



# Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga

## Rational indications of metabolic investigations

Ivo Barić<sup>1,2</sup> , Danijela Petković Ramadža<sup>1,2</sup>, Tamara Žigman<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

### Ključne riječi

NASLIJEDNE METABOLIČKE BOLESTI; PRETRAGE;  
INDIKACIJE; DIJAGNOZA

### Keywords

INHERITED METABOLIC DISEASES; TESTS;  
INDICATIONS; DIAGNOSIS

**SAŽETAK.** Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga ključna je sastavnica uspješne dijagnostike nasljednih metaboličkih bolesti. Ono uključuje dobar odabir pretraga, njihov optimalan redoslijed i pravo vrijeme početka. Za ostvarenje toga nužno je imati specifična znanja što se od koje pretrage i u kojem trenutku može očekivati, koliko se rezultati čekaju, koje su pretrage, gdje i pod kojima uvjetima dostupne. Zato je vrlo korisno da su u indiciranje metaboličkih pretraga u djece uključeni pedijatri subspecijalisti za bolesti metabolizma. Za optimalnu dijagnostiku važna je i bliska suradnja osoblja u laboratoriju i kliničara. U ovom tekstu pojašnjava se s gledišta kliničara indikacije i dosege ponajprije za biokemijske pretrage koje su dostupne u Hrvatskoj. Zasebno su opisane indikacije za orijentacijske metaboličke i rutinske biokemijske pretrage tj. one koje se rade u svim bolničkim laboratorijima, pri čemu se izdvaja u praksi zanemarena mogućnost tih pretraga u otkrivanju nasljednih metaboličkih bolesti, a zasebno za specifične metaboličke pretrage tj. one koje se rade u jedinom metaboličkom laboratoriju u Hrvatskoj.

**SUMMARY.** Rational selection, schedule and time of onset of metabolic biochemical tests are key elements of successful diagnostics of inherited metabolic diseases. To achieve that, specific knowledge is necessary on what can be expected from each test and when, what is the turn around time, which tests, where and under which conditions are available. In this context, when metabolic test are indicated, it is very useful to consult metabolic pediatricians. For optimal diagnostics, close collaboration between clinicians and biochemists are important, as well. In this text, indications and reaches primarily of the tests available in Croatia are clarified from the clinician's viewpoint. Separately are described indications for orientation metabolic and routine biochemical tests (available in all hospitals), highlighting additionally in practice neglected diagnostic values of those tests in recognizing of inherited metabolic diseases, and separately specific metabolic tests which are performed in the only metabolic laboratory in Croatia.

Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga jedna je od ključnih sastavnica uspješne dijagnostike nasljednih metaboličkih bolesti. Pojam „racionalno“ u ovom kontekstu uključuje dobar odabir pretraga, njihov optimalan redoslijed i pravo vrijeme za njihovo otpočinjanje. Da bi se to realiziralo nužno je imati specifična znanja što se od koje pretrage i u kojem trenutku može očekivati, koliko se rezultati čekaju, koje su pretrage, gdje i pod kojima uvjetima dostupne. Zato je vrlo korisno da su u indiciranje metaboličkih pretraga u djece uključeni pedijatri koji se bave metaboličkim bolestima odnosno korisno je pri sumnji na bolesti iz ove skupine konzultirati specijaliste Referentnog centra i druge pedijatre subspecijaliste za bolesti metabolizma. Medicinski biokemičari tu u određenim segmentima mogu pomoći, pa kadikad dati i ključne informacije, ali ne mogu kompetentno procjenjivati kliničku sliku na temelju koje se odabiru pretrage. Zato je za optimalnu dijagnostiku nužna bliska suradnja osoblja u laboratoriju i kliničara. Cilj je ovog teksta pojasniti s gledišta kliničara indikacije i dosege ponajprije za pretrage koje su dostupne u nas. Iako pretraga kojima se otkrivaju metaboličke bolesti u širem

smislu pripadaju i genske analize, citološke i histološke analize pa i slikovne pretrage, ovdje će biti riječi uglavnom o biokemijskim pretragama. Zasebno ćemo se osvrnuti na orijentacijske i rutinske biokemijske pretrage tj. one koje se rade u svim bolničkim laboratorijima, pa i domovima zdravlja, i zasebno na specifične metaboličke pretrage tj. one koje se rade u metaboličkim laboratorijima. Osim indikacija navedenih u nastavku na odluku o opravdanosti pretraga kojima se otkrivaju nasljedne metaboličke bolesti mogu u različitoj mjeri utjecati brojni čimbenici, primjerice konsanguinitet roditelja ili postojanje sličnih bolesti u obitelji.<sup>1–6</sup>

### Orijentacijske metaboličke pretrage

**Orijentacijske pretrage u hitnim stanjima.** Njih treba raditi kao hitne pretrage u pacijenata koji su u

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-5119-9174>,  
Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,  
e-pošta: [ibaric@kbc-zagreb.hr](mailto:ibaric@kbc-zagreb.hr)

metaboličkim krizama ili se na njih sumnja ili one prijetu. U te pretrage ubrajamo orijentacijske metaboličke pretrage – acidobaznu ravnotežu, glukozu u krvi, amonijak, laktat, ketonska tijela, ali i različite druge rutinske pretrage (krvna slika, CRP, urin, elektroliti, aminotransferaze, kreatin kinaza, urea, kreatinin, koagulogram) koje rade hitni laboratoriji. Orijetacijske metaboličke pretrage bolnički laboratorij treba raditi u svako doba dana i noći, a rezultate treba isporučiti unutar sat do dva. Ove pretrage *kao skupinu* treba indicirati u svih ugroženih pacijenata koji iz nejasnih razloga pokazuju znakove i simptome koji se mogu pripisati metaboličkim bolestima. To su sljedeći nejasni znakovi i simptomi: poremećaj svijesti, nejasni neurološki i/ili psihijatrijski simptomi i znakovi, opća slabost, znakovi disfunkcije jetre, mišićna slabost, rabdomioliza, srčano zatajenje, simptomi i znakovi hipoglikemije, promjene u načinu disanja (duboko, iregularno, ubrzano,..). Važno je da, ako je moguće, te pretrage budu učinjene iz jednog uzorkovanja, jer često o njihovim međuosobnim odnosima ovisi tumačenje rezultata, i da se uzorci uzmu u vrijeme krize jer u naknadno uzetim uzorcima često nema specifičnih abnormalnosti koje otkrivaju uzrok bolesti. Tipičan primjer je nestajanje iz uzoraka plazme i urina metabolita tipičnih za poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina nakon primjene infuzije glukoze. Neovisno o trenutnoj dostupnosti drugih pretraga važno je naglasiti da u hipoglikemiji uvijek treba provjeriti koliki su ketoni, u urinu ili krvi. Uz navedene osnovne metaboličke pretrage i ostale osnovne laboratorijske pretrage moguće je u većini slučajeva s priličnom pouzdanošću procjenjivati koja je bolest ili skupina nasljednih metaboličkih bolesti uzrok metaboličke krize.<sup>7</sup> U takvim slučajevima hitno, s očekivanim rokom dobivanja nalaza unutar 24 sata, treba raditi sljedeće specifične metaboličke pretrage koje omogućavaju daljnje razjašnjavanje etiologije. To su mjerenje aminokiselina u plazmi i analize organskih kiselina u urinu i profila acilkarnitina u plazmi. Često je u nas zbog brže izvodljivosti, jer se svakodnevno radi u okviru novorođenačkog probira, korisno profil acilkarnitina analizirati u suhoj kapi krvi. U takvome uzorku mogu se, ali sa značajno smanjenom informativnošću, analizirati i neke aminokiseline. U pacijenata rođenih u Hrvatskoj nakon 1.10.2017., kada je započeo prošireni novorođenački probir, treba u situacijama kad se sumnja na metaboličku bolest, a posebno ako su pacijenti životno ugroženi, hitno zatražiti informaciju o cjelokupnom rezultatu proširenog novorođenačkog probira jer on može uputiti na bolest prepoznatljivu tom metodom, koja nije među propisanim ciljevima novorođenačkog probira.

**Amonijak** svakako treba izmjeriti bez odgađanja u svakog pacijenta s nejasnim neurološkim ili psihijatrijskim simptomima ili poremećajem funkcije jetre ili

nepodnošenjem hrane (nenapredovanje na tjelesnoj masi, mučnina, povraćanje) ili hipoglikemijom. Diferencijalna dijagnoza hiperamonijemije je široka, a opširnije je o hiperamonijemiji napisano u članku Maje Đorđević u ovom broju časopisa.

**Laktat** u kontekstu sumnje na nasljedne metaboličke bolesti treba mjeriti u krvi bolesnika s nejasnom hipoglikemijom, metaboličkom acidozom, neurološkim simptomima, hepatomegalijom i/ili mišićnom slabošću jer se povišena koncentracija laktata nalazi pri poremećajima glukoneogeneze, nekih glikogenoza, nekih poremećaja  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina, poremećaja metabolizma biotina, organskih acidurija, poremećajima mitohondrijskog stvaranja energije i kasnijim fazama drugih poremećaja metaboličkih putova koji su locirani u mitohondriju, iako im svrha nije stvaranje energije. Pri procjeni koncentracije laktata nužno je znati je li uzorak pravilno uzet i postoji li neki drugi uzrok povišenoj koncentraciji laktata (cirkulacijska slabost, hipoksemija). Tijekom metaboličke dekompenzacije može doći do cirkulacijskog urušaja uz porast laktata koji može dosegnuti visoke koncentracije. Tada je teško procijeniti radi li se o laktacidozi zbog posljedica metaboličke dekompenzacije ili cirkulacijske slabosti. Uzorak za mjerenje koncentracije laktata bi trebalo uzeti bez venske staze, u bolesnika koji je prije toga mirovao bar pola sata, u epruvetu s ledenom perklornom kiselinom.

Mjerenje **ketona** (3-OH-butirata u krvi, acetoaceta-ta u urinu) indicirano je pri sumnji na poremećaje ketogeneze, obično povezane s hipoketotičnom hipoglikemijom, kad su ketoni niži nego što bi trebali biti i pri sumnji na poremećaje utilizacije, prijenosa ili razgradnje ketonskih tijela (ketolize), kad su oni viši nego što bi trebali biti. Mjerenje ima smisla u trenucima kad se navedeni poremećaji mogu otkriti (hipoglikemija, kontrolirano gladovanje odmjerenom prema bolesti na koju se sumnja, acidoza, ponekad i u sitom stanju pri težim poremećajima ketolize), a izvan tih vremena je uglavnom dijagnostički nesvrhovito.

**Glukozu** u krvi treba mjeriti kad god postoje simptomi i znakovi hipoglikemije, opisani u studentskim udžbenicima pa se ovdje neće ponavljati. Budući da je hipoglikemija često prolazna pojava, trenutke za njezina mjerenja treba odabrati prema očekivanim trenucima pojavljivanja. Oni su nakon gladovanja ili u blažoj varijanti prije obroka kad se sumnja na poremećaje u održavanju euglikemije, npr. glikogenoze tipa 0, 1, 3, 6, 9, na poremećaje glukoneogeneze ili ketogeneze (poremećaji beta-oksidacije, karnitinskog ciklusa ili zadnja dva koraka u sintezi ketona), a oko 30–60 minuta nakon obroka kad se sumnja da neki sastojak hrane ruši glukozu, primjerice fruktoza-1-fosfat u nasljednoj intoleranciji fruktoze ili leucin u sindromu hiperamonijemija-hiperinzulinizam. Zadnjih godina od velike su pomoći sve napredniji uređaji za tzv. kon-

tinuirano potkožno mjerenje glukoze pa ih treba koristiti ne samo za nadzor liječenja u već poznatih bolesnika s bolestima udruženima s hipoglikemijom već u svih pacijenata u kojih postoji sumnja na hipoglikemiju koja se ne može lako uhvatiti ciljanim uzorkovanjem.

Stanje **acidobazne ravnoteže** vrijedi provjeriti u svakog bolesnika s cirkulacijskom slabošću, posebno dehidriranog, u svakog ugroženog pacijenta, u svakog s nejasnom neurološkom slikom, općom slabosti, nejasnom bolesti jetre, Fanconijevim sindromom, znakovima bubrežnog zatajenja, mirisom na aceton, hiperamonijemijom, hipoglikemijom, hiperketonemijom, hiperlaktatemijom, a osobito ako je poremećeno disanje (bez obzira na koji način).

### Zanemarene dimenzije uobičajenih biokemijskih pretraga

U praksi se većina pretraga indicira radi otkrivanja bolesti s kojima se patološki rezultati najčešće povezuju. No, više je takvih pretraga za koje se često zanemaruje da one mogu otkriti i neke nasljedne metaboličke bolesti i kad se na njih sumnja treba ih indicirati. Zato se i te pretrage u određenim kliničkim okolnostima mogu uvrstiti u „metaboličke pretrage“. Među njima su:

Osim što je značajno viša u ranijoj dojenačkoj dobi nego kasnije i što upućuje na tumore jetre povišena koncentracija **alfa-fetoproteina** bude povišena u tirozinemiji tipa 1 i nekim mitohondrijskim poremećajima stvaranje energije.

Aktivnost **alkalne fosfataze**, osim što bude povišena kod stanja s pojačanom izgradnjom kosti, kod kolestaze i benigne prolazne hipofosfatazemije, može biti pojačana i kod poremećaja biosinteze glikozilfosfatidilinozotolnog sidra, podskupine prirođenih poremećaja glikozilacije s više od 20 bolesti pa ju je indicirano izmjeriti i u pacijenata s nejasnom epilepsijom, mentalnom retardacijom, drugim neurološkim simptomima i kongenitalnim anomalijama. Česte su i poteškoće hranjenja, a opažaju se i bolesti srčanog mišića i ritma.<sup>8</sup> Snižena je kod hipofosfatazije, a najčešće i kod akrodermatitisa enteropatika.

**Kolesterol** se obično mjeri zbog bojazni od hiperkolesterolemije. No, njegova snižena koncentracija može uputiti na postojanje nekog od 15-ak prirođenih poremećaja sinteze kolesterola, koji se zato jer je kolesterol i morfogen važan u embrionalnom razvoju, očituju prirođenim anomalijama, najčešće skeleta, ali i srca, genitala, abnormalnostima kože i kose. Može biti snižen i u peroksisomskim bolestima.

Dok se povišene vrijednosti **kreatinina** nalaze u bubrežnoj insuficijenciji, snižene koncentracije se, osim kod smanjenja mišićne mase, mogu naći kod prirodnih poremećaja sinteze kreatina pa kreatinin treba

mjeriti u djece koja imaju kliničku sliku koja asocira na te bolesti (epilepsija, psihomotoričko zaostajanje, elementi autizma).

Povišena koncentracija **triglicerida** je potencijalno koristan pokazatelj da nedostaje glukoze ili da se onda nedovoljno utilizira. Zato ih je osim pri sumnji na dislipoproteinemije korisno izmjeriti pri sumnji na stanja povezana s hipoglikemijom, osobito glikogenoze.

Primarne hiperuricemije ne bi trebale biti jedini razlog za mjerenje **urata**. Korisno ih je mjeriti i u pacijenata kod kojih se sumnja na glikogenoze, druge bolesti s hiperlaktatemijom, intoleranciju fruktoze, poremećaje metabolizma purina, koji se klinički očituju različitim kombinacijama neuroloških, hematoloških i nefroloških simptoma i znakova (epilepsija, različiti neurološki simptomi, imunodeficijencija, anemija, urinarni kamenci). Snižena pak koncentracija urata nalazi se kod manjka molibdenskog kofaktora koji uzrokuje epilepsiju, najčešće u prvim danima i tjednima života pa i zbog treba u djece s epilepsijom izmjeriti urate.

Na **ureu** se najčešće gleda kao pokazatelj bubrežne insuficijencije i hidracije. No, ako je ona niža nego što odgovara stupnju hidracije treba u obzir uzeti i poremećaje ciklusa ureje.

**Citološki pregled razmaza periferne krvi** potencijalni je izvor brojnih putokaza prema dijagnozi većeg broja metaboličkih bolesti pa ga treba učiniti kad se sumnja na teaurizmoze, pacijenata sa zatajenjem jetre, ataksijom i drugim neurološkim simptomima.<sup>9</sup>

### Specifične metaboličke pretrage

Glavne indikacije za **mjerenje aminokiselina** pokazuje **tablica 1**. Najčešće se mjere u plazmi, ali ovisno o kliničkoj slici i urinu i cerebrospinalnom likvoru. Analiza tankoslojnom kromatografijom, tzv. kvalitativna analiza nije dovoljno dobra. Osim u dijagnostičke svrhe mjerenje aminokiselina je nužno i za redovito praćenje bolesnika s brojnim nasljednim metaboličkim bolestima, osobito onima koje se liječe niskoproteinskom dijetom.

**Analiza organskih kiselina** je pretraga na čije rezultate mogu utjecati poremećaji brojnih metaboličkih putova- razgradnje aminokiselina uključujući ciklus ureje, beta-oksidacije masnih kiselina, neurotransmitora, mitohondrijskog stvaranja energije, sinteze kolesterola, purina i pirimidina i drugih. Indikacije za analizu pokazuje **tablica 2**. Osim u dijagnostičke svrhe analiza je nužna i za redovito praćenje bolesnika s nekolicinom nasljednih metaboličkih bolesti.

**Profil acilkarnitina**, što znači koncentracije slobodnog karnitina i spojeva karnitina s mnogim organskim i masnim kiselinama, može upućivati na brojne poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina, karnitinskog

TABLICA 1. INDIKACIJE ZA ANALIZU AMINOKISELINA, POD PRETPSTAVKOM DA SU NAVEDENI SIMPTOMI, ZNAKOVI I LABORATORIJSKI NALAZI UZROČNO NERAZJAŠNJENI.

TABLE 1. INDICATIONS FOR AMINO ACIDS ANALYSIS, ASSUMING THAT LISTED SIGNS, SYMPTOMS AND LABORATORY FINDINGS ARE ETIOLOGICALLY UNCLEAR

Osobitosti anamneze/ History features	Simptomi i znakovi/ Symptoms and signs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Izbjegnuta) nagla smrt u braće i sestara / (Near-miss) sudden infant death syndrome</li> <li>• Neurološko pogoršanje nakon uredne trudnoće i porođaja kratko vrijeme nakon početka hranjenja / Neurological deterioration following uneventful pregnancy and delivery shortly after start of feeding</li> <li>• Krize vezane za razdoblja gladovanja, stresa ili banalnih infekcija / Crises associated with fasting, stress or banal infections</li> <li>• Progresivan tijek neurološke, mišićne ili jetrene bolesti / Progressive course of neurological, muscle or liver disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Većina neuroloških simptoma, a posebno / Most neurological symptoms and especially <ul style="list-style-type: none"> <li>– poremećaji svijesti različite dubine / consciousness disorders of variable degree</li> <li>– mentalna retardacija / mental retardation</li> <li>– recidivne konvulzije (posebno mioklonog tipa) / recurrent convulsions (especially of myoclonic type)</li> <li>– ekstrapiramidni simptomi / extrapyramidal symptoms</li> <li>– hipotonija / hypotonia</li> <li>– slika moždanog udara / stroke-like event</li> <li>– poremećaj u razvoju govora / speech development disorder</li> <li>– mikrocefalija / microcephaly</li> </ul> </li> <li>• Sindrom sličan Reyeovom / Reye-like syndrome</li> <li>• Psihijatrijski simptomi i znakovi / Psychiatric symptoms and signs</li> <li>• Dispneja ili apneja / Dyspnea or apnea</li> <li>• Miopatija / Myopathy</li> <li>• Kardiomiopatija / Cardiomyopathy</li> <li>• Recidivno povraćanje, tvrdokorni proljev / Recurrent vomiting, persistent diarrhea</li> <li>• Nenapredovanje na tjelesnoj masi / Failure to thrive</li> <li>• Znakovi jetrene bolesti / Signs of liver disease</li> <li>• Termolabilnost / Termolability</li> <li>• Marfanoidni habitus, osteoporoza / Marfanoid habitus, osteoporosis</li> <li>• Poliurija, urolitijaza, nefrokalcinoza / Polyuria, urolithiasis, nephrocalcinosis</li> <li>• Neobičan miris / Strange odour</li> <li>• Rahitis, artritis / Rickets, arthritis</li> <li>• Sklonost infekcijama / Tendency to infections</li> <li>• Hiperkeratoza, hiper- ili hipopigmentacija, kožni ulkusi, fotosenzitivnost / Hyperkeratosis, hyper- or hypopigmentation, skin ulcers, photosensitivity</li> <li>• Luksacija leće, visoka miopija, keratopatija, gubitak vida / Lens luxation, high myopia, keratopathy, vision loss</li> <li>• Rane tromboze / Early thrombosis</li> <li>• Kronični respiratorni simptomi (kad je u podlozi alveolarna proteinoza) / Chronic respiratory symptoms (when caused by alveolar proteinosis)</li> <li>• Tamna urin / Dark urine</li> </ul>
<b>Osobitosti laboratorijskih nalaza / Characteristics of laboratory findings</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglikemija / Hypoglycemia</li> <li>• Metabolička acidoza / Metabolic acidosis</li> <li>• Makrocitna anemija / Macrocytic anemia</li> <li>• Ketoza, posebno ketonurija u novorođenčeta / Ketosis, especially ketonuria in newborn</li> <li>• Hiperamonijemija / Hyperammonemia</li> <li>• Laktacidemija / Lactacidemia</li> <li>• Hipofosfatemija / Hypophosphatemia</li> <li>• Povišena aktivnost aminotransferaza / Increased activity of aminotransferases</li> <li>• Poremećaji koagulacije / Coagulation disorders</li> <li>• Povišena aktivnost kreatin kinaze / Increased activity of creatin kinase</li> <li>• Kristali u sedimentu urina / Crystals in urinary sediment</li> </ul>	

ciklusa, razgradnje organskih kiselina i nekolicinu drugih poremećaja. Dok pri sumnji na organske acidoze u pacijenta koji stvara urin ne može zamijeniti standardnu analizu organskih kiselina u urinu, u otkrivanju ostalih navedenih poremećaja ima jednu od ključnih uloga. Može ga se analizirati iz suhe kapi krvi, što se koristi u novorođenačkom probiru, i iz plazme. Analiza je indicirana osobito u pacijenata s nejasnim metaboličkim krizama, mišićnom slabošću, kardiomiopatijama, hipoglikemijom, naročito hipoketotičnom, hiperamonijemijom i/ili poremećajem funkcije jetre.

**Ukupni homocistein** treba izmjeriti u svih bolesnika s nejasnim makrocitnom anemijom, marfanoidnim habitusom, ranim trombozama, luksacijom leće, visokom miopijom, gubitkom vida, sumnjom na manjak vitamina B<sub>12</sub> ili folne kiseline, hemolitičko-uremičnim sindromom, neurološkim ili psihijatrijskim simptomima.

**Galaktozu** u krvi i urinu valja izmjeriti u sve djece s nejasnom disfunkcijom jetre, posebno ako je riječ o dojenčadi, kao i u djece s mrenom.

Analizu **sijalotransferina** je indicirano učiniti u svih pedijatrijskih bolesnika s nejasnim neurološkim simptomima i nejasnom fibrozom jetre. Mogu imati i druge znakove bolesti, ali su oni gotovo bez izuzetka praćeni i neurološkom kliničkom slikom. U prva približno tri mjeseca života pretraga može biti nepouzdana zbog odražavanja majčinog sijalotransferinskog statusa u plazmi djeteta.

**Mukopolisaharidi (glikozaminoglikani)** se načelno analiziraju u 24-satnom urinu. Mjeri se ukupna količina i razdvajaju kromatografski. Pretraga je indicirana ponajprije pri sumnji na mukopolisaharidoze, tj. u pacijenata koji u različitim kombinacijama imaju više ili manje progresivne deformitete kostura, grublje crte lica, niski rast, mentalnu zaostalost, epilepsiju, hepa-

TABLICA 2. INDIKACIJE ZA ANALIZU ORGANSKIH KISELINA, POD PRETPOSTAVKOM DA SU NAVEDENI SIMPTOMI, ZNAKOVI I LABORATORIJSKI NALAZI UZROČNO NERAZJAŠNJENI

TABLE 2. INDICATIONS FOR ORGANIC ACIDS ANALYSIS, ASSUMING THAT LISTED SIGNS, SYMPTOMS AND LABORATORY FINDINGS ARE ETIOLOGICALLY UNCLEAR

Osobitosti anamneze/ History features	Simptomi i znakovi/ Symptoms and signs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vegetarijanska prehrana majke u trudnoći i za vrijeme dojenja / Mother's vegetarian diet during pregnancy or breast feeding</li> <li>• Majčina bolest jetre (steatoza) u trudnoći / Mother's liver disease (steatosis) in pregnancy</li> <li>• Neurološko pogoršanje nakon uredne trudnoće i porođaja kratko vrijeme nakon početka hranjenja / Neurological deterioration following uneventful pregnancy and delivery shortly after start of feeding</li> <li>• Krize vezane za razdoblja gladovanja, stresa ili banalnih infekcija / Crises associated with fasting, stress or banal infections</li> <li>• Progresivan tijek neurološke, mišićne ili jetrene bolesti / Progressive course of neurological, muscle or liver disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Većina neuroloških simptoma, a posebno / Most neurological symptoms and aspecially <ul style="list-style-type: none"> <li>– poremećaji svijesti različite dubine / consciousness disorders of variable degree</li> <li>– neizolirana mentalna retardacija / non-isolated mental retardation</li> <li>– recidivne konvulzije (posebno mioklonog tipa) / recurrent convulsions (aspecially of myoclonic type)</li> <li>– hipotonija/ hypotonia</li> <li>– distonija, diskinezija i ekstrapiramidni znaci općenito / dystonia, dyskinesia and extrapyramidal symptoms in general</li> </ul> </li> <li>– makrocefalija / macrocephaly</li> <li>– progresivna periferna neuropatija / progressive peripheral neuropathy</li> <li>– slika moždanog udara / stroke-like event</li> <li>– poremećaj u razvoju govora / speech development disorder</li> <li>• Reyeov sindrom / Reye-like syndrome</li> <li>• Dispneja ili apneja / Dyspnea or apnea</li> <li>• Miopatija / Myopathy</li> <li>• Kardiomiopatija / Cardiomyopathy</li> <li>• Recidivno povraćanje / Recurrent vomiting</li> <li>• Tvrdokorni proljev / Persistent diarrhea</li> <li>• Nenapredovanje na tjelesnoj masi / Failure to thrive</li> <li>• Znakovi jetrene bolesti / Signs of liver disease</li> <li>• Splenomegalija / Splenomegaly</li> <li>• Kronični ili recidivni pankreatitis / Chronic or recurrent pancreatitis</li> <li>• Poliurija / Polyuria</li> <li>• Urolitijaza / Urolithiasis</li> <li>• Neobičan miris / Strange odour</li> <li>• Sklonost infekcijama / Tendency to infections</li> </ul>
Osobitosti laboratorijskih nalaza / Characteristics of laboratory findings	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglikemija / Hypoglycemia</li> <li>• Metabolička acidoza / Metabolic acidosis</li> <li>• Povećan anionski zjap / Increased anion gap</li> <li>• Anemija, leukocitopenija, trombocitopenija / Anemia, leukocytopenia, thrombocytopenia</li> <li>• Ketoza, posebno ketonurija u novorođenčeta / Ketosis, particularly ketonuria in newborn</li> <li>• Hiperamonijemija / Hyperammonemia</li> <li>• Laktacidemija / Lactacidemia</li> <li>• Hiperuricemija / Hyperuricemia</li> <li>• Neimuna hemolitička anemija / Non-immune hemolytic anemia</li> <li>• Povišena aktivnost aminotransferaza / Increased activity of aminotransferases</li> <li>• Povišena aktivnost kreatin kinaze / Increased activity of creatine kinase</li> <li>• Sniženi kolesterol / Decreased cholesterol</li> </ul>	

tosplenomegaliju, gubitak sluha, zamućenje rožnice, hiperaktivnost, insomniju, promjene na srčanim zalis-cima, makroglosiju, kontrakture zglobova, kile, a ponekad se već pri rođenju vidi fetalni hidrops. Pri sumnji na mukopolisaharidoze ne treba oklijevati s indiciranjem pretrage i računati da je riječ o sporo progresivnim bolestima pa da dijagnoza nije hitna jer mogućnosti i ishod liječenja nekoliko oblika ovise o uznapredovalosti bolesti.

**Oligosaharidi** se analiziraju u jednokratnom urinu i imaju slične indikacije kao mukopolisaharidi, a može im se dodati još mrlja boje višnje na očnom dnu.

**Hitotriozidaza** je lizosomski enzim koji je biljeg aktivacije stanica monocitno-makrofagnog reda. Bude povišen kod nekih bolesti nakupljanja, ponajviše kod Gaucherove i Niemann-Pickovih bolesti. U približno 5% pripadnika bjelačke populacije je genetski neaktivan što može rezultat pretrage učiniti lažno negativnim.

**Sulfitni test** pod sumnjom na primarni ili sekundarni manjak sulfit oksidaze treba učiniti u još toplom urinu novorođenčeta ili dojenčeta s epileptičkom encefalopatijom, ali i starijeg djeteta s epilepsijom.

Mjerenje **S-adenozilmetionina** i **S-adenozilhomocisteina** indicirano je u izoliranim hipermetioninemijama koje se klinički mogu očitovati u različitim kombinacijama brojnim neurološkim simptomima i znakovima uključujući rane psihomotoričko zaostajanje i hipotoniju, miopatijom s povišenom kreatin kinazom, različitim stupnjem poremećaja jetrene funkcije, poremećajima koagulacije, pa i fetalnim hidropsom. Ova dva metabolita uvijek se mjere skupa, najbolje u uzorku iz kojeg se mjere i metionin i ukupni homocistein.

**Piruvat** je rijetko indicirano mjeriti neovisno o laktatu. Paralelan rast laktata i piruvata upućuje na manjak piruvat dehidrogenaze pa je oba ta metabolita indicirano istovremeno mjeriti u nejasnoj hiperlaktatemiji u bolesnika s nejasnim neurološkim simptomima. Piruvat se mjeri kad postoji sumnja na ovu bolest i ako nema povišenja laktata, primjerice uz agenezu korpusa kalozuma i atrofiju mozga, hipo-ili hipertoniju mišića, mišićnu slabost, brzo zamaranje, pogoršanje ili pojavu simptoma (ataksija, disartrija, slabija ravnoteža, strabizam, slabost) uz interkurentne infekcije i druge stresne situacije. Porast laktata uz normalan piruvat pri sumnji na mitohondrijske poremećaje stva-

ranja energije upućuje ponajprije na poremećaje respiratornog lanca. Piruvat treba mjeriti i kod nejasnih hipoglikemija ako postoje pridruženi neurološki simptomi zbog mogućeg manjka piruvat karboksilaze. Uzorak se, kao i za mjerenje laktata uzima na ledenu perklornu kiselinu.

**Slobodne masne kiseline** mjere se, zajedno s 3-OH-butiratom, pri sumnji na poremećaje ketogeneze, obično povezane s hipoketotičnom hipoglikemijom pri kojima je njihov omjer povišen, i pri sumnji na poremećaje razgradnje ketonskih tijela (ketolize) kad im je omjer snižen. Mjerenje ima smisla u trenucima kad se navedeni poremećaji mogu otkriti (hipoglikemija, kontrolirano gladovanje odmjereno prema bolesti na koju se sumnja, acidoza), a izvan tih vremena je uglavnom nesvrhovito.

Mjerenje **aktivnosti pojedinih enzima** radi se kad se sumnja upravo na njihov manjak tj. na točno određene bolesti. U našem metaboličkom laboratoriju to su uglavnom lizosomski enzimi, a izuzetak je **biotinidaza** koju treba mjeriti kod nejasnih neuroloških simptoma (hipotonija, ataksija, konvulzije, psihomotoričko zaostajanje, mentalna insuficijencija), nejasnih kožnih eritema, ispadanja kose, sklonosti infekcijama, osobito ako su povezane s metaboličkom acidozom i porastom laktata. U pravilu je manjak biotinidaze praćen i različitim abnormalnostima u izlučivanju organskih kiselina. Zanimljivo je da se povišena aktivnost može naći u nekih bolesnika s jetrenim glikogenozama.

Neke od metaboličkih pretraga se indikacijama preklapaju s drugima pa pri nekim indikacijama treba odabrati jednu od njih umjesto da se učine obje.

U racionalno indiciranje metaboličkih pretraga su, nažalost, uključene i **postmortalne pretrage**. S namjerom da se nakon smrti otkrije uzrok bolesti i time možda dođe do važnih informacija za živuće bolesne članove obitelji i/ili omogućiti cjelovito genetsko informiranje i eventualno prenatalna dijagnostika, treba u moribundnih ili netom umrlih bolesnika u kojih se sumnja na metaboličku bolest koja nije bila dokazana pohraniti plazmu, urin, krv u EDTA, eventualno i cerebrospinalni likvor, učiniti biopsiju kože za kulturu fibroblasta, prema potrebi biopsiju i drugih tkiva. Interpretacija nalaza metaboličkih pretraga uzetih u ovim uvjetima većinom je vrlo otežana zbog utjecaja stresa, katabolizma i/ili postmortalnih procesa koji tada često dominiraju.

### Analize u cerebrospinalnom likvoru

One su važna dodatna mogućnost, pa makar i na kraju, i obavezna pretraga u svih bolesnika s nejasnim

neurološkim znakovima i simptomima. Pravi trenutak za punkciju treba odabrati na individualnoj osnovi, ali ako postoji indikacija pretragu ne treba odgađati. Standardno se u likvoru mjere pri sumnji na metaboličku bolest glukoza (uvijek uz mjerenje glukoze u krvi netom prije punkcije), proteini, laktat i aminokiseline, a često neurotransmitori. Za potonje bi trebao postojati barem neki od indikatora (hipotonija, termolabilnost, neadekvatno znojenje, nejasne oscilacije krvnog tlaka, hipersalivacija, okulogirne krize, mioza, ptoza vjeđa, hipomimija, diskinezija, hipokinezija, apnea, nekontrolirana epileptička encefalopatija).

Iako se ovaj tekst odnosi samo na pretrage dostupne u nas, valja naglasiti da za pretrage koje se rade u inozemstvu i koje su, zapravo, uz odgovarajuće objašnjenje HZZO-u također dostupne, trebaju vrijediti jednake indikacije kao da se rade u Hrvatskoj.

### ZAHVALA

Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman i Ivo Barić su članovi Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543).

### LITERATURA

1. *Barić I.* Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I. (ur.) *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 127–92.
2. *Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J (ur.)*. Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach. 2. izd. Berlin: Springer; 2017.
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase [pristupljeno 9.1.2024.] Dostupno na: <http://www.iembase.org/>
4. *Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J (ur.)* Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
5. *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.* The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001. (online <https://ommbid.mhmedical.com/>)
6. *Zschocke J, Hoffmann GF.* Vademecum Metabolicum. 5. izd. Stuttgart: Nutricia&Thieme; 2020.
7. *Barić I.* Hitna stanja zbog nasljednih metaboličkih bolesti. U: Meštrović J (ur.) Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada, 2022. str. 578–595
8. *Bellai-Dussault K, Nguyen TTM, Baratang NV, Jimenez-Cruz DA, Campeau PM.* Clinical variability in inherited glycolphosphatidylinositol deficiency disorders. *Clin Genet*. 2019;95(1):112–121.
9. *Petković Ramadža D, Čaleta T, Gjadrov-Kuvedžić K, Bilić E, Barić I.* Kako iz nalaza krvne slike prepoznati nasljednu metaboličku bolest? *Pediatr Croat*. 2016;60(3): 79–86.