
Ivo Barić (urednik) / NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI 2010
Glavna tema: Česti pedijatrijski problemi-metabolički pristup
PRIRUČNIK

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

Medicinska naklada, Zagreb

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

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET

Katedra za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
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 2010.

Glavna tema:

Česti pedijatrijski problemi- metabolički pristup



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

Zagreb, 19. studenog, 2010.
Mjesto održavanja: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

Popis predavača na tečaju “Nasljedne metaboličke bolesti 2010”:

Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med. specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Doc.dr.sc. Ljerka Cvitanović Šojat, dr.med., specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Doc.dr.sc. Irena Barbarić, dr.med., specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Doc.dr.sc. Goran Tešović, dr.med., specijalist infektolog
Klinika za infektivne bolesti “Fran Mihaljević”, Zagreb

Doc.dr.sc. Jurica Vuković, dr.med., specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Dr. sc. Melita Čačić Hribljan, dr. med, specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Radenka Kuzmanić Šamija, dr.med. specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica Split

Dr.sc. Marina Grubić, prof. psihologije
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Karin Juras, dr.med. znanstvena novakinja
Medicinski fakultet Zagreb

Iva Martinac, dr.med., znanstvena novakinja
Medicinski fakultet Zagreb

Danijela Petković Ramadža, dr. med., specijalizant pedijatrije
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Maja Savitz Skupnjak, dr. med., specijalizant pedijatrije
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Ana Petrović, dr. med., specijalizant pedijatrije
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Lucija Jelinić, dr. med., specijalizant pedijatrije
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Mario Ćuk, dr.med., specijalist pedijatar
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Sadržaj priručnika:

Cijepljenje- metaboličke promjene i rizici	7
Goran Tešović	
Akutni diseminirani encefalomijelitis u djece	10
Mario Ćuk	
Sindrom hiperaktivnosti i manjka pažnje-koliko je opravdana metabolička obrada?	26
Marina Grubić, Iva Martinac, Ivo Barić	
Ataksija, dizarija, cerebralni napadi - metabolička bolest? - prikaz bolesnika	32
Radenka Kuzmanić-Šamija, Vjekoslav Krželj, Maja Tomasović, Biserka Rešić	
Metabolički pristup hipotoničnom djetetu	41
Ivo Barić	
Neurološko propadanje djeteta	46
Melita Čačić Hribljan	
Nejasno febrilno stanje- je li u pozadini metabolička bolest?	51
Maja Savitz Skupnjak, Jurica Vuković, Ivo Barić	
Povraćanje- često recidivirajuće, rijetko cikličko i obično pomalo acetonemičko	56
Jurica Vuković	
Mislimo li dovoljno na rahitis? - Neobični oblici rahitisa kroz prikaz slučaja	61
Ana Petrović, Vladimir Sarnavka	
Otečeni zglobovi- moguća metabolička bolest? prikaz bolesnika	74
Ljerka Cvitanović-Šojat i Romana Gjergja Juraški	
Prekomjerna pokretljivost zglobova	78
Lucija Jelinić, Ivo Barić, Darko Antičević	
Smith-Lemli-Opitzov sindrom - dismorfija kao izraz nasljedne metaboličke bolesti	83
Irena Barbarić i Igor Prpić	

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 oboljelima 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 metabolički pristup čestim pedijatrijskim problemima.

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

Urednik

Aktivna imunizacija u djece s metaboličkim bolestima

Goran Tešović

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Aktivna imunizacija (AI) predstavlja najučinkovitiji način preveniranja pojave infekcijskih bolesti, njihova akutnog morbiditeta i potencijalnih trajnih posljedica. Unatoč jasnom javnozdravstvenom učinku aktivne imunizacije, nedvojbeno je da svako cjepivo namijenjeno nacionalnom imunizacijskom programu (NIP) ili opcijskom cijepljenju može uzrokovati i nepoželjne reakcije u cjepljenika. Omjer koristi i rizika varira ovisno o prisustvu pridružene kronične bolesti/stanja.

Promjene u specifičnim enzimskim sustavima djece s prirođenim metaboličkim bolestima (PMB) rezultiraju metaboličkim abnormalnostima na koje dodatan učinak mogu imati i metaboličke promjene nastale kao posljedica sustavnog upalnog odgovora potaknutog akutnom infekcijskom bolešću (AIB). Metabolička homeostaza u te djece dodatno je narušena inapetencom, povraćanjem i proljevom, koji su česti simptomi AIB. Čak i, za primarno zdravu djecu banalne, AIB u djece s PMB mogu precipitirati kliničku dekompenzaciju metaboličkog poremećaja. Ponekad je upravo AIB okidač prve kliničke manifestacije PMB. Očito je, dakle, kako je za djecu s PMB poželjno minimalizirati mogućnost akviriranja AIB. Cjepiva uključena u NIP, kao i tzv. opcijska cjepiva (dostupna na tržištu, ali još uvijek nisu sastavni dio NIP-a) značajno smanjuju pobol (bolest uzrokovana bakterijom *Haemophilus influenzae* tip b, hepatitis B, poliomijelitis, ospice, rubeola) ili barem smanjuju intenzitet kliničke slike AIB (vodene kozice, rotavirusna infekcija/bolest), čime se dodatno poboljšava kvaliteta života bolesnika s PMB.

Dakako da i cjepiva (osobito živa atenuirana) mogu potaknuti metaboličke promjene svojstvene AIB, iako, u pravilu, značajno manjega intenziteta. Pri donošenju odluke o cijepljenju, osobito o opsegu aktivne imunizacije koja se kod pojedinog bolesnika provodi, kliničar koji skrbi o djetetu s PMB mora biti svjestan rizika nastanka vakcinalnih nuspojava, ali isto tako i potencijalno devastirajućeg učinka AIB koje se cijepljenjem mogu prevenirati, na njegova bolesnika. Generalno, sva cjepiva koja su inkorporirana u NIP u razvijenim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj, kao i cjepiva koja su dostupna na slobodnom tržištu, sigurna su i učinkovita. Naravno da prilikom donošenja odluke o cijepljenju svakog djeteta pa tako i onoga s PMB treba imati na umu potencijalne nuspojave cjepiva, koje variraju od cjepiva do cjepiva i da sa spomenutim nuspojavama valja upoznati i osobu koja o bolesniku s PMB skrbi. Najveći broj nuspojava cjepiva, u prethodno zdrave djece, trivijalne su prirode i ne narušavaju značajno stanje zdravlja cjepljenika. Lokalni otok, crvenilo, ponekad bolnost na mjestu aplikacije cjepiva, kao i umjereno povišenje tjelesne temperature, najčešće su nuspojave cijepljenja. Sve opisane nuspojave kratkotrajne su i najčešće umjerena intenziteta te ne narušavaju značajno metaboličku homeostazu zdrava djeteta. U bolesnika s PMB, međutim, spomenute nuspojave mogu poremetiti stanje bolesnika, osobito onih koji su klinički nestabilni, odnosno loše kontrolirani. Rijetko, primjena cjepiva može precipitirati i prvu pojavu kliničkih simptoma neke PMB. Primjena svakog slijedećeg cjepiva u ovih bolesnika izaziva opravdanu zabrinutost u roditelja i nameće dodatni oprez liječniku koji o bolesniku skrbi. Nerijetko je cijepljenje u kontroliranim bolničkim uvjetima, kao i pažljivi izbor cjepiva, odnosno

odluka o izboru niže reaktogene inačice, tamo gdje alternativa postoji, rješenje za prevenciju sljedeće cijepljenjem potaknute kliničke dekompenzacije bolesti. Prethodna nuspojava, bez vrlo jasnih argumenata, ne bi smjela biti razlog za odlaganjem, a osobito ne za prekidanjem daljnjega cijepljenja, jer su upravo ovi bolesnici vulnerabilniji za nastanak trajnih pogubnih posljedica bolesti koje se učinkovito preveniraju cijepljenjem.

Biokemijske promjene prisutne u neke djece s PMB utječu i na imunološki sustav povećavajući sklonost nastanku AIB, ali isto tako i mijenjajući očekivani imunostimulacijski učinak cijepljenja čime se smanjuje vjerojatnost postizanja adekvatne zaštitne imunosti. Među PMB postoji značajan broj bolesti u kojih postoji mogućnost neadekvatnog odgovora na cijepljenje, što dosta ovisi i o stupnju kontrole bolesti u trenutku cijepljenja. Među njima su: nedostatak adenoazin deaminaze, nedostatak purinske nukleotidne fosforilaze, povišenje 5'-nukleotidaze, glikogenoza Ib, galaktozemija, Barthov sindrom, metilmalonska acidurija, propionska acidemija, izovalerična acidemija, lizinurična intolerancija proteina, orotska acidurija, α -manozidoza, manjak sintetaze holokarboksilaza, nedostatak biotinidaze i dr. Mehanizmi imunodeficijencije u ovih su bolesti ili zaustavljanje metaboličkih procesa potrebnih za normalno funkcioniranje imunološkog sustava ili pak učinak toksičnih produkata metabolizma na imunološki sustav.

Sve dostupne preporuke o cijepljenju, uključujući i preporuku Američke akademije za pedijatriju (eng. American Academy of Pediatrics, AAP) predviđaju da se sva djeca s PMB cijepu sukladno NIP. Pri tome valja istaknuti da u većini zemalja u kojih takove preporuke postoje NIP obuhvaća i cijepljenje protiv pneumokokne bolesti i influence (**Tablica 1.**). Djeca s PMB kod kojih postoji i imunodeficijencija trebaju biti individualno procijenjena glede cijepljenja živim atenuiranim cjepivima. U većine njih imunodeficijencija dopušta primjenu živih atenuiranih cjepiva, a izuzetak mogu predstavljati npr. neki bolesnici s nedostatkom biotinidaze i manjkom sintetaze holokarboksilaza u kojima uz metabolički defekt, obično samo ako nisu adekvatno liječeni, postoji i globalno narušena imunost (humoralna i celularna). U ostale djece u kojih uz PMB postoji i određeni stupanj imunodeficijencije, ne treba očekivati povećani rizik od nastanka nuspojava vezanih uz živa atenuirana cjepiva, već mora postojati bojazan od neučinkovitosti primijenjenih cjepiva, odnosno nedosegnutog očekivanog zaštitnog titra potrebnog za sprečavanje infekcije/bolesti.

Tablica 1. Preporučena cjepiva za djecu s prirođenim metaboličkim bolestima

METABOLIČKA BOLEST	PREPORUKA ZA CIJEPLJENJE
POREMEĆAJI METABOLIZMA AMINOKISELINA I ORGANSKIH KISELINA	
Fenilketonurija	NIP
Tirozinemija tip I	NIP*
Poremećaji ciklusa ureje	NIP**
Metilmalonska acidemija	NIP
Glutarna acidemija tip I	NIP**
Deficit biotinidaze i manjak sintetaze holokarboksilaza	NIP+
POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI	NIP (+PCV)
POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA	NIP (+PCV za bolesnike s glikogenezom tip I)
POREMEĆAJI METABOLIZMA PURINA I PIRIMIDINA	NIP (+PCV)

Dijelom preuzeto i modificirano prema Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. Immunization for patients with metabolic disorders. *Pediatrics* 2006;118:e460-e470.

Legenda: NIP – nacionalni imunizacijski program; PCV – pneumokokno konjugirano cjepivo; * - odnosi se na bolesnike koji primaju NTBC; ** - zbog opasnosti od metaboličke krize nakon cijepljenja, cijepljenje valja provoditi s pojačanim oprezom ili u kontroliranim bolničkim uvjetima; + - kontraindicirana primjena živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji imaju tešku kombiniranu imunodeficienciju (SCID);

Napomena – za sve bolesnike koji boluju od PMB preporuča se i cijepljenje pneumokoknim cjepivom. Za bolesnike kod kojih postoji osobito povećana sklonost nastanku invazivne pneumokokne bolesti, u tablici je posebno navedeno „+PCV“!

Literatura:

1. Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. Immunization for patients with metabolic disorders. *Pediatrics* 2006;118:e460-e470.
2. Brady MT. Immunization recommendations for children with metabolic disorders: More data would help. *Pediatrics* 2006;118:810-3.
3. Pickering LK, ur. 2006 Red book report of the Committee on Infectious Diseases, 27. Izd., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.

ADEM- akutni diseminirani encefalomijelitis u djece

Mario Ćuk

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

Što je ADEM i postoji li odgovarajuća, u praksi upotrebljiva definicija?

Akutni Diseminirani EncefaloMijelitis ili **ADEM** je puki patohistološki pojam koji podrazumijeva akutnu upalu rasprostranjenu širom središnjeg živčanog sustava. Definicija poput spomenute, u svakodnevnom radu s djecom nije od velike pomoći te zahtjeva doradu. Kliničkim jezikom, ADEM je posinfekcijski ili rjeđe postvakinalni akutni encefalomijelitis u dotad zdravog djeteta koji se očituje kao encefalopatija (poremećaj svijesti od pospanosti do kome) s dodatnim raznolikim neurološkim simptomima. Želimo li ukratko i ključnim riječima u uzročno-posljedičnom nizu definirati ovo bolesno stanje možemo reći da je ADEM **prva** pojava **akutne, autoimune i samoograničavajuće upale bijele**, rijeđe i sive tvari središnjeg živčanog sustava u prethodno **zdravog** djeteta koja nastaje nakon sustavne **infekcije ili cijepljenja**, a dovodi do **encefalopatije** sa **šarolikim** neurološkim simptomima zbog **prolazne**, magnetskom rezonancom uočljive **višežarišne demijelinizacije**.

Diseminirani EncefaloMijelitis (**DEM**) može biti: 1. monofazičan i Akutan (**ADEM**), 2. Rekurentan (**RDEM**- pojava istih simptoma u odsutnosti novih demijelinizirajućih žarišta uočljivih magnetskom rezonancom) ili 3. Multifazičan (**MDEM**- pojava novih simptoma i novih demijelinizirajućih žarišta). Rasprava i dileme vezane uz potonju podjelu nadilaze okvire ovog poglavlja u čijem nastavku će se isključivo pisati o ADEM-u, monofazičnom i akutnom obliku diseminiranog encefalomijelitisa.

Korisne informacije prikupljene epidemiološkim istraživanjima

U odlomku će se u manjoj mjeri isticati apsolutni brojevi epidemioloških pokazatelja povezanih s temom, budući da se oni odnose na inozemnu populaciju i razlikuju od studije do studije, a u većoj, informacije koje kliničaru pružaju argumente za donošenje zaključaka o problemima koji se mogu povezati s ADEM-om.

ADEM nije prečesta bolest, prosječno 3-6 slučajeva godišnje po jednom regionalnom centru koji po broju postelja odgovara Kliničkom bolničkom centru. Bolest se očituje u dječjoj dobi kada je izloženost infekcijama i cijepljenju, a time i stranim antigenima najveća. Posebnu pažnju treba usmjeriti ka djeci **u dobi od pete do osme godine** života koja su otprilike tjedan ili dva dana nakon infekcije, primjerice gornjih dišnih puteva ili mjesec dana nakon cijepljenja razvila nejasan poremećaj svijesti udružen s raznolikim neurološkim simptomima od motoričkih ispada i ataksije do konvulzija, poremetnje ponašanja, vida i govora. Pojavi ADEM-a, u više od 80-90% djece predstoji infekcija, u svega 5% cijepljenje, a u ostatka niti prvo niti drugo. **Tablica 1** prikazuje mikroorganizme i cjepiva koja se dovode u vezu s ADEM-om. Sezonska raspodijela ADEM-a se

Tablica 1 Dosad opisani mikroorganizmi i cjepiva koja se povezuju s ADEM-om**Postinfekcijski ADEM - autoimunost nakon infekcije mikroorganizmima (80-90%)****Virusi**

Ospice
 Varicela
 Rubela
 Zaušnjaci
 Gripa A i B
 Hepatitis A, B i C
 Cocksackie
 HSV
 EBV
 CMV
 HIV

Ostali mikroorganizmi

Mikoplazma pneumonije
 Klamidija pneumonije
 Legionela pneumofila
 Kampilobakter
 Leptospira
 Borelija burgdorferi
 Beta hemolitički Streptokok

Postvakcinalni ADEM - autoimunost nakon cijepljenja (5%)

Bjesnoća
 Hepatitis B
 Pertusis
 Difterija
 Ospice
 Zaušnjaci
 Rubela
 Pneumokok
 Varicela
 Gripa
 Polio

Prema referenci 2 i modificirano.

Tablica 2 Dijelovi mijelina/vlastiti antigeni izloženi autoimunoj reakciji u sklopu ADEM-a

MBP - osnovni protein mijelina

PLP - proteolipid protein

MOG - mijelinski glikoprotein oligodendrocita

poklapa s vrhuncem pobola od akutnih respiratornih infekcija, zimom i proljećem. Oba spola su podjednako podložna ovoj bolesti.

Zna li se zašto i na koji način nastaje?

Patogeneza ADEM-a nije u cijelosti rasvijetljena. Pretpostavlja se da se radi o **akutnoj, prolaznoj autoimunoj** reakciji posredovanoj autoreaktivnim T-limfocitima i/ili autoprotutijelima usmjerenim na vlastite, sastavne dijelove mijelina središnjeg živčanog sustava koje navodi **Tablica 2**. Potencijalne autoreaktivne imunokompetentne stanice nastaju periferno, na mjestu infekcije, najčešće limfatičkom tkivu dišnih puteva u sklopu općeg imunološkog odgovora. Način na koji te stanice putuju do i prelaze krvno-moždanu barijeru te prodiru u središnji živčani sustav nije sasvim jasan. Na temelju određene strukturne sličnosti mikroorganizama/sastavnih dijelova cjepiva i mijelina, mehanizmom molekularne mimikrije rađaju se mijelin-reaktivni CD4+ T- i antigen-specifični B limfociti. Dovoljno strani da pobude imunološki odgovor, a nedovoljno vlastiti da ostvare imunološku toleranciju, razni virusni antigeni, kao i oni podrijetlom iz cjepiva dovode do autoimune upale usmjerene protiv vlastitog mijelina, demijelinizacije i ADEM-a. Rjeđe, ADEM može uzrokovati i direktan prodor virusa u SŽS, primjerice HSV.

Patohistološki, ADEM je karakteriziran nakupinama T-limfocita i makrofaga u tzv. Virchow-Robinovim prostorima, perivenularnom dijelu krvno-moždane barijere. U tim se prostorima normalno nalazi mikroglija, antigen prezentirajuće stanice koje su pojednostavljeno govoreći odgovorne za kopiranje periferno nastale autoreaktivnosti u autoimunu upalu središnjeg živčanog sustava i uspostavu profila proupalnih citokina specifičnog za Th1 upalni odgovor. U žaru ove upale, nastaju oštećenja okolne perivaskularne bijele tvari, koja se po-

put plamena uočavaju magnetskom rezonancom kao T2-hiperintenzitetima odnosno demijelinizirajuće lezije karakteristične za ADEM.

Tijek i klinička slika

I tijek i slika su **varijabilni**. Sugestivna je **iznenadna encefalopatija** s poremećajem svijesti od pospanosti do kome povezana s pojava **raznolikih** neuroloških simptoma nakon određenog razdoblja **latencije**, obično od nekoliko dana do 3-4 tjedna u odnosu na prodrom (najčešće akutni febrilni respiratorni katar, ali jednako tako i svaka druga infekcija sa ili bez pozitivnih meningitičkih znakova, temperature, osipa, povraćanja i/ili slabosti) ili rjeđe cijepljenje. U skladu s upalom, diseminirana je i o njenom mjestu ovisna neurološka simptomatologija. Kao i upala, simptomi se javljaju i razvijaju više ili manje progresivno unutar nekoliko dana do maksimalnog neurološkog deficita oko petog dana bolesti. Encefalopatija, obavezni dio kliničke slike ADEM-a, najčešće je praćena znakovima oštećenja piramidnog puta, hemiparezama i ataksijom te ostalim simptomima navedenim u **Tablici 3**. ADEM u djece predškolske dobi se češće očituje konvulzijama.

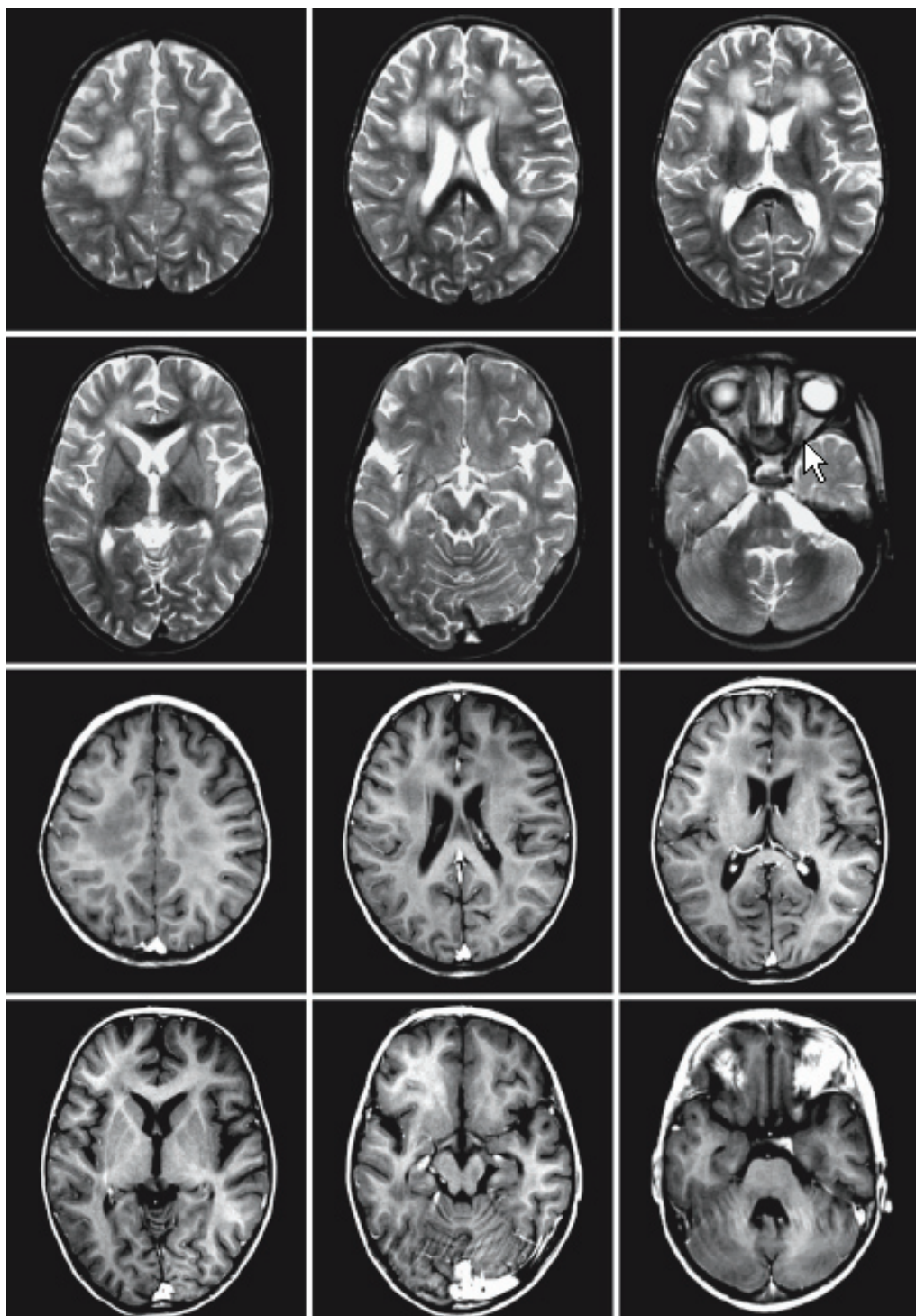
Varijabilnost autoimunosti i upale SŽS-a, u konačnici rezultira češće blažim (razdražljivost, pospanost i glavobolja u trajanju od par dana), rjeđe težim (hemipareza, ataksija, poremećaj vida i konvulzije u trajanju od više dana), a rijetko i najtežim oblicima ADEM-a (progresivna poremetnje svijesti sve do kome i decerebracije sa zatajenjem disanja i svih ostalih životnih funkcija u trajanju od nekoliko tjedana uz moguć smrtni ishod).

Tablica 3 Najčešći neurološki simptomi povezani s ADEM-om (%)

Akutna ili aubakutna encefalopatija	100
Simptomi oštećenja piramidnog puta	60-95
Akutne hemiplegije	75
Cerebelarna ataksija	20-60
Simptomi oštećenja kranijalnih živaca	20-40
Optički neuritis s gubitkom vida	10-20
Cerebralni napadi/konvulzije	10-35
Simptomi oštećenja kralješnične moždine	25
Poremetnje govora (od usporenog do afazije)	5-20
Zatajenje disanja zbog oštećenja moždanog debla	10-15
Hemiparestezije	do 5

Odabir dijagnostičkih pretraga i dvojbe s tim u svezi

Nedostatak jedinstvene definicije bolesti, kliničkih i neuroradioloških dijagnostičkih kriterija doводи do zabluda i krivih dijagnoza. Nema visoko specifičnih, a kamoli patognomoničnih patoloških nalaza koji bi nedvojbeno potvrditi anamnestičke i kliničke sumnje na ADEM. U praksi, od



Slika 1. MR mozga u dvogodišnje djevojčice s ADEM-om. T2 slike poprečnih presjeka (prvi i drugi red) prikazuju velike hiperintenzitete na više mjesta, ponajviše u frontalnom režnju. Treba uočiti i lezije u ponsu. T1 slike u istim presjecima (treći i četvrti red) nisu pokazale postkontrastnu imbibiciju spomenutih promjena. Ovakav se MR obrazac u praksi najčešće nalazi. Preuzeto iz reference 1.

rutinskih laboratorijskih pretraga uključujući i analizu likvora ne treba mnogo očekivati. Nalaz limfocitne pleocitoze i proteinorahije je varijabilan i nedostatan za postavljanje dijagnoze. Povrh toga, analiza likvora je najčešće uredna. EEG može biti patološki, ali su promjene nespecifične. Sam za sebe, VEP ne pruža potvrdu dijagnoze. MSCT mozga je u pravilu uredan, osim u najtežim oblicima ADEM-a, u kojima i prethodno spomenute pretrage mogu biti značajnije poremećene zbog edema mozga. Ni analiza likvora, ni pregled očnog dna, ni EEG, ni VEP, pa ni MSCT mozga nisu optimalne dijagnostičke pretrage kada je riječ o ADEM-u. Tragamo li za tom bolešću, potonje pretrage neće pružiti informacije koje očekujemo i mogu se zaobići, kako bi energiju usmjerili na organizaciju često nedovoljno brzo dostupne magnetske rezonance u našim surovim svakidašnjim uvjetima rada. Ako nismo sigurni za čime tragamo u djeteta s encefalopatijom i neurološkim simptomima, spomenute pretrage, a po potrebi i druge, svakako treba učiniti kako bi se isključila ostala bolesna stanja koja dovode do sličnih problema.

Neuroradiološka obrada magnetskom rezonancom (MR) od presudne je važnosti u potvrđivanju dijagnoze ADEM-a. **MR mozga i kralježnične moždine** je pojedinačno najinformativnija dijagnostička pretraga za rano prepoznavanje i potvrdu dijagnoze iako ni taj nalaz nije patognomoničan i treba ga interpretirati u okviru svih spomenutih saznanja o ovoj bolesti. Karakteristični su **veliki** (do 5 i više cm), **višežarišni** (pokoji do nekoliko desetaka), asimetrični, obostrani, poput plamena **slabo ograničeni hiperintenziteti** na **T2** slikama koji odgovaraju demijelinizirajućim promjenama subkortikalne bijele tvari moždanih polutki (najčešće okcipitalnih i parijetalnih, ali i ostalih), moždanog debla, malog mozga i kralježnične moždine (**Slike 1-3**). Simetričnost opisanih lezija je iznimna. Zahvaćenost kralježnične moždine je varijabilna (**Slika 4**). Duboka siva tvar talamusa i bazalnih ganglija također može biti zahvaćena, posebno u djece. Pritom je raspodjela lezija simetrična, iako ne uvijek (**Slika 7**). Svaka od opisanih promjena se može, ali i ne mora bolje prikazati na T1 slikama nakon primjene kontrastnog sredstva. Postkontrastna imbibicija lezija povezanih s ADEM-om nije specifičan nalaz i manje je važno prikazuju li se lezije bolje ili lošije nakon primjene kontrasta. Mnogo važnije je da se većina promjene u određenom trenutku i okolnostima ponašaju na sličan način, dakle ili se većina imbibira, ili se većina ne imbibira. Potonje govori u prilog promjenama koje su nastale u slično vrijeme odnosno promjenama koje su podjednako stare što je vrlo sugestivan podatak za dijagnozu akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (**Slike 1-8**).

Uz primjenu Gd-DTPA radiofarmaka, SPECT pokazuje hiperaktivitet u području upale i demijelinizirajućih lezija, no u nas je do spomenutog radiofarmaka i same pretrage teže doći.

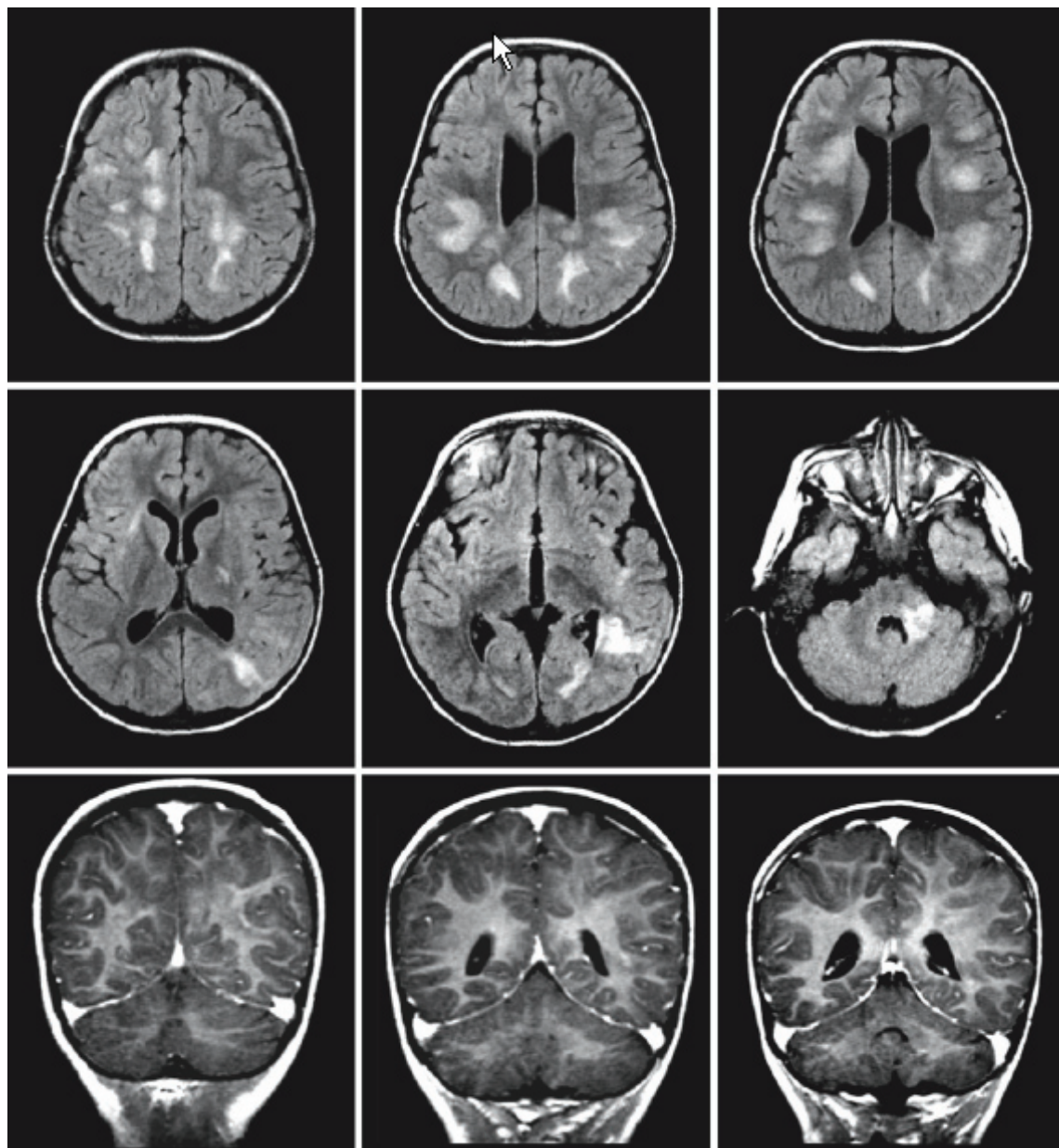
Diferencijalna dijagnoza

Popis diferencijalne dijagnoze je poduži (**Tablica 4**). Zbog toga u razmatranje treba uzeti prvo ona stanja koja se dostupnim pretragama mogu isključiti ili potvrditi i u tom slučaju liječiti.

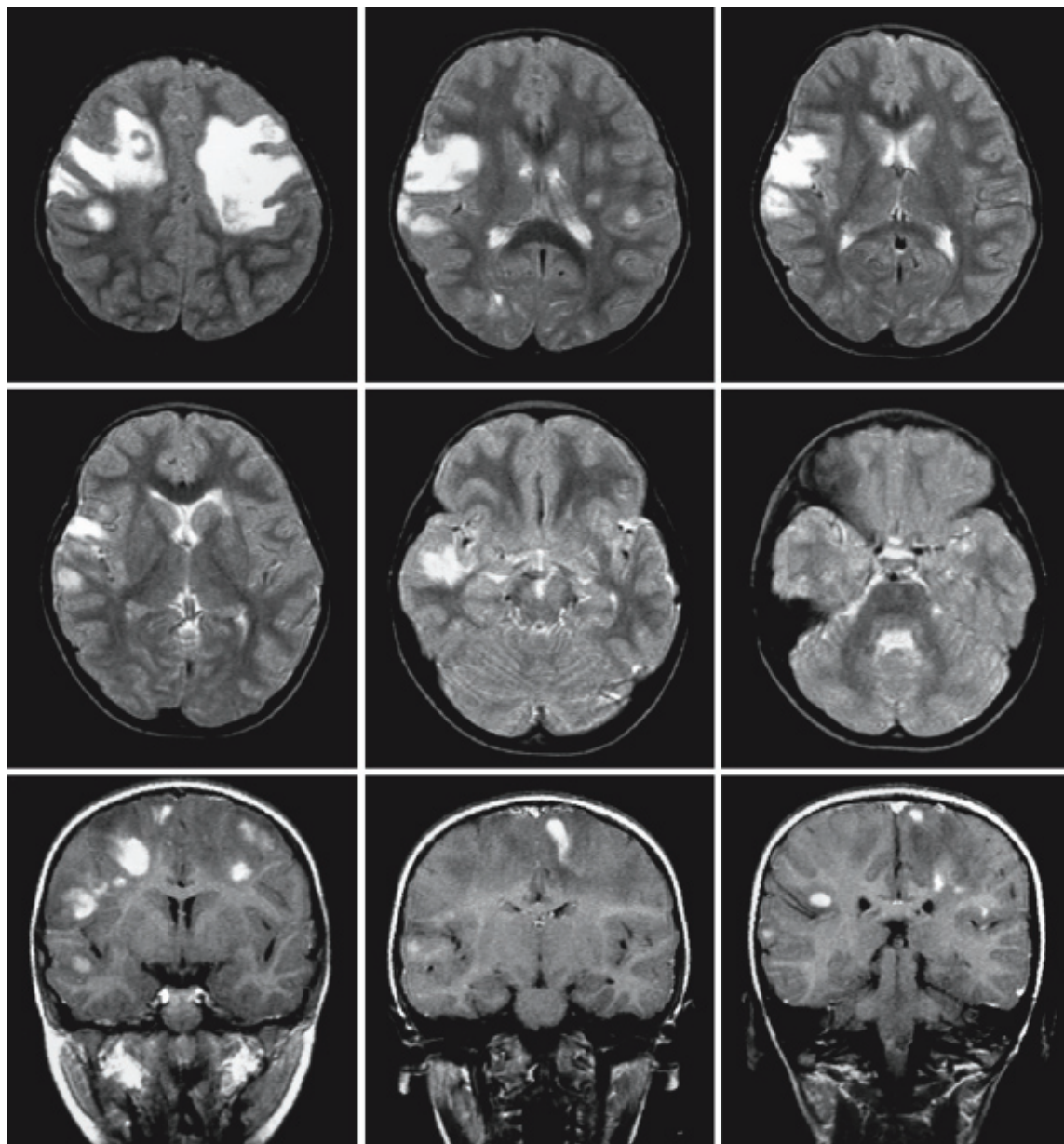
Terapija

Nasuprot definiciji, patogenezi, kliničkoj slici i dijagnostičkim kriterijima, najmanje je varijabilnosti i dvojbi povezanih s terapijom. Iako nema randomiziranih i kontroliranih studija, stavovi u dostupnoj literaturi su gotovo jedinstveni: ADEM se liječi kortikosteroidima, imunoglobulinima,

nastavak teksta na 23.stranici

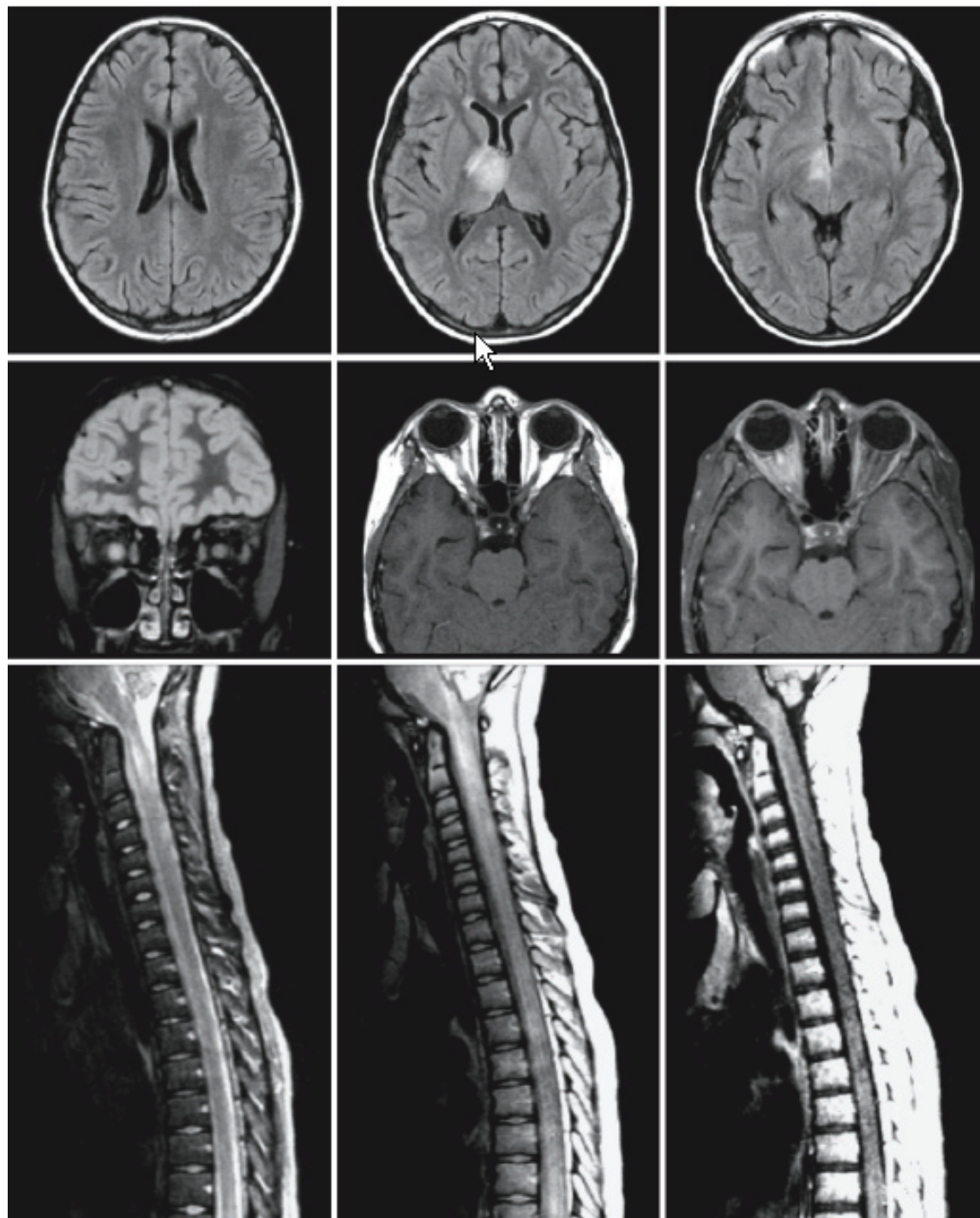


Slika 2. MR mozga u dječaka u dobi od 5 godina s klinički brzo progresivnim ADEM-om. FLAIR slike poprečnih presjeka (prvi i drugi red) pokazuju multiple, velike hiperintenzitete rasprostranjene po gotovo cijelom mozgu. T1 slike u istim presjecima (treći red) nisu pokazale postkontrastnu imbibiciju spomenutih promjena. Preuzeto iz reference 1.

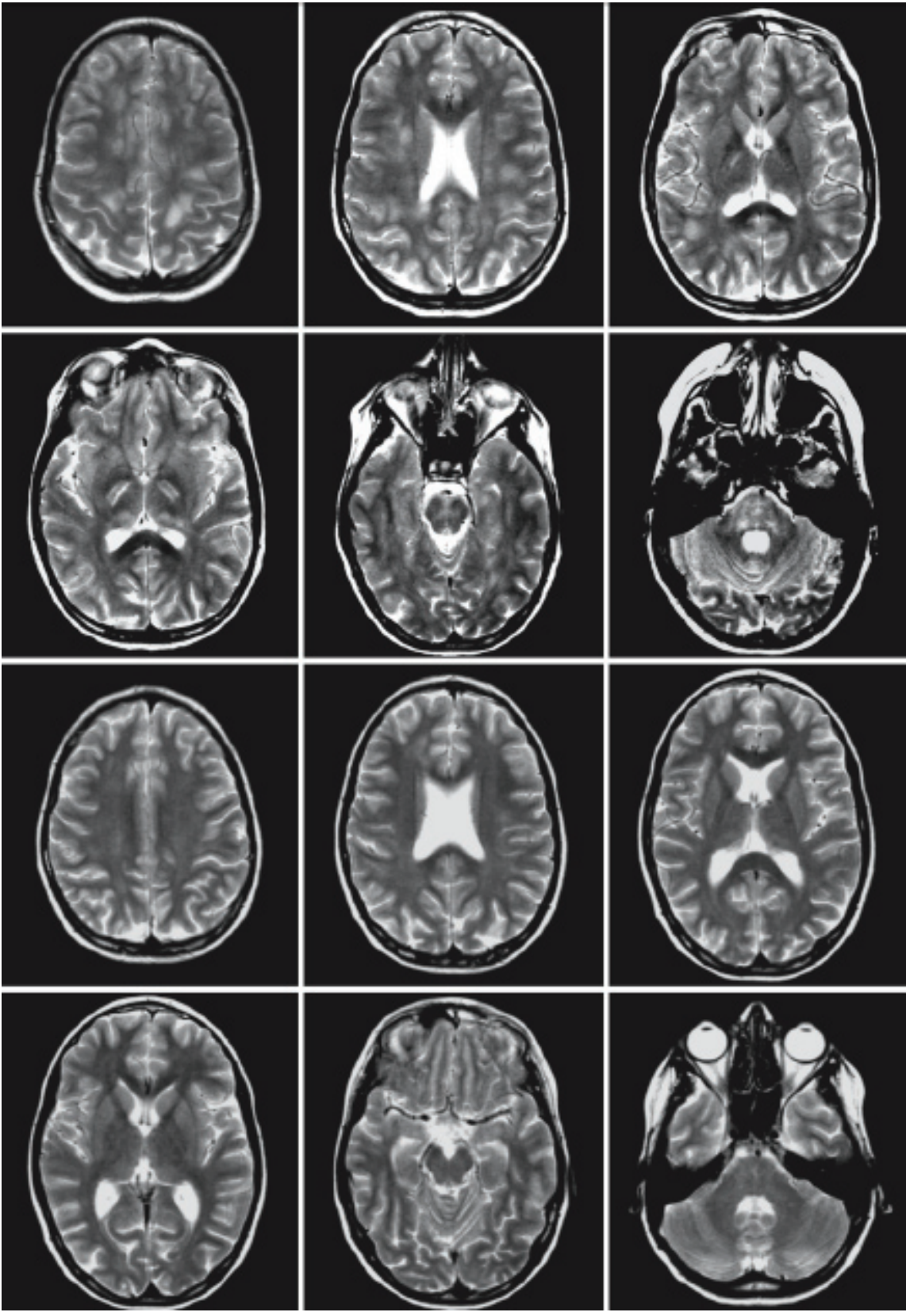


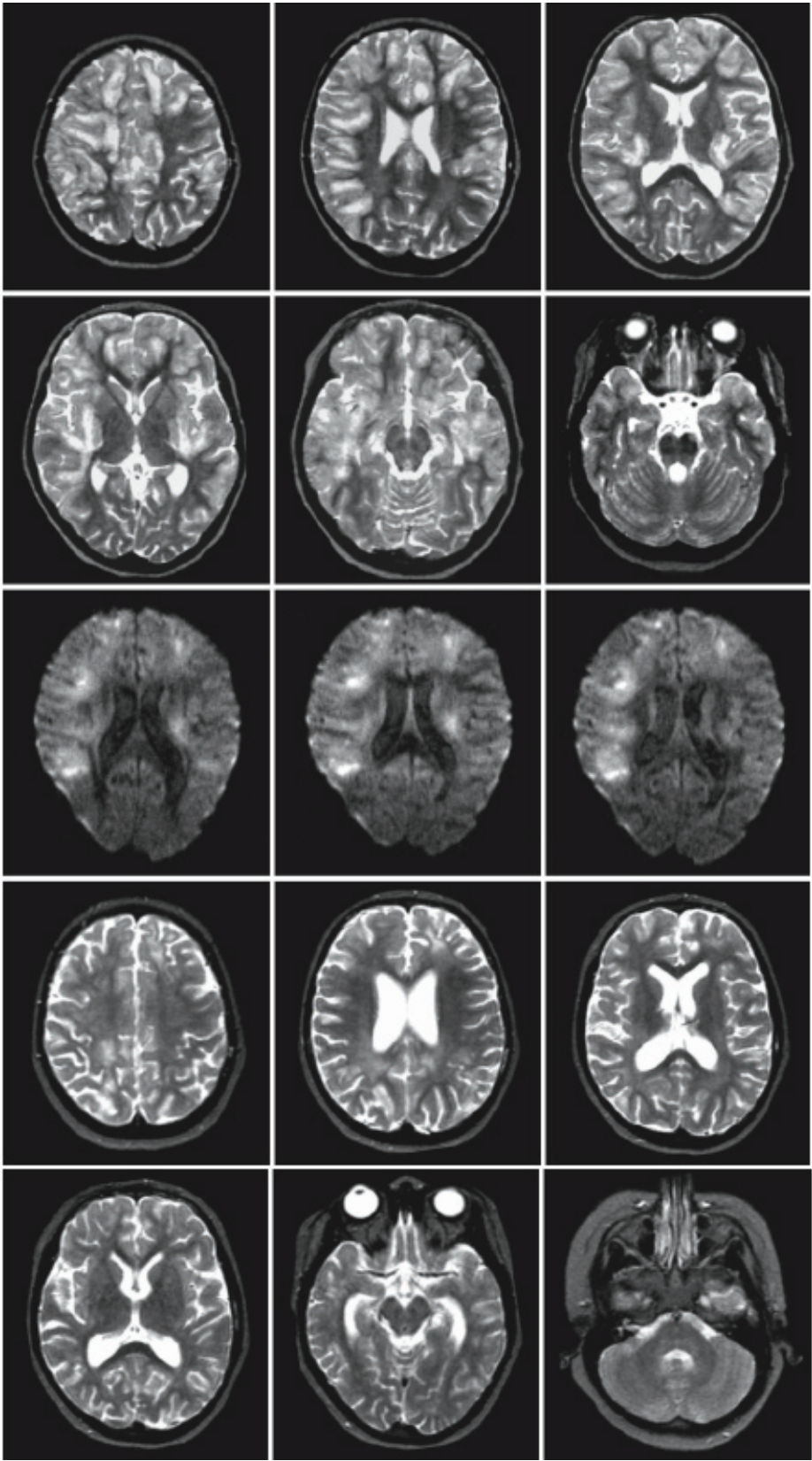
Slika 3. MR mozga u trogodišnje djevojčice s ADEM-om. T2 slike poprečnih presjeka (prvi i drugi red) prikazuju velike hiperintenzitete na više mjesta. Treba uočiti da neke lezije zahvaćaju i moždanu koru. Na T1 slikama u istim presjecima (treći red) ističe se postkontrastna imbibicija većine lezija. Preuzeto iz reference 1.

Slika 4. (17. stranica) MR mozga i kralježnične moždine u djevojčice u dobi od 6 godina u koje se ADEM klinički očitovao poremećajem svijesti, spastičnom paraparezom i poremećajem vida na desno oko. FLAIR slike poprečnih presjeka MR mozga (prvi red) pokazuju velike lezije sive tvari. Treba uočiti leziju u desnom talamusu. STIR slika koronarnog presjeka (lijeva slika u drugom redu) pokazuje desni optički živac koji je “otečen” i pojačanog signala što govori u prilog optičkom neuritisu desno. T1 slike u poprečnim presjecima (druga i treća slika u drugom redu) po-



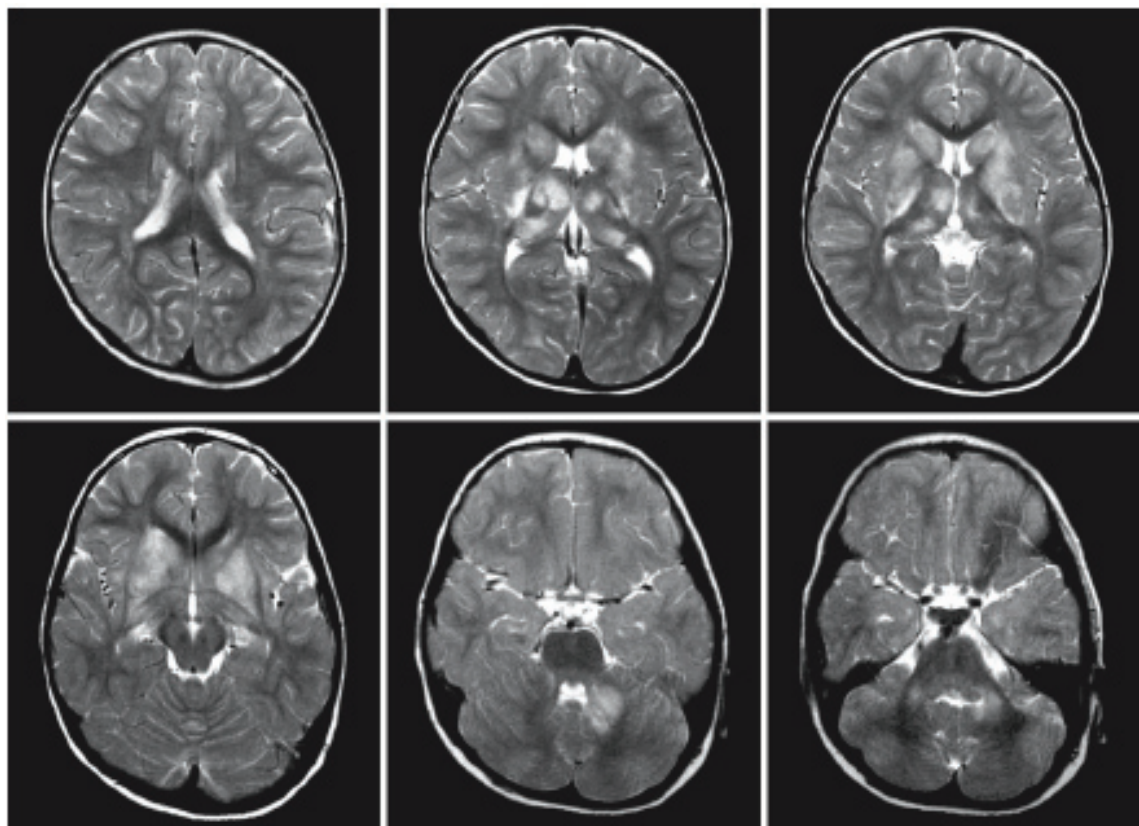
kazuju postkontrastnu imbibiciju desnog optičkog živca. T2 slike sagitalnog presjeka kralježnične moždine (slika s lijeve strane u donjem redu) pokazuju velike intramedularne lezije u cervikalnom i gornjem torakalnom segmentu. Uz to se na slici u sredini vide i brojne male lezije u torakalnom dijelu kralježnične moždine. T1 slika s desne strane pokazuje postkontrastnu imbibiciju lezija. Preuzeto iz reference 1.



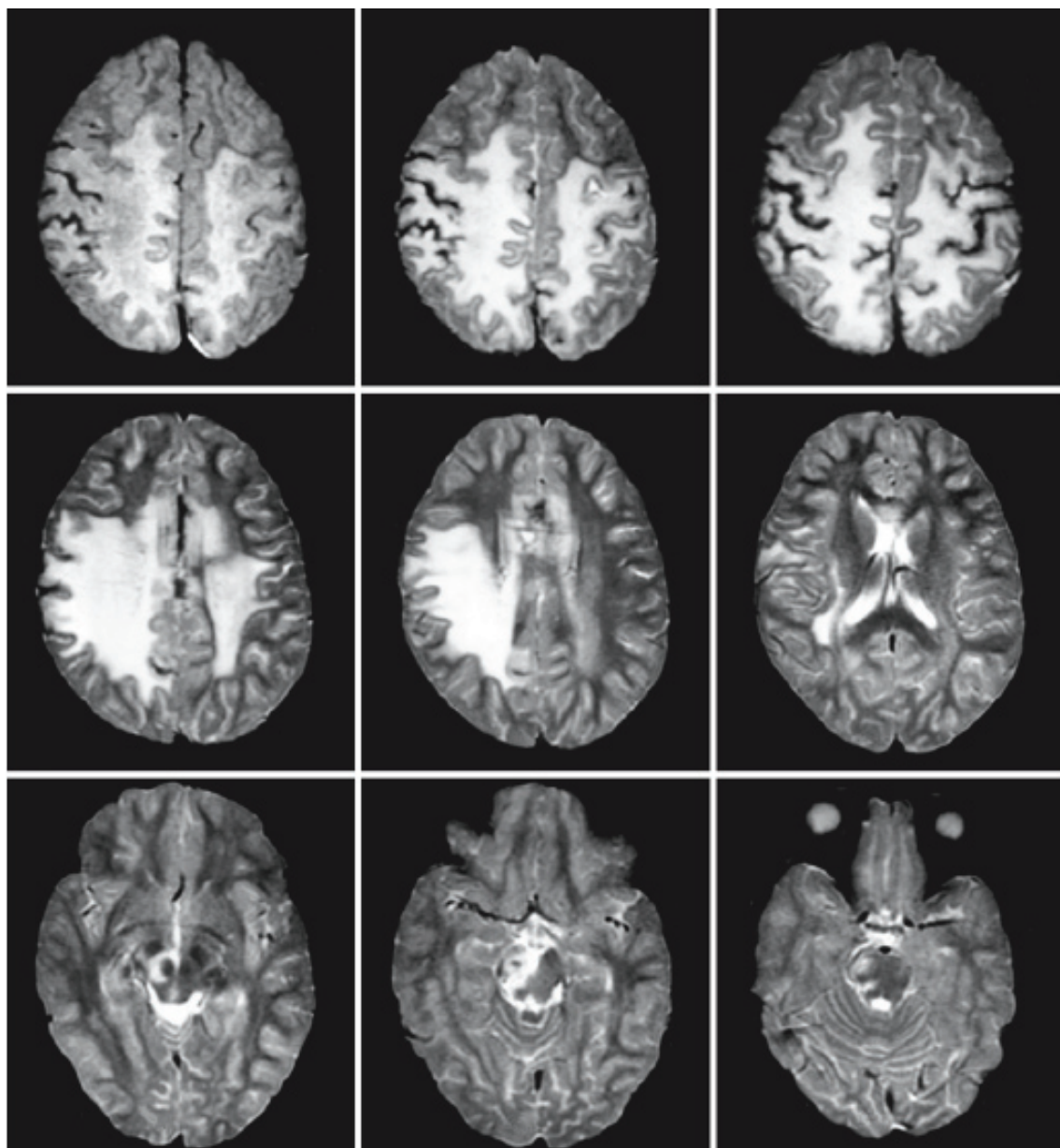


Slika 5. (18. stranica) Početni i kontrolni MR mozga u dječaka u dobi od 11 godina s ADEM-om. T2 slike poprečnih presjeka u akutnoj fazi (prva dva reda) pokazuju velike, obostrane, slabo ograničene-poput plamena žarišne lezije bijele tvari moždanih polutki, kapsule interne, ali i ponsa. Kontrolni MR mozga učinjen nakon 2 tjedna je gotovo u cijelosti uredan (donja dva reda u istim presjecima). Preuzeto iz reference 1.

Slika 6. (19. stranica) MR mozga u djevojčice u dobi od 6 godina s brzo-progresivnim i teškim oblikom ADEM-a. T2 i DWT slike poprečnih presjeka (prvi dva reda) prikazuju velike i multifokalne lezije visokog intenziteta koje zahvaćaju subkortikalnu i duboku bijelu tvar. Kontrolne snimke u istim presjecima i istim sekvencama pokazuju izraženu atrofiju mozga i nenormalne signale na više mjesta unutar bijele tvari kao posljedice teškog oblika ADEM-a. Preuzeto iz reference 1.



Slika 7. MR mozga u dječaka u dobi od 2.5 godina s ADEM-om u kojeg je primarno zahvaćena siva tvar, a uz to i mali mozak što se vidi na T2 i T1 slikama poprečnih presjeka mozga. Preuzeto iz reference 1.



Slika 8. MR mozga u dječaka u dobi od 8 godina koji je 3 tjedna nakon banalne upale gornjih dišnih puteva razvio poremećaj svijesti do kome. T2 slike poprečnih presjeka pokazuju velike, konfluirajuće hiperintenzitete moždanih polutki, mezencefalona i ponsa što upućuje na tešku upalu s krvarenjem što upućuje na akutni hemoragični encefalomijelitis. Preuzeto iz reference 1.

Tablica 4 Bolesti o kojima treba razmišljati i isključiti ih u djeteta sa sumnjom na ADEM

Infektivne bolesti Meningoencefalitis uzrokovan virusima, bakterijama ili parazitima Subakutni sklerozirajući panencefalitis Encefalopatija udružena s HIV-om CMV subakutni encefalitis
Upalne demijelinizirajuće bolesti Postinfekcijski demijelinizirajući cerebelitis Postinfekcijski demijelinizirajući encefalitis moždanog debla Optički neuromijelitis Multipla skleroza u djece Neurosarkoidoza Behcetova bolest
Krvožilne bolesti Tromboembolije Antifosfolipidni sindrom Primarni izolirani angiitis SŽS-a SLE Anemija srpastih stanica Disekcija karotidnih arterija
Novotvorine Gliomatoza mozga Primarni limfom SŽS-a Histiocitoza
Toksična oštećenja Trovanje ugljičnim monoksidom Trovanje živom Ibuprofenom induciran aseptički meningitis Zračenjem inducirana leukoencefalopatija Hipoksično-ishemična leukoencefalopatija
Metaboličke bolesti Manjak folata Manjak vitamina B12 MELAS Organske acidurije Nasljedne leukodistrofije
Ostale bolesti Migrena Hashimotova encefalopatija

Prema referenci 2 i modificirano.

po potrebi i plazmaferezom. Primjenjuju se pulsne intravenske doze: 1) metilprednizolona 20-30 mg/kg/dan kroz 3-5 dana ili 2) dexametazona 1mg/kg/dan kroz 3-5 dana. Nakon pulsni intravenskih doza primjenjuje se peroralni kortikosteroid- prednizon 1-2mg/kg dnevno uz postupno smanjivanje i ukidanje doze kroz 4-6 tjedana. Imunoglobulini se primjenjuju intravenski u ukupnoj dozi od 1-2 g/kg razdijeljeno u pet dnevnih doza ili 0.4 g/kg/dan kroz 5 dana. Imunoglobulini se primjenjuju nakon neuspjeha terapije kortikosteroidima ili u kombinaciji s njima. Ne uspije li terapija potonjim lijekovima, preostaje postupak plazmafereze.

Od presudne važnosti za povoljan ishod bolesti je da se bolest na vrijeme prepozna i počne liječiti. Pristup djetetu s poremetnjom svijesti, a lako moguće i drugih životnih funkcija u okviru ADEM-a obuhvaća sve raspoložive mjere intenzivnog nadzora i liječenja uključujući i mjerenje intrakranijalnog tlaka s ciljem sprječavanja mogućih po život opasnih nedaća.

Kakav ishod očekivati i na koji ga način predočiti roditeljima

Posumnja li se pravovremeno i započne li se s liječenjem dovoljno rano, ishod bolesti je načelno povoljan. Potpuni oporavak očekuje se u prosječno 70% djece. Smrtnost je manja od 5 %. U ostale djece mogu zaostati manje ili više izraženi neurološki problemi uključujući žarišne motoričke ispade od nespretnog hoda do klijenuti, smetnje vida i slijepoću, simptomatsku epilepsiju, smetnje govora, ponašanja, sindrom hiperaktivnosti i manjka pažnje (ADHD) i drugo. Bez obzira koliko povoljan bio, kratkoročni ishod bolesti podložan je u određenog broja djece naknadnim promjenama povezanim s novim epizodama ove bolesti koju tom prilikom više ne nazivamo ADEM već rekurentnim (RDEM) ili multifazičnim (MDEM) diseminiranim encefalomijelitisom. Povrh toga, 10-30 % djece razvijaju multiplu sklerozu u odrasloj dobi. Tim saznanjima nije potrebno plašiti roditelje, dovoljno ih je informirati i savjetovati kliničku i neuroradiološku kontrolnu obradu koja bi u budućnosti mogla dati odgovore povezane s dugoročnom prognozom djeteta.

Prije kraja

Tablica 5 sažima informacije povezane s ADEM-om koje bi Vam mogle na jednostavan i brz način pomoći u praktičnom radu s djecom.

Na kraju

Sve je više iskustava i novih spoznaja o ADEM-u koje su doprinjele da se to bolesno stanje bolje shvati, definira, prije i lakše prepozna. Sve češća uporaba magnetske rezonance mozga u akutnoj fazi bolesti tomu je znatno pridonijela. Zbog toga je preporučljivo zalagati se za povećanje dostupnosti te pretrage u djece, svatko na svoj način i u svojoj sredini u okviru mogućnosti.

Iako ne tako čest, ali lječiv, ADEM je važan pedijatrijski problem na kojeg treba posumnjati prilikom zbrinjavanja djeteta s poremećajem svijesti, tu sumnju što je prije moguće potvrditi i započeti terapiju. Tim pristupom ćemo u najvećoj mjeri pomoći djetetu. U to ime i s vremena na vrijeme korisno je osvježiti znanje o toj varijabilnoj, još uvijek više zagonetnoj nego jasnoj bolesti.

Tablica 5 Najznačajnije karakteristike ADEM-a koje mogu pomoći u praksi

Dob	Učestalost najveća u dobi od 5-8 godina
Klinička prezentacija	PRODROMALNA FAZA Banalne infekcije ili cijepljenje Sa ili bez temperature Sa ili bez osipa Glavobolja NEUROLOŠKA FAZA s latencijom od 2-21 dan Akutna ili subakutna encefalopatija (poremećaj svijesti od pospanosti do kome) u kombinaciji sa šarolikim neurološkim simptomima ovisno o mjestu demijelinizacijskih žarišta: Simptomi oštećenja piramidnog puta Cerebelarna atakcija Cerebralni napadi (u djece do 5 godina) itd.
Likvor	Sa ili bez pleocitoze s dominacijom limfocita Sa ili bez proteinorahije (IgG/MBP- do 30% slučajeva)
MR mozga i moždine	Veće, multifokalne, slabo ograničene (poput plamena) demijelinizacijske lezije (hiperintenziteti na T2 slikama) Obostrane, asimetrične subkortikalne lezije bijele tvari Obostrane lezije duboke sive tvari (talamusi i bazalni gangliji) Odsustvo starih demijelinizacijskih žarišta
Terapija	Metilprednizolon 20-30 mg/kg/dan iv. kroz 3-5 dana. Imunoglobulini 0.4g/kg/dan iv. kroz 5 dana Plazmafereza
Klinički tijek bolesti	U najvećem broju slučajeva- oporavak Mogući neurološki ispadi
Kontrolni MR	Nakon 6 mjeseci Dijelomično (25-55%) ili potpuno (40-70%) cijeljenje/remijelinizacija Odsustvo novih demijelinizirajućih lezija

Prema referenci 2 i modificirano.

Literatura

1. M.S. van der Knaap, J.Valk. *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*; third Edition; 604-615, Springer Berlin Heidelberg New York 2005.
2. Tenenbaum SN. *Disseminated encephalomyelitis in children*. Clin Neuro Neurosurgery; 2008;110:928-938.
3. Sonneviller R, Kleinb IF, Wolff M. *Update on investigation and management of postinfectious encephalitis*. Current Opinion Neuro 2010;23:300-304.
4. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. *Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders*. Neurology 200;68:S7-S12.
5. Dalea RC, Brilota F, Banwellb B. *Pediatric central nervous system inflammatory demyelination*:

- acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. Current Opinion Neuro* 2010;22:230-240.
6. Gupte G, Stonehouse JM, Wassmer E, Coad NAG, Whitehous WP. Acute disseminated encephalomyelitis: A review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 2003;39:336-342.
 7. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child* 2005;90:636-639.
 8. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11-17.
 9. Mengea T, Kieseiera BC, Nesslerer S, Hemmera B, Hartunga HP, Stuevea O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Current Opinion in Neurology* 2007;20:247-254.
 10. Pohl D. Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions. *Current Opinion in Neurology* 2008, 21:366-372.

Adresa za dopisivanje:

Mario Ćuk, dr.med., specijalist pedijatar Zavoda za bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb. Tel: 01/2368705, faks: 01/2421894, e-mail: mcuk@kbc-zagreb.hr

Sindrom hiperaktivnosti i manjka pažnje – koliko je opravdana metabolička obrada?

Marina Grubić, Iva Martinac, Ivo Barić

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu

Sindrom hiperaktivnosti i manjka pažnje-SHMP (engl. *attention deficit-hyperactivity disorder-ADHD*) razvojni je poremećaj koji se očituje nepažnjom, impulzivnošću i hiperaktivnošću. Razvija se u ranom djetinjstvu, relativno je stabilan tijekom rane adolescencije, da bi u većine tijekom kasne adolescencije simptomi oslabili. Prevalencija se procjenjuje na 3 do 12% školske djece (ovisno o izvoru). Četiri do pet puta češće se javlja u dječaka.

Dijagnostička obilježja

Nepažnja se odnosi na teškoće zadržavanja pažnje pri obavljanju zadaća ili u igri, teškoće s organiziranjem aktivnosti: djeca ne posvećuju pažnju detaljima ili rade pogreške zbog nemara, često ne prate upute i ne dovršavaju zadatke ili dužnosti, lako ih ometu vanjski podražaji.

Hiperaktivnost se očituje npr. kao pretjerano trčanje ili penjanje u situacijama kad je to neprimkladno, nesvršishodno pokretanje ruku ili nogu ili vrplojenje na stolici, često pretjerano govorenje te poteškoće kad se treba mirno i tiho igrati ili obavljati aktivnosti.

Impulzivnost se očituje čestim prekidanjem i ometanjem drugih (npr. upadanjem u razgovor ili igru), hitnjom s odgovorom prije nego je dovršeno pitanje i nestrpljenjem u čekanju reda za odgovor u školi.

Tijek

Predškolska djeca sa SHMP su nemirna, ponašaju se kao da ih pokreće motor, njihova impulzivnost i nesmotrenost dovodi pod povećan rizik od ozljeđivanja i otrovanja. Neka su razdražljiva, traže pažnju, prkosna su i neposlušna. Ako pohađaju vrtić, ova su djeca bučna i glasna, neprestano hodaju po prostoriji i ometaju igru druge djece. Upravo je u toj dobi teško postaviti dijagnozu SHMP jer je ponašanje zdrave djece te dobi varijabilnije nego ono kod starije djece i može obuhvaćati obilježja slična simptomima SHMP. Otprilike oko 40% svih četverogodišnjaka imaju takve probleme s nepažnjom i hiperaktivnošću da izazivaju zabrinutost kod roditelja i odgajatelja. Osnovna razlika između normalnog i devijantnog ponašanja jest u težini, učestalosti, pervazivnosti i kroničnosti. Predškolska djeca čiji problemi traju više od godinu dana imaju veću vjerojatnost da će imati problematično ponašanje i u školskoj dobi.

Upravo škola sa svojim zahtjevima da se mirno sjedi, da se posluša i slijedi upute i organizira rad, predstavlja najveći izvor teškoća za dijete s poremećajem pažnje i hiperaktivnošću, te je to ujedno i period kada se dijete upućuje liječniku odnosno psihologu.

Kod školske djece manje su izraženi znakovi motoričke aktivnosti, a znakovi hiperaktivnosti se mogu svesti na vrpoljenje ili osjećaj razdražljivosti i nemira. Simptomi impulzivnosti mogu dovesti do kršenja obiteljskih, interpersonalnih i školskih pravila, posebice u adolescenciji.

U odrasloj dobi nemirnost može dovesti do teškoća pri sudjelovanju u sekundarnim aktivnostima i izbjegavanja zabave ili zanimanja koja pružaju ograničene mogućnosti spontanog kretanja.

Dijagnostički kriteriji

Proces postavljanja dijagnoze uključuje procjenu ponašanja prema kriterijima iz DSM-IV (Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Američke psihijatrijske udruge) na osnovu intervjua s roditeljima i djetetom, te standardiziranih upitnika za roditelje i nastavnike. Kriteriji uključuju 6 ili više simptoma nepažnje i 6 ili više simptoma hiperaktivnosti i impulzivnosti koji traju najmanje 6 mjeseci do te mjere da su maladaptivni i nekonzistentni s razvojnim stupnjem (dijagnostički kriteriji su navedeni na web adresi: www.budenje.hr/o_adhd.php). Za postavljanje dijagnoze potrebno je da je određen broj simptoma postojao prije 7. godine života, da se neka oštećenja kao posljedica simptoma očituju u dvije ili više sredina (kućna, školska ili radna) te da postoje jasni dokazi klinički značajnog oštećenja socijalnog, akademskog ili radnog funkcioniranja.

Kako u djetetovu razvoju postoje problemi psihološke ili zdravstvene prirode koji mogu proizvesti ponašanja slična SHMP, važno je da u procesu dijagnosticiranja sudjeluju različiti stručnjaci: pedijatar, psiholog, defektolog, psihijatar.

Klinički pregled djece sa SHMP ne daje uvjerljivih patoloških znakova, osim što se u neke djece mogu naći blagi znakovi zaostalog neurorazvoja kao npr. blaže smetnje koordinacije finijih pokreta prstima, pozitivan pokus naizmjenične pronacije i supinacije (pokus na disdijadahokinazu), nespretnost pri poskakivanju na jednoj nozi, hodanju po crti ili nedosljednost u služenju desnom odnosno lijevom rukom.

Važan dio procesa dijagnosticiranja je uzimanje anamnestičkih podataka o djetetovu razvoju koji su usmjereni na sve potencijalne rizične čimbenike, kako u tijeku trudnoće i poroda, tako i za djetetovog cjelokupnog psihomotornog razvoja. Važno je potvrditi ili isključiti postojanje neuroloških, endokrinoloških, metaboličkih i neurodegenerativnih poremećaja i bolesti koje mogu imati simptome slične onima kod SHMP. Važno je također ustanoviti simptome mogućih pridruženih psihijatrijskih poremećaja. Glavni problem dijagnoze je razlikovanje od poremećaja ophođenja koji ima slične značajke, te razlikovanje od stanja anksioznosti i depresivnosti za koje je također karakteristična prekomjerna aktivnost i nepažnja.

Etiologija

Etiologija SHMP-a do danas nije poznata. Primijećeno je da djeca majki koje su za vrijeme trudnoće pušile i/ili konzumirale alkohol imaju veći rizik obolijevanja od SHMP. SHMP se također povezuje s izlaganjem olovu u ranom djetinjstvu, kao i s konzumiranjem pojedinih umjetnih boja (E110, E104, E122), Na-benzoata i nekih pesticida. Nedonošenost, kao i perinatalne infekcije također su povezane s razvojem SHMP. Međutim, novija istraživanja ističu genetsku podlogu ovog

poremećaja. Studije procjenjuju da je nasljeđivanje prisutno u oko 80% slučajeva, zbog čega je neupitna biološka podloga bolesti. Danas je najprihvaćenija teorija da je u podlozi SHMP poremećaj neurotransmiterskog sustava. Posebno se ističe uloga dopamina i noradrenalina (spominje se i serotonin) za primjereno funkcioniranje prefrontalnog korteksa, njegovo povezivanje s udruženim subkortikalnim strukturama i putovima. Prefrontalni korteks ima ključnu ulogu u usmjeravanju pažnje i kontroli ponašanja i emocija. U prilog ovoj neurobiološkoj podlozi poremećaja danas govore brojna istraživanja molekularne osnove SHMP, funkcionalne slikovne pretrage ovih pacijenata i dosadašnje farmakološko iskustvo.

Utjecaji okoline, a osobito emocionalna klima u obitelji i društvena okolina u najširem smislu se ne mogu smatrati uzrocima poremećaja, ali imaju važnu ulogu u određivanju težine simptoma i u razvoju sekundarnih smetnji (smetnje ponašanja, govorne smetnje, teškoće učenja).

Nasljedni metabolički poremećaji u podlozi sindroma hiperaktivnosti i manjka pažnje

Brojne studije opisuju razvoj kliničke slike SHMP kod djece s fenilketonurijom koja su rano otkrivena i kontinuirano liječena. Ovi pacijenti pokazuju osobit nedostatak u usmjeravanju i održavanju pažnje, kao i u izvršnim funkcijama (radna memorija i brzina procesuiranja informacija), što značajno korelira s trenutnom koncentracijom fenilalanina u krvi. Naime, dijagnoza SHMP se kod njih potvrdi i do 5 puta češće nego u zdravoj populaciji. Uočeno je da vrijeme izloženosti (prenatalna vs. postnatalna dob) povećanim koncentracijama fenilalanina uvjetuje razvoj pojedinog oblika SHMP. Tako prenatalna izloženost povišenim koncentracijama fenilalanina uzrokuje kombinirani oblik SHMP (istraživanje provedeno kod djece s normalnim kvocijentom inteligencije), dok postnatalna izloženost uzrokuje pretežno oblik SHMP u kojem prevladavaju simptomi nepažnje. Iako je fenilketonurija najpoznatija metabolička bolest, danas se još uvijek ne zna točan patogenetski mehanizam kognitivnog, odnosno gore spomenutog, neuropsihološkog oštećenja. Dokazana je smanjena koncentracija neurotransmitera (dopamina, katekolamina, serotoninina i njihovih razgradnih produkata) i aminokiselina (tirozina i triptofana) u moždanom tkivu i cerebrospinalnom likvoru pacijenata s fenilketonurijom. Stoga se danas smatra da je osnovni patofiziološki mehanizam kognitivne disfunkcije kod ovih pacijenata smanjena sinteza neurotransmitera i proteina u mozgu do koje dolazi zbog poremećenog prijenosa velikih neutralnih aminokiselina (valin, izoleucin, leucin, metionin, treonin, triptofan, tirozin i histidin) kroz krvno-moždanu barijeru. Taj je prijenos omogućen kompeticijom na transporteru LAT1 stoga visoka koncentracija fenilalanina onemogućuje prijelaz spomenutih aminokiselina, od kojih neke služe kao prekursori neurotransmitera. Dokazano je da i blagi porast koncentracije fenilalanina od 200 – 500 mikromol/L uzrokuje smanjen transport triptofana kroz krvno-moždanu barijeru, kao i njegovu smanjenu sintezu u mozgu. Ta činjenica govori u prilog tezi da i vrlo blagi oblici fenilketonurije (tzv. hiperfenilalaninemije) koje kasnije nije potrebno liječiti imaju poremećen transport aminokiselina kroz krvno-moždanu barijeru, i zato mogu razviti simptome neuropsihološkog poremećaja. Studije su pokazale da dijetni režim, kao i dodatni nadomjestak tirozina i triptofana, povećavaju koncentraciju neurotransmitera u likvoru u pacijenata s fenilketonurijom. Također je opisan slučaj dječaka s fenilketonurijom i SHMP koji je pokazao značajno poboljšanje simptoma SHMP nakon uvođenja nadomjesne terapije tirozinom. Dakle, ako pacijent s fenilketonurijom (uključivo i najblaže oblike) ima SHMP vrijedi uvesti dijetni režim, te razmisliti o uvođenju nadomjesne terapije velikim

neutralnim aminokiselinama ili samo tirozinom.

Poremećaje ciklusa ureje također je značajno spomenuti, budući da pacijent s „blažim oblikom“ jedne od bolesti iz ove skupine (često hemizigot za manjak ornitin transkarbamilaze) može imati SHMP kao jedini simptom prije pojave prve metaboličke krize kasnije u djetinjstvu ili odrasloj dobi. Opisani su također i pacijenti koji su prije prve metaboličke krize imali poremećaj govora, mentalnu retardaciju i delirij. Za ove pacijente je karakteristično da se simptomi SHMP ne smanjuju nakon uvođenja farmakološke terapije, međutim uočeno je značajno poboljšanje simptoma nakon uvođenja dijetnog režima što potvrđuje da je SHMP jedan od simptoma poremećaja ciklusa ureje. Dakle, kod pacijenta sa SHMP trebalo bi učiniti metaboličku obradu na poremećaje ciklusa ureje kako bi se izbjegla prva metabolička kriza koja je nerijetko i fatalna za neprepoznate bolesnike.

Kad je pred vama dijete sa SHMP, diferencijalno-dijagnostički treba pomisliti i na Wilsonovu bolest. Iako se klinička slika jetrene bolesti u pravilu javlja prije neuroloških poremećaja, opisan je bolesnik s psihološkim smetnjama bez kliničkih i laboratorijskih naznaka jetrenog oštećenja. Od dječakove 9. godine progresivno se pojavljuju simptomi SHMP-a. Nakon godinu dana dječak dobiva i cerebralne napade, te postaje sve agresivniji. Tada je učinjena MR mozga koja otkriva pojačan intenzitet signala obostrano u bazalnim ganglijima, nakon čega je ubrzo dokazana Wilsonova bolest. Tada je uočeno da dječak ima na oba oka Kaiser-Fleischerov prsten, dok jetreno oštećenje nije nađeno unatoč opsežnoj kliničkoj obradi. Dječak je liječen penicilaminom i kasnije cinkom, nakon čega se simptomi SHMP-a značajno smanjuju. Cerebralne napade dječak više nije imao. Budući da prognoza ovih bolesnika ovisi o uznapređovalosti bolesti u trenutku početka liječenja, značaj ranog postavljanja dijagnoze je neupitan.

Dječacima s X-vezanom adrenoleukodistrofijom često se postavi dijagnoza SHMP-a u početnoj fazi bolesti. Budući da danas postoje vrlo dobri rezultati liječenja transplantacijom stanica koštane srži kod dječaka s cerebralnim oblikom bolesti (5-godišnje preživljenje od 92% ako se transplantacija učini u ranoj fazi bolesti), od velikog je značaja bolest prepoznati u ranom stadiju. S druge strane, nije racionalno mjeriti koncentraciju masnih kiselina vrlo dugih lanaca u plazmi kod svih dječaka s SHMP-om, ali je to svakako preporučljivo učiniti ako su simptomi SHMP-a neobični ili progresivnog tijeka, ili ako u obiteljskoj anamnezi postoji podatak o toj bolesti.

Bolesnici s Huntingtonovom korejom u početnom stadiju, kao i oni u pretkliničkom stadiju dokazani genskom analizom, mogu razviti kliničku sliku SHMP-a. Međutim, opisan je 8-godišnji dječak kojem je zbog dijagnoze SHMP-a u terapiju uveden metilfenidat, nakon čega je dječak razvio kliničku sliku oštećenja bazalnih ganglija. (intencijski tremor, rigiditet, dizatriju i distoniju) koja je perzistirala nakon ukidanja terapije. Naknadno je u to vrijeme kod dječakovog oca postavljena dijagnoza Huntingtonove bolesti, što je ubrzo dokazano i kod dječaka na osnovu molekularne dijagnostike. Dakle, dva su razloga zašto vrijedi kod svakog bolesnika s SHMP-om u obiteljskoj anamnezi potražiti bolesnika s Huntingtonovom korejom. Prvo, na taj način moguće je otkriti bolesnika u vrlo ranom („pretkliničkom“) stadiju bolesti, a s druge strane na taj način moguće je izbjeći egzacerbaciju simptoma Huntingtonove koreje uvođenjem dopaminergičkih agonista.

Gama-hidroksibutirična acidurija rijedak je nasljedni poremećaj u razgradnji gama-amino-butirične kiseline (GABA). Bolest je vrlo varijabilnog fenotipa s nastupom prvih simptoma od novorođenačke dobi do 25 godina. U prvim godinama života prevladavaju simptomi hipotonije,

psihomotornog zaostajanja, autističkog ponašanja, zakašnjelog govora, ataksije i konvulzija. U kliničkoj slici starijeg pacijenta prevladavaju neuropsihijatrijski simptomi poput umnog zaostajanja, konvulzija, poremećaja pažnje, hiperaktivnosti, tjeskobe, opsesivno-kompulzivnih simptoma, agresivnosti i poremećaja spavanja. Ovi pacijenti mogu dakle razviti kliničku sliku SHMP-a u kasnijoj fazi bolesti, ali ona može biti i prvi znak bolesti ako se radi o blažem obliku acidurije s kasnijim početkom simptoma.

Iako celijakija nije metabolička bolest zanimljivo je da se kod tih bolesnika također često postavi dijagnoza SHMP-a. Značajno je da se psihološki simptomi značajno povuku nakon uvođenja dijetnog režima. Sličan obrazac je već opisan kod bolesnika s fenilketonurijom.

Dokazano je da je povećana prevalencija SHMP-a nađena i u nekim drugim nasljednim metaboličkim bolestima, npr. x-vezanoj ihtiozi i manjku S-adenozilhomocistein hidrolaze (sva 4 otkrivena pacijenta predškolske/školske dobi imaju SHMP).

Zaključak

Kod djeteta s SHMP-om potrebno je posumnjati na metaboličku bolest u slučaju da su simptomi progresivni ili udruženi s drugim neurološkim/somatskim simptomima (konvulzije, delirij, poremećaj govora, umna zaostalost, Kaiser-Fleischerov prsten itd.). Isto tako, ako je obiteljska anamneza pacijenta opterećena s nasljednom metaboličkom bolesti (vidi gore spomenute) ili ako se simptomi SHMP-a ne ublaže nakon uvođenja lijekova, potrebna je dodatna dijagnostička obrada SHMP-a. Prije uvođenja lijekova svakako je potrebno obratiti pažnju na obiteljsku anamnezu djeteta kako ne bi bila opterećena Huntingtonovom korejom, jer je moguće da lijekovi za SHMP (najčešće se koriste dopaminergički agonisti) uzrokuju egzacerbaciju simptoma do tada asimptomatske Huntingtonove bolesti.

S druge strane, kod bolesnika s dokazanom metaboličkom bolesti koji kasnije razviju SHMP, poremećaj ponašanja često je u sprezi s kontrolom osnovne bolesti. Tako, na primjer, kod bolesnika s fenilketonurijom stroži dijetni režim poboljšava kliničku sliku SHMP-a, stoga kod njih nije potrebno žuriti s uvođenjem psihostimulansa. Kod pacijenta s fenilketonurijom i SHMP-om je tako značajan napredak u ponašanju uočen i nakon nadomjesne terapije tirozinom (uz dijetni režim).

Liječenje

Realistični cilj liječenja je ublažiti ili smanjiti simptome te naučiti dijete i okolinu kako da savladaju teškoće koje prate poremećaj. U liječenju SHMP-a se primjenjuju lijekovi iz skupine psihostimulansa (dekstroamfetamin, metilfenidat), zatim lijekovi koji isto djeluju na neurotransmitterski sustav, a ne pripadaju grupi stimulansa (atomoksetin, gvanfakin, klonidin), rjeđe antidepresivi (dezipramin, fluoksetin). Podaci pokazuju da u Sjedinjenim Američkim Državama od 60 do 90% djece s ovim poremećajem dobiva psihostimulanse. Njihovom primjenom poboljšava se koncentracija, kontrola motoričke aktivnosti i sposobnost zadržavanja pažnje, iako je danas još uvijek upitan pozitivni učinak lijekova na kasnije antisocijalno ponašanje, ovisnost i konačni stupanj obrazovanja. Međutim, medikamentno liječenje može biti uspješno samo kao dio složenog programa prilagođenog pojedinom djetetu koji uključuje individualnu i obiteljsku psihoterapiju, uz

istodobnu intervenciju u školi. S obzirom na trajanje i ozbiljnost problema dobro je organizirati grupe roditelja zbog pružanja potpore i pouke o načinu ponašanja u određenim situacijama.

Literatura

1. Davison G.C., Neale J.M. *Psihologija abnormalnog doživljavanja i ponašanja*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1999.
2. *Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Četvrto izdanje – DSM-IV*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1999
3. Kocijan-Hercigonja D. *Hiperaktivno dijete: uznemireni roditelji i odgajatelji*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2002.
4. Mash EJ, Barkley RA. *Child psychopathology*. New York: The Guilford Press, 2003.
5. Roberts MC. *Handbook of pediatric psychology*. New York: The Guilford Press, 2005.
6. Wenar C. *Razvojna psihopatologija i psihijatrija: od dojenačke dobi do adolescencije*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2003.
7. Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, Spronsen FJ. *Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses*. *Mol Genet Metab* 2010; 99:S86-S89.
8. Sharman R, Sullivan KA, Young RM, McGill JJ. *Tyrosine monitoring in children with early and continuously treated phenylketonuria: results of an international practice survey*. *J Inher Metab Dis* 2010; in print.
9. Antshel km, Waisbren SE. *Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression*. *J Abn Child Psych* 2003; 31:565-574.
10. Lin JJ, Lin K-L, Wang H-S, Wong M-C. *Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease*. *Pediatr Neurol* 2006; 35:284-286.
11. Bradstreet JJ, Smith S, Baral M, Rossignol. *Biomarker-Guided Interventions of Clinically Relevant Conditions associated with Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *Alternative Medicine Review* 2010; 1:15-32.
12. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. *Adrenoleukodystrophy- new approaches to a neurodegenerative disease*. *JAMA* 2005; 294:3131-34.
13. Knerr I, Gibson M, Jakobs C, Pearl PL. *Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients*. *CNS Spectr* 2008; 13:598-605.
14. Arnsten AFT. *The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex*. *J Pediatr* 2009; 154:1-20.
15. Tripp G, Wickens JR. *Neurobiology of ADHD*. *Neuropharmacology* 2009; 57:

Ataksija, dizatrija, cerebralni napadi - metabolička bolest - prikaz bolesnika

Radenka Kuzmanić-Šamija, Vjekoslav Krželj, Maja Tomasović, Biserka Rešić

Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, Split, Hrvatska

Uvod

Nasljedne metaboličke bolesti su veliki izazov za neuropedijatre. Većina metaboličkih bolesti se javlja tijekom djetinstva i zahvaća živčani sutav češće nego druge organske sustave. Zbog slične kliničke manifestacije i preklapanja simptoma bolesti, ponekad je teško razlikovati jednu nasljednu metaboličku bolest od druge. Ista bolest se može manifestirati različitim kliničkim slikama, ovisno o dijelu nervnog sustava koji je zahvaćen kao i o stupnju razvoja neurološkog sustava (1). Naime, povezanost maturacije mozga i kliničke ekspresije neke bolesti prisutna je u neprogresivnim oštećenjima mozga, ali utjecaj maturacije, te stoga varijacija kliničke slike ovisno o dobi djeteta, vidljiva je i u neurometaboličkim encefalopatijama.

Razvojni procesi sazrijevanja mozga su vrlo dinamični tijekom intrauterinog razvoja, a odvijaju se i po porođaju, naročito u prvim mjesecima prve godine života. To se posebice odnosi na završne procese organizacije kore mozga, koji omogućuju reorganizaciju nakon oštećenja. Taj jedinstveni neurobiološki proces, tzv. plastičnosti mozga, ograničen je na perinatalno razdoblje i ranu dječju dob (2,3). Stoga je za pretpostaviti da klinička slika neurometaboličkih encefalopatija ovisi o postojećem oštećenju mozga (tip, opseg i lokalizacija, dinamika razvoja bolesti) ali i kompenzacijskih procesa maturacije i plastičnosti mozga.

Usporeni psihomotorni razvoj i mentalna retardacija

Bolesnici s nasljednim metaboličkim bolestima, prije nego što pokažu jasna neurološka odstupanja u ranom ili kasnijem djetinstvu, mogu imati uredan ili gotovo uredan psihomotorni razvoj u prvih nekoliko mjeseci ili godina života. Međutim, kada dijete ne dostigne u svom razvoju odgovarajuće vještine te ima usporeniji razvoj nego njegovi vršnjaci, kliničar svakako mora razmišljati o nasljednim metaboličkim bolestima. Veoma je važno, što nije uvijek jednostavno, razlučiti radi li se kod djeteta o neprogresivnom ili progresivnom neurorazvojnom odstupanju. Ponavljana klinička evaluacija razvoja upravo nam omogućuje razlikovati neprogresivna neurorazvojna odstupanja od progresivnih metaboličkih bolesti.

Dijete s odstupanjem u psihomotornom razvoju u odnosu na vršnjake uvijek treba dobro procijeniti s obzirom na glavne točke psihomotornog razvoja: motorički razvoj, ekspresivni i receptivni govor (uključujući i socijalnu komunikaciju), neverbalnu komunikaciju, te njegove kognitivne sposobnosti. Ako dijete ima psihomotorno usporen razvoj ili mentalnu retardaciju, ili smetnje ponašanja u smislu poremećaja pažnje i hiperaktivnosti, te u djeteta sa smetnjama ponašanja iz au-

tističkog spektra, moramo tražiti početne ili možda prikrivene znakove nekih drugih neuroloških simptoma poput poremećaja pokreta ili simptome drugih organskih sustava (1).

Ataksija

Ataksija je neurološki simptom kojeg karakterizira gubitak koordinacije mišićnih pokreta, a posljedica je oštećenja malog mozga i cerebelarnih puteva produžene i leđne moždine. Nekoordinacija voljnih pokreta i nestabilan hod mogu biti uzrokovani i oštećenjem propriocepcije (somatosenzorni sustav), što je najčešće posljedica poremećaja u kraljezničkoj moždini (dorzalne kolumne) koja prenosi podražaje u mozak ili destrukcije velikih neurona u spinalnim senzornim ganglijima.

Nesumljivi znakovi cerebelarne ataksije obično se prepoznaju krajem prve godine djeteta, kada dijete pokušava sjediti i dohvaćati predmete ili stajati. Međutim u neke dojenčadi i male djece, na oštećenje malog mozga treba posumnjati kod značajne hipotonije, slabijih tetivnih refleksa i usporenog motornog razvoja.

U starije djece i adolescenata cerebelarna ataksija se lakše uoči, jer su prisutni nekoordinirajući voljni pokreti udova uz tremor, nesiguran hod na širokoj osnovi. Može se javiti nistagmus uz govor koji je dizartričan – usporen, nerazgovjetan i slabo artikuliran. Teško kontroliraju jačinu i visinu glasa, te su prisutni problemi sa žvakanjem i gutanjem.

Cerebelarna ataksija gotovo se nikada ne javlja kao izolirani fenomen kod metaboličkih bolesti i neurodegenerativnih poremećaja. Nerijetko je udružena sa senzornom ataksijom, znakovima oštećenja piramidnog puta, mioklonusom, distonijom i epilepsijom (1).

Intermitentna ili progresivna ataksija te pogoršanje ataksije nakon visokoproteinskog obroka ili povišene tjelesne temperature uvijek pobuđuju sumnju na nasljednu metaboličku bolest. Ataksija izazvana metaboličkim oboljenjima može biti povezana s letargijom i povraćanjem.

Nemetaboličke bolesti s progresivnom ataksijom, koje svakako treba dijagnosticirati su tumori cerebeluma i produžene moždine i daleko rjeđi subakutni encefalitis (1).

Tablica1.
Metabolički uzroci ataksija (4)

Leukodistrofije: X- adrenoleukodistrofija, Metakromatska leukodistrofija, Krabbeova bolest
Mitohondrijske bolesti: MELAS, MERRF, Kearns-Sayerov sindrom, NARP
 Manjak biotinidaze
 Hartnupova bolest
Organske acidurije: metilmalonska acidurija, izovalerična acidurija
Lizosomske bolesti : Fabryeva bolest, GM2-ganglozidoza, Gaucherova bolest

Tablica 2.
Metabolički poremećaji s intermitentnom ataksijom (4)

Piruvat dehidrogenaza deficijencija
Piruvat karboksilaza deficijencija
Leigh sindrom
Poremećaji oksidacija masnih kiselina
Leucinoza
Druge aminoacidopatije i organske acidurije
Manjak biotinidaze
Hartnupova bolest

Dizartrija

Dizartrija je poremećaj artikulacije glasova nastao zbog neurološkog oštećenja koje dovodi do poremećaja funkcije orofacijalne muskulature, jezika, usana i grla. Ovisno o tipu dizartrije možemo naslutiti i mjesto oštećenja:

- a) Flacidna (mlohava) - donji moto neuron, npr. kranijalni živci
- b) Spastična - gornji moto neuron, npr. moždani udar
- c) Spasično-flacidna - zahvaćen je i gornji i donji moto neuron, npr. multipla skleroza
- d) Ataksična - mali mozak ili njegovi putevi
- e) Hipokinetička - bazalni gangliji, naročito supstancija nigra, npr. Parkinsonova bolest
- f) Hiperkinetička - bazalni gangliji, posebice putamen i nukleus kaudatus (5)

U djece s usporenim razvojem govora uz poteškoće u izgovaranju u smislu dizartrije, treba posumnjati na nasljedne metaboličke bolesti te ovisno o tipu dizartrije pokušati dokučiti mjesto oštećenja. Uz poremećaj izgovora nerijetko se pridružuju i drugi simptomi kao što su ataksija, nistagmus.

Epileptički napadaji

Epileptički napadaji mogu se javiti u mnogim metaboličkim bolestima ili degenerativnim encefalopatijama dječje dobi. Ponekad se konvulzije javljaju u akutnoj metaboličkoj dekompenzaciji, kao u slučaju hiperamonijemije ili hipoglikemije. S druge strane, konvulzije mogu biti glavna manifestacija bolesti i dovesti do malignih epilepsija, npr. sindrom manjka kreatina.

U situaciji kada epileptički napadaji upućuju na metaboličku bolest, veoma je važno uočiti tip napadaja te pridružene druge neurološke i visceralne simptome. Međutim, treba naglasiti da ne postoji specifični tip napada koji bi ukazivao na određenu metaboličku bolest.

U novorođenčeta i malog djeteta s abnormalnim neurološkim razvojem, a kod kojeg smo

Tablica 3.**Nasljedne metaboličke i degenerativne bolesti s učestalim epileptičkim napadima (6)****Novorođenačka dob**

Hipoglikemija, ovisnost o piridoksinu, PNPO deficijencija, neketotična hiperglikemija, organska acidurija, defekt ciklusa ureje, neonatalna adrenoleukodistrofija, Zellweger sindrom, konvulzije ovisne o folnoj kiselini, manjak holokarboksilaza sintaze, manjak molibden kofaktora, manjak sulfat oksidaze

Dojenačka dob

Hipoglikemija, nedostatak GLUT1, manjak kreatina, manjak biotinidaze, amino acidopatije, organske acidurije, prirođeni poremećaji glikozilacije, ovisnost o piridoksinu, infantilna forma neuronalne ceroidne lipofuscinoze (NCL1)

Dječja dob

Neuronalna ceroidna lipofuscinoza (NCL2), mitohondrijski poremećaji uključujući Alpersovu bolest, lizosomalne bolesti nakupljanja

Školska dob

Mitohondrijski poremećaji, juvenilna forma neuronalne ceroidne lipofuscinoze (NCL3), progresivne mioklone epilepsije

isključili kliničke i radiološke znakove prenatalnog i perinatalnog oštećenja, uz prisutne konvulzije ili epileptički status praćen elektroencefalografskim promjenama moramo posumnjati na prirođenu metaboličku bolest. U tim okolnostima pokušaj zaustavljanja napada piridoksinom, piridoksil fosfatom ili folinatom je neophodan, kao i daljnje traženje neke od metaboličkih bolesti kao što su organske acidurije, aminoacidurije, peroksisomalni ili mitohondrijski poremećaji.

U djece između 1. i 6. godine, brojni epileptički napadaji, kao što su miokloni ili atonički napadaji, atipični absansi, mogu ukazivati na metaboličku bolest, kao što je npr. neuronalna ceroidna lipofuscinoza.

Epileptički napadaji mogu biti prva manifestacija metaboličke bolesti u kasnijoj dječjoj i adolescentnoj dobi, a nerijetko dugo vremena budu jedini simptom. Ako se uz napadaje javlja progresivna dizatrija, mentalno i kognitivno propadanje, akcijski mioklonus, ataksija i oftalmološki simptomi svakako je potrebna detaljna metabolička dijagnostička obrada (6,7,8).

Prikaz bolesnika

Dječak je rođen iz druge uredne trudnoće i poroda uredna tijeka, RM 3650 gr, RD 53 cm, imao je blaže usporen motorni razvoj, sjedio je u dobi od 8 mjeseci, prohodao je sa 17 mjeseci, prve riječi sa značenjem izgovorio je u dobi od 2 godine, a jednostavne rečenice u dobi od 2,5 godine.

Prvi put je bio hospitaliziran u dobi od 2 godine i 10 mjeseci zbog epileptičkog napada pri visokoj temperaturi uz uredan elektroencefalografski zapis. Tada je postavljena dijagnoza jednostavnih febrilnih konvulzija. U dobi od 3 godine i 8 mjeseci ponovo je dobio seriju parcijalnih napada sa sekundarnom generalizacijom u trajanju dužem od 20-tak minuta. Tada je u kliničkom statusu uočena makrocefalija, opseg glave (OG) 1 cm iznad 98. centile, izraženog neurokranijuma u odnosu na viscerokranijum. Tonus mišića je bio promjenjiv od hipo- do normotonusa uz pojačane tetivne reflekse i spontanu dorzifleksiju lijevog nožnog palca. Hod je bio ataktičan: hodao je nesigurno, na širokoj osnovi, uz blago izražen intencijski tremor i dizometriju. Fina motorika i grafomotorika bile su neprimjerene njegovoj dobi. Govor dizartričan – usporen, nerazgovjetan, slabo artikuliran. Dječak je bio živahan, hiperaktivan, lako otklonjive pažnje.

Sve hematološke i biokemijske pretrage su bile uredne. Elektroencefalogram (EEG) u budnosti, pospanosti i spavanju nije pokazao specifičnih grafoelemenata. Okulistički nalaz, pregled fundusa, vidni evocirani potencijali te elektroretinogram su bili uredni.

Zbog ponovljenog epileptičkog napadaja, makrocefalije, te odstupanja u neurološkom statusu u smislu usporenog psihomotornog razvoja, ataksije, dizatrije i blažeg kognitivnog deficita uz smetnje ponašanja u smislu hiperaktivnosti i poremećaja pažnje učinjena je magnetska rezonanca mozga i metabolička obrada.

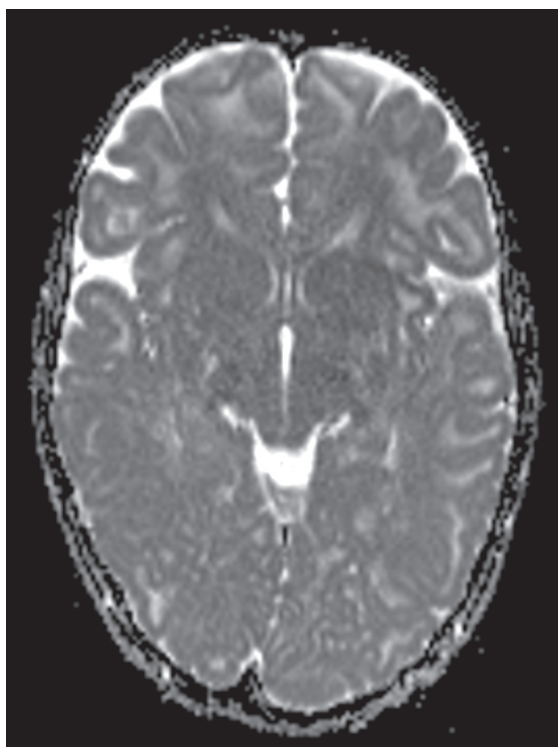
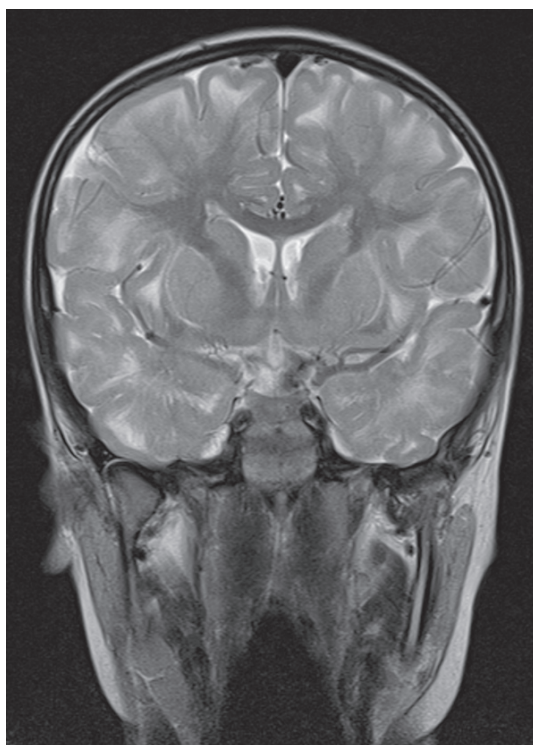
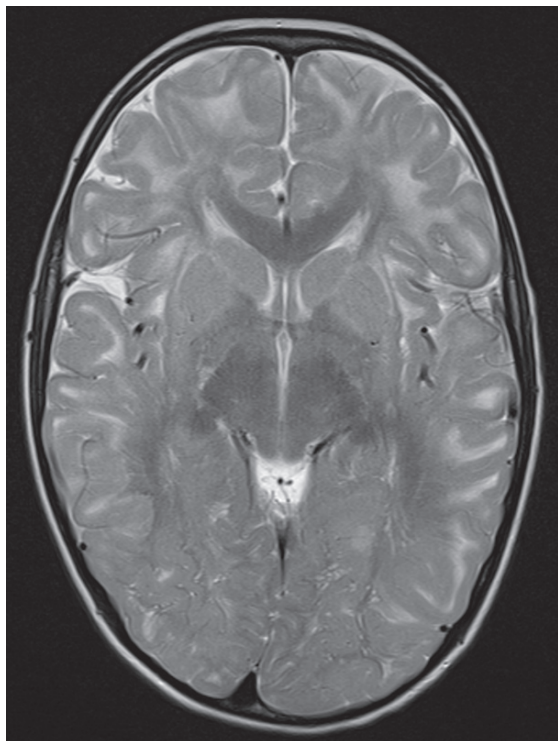
Učinjena magnetska rezonanca mozga (MR) u dobi od 3 godine i 7 mjeseci pokazala je unutar bijele tvari, uz lateralnu stijenku i krov postraničnih klijetki i na kortikomedularnoj granici vidljive brojne srednje velike i linearne žarišne lezije koje su povišenog signala u *Flair* i T2 mjerenom vremenu. U centrumu semiovale vidi se čitav niz sitnih, pravilnih lezija u smislu encefalomalacije. Kaput nukleusa kaudatusa i putamen su obostrano povišenog signala u T2 mjerenom vremenu, i nižeg signala u T1. Globus palidus i talamus su urednih osobina. Korpus kalozum je pravilan, primjerene strukture. Kortikalni sukusi su primjerene širine. Girusi su pravilni. (**slika 1,2,3**)

Napravljena je analiza organskih kiselina plinskom kromatografijom sa spektrometrijom masa gdje se našlo pojačano izlučivanje 2-OH hidroksiglutarne kiseline.

L-2 hidroksiglutarina acidurija (L2HGA) je rijetka kronična, neurodegenerativna bolest, pripada grupi organskih acidurija i ima dominantno neurološku manifestaciju. Klinički simptomi se očituju blago usporenim psihomotornim razvojem u prvoj godini života, kojega potom prati pojava progresivne cerebelarne ataksije, dizatrija i blaža ili teža mentalna regresija. Piramidni i ekstrapiramidni simptomi, kao i makrocefalija također se mogu pojaviti (9).

Kod djeteta s makrocefalijom potrebno je napraviti neurološki pregled, procijeniti i pratiti psihomotorni razvoj, ultrazvučni pregled mozga i selektivni metabolički probir, prvenstveno treba isključiti presimptomatsku glutarnu aciduriju i Canavanovu bolest.

U glutarnoj aciduriji tip I, najčešća klinička slika je distonija i koreoatetoza s tipičnim promjenama na magnetskoj rezonanci mozga koja pokazuje proširenu Sylvijevu fisuru, fronto-temporalnu atrofiju, te promjene bijele tvari i bazalnih ganglija.



Slike 1 do 3. Slikovna pretraga mozga magnet-skom rezonancom u dobi od 3,5 godine

Canavanova bolest je spongiformna leukodistrofija s teškim motornim i mentalnim propadanjem, spasticitetom, epileptičkim napadajima, optičkom atrofijom u djece s makrocefalijom (10).

Epileptički napadi se mogu pojaviti u više od 50% bolesnika s L-2-hidroksiglutaridnom acidurijom, ali obično u kasnijem tijeku bolesti. U bolesnika s prolongiranim ili kompliciranim febrilnim napadajima, posebice kod hemikonvulzije-hemiplegija-epilepsija sindroma, L-2-hidroksiglutaridna acidurija, treba biti uključena u diferencijalno- dijagnostičku obradu, posebice ako dijete ima i makrocefaliju (11).

Epizode akutne metaboličke dekompenzacije se ne javljaju kod L-2-hidroksiglutaridne acidurije i oštećenje mozga nije povezano s acidozom ili nekim drugim metaboličkim disbalansom, kao kod nekih drugih organskih acidurija (12).

Bolest je sporo progresivna, te pacijenti mogu doživjeti adolescentnu i odraslu dob.

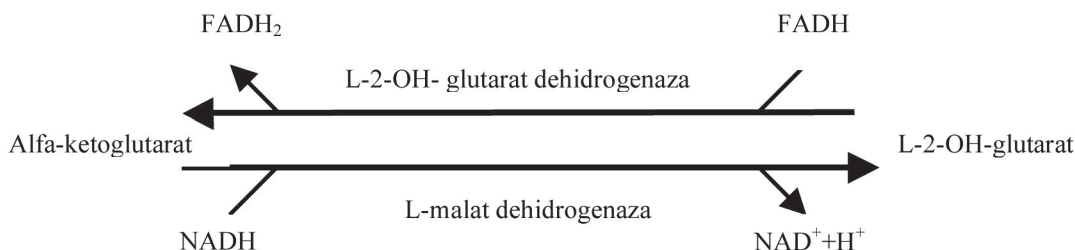
Promjene na magnetskoj rezonanci mozga su karakteristične ali ne i specifične i pokazuju tipične lezije subkortikalne bijele tvari, cerebelarnu atrofiju i abnormalan signal nukleusa dentatusa i putamena, te nukleusa kaudatusa. Subkortikalne regije pokazuju niski signal u T1 mjerenom vremenu i visoki signal u T2 mjerenom vremenu

S razvojem bolesti promjene postaju difuznije, a upravo centripetalna distribucija lezija bijele tvari razlikuje magnetsku sliku bolesti od drugih leukodistrofija. Najčešće takva magnetske rezonance može uputiti na Canavanovu bolest, jer kod obje je dominantno zahvaćena subkortikalna bijela tvar i nukleus dentatus s različitim stupnjem zahvaćanja bazalnih ganglija, ali kod Canavanove bolesti tipično je zahvaćena i produžena moždina (13,14).

Biokemijski, L2HGA karakterizirana je povišenim koncentracijama L-2-hidroksiglutaridne kiseline u urinu, cerebrospinalnoj tekućini s više od 90% izoforme L-konfiguracije. Vrijednosti u urinu 10 x su veće u odnosu na normalu (800-1300 mmol/mol kreatinina).

Gen odgovoran za bolest, mapiran je na kromosomu 14q22 i nazvan Duranin gen po Duranu koji je prvi opisao bolest (9).

Gen kodira membranski mitohondrijski enzim L-2-OH glutarat-dehidrogenazu. L-2-OH glutarat-dehidrogenaza enzim je stimuliran od strane flavin adenin dinukleotida (FAD), što upućuje da FAD služi kao kofaktor, te utječe na stvaranje i razgradnju L-2-OH glutarata, a time ovisno o rezidualnoj aktivnosti enzima može mijenjati procese stvaranja L-2-OH glutarata (slika 4). Smatra se da je enzim L-2-OH glutarat-dehidrogenaza odgovoran za „metaboličku obnovu“ i da pripada grupi tzv. „house-cleaning“ enzima i da u slučaju njegove smanjene aktivnosti, posljedično dolazi do porasta njegovog supstrata (L-2-OH glutarata) što može imati toksični učinak na centralni živčani sustav (15).



Slika. 4. Stvaranje i razgradnja L-2-OH-glutarata, enzimi i njihovi kofaktori

Riboflavin, nosač elektrona u redoks reakcijama je kofaktor, flavin adenin nukleotida (FAD) i flavin mononukleotida (FMN), te u toj ulozi može mijenjati krajnu količinu L-2-OH glutarata i utjecati na ishod bolesti, pa se ta spoznaja koristi u liječenju L-2-hidroksiglutarne acidurije zajedno s L-karnitinom (16).

Naš bolesnik po svojim kliničkim i biokemijskim karakteristikama je veoma sličan dosada opisanim slučajevima, što upućuje da bolest ima gotovo tipičnu kliničku sliku i tipičan neuro-radiološki nalaz. Ukratko, L-2-hidroksiglutarina acidurija ima blago usporen psihomotorni razvoj u prvoj godini života, kasnije praćen progresivnom cerebelarnom ataksijom, dizatrijom te mentalnim propadanjem. Piramidni i ekstrapiramidni znakovi, febrilni ili afebrilni cerebralni napadi, makrocefalija i distonija su dodatni simptomi bolesti.

Kognitivni deficit, promjene ponašanja kao hiperaktivnost te poremećaj pažnje i koncentracije također se mogu javiti, što smo praćenjem našeg pacijenta uočili.

Pažljivim kliničkim pregledom i dobro uzetim anamnestičkim podacima, već i kod djece s naizgled jednostavnim febrilnim konvulzijama trebalo bi obratiti pažnju i na blaža odstupanja u psihomotornom razvoju, što nas dalje može voditi i do nasljednih metaboličkih bolesti.

Literatura

1. Lyon G, Kolodny EH, Pastores EH (2006) *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*, 3rd edn. McGraw-Hill, New York 25.
2. Kostović I, Judaš M. Transient patterns of organization of the human fetal brain. *Croatian medical journal* 1998; 39 (2): 107-14.
3. Kostović I, Lukinović N, Judaš M, Bogdanović N, Mrzljak I. Structural basis of the developmental plasticity in human cerebral cortex: The role of transient subplate zone. *Metabolic Brain Disease* 1989; 4: 17-23.
4. Nina Barišić i suradnici. *Pedijatrijska neurologija*. Izdavač: Medicinska naklada; Godina: 2009
5. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *J Speech Hear Res* 1969;12(3):462-96.
6. Wolf NI, Bast T, Surtrees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005; 7: 67-81.
7. Buist NR, Dulac O, Bottiglieri T, Gartner J, Rinaldo P, Wolf NI. Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary recommendations of the Amalfi Group. *J Child Neurol* 2002; 17 (suppl 3): 98-102.
8. Cvitanović-Šojat Lj. Epileptički napadaji zbog metaboličkih bolesti. *Paediatr Croat* 2009; 53 (Supl 1): 138-147.
9. Moroni I, D.Incerti L, Farina L, et al. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000; 21: 103-108.
10. V. Mejaški-Bošnjak i sur. Nasljedne metaboličke leukoencefalopatije. *Paediatr Croat* 2009; 53 (Supl 1): 148-157.
11. Lee C, Born M, Salomons GS, Jakobs C, Woelfle J. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome as a presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Child Neurol* 2006;21(6):538-40.
12. Barth PG, Wanders RJ, Scholte HR, et al. L-2- hydroxyglutaric aciduria and lactic acidosis. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 251-254.
13. Steenweg ME, Salomons GS, Yapici Z, Uziel G, Scalais E, Zafeiriou DI, Ruiz-Falco ML, Mejaški-Bosnjak V, Augoustides-Savvopoulou P, Wajner M, Walter J, Verhoeven-Duif NM, Struys EA, Jakobs C, van der Knaap MS. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: pattern of MR imaging abnormalities

- in 56 patients. *Radiology* 2009;251(3):856-65.
14. Topçu M, Aydın ÖF, Yalçınkaya C, Haliloğlu G, Aysun S, Anlar B, Topaloğlu H, Turanlı G, Yalnızoğlu D, Kesimer M, Coşkun T. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. *Turk J Pediatr* 2005;47(1):1-7.
 15. Rzem R, Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M. The gene mutated in l-2-hydroxyglutaric aciduria encodes l-2-hydroxyglutarate dehydrogenase. *Biochimie* 2006;88(1):113-6.
 16. Yilmaz K. Riboflavin treatment in a case with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(1):57-60.

Metabolički pristup hipotoničnom djetetu

Ivo Barić

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

Mišićni tonus, njegova regulacija i definicija hipotonije

Definicija mišićnog tonusa nije svuda jednaka. On se može definirati kao stupanj napetosti mišića koji ujedno određuje njegovu mogućnost da odgovori na podražaj odnosno kontrahira se određenim intenzitetom i brzinom, te održi tu kontrakciju. Hipotonija je smanjenje tih svojstava ispod granica normalnog koje je ponekad teško odrediti. Tonus mišića očito ovisi o brojnim činiteljima- perifernim živcima koji podražuju mišić i svemu što na njih djeluje (uključujući središnji živčani sustav), neuromuskularnoj spojnici, građi mišića, njegovoj sposobnosti da stvara energiju, činiteljima koji reguliraju prijenos živčanog podražaja, poput koncentracije elektrolita, tjelesnoj temperaturi, oksigenaciji, stanju budnosti i drugima. Kako je skoro svaki od tih činitelja sam po sebi vrlo složen i podložan različitim utjecajima jasno je da je i mišićni tonus vrlo ovisna varijabla, podložna svakojakim prolaznim i trajnim utjecajima među kojima su i brojne nasljedne metaboličke bolesti. Svrha je ovog teksta upozoriti čitatelja na pokazatelje koji upućuju na postojanje nasljedne metaboličke bolesti i dati osnovnu diferencijalnu dijagnozu hipotonije iz područja nasljednih metaboličkih bolesti. Za detaljniji opis tih bolesti preporučljivo je poslužiti se literaturom na kraju poglavlja.

Vrste mišićne hipotonije i njihovo razlikovanje

Mišićna hipotonija se razlikuje u svom očitovanju i te je razlike važno prepoznavati jer pojedini obrasci sugeriraju jednu, a manje vjerojatnom čine drugu skupinu bolesti koja dolazi u obzir kao uzrok bolesti. Tako je neki put hipotonija generalizirana, ponekad prevladava aksijalna hipotonija u kojoj su prvenstveno zahvaćeni mišići trupa, a manje udovi, dok je ponekad situacija obrnuta. Za metaboličke krize zbog klasičnih organskih acidurija (metilmalonska i propionska acidurija) karakteristična je npr. aksijalna hipotonija s hipertonusom udova. Neke neuromuskularne bolesti na udovima prvenstveno zahvaćaju proksimalnu, a neke distalnu skupinu mišića. Prvo navedeno je svojstvo npr. spinalne mišićne atrofije tipa 1 (SMA1), a potonje spinalne mišićne atrofije s respiratornim distresom (SMARD). U nekima je dijafragma pošteđena, a u nekima dominira upravo njezina zahvaćenost (SMARD). Neke bolesti obilježene hipotonijom imaju karakterističan tijek. U klasičnim oblicima neketotične hiperglicinemije novorođenče postaje teško generalizirano hipotonično krajem prvog ili u drugom danu života, a ukoliko preživi hipotonija postupno prelazi u hipertoniju nakon oko 3 tjedna života. U benignoj infantilnoj hipotoniji stanje se postupno popravlja i dijete sa zakašnjenjem, ali bez značajnih posljedica dosiže razvojne miljokaze. U Pompeovoj bolesti tijek je progresivan, bez poboljšanja. Sindromu Prader-Willi i kongenitalnoj miotoničnoj

distrofiji ponekad je svojstvena teška hipotonija u prvim danima i tjednima po rođenju koja u potonjoj može rezultirati po život opasnom respiracijskom insuficijencijom. Ako dijete prebrodi to razdoblje hipotonija ostaje, ali bude bitno blaža i načelno uopće ne ugrožava funkciju disanja. Nekim bolestima svojstvena su nagla pogoršanja funkcije disanja s apnejama u hipotonične djece koja malo prije krize nisu djelovala neposredno ugrožena. Takav se tijek vidi npr. u početnim fazama spinalne mišićne atrofije s respiratornim distresom (SMARD), u Joubertovom sindromu i nekim oblicima kongenitalnog miasteničnog sindroma. Naglim i ponekad teškim pogoršanjima sklona su djeca s nasljednim poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina u kojih, ovisno o obliku, hipotonija kao trajno obilježje može i ne mora biti prisutna te djeca s poremećajima mitohondrijskog stvaranja energije. Provocirajući činitelji mogu biti interkurentne infekcije posebno uz febrilitet, pojačani fizički naponi, cijepljenje, kirurške intervencije, ali i druge vrste stresa, za prvu grupu i gladovanje odnosno smanjen kalorijski unos. U nekim je bolestima hipotonija teška, prisutna od rođenja i bez varijacija u svojoj ekspresiji, npr. u Zellwegerovom sindromu i sličnim peroksisomskim bolestima, a ponekad se javlja tek u odrasloj dobi, npr. u nekim mišićnim distrofijama.

Jako je važno pokušati razlikovati središnju hipotoniju, uzrokovanu bolestima koje zahvaćaju središnji živčani sustav, od periferne hipotonije uzrokovane bolestima donjeg motornog neurona, neuromuskularne spojnice i mišića. Naime, diferencijalna dijagnoza s gledišta prepoznavanja uzroka je bitno drugačija. Kad govorimo o kongenitalnim hipotonijama, kliničkih kriterija za razlikovanje središnje od periferne hipotonije na temelju fizikalnog nalaza ima mnogo, ali niti jedan nije posve pouzdan, pa ih treba što više uzeti u obzir i gledati kroz prizmu anamneze, tijekom bolesti i laboratorijskih pretraga, te po potrebi opetovano ispitivati. Teška, „paralitička“ slabost govori više u prilog periferne hipotonije, dok je većina središnjih blaga do umjerena. U perifernoj hipotoniji tetivni refleksi su najčešće odsutni, dok u središnjoj mogu biti smanjeni, normalni ili pojačani. Antigravitacijskih pokreta u perifernoj hipotoniji obično nema, što je u središnjoj bitno manje izraženo. Kontakt s djetetom i afekt su normalni u perifernoj, a često promijenjeni u središnjoj hipotoniji. Dojenče sa središnjom hipotonijom obično na podražaj može povećati mišićni tonus dok ono s perifernom hipotonijom u pravilu ne može. Izostanak pokreta ili oskudni pokreti ploda u trudnoći, kao i kontraktуре pri rođenju govore u prilog periferne hipotonije. Naravno da postojanje drugih znakova zahvaćenosti mozga upućuje na središnju hipotoniju, npr. mikrocefalija ili konvulzije. Na pojedine bolesti upućuju neki karakteristični znakovi, npr. fascikulacije jezika na spinalnu mišićnu atrofiju tipa 1, gotsko nepce na kongenitalne miopatije, eksterna oftalmoplegija i ptoza na kongenitalne miastenične sindrome i mitohondrijske poremećaje stvaranja energije, tipičan izgled lica na Downov sindrom, sitne šake i stopala na sindrom Prader-Willi, a upalost mišića lica na kongenitalnu miotoničnu distrofiju. U nekim bolestima je hipotonija miješanog tipa, npr. kod mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije u kojima su zahvaćeni i mozak i mišić ili u kongenitalnim mišićnim distrofijama zbog poremećaja O-glikozilacije (npr. Walker-Warburgov sindrom, bolest mišić-oko-mozak). Od laboratorijskih pretraga razlikovanju pojedinih vrsta hipotonije mogu pomoći mjerenje kreatin kinaze, elektromioneurografija, biopsija mišića i živca, ali i brojne druge pretrage kojima se može procijeniti stanje drugih organa i koje treba odabrati ovisno o anamnezi i kliničkoj slici.

Tablica 1 Pregled nasljednih metaboličkih miopatija

Manjak mioadenilat deaminaze

Glikogenoze koje zahvaćaju mišić

Manjak alfa-glukozidaze (glikogenoza tipa 2; Pompeova bolest)

Manjak amilo-1,6-glukozidaze (glikogenoza tipa 3; Forbesova bolest)

Manjak enzima za grananje glikogena (glikogenoza tipa 4; Andersenova bolest)

Manjak fosforilaze (glikogenoza tipa 5; McArdleova bolest)

Manjak fosfofruktokinaze (glikogenoza tipa 7; Taurijeva bolest)

Manjak fosforilaza-b-kinaze

Manjak aldolaze A

Manjak fosfoglicerat kinaze

Manjak fosfoglicerat mutaze

Manjak laktat dehidrogenaze

Poremećaji karnitinskog ciklusa

Manjak karnitinskog nosača

Manjak karnitin palmitoil-transferaze I

Manjak karnitin-acilkarnitin translokaze

Manjak karnitin palmitoil-transferaze II

Poremećaji beta oksidacije masnih kiselina

Nedostatak acil-CoA-dehidrogenaza vrlo dugih lanaca (VLCAD)

Nedostatak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaza dugih lanaca (LCHAD)

Nedostatak trifunkcionalnog proteina (LCHAD, LCEH, LKAT)

Nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze srednjih lanaca (MCAD)

Nedostatak acil-CoA-dehidrogenaze kratkih lanaca (SCAD)

Nedostatak 3-OH-acil-CoA-dehidrogenaze kratkih lanaca (SCHAD)

Manjak flavoproteina za transfer elektrona (ETF) i njegove dehidrogenaze (ETF-DH) (sinonimi-multipli manjak dehidrogenaza ili glutarna acidurija tipa 2)

Bolest taloženja neutralnih lipida (sindrom Chanarin-Dorfman)

Poremećaj biosinteze triglicerida i membranskih fosfolipida zbog mutacija gena *LPIN1*

Poremećaji mitohondrijskog stvaranje energije

Poremećaji respiratornog lanca i ATP sintetaze

Poremećaji intramitohondrijskog transporta proteina

Poremećaji lipidnog miljea u mitohondriju (Barthov sindrom)

Poremećaji Krebsovog ciklusa i manjak piruvat dehidrogenaze

Sindromi uzrokovani mutacijama mtDNA

Manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze

Nasljedni poremećaji O-glikozilacije

Pokazatelji da je hipotonija uzrokovana nasljednom metaboličkom bolešću

Hipotonija može biti uzrokovana brojnim bolestima. Središnja hipotonija može biti posljedica ili popratna pojava anomalija mozga, intrauterinih infekcija, intrakranijalnog krvarenja, hipoksično-ishemične encefalopatije i drugih patoloških stanja, a periferna spinalne mišićne atrofije, periferne neuropatije, miasteničnog sindroma, brojnih miopatija i mišićnih distrofija, itd. Nasljedne meta-

boličke bolesti rjeđe su uzrok hipotonije, ali je njihovo prepoznavanje važno jer je terapija često moguća, a njezin učinak ovisi o pravovremenoj dijagnozi. U prilog nasljednih, pa i metaboličkih bolesti govori postojanje sličnih slučajeva u obitelji, nejasan (poli)letalitet i srodstvo roditelja. Pojava simptoma bolesti nakon određenog razdoblja latencije (obično je riječ o danima, ali mogu biti i tjedni) nakon rođenja odnosno pogoršanje vezano za rastući unos neke hrane ili nejasna pogoršanja uz febrilitet, povećane količine hrane, gladovanje, povećane napore ili druge stresne situacije upućuje na nasljedne metaboličke bolesti. U hipotoničnog novorođenčeta i dojenčeta, poremećaj svijesti i odbijanje odnosno intolerancija hrane, znakovi bolesti jetre ili srca također sugeriraju nasljedne metaboličke bolesti. U starije djece i odraslih recidivirajući bolovi i grčevi u mišićima imaju isto značenje. Respiratorna insuficijencija pak ili nemogućnost gutanja bez drugih znakova bolesti govori protiv njih. Od laboratorijskih nalaza hiperamonijemija, acidoza, ketoza, hiperlaktatemija (uz normalnu cirkulaciju i oksigenaciju), mioglobinurija i/ili hipoglikemija vrlo su sugestivni na nasljednu metaboličku bolest.

Nasljedne metaboličke bolesti s hipotonijom

Prije razmatranja diferencijalne dijagnoze hipotonije u okviru nasljednih metaboličkih bolesti neophodno je naglasiti da jasnu granicu između nasljednih metaboličkih i drugih monogenetski nasljednih bolesti nije uvijek lako povući jer se mnogima od potonjih patogeneza odnosno uloga disfunkcionalnog proteina još sa sigurnošću ne zna. Zato neke bolesti neće biti dio pregleda u ovom poglavlju, a neke će se možda neopravdano tu naći. Središnja hipotonija može biti uzrokovana velikim brojem nasljednih metaboličkih bolesti koje zahvaćaju mozak. Među njima su poremećaji metabolizma pterina i neurotransmitora, klasične i tzv. „cerebralne“ organske acidurije, poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije, poremećaji metabolizma biotina i kobalamina, neketotična hiperglicinemija, manjak sulfat oksidaze, hiperlizinemija, Krabbeova bolest, manjak piruvat karboksilaze, prirođeni poremećaji glikozilacije, neke oligosaharidoze i neuropolipoze, neki poremećaji metabolizma purina, itd. Uzroci perifernih hipotonija mogu biti različiti oblici kongenitalnog miasteničnog sindroma u mjeri u kojoj se mogu svrstati u nasljedne metaboličke bolesti, manjak gama-glutamiltio sintetaze i Wilsonova bolest kao mogući razlozi periferne neuropatije te različite metaboličke miopatije prikazane u tablici 1 i u čijoj patogenezi uglavnom leži neki od poremećaja stvaranja energije.

Praktične opaske

Od presudne važnosti za ishod bolesti, a time i najvažnije za bolesnika je da se bolest na vrijeme prepozna i počne, ako je moguće, na pravi način liječiti. Zato pristup djetetu s hipotonijom mora obuhvatiti u diferencijalnoj dijagnozi i nasljedne metaboličke bolesti, i to od početka jer svako kašnjenje ili čekanje da se isključe drugi uzroci hipotonije može biti pogubno. U dvojabama o redoslijedu dijagnostičkih postupaka prvenstvo treba dati postupcima koji otkrivaju liječive bolesti. Nerijetko, ukoliko se procijeni da bi odlaganje liječenja moglo ugroziti bolesnika, treba terapiju započeti i ne čekajući potvrdu dijagnoze. Odabir pretraga i ponekad empirijski pokušaj liječenja u hipotoničnog djeteta u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku bolest vrlo je preporučljivo obaviti u dogovoru s liječnicima i biokemičarima koji se tim bolestima bave unutar specijaliziranih

centara. Zajednički rad pedijataru u dispanzeru, neuropedijataru, pedijataru-metaboličaru, često neonatologa, intenzivista, fizijataru, ortopeda, biokemičaru, molekularnih biologa i drugih profila zdravstvenog osoblja neophodan je da bi hipotonična djeca s nasljednim metaboličkim bolestima bila optimalno zbrinjavana pa ga zato treba stimulirati i njegovati.

Literatura

11. Barić I. *Nasljedne metaboličke bolesti*. U: Mardešić D, i sur: *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, 2003. Str. 129-92.
12. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics; 18th Edition; 1084-1093*, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007.
13. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson M, ur. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. 2. izd. Berlin: Springer Verlag, 2003.
14. Bodensteiner JB. *The evaluation of the hypotonic infant*. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15:10-20.
15. Di Donato S. *Multisystem manifestations of mitochondrial disorders*. *J Neurol* 2009;256:693-710.
16. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, ur. *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 4 izd. Berlin: Springer, 2006.
17. Harris SR. *Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment*. *Develop Med Child Neurol* 2008;50:889-92.
18. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. *Inherited metabolic diseases*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2002.
19. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. *Inherited metabolic diseases. A clinical approach*. Berlin: Springer, 2010.
20. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM, ur. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 3. izd. McGraw-Hill, NewYork, 2006.
21. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, Smeitink JA. *Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children*. *Neurology*. 2006;67:1823-6.
22. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Diseases; 2nd Edition; 59, 628*, Hodder Arnold, London, 2005.
23. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. New York: McGraw-Hill, 2010.
24. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001.
25. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum*. Stuttgart: Milupa & Schattauer, 2004.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr sc. Ivo Barić, Zavod za bolesti metabolizma, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku i bolesti metabolizma u djece, Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb. Tel: 01/2368121, faks: 01/2421894, e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

Neurološko propadanje djeteta

Melita Čačić Hribljan

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

Jedno od najvažnijih obilježja dječje dobi je rast i razvoj djeteta koje sačinjavaju složene interakcije *kvantitativnih procesa* povećanja raznih dimenzija uz *kvalitativne promjene* poput diferenciranja, sazrijevanja biokemijskog sastava, strukture i funkcije pojedinih stanica, tkiva i organa, te u konačnici cijelog organizma djeteta. Oba procesa, onaj kvantitativnog uvećanja kao i onaj koji obuhvaća kvalitativne promjene, iako ne nužno paralelni, jednako su važni i rezultiraju prilagođavanjem osobe uvjetima okoline u kojoj živi. Počinju već začetkom jedinke i traju do kraja razvojne dobi u neprekinutom slijedu promjena. Brojni čimbenici utječu na rast i razvoj, kako u pozitivnom, tako i u negativnom aspektu te mogu ubrzati ili usporiti fiziološke procese, ali ontogenetski slijed napredovanja je uvijek prisutan. Jedino bolest kao važan čimbenik koji utječe na rast i razvoj može dovesti do obrata fiziološkog procesa napretka što onda rezultira nazadovanjem i propadanjem, naročito neuroloških, posebice viših živčanih funkcija.

U kliničkoj praksi potrebno je razlikovati neurološko propadanje od psihomotorne retardacije. Razvojno zaostajanje je pojam koji se rabi za period od najranije životne dobi do dobi malog djeteta. U tom razdoblju inteligencija se ne može objektivno testirati, pa se stoga ni ne može postaviti dijagnoza mentalne retardacije. Razvojno zaostajanje odnosno mentalnu retardaciju definiramo kao stanje zaustavljenog ili nepotpunog duševnog (mentalnog) razvoja prisutno od djetinjstva uz razinu intelektualnog funkcioniranja (IQ) $\leq 70-75$ i ograničenjem u bar dva područja adaptacijskih vještina nužnih za prilagodbu svakodnevnom životu. Diferencijalna dijagnoza psihomotornog zaostajanja je drugačija od diferencijalne dijagnostike psihomotorne regresije tj. nazadovanja. Sporo usvajanje normalnih razvojnih stadija može biti uzrokovano bilo stacionarnim bilo progresivnim encefalopatijama, za razliku od neurološkog propadanja koje je u pravilu uzrokovano progresivnom bolesti živčanog sustava. Treba istaknuti da je u malog djeteta ponekad vrlo teško ocijeniti radi li se o razvojnom zaostajanju ili regresiji. Čak i ako dijete zaista boluje od statične encefalopatije uslijed npr. kromosomopatije, malformacije središnjeg živčanog sustava, perinatalne hipoksične lezije ili posljedica intrauterine infekcije, postoje situacije koje mogu davati privid regresije. Pojava prvih ili novih neuroloških znakova je u pravilu znak pojave bolesti. No važno je kod procjene uvijek uzimati u obzir dob djeteta kao mogući uzrok zakašnjele pojave određenih znakova uzrokovanih i ranije prisutnom bolesti. Mnoga oštećenja postaju vidljiva tek uz kontinuirano sazrijevanje živčanog sustava. Statična neprogresivna hemiplegija kao odraz perinatalnog oštećenja mozga postaje vidljiva tek iza petog ili čak šestog mjeseca života uslijed razvoja mijelinizacije kortikospinalnog puta i iako se tada čini kao novi znak, ona ne odražava početak bolesti u tom trenutku nego tek kliničku ekspresiju od ranije prisutne lezije. Također pojava koreoatetoza iste etiologije neće biti vidljiva prije druge godine života. Simptomatska epilepsija

kao posljedica hipoksično-ishemičke lezije mozga iz perinatalnog razdoblja može imati odgođenu pojavu napada do kasnog djetinjstva, a vrsta epileptičkih napada i EEG abnormalnosti i inače pokazuju izrazitu ovisnost o stupnju maturacije mozga.

U kliničkoj praksi utvrditi regresiju neuroloških funkcija je u pravilu to teže što je dijete mlađe. Najpouzdanije je usporediti podatke dobivene o razvoju pojedinca i njegova dostignuća u pojedinoj životnoj dobi s razvojnim ljestvicama dobivenim pregledom velikog broja djece s pretpostavljenim normalnim razvitkom u istim razvojnim periodima. Problem ovakve procjene je višestruk. Prije svega podaci o dostignutim bolesnikovim razvojnim stadijima u uzastopnim razdobljima se dobivaju od roditelja koji nisu nužno idelani za davanje točnih podataka jer mogu biti nepouzdana, nemarni, sami ograničenih intelektualnih sposobnosti ili suprotno tome čak i pre optimistični sa sklonošću preuveličavanja dostignuća vlastitog djeteta ili se ponekad niti ne sjećaju podataka koje ih tražimo. Prvi znaci bolesti mogu biti vrlo diskretna kašnjenja u usvajanju razvojnih stadija prije nego što se uoče jasni elementi neurološkog propadanja, a to ponekad promakne roditeljima kojima bolesnik može biti prvo dijete i koji nisu svjesni uobičajenih razvojnih stadija. Tada treba podatke prikupiti iz medicinske dokumentacije koja često puta nije potpuna ili se i sama temelji na anamnestičkim podacima roditelja, a ne iz viđenog tijekom pregleda djeteta (dijete na pregledu ne mora nužno pokazati svoje maksimalne ili čak optimalne osobine, a ispitivači ne moraju imati dovoljno vremena i strpljenja da omoguće djetetu da pokaže svoja dostignuća). Korisne su opservacije dobivene od neutralnih promatrača poput odgajatelja u vrtićima, nastavnika u školama ili terapeuta kod kojih djeca ponekad odlaze na liječenje. Također treba koristiti fotografije ili video snimke ako postoje. Obično se prvo registrira nezainteresiranost djeteta za vanjske podražaje, gubitak vizualnog kontakta, lošija kontrola glave ili kašnjenje u usvajanju posturalnih reakcija poput rotacija, posjedanja, uspravljanja ili poremećaj funkcije šake (hvatanje). Takvi znakovi trebaju biti signal za uzbunu u malog dojenčeta. Određeni utjecaj treba pripisati učincima pothranjivanja, ponavljajućim infekcijama, hospitalizacijama, epileptičkim napadima, određenim lijekovima jer je poznato da svi ovi čimbenici imaju utjecaj na rast i razvoj, ali je taj nespecifičan i generaliziran. Naročito se često susreću pridružene smetnje hranjenja kao dodatna odstupanja kod djeteta koje pokazuje neurološko propadanje. Bljuckanje, povraćanje, anoreksija ili netoleriranje određenih namirnica vodi u malnutriciju i tada okolina dugo vremena sva neurološka odstupanja pripisuje upravo činjenici da je dijete bolesno ili slabo uslijed pothranjenosti. U drugoj polovici dojenačke dobi odstupanja su obično izraženija i jasno se vidi regresija. Kod nekih se čini da to nazadovanje počinje naglo, gotovo na određeni datum kada je dijete dobilo neku od infektivnih bolesti, cijepljeno ili završilo na kirurškom zahvatu te bilo imobilizirano ili ograničeno na neki način u normalnom funkcioniranju.

Osim kritičnosti za podatke o samom pojedincu, potrebno je biti kritičan i na razvojne skale koje koristimo, jer ako gledamo vrlo rani razvoj, tada je svega nekoliko vremenskih točaka kojima procjenjujemo motorički razvitak osnova za konačnu ocjenu, no one ni po čemu ne odražavaju niti predviđaju složenije obrasce ponašanja ili kognitivni razvitak (npr. dijete sa spinalnom mišićnom atrofijom nikada ne mora naučiti sjediti ili stajati, no može imati nadprosječno kognitivno funkcioniranje). Također u procjenjivanju npr. složenih mentalnih funkcija normalne individualne varijacije su znatno veće no za npr. određene motoričke funkcije kao što su dob sjedenja, dob puzanja ili dob prohodavanja. U ranoj životnoj dobi dok su mnogi dijelovi središnjeg živčanog sustava još nezreli, mnogo je teže opaziti regresiju iz višeg u nižu razinu funkcioniranja.

Bolest može započeti vrlo rano, čak i prije no što je značajan psihomotorni razvitak i nastupio. Ako bolesnik boluje od sporo progresivne bolesti koja postupno napreduje kroz dulje vrijeme, tada gotovo da i nije moguće uočiti zaostatak u razvoju u odnosu na jasnu regresiju. U tim slučajevima metabolička priroda bolesti može biti promaknuta ako se ne obrati dovoljno pažnje na poremećaje izvan živčanog sustava. Procjena razvitka govora i intelektualnog razvoja uvijek mora uzeti u obzir kulturološke i socijane čimbenike (posebne populacije poput Roma, domske djece, djece u obiteljima u kojima roditelji imaju određeni hendikep i sl.). Stoga se treba kritički odnositi na upotrebu različitih normala fiziološkog razvoja poput Münchenske funkcionalne razvojne dijagnostike, Denverske procjene razvoja (Denver II), procjene po Illingsworthu ili neke od drugih dostupnih skala za procjenu. To nikako ne znači da se uporaba takvih sustava za praćenje ne treba etablirati u kliničkoj praksi jer iako imaju svoje nedostatke, jedini su način da objektivno procijenimo pojedinca kojeg evaluiramo, te da objektivno kroz kronološke preglede uočimo njegovo moguće nazadovanje.

U trenutku kada zaista utvrdimo da su kod pojedinog djeteta prethodno dosegnuti razvojni stadiji izgubljeni ili da se razvijaju fokalni neurološki ispadi, tada tu činjenicu trebamo ozbiljno shvatiti i krenuti u hitnu dijagnostičku obradu. Paleta diferencijalne dijagnoze progresivne bolesti živčanog sustava je ekstenzivna i uključuje prije svega čitav niz nasljednih metaboličkih i neurodegenerativnih bolesti. Posumnjati da dijete boluje od progresivne bolesti koja ima za posljedicu neurološko propadanje je samo prvi korak u postavljanju dijagnoze, ali svakako najvažniji. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi nekoliko stotina entiteta među kojima je mnoge klinički vrlo teško razlikovati zbog velikog preklapanja u kliničkim simptomima. Dodatno otežava činjenica da čak i ista bolest, ovisno o dobi početka simptoma i zatečenog razvojnog stadija djeteta može imati različitu kliničku prezentaciju. Zato se točna dijagnoza izuzetno rijetko postavlja na temelju kliničkih podataka, nego zatijeva opsežne dijagnostičke postupke. Kako su oni dijelom invazivni, u pravilu skupi i ponekad nedostupni u svim sredinama, treba uvijek detaljno uzetom anamnezom i dobrim kliničkim pregledom pokušati reducirati diferencijalnu dijagnozu na najmanju moguću (razumnu) mjeru. Velike epidemiološke studije u nekim od zapadnih zemalja su pokazale da progresivno intelektualno i neurološko propadanje može biti uzrokovano s gotovo 150 različitih entiteta pri čemu dominira šest skupina bolesti: leukoencefalopatije, ceroidne lipofuscinoze, mitohondrijske bolesti, mukopolisaharidze, gangliozidoze i peroksisomske bolesti. Među njima, pojedinačno se najčešće izdvajaju mukopolisaharidoza tip III, kasna infantilna ceroidna lipofuscinoza i nespecificirani mitohondrijski poremećaj, te Rettov sindrom. Za značajan broj bolesnika postoji podatak o konsanguinitetu roditelja. Ako pretragama na metaboličke i neurodegenerativne bolesti ne nađemo etiologiju, treba u diferencijalnu dijagnozu uključiti i neke od infekcijskih entiteta poput AIDS-a, Creutzfeldt-Jakobovu bolest, subakutni sklerozirajući panencefalitis, kongenitalni sifilis. Također treba računati da i demijelinizirajuća stanja kao multipla skleroza mogu davati progresivno intelektualno i neurološko propadanje. Određene epileptičke encefalopatije poput Landau-Kleffnerovog sindroma ili stečene epileptičke afazije mogu u čak četvrtine bolesnika biti bez jasnih napada s neuropsihološkim poremećajem poput verbalne auditorne agnozije uz kognitivne smetnje i smetnje ponašanja kao dominantnom prezentacijom. Put do točne dijagnoze zaista može biti težak, no kao i u svim poljima medicine, prije dijagnostičkih postupaka dobra anamneza i klinički pregled daju određene smjernice. Uvijek treba utvrditi je li središnji živčani sustav jedini zahvaćen ili je zahvaćen i periferni živčani sustav. Zahvaćenje i perifernog živčanog

sustava sugerira lizosomske ili mitohondrijske bolesti. Ako su uz živčani sustav obuhvaćeni i organi izvan živčanog sustava tada su u diferencijalnoj dijagnozi vjerojatnije lizosomske, peroksisomske ili mitohondrijske bolesti. Treba imati na umu da bolesti koje zahvaćaju sivu tvar dovode do rane demencije, epileptičkih napada i promjene ličnosti. Fokalni neurološki ispadi, spasticitet i oštećenje vidnog puta do sljepoće upućuju na bolesti bijele tvari. No, evolucijom bolesti bez obzira je li početak u sivoj ili bijeloj tvari mozga, simptomi se u konačnici preklapaju. EEG će obično biti ranije promijenjen u bolestima sive tvari, a kasnije u demijelinizacijskim bolestima, MR će pokazati kortikalnu atrofiju kod bolesti sive, a hipomijelinizaciju, demijelinizaciju ili dismijelinizaciju kod bolesti bijele tvari. Evocirani potencijali poput vidnih evociranih potencijala ili brzina provodljivosti perifernih živaca su jednostavan i bezbolan način utvrđivanja smetnja provodljivosti koji upućuju na promjene koje zahvaćaju mijelinizaciju.

Spoznaje o nasljednim metaboličkim encefalopatijama i neurodegenerativnim bolestima su zadnjih godina dosegle zavidnu razinu i prolazile su u pravilu tipičan slijed. Početna je bila faza u kojoj su detaljno opisane kliničke i patološke karakteristike, preko faze s prepoznavanjem metabolita koji se talože ili mijenjaju u bolesti, do faze definiranja enzima, strukturnog ili nekog od transportnih proteina koji dovode bilo do nakupljanja bilo do gubitka funkcije. Zahvaljući biokemijskim razjašnjenjima razvijeni su odgovarajući testovi za kliničku i ponekad prenatalnu dijagnostiku. U novije vrijeme zahvaljući napretku molekularne biologije za mnoge od tih bolesti definirani su genski poremećaji mapirani na određene kromosome i prepoznate su uzročne mutacije. Upravo ova faza je omogućila točne potvrde dijagnoza i olakšala traganje za prenosiocima bolesti te davanje genetskog savjeta pojedincima i obiteljima. Zbog razjašnjenja biokemijske i molekularne osnove pojedinih bolesti razvijeni su životinjski modeli na kojima su onda moguća dodatna istraživanja, prije svega terapijskih intervencija. Danas je teško liječnicima primarne zdravstvene zaštite koji nadziru pedijatrijsku populaciju pratiti ovaj veliki priljev informacija na području bolesti koje mogu uzrokovati neurološko propadanje djeteta. Ono što nikako ne bi smjeli propustiti jest na vrijeme uočiti da se takav proces razvija i dijete uputiti što prije na dijagnostičku obradu jer je za neke od bolesti koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir moguće liječenje ili barem usporavanje napredovanja oštećenja čak i današnjim terapijskim mogućnostima. Ako se radi o entitetu koji ne možemo liječiti, ispravna dijagnoza daje mogućnost genetskog savjetovanja obitelji i u perspektivi rađanja zdravog djeteta iz neke od budućih trudnoća.

Literatura

1. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A i sur. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology* 2010;75:1134-40.
2. Devereux G, Stellitano L, Verity CM, Nicoll A, Will RG, Rogers P. Variations in neurodegenerative disease across the UK: findings from the national study of Progressive Intellectual and Neurological Deterioration (PIND). *Arch Dis Child* 2004;89:8-12.
3. Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci* 2008;272:20-33.
4. Finsterer J. Mitochondrial disorders, cognitive impairment and dementia: *J Neurol Sci* 2009;283:143-8.
5. Keene DL, Sutcliffe T, Harman P, Grenier D. Surveillance for progressive intellectual and neurological deterioration in the Canadian paediatric population. *Can J Neurol Sci* 2004;31:220-4.
6. Keene D, Grenier D. Developmental regression: Always a worrying signal. *Pediatr Child Health*

2009;14:431

7. Montirosso R, Brambilla D, Felisari G i sur. Electrophysiological analysis of cognitive slowing in subjects with mitochondrial encephalomyopathy. *J Neurol Sci* 2002;194:3-9.

Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:139-43.

8. te Water Naude J, Verity CM, Will RG, Devereux G, Stellitano L. Is variant Creutzfeldt-Jakob disease in young children misdiagnosed as Alpers' syndrome? An analysis of a national surveillance study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:910-3.

9. Verity C, Preece M. Surveillance for rare disorders by the BPSU. *Arch Dis Child* 2002;87:269-71.

10. Verity CM, Winstone AM, Stellitano L, Krishnakumar D, Will R, McFarland R. The clinical presentation of mitochondrial diseases in children with progressive intellectual and neurological deterioration: a national, prospective, population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:407-8.

11. Verity C, Winstone AM, Stellitano L, Will R, Nicoll A. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. *Arch Dis Child* 2010;95:361-4.

Nejasno febrilno stanje - je li u pozadini metabolička bolest?

Maja Savitz Skupnjak, Jurica Vuković, Ivo Barić

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

Uvod

Tjelesna temperatura održava se u normalnim granicama regulacijskim sustavom koji se nalazi u prednjem hipotalamusu. Cirkadijani ritam označava dnevnu varijaciju normalne tjelesne temperature koja je u jutarnjim satima oko 1°C niža nego u poslijepodnevnom ili večernjim satima. Normalnim vrijednostima tjelesne temperature smatramo one izmjerene rektalno do 37.5°C, odnosno aksilarno do 37 °C.

Vrućica je rezultat podizanja tjelesnog termostata na više temperaturne vrijednosti, kao posljedica sustavne upalne reakcije koja može biti odgovor na infekciju, sistemsku upalnu bolest ili malignu bolest. Sustavna upalna reakcija posredovana je endogenim pirogenima (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- β) koje oslobađaju makrofazi, monociti, limfociti i druge stanice. Oni djeluju oslobađanjem arahidonske kiseline i njenim metaboliziranjem u prostaglandin E2. Sekreciju endogenih pirogena mogu izazvati mikroorganizmi i njihovi toksini (tzv. egzogeni pirogeni) ili neki spojevi proizvedeni unutar organizma kao kompleks antigen-antitijelo, komponente komplementa, žučne kiseline ili metaboliti androgena.

Vrućica ima korisne učinke jer smanjuje razmnožavanje mikroorganizama i pojačava imunološki odgovor organizma, ali i svoje štetne učinke kao što su povećanje potrebe organizma za kisikom i energijom, opterećenje kardiovaskularnog i respiratornog sustava te subjektivni osjećaj nelagodje.

Vrućica kao pedijatrijski problem

Vrućica je najčešći razlog posjete pedijatru. Vrućica nije bolest već simptom bolesti i za pravilno zbrinjavanje djeteta vrlo je važno prepoznati uzrok. Iako se u većine bolesnika radi o vrućici kratkog trajanja s prisutnim lokalnim znakovima i simptomima bolesti koji omogućuju da se razmjerno lako prepozna uzrok, ponekad je riječ o složenom problemu čije rješavanje zahtijeva dobro poznavanje vrlo široke diferencijalne dijagnoze etiologije vrućice. U nju su uključene i nasljedne metaboličke bolesti, a i neke bolesti za koje se danas ne zna pripadaju li metaboličkim bolestima ili „samo“ monogenским bolestima jer ta granica ponekad nije jasna. Za postavljanje točne etiološke dijagnoze često su dovoljni dobra anamneza i pažljiv fizikalni pregled. No, ponekad niti opsežne laboratorijske pretrage nisu dovoljne da se u kratko vrijeme dođe do dijagnoze.

Osvrćući se na naslov, febrilno stanje može biti nejasno na više načina- npr. a) ne zna se koji je uzrok, b) zna se da je infekcija, ali se ne zna gdje je sijelo ili se npr. c) zna da je uzrok infek-

cija i gdje je sijelo, ali se ne zna zašto ta infekcija ima neobičan ili dugi tijek ili zašto se ponavlja ili su uzročnici atipični. S tih gledišta u pedijatriji su kao poseban problem prepoznati bolesnici s **vrućicom bez vodećeg simptoma** te bolesnici s **vrućicom nepoznatog uzroka**. U literaturi je manje obrađen pa je i pedijatrima manje poznat „doprinos“ nasljednih metaboličkih bolesti porastu temperature pa će u nastavku teksta uz spomenuta dva entiteta poseban dio biti posvećen upravo njima kao uzroku povišene temperature.

Vrućica bez vodećeg simptoma

Vrućica bez vodećeg simptoma je povišenje tjelesne temperature koju ne prate drugi klinički znakovi ili simptomi. Najčešće je riječ o vrućicama uzrokovanim virusnim bolestima koje ne zahtijevaju specifično liječenje. Mogu biti uzrokovane i ozbiljnim bakterijskim infekcijama. Kod djece mlađe od 3 mjeseca u čak 30% slučajeva riječ je o bakterijskoj infekciji. Najčešće je to bakterijemija, pneumonija, uroinfekcija, akutni meningitis, infekcija probavnog sustava, osteomijelitis i septički artritis. Njihovo prepoznavanje može predstavljati ozbiljan problem u svakodnevnoj praksi. Svu febrilnu novorođenčad kao i febrilnu dojenčad mlađu od tri mjeseca koja odaju dojam bolesnog djeteta potrebno je hospitalizirati i učiniti opsežniju dijagnostičku obradu. Dojenčad boljeg aspekta s urednim nalazima učinjenih pretraga (analiza urina i krvi, ponekad i druge pretrage) ne treba hospitalizirati, ali ih se ovisno o procjeni može liječiti antibioticima do prispjeća mikrobioloških nalaza koje načelno valja tražiti pri prvom pregledu djece te dobi s nejasnim febrilnim stanjem. Djeca koja se ne hospitaliziraju trebaju se ponovo pregledati unutar 24 h, po potrebi i prije, i pratiti najmanje 72 h. Djeca s povišenim parametrima upale (CRP, prokalcitonin, IL-6) imaju veću vjerojatnost da je uzrok vrućice bakterijska infekcija. Kod djece starije od 3 mjeseca bakterijske infekcije odgovorne su za manje od 10% vrućica bez vodećeg simptoma. Najčešće je riječ o bakterijemiji, a rjeđe o sepsi ili meningitisu. Djeci te dobi koja imaju vrućicu preko 39°C, leukocitozu iznad $15 \times 10^9/L$ ili CRP >100 mg/L treba učiniti odgovarajuću mikrobiološku i drugu, ponekad i opsežniju obradu i uvesti antibiotsku terapiju jer je veća vjerojatnost bakterijske bolesti.

Osim zbog dobi neki bolesnici zahtijevaju povećanu pozornost zbog osobitosti statusa, pridruženih bolesti i/ili imunokompromitiranosti. Kod njih je povećana vjerojatnost da je uzrok vrućice invazivna bakterijska bolest. To su među ostalima febrilni bolesnici s petehijama, onkološki bolesnici, bolesnici s anemijom srpastih stanica, bolesnici s prirođenim srčanim greškama, splenektomirani bolesnici i bolesnici s centralnim venskim kateterom.

Vrućica nepoznatog uzroka (VNU)

Vrućica nepoznatog uzroka je po jednoj od definicija vrućica koja traje najmanje 14 dana, a čija je etiologija ostala neotkrivena unatoč uobičajenim dijagnostičkim postupcima. U hospitalnim uvjetima taj je period skraćen na 7 dana. Najčešći uzrok VNU su infektivne bolesti (40%), zatim bolesti vezivnog tkiva i neoplazme. Osim toga, vrućicu mogu izazvati cjepiva, tkivne ozljede (opekline, infarkti, intramuskularne injekcije), lijekovi, endokrinološke bolesti (feokromocitom, hipertireoza), disfunkcije CNS-a (centralne vrućice), ali i metaboličke bolesti i druge genetske bolesti (npr. obiteljska mediteranska vrućica). U oko 25% bolesnika definitivna dijagnoza se nikada ne postavi unatoč opsežnoj dijagnostičkoj obradi.

Infektivne bolesti. Najčešće je riječ o uobičajenim i čestim infektivnim bolestima koje se prezentiraju atipično. Obično je riječ o sistemnim virusnim bolestima (EBV ili CMV primoinfekcij). Slijede druge virusne sistemske bolesti, potom neprepoznate ili prethodno nedovoljno liječene bakterijske infekcije donjeg respiratornog trakta, mokraćnog sustava, srednjeg uha, gornjeg dijela respiratornog trakta i osteomijelitis. Endokarditis je rijedak uzrok VNU, osim u bolesnika s prirođenim srčanim greškama ili nakon kardiokirurškog zahvata. Vjerojatnost infektivne bolesti kao uzroka VNU manja je kod vrućica koje traju dulje od 4 tjedna.

Upalne bolesti vezivnog tkiva koje mogu uzrokovati VNU su najčešće juvenilni reumatoidni artritis i sistemni lupus eritematosus te različiti vaskulitisi (Kawasakijeva bolest, Wegenerova granulomatoza, Behçetova bolest).

Maligne bolesti uzrokuju oko 10% VNU. Najčešće je riječ o leukemijama i limfomima, rjeđe o neuroblastomu ili sarkomu.

Upalne bolesti crijeva. VNU se najčešće javlja uz Crohnovu bolest.

Lijekovi. Brojni lijekovi mogu uzrokovati vrućicu. Neki od njih su beta-laktamski antibiotici, jod, amfotericin B, atropin, fenobarbiton, alopurinol, nifedipin, prokainamid, interferon i propiltiouracil. Vrućica se obično javlja nakon što se lijek uzima tjedan dana, a prestaje unutar 72 sata od ukidanja, iako je moguće da traje i dulje vrijeme.

Centralna vrućica nastaje zbog disfunkcije CNS, a vrijednosti temperature obično prelaze 41 °C (hiperpireksija). Tako visoke vrijednosti nalazimo i kod vrućice uzrokovane lijekovima, malignog neuroleptičnog sindroma i toplinskog udara dok su kod infektivnih bolesti rjeđe.

Promišljajući o etiologiji vrućice nepoznatog uzroka ne smijemo zanemariti mogućnost izmišljanja simptoma od strane okoline djeteta (*Münchhausenov sindrom po bližnjem*) odnosno od strane samog bolesnika (*factitious fever*). To se odnosi na one slučajeve kada unatoč vrućici dijete ne odaje dojam bolesnika, a rezultati učinjenih pretraga su unutar referentnih vrijednosti. Upravo zato, kod djeteta s vrućicom nepoznatog uzroka osnovno je potvrditi povišene vrijednosti temperature u kontroliranim bolničkim uvjetima. Slijedi dobra anamneza i pažljiv klinički pregled. Česta pogreška u vođenju djeteta s VNU je nepotpuna anamneza te izostanak svakodnevnog detaljnog praćenja statusa bolesnika, osobito u težim slučajevima.

Periodične vrućice su vrućice koje se pojavljuju u pravilnim vremenskim intervalima, naglo nastaju i imaju visoke vrijednosti. Primjer periodične vrućice je obiteljska mediteranska vrućica koja se nasljeđuje autosomno recesivno zbog mutacije gena MEFV. Javlja se uglavnom u Židova, Turaka i Armenaca podrijetlom iz mediteranskog područja. Sindrom PFAPA (prema engl. *Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*) javlja se u razmacima od 4-6 tjedana uz vrućicu trajanja do 6 dana. Etiologija bolesti nije jasna, može se javljati godinama, a nestaje u razdoblju ulaska u pubertet.

Vrućica i metaboličke bolesti

Nasljedne metaboličke bolesti na više su načina povezane s fenomenom vrućice. Neke od njih imaju neurodegenerativni tijek pa postupno propadanje mozga dovodi i do poremećaja regulacija temperature (npr. Krabbeova bolest), kod nekih je distonija i diskinezija toliko izražena da česti nekontrolirani spazmi mišića dovode do porasta temperature (npr. u glutarnoj aciduriji tipa 1

nakon encefalopatičke krize ili u Leighovoj encefalopatiji kod nekih mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije), kod nekih dolazi do propadanja tkiva s oslobađanjem pirogenih supstanci (npr. u Gaucherovoj bolesti gdje može doći do infarkta kosti ili slezene i u kojoj febrilitetu može doprinijeti i aktivacija makrofaga ili u Fabryjevoj bolesti koja zahvaća žile i u kojoj febrilitetu doprinosi i polineuropatija i hipohidroza), kod nekih poremećaja neurotransmitora, posebno onih u kojih postoji manjak serotonina, a za neke se točan mehanizam izazivanja vrućice sa sigurnošću ne zna (npr. mevalonička acidurija/sindrom hiper IgD). Neke nasljedne metaboličke bolesti povezane su s imunodeficijencijom pa otuda sklonost infekcijama i febrilitetu. Tako su poremećaji stanične imunosti povezani s manjkom purin nukleozid fosforilaze, poremećaji humoralne imunosti s manjkom transkobalamina II, kombinirani poremećaji stanične i humoralne imunosti s manjkom adenzin deaminaze, enteropatičnim akrodermatitisom, nasljednom orotskom acidurijom, poremećajima apsorpcije folne kiseline, alfa-manozidozom, manjkom biotinidaze i sintetaze holokarboksilaza, u zapuštenim slučajevima metilmalonske i propionske acidemije, a poremećaji fagocitne funkcije zbog manjka ili disfunkcije neutrofila s glikogenozom tipa 1B, Barthovim i Pearsonovim sindromom. Ima i drugih mehanizama nastanka češćih infekcija. Na primjer djeca koja boluju od mukopolisaharidoza i nekih oligosaharidoza češće obolijevaju od upala dišnih putova i upale srednjeg uha koja slabije odgovara na liječenje. Razlog leži u kombinaciji distorzije Eustahijeve tube i mukoznog sekreta koji stvaraju povoljne uvjete za razvoj bakterijske infekcije tog područja. Galaktozemija povećava rizik za novorođenačku sepsu uzrokovanu *E.coli* još neuvrđenim mehanizmom.

Još je jedna važna veza između vrućice i nasljednih metaboličkih bolesti. U nekima je od njih stres činitelj koji može dovesti do metaboličke dekompenzacije. Takav stres može biti cjepivo, gladovanje, interkurentna infekcija, a posebno vrućica. Naša usmjerenost na infekciju može dovesti do kašnjenja u otkrivanju metaboličke bolesti u njenoj podlozi. Takva djeca zbog nemogućnosti da adekvatno kompenziraju metaboličke zahtjeve koje nosi inače trivijalna infekcija imaju težu kliničku sliku od očekivane i nerijetko su pri tome životno ugrožena. Takva „preteška“ klinička slika u febrilnog djeteta mora pobuditi sumnju na nasljednu metaboličku bolest. Primjer su bolesnici s bolešću javorovog sirupa, organskim acidozijama, poremećajima ciklusa ureje, poremećajima mitohondrijskog stvaranja energije, karnitinskog ciklusa ili beta-oksidacije masnih kiselina.

Literatura

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007,1084-1093.*
2. Mardešić D. *Pedijatrija. 6. izdanje. Zagreb:Školska knjiga; 2000, 1086-1088.*
3. Gjurić G, Barić I, Župančić V. *Roditelji i febrilno dijete. Rad Med Fak Zagreb, 1991, 32: 61-6.*
4. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum. Marburg: 1999, 42, 83, 89*
5. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. *Inherited Metabolic Disease – A Clinical Approach. 2010, 366.*
6. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Diseases. 2nd Edition. Hodder Arnold; London, 2005, 59, 628.*
7. Bakashvili LZ, Makhviladze MA, Pagava EK, Pagava KI. *Fever of Unknown Origin in children and adolescents in Georgia: a review of 52 patients .Georgian Med News. 2006 Jun;(135):66-9.*

8. Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. *Pediatr Drugs* 2001;3(4):247-62.
9. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann.* 2008 Oct;37(10):673-9.

Povraćanje - često recidivirajuće, rijetko cikličko i obično pomalo acetonemičko

Jurica Vuković

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

Povraćanje je u osnovi refleks koji uključuje zatvaranje glotisa nakon udaha, kontrakciju abdominalne muskulature, opuštanje krura dijafragme dok intratorakalni tlak postane pozitivan, relaksaciju gornjeg ezofagealnog sfinktera i konačnu snažnu retropulziju crijevnog i/ili želučanog sadržaja.

Vjerojatno se primarno razvilo kao zaštitni refleks (uklanjanje toksina).

Često mu prethode dva više ili manje prepoznata fenomena:

a) **mučnina** – izazivaju je promjene autonomnog živčevlja (doživljaj je vrlo subjektivan), a karakteriziraju je smanjen tonus želuca, pojačana salivacija, znojenje, promjene zjenica, promjene frekvencije srca i obrasca disanja

b) **dizanje** – riječ je o jakom nevoljkom podražaju na povraćanje tijekom kojeg dolazi do kontrakcije dijafragme i trbušnog zida s istovremenom relaksacijom donjeg ezofagealnog sfinktera. Želučani sadržaj ulazi u jednjak, ali ga sekundarna peristaltika vraća u želudac. Pritom intratorakalni tlak ostaje negativan.

Regurgitacija je pojava koju karakterizira izlaženje želučanog sadržaja na usta bez ikakvog vidljivog napora. Nikad joj ne prethode mučnina, ni dizanje i smatra se jednim oblikom gastroezofagealnog refluksa karakterističnog za dojenčad. U užem smislu se ne smatra povraćanjem. Tek ako regurgitacija želučanog sadržaja dovede do aspiracije, kašlja, zagrcavanja ili peptičkog ezofagitisa oni mogu izazvati pravo povraćanje. Fiziološki mehanizam nastanka regurgitacije je nepoznat.

Neuroanatomska osnova centra za povraćanje pretpostavljena je ranih pedesetih godina prošlog stoljeća i osnovne postavke su serijom eksperimenata potvrđivane do današnjih dana. Središte svega je tzv. «**centar za povraćanje**» u moždanom deblu koji nije pojedinačna anatomska struktura već složena mreža interneurona lokalizirana uz retikularnu formaciju koja prima kortikalne, vestibularne, vagalne i druge dolazne podražaje (iz kemoceptivne zone okidanja čije receptore aktiviraju proemetičke tvari iz cirkulacije, odnosno cerebrospinalne tekućine). Po prijemu podražaja centar za povraćanje simultano preko eferentnih (odlaznih) živčanih vlakana vagusa, frenikusa i spinalnih živaca pokreće stereotipni obrazac povraćanja kakvo opisujemo i vidimo.

Povraćanje je jedan od najčešćih simptoma u pedijatriji, a samim tim je i njegova diferencijalna dijagnoza jedna od najširih. Kako bismo se lakše snašli u toj šumi mogućih uzroka koristimo različite podjele, pa se služimo:

a) podjelom prema anatomskej lokaciji podražaja (podraživanje supramedularnih receptora, podraživanje kemoceptivne zone izbijanja, podraživanje perifernih receptora i/ili opstrukcija na razini gastrointestinalnog trakta)- **Tablica 1**

b) podjelom prema dobi (novorođenče, dojenče do 3 mjeseca starosti, starije dojenče, dijete do

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza povraćanja prema anatomske lokalizaciji podražaja**1) Podraživanje supramedularnih receptora**

psihogeno povraćanje
 povećani intrakranijski tlak
 vaskularno inducirano (migrena, teška hipertenzija)
 konvulzije
 vestibularni poremećaji, bolest kretanja

2) Podraživanje kemoceptivne zone izbijanja

lijekovi (opijati, digoksin, antikonvulzivi)
 otrovi
 produkti metabolizma nastali kao posljedica različitih bolesti:
a) acidemija, ketonemija (dijabetička ketoacidoza, laktacidoza, renalna tubularna acidoza)
b) aminoacidemije (tirozinemija, hiperglicinemija, lizinurija, bolest javorovog sirupa)
c) organske acidemije
d) hiperamonijemija, uremija, nasljedna nepodnošljivost fruktoze, galaktozemija, poremećaj oksidacija masnih kiselina, dijabetes insipidus, adrenalna insuficijencija, hiperkalcemija, hipervitaminoza A

3) Podraživanje perifernih receptora ili/i opstrukcija na razini gastrointestinalnog trakta

faringealno (sekrecija iz sinusa, samoizazvana ruminacija)
 ezofagealno

- a) funkcionalno: refluks, ahalazija, dismotilitet*
- b) strukturalno: striktura, prsten, atrezija*

gastričko

- a) peptički ulkus uključivo i Zollinger-Ellisonov sindrom*
- b) infekcije*
- c) dismotilitet/gastropareza*
- d) opstrukcija (bezoari, pilorička stenoza, intraluminalna mreža, kronična granulomatozna bolest)*

intestinalno

- a) infekcija, enteritis, enterotoksini, apendicitis*
- b) dismotilitet (metabolička ili dijabetička neuropatija, pseudoopstrukcija)*
- c) intolerancija hrane (alergija na proteine kravljeg mlijeka, soju, gluten, eozinofilna enteropatija)*
- d) opstrukcija*

hepatobilijarno/pankreatično (hepatitis,olecistitis, pankreatitis)

kardijalno (intestinalna ishemija)

renalno (pijelonefritis, glomerulonefritis, hidronefroza, kalkuloza)

respiratorno (pneumonija, otitis, faringitis, sinuitis, prehlada)

ostalo (peritonitis, sepsa, trudnoća, pogrešna tehnika hranjenja)

adolescentne dobi, mladež)- Tablica 2

c) podjelom prema kliničkoj slici i pridruženim simptomima (karakteristike povraćenog sadržaja, intenzitet povraćanja, povezanost s dobom dana ili obrocima, povezanost s određenom vrstom

Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza povraćanja prema dobi**1) Novorođenče**

- Kongenitalne opstrukcije gastrointestinalnog trakta
 - a) atrezije, stenoze ili mreže jednjaka i crijeva*
 - b) mekonijski ileus ili čep*
 - c) Hirschsprungova bolest*
- Nekrotizirajući enterokolitis
- Volvulus zbog malrotacije
- Nasljedne metaboličke bolesti

2) Mlado dojenče - do 3 mjeseca života

- Stečene ili blaže opstruktivne lezije
 - a) hipertrofička stenoza pilorusa*
 - b) malrotacija i malfiksacija crijeva*
 - c) volvulus*
- Nasljedne metaboličke bolesti
- Nepodnošljivost hrane (proteini kravljeg mlijeka/soje)
- Funkcionalne poremetnje (gastroezofagealni refluks)
- Psihosocijalne poremetnje (ruminacija, maltretirano dijete)

3) Starije dojenče

- Gastroenteritis
- Invaginacija
- Maltretirano dijete
- Povišeni intrakranijski tlak

4) Dijete do adolescencije (povraća zbog većine prethodno navedenih uzroka)

- Sindrom cikličkog povraćanja
- Abdominalna migrena
- Sindrom gornje mezenteričke arterije

5) Mladež (povraća zbog većine uzroka iz dječje dobi)

- Abusus lijekova i alkohola
- Poremećaj hranjenja (anoreksija i bulimija)

hrane, vremenski interval u kojem se javlja, postojanje drugih gastrointestinalnih simptoma, postojanje neurološke simptomatologije, postojanje znakova zahvaćenosti drugih organskih sustava, opće stanje)

Prilikom svakog povraćanja neobično je važno uočiti popratnu kliničku sliku i karakteristike povraćanja. Treba opisati:

- a) povraćeni sadržaj
 - neprobavljen kod ahalazije
 - krvav ili poput taloga od crne kave kod gastritisa, refluksnog ezofagitisa
 - u početku bez, potom s primjesama krvi kod sindroma Mallory Weiss
 - obojen žuči kod bilo koje postampularne opstrukcije
 - bistar i obilan kod sindroma Zollinger-Ellison

- zaudarajući, fekulentan kod crijevne staze, ishemijskog oštećenja crijeva
- b) intenzitet povraćanja
 - projektilno (hipertrofična stenoza pilorusa, rijetko gastroezofagealni refluks -GER, metaboličke bolesti)
 - regurgitacija bez napora (GER)
- c) povezanost s dobom dana ili obrocima
 - ranojutarnja (povišeni intrakranijski tlak, trudnoća, sinusitis)
 - u doba obroka (peptička ulkusna bolest, psihogeno)
- d) povezanost s određenom vrstom hrane (kravlje mlijeko, soja, gluten)
- e) vremenski interval javljanja: recidivirajuće, paroksizmalno i/ili cikličko (feokromocitom, porfirija, diencefalički sindrom, epilepsija, obiteljska disautonomija)
- f) ostale gastrointestinalne simptome poput opstipacije, vidljive peristaltike na trbušnoj stijenci, odsustva čujne peristaltike, osjetljivosti na palpaciju, palpabilne mase u abdomenu

Važno je uočiti i druge simptome poput žutice, promijenjenog tonusa miškulature, konvulzija, napetosti fontanele, postojanja kardijalne, bubrežne ili respiratorne simptomatologije i procijeniti djetetovo opće stanje.

U stvarnom kliničkom životu prava je rijetkost pronaći u medicinskoj dokumentaciji bolesnika koji su hospitalizirani zbog povraćanja kao jedinog ili vodećeg simptoma opis povraćenog sadržaja, opis intenziteta povraćanja, povezanost s dobom dana ili obrocima, te povezanost s određenom vrstom pojedene hrane (ukoliko nije riječ o čevapima ili gljivama).

S druge strane malo tko će propustiti navesti ukoliko se povraćanje navraća ili zanemariti prisustvo ketona u urinu djeteta koje povraća i propustiti ga u odsustvu jasnog etiološkog čimbenika krstiti acetonemičkim.

Recidivirajuće povraćanje ne predstavlja zaseban entitet, već je samo razlog više da temeljito uzmemo anamnezu i obavimo detaljan fizikalni pregled, te naš dojam o djetetovu stanju upotpunimo rezultatima laboratorijskih pretraga koje uključuju potpunu krvnu sliku, elektrolite u serumu, ureju, biokemijsku pretragu urina i kulturu, stolicu na okultno krvarenje, leukocite i parazite. Specifični podaci iz anamneze i nalazi fizikalne pretrage mogu nas naputiti da se odlučimo i za druge pretrage poput rtg pasaže, uzv abdomena, CT mozga, pokazatelja jetrene funkcije, amilaza u serumu i urinu, toksikološkog skrininga, testa na trudnoću, amonijaka, organskih kiselina u urinu, kateholamina u urinu, porfirina u urinu, EEG-a.

Pojam acetonemičko povraćanje je anakronizam. Riječ je o terminu kojeg su godinama dominantno francuski pedijatri koristili za stanje koja danas gotovo isključivo nazivamo sindromom cikličkog povraćanja. O čemu je zapravo riječ još uvijek traje prijepor, ali neke su činjenice nesporne. Riječ je o bolesti koju karakteriziraju recidivne epizode povraćanja kojima prethodi mučnina bez jasno prepoznatljivog organskog uzroka. Početak svake epizode je nagao, nerijetko u snu ili u rano jutro. Povraćanje je žestoko, i učestalo tijekom prvih sati, tako da obično dovede do dehidracije. Tijek svake epizode je neizvjestan i može prestati iznenada kako je i započela, u budnom stanju i u snu, a nerijetko je i toliko iscrpljujuća da dovede do elektrolitskog disbalansa, te da i uz nadokandu tekućine i elektrolita zahtijeva i primjenu antiemetika. Čini se da bi ulogu u nastanku bolesti mogao imati kortikotropin releasing faktor (CRF) uz pojačani simpatički odgovor u predisponiranih osoba. Sve je više podataka koji sugeriraju i jak nasljedni utjecaj, odnosno postojanje mutacija mitohondrijske DNK koje bi nosioce predisponirale za razvoj sindroma ci-

kličkog povraćanja i druge srodne bolesti poput migrene i sindroma kroničnog umora. Incidencija članova obitelji s migrenom u bolesnika sa sindromom cikličkog povraćanja je četverostruko veća no u zdravoj populaciji. Neophodno je napomenuti da bolest karakterizira potpuno odsustvo ikakvih tegoba između epizoda povraćanja. Američko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju definiralo je i kriterije za postavljanje dijagnoze. Oni uključuju ukupno barem 5 epizoda povraćanja u bolesnikovoj anamnezi, ili 3 epizode u razdoblju od 6 mjeseci; epizode traju od 1 sata do 10 dana; klinička slika je istovjetna u svakoj epizodi; tijekom jedne epizode bolesnik mora povratiti barem 4 puta unutar 60 minuta, bolesnik je između epizoda potpuno zdrav, isključeno je postojanje bilo koje bolesti povezuje s opisanim tegobama. Autonomna simptomatologija u vidu letargije i bljedoće vidi se u više od 90% bolesnika. Abdominalne kolike ima 80% bolesnika. Dijagnozu osnažuju nedostatak gastrointestinalne, renalne, metaboličke i endokrinološke bolesti. Preko 50% bolesnika ima precipitirajući faktor za razvoj epizode poput infekcije, a nerijetko i tzv. pozitivni stres (veselje i uzbuđenje npr. zbog vlastitog rođendana) ima isti učinak.

Liječenje svakog povraćanja temelji se na liječenju bolesti odnosno stanja koje ga je izazvalo. Kontroverzna je uporaba antiemetika.

Literatura:

1. Mardešić D. *Poremećaji prometa vode, elektrolita, minerala i poremećaji acidobazne ravnoteže*. U: Mardešić D, ur. *Pedijatrija*. 6. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000.
2. Wyllie R. *Clinical Manifestations of Gastrointestinal Disease*. U: Kligeman, Behrman R, Jenson H, Stanton B, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. izd. Philadelphia: Saunders; 2007. str. 1521-9.
3. Dall'Oglio L, De Angelis P, Federici di Abriola G. *Approach to the child with acute abdomen*. U: Guandalini S, ur. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*. London and New York: Taylor & Francis; 2004. str. 677-89.
4. Hall N, Pierro A. U: Guandalini S, ur. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*. London and New York: Taylor & Francis; 2004. str. 13-21.
5. Pareek N, Fleiser D, Abell T. *Cyclic Vomiting Syndrome: What a Gastroenterologist Needs to Know*. *Am J Gastroenterol* 2008;102(12):2832-40.
6. Stevens MW, Henretig FM. *Vomiting*. U: Fleisher G, Ludwig S, Henretig F, ur. *Textbook of pediatric emergency medicine*. New York: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. str. 681-90.

Mislimo li dovoljno na rahitis? - Neobični oblici rahitisa kroz prikaz slučaja

Ana Petrović, Vladimir Sarnavka

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

Uvod

Provođenje sustavne antirahitične profilakse može desenzibilizirati liječnika za traženje znakova rahitisa u pacijenata. No, usprkos profilaksi, rahitisa u Hrvatskoj *ima*: prema podacima iz 2008. godine, od ukupnog broja dojenčadi obuhvaćene sistematskim pregledima u 0,4 % njih uočeni su znaci rahitisa.

Za znacima rahitisa, unatoč profilaksi, valja tragati jer obuhvat profilakse nije potpun: prema podacima iz 2008. godine, od sve dojenčadi obuhvaćene sistematskim pregledima anti-rahitična profilaksa je provedena u svega 74,8%. Rahitis se može javiti usprkos uredno provedenoj profilaksi i urednoj anamnezi prehrane: može se raditi o sekundarnom manjku vitamina D, zbog malapsorpcije, kroničnog bubrežnog zatajenja ili korištenja nekih lijekova (antiepileptici), ili može biti riječ o jednom od nasljednih oblika rahitisa (primjerice X-vezani ili autosomno dominantni oblik hipofosfatemičnog rahitisa, ili vitamin D ovisni rahitis tip 1 i 2).

Iznimno se rahitis može prezentirati i teškim kliničkim slikama- u dijela pacijenata javlja se hipokalcemija koja može rezultirati rahitičnom tetanijom, epileptičnim napadom, laringospazmom ili dilatacijskom kardiomiopatijom. Iako su ovakva stanja izuzetno rijetka, mogu dovesti do smrti djeteta, a uzrok je preventabilan.

Etiologija i patogeneza rahitisa

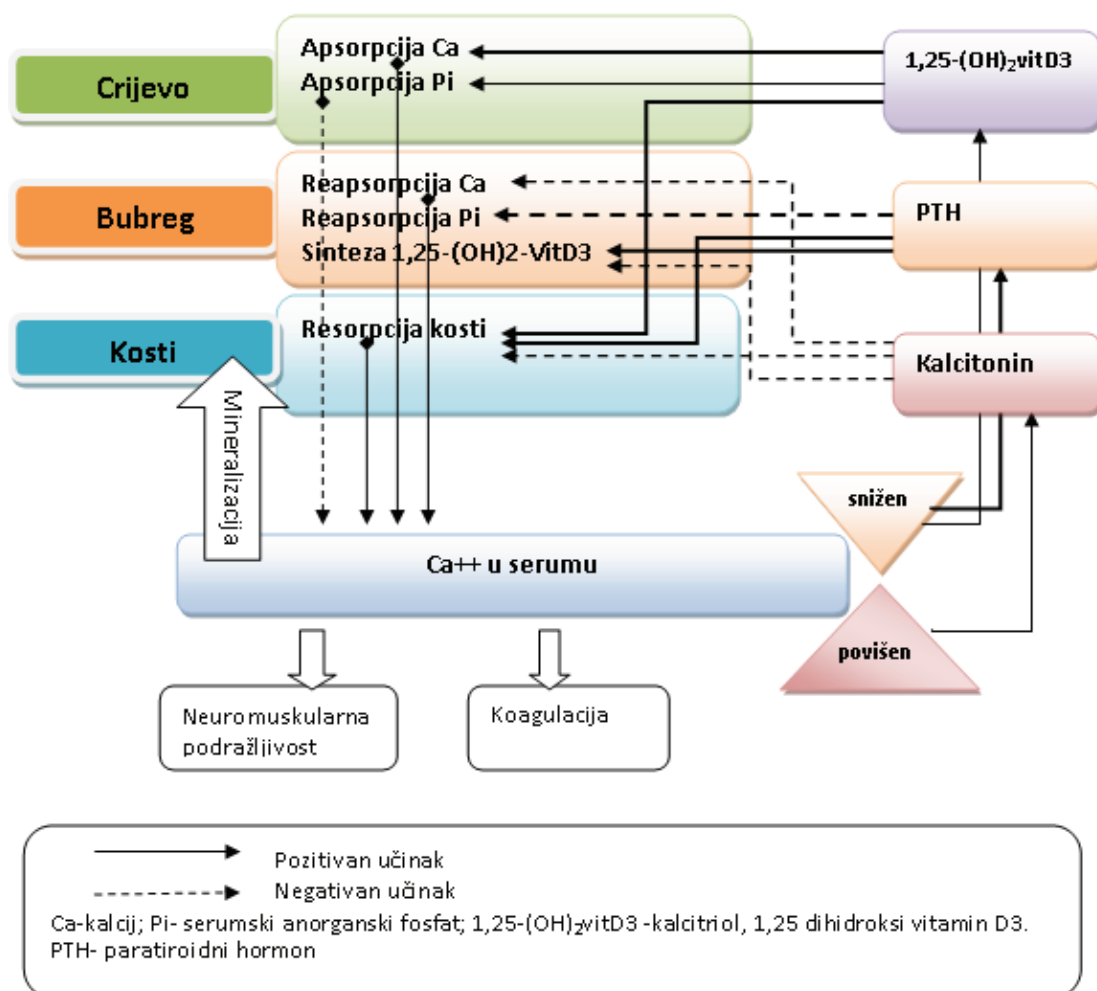
Kosti se sastoje od proteinskog matriksa koji se naziva osteoid, na koji se odlažu kristali minerala koji se sastoje od kalcija i fosfata, predominantno u formi hidroksiapatita. Rast kosti karakterizira proliferacija hrskavičnih stanica i produkcija hrskavičnog matriksa na epifiznim hrskavicama. Za odlaganje minerala u osteoid, kao i za mineralizaciju hrskavičnog matriksa potrebne su prikladne koncentracije kalcija i fosfata. Ukoliko je narušena homeostaza bilo kalcija, bilo fosfata, nedovoljna je mineralizacija hrskavičnog matriksa (u epifiznim hrskavicama), kao i mineralizacija osteoida. Neminerilizirana kost i hrskavica ne mogu udovoljiti mehaničkim zahtjevima, što dovodi do kompenzatorne proliferacije hrskavičnih stanica, povećane produkcije hrskavičnog matriksa i povećanog odlaganja osteoida u kosti, promjena odgovornih za neke od klasičnih kliničkih manifestacije rahitisa- zadebljanje distalnih krajeva dugih kostiju, caput quadratum i rahitičnu krunicu. Usprkos povećanom volumenu navedenih dijelova kosti, zbog manjka mineralizacije kosti su mekane, stoga se deformiraju na mjestima izloženosti najvećem statičkom opterećenju ili vlačnim

silama, zbog čega se javljaju drugi klasični klinički znakovi rahitisa- kraniotabes, Harrisonova brazda, niska torakokolumbalna kifoza i genua vara. Pojam **rahitis** odnosi se na poremećaj mineralizacije hrskavice u pločama rasta. Stoga u odraslih, kada više nema rasta kosti, kao i u djece u koje je zbog drugih poremećaja kompromitiran rast (malapsorpcija, teške kronične bolesti) nema rahitisa. U njih se poremećaj mineralizacije očituje **osteomalacijom**- poremećajem mineralizacije osteoida. Jasno je da u djece s rahitisom postoji i osteomalacija jer isti poremećaj koji dovodi do nedovoljne mineralizacije hrskavičnog matriksa dovodi i do nedovoljne mineralizacije osteoida.

Prema osnovnom poremećaju minerala koji dovodi do rahitisa, rahitis možemo podijeliti na kalcipenični i fosfopenični.

Kalcipenični rahitis

Primarno mjesto regulacije homeostaze kalcija je crijevo gdje se odvija o vitaminu D ovisna apsorpcija kalcija unesenog hranom. U održavanju homeostaze kalcija ključno mjesto zauzimaju Vitamin D3 i PTH (slika 1), te kalcitonin.



Slika 1. Regulacija homeostaze kalcija

Kalcipenični rahitis, stoga, nastaje ili zbog smanjene dostupnosti kalcija ili zbog poremećaja u metabolizmu Vitamina D koji dovode do manjka ili disfunkcije njegovog aktivnog oblika. Metabolizam vitamina D pregledno je prikazan na slici 2.

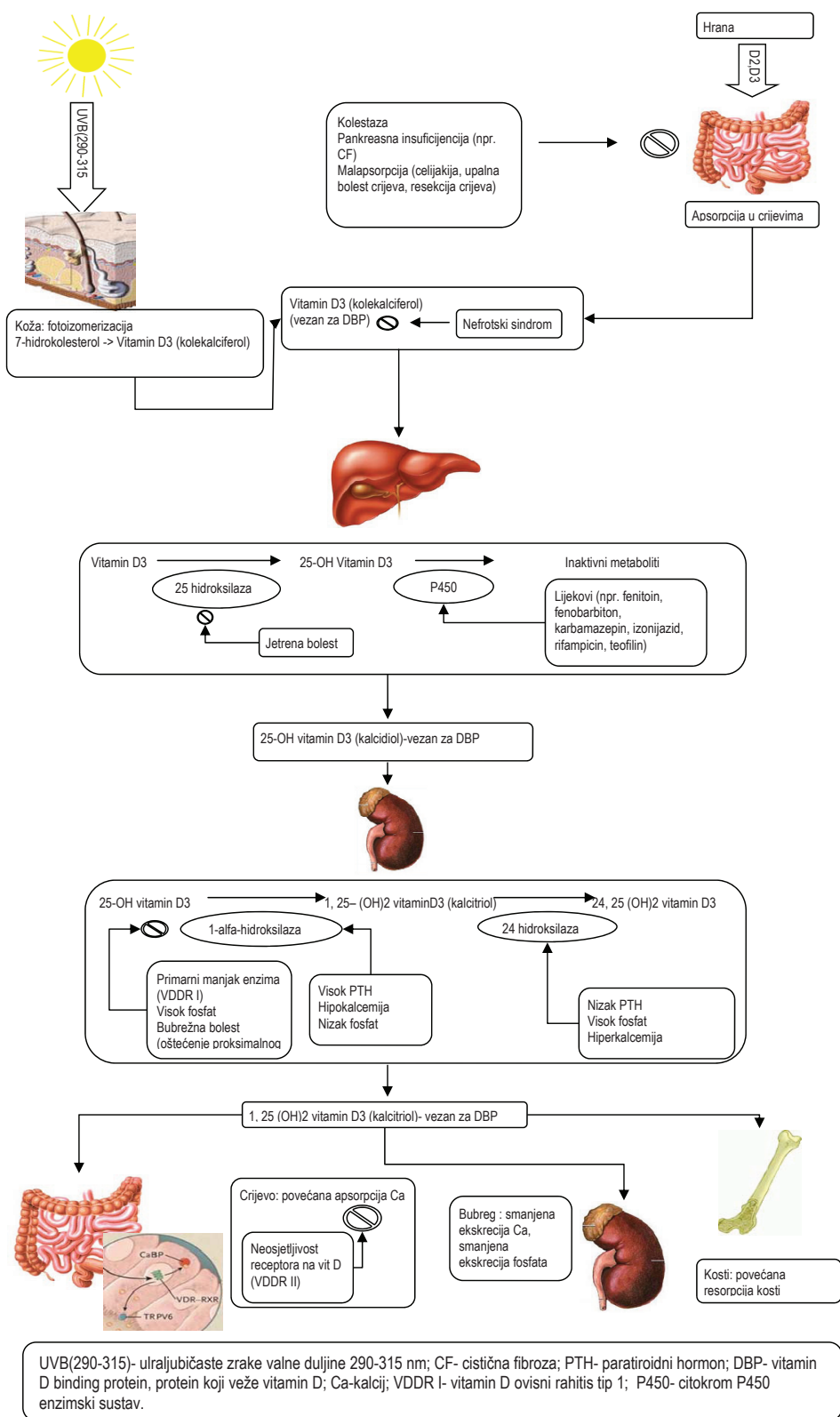
Uzroci koji dovode do kalcipeničnog rahitisa prikazani su u **Tablici 1**.

Od nasljednih uzroka rahitisa, među kalcipenične rahitise spadaju vitamin D ovisni rahitis tip 1 (VDDR 1) i vitamin D ovisni rahitis tip 2 (VDDR 2) koji se još naziva i hereditarni vitamin D rezistentni rahitis (HVDRR).

VDDR 1 nastaje zbog urođenog manjka enzima 1,25 alfa hidroksilaze- mitohondrijskog enzima proksimalnih stanica bubrežnih tubula koji je odgovoran za pretvorbu 25-OH vitamina D3 u aktivni oblik vitamina D- 1,25- dihidroksi vitamin D3 (kalcitriol). Bolest se naslijeđuje autosomno recesivno, a prezentira se znacima rahitisa, često i simptomatskom hipokalcemijom, obično u prvoj ili drugoj godini života. Karakteristične su normalna koncentracija 25-OH vitamina D3 i snižen, ili s obzirom na visoki PTH i niski fosfat neprimjereno normalan 1,25-(OH)₂ vitamina

Tablica 1. Uzroci kalcipeničnog rahitisa

Nedovoljan unos kalcija	• Prehrana siromašna kalcijem (sojino mlijeko) • Prehrana bogata fitatima (sojino mlijeko), fosfatima (kravlje mlijeko) i oksalatima koji s kalcijem u crijevima stvaraju netopljive spojeve • Smanjena apsorpcija kalcija zbog resekcije crijeva ili malapsorpcije (npr. celijakija) • Parenteralna prehrana s premalo kalcija
Manjak vitamina D zbog smanjenog unosa hranom	• Smanjeni unos hranom i/ili nedovoljna sinteza u koži- „klasični“ oblik rahitisa • Smanjena apsorpcija vitamina D u crijevima (zbog kolestaze, pankreasne insuficijencije, crijevne bolesti ili stanja nakon resekcije crijeva)
Manjak vitamina D zbog poremećaja u metabolizmu vitamina D	• Nedovoljna sinteza 25-OH vitamina D3 u jetri, zbog bolesti jetre • Pojačan katabolizam 25-OH vitamina D3 u inaktivne metabolite- npr. pri uporabi antiepileptika • Povećan gubitak 25-OH vitamina D3 bubregom- u nekim oblicima nefrotskog sindroma može doći do dovoljno značajnog gubitka DBP na koji je vezan 25-OH vitamin D3 da uzrokuje manjak vitamina D • Bubrežno zatajenje: smanjena je sinteza najaktivnijeg metabolita, 1,25 OH vitamina D3, zbog smanjene glomerularne filtracije, smanjene aktivnosti 1 alfa hidroksilaze zbog oštećenja proksimalnog tubula, te supresije istog enzima zbog hiperfosfatemije
Nasljedni manjak 1-alfa hidroksilaze	• Vitamin D ovisni rahitis tip 1 (VDDR 1)
Neosjetljivost receptora na vitamin D	• Hereditarni vitamin D rezistentni rahitis (HVDRR) (ranije nazivan Vitamin D ovisni rahitis tip 2)



Slika 2. Metabolizam vitamina D

D3. Liječenje kolekalciferolom nije učinkovito jer nema pretvorbe u aktivni oblik, pa se liječenje provodi visokim dozama kalcitriola.

VDDR 2/HVDDR je bolest koja nastaje zbog neosjetljivosti ciljnih receptora na $1,25-(OH)_2$ -vitamin D3. U većine pacijenata znaci bolesti se javljaju već u dojenačkoj dobi. U ovih pacijenata $1,25-(OH)_2$ -vitamin D izrazito je visok. Karakteristično je da se u 50 – 70 % djece javlja alopecija. Liječenje ovog oblika rahitisa vrlo je teško- provodi se visokim dozama kalcitriola, ali u nekih je pacijenata, unatoč liječenju potrebna dugoročna intravenska nadoknada kalcija.

Kod kalcipeničnog rahitisa primarni je poremećaj nedostatak kalcija koji u početku izaziva hipokalcemiju koja dovodi do sekundarnog hiperparatiroidizma (slika 1). Povećanje lučenja PTH rezultira povećanjem sinteze $1,25$ dihidroksi vitamina D3 (aktivnog oblika vitamina D3), povećanjem reapsorpcije kalcija u bubregu, i pojačanom razgradnjom kosti, točnije pojačanom mobilizacijom kalcija iz mineraliziranog dijela kosti. Navedenim se procesima do određene mjere može kompenzirati hipokalcemija i serumska se koncentracija kalcija neko vrijeme može održavati normalnom, međutim, ukoliko poremećaj potraje, iscrpljuju se tjelesne zalihe kalcija i u pacijenta se može javiti hipokalcemija. Sekundarni hiperparatiroidizam, s druge strane, smanjuje reapsorpciju fosfata u bubregu, pa postoji fosfaturija, a serumska koncentracija fosfata je snižena, ili blizu donje granice normale.

Fosfopenični rahitis

Za razliku od kalcija, fosfat je u hrani ubikvitaran, a njegova je apsorpcija iz crijeva gotovo potpuna (65-90 %). Većina se fosfata iz crijeva apsorbira neovisno o vitaminu D, pasivno, i ovisna je o koncentraciji fosfata u hrani, a ne o serumskoj koncentraciji fosfata. Vitamin D u manjoj mjeri može povećati apsorpciju fosfata iz crijeva, ali njegov učinak nije presudan za apsorpciju fosfata. Stoga je fosfopenični rahitis vrlo rijetko uzrokovan smanjenim unosom fosfata. Izuzetak su stanja poput dugotrajnog gladovanja, teške anoreksije, dugotrajne parenteralne prehrane s nedovoljno fosfata, ili pretjerane uporabe antacida koji sadrže aluminij pa vežu fosfat iz crijeva. Primarno je mjesto regulacije homeostaze fosfata bubreg, stoga su i uzroci fosfopeničnog rahitisa prije svega povećan gubitak fosfata urinom.

Reapsorpcija filtriranog fosfata u bubregu ovisna je o humoralnim čimbenicima koji se nazivaju fosfatonini, među kojima je do sada najbolje razjašnjena uloga fibroblastnog faktora rasta 23 (FGF-23). Osim FGF- 23 identificirani su i drugi fosfatonini: skeretorni „frizzled- related“ protein 4 (sFRP-4), fosfoglikoprotein ekstracelularnog matriksa (MEPE) i fibroblastni faktor rasta 7 (FGF-7). Fosfatonini sprječavaju reapsorpciju fosfata u proksimalnom tubulu bubrega. Osim fosfatonina, reapsorpciju fosfata u proksimalnom tubulu smanjuje i PTH, no njegova uloga nije potaknuta hiperfosfatemijom nego hipokalcemijom; stoga će u stanjima smanjene koncentracije fosfata (dakle i kod hipofosfatemičnog (fosfopeničnog) rahitisa) koncentracija PTH biti uglavnom normalna, ali će u stanjima u kojima je PTH povišen koncentracija fosfata biti na donjoj granici ili snižena.

Uzroci fosfopeničnog rahitisa pregledno su prikazani u **Tablici 2**.

Od nasljednih oblika rahitisa koje ubrajamo pod fosfopenične valja istaknuti X-vezani hipofosfatemični rahitis, koji je relativno čest (javlja se sa učestalošću od oko 1 :20000). Inkriminirani gen naziva se PHEX, a njegov je produkt odgovoran za degradaciju fosfatonina, što rezultira povećanim gubitkom fosfata bubregom. Iako se gen nalazi na X kromosomu, bolešću su zahvaćeni i žen-

Tablica 2. Uzroci fosfopeničnog rahitisa

Nasljedni poremećaji koji uzrokuju povećanu aktivnost fosfatonina	X vezani hipofosfatemični rahitis Autosomno dominantni hipofosfatemični rahitis Autosomno recesivni hipofosfatemični rahitis Naslijedni hipofosfatemični rahitis s hiperkalciurijom
Povećana produkcija fosfatonina	Osteomalacija uzrokovana tumorom Sindrom McCune- Albright Sindrom epidermalnih nevusa
Bubrežni gubitak fosfata zbog disfunkcije proksimalnog tubula	Fanconijev sindrom Distalna renalna tubularna acidoza Dentova bolest
Smanjena apsorpcija fosfata u crijevima	Teška anoreksija, gladovanje Pretjerana uporaba antacida
Smanjen unos fosfata	Parenteralna prehrana s premalo fosfata

ski heterozigoti. Dominantno su rahitičnim promjenama zahvaćeni donji ekstremiteti, a u ovih je pacijenata upadan i zastoj u rastu, koji uz laboratorijske pokazatelje može biti jedini znak bolesti. Fosfat je u serumu nizak, a u urinu povećan. 1, 25-(OH)₂ vitamin D3 je, usprkos hipofosfatemiji koja bi trebala inducirati njegovo stvaranje, neprimjereno nizak, jer fosfatonini inhibiraju 1-alfa-hidroksilazu. Kako je serumski kalcij normalan, PTH je također uglavnom normalan. U liječenju se, uz kalcitriol, dodaje i fosfat, a odgovor na liječenje je uglavnom dobar.

Klinička slika

Kao što je ranije spomenuto, klasični klinički znaci rahitisa nastaju zbog proliferacije hrskavičnih stanica na epifiznim pločama, zbog pojačane sinteze hrskavičnog matriksa i osteoida, te zbog smanjene čvrstoće kosti koja dovodi do savijanja, tj. deformiteta na mjestima najveće izloženosti silama tlaka (statičko opterećenje) i vlaka.

Najraniji znak je kraniotabes- omekšanje kostiju glave koje se javlja već u drugom mjesecu života. Pritiskom na zatiljni dio parijetalnih kostiju, kost se utiskuje poput loptice za stolni tenis.

Četvrtasta lubanja (caput quadratum) odnosi se na izbočenje tubera čeone i parijetalnih kosti koja se javljaju zbog odlaganja nemineraliziranog osteoida. Harrisonova brazda je poprečno udubljenje u donjem dijelu prsišta koje se javlja zbog deformacije omekšanih rebara na mjestima pripoja dijafragme. Rahitična krunica je vidljivo i/ili palpabilno zadebljanje kostohondralnih spojeva. Na distalnim metafizama radijusa i ulne ili supramaleolarno mogu se vidjeti zadebljanja koja su posljedica pojačane produkcije hrskavičnog matriksa i proliferacije hrskavice u epifiznim pločama. Torakolumbalna kifoza razvija se nakon što dijete počne sjediti, zbog statičkog opterećenja kralješnice kojem doprinosi slabost aksijane muskulature, a genua vara- lučno savijanje natkoljenica i potkoljenica („okserice“), nakon što dijete počne hodati, zbog statičkog opterećenja omekšanih kostiju donjih ekstremiteta.

Osim koštanih deformiteta, prisutna je i hipotonija muskulature, koja se može očitovati kao izbočen trbuh (slabost trbušne stijenke), ili gegav hod (slabost zdjelice muskulature, uz koju gegavom hodu doprinose i deformiteti donjih ekstremiteta).

Rahitis je često praćen bolovima u kostima i mišićima, na koje se veća djeca mogu i sama žaliti, dok će kod manje djece i dojenčadi biti prisutna razdražljivost i plačljivost.

Iako nespecifičan znak sa možda najširim diferencijalnom dijagnozom u pedijatriji, nenapredovanje se javlja i u rahitisu, pa pri evaluaciji djeteta koje ne napreduje svakako treba imati na umu i rahitis, tim više što se nenapredovanje može javiti vrlo rano, dok skeletni deformiteti nisu toliko upadni.

U neke se djece s kalcipeničnim oblicima rahitisa javlja se hipokalcemija koja može imati ozbiljne i po život opasne kliničke manifestacije. Teške posljedice hipokalcemije su u praksi izuzetno rijetke, ali su u literaturi dobro dokumentirane: laringospazam, rahitična tetanija i konvulzije. Opisana je u više navrata i dilatacijska kardiomiopatija, koja se javlja zbog hipokalcemije koja dulje traje, a koja se očitovala srčanim zatajenjem, u tijeku kojeg su opisani i smrtni ishodi.

Pristup pacijentu s rahitisom

Na rahitis je prije svega važno pomisliti, te aktivno tragati za znacima rahitisa, osobito u dojenčadi i male djece tijekom prve dvije godine života, osobito ako ne napreduju, zatim u djece koja imaju druge rizične čimbenike za razvoj rahitisa (kolestatska bolest, malapsorpcija, terapija antiepilepticima) te u djece u pubertetu.

U dojenčadi je potrebno uzeti temeljitu anamnezu. Obiteljska anamneza može uputiti na postojanje nekog od nasljednih oblika rahitisa. Anamneza trudnoće i prehrambenih navika majke bitni su za ocjenu rizika manjka vitamina D u majke, zbog čega je novorođenče zakinuto u transplacentarnom prijenosu vitamina D. Anamneza prehrane je ključna u ocjeni nutritivnog manjka vitamina D: dojenčad hranjena majčinim mlijekom imaju veći rizik, jer majčino mlijeko sadrži male količine vitamina D (podaci u literaturi variraju, ali navode se uglavnom vrijednosti od svega 20 – 60 i.u. /L). Tvornička dojenačka mlijeka obogaćena su vitaminom D-većina ih sadrži oko 400 i.j. kolekalciferola (vitamina D3) po litri pripravka, ali količina vitamina D varira ovisno o robnoj marki, pa čak i o različitim formulama iste robne marke predviđenima za istu dob- stoga je potrebno potražiti specifikaciju na pakiranju pripravka. Anamneza o provođenju antirahitične profilakse također je od iznimne važnosti: kada je započeta profilaksa, da li je redovito provedena, s koliko kapi i na koji način roditelji daju djetetu kapi vitamina D3 (direktno u usta, žličicom, ili u hrani). U djece u pubertetu je potrebno ispitati prehrambene navike, te u kojoj mjeri se izlažu suncu, jer promjene prehrambenih i društvenih navika (igra uglavnom u zatvorenom prostoru, korištenje zaštitnih krema za sunčanje koje sprječavaju utjecaj UV zraka i fotoizomerizaciju u koži) stavljaju ovu djecu u rizičnu grupu za manjak vitamina D.

U djece u koje se posumnja na rahitis treba mjeriti serumske koncentracije ukupnog i ioniziranog kalcija, anorganskog fosfata, 25-OH vitamina D3, 1,25 (OH)2 vitamina D3, PTH, mjeriti alkalnu fosfatazu, te evaluirati urinarnu ekskreciju kalcija i fosfata (24 satni urin, ili omjer Ca/kreatinin u porciji urina). Interpretacija nalaza, s obzirom na najčešće uzroke rahitisa, koja slijedi iz rasprave o etiologiji i patogenezi rahitisa u ranijim odlomcima, pregledno je prikazana u **tablici 3**.

Tablica 3. Laboratorijski nalazi u poremećajima koji uzrokuju rahitis

Tip rahitisa	Kalcij	Fosfat	Alkalna fosfataza	PTH	25-(OH)D3	1,25-(OH)2D3	Kalcij u urinu	Fosfat u urinu
Manjak vitamina D	↓ ili N	↓ ili N	↑	↑	↓	↓ ili N	↓ ili N	↑
Vitamin D ovisni rahitis tip 1	↓	↓ ili N	↑↑	↑	N	↓↓	↓	↑
Vitamin D ovisni rahitis tip 2 (tj. HVDRR)	↓	↓ ili N	↑↑	↑	N	↑↑	↓	↑
Kronična bubrežna insuficijencija	N ili ↓	↑	↑	↑	N	↓	N ili ↓	↓
X-vezani hypophosphatemični rahitis, AD i AR hipofosfatemični rahitis	N	↓↓	↑	N	N	N ili ↓	↓	↑
Nasljedni hpofosfatemični rahitis s hiperkalcijurijom	N	↓↓	↑	N ili ↓	N	↑	↑	↑

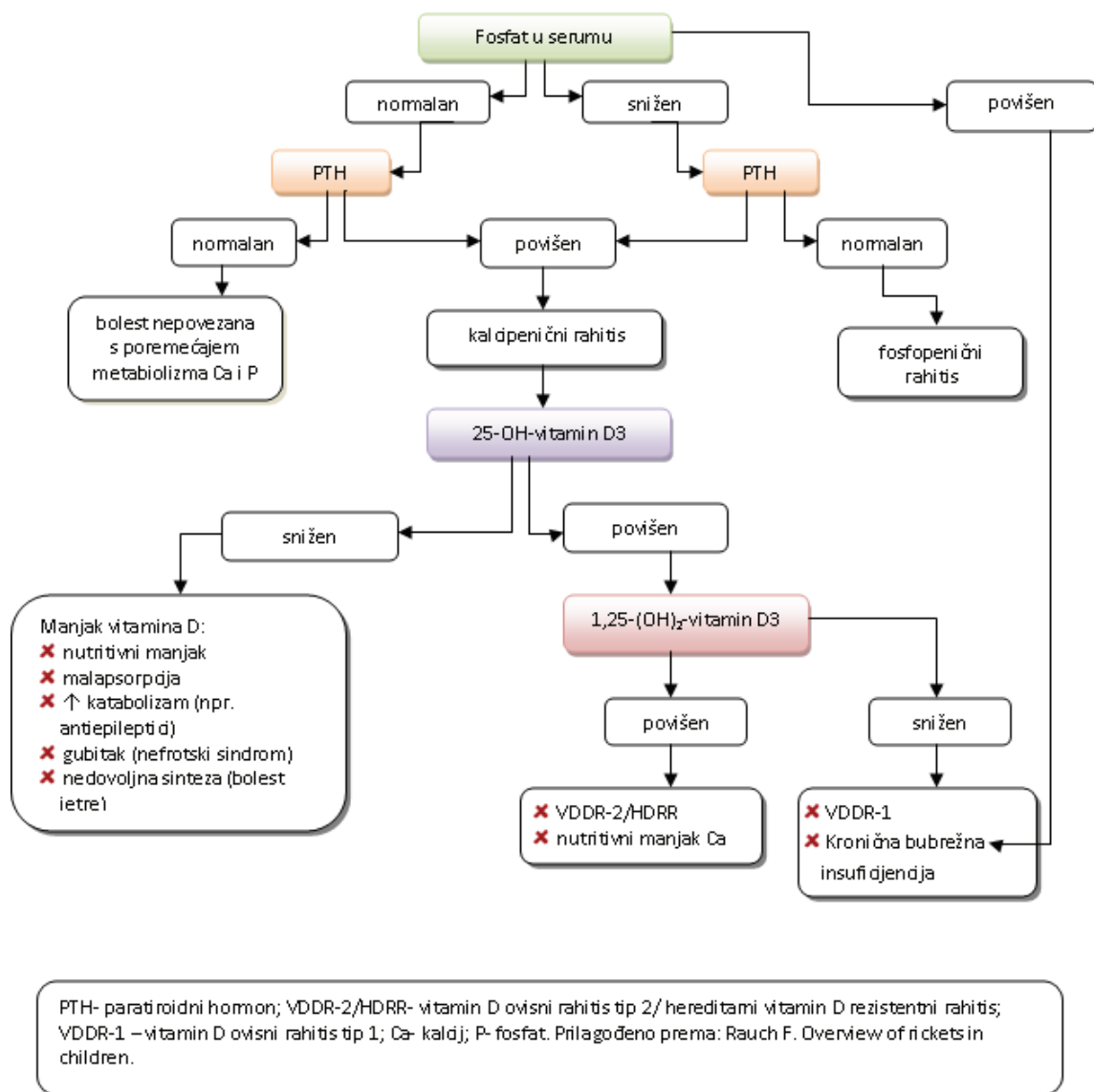
(Prilagođeno iz: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics; WB Saunders Company, Philadelphia 2007.)

Kao pomoć u dijagnostičkoj prosudbi može poslužiti dijagram toka na **slici 3**.

Za procjenu tjelesnih zaliha vitamina D glavni je parametar 25-OH vitamin D3, koji zbog dugog vremena poluživota predstavlja tjelesnu zalihu vitamina D. 1,25(OH)2 vitamin D ima kratko vrijeme poluživota, svega nekoliko sati, pa njegove koncentracije mogu znatno varirati i predstavljati smo odraz trenutnog stanja, a ne zaliha vitamina D. Alkalna fosfataza, koja je povišena u svim oblicima rahitisa i predstavlja odraz aktivnosti bolesti, u pothranjene djece može biti normalna, ili snižena, pa nutritivni status djeteta valja imati na umu pri prosuđivanju laboratorijskih nalaza. Daljnja obrada, u smislu rasvjetljavanja etiologije rahitisa bit će usmjerena anamnezom i rezultatima inicijalne obrade, a može biti potrebno: odrediti elektrolitski status, evaluirati globalnu bubrežnu funkciju (kreatinin, ureja) i tubularnu funkciju bubrega (24 satni urin- aminoacidurija, glikozurija, elektroliti, Ca, fosfat, proteinurija), evaluirati jetrenu funkciju (jetreni enzimi, proteinogram, koagulacija), te postojanje malapsorpcije ili bolesti crijeva, uključujući i mjerenje koncentracije drugih vitamina topljivih u mastima.

Radiološki znakovi

U većini slučajeva se dijagnoza rahitisa potvrđuje rendgenskim slikama. Iako se i druge skeletne abnormalnosti, poput savijanja kostiju donjih ekstremiteta i rahitične krunice, mogu potvrditi rendgenskim slikama, uobičajeno se koristi anteroposteriorna slika zapešća, gdje se na distalnim



Slika 3. Interpretacija laboratorijskih nalaza pri sumnji na rahitis

metafizama radijusa i ulne vidi gubitak oštine ruba metafize i pojava konkavитета istih. U zapuštenim slučajevima rendgenogram zdjelice može pokazati pseudofrakture.

Profilaksa i liječenje rahitisa

U nas se profilaksa rahitisa sustavno provodi u prvoj godini života. Transplacentarnim prijenosom novorođenče dobije vitamin D uglavnom u formi 25-OH vitamina D, koji ima dugi poluživot u

plazmi, pa, ukoliko je majčin status vitamina D uredan, količina transplacentarno prenesenog vitamina D trebala bi biti dovoljna u prvom mjesecu života, stoga se s antirahitičnom profilaksom započinjalo uglavnom nakon navršenih mjesec dana. Nove preporuke Američke pedijatrijske akademije (American Academy of Pediatrics), ipak preporučuju započeti sa suplementacijom u prvom tjednu života. Prema sadašnjim preporukama iz 2008. godine, dojenčadi treba davati svakodnevno 400 i.j. vitamina D3, što iznosi 2 kapi komercijalnog farmakološkog pripravka. Većina pedijatara, zbog lakše primjene pripravka na žličicu ipak propisuje 5 kapi, pa ako 1 kap zaostane na žličici i dijete ispljune 1-2 kapi, ipak dobije dovoljnu količinu. Pristup svakom djetetu treba individualizirati, s obzirom na rizične čimbenike- tako u djece u koje može postojati manjak vitamina D u majke (npr. kratak razmak između dvije trudnoće, nedovoljan unos prehranom, zimski mjeseci, nedovoljno izlaganje suncu) profilaksu treba započeti ranije, u djece na prsima treba imati rigidniji stav glede količine i načina primjene pripravka, dok u djece na umjetnim formulama obogaćenima vitaminom D stav može biti opušteniji, ovisno o vrsti pripravka i količini hrane koju dijete pojede. Djeca s kolestatskom bolesti mogu trebati i veće doze, pa im se daje i do 10 kapi dnevno. U svakom slučaju, straha od toksičnosti vitamina D u profilaktičkim dozama ne bi trebalo biti, s obzirom da su toksične doze znatno veće od profilaktičkih- iako podaci o gornjoj granici sigurnih doza u literaturi vriraju, smatra se da je 2000 – 2500 i.j. dnevno kroz dulje vrijeme sigurno. Stoga i obustavljanje profilakse i redukcija doze tijekom ljetnih mjeseci, također nisu opravdani, tim više što dojenčad niti u ljetnim mjesecima nije previše izložena suncu.

Liječenje rahitisa ovisi o utvrđenom uzroku, a pregledno je prikazano u **tablici 4**.

Instruktivan slučaj

Pacijentica S.Č. primljena je u našu kliniku u dobi od 5 mjeseci, u kardiogenom šoku zbog dekompenzacije dilatacijske kardiomiopatije. Pri primitku upadna je bila duboka hipokalcemija, a dijete je bilo i anemično. Odmah su uočeni i znaci rahitisa: kraniotabes i rahitična krunica. Radi se, inače, o djetetu koje je rođeno iz majčine druge trudnoće, s kratkim vremenskim razmakom između dviju trudnoća, opterećenoj dubokom anemijom majke koja se nije oporavljala na peroralno davanje preparata željeza. Rodnom masom dijete je bilo na 10. centili, a dužinom oko 50. centile. Od trećeg dana života hranjena je početnom dojenačkom formulom, a 3 tjedna prije primitka započeto je hranjenje razrijeđenim kravljim mlijekom u omjeru 1:1, te je uveden jedan obrok voćne kašice. Antirahitična profilaksa provedena je redovito od navršenih mjesec dana života, s 4 kapi vitamina D3 na žličicu. Inače je bila zdravo dijete, ali je nešto češće kontrolirana od nadležnog pedijatra zbog slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi. Simptomi su se razvijali tijekom 3 dana prije primitka, najprije simptomima respiratornog infekta, a zatim progresivnom dispnejom i znakovima cirkulacijskog zatajenja. U Kliniku je došla u kliničkoj slici kompenziranog kardiogenog šoka- tahikardna, tahipnoična, značajno usporene kapilarne reperfuzije, s hepatomegalijom, no još uvijek održanog tlaka. Ehosonografijom je verificirana dilatacijska kardiomiopatija sa smanjenom ejelektivskom frakcijom i uz mitralnu insuficijenciju II stupnja. Dijete je bilo hipotrofično (TM -2,39 SD za dob), hipotonične muskulature. U nalazima hipokalcemija, fosfat na donjoj granici za dob, te normalna vrijednost alkalne fosfataze, koja je kasnije, obzirom na povišene druge parametre koštane pregradnje, te sniženje alkalne fosfataze uz terapiju, pripisano pothranjenosti djeteta. Inicijalno zbrinjavanje u ovom izuzetno teškom stanju djeteta uključivalo je, uz inotropnu

Tablica 4. Liječenje rahitisa

Uzrok	Liječenje	Praćenje pacijenta
Nutritivni manjak vitamina D	2000 - 5000 i.j. vitamina D3 p.o. dnevno tijekom najmanje 3 tjedna, odnosno do normalizacije alkalne fosfataze; nakon toga dnevno 400 i.j. Alternativa- u slučajevima nemogućnosti pridržavanja terapije je tzv. „udarna“ terapija 600 000 i.j. p.o. jednokratno (noviji podaci sugeriraju da je dovoljno i 150 000 – 300 000) Osigurati dovoljan unos kalcija- oko 1000 mg dnevno (prehrana + suplementacija) U simptomatskoj hipokalcemiji u početku može biti potrebna intravenska nadoknada kalcija	Pratiti serumski kalcij, fosfat, alkalnu fosfatazu urinarni Ca/kreatinin omjer- ponoviti nalaze nakon 4 tjedna terapije, te nakon 3 mjeseca terapije. Pojava kalcija u urinu je znak da su nadoknađene zalihe vitamina D3 i kalcija- uz normalizaciju alkalne fosfataze- prelazak na dozu „održavanja“, uz adekvatan unos kalcija više ne treba suplementacija
Manjak kalcija	Dnevni unos kalcija od 1000 mg/dan. Dnevna doza održavanja vitamina D3 (400 i.j./dan)	
Vitamin D ovisni rahitis tip I (VDDR-I)	Kalcitriol (1,25 (OH) ₂ vitamin D) početna doza 1 mcg/dan za djecu ispod 10 kg, 2 mcg/dnevno za djecu težu od 10 kg do regresije koštanih promjena. Nakon toga doza održavanja 0,25 – 1 mcg dnevno	Cilj je održavati serumsku koncentraciju kalcija, fosfata i alkalne fosfataze u normalnim granicama, te PTH na gornjoj granici ili minimalno povišen. Pratiti omjer kalcija i kreatinina u urinu zbog rizika od hiperkalcemije i posljedice nefrokalcinoze. Preporučuju se i godišnje radiografske kontrole (zapešće) radi uočavanja ponovnih promjena.
Vitamin D ovisni rahitis tip II / Hereditarni vitamin D rezistentni rahitis (HVDR)	Adekvatan unos kalcija i kalcitriol – doza individualno ovisi, ovisno o stupnju osjetljivosti receptora za kalcitriol. Počinje se sa 2 mcg kalcitriola dnevno i 1000 mg kalcija dnevno, povisuje se ovisno o biokemijskom odgovoru (v. desno); u nekih pacijenata može biti potrebno i 30 do 60 mcg dnevno, te 3 g kalcija dnevno	Pratiti serumski kalcij, fosfat, alkalnu fosfatazu, kreatinin, 1,25 (OH) ₂ vitamin D, PTH i urinarni omjer kalcij/kreatinin zbog rizika od hiperkalcemije i posljedice nefrokalcinoze Preporučeno kontrolirati nalaze 1 x tjedno. Preporučuju se i godišnje radiografske kontrole radi uočavanja ponovnih promjena.
X- vezani hipofosfatemični rahitis i drugi nasljedni hipofosfatemični rahitisi	Kalcitriol 0,05 mcg/kg/dan. Prva 4 tjedna ne povisivati dozu, nakon toga ovisno o serumskom kalciju i fosfatu povisivati za 0,005 mcg/dan kako bi se serumska koncentracija kalcija i fosfata održala u norm. granicama Nadoknada fosfata- farmakološkim pripravkom treba unesti dnevno 10 mg/kg elementarnog fosfora	Cijeljenje rahitičnih promjena obično nastupa za 6-8 tj. Pratiti serumsku koncentraciju kalcija i fosfata, osobito tijekom prva 2-3 mjeseca jer će kasnije biti potrebna redukcija doze kalcitriola. .

potporu i diuretika, intravenski kalcij, a dijete je dobilo i 5000 i.j. vitamina D3, a od drugog dana i kalcitriol. Po stabilizaciji djeteta, glavni terapijski problem predstavljala je trajna duboka hipokalcemija unatoč visokim dozama kalcitriola, pa je dijete prvih tjedana bilo ovisno o intravenskoj nadoknadi kalcija.

Po stabilizaciji stanja započeto je etiološko rasvjetljavanje rahitisa. Radiološka snimka zapešća pokazala je karakterističan gubitak oštine i konkavitet distalnih metafiza radijusa i ulne. U laboratorijskim nalazima fosfat je bio na donjoj granici za dob, PTH je bio visok, 1,25-(OH)₂-vitamin D nizak, ali je i 25-OH- vitamin D bio snižen. Pretrage stolice na probavljivost nisu sugerirale malapsorpciju, a biopsija crijeva bila je uredna. Globalna bubrežna funkcija, kao i tubularna funkcija nakon obustave diuretika, bile su uredne. Kako nismo uspjeli dokazati malapsorpciju, glavna diferencijalna dijagnoza uključivala je jedan od nasljednih oblika kalcipeničnog rahitisa. Međutim, valja napomenuti da su mnogi učinjeni nalazi bili od ograničene korisnosti, jer su uzeti nakon započinjanja terapije. Pacijentica je dalje ambulantno praćena te u dva navrata rehospitalizirana kada je postupno smanjivana doza kalcitriola, koju je dobro podnijela. Sada, oko šest mjeseci od početka liječenja, kontrolni rentgenogram zapešća pokazuje gotovo normalizaciju, a kardiomiopatija je u značajnom poboljšanju.

Zaključak

Usprkos sustavnom provođenju antirahitične profilakse, rahitisa u djece u Hrvatskoj ima, pa za znacima rahitisa treba tragati osobito u dojenačkoj dobi i pubertetu, te u djece s drugim rizičnim čimbenicima (nedonoščad, terapija antiepilepticima, kolestatska bolest). Obuhvat antirahitične profilakse nije potpun, a u djece u koje se provodi treba voditi računa o doziranju prilagođeno pojačanim potrebama određenih skupina djece, te o redovitosti provođenja. Dojenačka dob i druga godina života je dob u kojoj se osim nutritivnog manjka vitamina D mogu javiti i nasljedni oblici rahitisa- primjerice x-vezani hipofosfatemični rahitis, te, iako izuzetno rijetko, vitamin D ovisni rahitis tip 1, ili vitamin D ovisni rahitis tip II/hereditarni vitamin D rezistentni rahitis- stoga znakove rahitisa treba tražiti i ako se profilaksa redovito provodi, tim više što ovi oblici rahitisa češće rezultiraju ozbiljnim, pa i po život opasnim posljedicama koje se mogu spriječiti.

Iako se kardiomiopatija u djece koja imaju rahitis javlja rijetko, potrebno je u diferencijalnoj dijagnozi kardiomiopatije razmotriti i rahitis.

Konačno, iznimno je važno prije započinjanja liječenja uzeti uzorke bitne za rasvjetljavanje dijagnoze: ukupni i ionizirani kalcij, fosfat, alkalnu fosfatazu, PTH, 25-OH vitamin D3, 1,25 (OH)₂ vitamin D3, te kalcij i fosfat u 24 satnom urinu (ili barem omjer u odnosu na kreatinin u porciji urina).

Literatura

Rauch F. Overview of rickets in children. Up To Date, last literature revision 18.2, May 2010, www.uptodate.com

Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics; WB Saunders Company, Philadelphia 2007.

Mardešić D, Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb 2003.

Sarnavka V. Rahitis- lica i naličja. U: Barić I, ur. Kosti i minerali. Priručnik s poslijediplomskog tečaja Nasljedne metaboličke bolesti 2008. Medicinska naklada, Zagreb. Listopad 2008.

Toromanović A. Hipofosfatemijski rahitis. Paediatr Croat 2009; 53 (supl 1): 170-177.

Rauch F. Etiology and treatment of hypocalcemic rickets in children. Up To Date, last literature revision 18.2, May 2010, www.uptodate.com

- Agus ZS. Causes of vitamin D deficiency and resistance. Up To Date, last literature revision 18.2, May 2010, www.uptodate.com
- Dawson-Hughes, B. Treatment of vitamin D deficient states. Up To Date, last literature revision 18.2, May 2010, www.uptodate.com
- Goltzman D. Diagnostic approach to hypocalcemia. Up To Date, last literature revision 18.2, May 2010, www.uptodate.com
- Roth KS. Hypophosphatemic Rickets. eMedicine, updated Feb 6 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/922305-overview>
- Kulie T, Groff A, Redner J, Hounsbel J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence- Based Review. JABFM, Nov-Dec 2009. Vol 22.No 6.
- Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics, 2008. 112(5):1142-52.
- DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004. 80(supl): 1689S-96S.
- Pettifor JM, What's new in hypophosphatemic rickets. Eur J Paediatr, 2008. 167:493-499.
- Nield LS, Parshant M, Joshi A, Kamat D. Rickets: Not a Disease of the Past. American Family Physician, 2006. Vol 74, No 4.
- Walter C, Munoz-Santanach D, Marin del Barrio S, Corrales Magin E, Pou Fernandez J. Hipocalcemia sintomatica secundaria a raquitismo carrencial. Presentacion de dos casos clinicos. An Pediatr (Barc), 2010. 72(5): 343-346.
- Brown J, Nunez S, Russel M, Spurney C. Hypocalcemic Rickets and Dilated Cardiomyopathy- Case reports and review of literature. Pediatr Cardiol 2009. 30: 818-823.
- Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, Archer N, Mok Q, Daubeney P, Tulloh R, Burch M. Hypocalcemia and vitamin D deficiency: an important but preventable cause of life-threatening infant heart failure. Heart, 2008. 94(5):581-4.ž
- Despopulos A, Silbernagl S. Color Atlas of Physiology, 5th edition. Thieme, Stuttgart-New York 2003.
- Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. Godinu. HZJZ. Web-izdanje, 2008.

Otečeni zglobovi - moguća metabolička bolest? - prikaz bolesnika

Ljerka Cvitanović-Šojat i Romana Gjergja Juraški

Klinika za pedijatriju, Neuropedijatrijski odsjek, KB Sestre milosrdnice, Zagreb

Uvod

Zglobovi se nalaze između dvije kosti i u tijelu ih ima preko 200. Zglobovi u ekstremitetima, kičmi i drugim dijelovima tijela omogućuju razne pokrete. U zglobu se uz kosti nalaze mišići, tetive i ligamenti koji zajedno funkcioniraju kao jedna jedinica.

Bol u predjelu zgloba se naziva artralgiya, a artritis je upalno stanje povezano sa zagrijavanjem, nateknućem i crvenilom zgloba.

Artritis je simptom, a ne bolest. Artritis se definira kao: otok najmanje jednog perifernog zgloba, uz smanjen opseg pokreta u zglobu, osjeća se bol kod pomicanja zgloba, a koža je toplija iznad zahvaćenog zgloba.

Kada se kod djece mlađe od 16 godina javi artritis, obično mislimo na jedan od simptoma u sklopu reumatske groznice ili mislimo na juvenilni artritis. Kod reumatske groznice javlja se povišena temperatura, bol u predjelu zglobova, promjene na srčanim valvulama i druge smetnje. Kod sumnje na juvenilni kronični artritis smetnje moraju trajati više od 3 mjeseca, početak je prije 16 g. života, a pretragama se moraju isključiti ostali uzroci artritisa.

Diferencijalno dijagnostički kod artritisa u djece moramo razmišljati o mehaničkim ili degenerativnim poremećajima, avaskularnoj nekrozi, osteonekrozi i osteohondritisu, sindromu hiperomobilnosti, odnosno posljedicama traume. Otok zgloba može nastati i kod ne-traumatske povrede zbog traumatskog periostitisa, krvarenja ili frakture epifize. Moramo razlučiti radi li se o upalnoj bolesti: septičkom artritisu i osteomijelitisu, reaktivnom artritisu kao odgovoru na van-zglobnu infekciju, sistemskoj bolesti vezivnog tkiva ili juvenilnom kroničnom artritisu. Treba isključiti hematološke bolesti: hemoglobinopatije, leukoze i poremećaje zgrušavanja krvi. Treba misliti na tumore, limfome, neuroblastome, kao i na lokalizirane tumore kosti ili hrskavice. Smetnje u vezi zglobova javljaju se kod endokrinih bolesti: inzulin ovisne šećerne bolesti, hipo- ili hipertireoze. Treba isključiti idiopatski sindrom bola, lokalizirane algodistrofije, Sudekovu atrofiju ili generaliziranu fibromialgiju. Artritis može biti i jedan od simptoma kod psorijaze. Zglobovi su zahvaćeni kod kronične upalne bolesti koja ima neurološke simptome, zahvaća kožu i zglobove (*Chronic infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome* - CINCA), kao i kod ekspanzivne kronične skeletne hiperfosfatazije. Uz potonju brojne su druge nasljedne metaboličke bolesti koje se očituju otokom zglobova. Artritis se javlja kao jedna od glavnih simptoma kod nasljednih hiperuricemija zbog poremećaja metabolizma purina. Tipično je svojstvo i mevaloničke acidurije. U alkaptonuriji zbog odlaganja homogentizinske kiseline u hrskavice nastaje upala zglobova koja se klinički očituje tek u odrasloj dobi dok se tipično tamnjenje urina na zraku zapaža već od dojenačke dobi. Zglobovi su zahvaćeni, neki naizgled i otečeni, kod više oblika rahitisa. Za neke nasljedne metaboličke bolesti promjene na zglobovima nemaju primarno obilježja

upale niti otoka, no oni se mogu javiti sekundarno kao posljedica različitih primarnih procesa na zglobovima. Točkasta hondrodisplazija dio je kliničke slike nekih peroksisomskih poremećaja i poremećaja biosinteze kolesterola. Zglobovi mogu biti zahvaćeni i kod brojnih lizosomskih bolesti, npr. Gaucherove bolesti, čemu vjerojatno doprinosi osteopenija, dok u drugim bolestima deformacije nastaju zbog odlaganja mukopolisaharida, oligosaharida ili drugih supstanci. Artritis je dio kliničke slike i sindroma hipercinkemije s hiperkalprotektinemijom u kojem se čini da visoka koncentracija ovog proteina uzrokuje upalu zglobova. Kod lipogranulomatoze Farber jedan od prvih simptoma može biti otok zglobova nakon kojih slijede kontrakture zglobova. Naše iskustvo s ovom rijetkom bolešću pokazuje koliko složen put može imati razjašnjavanje otoka zglobova u djece i kako i nasljedne metaboličke bolesti svakako treba uzeti u diferencijalnu dijagnozu.

Lipogranulomatoza Farber

Farberova bolest (MIM228000) nastaje zbog prirodnog poremećaja u metabolizmu lipida zbog nedostatka kisele ceramidaze (EC 3.5.1.23). Taj enzim katalizira razgradnju ceramida u sfingozin i masne kiseline u lizosomima, a njegov nedostatak rezultira nagomilavanjem ceramida u lizosomima raznih tkiva. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno. Mutacije nastaju u genu *ASAHL* i do sada ih je poznato 12. Od kada je Sidney Farber 1947. godine opisao prvog bolesnika, do sada ih je opisano oko 80.

Simptomi se obično javljaju u prvim mjesecima života. Kliničku sliku karakteriziraju bolni zglobovi koji ubrzo postaju deformirani, promuklost zbog zahvaćenosti laringsa i supkutani čvorići obično oko zglobova. U makrofagima tih bolesnika nalaze se granule i mast. Zahvaćeni su jetra, slezena, pluća i srce, kao i središnji živčani sustav. Razvija se progresivno psihomotorno propadanje. Smrt obično nastupa prije druge godine života. Liječenje transplantacijom koštane srži je moguće. Do sada je načinjeno u dva bolesnika s poboljšanjem u predjelu zglobova, ali s progresijom neuroloških simptoma koji su doveli do smrti. Dijagnoza se potvrđuje nalazom male ili nikakve aktivnosti kisele ceramidaze u leukocitima ili fibroblastima, obilježavanjem prekursora u fibroblastima, ili analizom gena. Prema kliničkom fenotipu razlikujemo sedam podtipova Farberove lipogranulomatoze.

Tip 1. klasični oblik Farberove bolesti. U kliničkoj slici dominiraju otečeni i bolni zglobovi, naročito gležanj, zapešće, lakat i koljeno. Dijete promuklo plače. Ti simptomi se mogu vidjeti već u 2. tjednu života. Procjena neurološkog oštećenja je teška, jer zahvaćeni zglobovi uzrokuju jaku bolnost. U mnogih bolesnika vidi se pjega “boje višnje” na očnoj pozadini.

Tip 2. je intermedijarni oblik, a **tip 3.** je blagi oblik bolesti. Ovi bolesnici žive duže nego oni s tipom 1. Blaža je i neurološka zahvaćenost nego kod tipa 1.

Tip 4. se navodi kao “neonatalno-visceralni” oblik bolesti. Djeca su jako bolesna u neonatalnom periodu, s izraženom hepatosplenomegalijom. Većina djece ima fetalni hidrops (nakupljanje tekućine, naročito u mozgu) i umiru nekoliko dana nakon poroda. Nasuprot tipu 1, dojenčad s tipom 4 nema deformirane i bolne zglobove, pa će se definitivna dijagnoza postaviti nakon biokemijskih testova.

Tip 5. se naziva i “progresivni neurološki oblik”. U kliničkoj slici dominira progresivna neurološka deterioracija praćena konvulzijama. Prisutna je i zahvaćenost zglobova, ali je manje izražena nego kod tipa 1. Bolesnici imaju i “pjegu boje višnje” na očnoj pozadini, kao kod većine bolesnika

s tipom 1.

Tip 6. Bolesnici imaju kliničku sliku i Farberove lipogranulomatoze i Sandhoffove bolesti.

Tip 7. nastaje zbog nedostatka prosapozina koji je prekursor u kodiranju aktivatora sfingolipida sapozina (A, B, C i D).

Prikaz bolesnika

Naš bolesnik je dijete zdravih roditelja koji nisu u krvnom srodstvu. Trudnoća i porod su protekli uredno. PM 3.88 kg, PD 52 cm. Psihomotorni razvoj je bio uredan do 16 mj. Izgovarao je nekoliko riječi s 13 mj., hodao je uz držanje za jednu ruku sa 16 mj. Prvi simptomi su se javili s 12 mj. s prolaznim otokom zglobova koljena i lakta. Uočilo se zaostajanje u motornom razvoju sa 17,5 mj. Sa 17.5 mj. javlja se bolni otok interfalangealnih i metakarpalnih zglobova, zapešća i gležnja. Prsti na rukama su bili flektirani i svaki pasivni pomak uzrokovao je bol. Posumnjalo se na juvenilni reumatoidni artritis i provedeno je liječenje kortikosteroidima bez uspjeha. Progresivno neurološko propadanje počelo je s 18 mj, uz javljanje konvulzija i mioklonija. Uz kortikosteroide primao je i antiepileptičku terapiju i vitamine. S 25 mj. života uočava se osteolitička lezija okcipitalno i posumnjalo se na histiocitozu. Promuklost se javlja neuobičajeno kasno - s 25 mj. Prvi supkutani čvorovi iznad kralježaka javili su se s 31,5 mj. Eho srca je bio uredan. Prisutna je umjerena hepatomegalija. Pjega boje višnje na očnoj pozadini javila se neobično kasno. Dječak se počeo hraniti na nazogastričnu sondu s 34 mj., s 38 mj. je traheotomiran. Smrt je nastupila s 38,5 mj., obdukcija nije bila dozvoljena.

Analizirana je katalitička aktivnost lizosomskih enzima u leukocitima i isključene su GM₁- i GM₂-gangliozidoza, metakromatska leukodistrofija, Fabryeva i Gaucherova bolest. Nije bilo laboratorijskih znakova za reumatoidni artritis. Faznim mikroskopom su analizirani biopsijski supkutani čvorovi i nađeno je nakupljanje makrofaga, histiocita i PAS pozitivnih stanica. Analiza elektronskim mikroskopom se nije mogla napraviti iz tehničkih razloga. Testom opterećenja s ceramidom u kulturi kožnih fibroblasta kod bolesnika je bilo nerazgrađenog ceramida 56% od radioaktivnog metabolita sfingomijelina, u usporedbi sa 2-7.5% u kontronoj skupini (Levade et al 1995 a, b). Nedostatak kisele ceramidaze je potvrđen *in vitro* mjerenjem aktivnosti kisele ceramidaze u fibroblastima, upotrebom ¹⁴C-palmitoil-sfingozina kao supstrata. Aktivnost ceramidaze u bolesnika je bila nemjerljivo niska (normalni raspon 0.011-0.084 nmol/h/mg proteina [n = 9]; srednja vrijednost 0.047). Kontrolni lizosomski enzimi su bili u normalnim rasponima. Genomska DNK je izolirana iz bolesnikovih fibroblasta. Analiza gena je pokazala da je bolesnik homozigot za mutaciju c.502G>T u egzonu 7 gena *ASAHI*. Osim toga bolesnik je bio homozigot za polimorfizam u egzonu 10 (c.737T>C). Nažalost molekulska analiza se nije mogla načiniti u roditelja, jer su bili nedostupni.

Literatura

1. Bär J, Linke T, Ferlinz K, Neumann U, Schuchman EH, Sandhoff K. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease. *Hum Mutat.* 2001 Mar;17(3):199-209.
2. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti u Mardešić D. i sur. *Pedijatrija, Školska knjiga Zagreb* 2000, 587.
3. Barišić N. i sur: *Pedijatrijska neurologija. Medicinska naklada Zagreb* 2009; 33-40.
4. Cvitanovic-Sojat L, Juraski RG, Sabourdy F, Fensom AH, Fumic K, Paschke E, Levade T. Novel

- homozygous ASAH1 mutation in Farber lipogranulomatosis type 1 in a Croatian boy with late presentation and early death. Eur J Paediatr Neurol. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]*
5. Devi AR, Gopikrishna M, Ratheesh R, Savithri G, Swarnalata G, Bashyam M. Farber lipogranulomatosis: clinical and molecular genetic analysis reveals a novel mutation in an Indian family. *J Hum Genet.* 2006;51(9):811-4.
 6. Levade T, Sandhoff K, Schulze H, Medin JA. Acid ceramidase deficiency: Farber lipogranulomatosis (2009) in D. Valle et al. (eds): *Scriver's OMMBID (Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease)*, New York, McGraw-Hill, <http://www.ommbid.com>
 7. Levade T, Tempesta MC, Moser HW, et al (1995a) Sulfatide and sphingomyelin loading of living cells as tools for the study of ceramide turnover by lysosomal ceramidase - implications for the diagnosis of Farber disease. *Biochem Mol Med* 54(2):117-125.
 8. Levade T, Moser HW, Fensom AH, et al (1995b) Neurodegenerative course in ceramidase deficiency (Farber disease) correlates with the residual lysosomal ceramide turnover in cultured living patient cells. *J Neurol Sci* 134(1-2):108-114.
 9. Moser H, Linke T, Fensom AH, Levade T, Sandhoff K. Acid ceramidase deficiency: Farber lipogranulomatosis. u Scriver CR, Beaudet AL, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 3573 - 3588.
 10. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/Algorithms. u Scriver CR, Beaudet AL, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 1366-1369.

Prekomjerna pokretljivost zglobova

Lucija Jelinić, Ivo Barić, Darko Antičević

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

Hipermobilnost zglobova nije bolest sama po sebi. Često postoji samostalno bez ikakvih drugih simptoma, ali također može biti dio kliničke slike mnogih drugih bolesti kao što su Ehlers-Danlovov sindrom, Marfan-ov sindrom, Larsen-ov sindrom te različite miopatije. Smatra se da 4% do 13% populacije ima prekomjerno pokretljive zglobove. Postoje varijacije u pokretljivosti zglobova prema dobi, spolu i rasi, tako da djeca imaju mobilnije zglobove od odraslih, žene od muškaraca, te Afrikanci i Azijati od Europljana. U tekstu ćemo se detaljnije osvrnuti na neke poremećaje vezivnog tkiva koji uzrokuju prekomjernu pokretljivost zglobova.

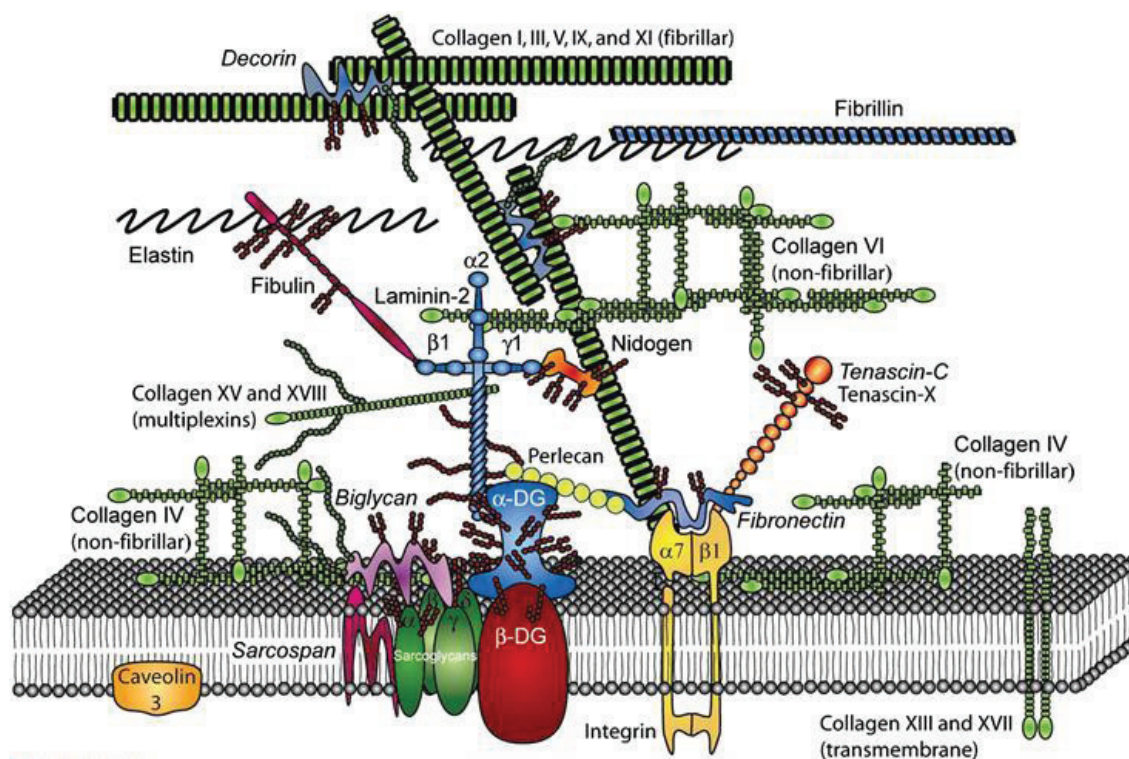
Za razumijevanje poremećaja funkcije nekog tkiva potrebno je dobro upoznati građu i biomehanička svojstva tog tkiva. Vezivno tkivo mišića čine endomizij, perimizij i epimizij. Ono je građeno od izvanstaničnog matriksa (ISM) te u njega uklupljenih vlaknaca živaca, kapilara, fibroblasta i makrofaga. Izvanstanični matriks je dinamična struktura koja se interakcijom sa sarkolemom, citoskeletom i elementima jezgre lako prilagođava promjenama (kontrakcija- relaksacija mišića) te čuva integritet mišića. Molekule ISM su od presudne važnosti za mehaničku potporu, prijenos sila te izvanstaničnu signalizaciju. Brojne nasljedne bolesti vezivnog tkiva i miopatije imaju uzrok u poremećenoj sintezi molekula izvanstaničnog matriksa. Imajući na umu da te molekule osim u vezivnom tkivu mišića, nalazimo i u vezivnom tkivu ostalih organskih sustava lako ćemo razumjeti nazigled nepovezane simptome u nekim nasljednim bolestima vezivnog tkiva (Slika 1, Tablica 1).

Za postavljanje dijagnoze hipermobilnosti potrebno je prema Beightonovim kriterijima imati minimalno 4 od 9 mogućih bodova. Liječniku nije potrebno duže od jedne minute za ispitivanje: Dorzifleksija malog prsta ruke veća od 90° x2 boda, moguća apozicija palca do unutarnje strane podlaktice- 2 boda, hiperekstenzija lakta i koljena za više od 10°- po 2 boda, mogućnost presavijanja trupa pri ispruženim potkoljenicama tako da se ispruženim dlanovima dotiče tlo- 1 bod (Slika 2).

Slika 2 Prikaz ispitivanja hipermobilnosti zglobova

Benigni sindrom hipermobilnih zglobova

Benigni sindrom hipermobilnih zglobova je neprogresivni poremećaj u kojem susrećemo simptome muskuloskeletnih bolesti, a bez upalne patogeneze. Nastaje zbog mutacije gena TNXB. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Pacijenti koji imaju haploinsuficijenciju tenascina X obolijevaju od benignog sindroma hipermobilnih zglobova, a pacijenti kod kojih ne postoji normalan gen TNXB imaju teži oblik bolesti koji se svrstava u EDS -tip III (hipermobilni tip). Najčešći simptom



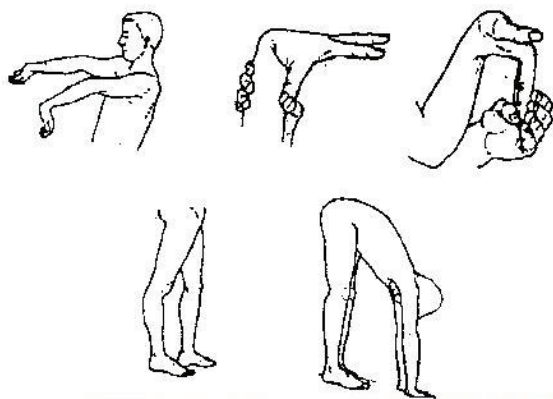
Slika1 Shematski prikaz izvanstaničnog matriksa s najvažnijim proteinima (preuzeto iz Neuro-muscular Disorders 2008;18:843-856)

je bol u zahvaćenom zglobu. Smatra se da zbog prekomjerne pokretljivosti zgloba dolazi do oštećenja zglobnih ploha i do prekomjernog zamaranja kapsule zgloba. Posljedica je veća mogućnost i raniji razvoj osteoartritisa. Najčešće su zahvaćeni koljeno i gležanj i to zbog mehaničkog opterećenja težinom tijela. Naporna tjelovježba i ponavljane aktivnosti u zglobu pogoršavaju stanje. Lako dolazi do iščašenja zgloba, a mnogi pacijenti mogu i samovoljno dislocirati zglob.

Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka. Valja naglasiti da se u djece predš-

Tablica 1 Neke nasljedne bolesti vezivnog tkiva s pojačanom pokretljivošću zglobova i njihova osnovna obilježja

MOLEKULA	TKIVA U KOJIMA SE NALAZI	BOLEST	GEN +LOKUS
KOLAGEN I	cijelo tijelo, osim hrskavice	Osteogenesis imperfecta, EDS VII	COL1A1(17q21.31q22); COL1A2(7q22.1)
KOLAGEN III	mišići, koža, žile, GIS	EDS IV	COL3A1(2q31-q32)
KOLAGEN V	cijelo tijelo, osim hrskavice	EDS I, II	COL5A1(9q34.2-q34.3); COL5A2(2q31)
KOLAGEN VI	mišići, epitel, rožnica	miopatije Bethlem i	COL6A1(21q2), COL6A2(21q2),
FIBRILIN I	mišići, koža, kosti, oko	Ullrich	COL6A3(2q37)
TENASCIN X	mišići, koža, tetive, žile	Marfanov sindrom	Fibrillin-1(15q21)
		EDS III	TNXB(6p21.3)



Slika 2 Prikaz ispitivanja hiperobilnosti zglobova

kolske dobi razmjerno često može naći znakove prekomjerne gibljivosti zglobova koji s kasnijom dobi nestaju. Ako je zahvaćeni zglob otečen, moramo misliti na upalne i autoimune procese kao što je juvenilni reumatoidni artritis. Godine 1998. postavljeni su Beightonovi kriteriji za dijagnozu ovog sindroma (Tablica 2).

Dijagnoza zahtjeva prisutnost: 2 velika, 1 velikog i 2 mala kriterija, 4 mala kriterija ili 2 mala kriterija uz definitivno potvrđenu dijagnozu kod dva člana obitelji prvog koljena. Terapija se zasniva na istezanju i jačanju mišića koji stabiliziraju zahvaćeni zglob, vježbama za poboljšanje propriocepcije te nesteroidnim antireumaticima. Ponekad je indicirana primjena

ortoze za stabilizaciju zahvaćenog zgloba. Prognoza bolesti je dobra, jer se sa starenjem smanjuje opseg mobilnosti zgloba.

Ehlers-Danlos-ov sindrom

EDS obuhvaća skupinu nasljednih bolesti vezivnog tkiva koje nastaju zbog mutacija gena za različite tipove kolagena i tenascina x. Kolagen daje čvrstoću tkivu te ako postoji poremećaj u sintezi kolagena lako je razumjeti zašto koža postaje ranjiva, hiperelastična, zglobovi hiperobilni, krvne žile proširene i sklone rupturi. Učestalost EDS-a se procjenjuje na oko 1:5000. Postoji šest glavnih tipova Ehlers-Danlos-ovog sindroma koji se velikim dijelom preklapaju u simptomima, a mi ćemo se najviše zadržati na tipu III (hiperobilni tip).

Tip 1 i 2- klasični tip nastaje zbog mutacija gena za kolagen tipa V koji se nalazi u cijelom

Tablica 2 Beighton-ovi kriteriji

VELIKI KRITERIJI
Beighton indeks ≥ 4 (trenutno ili u anamnezi)
Bol u zglobovima koja traje duže od 3mjeseca ≥ 4 zgloba
MALI KRITERIJI
Beigton indeks 0-3 za starije od 50 godina
Bol u zglobovima koja traje ≥ 3 m u 1-3 zgloba ili bol u leđima koja traje ≥ 3 m
Luksacija ili subluksacija više zglobova ili u jednog zgloba više puta
Reumatizam mekih tkiva ≥ 3 lezije (epikondilitis, tendosinovitis, burzitis)
Marfanoidni habitus (visok, mršav, arahnodaktilija)
Nenormalna koža: strije, hiperekstenzibilnost, tanka koža, cijeljenje ožiljaka keloidima ili kožom poput cigaretnog papira
Očni znakovi: miopija, antimongoloidni položaj
Venski varikoziteti, hernije, prolaps maternice rektuma

tijelu, osim u hrskavici. Tip 2 je blaža varijanta tipa 1. Zajedno čine 80% oboljelih od EDS-a. Pacijenti imaju nježnu, hiperelastičnu kožu koja je sklona ozljedama i teško zarasta. Dio oboljelih ima prekomjerno pokretljive zglobove te su skloni iščašenjima. Također postoje posljedice slabije čvrstoće vezivnih tkiva-hijatalna hernija, analni prolaps u djetinjstvu, insuficijencija cerviksa, te komplikacija kirurških zahvata: postoperativne hernije.

Tip 3-hipermobilni tip nastaje zbog mutacija gena za tenascin X- glikoproteina izvanstaničnog matriksa. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Istraživanja pokazuju da je tenascin zaslužan za pravilno odlaganje kolagenih i elastinskih vlakana u izvanstanični matriks. Zanimljivo je da se gen za tenascin nalazi do gena koji kodira 21-steroid hidroksilazu, te da 10% oboljelih od KAH-a također ima i prekomjernu pokretljivost zglobova. Glavni simptom je prekomjerna pokretljivost zglobova, a koža može, ali i ne mora biti zahvaćena. Pacijenti se žale na kroničnu bol i učestala uganuća/iščašenja zglobova. 10 % oboljelih od EDS-a je klasificirano pod tip III bolesti. Dijagnoza se postavlja prema kliničkoj slici, elektronskoj mikroskopiji kožnog bioptata koji pokazuje znatnu redukciju vlakana kolagena VI i nepravilna, kratka elastinska vlakna, te na DNA analizi. Zbog povezanosti tenascina i kolagena VI u izvanstaničnom matriksu, simptomi EDS III dijelom se mogu preklapati s miopatijama uzrokovanim nedostatkom kolagena VI (hipotonija, zaostajanje u motoričkom razvoju i dr).

Prisutnost 2 velika ili 1 velikog i 1 malog kriterija upućuje nas na ovu dijagnozu. Terapija je ograničena na medicinsku gimnastiku, potpornu (ortoze za koljena, gležnjeve) i na izbjegavanje pretjeranih fizičkih aktivnosti koje mogu uzrokovati dislokacije zglobova.

Slika 3 Hiperelastičnost kože

Tip IV- vaskularni tip -smatra se najtežom varijantom EDS-a s velikim brojem iznenadnih smrti u trećem ili četvrtom desetljeću života zbog rupture velikih krvnih žila. Koža tih bolesnika je tanka, kroz nju prosijavaju proširene vene. Zglobovi mogu biti hipermobilni.

Tip VI- kifoskoliotski tip- obilježen je hipertonusom pri rođenju, hipermobilnim zglobovima, skoliozom. Koža i očne jabučice su fragilne, povećana je sklonost aneurizmama. Pacijenti mogu imati marfanoidni habitus.

Tip VII a i b- artrohalazični tip- ekstremna je hipermobilnost zglobova s učestalim iščašenjima. Česta je i displazija kukova pri rođenju. Koža je hiperelastična, fragilna. Muskulatura je hipotonična.

Tip VII c- dermatopraksični tip- Koža je hiperelastična, fragilna. Učestale su hernije i prijevremeno prsnuće plodovih ovoja.

Tablica 3 Dijagnostički kriteriji za EDS tipa 3

VELIKI KRITERIJI
Hipermobilnost zglobova (Beighton indeks ≥ 5)
Zahvaćenost kože(hiperelastičnost i/ili nježna koža)
MALI KRITERIJI
Česte dislokacije zglobova
Kronična bol u zglobu
Pozitivna obiteljska anamneza

Miopatije bethlem i ullrich

Miopatije Bethlem i Ullrich uzrokovane su poremećajima u sintezi kolagena tipa VI. Taj tip kolagena tvori potpurnu, mrežoliku strukturu u izvanstaničnom matriksu i dio je bazalne lamine. Najzastupljeniji je u intersticijskom tkivu, endomiziju i okruženju kapilara.

Miopatija Betlem se nasljeđuje autosomno-dominantnim putem. Postoji velika varijabilnost u kliničkoj slici i vremenu početka bolesti unutar jedne obitelji. Početak bolesti može biti već intrauterino kao manji broj pokreta fetusa, u novorođenačkoj dobi kao hipotonija i tortikolis; u ranom djetinjstvu kao zaostajanje u motornom razvoju, mišićna slabost i kontrakture; u odrasloj dobi proksimalna mišićna slabost, kontrakture Ahilove tetive i kontrakture u laktatnom zglobu i dugim fleksorima prstiju. Bolest obično polagano napreduje tako da u dobi od pedesetak godina tek pokoji pacijent mora koristiti pomagala za kretanje. Nema dokaza o zahvaćanju miokarda, a i respiratorna muskulatura je rijetko zahvaćena.

Miopatija Ullrich se nasljeđuje autosomno-recesivnim putem. Karakteriziraju je slabost i kontrakture proksimalnih zglobova, hipotonija i izrazita hipermobilitet distalnih zglobova. Bolest se najčešće očituje već pri rođenju kada je dijete hipotonično, prolazno kifotično, često iščašenih kukova i prominentnih kalkaneusa. Motorički razvoj je usporen. Neka djeca nikad ne prohodaju. Česta je folikularna hiperkeratoza i keloidi na ekstenzornim površinama velikih zglobova. Rane nepravilno zarastaju u obliku keloida ili kože tanke kao cigaretni papir. Slabost mišića trupa često uzrokuje skoliozu, u 2. ili 3. desetljeću života mnogi bolesnici budu ovisni o mehaničkoj potpori ventilacije zbog respiratorne insuficijencije.

Iako dvije različite bolesti, smatra se da postoji kontinuum s progresijom od miopatije Bethlem prema miopatiji Ullrich. Dijagnoza se postavlja prema kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima, EMNG-om, biopsijom mišića te analizom gena. Kreatin kinaza je normalna ili blago povišena, a EMNG pokazuje miopatske promjene. Biopsija mišića u miopatiji Bethlem je bez osobitosti, a u miopatiji Ullrich pokazuje deficit kolagena tipa 6 u endomiziju i bazalnoj lamini dok u perikapilarnom području nalazimo normalan kolagen. Postoje 3 gena odgovorna za sintezu kolagena tipa 6 (COLA1, COLA2, COLA3). Terapija je ograničena samo na fizikalnu i to kao rastezanje da se spriječi kontrakture, pomagala za kretanje, kirurške korekcije kontraktura, te mehaničku potporu ventilaciji pri respiratornoj insuficijenciji.

Literatura:

1. Manon C. Zweers, Alan J. Hakim, Rodney Grahame, Joost Schalkwijk. Joint hypermobility syndromes- The pathophysiologic role of Tenascin- x gene defects. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:2742-9.
2. Voermans NC, Bonnemann CG, Hamel BC, Jugbluth H, van Engelen BG. Joint hypermobility as a distinctive feature in the differential diagnosis of myopathies. *J Neurol*. 2009;256(1):13-27.
3. N.C. Voermans, C.G. Bonnemann, P.A. Huijting, B.C. Hamel, T.H. van Kuppevelt, A. de Haan, J. Schalkwijk, B.G. van Engelen, G.J. Jenniskens. Clinical and molecular overlap between myopathies and inherited connective tissue diseases. *Neuromuscular disorders*. 2008;18:843-856
4. L.Merlini, P. Bernardi. Therapy of collagen VI-related myopathies. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2008;5:613-8

Kontakt adrese: ljelinic@yahoo.com ibaric@kbc-zagreb.hr; darko.anticovic@zg.htnet.hr

“Smith-Lemli-Opitzov sindrom - dismorfija kao izraz nasljedne metaboličke bolesti”

Irena Barbarić i Igor Prpić

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

Smith – Lemli – Opitzov sindrom (SLOS) je nasljedni, autosomno-recesivni dismorfní sindrom uzrokovan manjkom enzima koji metabolizira 7-dehidrokolesterol u kolesterol. Zahvaćene osobe imaju niske vrijednosti kolesterola u plazmi, a povišene vrijednosti navedenog prekursora. Kliničkim statusom dominiraju gotovo tipične multiple kongenitalne malformacije koje uključuju dismorfiju lica, mikrocefaliju, sindaktiliju drugog i trećeg prsta na nozi i mentalnu retardaciju.

SLOS je opisan pred četrdeset, ali je metabolički poremećaj dokazan tek unatrag manje od dvadeset godina. Dokazan je i gen odgovoran za poremećaj mikrosomnog enzima 7-dehidrokolesterol-delta 7-reduktaze (DHCR7) pa se o SLOS može govoriti kao o klasičnoj prirođenoj pogrešci metabolizma.

Značaj ovog otkrića jest nestajanje granice između ranije opisivanih dismorfnih sindroma i prirođenih metaboličkih poremećaja. Poremećaj gena dovodi do poremećaja metaboličkog puta što uzrokuje fenotipsku promjenu ciljnog organa. Posljedice prirođenih metaboličkih poremećaja jesu klinički, tj. dismorfní znakovi.

Dismorfologija jest znanost koja proučava abnormalnosti ljudskog oblika i mehanizme koji ih uzrokuju. Procjenjuje se da 2.5% novorođenčadi (ili jedno od četrdeset) ima prepoznatljivu malformaciju/e već prilikom rođenja. Polovica te djece ima samo jednu malformaciju, a ostali i do nekoliko. Napretkom medicine, a posebno dječjeg intenzivnog liječenja, one postaju vodeći uzrok novorođenačke smrti u razvijenim zemljama.

Prirođeni poremećaji mogu biti pojedinačni ili višestruki. Pojedinačni se prema uzroku dijele na malformacije, displazije, deformacije i disrupcije. *Malformacija* znači primarni strukturni poremećaj nastao ograničenom greškom u morfogenezi koja dovodi do abnormalnog razvoja tkiva ili organa. *Displazija* znači poremećaj organizacije stanica u tkivo. *Deformacija* je promjena oblika ili građe uredno diferenciranog organa, a *disrupcija* naknadni strukturni poremećaj nastao u normalno formiranom organu.

Mutirani geni u malformacijskim sindromima djeluju kao promijenjene evolucijski definirane razvojne upute pa ih možemo smatrati prirođenim razvojnim greškama. Postoje specifični signalni putevi koji tijekom embriogeneze započinju kontroliranu proliferaciju tkivno specifičnih stanica čiji prekid može dovesti do raznih razvojnih poremećaja i malformacija. Aktivacija ovih puteva u odraslih može uzrokovati abnormalnu proliferaciju i maligne bolesti (bazaliom, meduloblastom, glioblastom, rabdomiosarkom). Vanjski signali u obliku liganda vezanjem za specifično receptorsko mjesto u stanici mogu promijeniti prepisivanje gena. Pojedina tkiva i organi (mozak, lice, udovi, probavni sustav) imaju svoja specifična, ali slična receptorska mjesta, aktivna u isto embrionalno doba. Ako su poremećaji uzrokovani promjenama gena koji koji zajednički funkcioniraju

niraju tijekom razvoja, kliničke se manifestacije mogu preklapati.

Pristup djetetu s dismorfničkim promjenama uključuje pažljivu anamnezu trudnoće, poroda, neonatalnog i razvojnog poroda, obiteljske podatke o srodnosti, pobačajima i mogućim sličnostima sa srodnicima te pažljiv klinički pregled koji uključuje procjenu promjena u rastu, veličini glave i ponašanju te cjeloviti tjelesni pregled uključujući kosu, zube i kožu. Prilikom uzimanja podataka o trudnoći, svakako ne smijemo propustiti teratogene čimbenike okoline. Dio dismorfničkih promjena je u novorođenačkoj dobi blag i tek u kasnijoj dobi dolazi do punog izražaja. Dismorfne promjene su međunarodno definirane i katalogizirane te ih treba takve i koristiti zbog mogućnosti propusta obzirom na njihov veliki broj. Možemo ih uvrstiti u „major” i „minor” promjene.

„Major” promjena su rjeđe, uzrokuju disfunkciju organa i zahtijevaju kiruršku korekciju. „Minor” promjene su češće i brojnije i ne zahtijevaju kirurški zahvat. Kliničke indikacije za analizu kariotipa uključuju nalaz jedne veće i dvije manje malformacije, nalaz dvije veće malformacije te zastoj u rastu ili razvoju u prisustvu dvije ili više većih i manjih malformacija.

Pravodobno postavljanje sumnje i/ili konačne dijagnoze omogućuje odgovarajuće liječenje, rehabilitaciju, predviđanje tijeka bolesti i pojavu mogućih komplikacija što poboljšava dužinu i kvalitetu života. Druga korist jest mogućnost procjene rizika za slijedeće trudnoće i davanje genetskog savjeta. Iako genetski poremećaj može zahvatiti samo jednog člana, posljedice od ove pojave ima čitava obitelj kao i slijedeći naraštaji.

Literatura:

1. Rezvani I. *An Approach to inborn errors of metabolism*. U: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of Pediatrics* 2007. Philadelphia: Saunders, 2007, str. 527-529
2. Charapani A, Green A. *Metabolic liver diseases in the infant and older child*. U: Kelly D, ur. *Diseases of the liver and biliary sistem in children* 2008. Oxford: Wiley-Blackwell; 2008, str. 211-242
3. Clarke JRT. *Storage sindrome and dysmorphism*. U: Clarke JRT, ur. *A clinical guide to inherited metabolic diseases* 2002. Cambridge: Cambridge University Press; 2002, str. 134-168
4. Wynshaw-Boris A, Biesecker LG. *Dysmorphology*. U: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of Pediatrics* 2007. Philadelphia: Saunders, 2007, str. 786-793

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/270400> - sy. Smith-Lemli-Opitz

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/600725> - sonic hedgehog, SHH

Adresa za dopisivanje:

Doc.dr.sc. Irena Barbarić, dr.med., KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju

Istarska 43, Rijeka. E-mail: irena.barbaric@gmail.com

Zahvaljujemo sponzorima:

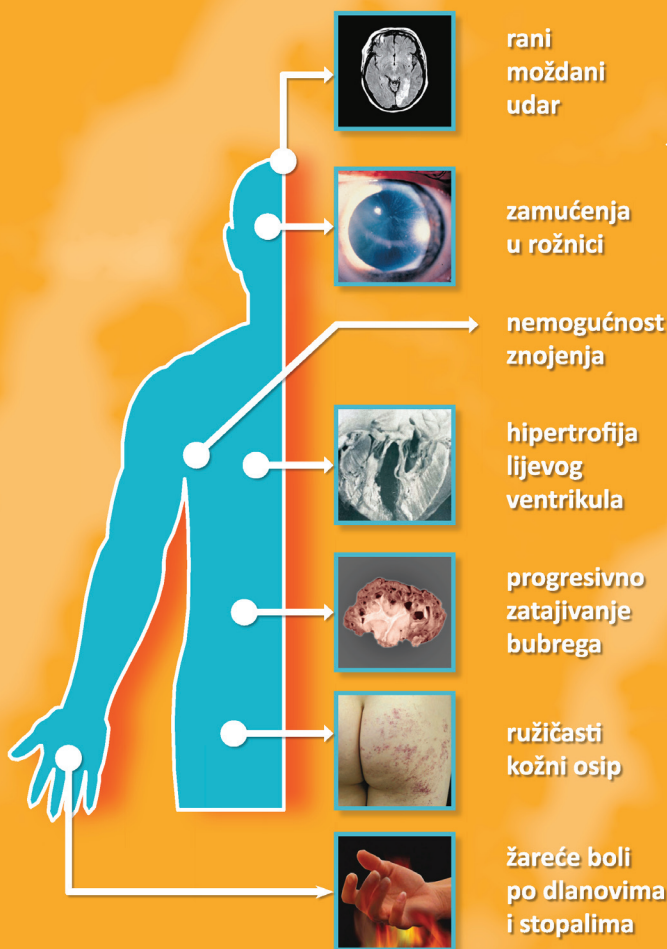
Genzyme Europe B.V.

G-M Pharma d.o.o.

Elektromedicina d.o.o.

Fabryjeva bolest?

Progresivna. Multisistemska. Po život opasna.



**PONOVO
NA LISTI SKUPIH
LIJEKOVA
HZZO-a**

Pravovremeno prepoznavanje i rano liječenje su ključni


Fabrazyme®
agalsidase beta



genzyme

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA / NAZIV LIJEKA Fabrazyme 35 mg, prašak za koncentrat za otopinu za infuziju / **KVANTITATIVNI I KVALITATIVNI SASTAV** Jedna bočica Fabrazyme sadržava nominalnu vrijednost od 35 mg agalsidaze beta. Nakon rekonstitucije sa 7,2 ml vode za injekcije, jedna bočica Fabrazyme sadržava 5 mg/ml (35 mg/7 ml) agalsidaze beta. Rekonstituirana otopina mora se dalje razrijediti. / **TERAPIJSKE INDIKACIJE** Fabrazyme je indiciran za dugoročnu enzimsku nadomjesnu terapiju kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom Fabryjeve bolesti (deficijencija α -galaktosidaze A). / **DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE** Terapiju Fabrazymeom treba nadzirati liječnik upućen u terapiju bolesnika s Fabryjevom bolešću ili drugim naslijeđenim metaboličkim bolestima. Preporučena doza Fabrazyme je 1 mg na 1 kg tjelesne težine i daje se jednom u 2 tjedna u obliku intravenske otopine. / **Dijela ispitivanja** nisu provedena u populaciji djece od 0-7 godina i za sada se ne može preporučiti neki režim doziranja bolesnicima u toj skupini, jer nisu utvrđeni učinkovitost i sigurnost lijeka. Za djecu u dobi od 8 do 16 godina nije potrebno prilagođavati dozu. / **KONTRAINDIKACIJE** Za život opasna preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na aktivnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari. / **UPOZORENJE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA** Proučite zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. / **POSEBNA UPOZORENJA I POSEBNE MJERE OPREZA PRI UPORABI** Agalsidaza beta (r-hoGAL) rekombinantni je protein, pa se razvoj protutijela IgG očekuje u bolesnika koji imaju malu enzimsku aktivnost ili ona uopće nije prisutna. Većina bolesnika razvija protutijela IgG na r-hoGAL najčešće u roku od 3 mjeseca nakon infuzije Fabrazyme. Kod većine su se seropozitivnih bolesnika u kliničkim pokusima tijekom vremena pokazale padajuće vrijednosti titra (temeljem $\geq$ četverostrukog smanjenja titra od vršnog do zadnjeg mjerenja) (40% bolesnika), bile su na tolerancijnoj razini (tijekom 2 uzastopna radioimunoprecipitacijska testa nisu pronađena protutijela) (14% bolesnika) ili su bile umerenije (35% bolesnika). / **NUSPOJAVE** Reakcije povezane s infuzijom najčešće su bile groznica i zimica. Ostali simptomi bili su blage ili umerene dispneje, stezanje u grlu, nelagoda u prsima, užarenost lica, pruritus, urtikarija, edem lica, angioneurotski edem, rinitis, bronhospazam, tahipneja, piskanje, hipertenzija, hipotenzija, tahikardija, palpitacije, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, bol povezana s infuzijom (leđnjakobol) u leđovima, mišalija te glavobolja. / **NAČIN IZDAVANJA** Na recept, samo u specijaliziranim zdravstvenim ustanovama. / **NAZIV I ADRESA PODNOSITELJA ZAJEVIKA** Medical Intervet d.o.o., Dr. Franje Tuđmana 3, 10431 Sveta Nedelja, Hrvatska / **KLASA RJEŠENJA O ODOBRENIJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET** Klasa: UP/15-530-09/05-01/856,857,858 / **DATUM REVIZIJE SAŽETAKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA** Studeni, 2008.

Originalni promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom odobrenom sažetku svojstava lijeka te cjelokupnom odobrenju uputi sukladno Članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima („Narodne novine“ broj 118/2009). Samo za zdravstvene radnike.

Za dodatne informacije o dijagnostici i liječenju Fabryjeve bolesti, molimo, obratite se na:
Genzyme Adriatic d.o.o., Hektorovičeva 2/VI, Zagreb. Tel. 01-6386-250, Fax. 01-6386-254 - www.genzyme.com

Koju biste dijagnozu Vi postavili?



Jeste li pomislili na Mukopolisaharidozu tipa I?

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

NAZIV LIJEKA Aldurazyme® 100 U/ml koncentrat otopine za infuziju. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV** 1 ml sadrži 100 U (cca. 0,58 mg) laronidaze. 1 bočica od 5 ml sadrži 500 U laronidaze. *Jedinica djelovanja (U) se definira kao hidroliza jednog mikromola supstrata (4-MUI) po minuti. Laronidaza je rekombinantni oblik humane α -L-iduronidaze i dobiva se rekombinantnom DNK tehnologijom iz stanične kulture stanica kineskog hrčka (CHO). Za pomoćne tvari vidi točku 6.1. **Terapijske Indikacije** Aldurazyme se upotrebljava za dugoročno nadoknađivanje enzima kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom mukopolisaharidoze I (MPS I; nedostatak α -L-iduronidaze), za liječenje ne-neuroloških manifestacija bolesti (vidi točku 5.1). **Doziranje i način davanja** Terapiju Aldurazymom treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s MPS I ili drugim nasljednim metaboličkim bolestima. Terapija Aldurazymom se mora odvijati u primjerenim kliničkim uvjetima, gdje je odmah dostupna oprema za reanimaciju u hitnim slučajevima. Preporučeni režim doziranja Aldurazyma je 100 U/kg tjelesne mase, jednom tjedno intravenoznom infuzijom. Početna se brzina istjecanja infuzije od 2 U/kg/h može postupno povećavati svakih petnaest minuta, ako bolesnik to podnosi, na najviše 43 U/kg/h. Ukupna količina danog lijeka treba isteci za otprilike 3-4 sata. **Neskladljivost i učinkovitost** Aldurazyma u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljeni i ne može se preporučiti nikakav režim doziranja za te bolesnike. **Neskladljivost i učinkovitost** Aldurazyma kod bolesnika s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom nisu utvrđeni i ne može se preporučiti nikakav režim doziranja za te bolesnike. **Kontraindikacije** teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija) na aktivni sastojak, ili bilo koju pomoćnu tvar. **Upozorenje zdravstvenim radnicima** Proučite pažljivo odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. **Posebna upozorenja i mjere opreza** Bolesnici koji se liječe Aldurazymom mogu razviti reakcije na primjenu infuzije, koje se definiraju kao štetni događaji koji se javljaju za vrijeme ili na kraju dana dobivanja infuzije. Neke od tih reakcija mogu biti teške. Bolesnike koji se liječe Aldurazymom se mora pažljivo pratiti i svaki slučaj reakcije na primjenu infuzije, zakašnjenje reakcije ili imunološke reakcije, se mora zabilježiti. Status antitijela se mora redovito pratiti i bilježiti. Kod bolesnika s prijašnjim poremećajem gornjih dišnih putova su se javljale teške reakcije na primjenu infuzije, te se stoga ti bolesnici moraju nastaviti pažljivo pratiti, a smiju primati Aldurazyme samo u odgovarajućim kliničkim uvjetima, gdje je u hitnim slučajevima odmah dostupna oprema za reanimaciju. **Način i mjesto izdavanja** Na recept, u ljekarni. **NAZIV I ADRESA PODNOSITELJA ZAHTEVA** Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3, 10431 Sveta Nedelja, Hrvatska **BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET** UP/I-530-09/06-01/168, UP/I-530-09/06-01/169, UP/I-530-09/06-01/170, 26. listopada 2006. **DATUM REVIZIJE TEKSTA** Srpanj 2007.

Za više informacija molimo pročitati zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka Aldurazyme® i Uputu o lijeku Aldurazyme®

- Progresivna, po život opasna
- Nedovoljno prepoznata
- Može se liječiti



ALDURAZYME®
(LARONIDASE)

genzyme

Genzyme Adriatic d.o.o.

Hektorovičeva 2/VI, Grand Center, 10000 Zagreb, Hrvatska

Rano
prepoznavanje
– ključ ka
uspješnom
liječenju

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

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

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

Reference: 1. De Boissieu D et al. J Pediatr 1997; 131:744-747. 2. Vandenhoof JA et al. J Pediatr 1997; 131:741-744. 3. Isolauri E et al. Elimination diets in cows milk allergy risk for impaired growth in young children. J Pediatr 1998; 132: 1004-9. 4. Isolauri E et al. Efficacy and safety of hydrolysed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. J Pediatr 1995; 127:550-557. 5. Agostoni C et al. Growth Pattern of Breastfed and Nonbreastfed Infants With Atopic Dermatitis in the First Year of Life. Pediatrics 2000; 106:873. 6. Niggemann B et al. Prospective, controlled, multicenter study on the effect of an amino-acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerances and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 78-82.

www.neocate.com
www.actagainstallergy.com



Sadrži LCP (DHA i ARA)

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition



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

www.g-m-pharma.hr

Neocate

razlika je vidljiva za 3 do 14 dana

Visokoenergetska dojenačka formula



ŠTO JE INFATRINI?

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

Kvalitativnim sastavom i okusom sličan majčinom mlijeku

INDIKACIJE ZA INFATRINI

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

100 kcal / 100ml

2,6 g proteina / 100 ml

50 % više željeza u usporedbi sa standardnim dojenačkim formulama

Izoosmolalna formula-345 mOsm/kg H₂O

Već pripremljena formula



100 ml



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

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

ELEKTROMEDICINA

M E D I C I N S K A O P R E M A



Elektromedicina d.o.o.
Zagreb, Ksaver 197,
tel/fax: 01/ 46 77 432,
e-mail: elektromedicina@zg.t-com.hr
www.elektromedicina.hr



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb

Nasljedne metaboličke bolesti 2010.

Glavna tema:

Česti pedijatrijski problemi-metabolički pristup

Izdavač

MEDICINSKA NAKLADA, 10000 Zagreb, Cankarova 13

Za izdavača

Anđa Raić, prof.

Urednik

Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med.

Oblikovanje naslovnice

Andrea Knapić

Oblikovanje priručnika, slog i prijelom

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

Naklada 130 primjeraka

Tisak

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb, studeni 2010.
