kojeg se procjenjuje stanje njegove vitalnosti, odnosno potencijalne ili postojeće vitalne ugroženosti. Mjere se tjelesna temperatura, arterijski krvni tlak, srčana frekvencija i frekvencija disanja. U somatskom statusu iznimno je važna točna procjena kardiovaskularnog statusa jer srčane bolesti osim što mogu biti uzrokom nastanka inzulta, mogu biti i njegova komplikacija. Mjerenjem krvnog tlaka

ustanovljuje se eventualno postojanje arterijske hipertenzije ili hipotenzije, a auskultacijom se mogu čuti prekordijalni šumovi i srčane aritmije. Inspekcijom kože mogu se naći znaci traume, te različite forme kožnih krvarenja kod trauma, infekcija, poremećaja koagulacijskog sustava i vaskulitisa.

U **neurološkom statusu** procjenjuje se svijest po Glasgow-koma ljestvici, slijedi procjena stanja orijentacije, motoričke aktivnosti gornjih i donjih ekstremiteta, bulbo-motorike, postojanje ataksije, stanja senzorne podražljivosti, govor i artikulacija. Procjenom neuroloških simptoma i postojećeg neurološkog nalaza moguće je približno odrediti moždanu regiju u kojoj je nastao inzult, a dijelom je moguća i rana diferencijacija radi li se o ishemičnom ili hemoragičnom inzultu što je važno zbog terapijskog pristupa. U gruboj kliničkoj procjeni tipa inzulta pokazatelji hemoragije su rani gubitak svijesti, vrlo intenzivna glavobolja s mučninom i povraćanjem, ukočenost vrata, dok su kod ishemije progresija simptoma i pogoršanje bolesti postupniji. Unatoč postojanju različitih sustava za procjenu tipa inzulta točna dijagnoza postavlja se slikovnim neuroradiološkim pretragama.

Kompjuterizirana tomografija (CT)

najčešće je upotrebljavana slikovna pretraga obzirom da je najdostupnija, brza i neinvazivna. CT-om je moguće dokazati postojanje intrakranijalnog patološkog procesa kojem se može odrediti veličina i lokalizacija, a omogućuje i diferencijaciju ishemičnog u odnosu na hemoragični inzult. Ponekad je CT-om moguće prikazati i abnormalne krvne žile mozga koje su potencijalno vezane za pojavu simptoma. Nadalje se procjenjuje postojanje ili razvoj hidrocefalusa kao komplikacije inzulta, postojanje edema mozga s pomakom moždanih masa i radiološkim znacima moždanog uklještenja. U slučajevima kada se inzult etiopatogenetski dovodi u vezu s prethodnom traumom glave moguće je CT tehnikom učiniti i tzv. koštani prozor koji je informativan u slučaju postojanja traumatskih prijeloma kostiju lubanje, postojanja krvi ili zraka u subduralnom prostoru te efuzija.

Inicijalno se radi nativni CT bez upotrebe kontrasta. Primjena rane trombolitičke ili antitromboemboličke terapije kontraindicirana je prije no što se CT-om isključi postojanje intracerebralnog krvarenja. Dijagnostički je od izuzetne važnosti da se hemoragični inzult u ranoj fazi najbolje dokazuje upravo CT-om, za razliku od ishemičnog inzulta koji u ranoj fazi može imati normalan CT nalaz.

Magnetna rezonancija mozga (MR) osjetljivija je u dokazivanju ishemičnog inzulta čak i u njegovoj perakutnoj fazi, dok se hemoragija inicijalno ne mora vidjeti sve do vremena kada nastupi organizacija krvarenja.

Angiografija magnetnom rezonancijom i digitalna selektivna cerebralna angiografija su pretrage kojima se dobija uvid u eventualno postojanje anomalija krvnih žila mozga i stanje cerebralnog protoka, odnosno smanjene perfuzije.

Doplerom krvnih žila vrata te intrakranijalnim doplerom moguće je odrediti lokalizaciju i stupanj opstrukcije krvne žile.

Elektroencefalogram (EEG) predstavlja izuzetno važnu dijagnostičku metodu s obzirom da može registrirati patološku aktivnost vrlo rano po pojavi prvih simptoma, odnosno u vrijeme kada nalazi neuroradioloških pretraga mogu biti normalni. Abnormalna aktivnost registrira se kao gubitak osnovne cerebralne aktivnosti uz pojavu difuzne ili kontinuirane spore theta i/ili delta aktivnosti visokih amplituda. Iako su opisane promjene elektroencefalografski gledano nespecifične i nisu patognomične za inzult, svakako su za kliničara vrlo informativne. Dodatno se EEG-om može lokalizirati mjesto lezije u jednoj od hemisfera, a pokazao se korisnim i u kasnijem monitoriranju bolesnika te ga je svakako potrebno ponavljati osobito u slučaju pojave komplikacija kao što su naglo pogoršanje bolesti, pojava hidrocefalusa ili epileptičkih napada.

Rentgenogram srca i pluća potrebno je učiniti što je ranije moguće zbog otkrivanja aspiracije, opstrukcije dišnih puteva, hipoventilacije, atelektaze i postojanja pneumonije. Informativna je i interpretacija sjene srca zbog

eventualnog postojanja prirodnih srčanih grešaka.

Elektrokardiogram i ultrazvuk srca dio su rutinske dijagnostičke obrade kojom se uz prirodene srčane greške detektiraju i eventualni poremećaji srčanog ritma.

Pregled očne pozadine otkriva postojanje znakova povišenog intrakranijalnog tlaka koji se ovojnica vidnih živaca prenosi na njihove papile koje su nejasnih ili izbrisanih granica te mogu prominirati iznad okolnih struktura. Važno je znati da i kod klinički jasnog povišenja intrakranijalnog tlaka možemo naći sasvim normalan nalaz očne pozadine s obzirom da je obično potrebno i do nekoliko dana da se intrakranijalni tlak proširi do struktura očnog dna, te tako normalan nalaz očne pozadine ne isključuje postojanje povišenog intrakranijalnog tlaka.

Citološkom i biokemijskom analizom **cerebrospinalnog likvora** dokazuje se postojanje eritrocita u hemoragičnom inzultu i subarahnoidalnom krvarenju, proteinorahija, hipoglikorahija i povišene vrijednosti laktata.

Laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, D-dimere, protein C, protein S, antitrombin III, plazminogen, PCR analizu na mutaciju Leiden gena za faktor V i na mutacije gena za faktor II, antifosfolipidna antitijela (lupus antikoagulant i antikardiopilinska antitijela), laktat, homocistein, lipidogram, lipoprotein A, pregled urina, acidobazni status, DNA analizu na MELAS, imunološke pretrage (ANF, anti-DNA, ANCA).

Liječenje

Liječenje cerebrovaskularnog inzulta je vrlo kompleksno s obzirom da se radi o bolesti koja je potencijalno smrtonosna te je stoga poželjno liječenje provoditi u jedinicama za intenzivno liječenje djece u kojima je moguće kontinuirano monitoriranje vitalnih funkcija. Liječenje treba započeti odmah zbog sprečavanja progresije neuroloških oštećenja i

smanjenja rizika smrtnog ishoda i kasnijih komplikacija. Terapijske mjere čine opće i specifične mjere liječenja.

Opće mjere liječenja uključuju održavanje prohodnosti dišnih puteva i održavanje disanje ukoliko je nastupila respiratorna insuficijencija, kontinuirani nadzor kardiocirkulatornog statusa, kontrolu tjelesne temperature, adekvatnu hidraciju i korekciju elektrolitnog disbalansa, regulaciju glikemije, terapiju epileptičkih napada.

Specifične mjere liječenja uključuju antiedematoznu terapiju kod povišenog intrakranijalnog tlaka primjenom hiperosmolarnih otopina 10% i/ili 20% manitola u dozi od 0,5-1.0 g/kg tjelesne težine intravenski kroz pola sata uz istovremeno forsiranje diureze furosemidom u dozi od 1 mg/kg, te primjene deksametazona u dozi od 0.01 mg/kg. *Antiedematozna terapija* je najčešće primjenjivan, ali ujedno i najviše osporavan oblik terapije kod cerebrovaskularnih inzulta. Sa svrhom rekanalizacije okludirane krvne žile primjenjuju se **aktivatori plazminogena**, uvijek unutar prva tri sata po prvim simptomima i po isključenju postojanja intracerebralnog krvarenja koje predstavlja kontraindikaciju za njegovu primjenu. Primjenjuje se tkivni aktivator plazminogena u dozi od 0,9 mg/kg i.v. tako da se 10% od ukupne doze daje u obliku bolusa, a preostala se doza daje polako kroz jedan sat, a moguća je i intraarterijska primjena lokalno na mjestu tromba što zahtijeva agresivniji pristup jer iziskuje kateterizaciju krvnih žila. Od *antikoagulantnih lijekova* daju se standardni heparin u dozi od 28 jedinica/kg/h i.v. za djecu do druge godine, a kod starijih od dvije godine u dozi od 20 jedinica/kg/h. Niskomolekularni heparin enoksaparin daje se subkutano u dozi od 1.5 mg/kg svakih 12 sati do druge godine života, a u dozi od 1 mg/kg iznad druge godine života. *Antiagregacijska terapija* primjenjuje se kao nastavak liječenja heparinom acetilsalicilnom kiselinom u dozi od 3-5 mg/kg dnevno.

Literatura

1. Nelson B. K, Lynch K.J. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004;3:150-158.
2. DeVeber G. Risk factors for childhood stroke: little folks have different strokes. *Ann Neurol* 2003;53:149-150
3. Lynch Jk. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:129-138.
4. Gupta A, Leaker M, Mauren A, Missicotte P, Liu L, Benson L, McCrindle B. Safety and outcome of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139:682-8.
5. Markus H, Hambley Henry. Neurology and the blood: haematological abnormalities in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:150-159.

Što se krije pod nazivom "metabolic stroke"?

Ivo Barić

*Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb*

Definicija

U domaćoj stručnoj literaturi prijevod termina "metabolic stroke" praktički se ne nalazi, niti je on u njoj značajnija tema. Ipak, riječ je nedvojbeno o važnoj temi za svakog tko se bavi metaboličkim bolestima, ali i za svakog tko brine o bolesnicima s neurološkom simptomatologijom, posebno onima s moždanim udarom. Naime, engleski naziv "metabolic stroke" odnosi se na stanja koja klinički, a nerijetko i radiološki nalikuju hipoksično-ishemijskom moždanom udaru, a nisu uzrokovana primarno poremećajem cirkulacije, već u podlozi leži neka nasljedna metabolička bolest. Klinički se očituju akutno nastalim neurološkim ispadima, različitog stupnja reverzibilnosti, s odgovarajućim promjenama u rezultatima slikovnih pretraga mozga. Često ih je teško razlikovati od cerebrovaskularnog infarkta, što za pacijenta nerijetko ima za posljedicu neispravno liječenje i loš ishod. Ovakvo stanje, koje možemo u domaćem stručnom žargonu nazvati metabolički moždani udar dobro je u inozemnoj literaturi dokumentiran, iako vrlo slabo razjašnjen entitet, pa je s obzirom na sve bolje mogućnosti dijagnostike i liječenja nasljednih metaboličkih bolesti svrha ovog članka podsjetiti na ovo stanje, osvijetliti putove k dijagnozi s ciljem sprječavanja ove komplikacije nasljednih metaboličkih bolesti i poboljšanja njezinog ishoda. Pri tom vrijedi naglasiti još da ovdje nije riječ niti o nasljednim metaboličkim bolestima kojima je jedna od osobina ili pato

genetski mehanizam djelovanja na žile (npr. hiperlipoproteinemije, hiperhomocisteinemije, Fabryjeva bolest, i neke druge), i o kojima će biti riječi u drugim dijelovima ovog priručnika, već o onim nasljednim metaboličkim bolestima koje ne djeluju na žile.

Uzroci metaboličkog moždanog udara

Nekoliko skupina nasljednih metaboličkih bolesti može se očitovati slikom cerebrovaskularnog infarkta.

Među *poremećajima ciklusa ureje* najčešće se ovako očituje manjak ornitin-karbamilaze (OTC), ujedno i najčešći od ovih poremećaja. Vjerovalo se da bi hiperamonijemija kao uobičajena prateća biokemijska abnormalnost poremećaja ciklusa ureje, s hiperglutaminemijom i popratnim poznatim edemom astrocita mogla biti uzrok propadanja moždanih stanica. No, iako se u većine bolesnika s manjkom OTC klinička slika moždanog udara, najčešće u obliku hemipareze uz nalaz CT mozga koji odgovara infarktu ili ishemiji moždane kore, razvija u vrijeme metaboličkih kriza (kad postoji i hiperamonijemija), ima izvještaja koji opisuju razvoj ove komplikacije i u vrijeme dobre metaboličke kontrole pa hipoteza o hiperamonijemiji i otoku astrocita, očito nije dovoljno dobro objašnjenje za razvoj kliničke slike moždanog infarkta. Osim pri manjku OTC, od poremećaja ciklusa ureje metabolički moždani udar još je opisan pri manjku karbamil-fosfat sintetaze (CPS).

Organske acidurije također se mogu očitovati slikom moždanog udara. Prilično su brojni izvještaji o njima u bolesnika s propionskom i metilmalonskom acidurijom, obično, ali kao i u bolesnika s manjkom OTC, ne isključivo u sklopu metaboličke krize. U ovih bolesnika često su zahvaćeni bazalni gangliji, napose globus palidus, no mogu biti i drugi dijelovi mozga, kora velikog mozga ili mali mozak. Nejasan je mehanizam stradavanja mozga u ovim bolestima. Kao činitelji spominju se direktno djelovanje kiselina koje se nakupljaju na mozak, nakupljanje masnih kiselina s neparnim brojem C-atoma, sekundarno poremećen energetskei metabolizam u mitohondriju uz popratne ketoacidozu, hipokapniju i vazokonstrikciju. O kompleksnosti i nejasnosti patogeneze metaboličkog inzulta u ovih bolesnika govori i podatak da je on opisan u bolesnika s metilmalonskom acidurijom u kojeg je transplantirana jetra i u kojeg je time metabolički poremećaj u znatnoj mjeri korigiran. Od ostalih organskih acidurija koje se očituju "klasičnim" metaboličkim krizama (hiperamonijemija, ketoacidoza, hiperlaktatemija, hipoglikemija) metabolički moždani udar opisan je još u bolesnika s izovalerijanskom acidurijom i 3-metilkrotonilglicinurijom. Među tzv. cerebralnim organskim acidurijama (u kojima nema tipičnih metaboličkih kriza) posebno vrijedi istaći glutarnu aciduriju tipa 1, koja se klinički tipično očituje tzv. encefalopatičnim krizama, obično u dobi između pola i tri godine, u kojima se u dotad naizgled zdravog djeteta, najčešće vezano za neku interkurentnu infekciju, gladovanje, operacije, cijepljenje ili drugu stresnu situaciju unutar nekoliko sati ili dana razvija slika, obično ireverzibilnog, oštećenja mozga. U ovoj bolesti gotovo redovito u ovakvim epizodama stradavaju bazalni gangliji, najčešće nukleus kaudatus i putamen, što za posljedicu uglavnom ima tešku distoniju i diskineziju i ostavlja dijete trajnim invalidom. Posebna osjetljivost ovih dijelova mozga u glutarnoj aciduriji tipa 1 objašnjava se prekomjernim ekscitirajućim djelovanjem glutarne i 3-OH-glutarne kiseline, metabolita koji se

zbog nasljedne metaboličke pogreške u ovoj bolesti prekomjerno nakupljaju, na stanice neostriatuma koje u životnoj dobi kad se encefalopatičke krize pojavljuju imaju posebno izražene NMDA-receptore, preko kojih se pretpostavlja da spomenute kiseline djeluju. Postoji i hipoteza da metabolički poremećaj onemogućuje izlazak tih kiselina iz mozga zbog sekundarnih poremećaja krvno-moždane barijere, te druga, zasad također nedovoljno dokazana objašnjenja.

Mitohondrijski poremećaji stvaranja energije su nasljedni metabolički poremećaji u kojih zbog nedovoljne aktivnosti piruvat dehidrogenaze, aktivnosti kompleksa respiratornog lanca, Krebsovog ciklusa ili drugih procesa u mitohondriju nema normalne produkcije ATPa, a time niti energije. U ovih je bolesti klinička slika naglo nastalog neurološkog ispada vrlo česta, u toj mjeri da ga neki od mitohondrijskih sindroma sadrže u naslovu (npr. MELAS- prema engl. *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke*). Razlozi zbog kojih je to tako nisu do u detalja razjašnjeni, ali se pretpostavlja da velike potrebe moždanih stanica za energijom, posebno nekih njegovih regija i posebno u nekim kriznim stanjima (npr. febrilnim epizodama), ne mogu biti zadovoljene zbog nasljednog poremećaja pa dolazi do propadanja stanica. Govori se i o prekomjernoj perfuziji stanice u odnosu na mogućnost stvaranje energije, jer je u ovim stanjima (npr. u sindromu MELAS) protok krvi za razliku od uobičajene situacije kod cerebrovaskularnog inzulta prekomjeran.

Kongenitalni poremećaji glikozilacije su nasljedne metaboličke bolesti koje nastaju zbog nedostatka, abnormalne strukture, funkcije ili pretvorbe šećernog dijela različitih glikoproteina. Riječ je najčešće o multisistemskim bolestima koje gotovo redovito zahvaćaju i središnji živčani sustav. Među simptomima nerijetko je i klinička slika naglo nastalog neurološkog deficita. Opisan je u oko polovine bolesnika s najčešćim od ovih poremećaja-CDG tipa 1. Objašnjenje se lako nalazi u podatku da među glikoproteine, koji zbog poremećaja glikozilacije budu u smanjenoj

koncentraciji ili funkcionalno manje aktivni, pripadaju i faktori i inhibitori zgrušavanja krvi. Tako su u različitim kombinacijama opisani nedostaci faktora II, V, VII, VIII, IX i X, smanjena aktivnost antitrombina III, smanjena količina njegovog antigena u plazmi, koncentracija proteina C i S. D-dimeri obično su povišeni. Sve ove promjene doprinose ili sklonosti krvarenju ili hiperkoagulabilnosti i posljedično moždanom udaru.

Rijetko, ali ipak, zabilježen je metabolički inzult i u bolesnika s drugim nasljednim metaboličkim pogreškama, npr. pri manjku purin-nukleozid fosforilaze (PNP; poremećaj metabolizma purina). Uzročno-posljedična veza, kao niti patogenetski mehanizam u njih nisu dokazani.

Dijagnostički pristup

Činjenica da nasljedna metabolička bolest može biti u pozadini kliničke slike moždanog udara i da ishod te komplikacije, kao i metaboličke bolesti koja joj leži u osnovi, najčešće ovisi o točnoj i pravovremenoj dijagnozi, nameće potrebu da se u svakog bolesnika sa slikom naglo nastalog neurološkog ispada, posebno ako postoje i drugi klinički i laboratorijski znaci koji se mogu pripisati nasljednim metaboličkim bolestima što prije provedu specifične pretrage koje otkrivaju bolesti opisane u prethodnom poglavlju. Na poremećaje ciklusa ureje upućuje hiperamonijemija, posebno uz nisku ureju, a specifične pretrage koje dodatno sugeriraju ove bolesti su orotska kiselina u urinu (povišena kod manjak OTC, nema je kod manjka CPS) i aminokiseline u plazmi (visok glutamin, niski citrulin i arginin). U poremećajima ciklusa ureje česta je metabolička alkalozna, a mogu biti prisutni i znakovi oštećenja jetre, posebno njezine sintetske funkcije. Dijagnoza se potvrđuje obično mjerenjem aktivnosti enzima (nepouzdanost u bolesnika s manjkom OTC) ili, praktičnije, analizom gena. Organske acidurije otkrivaju se prvenstveno analizom organskih kiselina u urinu. Na dijagnozu može uputiti i nakupljanje specifičnih acil-karnitina u plazmi (koristi se

za potrebe novorođenačkog skrininga) odnosno smanjena koncentracija slobodnog karnitina u plazmi. U organskih acidurija koje se očituju klasičnim metaboličkim krizama, vrlo su česte hiperamonijemija, acidoza, hipoglikemija, ketoza, hiperlaktatemija. U plazmi, ovisno o vrsti organske acidurije i fazi bolesti, mogu biti povišene aminokiseline glicin, glutamin i alanin. U glutarnoj aciduriji tipa I nema ovih promjena. Ona se dijagnosticira na temelju analize organskih kiselina u urinu, slobodnog i acil-karnitina. U svih organskih acidurija dijagnoza se može potvrditi mjerenjem aktivnosti odgovarajućeg enzima i analizom gena, iako to u svih nije neophodno. Sve gore navedene bolesti pouzdanije je dijagnosticirati iz uzoraka uzetih u vrijeme metaboličke krize. Izvan nje, mogu ključni metaboliti katkad biti neupadljivi. Na poremećaje mitohondrijskog stvaranja energije upućuju često povišen laktat u krvi i/ili likvoru, hiperalaninemija, pojačano izlučivanje 3-metilglutakonične, etilmalonske ili neke od kiselina Krebsovog ciklusa. Te se bolesti dokazuju u uzorcima zahvaćenog tkiva u visoko specijaliziranim laboratorijima mjerenjem aktivnosti piruvat dehidrogenaze, aktivnosti kompleksa respiratornog lanca, stvaranja ATP-a i/ili potrošnje kisika ili nekih supstrata u procesu stvaranju energije. Standardna orijentacijska metoda za dijagnozu prirodnih poremećaja O-glikozilacije je izoelektrofokusanje sijalotransferina. Dijagnoza pojedinih tipova potvrđuje se mjerenjem aktivnosti enzima i/ili analizom gena. Manjak PNP dijagnosticira se analizom purina u urinu, a dokazuje mjerenjem aktivnosti enzima.

U dijagnostici svih gore navedenih bolesti preporučljivo je pažljivo interpretirati nalaze u skladu s kliničkom slikom i drugim laboratorijskim nalazima, po mogućnosti u suradnji sa specijaliziranim centrima.

Zaključak

Klinička slika moždanog udara, posebno u pacijenata mlađe dobi, zahtijeva svakako da se u etiološkom razmatranju u diferencija-

lnu dijagnozu uzmu i nasljedne metaboličke bolesti, jer je njihovo rano prepoznavanje predvjet pravilnog liječenja i otvara mogućnosti smanjenja neurološkog oštećenja i rizika ponavljanja. U bolesnika s već dokazanim nasljednim metaboličkim bolestima, za koje se zna da se mogu komplicirati metaboličkim moždanim udarom, treba na njega sumnjati uvijek pri pojavi nejasnih neuroloških simptoma, čak i kad bolesnik nije u metaboličkoj krizi. U sadašnjoj situaciji nedostatka jasnih objašnjenja nastanka metaboličkog udara u većini nasljednih metaboličkih bolesti, zasad kao jedina preporučljiva mjera, uz uobičajenu suportivnu terapiju, ostaje striktna primjena mjera kojima se pojedine nasljedne metaboličke bolesti liječe.

Literatura

1. Barić I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV, Müller E, Morton DH, Superti-Furga A, Hoffmann GF. Diagnosis and management of glutaric aciduria type 1. *J Inher Metab Dis* 1998;21:326-40.
2. Briones P, Vilaseca MA, García-Silva MT, Pineda M, Colomer J, Ferrer I, Artigas J, Jaeken J, Chabás A. Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5:127-31.
3. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996;43: 127-170.
4. Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, Leonard JV. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 2002;140: 261-3.
5. Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr* 1993;122: 423-5.
6. De Grauw TJ, Smit LM, Brockstedt M, Meijer Y, vd Klei-von Moorsel J, Jakobs C. Acute hemiparesis as the presenting sign in a heterozygote for ornithine transcarbamylase deficiency. *Neuropediatrics* 1990;21: 133-5.
7. Fischer AQ, Challa VR, Burton BK, McLean WT. Cerebellar hemorrhage complicating isovaleric acidemia: a case report. *Neurology* 1981;31: 746-8.
8. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Musso R, Pavone L, Nigro F, Jaeken J. Haemostatic studies in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Thromb Haemost* 1996;76:502-4.
9. Goodman SI, Norenberg MD, Shikes RH, Breslich DJ, Moe PG. Glutaric aciduria: biochemical and morphologic considerations. *J Pediatr* 1977;90: 46-750.
10. Haas RH, Marsden DL, Capistrano-Estrada S, Hamilton R, Grafe MR, Wong W, Nyhan WL. Acute basal ganglia infarction in propionic acidemia. *J Child Neurol* 1995;10:18-22.
11. Hamilton RL, Haas RH, Nyhan WL, Powell HC, Grafe MR. Neuropathology of propionic acidemia: a report of two patients with basal ganglia lesions. *J Child Neurol* 1995;10: 25-30.
12. Harding BN, Leonard JV, Erdohazi M. Propionic acidemia: a neuropathological study of two patients presenting in infancy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991;17:133-8.
13. Heidenreich R, Natowicz M, Hainline BE, Berman P, Kelley RI, Hillman RE, Berry GT. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: "metabolic stroke" involving the globus pallidus. *J Pediatr* 1998;113:1022-7.
14. Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL. Acute extrapyramidal syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr* 2003;162:259-63.
15. Korf B, Wallman JK, Levy HL. Bilateral lucency of the globus pallidus complicating methylmalonic acidemia. *Ann Neurol* 1986;20:364-6.
16. Lacey DJ, Duffner PK, Cohen ME, Mosovich L. Unusual biochemical and clinical features in a girl with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Neurol* 1986;2:51-3.
17. Leibel RL, Shih VE, Goodman SI, Bauman ML, McCabe ER, Zwerdling RG, Bergman I, Costello C. Glutaric acidemia: a metabolic disorder causing progressive choreoathetosis. *Neurology* 1980;30:1163-8.
18. Mamourian AC, du Plessis A. Urea cycle defect: a case with MR and CT findings resembling infarct. *Pediatr Radiol* 1991;21: 594-5.
19. Medina L, Chi TL, DeVivo DC, Hilal SK. MR findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome): correlation with biochemical defect. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:1269-74.
20. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW,

Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 1984;310:1500-5.

21. Pinto L, Zen P, Rosa R, Paskulin G, Perla A, Barea L, Baumgartner MR, Dantas MF, Fowler B, Giugliani R, Vargas C, Wajner M, Graziadio C. Isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in a child with metabolic stroke. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:205-6.

22. Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. U: Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (ur.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001, str. 2367-423.

23. Sperl W, Felber S, Skladal D, Wermuth B. Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Neuropediatrics* 1997;28:229-34.

24. Steen C, Baumgartner ER, Duran M, Lehnert W, Suormala T, Fingerhut SR, Stehn M, Kohlschutter A. Metabolic stroke in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1999;158:730-3.

25. Tam DA Jr, Leshner RT. Stroke in purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Pediatr Neurol* 1995;12:146-8.

26. Thompson GN, Christodoulou J, Danks DM. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1989;115: 499-500.

27. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 1): 151-9.

Radiološke metode prikaza krvnih žila

Marko Radoš

*Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb*

Suvremena radiologija ima na raspolaganju niz metoda za adekvatan prikaz krvnih žila.

Osnovne četiri metode su:

1. ultrazvučni (UZV) pregled krvnih žila
2. angiografija kompjutoriziranom tomografijom (CT angiografija)
3. angiografija magnetskom rezonancijom (MR angiografija)
4. digitalna suptrakcijska angiografija (DSA)

U većini slučajeva dijagnostički proces na krvnim žilama treba započeti ultrazvučnim metodama pregleda. Najvažnija prednost UZV metode prikaza krvnih žila je vrlo široka dostupnost i relativno niska cijena pregleda. Također, ne manje važna je i činjenica da i kod više puta ponavljanih UZV pregleda nema za sada poznatog štetnog učinka na organe odnosno organske sustave. Osnovni pregled UZV treba uvijek započeti B- modom prikaza i potom ovisno o očekivanom ili uočenom patološkom procesu nastaviti s dopler prikazom krvnih žila. Treba uzeti u obzir da je UZV pregled visoko ovisan o izvršitelju pregleda stoga postoji značajna varijacija u interpretaciji nalaza. Pouzdanost i specifičnost pregleda krvnih žila UZV metodom visoka je u rukama iskusnih ultrasoničara.

CT angiografski prikaz krvnih žila u posljednjih 10-tak godina doživio je pravu revoluciju. Uvođenjem vrlo brzih multidetektorskih spiralnih CT uređaja (MSCT) omogućen je izuzetno kvalitetan prikaz krvnih žila. Osnovna tehnika prikaza krvnih žila

MSCT-om podrazumijeva uporabu relativno velike količine kontrastnog sredstva i uporabu također ionizirajućeg rtg zračenja. S obzirom da se angiografija krvnih žila mora izvoditi na često velikom volumenu apsorbirana doza nije zanemariva. Ukoliko se želi prikazati i venska faza mora se ponavljati skeniranje cijelog ozračenog volumena te se doza ozračivanja povećava. Zbog mogućeg štetnog učinka x-zraka CT angiografiju treba pažljivo selektirati i ciljano rabiti. Prikaz većeg volumena treba izbjegavati. Najbolji pristup je ako se ranijim UZV pregledima postavi stroga indikacija i riješi dijagnostička dilema na malom skeniranom volumenu. Velika prednost CT angiografije nad UZV je izvrsna prostorna i kontrastna rezolucija te vrlo mala ovisnost o gibanju pacijenta ili fiziološkoj pulzaciji. Za svaki snimani dio cirkulacijskog sustava potrebno je izabrati odgovarajuće vremensko razdoblje od početka davanja kontrasta do početka skeniranja. Ponekad je dijagnostička vrijednost CT angiografije kritično ovisna o vremenskom slijedu skeniranja nakon aplikacije kontrastnog sredstva. Mogućnost naknadne obrade izvornih slika je izuzetno velika. Uz pomoć brzih računala, ako se učini tzv. izotropno skeniranje moguće je dobiti prikaz svih ravnina i omogućiti pogled sa svih strana na krvne žila koje su predmet dijagnostičkog interesa. Napredna softverska rješenja poput MPR-a (multiplanarna rekonstrukcija), MIP-a (projekcija s maksimalnim intenzitetom signala), VRT-a (volumno površinsko osjenčavanje) ili virtualnog prikaza lumena

daju CT angiografiji vrlo visoku poziciju u dijagnostičkom algoritmu mnogih bolesti krvnih žila.

Magnetska rezonancija korištenjem neionizirajućih elektromagnetskih valova kao izvora slike nametnula se posljednjih 15-tak godina kao dijagnostička mogućnost prvog izbora u mnogim bolestima krvnih žila i parenhimskih organa. Uređaji za magnetsku rezonanciju imaju mogućnost prikaza krvnih žila bez upotrebe kontrastnog sredstva. Slika krvnih žila u tijelu na MR uređajima nastaje kao posljedica postojanja protoka. Dio cirkulacijskog sustava koji želimo prikazati MR angiografijom mora se samo pozicionirati unutar odgovarajuće zavojnice. Protok krvi kroz krvne žile za razliku od stacionarnog parenhima služi za nastanak kontrasta. Posebna vrsta sekvenci (3D TOF) se najčešće koristi za prikaz krvnih žila. Ukoliko postoji potreba, MR angiografija se može izvoditi i uz upotrebu paramagnetskog kontrastnog sredstva. Usklađivanje vremenskog slijeda sekvenci snimanja i davanja kontrasta također je od kritične važnosti. MPR, MIP i druga softverska rješenja omogućavaju izvrstan prikaz krvnih žila u mnogim kliničkim situacijama. MR angiografiju bi trebalo rabiti nakon UZV pregleda kao prvu sljedeću metodu kod mnogih kliničkih stanja, posebice kod djece. Na taj način bi se izbjeglo nepotrebno ozračivanje mlade populacije. Samo u rijetkim situacijama umjesto MR angiografije treba rabiti CT angiografiju. Osnovni nedostatak MR angiografije su bitno veći artefakti uvjetovani pomicanjem pacijenta ili fiziološkim gibanjima organa i krvnih žila. Trajanje jedne angiosekvence je i do 10-tak minuta ako se rabi standardna 3D TOF tehnika bez kontrasta. Ukoliko se rabi kontrastno sredstvo i vrlo brze sekvence samo trajanje snimanja može se skratiti na manje od jedne minute.

Digitalna suptrakcijska angiografija (DSA) ostaje zlatni standard u svim situacijama kada nam gore navedene metode nisu dale konačan odgovor o prirodi patološkog procesa. Osnovni nedostatak DSA je invazivnost metode i mogućnost nastanka jatrogenog

oštećenja. Ovisno o krvnim žilama koje je nužno prikazati DSA metodom, mogućnost komplikacija kreće se od 0,1 % do 3%. Iskustvo i znanje dijagnostičara ključno je za smanjenje mogućih komplikacija. Prednost DSA pred svim drugim metodama je mogućnost prikaza i svih faza protoka krvi (dinamički prikaz) nakon jednog injiciranja kontrastnog sredstva. Kod selektivnih i super-selektivnih kateterizacija krvnih žila povećava se mogućnost komplikacija te ih treba izvoditi samo onda kada je to neophodno.

Mogućnosti transkranijuskog obojenog doplera u prikazu krvnih žila mozga

Vlasta Đuranović

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Uvod

Bolesti moždanih krvnih žila u djece spominju se već u 17. stoljeću, kad su ih etiološki povezivali s konvulzivnom bolešću i skorbutom, a prvi zapisi o incidenciji tih bolesti pojavili su se tek 1978. godine. Od tada do danas incidencija se mijenjala od 2,52/100.000 do 13/100.000 djece godišnje. Do porasta incidencije bolesti moždanih krvnih žila u djece došlo je i zbog sve boljih dijagnostičkih mogućnosti slikovnih pretraga mozga, kao što su, uz kompjutoriziranu tomografiju (CT) i konvencionalnu magnetsku rezonanciju (MRI), magnetska angiografija (MRA), *diffusion-weighted imaging* (DWI), *perfusion-weighted imaging* (PWI) i FLAIR-tehnike magnetske rezonancije, visokofrekventni SPECT (*single photon emission computed tomography*), PET (*positron emission tomography*), te transkranijuski dopler. S obzirom da su sve navedene metode teže dostupne, osim CT-a koji se zbog ionizirajućeg zračenja manje preporuča, transkranijuski dopler kao neinvazivna, bezbolna, jeftina i jednostavna metoda, ostaje nam na prvom mjestu u dijagnostičkom pristupu bolestima moždanih krvnih žila u djece. U našoj zemlji transkranijuski dopler u djece koristi se više od 10 godina.

Dopler uređaji rade na Dopplerovom načelu, a dobili su naziv po austrijskom fizičaru Christianu Doppleru, koji je 1842.g. postavio teoriju o promjeni /pomaku/ primljenih frekvencija između dva tijela koja se kreću. To otkriće je sredinom 20. stoljeća pri-

mijenjeno u medicini. Satomura je 1956.g. opisao taj efekt usmjeravanjem ultrazvuka (UZV) na eritrocite u pokretu. Ako se približavaju jedan drugome primljena frekvencija se povećava, a ako se udaljavaju, primljena frekvencija se smanjuje. Postoji više vrsta dopler uređaja: kontinuirani, pulzirajući, obojeni dopler, power dopler, trodimenzijski (3D) i četverodimenzijski (4D) UZV i dopler uređaji s kontrastom. U neuropedijatriji najviše se koristi obojeni duplex-dopler, koji istodobno daje podatke o anatomskim strukturama mozga i strujanju krvi u njima. To je kombinacija pulzirajućeg doplera s obojenom slikom protoka krvi u promatranom području (Slika 1.). Brzina protoka krvi označena je intenzitetom boje, pa svjetlije nijanse označavaju brzi protok, a tamnije sporiji. Time je omogućeno morfološko i funkcionalno ispitivanje u smislu brzine i smjera strujanja krvi u žilama mozga.

Power-Doppler (PD) /tzv. "osnaženi dopler"/ mjeri energiju kretanja eritrocita bez obzira na brzine i smjer protoka. Ovom tehnikom se bolje identificiraju spori protoci, kao i stanje i izgled krvnih žila. PD pomaže u ispitivanju točne lokalizacije ekstrakranijskih nakupina likvora (subduralni i epiduralni higromi), u razlikovanju intraventrikulskog ugruška od normalnog koroidnog pleksusa, bolje od konvencionalnog UZV i doplera otkriva intraventrikulsku hemoragiju i prikazuje asimetriju u moždanoj perfuziji.

Upotrebom kontrasta prema posebnim protokolima, signal se značajno poboljšava i time se dobije bolji prikaz arterija Willisova

kruga, perifernih arterijskih grana, vertebro-bazilarnog sliva i bazalnog venskog sustava, aneurizme i arteriovenskih malformacija. Također se može registrirati i pojačana vaskularizacija u tumorima moždanog parenhima.

Najnovijim trodimenzijskim i četverodimenzijskim UZV prikazom (3D i 4D), posebno uz upotrebu kontrasta, mogu se rekonstrukcijom još bolje prikazati sve anatomske strukture mozga, kao i moždana patologija.

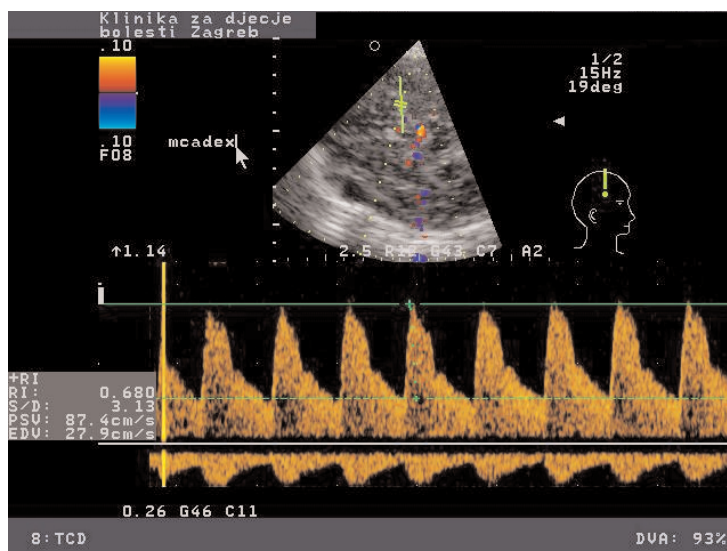
Moždana cirkulacija

Mozak opskrbljuju krvlju dovodne arterije: dvije karotidne i dvije vertebralne, koje međusobno komuniciraju na bazi mozga preko arterija Willisovog kruga. Njega čine proksimalni dijelovi prednje moždane arterije /ACA/, stražnje moždane arterije /PCA/ i unutarnje karotidne arterije /ICA/ s prednjom i stražnjom komunikantnom arterijom. Krv kroz mozak cirkulira tako da iz lijevog ventrikla stiže preko karotidnih arterija u velike moždane arterije, njihove kolaterale i arteriole, odatle u subduralne i pontine vene, venske sinuse, jugularne vene i vraća se u desni atrij.

Dakle, velike moždane arterije su sprovodnici krvi čija rastezljivost omogućuje krvi kontinuirani tok tijekom srčanog ciklusa, a arteriole, kapilare i pontine vene, žile su otpora.

Tehnika snimanja

Doplersko snimanje kod novorođenčadi i dojenčadi vrši se kroz veliku fontanelu (VF) kao akustički prozor, u koronarnim i sagitalnim presjecima, a nakon zatvaranja VF i kod veće djece pregled se vrši u aksijalnom presjeku, pri čemu se sonda stavlja na najtanji dio temporalne kosti ispred uha djeteta. Aksijalna /temporalna/ ravnina idealna je za prikaz srednje moždane arterije (MCA) i stražnje moždane arterije (PCA) jer su kutovi upada mali. Naime, kako adekvatna interpretacija brzine ovisi o kutu upada, potrebno je naći najmanji kut između sonde i krvne žile da bi dobivena brzina bila što točnija. Stoga se prednja moždana arterija (ACA), bazilarna arterija (BA) i unutarnja karotidna arterija (ICA) ispituju kroz VF u koronarnim i sagitalnim presjecima, a MCA kroz temporalnu kost u aksijalnom presjeku. Za ispitivanje cirkulacije u vertebro-bazilarnom slivu, može se kod



Slika 1. Transkranijuski dopler (pregled kroz temporalnu kost u aksijalnom presjeku): normalna spektralna analiza: uredne vrijednosti brzina i indeksa

veće djece upotrijebiti foramen magnum kao akustički prozor.

Klinička primjena transkranijuskog obojenog doplera u djece

Transkranijuskim doplerom mogu se evaluirati poremećaji moždane hemodinamike kod perinatalno rizične novorođenčadi s asfiksijom, intrakranijuskim krvarenjem, periventrikulskom leukomalacijom, intrakranijuskim infekcijama, hidrocefalusom, zatim kod djece s arteriovenskim malformacijama, aneurizmama, kongenitalnim anomalijama i stenozom intrakranijuskih krvnih žila, ishemijskim moždanim udarom, te u dijagnostici moždane smrti.

Perinatalno oštećenje mozga

Prvi radovi o značaju transkranijuskog doplera u praćenju moždane cirkulacije u djece potječu iz 1979. godine, kad je neonatologinja Henrietta Bada doplerskom metodom dokazala da moždana hiperperfuzija uzrokuje intrakranijusko krvarenje u asfiktčne novorođenčadi. Od tada su u svijetu učinjena mnoga istraživanja čiji su rezultati proturječni. Prema istraživanju Van Bela, u prva četiri dana života kod asfiktčne novorođenčadi dolazi do porasta brzina u moždanim arterijama, što je posljedica smanjenog cerebrovaskularnog otpora i hiperperfuzije mozga koja može uzrokovati rupturu kapilara germinativnog matriksa i intrakranijusko krvarenje. Naime, mnoga istraživanja kod nedonošene asfiktčne novorođenčadi pokazala su veće brzine protoka na strani oštećenja mozga na kojoj je kasnije došlo do krvarenja. Nasuprot tome, eksperimentalno izazvana hipotenzija u studijama na životinjama, također uzrokuje intrakranijusko krvarenje. U skladu s tim su neki autori i kod nedonošene asfiktčne novorođenčadi dokazali da redukcija u moždanom protoku rezultira infarktom u žilama germinativnog matriksa i tzv. "watershead zonama", tj. periventrikulskoj leukomalaciji (PVL), a kasnija reperfuzija u tom području uzrokuje krvarenje. To je potvrdilo

povezanost intrakranijuskog krvarenja s periventrikulskom leukomalacijom (PVL), koja se rjeđe javlja izolirano, a puno češće udruženo s intrakranijuskim krvarenjem. Slični rezultati dobiveni su i u studijama Archera i Levena koji su dokazali da djeca s I.st. hipoksično - ishemične encefalopatije i kratkotrajno niskim doplerskim parametrom - indeksom otpora (RI) ispod 0.55, imaju dobru prognozu. Novorođenčad s II. i III.st. hipoksično - ishemične encefalopatije koja imaju abnormaalno niske vrijednosti indeksa otpora duže vrijeme (prva 3-4 dana života), imaju nepovoljan neurorazvojni ishod. I Stark je dokazao da je nizak RI uz porast dijastoličke brzine prognostički znak nepovoljnog neurorazvojnog ishoda. Međutim, istraživanje Bodea, Shortlanda i Rennie-a su pokazala da dopler ima malu vrijednost u prognozi rizične novorođenčadi, poglavito u odnosu na ultrazvuk (UZV).

Unatoč tome što neka od navedenih istraživanja nisu potvrdila prediktivnu vrijednost doplera u procjeni neurorazvojnog ishoda asfiktčne novorođenčadi, saznanja iz literature pokazuju da je ispitivanje moždane cirkulacije doplerovom metodom korisno, jer daje informacije o moždanoj hemodinamici i patofiziologiji perinatalnog oštećenja mozga, s mogućim terapijskim djelovanjem. Zbog toga je izazov svima koji se bave problemima rizične novorođenčadi, uz pomoć UZV i doplera kao neinvazivnih dijagnostičkih metoda koje ne traumatiziraju dijete, pronaći i izdvojiti još u ranom novorođenačkom razdoblju rizičnu novorođenčad i što ranije ih uključiti u rani rehabilitacijski tretman, kako bi posljedice oštećenja bile što manje.

Intrakranijuske infekcije

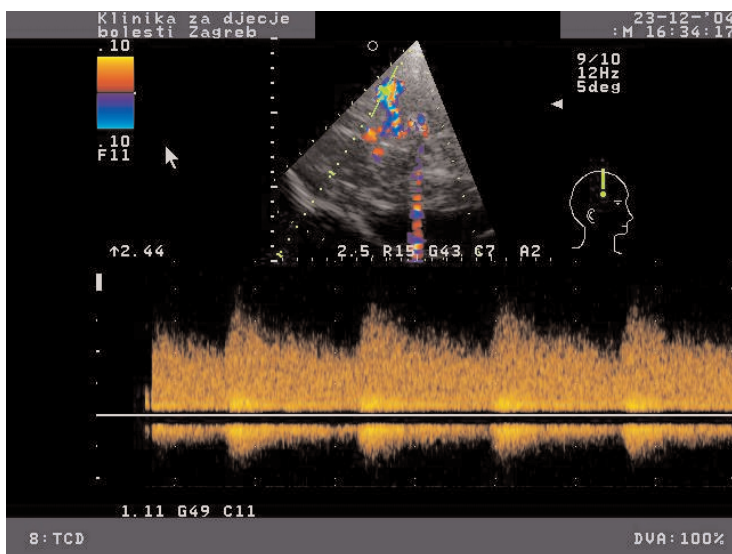
Intrakranijuske infekcije (ICI) važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta dojenčadi i mogu uzrokovati ozbiljne neurološke sekvele: gluhoću, sljepoću, konvulzije, mikrocefaliju i sl. Konvencionalnim UZV kod djeteta s intrakranijuskom infekcijom prikazuju se ehogeni girusi i sulkusi mozga, subduralne nakupine tekućine, ventrikulska dilatacija i

perivaskularni kalcifikati, te ehogeni tračci u bazalnim ganglijima (BG). Oni su nađeni kod djece s citomegalovirus /CMV/, infekcijom rubelom i beta-streptokoknim meningitisom. Obojenim doplerom dokazala se vaskularna priroda tih tračaka, jer je unutar njih dokazan arterijski signal, a arteriografijom su identificirane krvne žile. Histološke studije su pokazale da su ehogenosti uzrokovane nekalcificiranim nakupinama amorfnog bazofilnog materijala u zidovima žila i da su patognomonične za vaskulopatiju. Kako se radi o lentikulostrijatalnim granama perforantnih arterija srednje moždane arterije, te se promjene nazivaju "lentikulostrijatalna vaskulopatija". Pojavljuju se prije kalcifikacija, pa mogu biti najraniji znak intrakranijske infekcije. Iako su ovakvi vertikalni ehogeni tračci u bazalnim ganglijima nađeni i u neke sasvim zdrave djece kao nepoznati fenomen, ipak se može reći: kad je prisutna ehogenost u bazalnim ganglijima, jako je suspekt na intrakranijsku infekciju. Stoga se preporuča svakako učiniti konvencionalni ultrazvučni pregled i transkranijски obojeni dopler svakom novorođenčetu sa suspektom ili dokazanom intrauterinom infekcijom bez obzira na simptome i monitorirati neurološki razvoj onoj djeci kod koje su uočeni ehogeni

tračci u bazalnim ganglijima kao jedini znak intrakranijske infekcije.

Arteriovenske malformacije

Dopplerovom tehnikom se kod novorođenčadi, dojenčadi i djece mogu prikazati razne anatomske varijante moždanog krvožilnog sustava, kao što su arterijske aneurizme, arteriovenske malformacije /AVM/ i aneurizme vene Galeni, koje se konvencionalnom UZV pretragom mozga ne mogu dijagnosticirati. Obojenim doplerom se prikaže protok unutar arteriovenske malformacije obojen intenzivno žuto - crvenom bojom kao znak ubrzanog miješanog turbulentnog protoka, te žile hranilice i drenažne vene, koje se analiziraju spektralnom analizom. Tipičan nalaz spektralne analize kod arteriovenske malformacije pokazuje vrlo visoke brzine u sistoli i dijastoli uz nizak indeks otpora (RI) u žilama hranilicama koje opskrbljuju arteriovensku malformaciju (Slika 2.). Nakon doplerskog pregleda donosi se odluka o angiografiji, koja je potrebna za detaljnu analizu vaskularne anatomije prije embolizacije ili kirurškog zahvata. Prema novijim saznanjima, dopler se može koristiti i intraoperativno u terapiji arte-



Slika 2. Transkranijски dopler (pregled kroz temporalnu kost u aksijalnom presjeku): Moya-Moya sy: abnormalan protok na sivoj skali

riovenskih malformacija mozga, a postoperativno za procjenu uspješnosti terapije.

Hidrocefalus

Moždana hemodinamika ispitivala se i kod djece s hidrocefalusom različite etilogije, posebno kod novorođenčadi s posthemoragijskim hidrocefalusom. Intraventrikulski opstruktivni hidrocefalus zbog povećanja intrakranijskog tlaka (ICP) može dovesti do poremećaja moždane perfuzije, ishemijskog inzulta i nagle smrti djeteta. Stoga je potrebno smanjiti intrakranijski tlak ili ponavljanjem punkcijama likvora ili postavljanjem shunta. Nakon Hill-a i Volpe-a 1982.g. varijacije moždane hemodinamike prije i poslije drenaže likvora kod djece s hidrocefalusom, doplerovom metodom su ispitivali mnogi autori i kod dojenčadi s otvorenom velikom fontanelom i kod veće djece nakon zatvaranja VF - transkranijuskim doplerom. Dokazano je da nakon drenaže likvora dolazi do povećanja brzina u moždanim krvnim žilama i značajnog smanjenja indeksa otpora (RI i PI). To je vjerojatno posljedica smanjenja distalnog otpora cirkulaciji i reaktivne hiperemije nakon drenaže. Samo mjerenje brzina u moždanim arterijama kod djece s hidrocefalusom nije pouzdano jer greška zbog različitog kuta upada može biti značajna, pošto je tok moždanih arterija zakrivljen i izvijugan zbog ventrikulomegalije. Kako indeks otpora RI minimizira utjecaj kuta upada, on je bolji pokazatelj promjena moždane hemodinamike. Stoga, prema literaturnim podacima i našem iskustvu, postoji izravna linearna korelacija između doplerskog parametra indeksa otpora (RI) i porasta intrakranijskog tlaka - s porastom intrakranijskog tlaka dolazi do porasta RI, koji se nakon drenaže likvora normalizira.

Ishemijski moždani udar

Danas je poznato preko stotinu uzroka moždane ishemije u djece. Najčešći uzrok su srčane bolesti, zatim poremećaji koagulacije (hemoglobinopatije, protrombotske bolesti i

protrombotska stanja), vaskulitisi i vaskulopatije, metaboličke bolesti (sindrom MELAS, homocistinurija) te traume i kongenitalne anomalije krvnih žila mozga.

Transkranijuskim obojenim doplerom se kod progresivne vaskulopatije - *sindroma Moya-Moya*, s tipičnim angiografskim karakteristikama "dima cigarete" zbog obilja kolateralala koje su stvorene nakon multiplih okluzija velikih moždanih arterija, prikazuje izostanak normalnog protoka sa znakovima stenozе intrakranijskih arterija (Slika 3.).

Kod djece s *sindromom MELAS* "stroke like" epizode su vjerojatno posljedica multifokalnih ishemijskih inzulta. Naime, kako se radi o mutaciji u mitohondrijskoj DNA s posljedičnim poremećajem stvaranja energije u mišićnim stanicama, pa tako i u mišićima krvnih žila, nastaju intermitentni moždani vazospazmi. Time se objašnjavaju recidivirajuće glavobolje s povraćanjem i uredni angiogrami kod tih bolesnika. Transkranijuskim obojenim doplerom u napadajima glavobolje i "stroke like" epizodama, može se registrirati reducirani protok u moždanim arterijama.

Trauma može biti uzrok i hemoragijskog i ishemijskog moždanog udara. Nakon traumatske arterijske disekcije, embolije stranim tijelom ili nagle cervikalne rotacije, može doći do okluzije vertebralnih arterija.



Slika 3. Transkranijuski dopler (pregled kroz temporalnu kost u aksijalnom presjeku): Arteriovenska malformacija u području srednje moždane arterije - gornji dio slike: veliki splet krvnih žila, donji dio slike: protok na svojoj skali s visokim brzinama u sistoli i dijastoli i niskim indeksom otpora.

Transkranijuskim doplerom registrira se hipoperfuzija u području ishemije, te dvostruka stijenka disecirane arterije koja je uzrok ishemiji. U novije vrijeme opisani su i *kongenitalne anomalije* VB sliva kao uzroci moždane ishemije u djece - tortuoziteti, "kinking", duplikacije i hipoplazije žila, koje se doplerovom metodom dobro vizualiziraju. Od *vazospastičnih bolesti*, opisano je nekoliko djece s migrenom i ishemijskim inzultom kao posljedicom jačeg spazma tijekom napadaja migrene. U auri migrene, transkranijuskim doplerom se registrira prolazna hipoperfuzija uzrokovana spazmom. Ukoliko neurološki ispadi traju do 24 sata uz potpuni oporavak nakon toga, te uz normalizaciju moždane cirkulacije praćenu transkranijuskim doplerom, vjerovatno se radi o *tranzitornim ishemijskim atakama (T.I.A.)*, kao najblažem obliku cerebrovaskularnih bolesti u djece.

Općenito, u akutnoj fazi ishemijskog udara u djece, kad je nalaz CT mozga obično uredan, transkranijuskim doplerom se registrira reduciran protok na strani oštećenja. Kontinuiranim praćenjem moždane cirkulacije doplerskom metodom narednih dana, registrira se potpuna ili djelomična normalizacija cirkulacije na strani ishemije, ovisno o tome radi li se o tranzitornoj ishemijskoj ataci ili o moždanom udaru. Prema našem iskustvu, kod ishemijskog moždanog udara, asimetrična cirkulacija s reduciranim protokom na strani oštećenja najčešće ostaje i na ponavljanim doplerskim snimanjima.

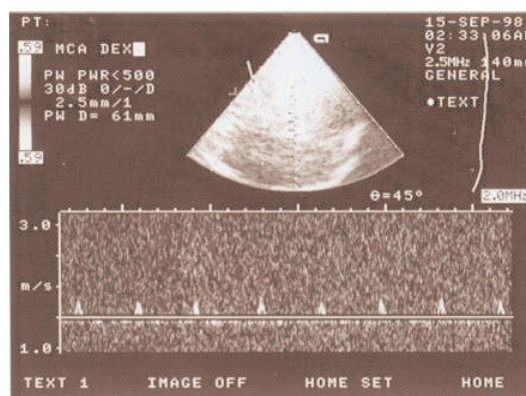
Moždana smrt

Doplerska sonografija je pouzdana metoda i za evaluaciju "cirkulatornog cerebralnog aresta", tj. moždane smrti kod komatoznih pacijenata, kod kojih je moždana smrt potvrđena kliničkim testovima. Kod njih se doplerskom metodom najprije registriraju niske vrijednosti protoka u sistoli uz retrogradan protok u dijastoli u svim moždanim arterijama. U situacijama kad je intrakranijski tlak vrlo visok (npr. jaki moždani edem), dolazi do izjednačenja intrakranijskog i arteri-

jskog tlaka i tada cirkulacija u mozgu prestaje i nastupa moždana smrt. Transkranijuski obojeni dopler (TCCD) najprije registrira reverzan protok u dijastoli, potom smanjen sistolički protok uz postupni prestanak pulzacija arterije karotis komunis (ACC), što se na sivoj skali konačno prikazuje pojavom samih sistoličkih šiljaka (Slika 4.).

Zaključak

Transkranijuski obojeni dopler je neinvazivna metoda za ispitivanje moždane hemodinamike kod novorođenčadi, dojenčadi i djece u raznim patološkim stanjima kao što su hemodinamske promjene nakon perinatalne asfiksije, intrakranijske hemoragije, kod infekcija središnjeg živčanog sustava, cerebralnog cirkulacijskog aresta, hidrocefalusa, vaskularnih anomalija i sl. Pri tom se koristi više vrsta dopler uređaja koji rade na doplerovom načelu. U pedijatrijskoj neurologiji, najčešće se koristi obojeni pulzirajući dopler koji istodobno daje podatke o anatomskim strukturama mozga i strujanju krvi u njima. Sondom od 5 MHz se u koronarnim i sagitalnim presjecima kroz veliku fontanelu prikazuju velike moždane arterije: prednja moždana arterija, unutarnja karotidna arterija i bazilarna arterija.



Slika 4. Transkranijuski dopler (pregled kroz veliku fontanelu): Moždana smrt: vide se samo mali sistolički šiljci, nema dijastole, nemjerljivi indeks otpora

Srednja moždana arterija prikazuje se najbolje u aksijalnom presjeku kroz tanku temporalnu kost. Nakon zatvaranja velike fontanele, pregled se vrši kroz temporalnu kost u aksijalnom presjeku, sondama niže frekvencije /2 MHz/. Dopler sonografija osim neinvazivnosti ima i druge pozitivne osobine: nije štetna po zdravlje, može se koristiti i u inkubatorima ne remećći pri tom uvjete neophodne intenzivne njege i može se ponavljati onoliko puta koliko je to potrebno. Transkranijuski obojeni dopler u ispitivanju moždane cirkulacije u djece u Hrvatskoj je već pronašao svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U svijetu se danas sve više koriste novije doplerske tehnike s kontrastom, poglavito u ispitivanju perfuzije tijekom ishemijskog moždanog udara.

Literatura

1. Aaslid R, Markwalder ThM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J.Neurosurgery* 1982; 57: 769-74.
2. Andre C, Neves FF, Vincent MB. Headache in Transient Ischaemic Attacks. *Functional Neurology* 1996;11:195-9.
3. Anthony MY. Rational use of Doppler ultrasound in neonatal medicine. *J Perinat Med* 1994; 22: 527-33.
4. Archer LNJ, Levene MI, Evans DH. Cerebral Artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *The Lancet* 1986, 15 November:1116-8.
5. Bada HS, Hajjar W, Chua C, Sumner DS. Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. *The Journal of Pediatrics* 1979; 95:775-9.
6. Bakshi A, Mahapatra AK. Basilar artery vasospasm after severe head injury: a preliminary Transcranial doppler ultrasound study. *National Medical Journal of India* 1998;11:220-221.
7. Barmada MA, Moossy J, Shuman RM. Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Ann Neurol* 1979; 6: 495-502.
8. Bauer A, Becker G, Henz P, Jachimezak P, Schwarz KQ, Haase A, Bogdahn U. Transcranial Duplex ultrasound experience with contrast enhancing agents. *International Angiology* 1997;16: 216-21.
9. Beltramello A, Puppini G, Bricolo A, Andreis IA, elDalati G, Longa L, Polidoro S, Zavarise G, Marradi P. Does the tuberous sclerosis complex include intracranial aneurysms? A case report with a review of the literature. *Pediatric Radiology* 1999; 29:206-11.
10. Blum A, Shapira Y, Yeganh S, Rabinkov M. Mitral valve prolapse and thromboembolic events. *Israel Medical Association Journal* 2001;3:282-3.
11. Bošnjak-Mejaški V. *Neurorazvojno praćenje perinatalno ugrožene djece s ventrikulomegalijom, Doktorska dizertacija, Zagreb, Med. fakultet, 1989.*
12. Breyer B. *Medicinski dijagnostički ultrazvuk, Uvod u fiziku i tehniku. Zagreb, Školska knjiga, 1991.*
13. Brunelle F. AVM of the vein of Galen in children. *Pediatr Radiol* 1997; 27:501-13.
14. Byrd SE, Seibert JJ. Transcranial Doppler imaging in pediatric abnormalities in older children. *Neuroimaging Clinics of North America* 1999; 9:17-40.
15. Carvalho KS, Garg BP. Arterial strokes in children. *Neurologic Clinics* 2002; 20:1079-100 vii.
16. Chio NC, DeLong R, Heinz ER. Intracranial Fibromuscular Dysplasia in a 5-Year Old Child. *Ped Neurol* 1996;14:262-5.
17. Couture A, Veyrac C. Transfontanellar Doppler Imaging in Neonates, Springer -Verlag Berlin Heidelberg 2001.107-152.
18. De Oliveira RS, Macado HR. Transcranial Color Coded Doppler ultrasonography for evaluation of children with hydrocephalus. *Neurosurgical focus* 2003; 15:ECP3.
19. Deeg KH, Wolf A. Doppler ultrasound diagnosis of increased intracranial pressure by comparison of 2 blood flow velocities in the extra- and intracranial segment of the internal carotid artery 2:Findings in children with increased intracranial pressure. *Ultraschall in der Medizin* 2001; 22: 66-74.
20. Demarin V. i sur. *Priručnik iz neurologije. Prosvjeta Bjelovar, 1998.*
21. Dempsey RJ, Mostakhar R, Pozniak M. Intraoperative Doppler to measure CVR as a guide to complete resection of AVM. *Neurosurgery* 2004; 55:155-61.
22. Droste D, Boehm W, Ritter T, Dittrich M, Ringelstein R, Bernd E. Benefit of echo-contrast enhanced transcranial arterial color-coded duplex ultrasound. *Cerebrovascular Diseases* 2005; 20:332-6.
23. Đuranović V, Ujević B, Kurjak A. Prikaz velikih moždanih arterija u dojenčadi tehnikom obojenog

- doplera. *Paediatrica Croatica* 1995; 39: 149-55.
24. Đuranović V, Bošnjak-Mejaški V, R. Duplančić, B. Marušić-Della Marina, L. Lujčić, Ž. Cvetko: Tuberozna skleroza - prikaz pacijenata, *Pediatr. Croat* 1996.
25. Đuranović V, Bošnjak-Mejaški V, Duplančić R, Polak-Babić J, Marušić-Della Marina B, Lujčić L. Pulsating Color Doppler in the Diagnosis of Perinatal Cerebral Infarction in Infants. *Neurol Croat* 1998; 47: 105-10.
26. Eyding J, Nolte Martin A, Krogias C, Postert T. Changes of contrast specific ultrasonic cerebral perfusion patterns in the course of stroke; reliability of region-wise and parametric imaging analysis. *Ultrasound in the Medicine and Biology* 2007; 33:329-34.
27. Galarza M, Lazareff JA. Transcranial Doppler in infantile cerebrospinal fluid disorders: clinical validity. *Neurological research* 2004;26: 409-13.
28. Gandolfo C, Conti M. Stroke in young adults: epidemiology. *Neurological Sciences* 2003; 24(Suppl1):S1-3.
29. Goutorbe PV, Bruder N, Cantais E, Leblanc PE, Pelissier D, Gouin F. Apport du doppler transcranien pour l'evaluation de la gravite des traumatismes craniens a la phase precoce. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20 (Suppl 1):R 451.
30. Harrer JU, Hornen S, Valaikiene J, Oertel MF, Klotzsch C, Schlachetzki F. Transcranial Ultrasound Perfusion Imaging: Implementation of a low MI and High Frame Rate. *Ultraschall in der Medizin* 2007;28:380-6.
31. Junquiera PA, Mour-Riberio MV. MoyaMoya and Down sy.: study conducted by meta analysis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2002; 60(2A):274-80.
32. Lewis A, Rosenblatt S, Tew JJ. Surgical management of deep-seated dural AVM. *J. Neurosurg* 1997; 87:198-206.
33. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Current Neurology and Neuroscience reports* 2004; 4: 129-38.
34. Mander M, Larysz D, Wojtacha M. Changes in cerebral hemodynamics assessed by Transcranial Doppler ultrasonography in children after head injury. *Childs Nervous System* 2002;18:124-8.
35. Morfin-Maciel B, Medina A, Espinosa Rosales F, Berron R, Huerta Lopez J. Central nervous system involvement in a child with polyarthritits nodosa and severe atopic dermatitis. *Revista Alergia Mexico* 2002;49:189-95.
36. Murillo-Cabezas F, Arteta-Arteta D, Flores-Cordero JM, Munoz-Sanchez MA, Rincon.Ferrari MD, Rivera-Fernandez MV, Alcaron-Crus JC. The Usefulness of Transcranial dopppoler ultrasonography in the early phase of head injury. *Neurochirurgia* 2002;13:196-208.
37. Narayan P, Samuels OB, Barrow DL. Stroke and pediatric human immunodeficiency virus infection. Case report and rewiev of the literature. *Pediatric Neurosurgery* 2002; 37:158-63.
38. Nishikawa M, Hayashi T, Yoshitomi T, Inoue T, Ichiyama T, Furukawa S. Perioperative evaluation of cerebral hemodynamics by transcranial Doppler ultrasonography in patient with hemolytic uremic syndrome. *No to Hattatsu (Brain and Development)* 2000;32:520-3.
39. Okten A, Ahmetoglu A, Dilber F, Dine H, Kalyoncu M, Ciftibais K, Yaris N. Cranial Doppler US as a predictor of neurologic sequelae in infants with bacterial meningitis. *Investigative Radiology* 2002; 37: 86-90.
40. Paolini S, Ciapetta P, Piattella MC, Domenicucci M. Henoch -Schonlein syndrome and cerebellar hemorrhage: report of an adolescent case and literature review. *Surgical Neurology* 2003;60:339-42.
41. Ries M, Deeg KH, Heininger U. Demonstration of perivascular chogenicities in congenital cytomegalovirus infection by colour Doppler imaging. *Eur. J. Pediatrics* 1990; 150: 34-6.
42. Ries M, Deeg KH, Woffel D, Ibel H, Maier B and Buheitel B. Colour Doppler imaging of intracranial vasculopathy in severe infantile sialidosis. *Pediatric Radiology* 1992; 22: 179-81.
43. Ries S, Steinke W, Devuyt G, Artemis N, Valikovics A, Hennerici M. Power Doppler Imaging and Color Doppler Flow Imaging for the Evaluation of Normal and Pathological Vertebral Arteries. *J of Neuroimaging* 1998;8:71-4.
44. Rodriguez-Jadraque NR, Martinez -Salio A, Garcia de Alvaro MT, Porta Etessam J, Torrews-Mohedas J, Mateos-Beato F. AVM in neurofibromatosis type I. A case report and rewiev of literature. *Revista Neurologia* 2000; 31:1043-5.
45. Sgouros S, John P, Walsh AR, Hockley AD. The value of Color Doppler imaging in assesing flow through ventriculo-peritoneal shunts. *Childs Nervous System* 1996; 12: 454-9.
46. Steventon DM, John PR. Power Doppler ultrasound appearances of neonatal ischemic brain injury. *Pediatric Radiology* 1997; 27: 147-9.
47. Trabbold F, Meyer PG, Blanot S, Carli PA, Orliaguet GA. The prognostic value of Transcranial Doppler studies in children with moderate abd severe head injury. *Intensive Care medicine* 2004;

30:108-112.

48. Van Santbrink H, Schouten JW, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Maas AI. Serial Transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus in the early posttraumatic period. *Acta Neurochirurgica* 2002; 144:1141-1149.

49. Von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical Characteristics of Antiphospholipid Antibody Syndrome in Children. *The Journal of Pediatrics* 1996, 129 ; 339-45.

50. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic Review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *The Lancet* 1997; 350: 607-14.

51. Wiesmann M, Meyer K, Albers T, Seidel G. Parametric perfusion imaging with contrast enhanced ultrasound in acute ischaemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 508-13.

52. Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case report and literature review. *Archives of Disease in Childhood* 2000;83:67-71.

53. Yuval Y, Lerner A, Lipitz S, Rotstein Z, Hegesh J, Achiron R. Prenatal diagnosis of the vein of Galen aneurysmal malformation: report of two cases with proposal for prognosis indices. *Prenatal diagnosis* 1997;17:972-7.

Nasljedne hipertenzije

Bojan Jelaković, Ivan Pećin

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutrašnje bolesti

*Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb*

Arterijska hipertenzija i njezine posljedice su jedan od glavnih medicinskih problema današnjice. Procjenjuje se kako je danas preko milijardu ljudi u svijetu izloženo tom sindromu. Unazad nekoliko desetljeća opaža se porast prevalencije hipertenzije što je praćeno i većom učestalošću infarkta miokarda, kardijalne dekompenzacije, cerebrovaskularnih inzulta i bubrežne bolesti. Taj porast uvjetovan je brojnim vanjskim čimbenicima od kojih su zasigurno najvažniji pretilost, prekomjeren unos kuhinjske soli, premalo kretanja i trajna izloženost stresu. To ukazuje na izrazito velik utjecaj vanjskih faktora na nastanak hipertenzije što je još očitiije kada se zna da je prevalencija hipertenzije vrlo niska u nekim populacijama koje žive životom neolitika kao npr. Yanomano Indijanci. U tom kontekstu može se na prvi pogled i opravdano postaviti pitanje imaju li geni i nasljeđe ikakvu ulogu u nastanku hipertenzije kod većine bolesnika? Ili je tako visok postotak hipertoničara posljedica toga što se naš genski ustroj još nije mogao adaptirati novoj situaciji? Hoće li kroz nekoliko stotina generacija opstati oni čiji geni su prilagođeni ovako neprirodnom načinu života kakvim žive tzv. civilizirani ljudi? (Niti ne pomišljamo kako je mogućnost promjene ovako loših navika realan i ostvariv put za većinu, barem ne bez nekog oblika prisile). Vjerojatno do evolucijske prilagodbe vrste neće doći jer hipertenzija se u većine ljudi, a i njene posljedice razvijaju tek kada je prošlo (najintenzivnije) reproduktivno razdoblje. No, premda je posve jasno kako vanjski čimbenici

igraju vrlo važnu ulogu, još uvijek oko 50-60% populacije nema povišen tlak premda je izloženo istom načinu života. Ili drugim riječima u onih koji hipertenziju razviju ipak postoji dodatni genski čimbenik koji je, čini se, u nekih i presudan.

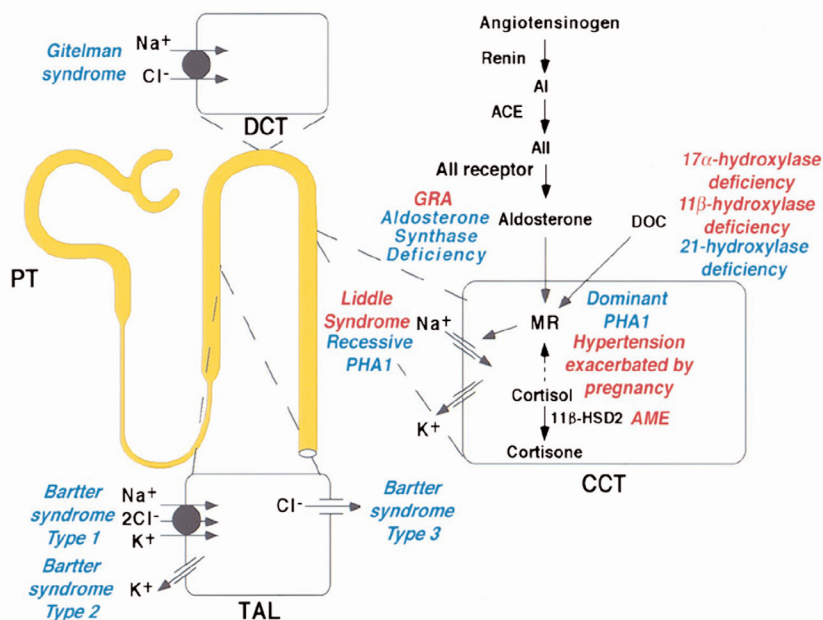
U prilog važnosti gena i nasljeđa na visinu arterijskog tlaka i hipertenziju na prvom mjestu govori činjenica kako je hipertenzija ipak učestalija u određenih etničkih skupina (npr. Afroamerikanci). Uz to, evidentno je kako postoji veća učestalost hipertenzije u određenih obitelji. Već je Pickering opazio značajnu korelaciju između vrijednosti arterijskog tlaka hipertoničara i vrijednosti tlaka izmjerenih u njihovih rođaka u prvom koljenu uz koeficijent korelacije od oko 0,20. Također je uočio kako je relativni rizik nastanka hipertenzije oko 2,0 u istih. Rizik je još veći (5,0 za žene i 4,1 za muškarce) ukoliko se promatraju samo mlađe osobe, dakle one kod kojih je većinom utjecaj vanjskih čimbenika manji. Premda to upućuje na nasljeđe kao bitnu komponentnu ipak ostaje mogućnost da je to samo odraz obiteljske agregacije i posljedica zajedničkog stila života koji u obiteljima s većom učestalošću hipertenzije može biti lošiji tj. nezdraviji i udaljeniji od našeg genskog ustroja od onih obitelji u kojima nema hipertenzije. To je sasvim sigurno vrlo vjerojatno i u nekim slučajevima i glavni razlog pozitivne obiteljske anamneze. No, studije s prirodnim i usvojenom djecom, te istraživanja s jednojajčanim i dvojajčanim blizancima nedvojbeno potvrđuju kako uz sve pogubne utje-

caje okoliša geni imaju itekako važnu ulogu. Tako je u *Montreal adoption survey* registrirana značajnija korelacija sistoličkog tlaka između majki i biološke djece (koeficijent korelacije 0,27) u odnosu na korelaciju sistoličkog tlaka između majki i usvojene djece (koeficijent korelacije 0,08). Također je značajniji koeficijent korelacije opažen između biološke nego između usvojene braće (0,38 vs. 0,16). Ti rezultati nedvosmisleno potvrđuju važnost genskog utjecaja na arterijski tlak. *Victorian Family Heart Study* je analizirala korelaciju tlaka između pojedinih članova obitelji. Značajno manji koeficijent korelacije je opažen između supružnika (0,12) nego između roditelja i njihove biološke djece (0,22). Dakle utjecaj okoliša na tlak postoji, ali isto tako geni značajno utječu na njegovu visinu. U nepovoljnom slijedu okolnosti u pojedinca (ili više članova obitelji) dolazi do hipertenzije. Nadalje, u istoj studiji je postojala korelacija vrijednosti arterijskoga tlaka u neblizanačke braće (koeficijent korelacije 0,44), u dvojajčanih blizanaca (koeficijent korelacije 0,50) i u jednojajčanih blizanaca (koeficijent korelacije 0,78). Gradacija porasta koeficijenta korelacije s porastom zajedničkih

segmenata DNA pojačano i dodatno ukazuje na važnost utjecaja gena kako na visinu arterijskog tlaka tako i na rizik hipertenzije i svih njenih posljedica.

Premda navedeno vrlo jasno i zorno prikazuje značaj važnosti gena na visinu arterijskog tlaka i nastanak hipertenzije, danas postoje znatno sofisticiranije metode i dokazi koji nedvojbeno potvrđuju utjecaj gena na arterijski tlak.

Kako je Luft rekao monogeniski, mendelijanski oblici hipertenzije su svijetla točka molekularne genetike humane hipertenzije upravo zbog toga jer nam omogućuju da bolje razumijemo mehanizme esencijalne hipertenzije. Neki od najvažnijih oblika monogeniske hipertenzije koja se nasljeđuje po Mendelovim pravilima su prikazani na tablici 1. U svim monogeniskim oblicima hipertenzije poremećen je promet natrija u bubrežima. Poremećaj transporta je različit u svakom sindromu, u svakom sindromu prisutna je mutacija drugog gena, no važno je istaknuti da je poremećaj zbog kojeg dolazi do porasta tlaka u svim oblicima, osim u hipertenziji s brahidaktilijom i monogeniskim oblicima feokromocitoma, prisutan u bubregu (slika 1), ili je bubrež



Slika 1. Monogeniski oblici hipertenzije i hipotenzije (adaptirano prema Lifton, 2001.)

efektorni organ. Dokaz da je to i glavni (a za neke i jedini) uzrok hipertenzije dolazi iz transplantacijske medicine. Tako su bolesnici s Liddlovim sindromom koje su bili transplantirani i čiji su donori bili normotoničari nakon transplantacije bubrega postali normotenzivni. To je u skladu i s ostalim opažanjima da hipertenzija/normotenzija "prate" bubrege ne samo u ovih bolesnika s monogenomskom hipertenzijom nego i u svih ostalih.

Ranija istraživanja od epidemioloških, kliničkih i eksperimentalnih su potvrdila kako je renin-angiotenzin-aldosteronski sustav najvažniji u regulaciji arterijskog tlaka. Zbog toga je i velika većina istraživanja u traženju gena kandidata odgovornih za nastanak esencijalne hipertenzije bila usmjerena tom sustavu. Uz istraživanja polimorfizma gena za konvertazu angiotenzina I, te gena za receptore angiotenzina II, najviše pozitivnih rezultata ima sa studijama polimorfizma gena za angiotenzinogen. Osim ovih, geni kandidati su geni za citoskeletni protein alfa- α -aducin, lipoprotein lipazu, inzulinski čimbenik rasta, Na/K ATP-azu, adrenergički receptore, endotelnu NO sintetazu i drugi.

Hipertenzija je multifaktorijska bolest. Mora se ponoviti kako ona nije samo bolest povišenog arterijskog tlaka nego sindrom u kojem se isprepliću i rani procesi ateroskleroze. Tako na porast tlaka može utjecati i polimorfizam gena bitnih za metabolizam lipida, mokraćne kiseline ili glukoze. I naši rezultati o tome kako smo uočili značajniju povezanost arterijskog tlaka s polimorfizmom gena za apolipoprotein E nego s polimorfizmom ACE gena su u skladu s tim. To sigurno dodatno komplicira i otežava razumijevanje mehanizama nastanka i održavanja esencijalne hipertenzije (a time i liječenje). No, isto tako mora biti jasno kako esencijalna hipertenzija nije jedna bolest i nisu uvijek uključeni isti mehanizmi. Jedan pokazatelj da je tome tako su i opažanja kako postoji raznovrstan i danas većinom još nepredvidiv terapijski odgovor na razne antihipertenzive. U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom nisu uvijek u igri isti geni, odnosno kod nekih osoba može jedan polimor-

fizam gena dovesti do hipertenzije, a kod drugih drugi. Razni genski poremećaji rezultiraju istim fenotipom što također otežava traženje gena kandidata. Pa čak niti neki intermedijarni fenotipovi nisu većinom od velike koristi jer na njih osim hipertenzije utječu i drugi sindromi i poremećaji. Neovisno o svim tim otvorenim pitanjima i nedoumicama možemo sa sigurnošću reći kako je za nastanak hipertenzije i porast arterijskog tlaka starenjem presudan odnos gen-okoliš (tj. stil života). Monogenske hipertenzije su vrlo rijetke, ali nam pomažu u razumijevanju i rasvjetljavanju mehanizama prisutnih i u drugih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Ponovo kako kaže Luft, ako tom znanju dodamo i razumijevanje nekih nasljednih oblika hipertenzije (na slici 1 npr. Bartterov sindrom, Gitelmanov sindrom, manjak sintetaza aldosterona, deficit 21-hidroksilaze, dominantni i recesivni pseudohipoaldosteronizam (PHA1)) tada nam se znanje i razumijevanje udvostručuju.

Svi do sada poznati oblici monogenih hipertenzija, osim hipertenzije udružene s brahidaktilijom (Sindrom Bilginturan) i mendelskih oblika feokromocitoma (RET proto-onkogen, gen NF1, gen VHL, SDHD, geni SDHB) imaju, kako je već rečeno, svoj efektorski mehanizam u bubregu što je dodatna potvrda centralne uloge ovog organa ne samo u kroničnom održavanju arterijskog tlaka nego i u nastanku hipertenzije. S druge strane većina monogenih oblika povezana je s renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom i utječu na porast tlaka promjenama transporta natrija, a što govori u prilog kako je jedan od najvažnijih vanjskih čimbenika povećan unos kuhinjske soli. Dakle, u najvećeg broja monogenih oblika hipertenzije krajnji mehanizmi porasta arterijskog tlaka jednaki su kao i u najčešćih oblika sekundarne hipertenzije - stenoze renalne arterije i primarnog aldosteronizma. Potrebno je podvući kako je potrebno kod svih bolesnika s feokromocitomom isključiti jedan od poznatih genskih poremećaja, jer prema Luftu čak 30% bolesnika s feokromocitomom ima jedan od genskih sindroma!

Znanja koja možemo dobiti proučavanjima monogenских oblika hipertenzije, ali i istraživanja vezana uz čitav niz gena kandidata omogućit će nam osmišljavanje učinkovitijeg načina liječenja, ali i primjerenije prevencije dok nova genska istraživanja ne otvore i zadnja vrata nakon čega će poznavanje čitavog genoma omogućit zaista individualan pristup uz najranije postavljanje dijagnoze. Tada će pravodobnom prevencijom biti moguće posve smanjiti rizik nastanka hipertenzije. Na taj način pokušat će se krivi tok ljudskog ponašanja vratiti u staro korito. Do tada ostaje

nam da pratimo znanstvena otkrića, da ih nastojimo implementirati u svakodnevni stručni rad i nastavljamo s mukotrpnom borbom uvravajući bolesnike da moraju redovito uzimati lijekove, ali da moraju još redovitije i ustrajnije svakodnevno šetati, nedosoljavati hranu, da moraju mršaviti i ne smiju pušiti.

Tablica 1. Monogenски oblici arterijske hipertenzije

Poremećaj	Gen	Dob u kojoj se javlja	Način nasljeđivanja	Renin	Aldosteron	Kalij (serum)	Terapija
FH-II	Nepoznat – lokus na kromosomu 7p22?	Srednja dob	Autosomno dominantno	Nizak	Visok	Nizak do normalan	Spironolakton, eplerenon, operacija ?
Prekomjerna sekrecija DOC povezana s CAH	CYP11B1, CYP17	Djetinjstvo	Autosomno recesivno	Nizak	Nizak	Nizak do normalan	Glukokortikoidi
AH koja se pogoršava trudnoćom – mutacija MR	MR	Drugo i treće desetljeće	Autosomno dominantno	Nizak	Nizak	Nizak do normalan	Prekid trudnoće, neslana dijeta
AME	11βHSD2	Djetinjstvo	Autosomno recesivno	Nizak	Nizak	Nizak do normalan	Spironolakton, deksametazon
Liddlov sindrom	SCNN1B,G (β,γ ENaC)	Treće desetljeće	Autosomno dominantno	Nizak	Nizak	Nizak do normalan	Amilorid, triamteren, neslana dijeta
Gordonov sindrom (PHA II)	WNK 1,4	Drugo i treće desetljeće	Autosomno dominantno	Nizak	Nizak do normalan	Visok	Tiazidski diuretik, Neslana dijeta,
GRA (FH-I)	Aldo S/11 β-OH-aza chimera-CYP11B1/CYP11B2	Djetinjstvo, adolescencija	Autosomno dominantno	Nizak	Visok	Nizak do normalan	Deksametazon
AH s brahidaktilijom	Nepoznat – lokus na kromosomu 12p? PDE3A SUR2 ?	Djetinjstvo	Autosomno dominantno	Normalan	Normalan	Normalan	Kombinirana terapija antihipertenzivima

FH = obiteljski hiperaldosteronizam; GRA = glukokortikoidima izlječiv aldosteronizam; CAH = kongenitalna adrenalna hiperplazija, AME = prividan višak mineralokortikoida; PHA = pseudohipoaldosteronizam; AH = arterijska hipertenzija; MR = receptor za mineralokortikoide; DOC = deoksikortikosteron

Literatura

1. Pickering G. The nature of essential hypertension. *Lancet* 1959;5:1027-1028
2. Mongeau J, Biron P, Sing C. The influence of genetics and households environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey. *Clin Exp Hypertens A* 1986;8:653-660
3. Harrap S, Stebbing M, Hopper J i dr. Familial patterns of covariation for cardiovascular risk factors in adults: the Victorian Family Heart Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:704-715
4. Tobin M, Sheehan N, Samani N, Burton P. The genetic epidemiology of hypertension. In: *Genetics of hypertension*. Eds: A.Dominiczak, J. Conell. Elsevier Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St.Louis, Sydney, Toronto, 2007, str 5-28
5. Mosenkis A, Townsend R. Genes and primary hypertension *J Clin Hypert* 2004;6:202
6. Dluhly R. Screening for genetic causes of hypertension. *Curr Hypert Reports* 2002;4:439-444
7. Goodwin J, Geller D. Monogenic disorders of blood pressure regulation. In: *Genetics of hypertension*. Eds: A.Dominiczak, J. Conell. Elsevier Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St.Louis, Sydney, Toronto, 2007, str 29-47
8. Lifton R, Gharavi A, Geller D. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-556
9. Luft F. Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of diseases. *Clin Med Res* 2003;1:291-300
10. Garovic V, Hilliard A, Rurner S. Monogenic forms of low-renin hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006;2:624-630
11. Williams S. Advances in genetic hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:192-198
12. Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical perspective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1131-1138
13. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Whelchel JD, Jones P, Diethelm AG. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Eng J Med* 1983;309:1009-1015
14. Jelaković B, Mayer G. A renocentric view of essential hypertension: lessons to be learnt from kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(9):1510-2.
15. Pećin I, Laganović M, Sertić J, Reiner Ž, Kuzmanić D, Jelaković B. Apo E and ACE gene in mild essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2006;24 (suppl4):328.

Tko je sve marfanoidan ili gdje počinje povećani rizik za bolest veziva krvnih žila

Iva Karačić i Ivo Barić

*Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, Rebro, 10 000 Zagreb*

Marfanov sindrom (MFS) je jedan od najčešćih nasljednih poremećaja vezivnog tkiva s incidencijom od 2-3 na 10 000 osoba. Sindrom je udružen s visokim rizikom dilatacije i disekcije aorte. Također su glavne karakteristike zahvaćanje koštanog sustava (marfanoidan habitus - opisan kasnije u tekstu), oka (ektopija leće) i dure (duralna ektazija). Postavljanje dijagnoze otežava fenotipsko preklapanje s drugim bolestima, postupna pojava karakteristične kliničke slike tijekom prva dva desetljeća života i visoki stupanj fenotipske varijabilnosti unutar i između zahvaćenih obitelji.

Unazad nekoliko godina klasična definicija Marfanovog sindroma, kao isključivo strukturnog poremećaja vezivnog tkiva, sve se više napušta. Nove spoznaje na području patofiziologije, uz nova otkrića molekularne genetike ovog sindroma, zajedno s već ranije poznatim preklapajućim kliničkim slikama s drugim sindromima otkrivaju novu skupinu bolesti pod nazivom "Marfanov sindrom i srodni poremećaji vezivnog tkiva". Unutar te skupine Marfanov sindrom je samo jedna od brojnih bolesti koje imaju sličnu ili istu gensku i patofiziološku pozadinu, slične kliničke slike i, što je najvažnije, u budućnosti bi mogli pokazivati sličan pozitivan odgovor na ciljanu preventivnu terapiju.

Genetika Marfanovog sindroma

Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno. U oko 25% slučajeva radi se o

novonastalim mutacijama. Nije uočena rasna, kao niti spolna predilekcija bolesti. Do sada su opisane mutacije na dva gena.

Godine 1991. je otkrivena prva mutacija gena FBN1 koji kodira sintezu fibrilina 1. Gen pokazuje visoku penetrantnost, s izrazitom varijabilnošću u ekspresiji između pojedinih obitelji, kao i unutar iste obitelji. FBN1 je veliki gen koji se sastoji od 65 egzona. Do danas su otkrivene 562 mutacije, bez određenog predilekcijskog mjesta na genu FBN1. Najčešće su "missense" mutacije (više od 60% svih mutacija) koje se povezuju s povećanom incidencijom ektopije leće. Većina drugih mutacija podrazumijeva nastajanje prematurnih terminacijskih kodona. Potonje mutacije se povezuju s težim koštanim i zglobnim znakovima bolesti, ali istovremeno s manjim rizikom okularnih manifestacija. Bez obzira na navedeno, jasna korelacija između genotipa i fenotipa na genu FBN1 nađena je samo kod teškog, neonatalnog oblika Marfanovog sindroma. Naime, kod tog oblika mutacije se detektiraju unutar egzona 24-32. U svim drugim slučajevima lokacija i tip mutacije nisu povezane s težinom kliničke slike. Mutacije gena FBN1 se nađu u oko 70 % osoba koje zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za Marfanov sindrom (prema nekim studijama čak u oko 93% osoba) i zanimljivo je da je značajno viša incidencija ektopije leće kod osoba s MFS i otkrivenom FBN1 mutacijom nego kod osoba s MFS, ali bez otkrivene mutacije na genu FBN1. Međutim mutacija na genu FBN1 nije specifična za Marfanov si-

ndrom budući da se može naći i kod drugih, Marfanovom sindromu srodnih poremećaja vezivnog tkiva. Budući da prisutnost mutacije gena FBN1 nije specifična za Marfanov sindrom, a nedokazana mutacija ne isključuje postojanje MFS-a, molekularna analiza predstavlja tek dodatak kliničkoj evaluaciji pacijenta.

Gotovo revolucionarno otkriće za tijek patofizioloških ispitivanja MFS-a dogodilo se 2004. godine detekcijom mutacije na novom genu kod pacijenta s Marfanovim sindromom. Radi se o genu za receptor 2 transformirajućeg faktora rasta -beta (tzv. gen TGFBR2). Do danas su mutacije na tom genu dokazane u nekoliko francuskih i japanskih obitelji s Marfanovim sindromom. Zanimljivo je da je isti gen mutiran i kod pacijenata s izoliranom aneurizmom torakalne aorte, kao i kod pacijenata s novootkrivenom bolešću tzv. sindromom Loeys-Dietz koji se u brojnim kliničkim elementima preklapa s Marfanovim sindromom (navedene bolesti također pripadaju Marfanovom sindromu srodnim poremećajima vezivnog tkiva).

Patofiziologija Marfanovog sindroma i srodnih poremećaja vezivnog tkiva

Fibrilin-1 je veliki glikoprotein složene građe. Polimerizacijom monomera fibrilina nastaju mikrofibrili koji služe kao podupirač za odlaganje elastina i smatraju se integralnom komponentom elastičnih elemenata vezivnog tkiva. Mikrofibrili ekstracelularnog matriksa se također nalaze u ne-elastičnom vezivnom tkivu, i strukturne su komponente suspenzornog ligamenta leće.

Donedavno se vjerovalo da je neposredni uzrok tegoba u MFS-u gubitak integriteta vezivnog tkiva zbog kvalitativnih ili kvantitativnih nedostataka u fibrilinu-1. Međutim, danas se kao srž problema MFS-a i srodnih poremećaja vezivnog tkiva navodi poremećena regulacija transformirajućeg faktora rasta-beta (TGF-beta), što potvrđuju rezultati već brojnih istraživanja na životinjskim modelima. Zbog toga se MFS i srodni

poremećaji vezivnog tkiva sve češće definiraju kao TGF-beta signalopatije. Normalna regulacija TGF-beta odvija se u ekstracelularnom matriksu putem mikrofibrila koji vežu veliki kompleks koji sadrži TGF-beta i odgovarajuće proteine. TGF-beta je u tom vezanom obliku inaktivan. Međutim u slučaju nedovoljne količine mikrofibrila, ne postoji mogućnost vezanja TGF-beta u spomenuti kompleks, te se TGF-beta slobodan i u aktivnom obliku nalazi u ekstracelularnom matriksu gdje se veže na odgovarajuće receptore okolnih stanica. Na taj način se pokreće kaskadni niz reakcija signalizacije TGF-beta unutar stanice koji završava utjecanjem na transkripciju gena i posljedično razvojem karakterističnog fenotipa. Do danas je dokazana povezanost povećane TGF-beta aktivacije (u ekstracelularnom matriksu) i signalizacije (unutar stanice) s nastankom emfizema, miksomatoznih promjena na mitralnoj valvuli, aneurizme aorte i mišićne hipoplazije. Ono što je osobito zanimljivo su rezultati posljednjih istraživanja mogućeg terapijskog djelovanja. Dokazana je prevencija progresije aneurizme primjenom TGF-beta protutijela i pozitivno djelovanje losartana (antagonist tipa 1 receptora angiotenzina II) na zaustavljanje razvoja aneurizme aorte, kao i na smanjenje alveolarne septacije i mišićne hipoplazije. Naime, losartan ima, osim antihipertenzivnog djelovanja, i suprimirajući učinak na aktivnost TGF-beta. Rezultati ovih istraživanja postavljaju potpuno nove patofiziološke temelje (teorija postojanja genskih modifikatora...) koji čine osnovu za definiranje spomenute nove skupine bolesti (Marfanov sindrom i srodni poremećaji vezivnog tkiva) i otvaraju uzbudljiv pogled na moguće terapijsko djelovanje u budućnosti.

Klinička slika i zbrinjavanje pacijenta s Marfanovim sindromom

Koštani sustav

Koštane su nepravilnosti najizraženija obilježja Marfanova sindroma. Osobe s MFS su u svakoj životnoj dobi višeg rasta nego što

bi se očekivalo s obzirom na njihovu genetsku pozadinu. Gotovo su uvijek iznad 97. centile u visinsko-dobnim centilnim krivuljama. Nježna izdužena građa nastaje zbog pretjeranog rasta dugih kosti, što rezultira disproporcionalno dugim ekstremitetima (tzv. dolihostenomelija) i prstima. Posljedica je produljen donji segment tijela u odnosu na gornji, povećana duljina ruke u odnosu na visinu tijela (omjer duljine obje ruke i visine tijela je veći od 1.05) i arahnodaktilija (ponekad prisutna od rođenja). Navedene karakteristike nazivamo "marfanoidan habitus". Arahnodaktilija se očituje s dva jednostavna znaka; "znak palca" (Steinbergov znak) i "znak ručnog zgloba" (Walker- Murdochov znak). Znak palca je pozitivan ako pri stisnutoj šaci s aduciranim palcem nokat palca prelazi preko ulnarnog ruba šake. Za znak ručnog zgloba kažemo da je pozitivan ako se distalne falange prvog i petog prsta jedne ruke preklapaju nakon obuhvaćanja ručnog zgloba druge ruke s navedena dva prsta.

Karakterističan je i dolihocefaličan oblik glave (uska, izdužena glava) s uskim, duguljastim licem, "antimongoloidno" položenim rasporcima vjeđa, plosnatim jagodicama, hipoplazijom srednjeg dijela lica, visokim nopcem, retrognatijom i gusto zbijenim zubima.

Koštani deformitet prednje stijenke prsnog koša (posebno asimetrični oblici) i osobita labavost ligamenata s posljedičnom skoliozom i pretjeranom savitljivošću zglobova također su jedne od osnovnih karakteristika MFS. Udubljena prsna kost (*pectus excavatum*) vrlo rijetko uzrokuje simptome ili kliničke posljedice u djetinjstvu (iako je uočljiva već oko 7. godine života). Nešto više specifičan nalaz za MFS su "kokošja prsa" (*pectus carinatum*). Skolioza se pojavljuje u više od polovice pacijenata s MFS. Najčešće se razvija postupno tijekom djetinjstva (uočljiva između 10. i 14. godine), iako je pojava skolioze zabilježena i u 14. mjesecu života. U današnje vrijeme kada je životni vijek pacijenata s MFS značajno produžen, veliki problem postaje progresija umjerenog i težeg oblika skolioze kod

odraslih pacijenata. Spondilolisteza, osobito lumbalnog dijela, je također češća kod pacijenata s MFS, kao i pojačana nestabilnost cervikalnog dijela kralješnice što je potrebno imati na umu prilikom endotrahealne intubacije. Povećana savitljivost zglobova i mlohavost ligamenata najizraženije su u području prstiju šaka, laktova, koljena (*genu recurvatum*) i stopala (*pes planus*). Zbog nje postoji s godinama povećan rizik pojave degenerativnog artritisa. I mladi bolesnici se mogu žaliti na bolove u različitim zglobovima. Pri fizikalnom pregledu valgus devijacija stražnjeg dijela stopala ukazuje na postojanje pes planusa. On se zapaža kod pacijenata u dobi od 2-3 godine. Zbog pretjerane savitljivosti gležnja zapaženo je da pacijenti s MFS kasnije prohodaju (nakon 18. mjeseca života).

Protruzija acetabuluma je također mnogo češća nego u općoj populaciji (ima je oko 50% osoba s MFS-om). Najčešće se dijagnosticira slučajnim radiološkim nalazom, pojavljuje se već u dječjoj dobi i progresivnog je tijeka iako bez simptoma često i u ranoj odrasloj dobi. Ona podrazumijeva deformitet zgloba kuka u obliku pomaka medijalne stijenke acetabuluma prema šupljini zdjelice s posljedičnim pomakom glave bedrene kosti. Moguća je pojava bolova i ograničene pokretljivosti donjih ekstremiteta.

Paradoksalno je što otprilike 10-15 % pacijenata s MFS često ima prirođene kontrakture zglobova, osobito laktova i prstiju. Patofiziološki mehanizam još nije razjašnjen, kao što nije u potpunosti objašnjen niti za cjelokupnu kliničku sliku koštanih poremećaja.

Oči

Ektopija leće (luksacija ili subluksacija leće) je glavni očni kriterij za postavljanje dijagnoze MFS. Otprilike 60% osoba s MFS ima spomenuti poremećaj koji kod ovih pacijenata nastaje zbog pretjeranog rastezanja, a rjeđe loma, suspenzornog ligamenta leće (tzv. *zonule ciliares*). Najčešći uzrok ektopije leće u općoj populaciji je ozljeda oka. Ako se ona isključuje, uvijek je potrebno posumnjati na

MFS. Ektopija leće kod osoba s MFS može biti prirođena, ali se najčešće javlja od 2. do 6. godine života, i pogoršava se u periodima intenzivnijeg rasta. Vid je poremećen. Ponekad se pojave dvoslike. Iridodoneza (treperenje šarenice) za vrijeme akomodacije oka ukazuje na dislokaciju leće, ali ne mora biti prisutna kod blažeg oblika bolesti. Kod MFS je leća najčešće pomaknuta prema gore. Za konačnu dijagnozu je potreban očni pregled procjepnom svjetiljkom nakon dilatacije zjenica koja je često nepotpuna zbog hipoplazije cilijarnog mišića. Konzervativne mjere zbrinjavanja (miotici, kontaktne leće i naočale) danas sve više potiskuje radikalna metoda ekstirpacije leće i usađivanja intraokularne akrilatne leće.

Kod MFS-a se češće nalazi smanjena zakrivljenost rožnice (dokazuje se keratometrijom), hipoplazija šarenice i cilijarnog mišića i izduljena očna jabučica (normalna aksijalna duljina očne jabučice odraslog čovjeka je manja od 23.5 mm). Što je očna jabučica više izduljena, tj. što je veći promjer zakrivljenosti očne jabučice to je veći rizik nastanka ablacije retine. Zbog toga pacijenti moraju izbjegavati aktivnosti kod kojih je povišen rizik udaraca u glavu (npr. boks, nogomet) i očnu jabučicu (npr. tenis).

Povećana aksijalna duljina očne jabučice uzrokuje također miopiju. Visoka miopija je najčešći očni poremećaj kod osoba s MFS koji se često manifestira već u djetinjstvu (nakon 6. godine života).

Strabizam nije rijetka pojava kod MFS, a učestalije pojavljivanje glaukoma i katarakte kod odraslih osoba s MFS najvjerojatnije je sekundarna pojava ektopije leće.

Kardiovaskularni sustav

Kardiovaskularna patologija je vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u MFS. Osnovne manifestacije uključuju dilataciju korijena aorte, posljedično s disekcijom i rupturom, dilataciju plućne arterije, miksotomne promjene mitralnog i aortnog zaliska s razvojem njihove insuficijencije i kasnije progresivne disfunkcije miokarda. Fatalni ishod

udružen s neliječenim MFS-om događa se obično rano u odrasloj dobi, s procjenjenom prosječnom dobi od 32. godine života. Međutim, pravovremeno postavljanje dijagnoze i veliki napredak u konzervativnom i kirurškom zbrinjavanju unazad 30 godina, danas rezultira približavanjem osoba s MFS normalnom životnom vijeku (kod MFS procenjen na približno 70 godina).

Uzlazna aorta je građena od većeg broja elastičnih vlakana od silazne torakalne i abdominalne aorte. Do danas nepotpuno poznatim patofiziološkim događajima nastaju patohistološke promjene (fragmentacija elastičnih vlakana, manjak glatkih mišićnih stanica i odvajanje mišićnih vlakana kolagenom i mukopolisaharidima) koje uzrokuju povećanu rigidnost tj. smanjenu rastezljivost uzlazne aorte. Do dilatacije prvenstveno dolazi u najproksimalnijem dijelu uzlazne aorte (korijen aorte) zbog tamo prisutnog najvećeg hemodinamskog stresa (izbacivanje krvi iz lijevog ventrikula). Dilatacija korijena aorte najčešća je kardiovaskularna manifestacija u osoba s MFS. Javlja se u otprilike 60-80% odraslih osoba s MFS. Dijagnosticira se ultrazvučnim pregledom srca, najčešće mjerenjem promjera korijena aorte (u mm), a rjeđe i mjerenjem površine presjeka korijena aorte (u cm²). Nalaz se najčešće tumači kao apsolutna vrijednost (promjer aorte) ili u korelaciji s tjelesnom površinom iako podaci jedne studije upućuju na bolju korelaciju između površine korijena aorte i tjelesne visine kod otkrivanja rizičnih osoba za disekciju aorte.

Proširenjem korijena aorte može doći do aortne regurgitacije koja je gotovo uvijek prisutna ako je promjer korijena aorte veći od 60 mm, a rijetko je udružena s promjerom aorte manjim od 40 mm. Praćenje aortne regurgitacije podrazumijeva redovito ultrazvučno mjerenje aorte u području sinotubularnog grebena. Značajni oblici rješavaju se operativno kako bi se spriječilo posljedično srčano zatajenje.

Dilatacija korijena aorte je podloga za razvoj disekcije aorte, najčešćeg uzroka smrti

kod pacijenata s MFS. Osim promjera korijena aorte, godišnja brzina rasta korijena aorte i anamnestički podatak o postojanju disekcije ili rupture aorte u obitelji predstavljaju glavne faktore za procjenu rizika pojave disekcije kod pacijenta s MFS i sličnim poremećajima vezivnog tkiva. U 90% se radi o tipu A I disekcije koja počinje ulaskom krvi kroz fisuru u sloju intime sinotubularnog grebena i nastavlja širenjem krvarenja uzduž listova sloja medije aorte do ilijačnih arterija. Prezntira se akutno nastalim jakim bolovima u prsima (sprijeda i u leđima) uz bljedilo lica, preznojavanje i najčešće povišen krvni tlak, iako su opisani pacijenti bez akutne kliničke slike disekcije. Preostalih 10 % disekcija kod MFS je retrogradno i zahvaća samo uzlaznu aortu (tip A II) kod kojih gotovo trenutno može doći do smrtnog ishoda iskrvarenjem u perikard. Dijagnoza se postavlja kompjutoriziranom tomografijom ili angiografskim prikazom magnetskom rezonancijom. U takvim slučajevima indiciran je hitan kirurški zahvat zamjene diseciranog dijela aorte umjetnim nadomjestkom. Budući da disekcija aorte vitalno ugrožava život bolesnika i povezana je s visokim ranim i kasnim postoperativnim mortalitetom (najčešće zbog disekcije ili rupture preostalog dijela aorte ili pojave aritmija), profilaktičko zbrinjavanje je od izuzetnog značaja kod pacijenata s MFS. Profilaksa podrazumijeva kontinuiranu primjenu beta- blokatora pri blažim odstupanjima promjera korijena aorte od normalnih vrijednosti. Povoljan učinak beta-blokatora zapažen je i kod djece, i u brojnim studijama je dokazano da usporava rast korijena aorte te odgađa ili prevenira razvoj aortne regurgitacije i disekcije, i dokazano produljuje životni vijek kod pacijenata s MFS-om. Međutim, postoje pacijenti koji uopće ne odgovore na konzervativnu terapiju, već kod njih i dalje postoji brzi rast korijena aorte sa sve većim rizikom pojave disekcije. Najvažnije je rizične pacijente na vrijeme podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu kojim se na mjesto uzlaznog dijela aorte postavlja umjetni nadomjestak uz očuvanje aortnih zalistaka (osim u slučaju prisutne aortne regurgitacije).

Operativni mortalitet je u tom slučaju manji od 2%. Danas postoje standardizirani kriteriji po kojima se postavlja indikacija za elektivni zahvat, a to su: promjer korijena aorte $>$ ili $=$ 43 mm, progresivna regurgitacija aorte, značajna regurgitacija aorte ili brzi rast korijena aorte (ili drugih aneurizmi aorte) $>$ 2mm/godina. U posljednjih osam godina sve su niže vrijednosti promjera korijena aorte u kriterijima za profilaktički (elektivni) zahvat, i već danas postoje istraživanja koja dokazuju bolje preživljenje i manji rizik komplikacija ako se elektivni zahvat učini pri promjeru korijena aorte od 30 mm. Procjenjuje se da je kod 90% pacijenata s klasičnim oblikom MFS-a potrebno učiniti elektivni kirurški zahvat. Iz potonjeg je jasno da MFS pripada skupini bolesti s visokim rizikom nastanka disekcije aorte. Kako zapravo ispravno voditi pacijenta koji nosi tempiranu bombu u sebi? Gleason je pokušao odgovoriti na to pitanje izradom algoritma praćenja promjera korijena aorte za pacijente s visokim rizikom disekcije (osim MFS-a, uključeni su pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom disekcije ili aneurizme torakalne aorte, oni s bikuspidnom aortnom valvulom i pacijenti s drugim bolestima vezivnog tkiva koje nose rizik nastanka disekcije) - tablica 1. Oko 55% djece s MFS mlađe od 16 godina ima asimptomatsku dilataciju korijena aorte. Ona se najčešće dijagnosticira između 9. i 15. godine života (nakon postizanja potpunog muskuloskeletnog fenotipa), iako je opisana i kod pacijenata u dobi od 18 mjeseci. Trudnice s MFS imaju veći rizik razvoja disekcije uzlaznog, ali i silaznog dijela torakalne aorte u odnosu na opću populaciju trudnica. Prije koncepcije procijenjeni kardiovaskularni rizik za trudnoću je nizak ako je promjer korijena aorte $>$ ili $=$ 40 mm. Indicirano je ultrazvučno praćenje za vrijeme trudnoće te primjena beta-blokatora kod trudnica s porastom promjera aorte ili pri pojavi disritmije.

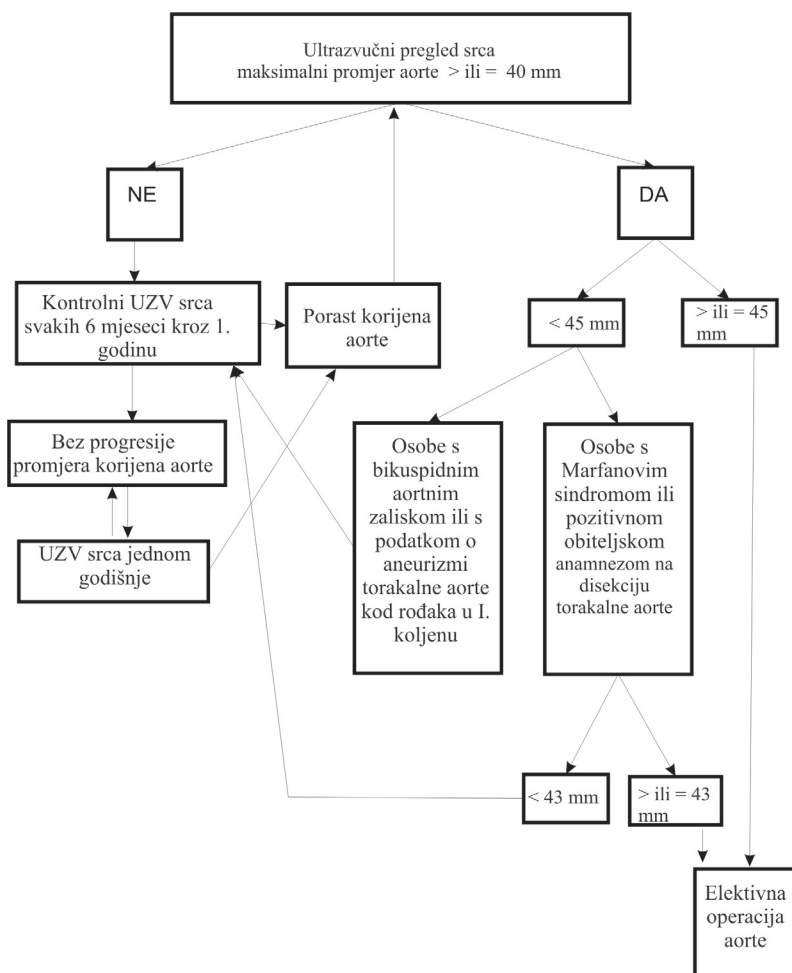
Kod djece s MFS je najčešće patološki promjenjena mitralna valvula. Ultrazvučni nalaz pokazuje povećanje mase tkiva mitralnog zaliska, produljenje korda tendinea i povećanje prstena mitralnog zaliska koji kasni-

je često kalcificira. Više od dvije trećine osoba s MFS ima prolaps mitralne valvule - MVP (u općoj populaciji prevalencija je 3-5%). Uz prolaps se kod pacijenata s MFS često povezuju i učestaliji poremećaji srčanog ritma u obliku supraventrikularnih i ventrikularnih disritmija. U više od 25% pacijenata s MFS i prolapsom mitralne valvule, on prijeđe do odrasle dobi u mitralnu regurgitaciju. Ona može postojati, najčešće uz težak fenotip, već u dojenačkom periodu i biti uzrokom kongestivnog zatajenja srca. Međutim, teška mitralna regurgitacija se

može razviti u djetinjstvu bez izražajnih koštanih i očnih znakova bolesti. Ona predstavlja najčešću indikaciju za operativni zahvat prije 10. godine života i najčešći uzrok smrti kod djece s MFS.

Relativno nepoznata kardiovaskularna manifestacija MFS-a je dilatacija glavne grane plućne arterije. Prema jednom istraživanju 74% pacijenata s MFS ima dilatiran korijen plućne arterije. Dosada su aneurizma i disekcija plućne arterije bile rijetkost, međutim s porastom životnog vijeka pacijenata s MFS

Tablica 1. Algoritam praćenja pacijenta s visokim rizikom nastanka disekcije aorte (pacijenti s Marfanovim sindromom, osobe s podatkom o disekciji ili aneurizmi torakalnog dijela aorte kod rođaka u prvom koljenu, osobe s bikuspidnim aortnim zaliskom ili one s drugim poremećajem vezivnog tkiva koji nosi visoki rizik disekcije aorte).



ove bi manifestacije mogle poprimiti veće kliničko značenje.

Pluća

Osobe s MFS-om češće od opće populacije razviju spontani pneumotoraks (približno njih 4-5%), najčešće u adolescentno doba. On nastaje zbog rupture apikalne bule i karakterizira ga ponavljajući tijek ili zbog ponovne rupture, ili zbog nepotpunog cijeljenja ranije rupturirane bule. Zbog toga je danas prihvaćen agresivniji pristup dugotrajnog zbrinjavanja. Nakon prvi put ponovljenog spontanog pneumotoraksa izvodi se resekcija bule i pleurodeza. Kako bismo spriječili nastajanje pneumotoraksa, pacijentima se savjetuje izbjegavanje situacija s brzim dekompresijom poput vožnje brzim liftom, dubinskog ronjenja ili vožnje u aklimatiziranim letjelicama.

Djeca s teškim oblikom MFS-a ponekad razviju cističnu bolest pluća, a odrasli su vjerojatno podložniji razvoju emfizematoznih promjena, osobito ako puše. Rezultati mjerenja statičke funkcije pluća (spirometrija) pokazuju lažno niske rezultate za pacijente s MFS-om budući da se referentni raspon izračunava na osnovi visine tijela, a pacijenti s MFS-om kao što je poznato imaju disproporcionalno duge ekstremitete. Međutim kada se prediktivne vrijednosti ukupnog plućnog kapaciteta i forsiranog ekspiratornog volumena izračunavaju na osnovi visine pri uspravnom sjedenju (što je točniji pokazatelj veličine prsnog koša) plućni kapaciteti su većinom normalni. Izuzetak su pacijenti s težim oblikom pectus excavatum i skolioze kod kojih su često sniženi forsirani vitalni kapacitet, ukupni kapacitet pluća i rezidualni volumen tj. kod kojih se razvila restriktivna bolest pluća. Zbog pojačane mlohavosti vezivnog tkiva hipofarinksa i retrognatije, neki pacijenti pate od opstruktivne apneje tijekom sna.

Dura, koža i fascije - također mete Marfanovog sindroma

U MFS-u se dura pojačano rasteže pod

pritiskom cerebrospinalne tekućine. Pritisak je najveći pri stojećem stavu u lumbosakralnom dijelu kralježnice. Neke studije navode da čak dvije trećine pacijenata s MFS-om ima prisutne znakove prerastezljivosti dure. Najčešće nastaje duralna ektazija tj. proširenje vertebralnog kanala uzrokovano stanjenjem kosti zbog pritiska dure. Ako dura prođe kroz neuralne otvore mogu se razviti arahnoidalne ciste ili prednje meningokele koje prominiraju u zdjelicu i često se zamjene za ciste jajnika. Duralna ektazija umjerenog stupnja je najčešće bez simptoma, te se otkrije pomoću snimanja kompjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom. Simptomi podrazumijevaju bolove radikularnog tipa i neurološke ispade u lumbosakralnoj projekciji i/ili bolove u zdjelici zbog, ponekad vrlo velikih, meningokela. Kirurške intervencije su dosad pokazale ograničen uspjeh. Lumbosakralna duralna ektazija danas ima veliko dijagnostičko značenje, budući da je visoko specifičan nalaz za MFS.

Hernije su također češće nego u općoj populaciji. Ingvinalne hernije se ponekad javе već kod dojenčadi i najčešće se ponovno pojave nakon kirurškog zbrinjavanja. Hernije u području postoperativnih ožiljaka su također česte, a spominju se i dijafragmalne koje su ponekad prirođene, iako bez većeg kliničkog značaja.

Koža pacijenata s MFS-om je neobično tanka, ponekad hiperelastična. Osnovna je pojava atrofičnih strija koje se pojavljuju u ranoj adolescenciji (oko 14.godine). U početku su ljubičaste, a kasnije postaju sve šire i depigmentirane. Pojavljuju se na pregibnim mjestima poput lumbalne regije, stražnjice, ramena, dojki, bedra i trbuha. Jače su izražene za vrijeme trudnoće.

Ostale manifestacije Marfanovog sindroma

Pacijenti s klasičnim oblikom MFS imaju smanjenu mišićnu masu (zbog hipoplazije skeletnog mišićja), po rođenju su često hipotoni i često imaju miopatski, "bezizražajni" izgled lica i spuštена ramena.

Potkožno masno tkivo također je slabije razvijeno što zajedno s mišićnom hipoplazijom ima za posljedicu asteničnu tjelesnu građu. S godinama postoji težnja centripetalnom nakupljanju masnoće. Kod nekih pacijenata s MFS nađene su cistične promjene na jetri i/ili bubrezima.

Osobe s MFS ne pokazuju odmak u kvocijentu inteligencije od opće populacije. Uočena je veća učestalost gubitka koncentracije, hiperaktivnost i poremećaj govora.

Postavljanje dijagnoze Marfanovog sindroma

Danas se dijagnoza postavlja pomoću točno određenih dijagnostičkih kriterija revidiranih 1996. godine (tzv. Nozološki kriteriji iz Genta) - tablica 2. Temelje se ponajviše na kliničkom nalazu različitih organskih sustava, na obiteljskoj anamnezi (dijagnosticiran Marfanov sindrom u obitelji) i na nalazu genske analize.

Ti kriteriji nažalost nisu pouzdani za dokazivanje Marfanovog sindroma kod djece budući da se mnoge kliničke osobine MFS pojavljuju tek u odrasloj dobi. Kod djeteta s ponekim znakovima MFS-a, osobito ako ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na MFS, opravdano je učiniti gensku analizu kako bi se što ranije prepoznao mogući povišeni rizik za primarno najteže kardiovaskularne manifestacije (ali i ostale poremećaje vezane uz sindrom), i na taj način omogućilo redovito praćenje pacijenta i pravovremeno djelovanje.

Genska analiza može biti korisna i u izdvajanju odraslih osoba koje imaju povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih i drugih tegoba unutar široke populacije marfanoidnih osoba. Međutim, treba imati na umu da dokaz mutacije na genu FBN1 ne znači nužno postojanje MFS-a, kao što nedokazana mutacija ne isključuje postojanje Marfanovog sindroma. Također se danas preporučuje djecu i braću osobe koja boluje od MFS-a pregledavati (uz obavezan UZV srca) jednom u 1-5 godina do navršene 20. godine života. Ako se ultrazvučno uoči da je promjer korijenja aorte na gornjoj

granici normalne vrijednosti, potrebno je ubuduće kontrole obavljati jednom godišnje. Tada je opravdano učiniti i gensku analizu kod krvnog srodnika.

Tko je sve marfanoidan?

Za svakog tko dijeli neke od karakteristika kliničke slike s MFS-om, može se upotrijebiti pojam marfanoidan. Prema tome, taj pojam bi u širem smislu obuhvaćao bolesti koje ulaze u diferencijalnu dijagnozu MFS-a. Tu treba spomenuti homocistinuriju uzrokovanu manjkom cistationin beta-sintetaze zbog tipičnog marfanoidnog habitusa i ektopije leće, Klinefelterov sindrom zbog visokog tjelesnog rasta s disproporcionalno dugim ekstremitetima, Sticklerov sindrom zbog povećane savitljivosti zglobova i izduljene očne jabučice, Ehlers-Danlosov sindrom zbog rupture velikih arterija i povećane savitljivosti zglobova i multiptiplu endokrinu neoplaziju tipa IIB zbog dugih ekstremiteta i pojačano savitljivih zglobova.

Međutim, ovdje se u užem smislu pod pojmom marfanoidan obuhvaćaju nasljedni poremećaji vezivnog tkiva za koje se naslućuje da s Marfanovim sindromom dijele osim kliničkih karakteristika, iste ili slične patogeneze mehanizme i odgovor na ciljanu terapiju - već spomenute TGF-beta signalopatije ili Marfanovom sindromu srodni poremećaji vezivnog tkiva. Potrebno ih je definirati jer se ponekad vrlo blisko fenotipski isprepliću s MFS, ali i zato što neki od tih entiteta nose također povećan rizik za bolest veziva krvnih žila (osobito rizik dilatacije i disekcije aorte). Navedenu skupinu, koja još nije strogo definirana, bi mogli činiti sljedeći sindromi: sindrom MASS (miopija, prolaps mitralne valvule, blaga dilatacija aorte, skeletne abnormalnosti u obliku malih znakova MFS-a i atrofične strije); nasljedna aneurizma torakalne aorte (dilatacija s mogućom disekcijom ili rupturom uzlazne aorte, moguća insuficijencija aortnih zalistaka, moguće blaže skeletne promjene prednje stijenke prsnog koša i kralješnice); nasljedna disekcija aorte (pojava disekcije proksimalne aorte

Tablica 2. Revidirani dijagnostički kriteriji za Marfanov sindrom (tzv.Nozološki kriteriji iz Genta) rij pojedinog sustava ima visoku dijagnostičku specifičnost jer je relativno rijedak u ostalim bolestima i postavljanju dijagnoze, ali je manje specifično i time manje značajno, od pojma glavnog kriterija

Koštani sustav

Veliki znakovi: Ako postoje najmanje 4 velika znaka, *glavni kriterij* koštanog sustava je zadovoljen.

- Pectus carinatum
- Pectus excavatum koji zahtijeva kirurško zbrinjavanje
- Snižen omjer gornji/donji segment tijela ili omjer duljine obje ruke i visine tijela veći od 1.05
- Pozitivni znak ručnog zgloba i znak palca
- Skolioza $>20^\circ$ ili spondilolisteza
- Ograničena (smanjena) ekstenzija u laktovima ($< 170^\circ$)
- Medijalni pomak medijalnog maleola s posljedičnim pes planus
- Protruzija acetabuluma bilo kojeg stupnja (radiološki dokazana)

Mali znakovi:

- Umjereno težak pectus excavatum
- Povećana savitljivost zglobova
- Visoki svod nepca s gusto zbijenim zubima
- Tipičan izgled lica (dolichocefalija, plosnate jagodice, enoftalmus, retrognatija, „antimongoloidno“ položeni rasporci vjeđa)

Da bi koštani sustav bio uključen u dijagnostičke kriterije moraju postojati najmanje dva velika znaka ili jedan veliki i dva mala znaka.

Očni sustav

Veliki znak (glavni kriterij):

- Ektopija leće

Mali znakovi:

- Smanjena zakrivljenost rožnice (patološki nalaz određen keratometrijskim mjerenjem)
- Povećana aksijalna duljina očne jabučice (izmjerena ultrazvukom oka)
- Hipoplastična šarenica ili hipoplastičan cilijarni mišić koji uzrokuje nepotpunu miozu

Da bi očni sustav bio uključen u dijagnostičke kriterije moraju postojati najmanje dva mala znaka.

Kardiovaskularni sustav

Veliki znakovi (glavni kriterij):

- Dilatacija uzlaznog dijela aorte koja uključuje najmanje Valsalvin sinus, s ili bez aortne regurgitacije; ili
- Disekcija uzlaznog dijela aorte

Mali znakovi:

- Prolaps mitralne valvule s ili bez mitralne regurgitacije
- Dilatacija plućne arterije, bez valvularne stenoze ili periferne plućne stenoze ili nekog drugog očitog uzroka, prije 40. godine života
- Kalcifikacija mitralnog prstena prije 40. godine života
- Dilatacija ili disekcija silaznog dijela torakalne aorte ili abdominalne aorte prije 50. godine života

Da bi kardiovaskularni sustav bio uključen u dijagnostičke kriterije mora postojati jedan veliki znak ili barem jedan mali znak.

Potrebno je razlučiti pojam glavnog kriterija od uključivanja pojedinog organskog sustava. Glavni kriterij općoj populaciji. Uključivanje pojedinog organskog sustava u dijagnostičke kriterije za MFS pomaže u organskog sustava.

Plućni sustav

Nema velikog znaka (glavnog kriterija).

Mali znakovi:

- Spontani pneumotoraks
- Apikalne bule (dokazane radiološki)

Da bi plućni sustav bio uključen u dijagnostičke kriterije mora postojati barem jedan mali znak.

Koža i kožni adneksi

Nema velikog znaka (glavnog kriterija).

Mali znakovi:

- Atrofične strije koje se ne povezuju s gubitkom na težini, trudnoćom ili ponavljajućim rastezanjem kože
- Ponavljajuće ili postoperativne hernije

Da bi sustav kože i kožnih adneksa bio uključen u dijagnostičke kriterije mora postojati barem jedan mali znak.

Dura

Veliki znak (glavni kriterij):

- Lumbosakralna duralna ektazija (dokazana na CT ili MR)

Nema malog znaka.

Da bi dura bila uključena u dijagnostičke kriterije mora postojati naveden veliki znak.

Obiteljska anamneza / genska analiza

Veliki znakovi (glavni kriterij):

- Jedan od roditelja, dijete, brat ili sestra ispunjava dijagnostičke kriterije za MFS
- Dokazana mutacija gena FBN1 za koju je poznato da uzrokuje MFS
- Dokazan haplotip u blizini lokusa gena FBN1 koji je bez sumnje udružen s pojavom MFS u pojedinoj obitelji i nasljedjen najčešće od rođaka iz prvog koljena

Malog znaka nema.

Da bi obiteljska anamneza/genska analiza bila znakovita jedan od velikih znakova mora postojati.

Uvjeti za postavljanje dijagnoze MFS:

Kod promatranog pacijenta:

- Ako obiteljska anamneza/genska analiza ne doprinose postavljanju dijagnoze, za postavljanje dijagnoze MFS potrebno je zadovoljiti glavni kriterij u najmanje dva različita organska sustava i uključiti u dijagnostičke kriterije treći organski sustav
- Ako je kod pacijenta dokazana mutacija koja uzrokuje MFS kod drugih osoba, za postavljanje dijagnoze MFS dovoljno je zadovoljiti glavni kriterij jednog organskog sustava i uključiti u dijagnostičke kriterije drugi organski sustav

Kod rođaka promatranog pacijenta:

- Prisutan glavni kriterij iz obiteljske anamneze, uz zadovoljen glavni kriterij jednog organskog sustava i uključivanje drugog organskog sustava

s vrlo blagim ili bez prethodnog povećanja aorte); nasljedni marfanoidan habitus (samo mali znakovi skeletnih abnormalnosti), nasljedna ektopija leće (izolirana ektopija leće); kongenitalna kontrakturalna arahnodaktilijska (prirodne kontrakture, arahnodaktilijska, kifoskolioza, dugi ekstremiteti, "smežurano uho", prolaps mitralne valvule); sindrom Loeys-Dietz (aneurizma aorte s mogućom disekcijom, arahnodaktilijska, deformitet prsne kosti, duralna ektazija, skolioza, rascjep nepca, hipertelorizam, generalizirani tortuozi arterija) i sindrom Shprintzen-Goldberg (kraniosinostoze, marfanoidni habitus, mikrognatija, maksilarna hipoplazija, hipertelorizam, egzoftalmus, moguća dilatacija korijena aorte i prolaps mitralne valvule). Kod navedenih sindroma nađene su mutacije najčešće na genu FBN1, a kod ponekih na genu TGFBR2. Da postoji i gensko (uz fenotipsko) ispreplitanje dokazuje genska analiza kod nasljedne aneurizme torakalne aorte gdje su dokazane mutacije na oba spomenuta gena.

Zaključak

Vrlo je teško definirati tko zapravo od velikog broja osoba s marfanoidnim habitusom ima predispoziciju za nastanak disekcije aorte. Dakle, potrebno je iz mnoštva otkriti pojedince s MFS-om ili srodnim poremećajem vezivnog tkiva koji karakterizira zahvaćenost kardiovaskularnog sustava. Dijagnoza MFS-a se još uvijek bazira na kliničkom nalazu manje ili više specifičnih pojava i na vrlo značajnim podacima o prisutnosti MFS-a kod bližih članova obitelji.

Genska analiza može pomoći u otkrivanju djece s MFS-om ili sa srodnim poremećajem vezivnog tkiva, može pridonijeti i otkrivanju sporadičnih oblika MFS-a čime isključuje rizik MFS-a kod ostalih krvnih srodnika (izuzevši potomke osobe s MFS-om) i može izdvojiti iz šire populacije marfanoidnih osoba one sa stvarnim rizikom za pojavu kliničkih osobina MFS-a. Ako se niti uz pomoć genske analize ne definira MFS niti srodni poremećaj vezivnog tkiva, a isključuje se bolesti

navedene u diferencijalnoj dijagnozi potrebno je ispitati pacijenta o mogućim slučajevima disekcije ili aneurizme aorte u obitelji (što povećava rizik disekcije bez obzira na negativnu gensku analizu), te potražiti kod pacijenta bikuspidnu aortnu valvulu (također povećava rizik disekcije). Ako pacijent nema bikuspidnu valvulu niti pozitivnu obiteljsku anamnezu na aneurizmu ili disekciju aorte, a dosadašnjom obradom nije dijagnosticiran MFS niti slični poremećaji, bolesnik nema povećan rizik za nastanak disekcije. Svakako je preporučljivo pratiti pacijenta zbog moguće naknadne pojave kliničke slike MFS-a ili srodnih poremećaja.

Literatura:

1. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and Related Disorders. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, ur. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 1289-1310.
2. Waldmüller S, Müller M, Warnecke H, i sur. Genetic testing in patients with aortic aneurysms / dissections: a novel genotype / phenotype correlation? *Eur J Cardio-Thorac* 2007;31:970-975.
3. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and Phenotype Analysis of 171 Patients Referred for Molecular Study of the Fibrillin-1 Gene FBN1 Because of Suspected Marfan Syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:2447-2454.
4. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, Matsumoto N. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:194-200.
5. Dietz HC, Loeys B, Carta L, Ramirez F. Recent Progress Towards a Molecular Understanding of Marfan Syndrome. *Semin Med Genet* 2005;139C:4-9.
6. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, i sur. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006;43:769-787.
7. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:252-258.
8. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet*

1996;62:417-426.

9. Collod-Beroud G and Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. *Eur J Hum Gen* 2002;10:673-681.

10. Summers KM, West JA, Peterson MM, Stark D, McGill JJ, West MJ. Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome. *MJA* 2006;184:627-631.

11. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child* 1997;76:41-46.

12. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000;51:481-510.

13. Nollen GJ, Mulder BJM. What is new in the Marfan syndrome? *Int J Card* 2004;97:103-108.

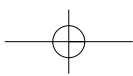
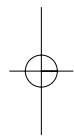
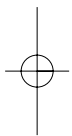
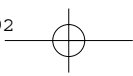
14. Ramirez F, Dietz HC. Therapy Insight: aortic aneurysm and dissection in Marfan's syndrome. *Nat Clin Prac* 2004;1:31-36.

15. Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JGP i sur. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999;82:499-504.

16. Kim SY, Martin N, Hsia EC, Pyeritz RE, Albert DA. Management of Aortic Disease in Marfan Syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:749-755.

17. Svensson LG, Blackstone EH, Feng J, i sur. Are Marfan Syndrome and Marfanoid Patients Distinguishable on Long-Term Follow-Up? *Ann Thorac Surg* 2007;83:1067-74.

18. Gleason TG. Heritable Disorders Predisposing to Aortic Dissection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17:274-281.



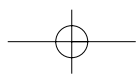
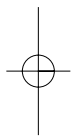
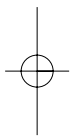
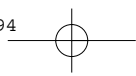
Godišnji sastanak

**Sekcije za bolesti metabolizma
Hrvatskog pedijatrijskog društva**

SAŽECI

Zagreb, 5. listopada 2007.

Mjesto održavanja:
Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb



Klasični oblik galaktozemije - prikaz bolesnika

Silvija Pušeljić, Senka Ižaković, Mirna Sipl, Vesna Milas

Pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja, Odjel za dječje bolesti, Klinička bolnica Osijek

Klasična galaktozemija je nasljedna autosomno recesivna bolest s incidencijom u ispitivanim europskim populacijama od oko 1:45000. Uzrokovana je nedostatkom galaktoza-1-fosfat uridil transferaze. Različite mutacije gena za taj enzim povezane su s različitom rezidualnom aktivnošću enzima. U novorođenačkoj dobi uvođenjem mliječne hrane (uključujući i majčino mlijeko) javljaju se hipoglikemija, encefalopatija, žutica, koagulopatija i drugi znakovi zahvaćenosti jetre, prvenstveno njezine sintetske funkcije. Od ostalih simptoma česti su povraćanje, proljev, slabo napredovanje na težini, katarakta, renalna tubularna acidoza te sepsa uzrokovana ešerihijom koli. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim pokazateljima oštećenja jetre i bubrega, pozitivnom nalazu reducirajućih tvari u urinu, povišenoj koncentraciji galaktoze u serumu i urinu (ako nije previše prošlo od prethodnog obroka koji je sadržavao galaktozu), a definitivno se dokazuje mjerenjem enzimске aktivnosti, obično u eritrocitima. Rano otkrivanje bolesti i uvođenje prehrane bez galaktoze može dovesti do oporavka jetre i oka, a dugoročna prognoza liječene djece je dobra, iako ih dio ima blagi zaostatak u rastu, blaže govorne teškoće i druge diskretne mentalne poremećaje. U djevojčica kasnije često bude poremećena funkcija ovarija.

Prikazujemo muško novorođenče u dobi od 20 dana, rođeno iz uredne trudnoće bez faktora rizika, primljeno u Kliniku zbog nenapredovanja na tjelesnoj težini (RM 4050

gr, u dobi od 20 dana 3400 gr) i recidivnog povraćanja. Za izdvojiti je da su u obitelji dva brata po majci, jedan u dobi novorođenčeta, drugi u dobi nepunih 6 mjeseci umrli zbog "žutice" prije 30 godina. Prvih 5 dana boravka na Odjelu djeteta povremeno povraća, dominiraju povišene transaminaze, te akutna uroinfekcija s izolacijom *Escherichia coli* u urinokulturi. Opažena je i katarakta. Šestoga dana terapije klinička slika (paralitički ileus, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, zatajenje jetre i bubrega, uz pojavu generaliziranih edema) i laboratorijski parametri (leukocitoza sa skretanjem ulijevo, značajan porast C-reaktivnog proteina, poremećaj koagulograma, trombocitopenija, porast transaminaza i ureje, uz gnojni likvor s 4000 stanica pretežito polimorfonukleara) upućuju na razvoj septičkoga šoka, zbog čega je dječak premješten u Jedinicu intenzivnog liječenja. Prvih 48 sati boravka djeteta je na parenteralnoj prehrani, uz simptomatsku i suportivnu terapiju (antiedematозна, antikonvulzivna, diuretska terapija, prostigmin, antipiretici). Zbog izrazito narušene sintetske funkcije jetre te krvarenja i trombocitopenije u sklopu septičkog šoka prima krvne derivate (humane albumine, svježe smrznutu plazmu, koncentrate eritrocita i trombocita). Provedeno je liječenje kombiniranom antibiotskom terapijom amikacin + cefepim. Anamnestički podaci, bolest jetre, katarakta, te izolacija izrazito rezistentne *Escherichia coli* u mikrobiološkim uzorcima (likvor, hemokultura, urinokultura) upućuju na moguću galaktozemiju. Od petog dana boravka

ukinuta je prehrana Bebimilom, a uzorci krvi i urina poslani su u Metabolički laboratorij Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu. Odmah po prispjeću izmjerena je izrazito visoka koncentracija galaktoze u serumu 6021 $\mu\text{mol/l}$ (normalno do 350 $\mu\text{mol/l}$) te povišena u urinu 5,4 mmol/l (normalno do 3,3 mmol/l). Aktivnost galaktoza-1-P-uridiltran-sferaze u eritrocitima izmjerena u Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg bila je 0.95 U/ml (normalno 4-20), čime je i potvrđena dijagnoza klasičnog oblika galaktozemije.

Klinički oporavak djeteta ima vrlo zadovoljavajući tijek. Na prehrani je Pregominom. Postupno dolazi do normalizacije laboratorijskih parametara, a zaostaju još lagano povišene transaminaze. Kontrolni oftalmološki pregled pokazuje regresiju početnog nalaza katarakte obostrano, uz još vidljive nježne kortikonuklearne mutnine centralno u objema lećama. Iako galaktozemija nije nepoznanica, ovakav tijek bolesti u svakodnevnoj praksi uz neprepoznavanje bolesti i nepravodobno ukidanje laktoze može imati vrlo nepovoljan ishod, pa ovim prikazom želimo podsjetiti na ovu tešku, ali, pod uvjetom pravodobne dijagnoze, lječivu bolest.

Perinatalni cerebrovaskularni inzult: rizični čimbenici i dijagnostički postupak

Nina Peruško Matasić, Emilja Juretić

Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb, 10 000 Zagreb

Za razliku od odrasle dobi, cerebrovaskularni se inzulti u djece javljaju vrlo rijetko, s incidencijom od oko 2/100 000. Međutim, u perinatalnom se razdoblju (koje obuhvaća antenatalni period i prvih 7 dana života) javljaju znatno češće pa se pojavnost perinatalnog moždanog udara procjenjuje na čak 1 na 4000 živorođene novorođenčadi.

Arterijski je ishemični inzult posljedica tromboembolije na arterijskoj strani, a sinovenoznu trombozu čini tromb na venskoj strani moždane cirkulacije. Prema podacima Kanadskog pedijatrijskog registra godišnja je incidencija sinovenoze tromboze 0,67 na 100 000 djece od 0-18 godina života, a čak se 43%, od registriranih 160 slučajeva, odnosilo na novorođenčad.

Rizični čimbenici

U trudnoći (i posebice peripartalno) postoji fiziološka sklonost trombozi i u majke i u ploda. Dodatne čimbenike hiperkoagulabilnosti treba tražiti u žena s habitualnim pobačajima, preeklampsijom u ranoj trudnoći, intrauterinim zastojem rasta ploda i abrupcijom i trombozom posteljice. Prisustvo fosfolipidnih protutijela u majke (lupus-antikoagulant, antikardiolipina i 2-glikoproteina-1) smanjuje aktivnost antikoagulacijskih proteina, koji i prirođeno mogu biti smanjeni.

Plod može imati pojačanu viskoznost krvi i usporenu cirkulaciju zbog visokog hematokrita, može manifestirati trombofiliju zbog

transplacentarno prenesenih majčinih antifosfolipidnih protutijela, može imati nasljeđeni ili stečeni manjak (aktivnosti) proteina S i C, manjak plazminogena i antitrombina, mutacije faktora V i II, kao i VIII. Perinatalni i neonatalni rizični čimbenici su brojni i često udruženi. Čine ih porođajna trauma i asfiksija, policitemija, dehidracija, infekcija (meningitis, vaskulitis, sistemna infekcija), diseminirana intravaskularna koagulacija. Postavljanje intravaskularnih katetera, kateterizacija srca zbog prirođene srčane greške, operacije, ekstrakorporalna membranska oksigenacija, također znatno povećavaju opasnost od tromboembolije.

Klinička slika

Moždani se udar u novorođenačkoj dobi klinički najčešće manifestira konvulzijama, zatim nespecifičnim neurološkim znacima, kao što su hipotonus, letargija, loše sisanje, apneja. Mogu postojati i samo fokalni CNS-znaci (kao unifokalne konvulzije u inače zdravog novorođenčeta). Stanje može biti i potpuno asimptomatsko, a neurološki se deficit javi kasnije (primjerice hemipareza). S druge strane, i u okviru kliničke slike hipoksično-ishemične encefalopatije mogu postojati ograničeni cerebrovaskularni inzulti.

Dijagnostička obrada

U okviru obrade novorođenčeta, nakon

postavljene kliničke sumnje na moždani infarkt, treba uzeti detaljne anamnestičke obiteljske podatke, podatke o trudnoći i porodu, nalaz posteljice, te testirati da li postoji poremećaj koagulacije u majke.

Djetetu je potrebno napraviti osnovne hematološke i biokemijske pretrage, zatim koagulacijske pretrage i molekularno-genetske pretrage. Lumbalnom se punkcijom (kada su koagulacijske pretrage uredne) treba isključiti meningitis i subarahnoidalno krvarenje. Od slikovnih je pretraga mozga, uz ultrazvuk, indicirana magnetska rezonanca s prikazom moždane cirkulacije, čime se postavlja konačna dijagnoza i omogućava detaljno praćenje. Također je potrebno napraviti EEG-snimanje.

Liječenje i prognoza

Antikoagulacijska je terapija upitna i rijetko se primjenjuje pa se liječenje uglavnom zasniva na općim potpornim mjerama. Najvažnije je liječiti infekciju, policitemiju, održavati hidraciju, zaustaviti i spriječiti konvulzije.

Moždani se udar rijetko ponavlja, čak i ako postoji neki nasljedni poremećaj koagulacije. Dugoročna prognoza svakako ovisi o lokalizaciji infarkta i veličini oštećenja tkiva. Podaci se o ishodu nakon cerebrovaskularnog infarkta također razlikuju s obzirom na duljinu praćenja djece i definiciju neurološkog deficita u pojedinoj studiji. Smrtnost je prema većini <5%, a od preživjelih je bez posljedica >50%. U preostalih se kao loši ishod najčešće navodi psihomotorni deficit, smetnje vida i epilepsija.

Prikaz novorođenčeta s cerebralnom sinovenoznom trombozom

Vitalno terminsko eutrofično žensko novorođenče rođeno je urednim spontanom vaginalnim porodom nakon normalne prve trudnoće 23-godišnje zdrave majke. Obiteljska je anamneza bez osobitosti. Dijete je bilo urednog statusa dok nije u 40. satu života razvilo desnostrane konvulzije koje su se ponovile nekoliko puta u 3. danu i ponovo je-

dnom u 5. danu, unatoč antikonvulzivnoj terapiji visokim dozama fenobarbitona. Uz to je od 4. do 7. dana bilo febrilno do 38,6 °C rect. Novorođenče je, uz hranjenje na bočicu, bilo na infuziji i primalo antibiotsku terapiju, iako su hematološki i biokemijski nalazi bili uredni.

UZV-pretragom mozga se nađe krvarenje u lijevom lateralnom ventriklu, a lumbalnom se punkcijom dobije krvav likvor bez znakova upale. Magnetskom se rezonancom u 7. danu života, uz intraventrikularnu hemoragiju lijevo i ishemiju periventrikularno lijevo, prikaže tromb u lijevom transverzalnom sinusu, konfluensu sinusa i u manjoj mjeri u desnom transverzalnom sinusu. Venografija je pokazala održan minimalni rubni protok.

Sve učinjene pretrage nisu dokazale naslijeđenu ili stečenu sklonost trombozi. Novorođenče je u daljnjem tijeku bilo dobrog kliničkog stanja, uz samo blaža odstupanja u neurološkom statusu. Prekinuta je terapija i hrani se na prsima. EEG je nalaz uredan.

Na kontrolnom UZV-mozga i kontrolnoj MR 18. dan života vidi se razvoj hidrocefalusa bez znakova opstrukcije u cirkulaciji likvora, dok su hipoksično-ishemične lezije regredirale, a na venografiji je protočnost krvi primjerena. Dijete je otpušteno kući i naručeno na kontrole.

Poremećaji metabolizma bakra i bolesti krvnih žila

Ljubica Odak, Vladimir Sarnavka, Davor Begović, Marko Radoš*, Ksenija Fumić**,
Olga Krot***, Nina Horn****, Ivo Barić

*Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12*

** Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra i
Medicinskog fakulteta u Zagrebu*

*** Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog
fakulteta u Zagrebu*

**** Specijalna bolnica za kronične bolesti dječje dobi Gornja Bistra*

***** John F. Kennedy Institute, Glostrup, Denmark*

Bakar i krvne žile. Bakar je element koji sudjeluje u metabolizmu neurotransmitera, oksidativnim procesima, stvaranju pigmenta, neurotransmisiji i nizu drugih procesa. Kofaktor je enzima lizil oksidaze koji sudjeluje u umrežavanju kolagenskih i elastinskih niti te je na taj način odgovoran i za sintezu vezivnog tkiva odnosno stijenki krvnih žila. Bakar iz hrane se apsorbira u gornjem dijelu probavnog sustava te se veže za albumin i u manjem dijelu za ceruloplazmin i transkuprein koji ga prenose do različitih tkiva, a najviše do jetre koja je glavni organ za pohranu i homeostazu bakra u organizmu. U jetri se bakar veže za apoceruloplazmin pri čemu nastaje ceruloplazmin. Bakar se većinom izlučuje putem žuči, a manjim dijelom putem urina. Na staničnoj i molekularnoj razini za metabolizam bakra odgovorno je nekoliko proteina. Među njima najvažniji su ATP 7A i ATP 7B. ATP 7A je potreban za prijenos bakra iz unutarstaničnih rezervi u trans Golgijevu mrežu za ugrađivanje u odgovarajuće enzime. ATP 7B je odgovoran za transport bakra u žuč i ugradnju bakra u ceruloplazmin. Odsutnost ili neadekvatna funkcija ATP 7A i ATP 7B rezultira Menkesovom odnosno Wilsonovom bolešću. Dok se Wilsonova bolest očituje prvenstveno

jetrenim, neurološkim i psihijatrijskim simptomima, te Kayser-Fleischerovim prstenom, i malokad promjenama na krvnim žilama (kavernozne malformacije vene porte), dio tipičnih promjena u Menkesovoj bolesti su i promjene krvnih žila. Zbog navedene uloge bakra, a i njegove uloge u brojnim procesima u ljudskom tijelu vrlo je moguće da će se i drugi nasljedni poremećaji povezani s metabolizmom bakra, koji se zadnjih godina sve više otkrivaju biti karakterizirani promjenama na krvnim žilama. U nastavku ilustriramo značaj bakra za funkciju krvnih žila prikazom bolesnika s Menkesovom bolešću.

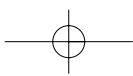
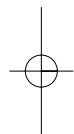
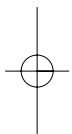
Menkesova bolest je X-vezani nasljedni poremećaj metabolizma bakra koji nastaje zbog mutacije u genu za ATP 7A. Gubitak proteina ATP 7A rezultira nemogućnošću prijenosa bakra kroz placentu, gastrointestinalni trakt, tubule bubrega a isto tako uzrokuje i nemogućnost prijenosa bakra kroz krvnomoždanu barijeru s posljedičnim manjkom bakra u CNS-u. Incidencija bolesti iznosi 1: 100 000 ili 1: 250 000. Koncentracija ceruloplazmina i bakra je snižena u serumu. Menkesova bolest javlja se u tri klinička entiteta: klasični i blagi oblik te sindrom okcipitalnog roga poznatiji kao *cutis laxa* ili sindrom

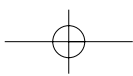
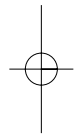
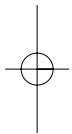
Ehlers-Danlos tipa IX. *Klasični oblik* očituje se teškom neurološkom simptomatologijom u vidu konvulzija, ataksije i neurorazvojne retardacije, abnormalnostima vezivnog tkiva u vidu tortuotičnih arterija, divertikula mjehura, ingvinalne hernije, hipopigmentacijom kože te specifičnim izgledom kose kod takve djece. Ovaj oblik javlja se u dojenačkom razdoblju. S vremenom neurološki simptomi progrediraju dovodeći do teškog na lijekove otpornog epileptičkog sindroma. Ova djeca najčešće umiru do treće godine života. *Blagi oblik* karakteriziran je blažom neurološkom simptomatologijom i dužim preživljenjem. *Sindrom okcipitalnog roga* očituje se promjenama vezivnog tkiva u vidu pojačanog laksiteta kože i zglobova te divertikula unutarnjih organa.

Prikaz bolesnika.

Muško dojenče u dobi od tri mjeseca hospitalizirano je zbog mioklonih konvulzija. Dijete je rođeno u osmom mjesecu iz majčine četvrte trudnoće. Porodna masa iznosila je 2800 grama, a porodna dužina 49 cm. Nekoliko dana nakon izlaska iz rodilišta hospitalizirano je s kliničkom slikom urosepse, praćene metaboličkom acidozom i dehidracijom. Obradom je ustanovljen vezikoureteralni refluks drugog stupnja. U trećem mjesecu života počinju se javljati mioklone konvulzije. Ultrazvukom mozga nađena je frontalna leukomalacija i pseudociste u nukleusu kaudatusu. EEG je pokazivao difuzno usporenje sa suspektim multifokalnim žarištima. U terapiju je uveden fenobarbiton, ali konvulzije nisu prestale pa su dodani fenitoin i valproat. Unatoč antiepilepticima pacijent i dalje ima konvulzije i izrazito je hipotoničan. U statusu dominira neurokranij u odnosu na viscerokranij. Koža se ljuštila, na leđima je bila poput pergamenta dok se lice doimalo voštanim. Kosa je bila polomljena pri korijenu, oštra i kratka poput četke. U više navrata laboratorijska mjerenja pokazala su sniženje koncentracije bakra i ceruloplazmina u serumu uz normalnu količinu bakra u suhom tkivu jetre. Koncentracija bakra se kretala od 2.1-3.3 $\mu\text{mol/L}$ (ref. vrijednosti

12.5-25.1 $\mu\text{mol/L}$). Koncentracija ceruloplazmina se kretala od 0.02-0.05 g/L (ref. vrijednosti 0.17-0.66 g/L). Kod roditelja i ostale braće koncentracije bakra i ceruloplazmina su bile u granicama normale. Trihogram je pokazao smanjenje pigmentacije stabljike vlasi uvrnute oko svoje osi. Također nalazi se i polomljenih vlasi po tipu *trichorrhexis nodosa*. Na kraniogramu je nađena osteopenija i dijas-taze šavi. CT mozga je pokazao proširene lateralne komore i interhemisferičnu pukotinu. MR mozga ukazuje na teške promjene bijele tvari s početnim cističnim formiranjem u području temporalnih režnjeva i blagu kortikalnu atrofiju. Prisutna je i izrazita izvijuganost intrakranijalnih segmenata obje karotide kao i ekstrakranijalnih segmenata obje vertebralne arterije. U kulturi fibroblasta nađena je pojačana ugradnja radioaktivno obilježenog bakra i to 89.7 ng Cu/mg proteina (ref. vrijednosti 8.2-30.8). Genskom analizom nađena je *missense* mutacija, p.M1393T u genu ATP 7A. Uvedena je terapija bakrenim histidinatom koja je dovela do blagog porasta serumske koncentracije ceruloplazmina (0.12-0.13 g/L) i bakra (3.3-6.0 $\mu\text{mol/L}$), ali ne i do normalizacije njihove koncentracije. Unatoč terapiji Cu-histidinatom i antiepileptičkoj terapiji pacijent i dalje teško psihomotorno zaostaje i ima nekoliko mioklonih napadaja dnevno. Nekoliko puta je hospitaliziran zbog infekcija i pogoršanja općeg stanja. Pacijent zahtjeva posebnu skrb u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti.





Zahvaljujemo sponzorima:

G-M Pharma d.o.o.

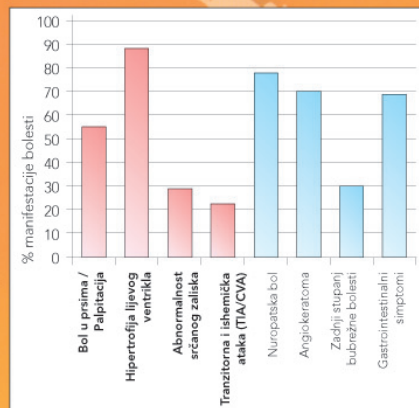
Genzyme Europe B.V.

Možda se radi o Fabrijevoj bolesti?

Liječenje je moguće: Fabrazyme® (rekombinantna α -galaktozidaza A)

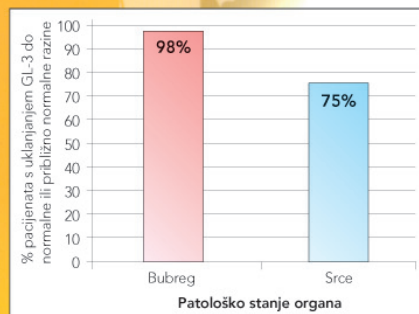
- indiciran je kao dugotrajna enzimska zamjenska terapija u pacijenata koji boluju od Fabrijeve bolesti.

Učestalost kardioloških manifestacija u oboljelih od Fabrijeve bolesti



Fabrijeva bolest može biti uzrokom neobjašnjive hipertrofije lijevog ventrikla.

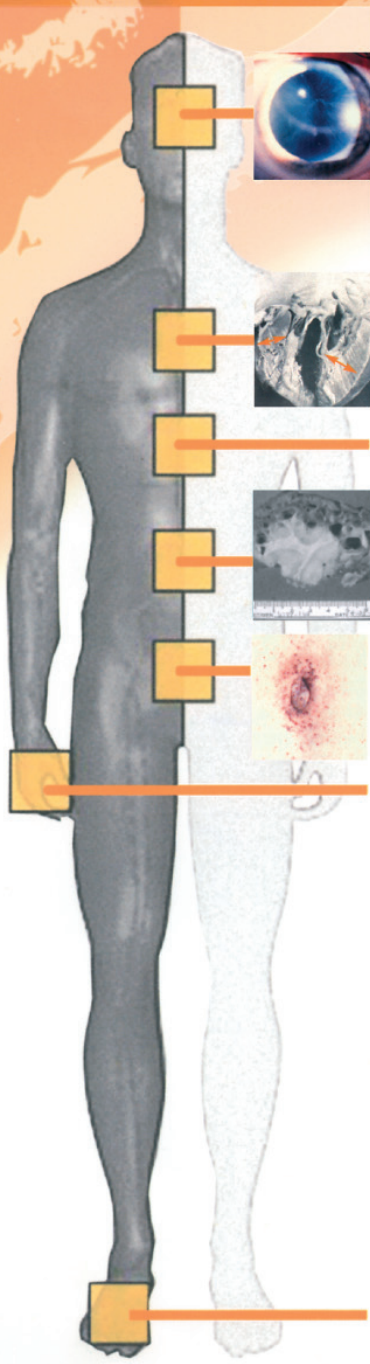
Optimalna doza.
Optimalno uklanjanje.



Liječenje Fabrazymeom u trajanju od 12 mjeseci rezultiralo je uklanjanjem GL-3 iz endotela krvnih žila do normalne ili približno normalne razine kod velikog broja pacijenata.

Aplicira se dvaput mjesečno u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine.

Genzyme EUROPE BV
Hektorovićeve 2/VI
HR - 10000 Zagreb
tel. +385 1 6386 250
fax. +385 1 6386 254
www.fabryregistry.com
www.cybermed.hr



Rani moždani udar
Zamućenje rožnice

Hipertrofija lijeve
klijetke

Onemogućeno znojenje

Progresivno zatajenje
bubrega

Plavkasti osip
na koži (angiokeratoma)

Peckanje i trnci u
rukama

Peckanje i trnci u
stopalima

genzyme

Neocate®

Na bazi 100% slobodnih
aminokiselina

**Korak ispred svih u dijagnozi
i liječenju**



Alergije na kravljje i sojine proteine

Multiple intolerancije hrane

Malapsorpcija



SHS



Uvoznik i distributer za Hrvatsku
G-M Pharma Zagreb d.o.o.
Velika cesta 74
HR-10020 Zagreb
tel.: 01 62 34 053
01 62 34 868
fax.: 01 62 80 667
e-mail: info@g-m-pharma.hr
www.g-m-pharma.hr

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb

NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI 2007

Glavna tema:
Bolesti krvnih žila

Izdavač
MEDICINSKA NAKLADA
10000 Zagreb, Cankarova 13

Za izdavača
Anda Raić, prof.

Urednik
Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med.

Oblikovanje naslovnice
Andrea Knapić

Oblikovanje priručnika, slog i prijelom
Mario Ćuk, dr.med.

Naklada 130 primjeraka

Tisak
MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb, listopad 2007.
