



# Racionalni pristup djetetu s povišenim vrijednostima aminotransferaza

## Rational approach to a child with elevated aminotransferases

Oleg Jadrešin<sup>1</sup> , Danijela Petković Ramadža<sup>2,3</sup>, Alemka Jaklin Kekez<sup>4</sup>, Goran Tešović<sup>3,5</sup>, Orjena Žaja<sup>6,7,8</sup>

<sup>1</sup> Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

<sup>2</sup> Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup> Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

<sup>5</sup> Zavod za infektivne bolesti djece, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

<sup>6</sup> Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Split

<sup>7</sup> Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>8</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

### Deskriptori

AMINOTRANSFERAZE – u krvi;  
ASPARTAT AMINOTRANSFERAZE – u krvi;  
ALANIN AMINOTRANSFERAZA – u krvi;  
TESTOVI FUNKCIJE JETRE;  
BOLESTI JETRE – dijagnoza, etiologija, genetika;  
MASNA JETRA – etiologija;  
PRETILOST KOD DJECE – komplikacije;  
METABOLIČKI SINDROM – komplikacije; DJECA

### Descriptors

TRANSAMINASES – blood;  
ASPARTATE AMINOTRANSFERASES – blood;  
ALANINE TRANSAMINASE – blood;  
LIVER FUNCTION TESTS;  
LIVER DISEASES – diagnosis, etiology, genetics;  
FATTY LIVER – etiology;  
PEDIATRIC OBESITY – complications;  
METABOLIC SYNDROME – complications; CHILD

**SAŽETAK.** Spekter kroničnih bolesti jetre u djece razlikuje se od onih u odrasloj dobi, s udjelom rijetkih genetskih i metaboličkih bolesti od čak 20 – 30%. Patološki nalaz jetrenih enzima u svakog djeteta zahtjeva kontrolu nalaza unutar dva do tri tjedna i dodatnu obradu u slučaju trajno povišenih nalaza. Nakon isključenja mišićnog podrijetla povišenih aminotransferaza preporučuje se učiniti inicijalnu obradu (serologija na hepatotropne viruse, procjena sintetske funkcije jetre, ultrazvuk abdomena), a u slučaju kliničke sumnje na određenu bolest ili stanje potrebno je učiniti specifične pretrage u cilju otkrivanja etiologije bolesti. Najčešći uzrok prolaznog povišenja jetrenih enzima u dječjoj dobi jest virusna infekcija koja u pravilu ne uzrokuje klinički značajnu jetrenu bolest. Od početka obrade potrebno je razmišljati o bolestima za koje je dostupno specifično liječenje (medikamentozno, dijetoterapija), isključiti kronični virusni hepatitis, a ovisno o dobi djeteta i autoimunom bolesti jetre, celijakiju i Wilsonovu bolest. U dječjoj dobi (posebice dojenačkoj) potrebno je u diferencijalnu dijagnozu uključiti i nasljedne metaboličke bolesti, pogotovo ako se bolest manifestira krizama s hipoglikemijom, ketoacidozom, laktacidozom ili hiperamonijemijom, odnosno ako ima rekurentni tijek. Iako je najčešći uzrok produljenog povišenja aminotransferaza u dječjoj dobi masna bolest jetre vezana uz metaboličku disfunkciju, u prehranjene djece potrebno je također isključiti moguću drugu pridruženu kroničnu bolest jetre (celijakija, autoimunska bolest jetre, Wilsonova bolest, nedostatak alfa-1 antitripsina).

**SUMMARY.** Etiology of chronic liver diseases in children differs from adults, with up to 20–30% of rare genetic and metabolic disorders. A child with elevated liver enzymes needs to be cautiously followed, blood tests need to be repeated within 2–3 week interval and further diagnostics should be done in case of persistence of elevated transaminases. After exclusion of muscular origin of aminotransferases initial evaluation should include serology to hepatotropic viruses, liver synthetic function tests, and abdominal ultrasound. In the case of clinical suspicion further specific investigations should be done as well. Viral infections are the most frequent causes of transient aminotransferase elevation in children. When evaluating persisting pathologic liver tests treatable diseases (with pharmaco- or dietotherapy) should always be excluded and chronic viral hepatitis, autoimmune liver disease, celiac disease and Wilson's disease should be searched for. In infancy differential diagnosis should always include inherited metabolic diseases. They should also be considered beyond infancy, especially if hypertransaminasemia is episodic, or if there is a history of metabolic crises accompanied by hypoglycemia, ketoacidosis, lactic acidosis and hyperammonemia or the course is recurrent. Although metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is the most common cause of prolonged elevation of aminotransferases in children, concomitant chronic liver disease should be excluded in overweight children as well (autoimmune liver disease, celiac disease, Wilson's disease, alpha-1 antitrypsin deficiency).

Posljednjih desetljeća u zapadnoj Europi prati se porast obolijevanja od kroničnih bolesti jetre u odrasloj dobi. Najčešći uzrok povišenih aminotransferaza u djece i odraslih danas je masna bolest jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom (MAFLD, engl. *metabolic dysfunction-related fatty liver disease*), što se dovodi u vezu s porastom učestalosti pretilosti.<sup>1–3</sup> U odraslih, ostali češći uzroci su kronični virusni hepatitis, toksično oštećenje jetre, autoimunska bolest jetre, celijaki-

ja, Wilsonova bolest i hemokromatoza.<sup>1,3,4</sup> U djece je, međutim, problem povišenih jetrenih enzima mnogo složeniji jer rijetke genetske, odnosno metaboličke

### Adresa za dopisivanje:

Mir. sc. Oleg Jadrešin, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0986>,  
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [oleg.jadresin@gmail.com](mailto:oleg.jadresin@gmail.com)

Primljeno 27. lipnja 2025., prihvaćeno 22. rujna 2025.

bolesti sveukupno čine 20 – 30% slučajeva bolesti jetre.<sup>1,6</sup> Kronični virusni hepatitis B u djece najčešće se javlja kao posljedica perinatalne transmisije virusa i uglavnom pridonosi morbiditetu od bolesti jetre u odrasloj dobi.<sup>1</sup>

Kronična bolest jetre najčešće se razvija tiho te jasni znakovi i simptomi bolesti ne moraju biti prisutni prije pojave komplikacija – zatajenja jetre ili portalne hipertenzije, koji su praćeni laboratorijskim znakovima poremećaja funkcije jetre (hiperbilirubinemija, hipoalbuminemija, koagulopatija) i trombocitopenijom.<sup>3,5</sup>

Dijagnostičkom obradom zbog povišenih jetrenih enzima trebalo bi omogućiti pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje bolesti jetre, posebice onih za koje postoji specifično liječenje (Wilsonova bolest, autoimuni hepatitis, kronični virusni hepatitis, celijakija). Nakon postavljanja dijagnoze nasljedne bolesti jetre potrebno je učiniti testiranje članova obitelji koji su pod rizikom obolijevanja od iste bolesti i provesti genetsko savjetovanje obitelji, a u slučaju virusnog hepatitisa spriječiti daljnju transmisiju uzročnika bolesti.<sup>1,3</sup>

### Laboratorijski testovi u procjeni bolesti jetre

Jetreni testovi iz krvi su biokemijski laboratorijski testovi koji su u literaturi tradicionalno nazivani „testovi jetrene funkcije“ (engl. *liver function tests*). Kako njihovo odstupanje nije nužno povezano s poremećajem jetrene funkcije, bolje je koristiti naziv „odstupanje ili povišenje jetrenih enzima“, odnosno hepatobilijarnih enzima. Hepatobilijarni enzimi, izolirano gledano, govore nam općenito o stupnju „ozljede“ jetre, a bilirubin, albumin i protrombinsko vrijeme govore o narušenoj jetrenoj funkciji i također ukazuju na stupanj fibroze jetre, kao i trombociti.<sup>1,7</sup>

*Bilirubin* je najvećim dijelom nusprodukt razgradnje hem komponente hemoglobina unutar retikuloendotelnog sustava.<sup>8</sup> Nekonjugirana hiperbilirubinemija najčešće je posljedica hemolitičke bolesti ili poremećaja konjugacije bilirubina, najčešće Gilbertovog sindroma, dok je konjugirana praktički uvijek pokazatelj parenhimske bolesti jetre ili bilijarne opstrukcije.<sup>9</sup> Koncentracija konjugiranog bilirubina iznad 1 mg/dL (17 μmol/L) u novorođenačkoj dobi upućuje na kolestazu i razlog je za hitnu dijagnostičku obradu.<sup>10,11</sup> Hiperbilirubinemija u djece nakon novorođenačke dobi tradicionalno se smatra konjugiranom ako više od 20% vrijednosti ukupnog bilirubina čini direktni bilirubin, a u odsutnosti nasljednih poremećaja ekskrecije bilirubina upućuje na bolest jetre.<sup>12</sup>

*Albumin* je bjelancevina koja se stvara isključivo u jetri i smatra se pokazateljem sintetske funkcije jetre. Ipak, pri interpretaciji nalaza hipoalbuminemije potrebno je razmišljati i o drugim mogućim uzrocima, poput sepse, sustavnih upalnih bolesti, nefrotskog sin-

droma, malnutricije, malapsorpcije i stanja s gubitkom proteina u probavnom sustavu.<sup>1</sup>

*Protrombinsko vrijeme (PV i PV-INR)* je koagulacijski parametar koji se koristi u procjeni funkcije jetre u sintezi faktora zgrušavanja (II, V, VII, X). Ako postoji značajno oštećenje jetre (pad sintetske funkcije za >70%), dolazi do smanjene sinteze faktora zgrušavanja i koagulopatije s produljenjem PV-a. Do produljenja PV-a može dovesti i nedostatak vitamina K zbog malapsorpcije masti uslijed enteropatije, poremećaja limfatičke cirkulacije, egzokrine insuficijencije pankreasa ili kronične kolestaze.<sup>1</sup> Za razliku od albumina čiji je poluživot u cirkulaciji dug (oko dvadeset dana), poluživot faktora zgrušavanja je relativno kratak (npr. poluživot faktora VII je tri do šest sati). Stoga u stanjima masivne nekroze hepatocita (akutni toksični ili virusni hepatitis, ishemija) serumski albumin može biti uredan, uz značajan poremećaj koagulacijske funkcije.<sup>13</sup>

*Trombocitopenija* je najčešće odstupanje u hematološkim nalazima u bolesnika s kroničnom bolešću jetre i pokazatelj je uznapredovale bolesti. Uzroci su višestruki i uključuju smanjeno stvaranje trombocita (smanjeno stvaranje trombopoetina), sekvestraciju u slezeni zbog hipersplenizma i pojačano razaranje.<sup>1</sup>

*Aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT)* su unutarstanični enzimi (aminotransferaze, raniji naziv: transaminaze) koji se otpuštaju u cirkulaciju kao posljedica oštećenja („ozljede“), odnosno promjene u propusnosti membrane ili nekroze hepatocita. Kataliziraju transaminaciju, reverzibilnu reakciju u kojoj aminokiseline postaju supstrati za glukoneogenezu. Prijenosom aminoskupine (koja sadrži dušik) s aspartata i alanina na alfa-ketoglutarat nastaju oksaloacetat i piruvat te glutamat, važni supstrati Krebsovog ciklusa, odnosno potonji i za ciklus ureje.<sup>14</sup> Oba enzima se nalaze i u drugim stanicama, iako je ALT više specifičan za jetru, dok se u drugim tkivima (skeletni i srčani mišić, bubrezi) nalazi u manjim količinama. AST je prisutan u skeletnim, srčanom i glatkim mišićima, a u nešto manjim koncentracijama u bubrežima, mozgu, gušterači, plućima i eritrocitima.<sup>14</sup> Serumske koncentracije aminotransferaza ovise i o poluživotu enzima koji je dulji za ALT (oko 47 sati) u odnosu na AST (oko 17 sati za ukupni AST, oko 87 sati za mitohondrijski AST). ALT je u jetri primarno citosolni enzim, dok je AST citosolni (20% ukupne aktivnosti) i mitohondrijski (80% ukupne aktivnosti). U blagim i umjerenim upalnim stanjima oslobođeni su enzimi uglavnom citoplazmatskog podrijetla, dok jača oštećenja i nekroza hepatocita dovode do otpuštanja i mitohondrijskih enzima.<sup>15</sup> Povišenje AST-a u odsutnosti značajnijeg povišenja ALT-a može upućivati na ekstrahepatalni izvor enzima. Određivanje kreatin kinaze (CK) koristan je pokazatelj mišićnog podrijetla povišenih vrijednosti AST-a i ALT-a.<sup>3,5,15,16</sup>

Serumske aktivnosti aminotransferaza, posebice trend kretanja njihovih vrijednosti, izrazito su korisne za praćenje aktivnosti bolesti, no stupanj njihova povišenja ne mora korelirati s težinom bolesti.<sup>5,6,16,17</sup> U uznapredovalom stupnju jetrene bolesti AST i ALT mogu biti urednih vrijednosti zbog minimalno preostalog funkcionalnog tkiva jetre.<sup>16,17</sup> U bolestima jetre s izraženom upalnom aktivnošću i nekrozom hepatocita jetreni su enzimi često povišeni, dok u bolestima jetre s izraženom apoptozom (masna bolest jetre), kroničnom hepatitisu ili cirozi jetre enzimi mogu biti normalni ili povišeni.<sup>13,15</sup> U pothranjenosti, stanjima gutitka proteina i nedostatku vitamina B<sub>6</sub>, koji je kofaktor aminotransferaza, može doći do smanjenja aktivnosti AST-a i ALT-a.<sup>5,16</sup>

*Alkalna fosfataza (ALP)* je enzim koji se najvećim dijelom stvara u jetri (epitelu žučnih vodova) i kostima, a manjim dijelom i u crijevu, bubrezima i leukocitima. Povišenje serumske aktivnosti ALP-a fiziološki se javlja u djece zbog rasta i povišenja koštanog izoenzima, kao i u trudnoći zbog stvaranja u placenti. Patološko povećanje ALP-a javlja se u koštanoj bolesti (metastatska bolest kostiju, prijelomi, rahitis), nedostatku vitamina D i kolestatskoj bolesti jetre. Izolirano povišenje ALP-a, bez povišenja GGT-a, najčešće upućuje na ekstrahepatalni uzrok, a određivanje izoenzima ALP može pomoći u određivanju podrijetla ALP-a.<sup>1</sup>

*Gama-glutamil transferaza (GGT)* prisutna je, osim u jetri, i u bubrezima, crijevu, prostati i gušterači. GGT je povišen u preuhranjenih osoba, kod pretjeranog uzimanja alkohola, a induciraju ga i brojni lijekovi. Uz 5'-nukleotidazu posebno je koristan u dijagnostici bilijarne bolesti u djece u koje ALP nije pouzdan pokazatelj zbog povišenih vrijednosti uslijed rasta.<sup>1</sup>

### Normalne vrijednosti aminotransferaza u djece

Prema rezultatima europske studije zdrave djece dobi 0 – 5 godina (England i sur., 2009.) aktivnost ALT-a doseže najviše vrijednosti u prvih 18 mjeseci života, i to u trećem mjesecu života u dječaka (95. centil 58,9 IU/L) i u prvom mjesecu života u djevojčica (55,7 IU/L), iako postoje i autori koji su opisali značajno više vrijednosti u zdrave dojenčadi.<sup>18,19</sup> Povišenim vrijednostima ALT-a smatraju se one koje premašuju 95. centilu referentnih vrijednosti: za djecu mlađu od 18 mjeseci 60 IU/L za dječake i 55 IU/L za djevojčice, a za djecu stariju od 18 mjeseci 40 IU/L za dječake i 35 IU/L za djevojčice.<sup>18</sup>

U populaciji sjevernoameričke djece dobi 12 – 17 godina (Schwimmer i sur., 2010.) pokazano je da se detekcija kronične bolesti jetre značajno poboljšava ako se gornja granica normale za ALT spusti na 25,8 IU/L za dječake, odnosno na 22,1 IU/L za djevojčice, bez bitnog smanjenja specifičnosti.<sup>20</sup>

TABLICA 1. REFERENTNE VRIJEDNOSTI AMINOTRANSFERAZA PREMA DOBI DJETETA (PREMA REF. 46)

TABLE 1. NORMAL VALUES OF AMINOTRANSFERASES IN DIFFERENT AGE OF CHILD (ACCORDING TO REF. 46)

Dob / Age	0-2 godine / 0-2 years	3-7 godina / 3-7 years	8-12 godina / 8-12 years	13-19 godina / 13-19 years
Enzim / Enzyme				
ALT	11-46 U/L	9-20 U/L	11-37 U/L	10-33 U/L
AST	26-75 U/L	24-29 U/L	14-39 U/L	11-38 U/L

TABLICA 2. PREDLOŽENA GORNJA GRANICA REFERENTNIH VRIJEDNOSTI SERUMSKE ALANIN AMINOTRANSFERAZE (ALT) U DJEČJOJ DOBI (PREMA REF. 18, 20, 21)

TABLE 2. RECOMMENDED UPPER LIMIT OF NORMAL SERUM VALUES OF ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT) IN CHILDREN (ACCORDING TO REF. 18, 20, 21)

ALT (U/L), gornja granica normale / ALT (U/L), upper limit of normal	Dječaci / Boys	Djevojčice / Girls
England (2009, 1293 djece) / England (2009, 1293 children)		
<18 mjeseci / <18 months	60	55
>18 mjeseci / >18 months	40	35
Schwimmer (2010, 982 djece) / Schwimmer (2010, 982 children)		
12-17 godina / 12-17 years	26	22
Bussler (2018, 3131 djece) / Bussler (2018, 3131 children)		
11 mjeseci – 16 godina / 11 months – 16 years (97. centil, raspon) / (97th centile, range)	29,9 – 38	24,2 – 31,7
11 mjeseci / 11 months	38	31,7
8 godina / 8 years	29,9	
16 godina / 16 years		24,2

Prema novijoj europskoj studiji zdrave djece dobi od 11 mjeseci do 16 godina (Bussler i sur., 2018.) 97. centil serumskih vrijednosti ALT-a kreće se u rasponu 24,2 – 31,7 U/L u djevojčica i 29,9-38,0 U/L u dječaka (najniže vrijednosti su u dobi od osam godina za dječake i šesnaest godina za djevojčice, a najviše u dobi od jedanaest mjeseci za dječake i djevojčice).<sup>21</sup> Koncentracija AST-a u oba spola pada s dobi, značajnije u djevojčica nakon dobi od jedanaest godina. 97. centil serumskih vrijednosti AST-a kreće se u rasponu 35,2 – 62,9 U/L u djevojčica i 41,5 – 68,7 U/L u dječaka (najniže vrijednosti su u dobi od trinaest godina za dječake, četrnaest godina za djevojčice, a najviše u dobi od jedanaest mjeseci za dječake i djevojčice).<sup>21</sup> Aktivnost GGT-a u serumu raste s godinama (s iznimkom novorođenačke dobi) i nešto je viša u dječaka. 97. centil serumskih vrijednosti GGT-a kreće se u rasponu 14,5 – 18,1 U/L u djevojčica i 14,1 – 27,4 U/L u dječaka (najviše su vrijednosti u dobi od šesnaest godina za dječake, deset godina za djevojčice, a najniže u dobi od jedanaest mjeseci za dječake i djevojčice).<sup>21</sup>

TABLICA 3. PREPORUČENA DIJAGNOSTIČKA OBRADA U ASIMPTOMATSKOG DJETETA S POVIŠENIM VRIJEDNOSTIMA AMINOTRANSFERAZA (MODIFICIRANO PREMA REF. 3, 17)

TABLE 3. RECOMMENDED INVESTIGATIONS IN CHILDREN WITH PATHOLOGIC LIVER TESTS (MODIFIED ACCORDING TO REF. 3, 17)

Ponavljanje nalaza / Retesting	Prva linija / First line investigations	Druga linija / Second line	Treća linija / Third line
Kompletna krvna slika / Complete blood count AST ALT GGT CK LDH	Bilirubin ukupni + direktni / Bilirubin total + direct	Bakar u serumu Bakar u 24h urinu Ceruloplazmin Pregled oftalmologa biomikroskopom (Kayser-Fleischerov prsten) / Serum copper 24h urinary copper Ceruloplasmin Slit lamp examination (Kayser-Fleischer ring)	Kloridi u znoju Fekalna elastaza AFP / Sweat chloride Fecal elastase AFP
	Albumin IgG / IgG	IgA, tTg-IgA anti-DGP<2 g / anti-DGP<2 yrs	HBV DNA, HCV DNA
	Protrombinsko vrijeme / Prothrombin time	ANA, AGLM, LKM1, LC1, antiSLA, ANCA	Genetska i proširena metabolička obrada <sup>1</sup> / Genetic and extended metabolic investigations <sup>1</sup>
	Ultrazvuk abdomena / Abdominal ultrasound	A1AT u serumu / Serum A1AT	MR, MRCP / MRI, MRCP
	Serologija / Serology HAV, HBV, HCV, EBV, CMV	T3, T4, TSH Kortizol u serumu / Serum cortisol	Biopsija jetre / Liver biopsy
		Acidobazni status Serum: amonijak, laktat, glukoza, ketoni, urat, kolesterol, trigliceridi, feritin / Acid-base status Serum: ammonia, lactate, glucose, ketone bodies, uric acid, cholesterol, triglycerides, ferritin Reduktivne tvari u urinu / Reducing substances in urine	UZV srca / Cardiac ultrasound
		Žučne kiseline u serumu / Serum bile acids	

Kratice / Abbreviations: AST: aspartat aminotransferaza / aspartate aminotransferase; ALT: alanin aminotransferaza / alanine aminotransferase; GGT: gama-glutamyl transferaza / gamma-glutamyl transferase; CK: kreatin kinaza / creatine kinase; LDH: laktat dehidrogenaza / lactate dehydrogenase; HAV: hepatitis A virus / hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus / hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus / hepatitis C virus; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: citomegalovirus / cytomegalovirus; anti tTg: antitijela na tkivnu transglutaminazu / tissue transglutaminase antibodies; anti DGP: antitijela na deamidirani glijadinski peptid / antibodies to deamidated gliadin; A1AT: alfa-1 antitripsin; ANA: antinuklearna antitijela / antinuclear antibodies; AGLM (SMA): antitijela na glatku muskulaturu / smooth muscle antibodies; LKM1: antitijela na mikrosome jetre i bubrega tip 1 / liver-kidney microsome antibodies 1; LC1: antitijela na citosol jetre tip 1 / anti-liver cytosol antibodies type 1; SLA: antitijela na topivi antigen jetre / soluble liver antigen; ANCA: antineutrofilna citoplazmatska antitijela / anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; AFP: alfa-fetoprotein / alpha-fetoprotein; MR/MRI: magnetska rezonancija / magnetic resonance imaging; MRCP: MR kolangiopancreatografija / MR cholangiopancreatography.

<sup>1</sup>Aminokiseline u serumu i urinu kvantitativno, organske kiseline u urinu, profil acil-karnitina, izoforme transferina, genotipizacija (fenotipizacija) alfa-1 antitripsina, hitotriozidaza u serumu / Blood and urinary amino acids, urinary organic acids, acyl-carnitine profile, transferrin isoforms, alpha-1 antitrypsin genotype (phenotype), serum chitotriosidase.

U novorođenačkoj dobi vrijednosti GGT-a višestruko su više zbog nezrelosti hepatobilijarnog sustava, a pretpostavlja se da tomu pridonosi i prisutnost enzima iz placente u krvi novorođenčeta i prehrana majčnim mlijekom.<sup>22</sup>

Postoji nekoliko studija o mogućem utjecaju prehrane majčnim mlijekom na serumske aktivnosti aminotransferaza u dojenčadi. Dok su Jørgensen i suradnici utvrdili značajno više vrijednosti AST-a kod dojene djece u dobi od dva i šest mjeseci u odnosu na djecu hranjenu dojenačkim mliječnim pripravcima<sup>23</sup>, drugi

autori su pronašli značajno više vrijednosti ALT-a, ili oba enzima u dojene djece.<sup>24,25</sup> S obzirom na opisanu korelaciju serumske aktivnosti AST-a i koncentracije inzulinu sličnog čimbenika rasta – 1 (IGF-1) u dojene djece, autori objašnjavaju više aktivnosti AST-a učinkom hormona na metaboličke procese u jetri.<sup>23</sup>

Referentne vrijednosti aminotransferaza prema dobi djeteta prikazane su u tablici 1, a predložene gornje granice normale ALT-a u dječjoj dobi prema novijim studijama zdrave europske i sjevernoameričke djece u tablici 2.

## Postupak u djeteta s povišenim vrijednostima aminotransferaza

Određivanje serumske aktivnosti aminotransferaza sve češće je dio rutinske biokemijske obrade, što dovodi do slučajnog otkrivanja povišenih vrijednosti aminotransferaza u djece.<sup>3,5,7,20,26</sup> U nekim bolestima jetre moguća je fluktuacija vrijednosti aminotransferaza i stoga je ponavljano testiranje opravdano i kod blagog povišenja aminotransferaza.<sup>1,3,5,17,27</sup> Brojne bolesti jetre u dječjoj dobi klinički su neprimjetne, s povišenim aminotransferazama kao jedinim znakom i progresijom u fibrozu i cirozu.<sup>3,5,7,20,26</sup> Stoga je nužno učiniti dijagnostičku obradu u svakog djeteta s povišenim aminotransferazama – ponoviti nalaze i, u slučaju povišenih vrijednosti, učiniti pretrage prve, a eventualno i druge i treće linije (tablica 3).<sup>3,5,26,28</sup>

**Anamneza.** Anamnestički je uvijek potrebno upitati o mogućem uzimanju potencijalno hepatotoksičnih lijekova ili biljnih pripravaka, odnosno alkohola i sredstava ovisnosti u adolescenata. Nedavno preboljela virusna bolest može biti povezana s porastom aminotransferaza i stoga se obrada ne preporučuje tijekom ili neposredno nakon akutne bolesti. Teži tjelesni napor može dovesti do povišenih aktivnosti aminotransferaza i stoga je nakon intenzivne sportske aktivnosti potrebno odgoditi testiranje za tjedan dana. Određeni simptomi mogu nas uputiti na etiologiju bolesti (svrbež, artralgijske, abdominalni bolovi, proljev, povraćanje, krv u stolici, specifičan obrazac hranjenja: noćno hranjenje, izbjegavanje mesa, odnosno obroka bogatih proteinima, izbjegavanje određenih ugljikohidrata, taženje žeđi slatkim gaziranim pićima). Obiteljska anamneza može uputiti na kronični virusni hepatitis, autoimune ili metaboličke, odnosno nasljedne bolesti u slučaju konsangviniteta roditelja.<sup>15,17,26</sup>

**Fizikalni pregled.** Pri pregledu djeteta potrebno je tražiti znakove kronične jetrene bolesti (žutilo kože i vidljivih sluznica, pojačan venski crtež trupa, ekskoriacije zbog svrbeža, hepatomegalija, splenomegalija, teleangiektazije, petehije, ksantomi, hiperemija dlanova, periferni edemi, poremećaj stanja uhranjenosti) ili neke druge bolesti (crte lica karakteristične za sindrom Alagille i srčani šum, batičasti prsti, pseudohipertrofija potkoljenica i pozitivan Gowersov znak koji upućuju na mišićnu bolest).<sup>5,17,28</sup> Opseg struka je koristan pokazatelj centralne debljine i moguće masne bolesti jetre jer se hiperehogenost detektira ultrazvukom tek kad je sadržaj masti u tkivu jetre veći od 30%.<sup>3</sup>

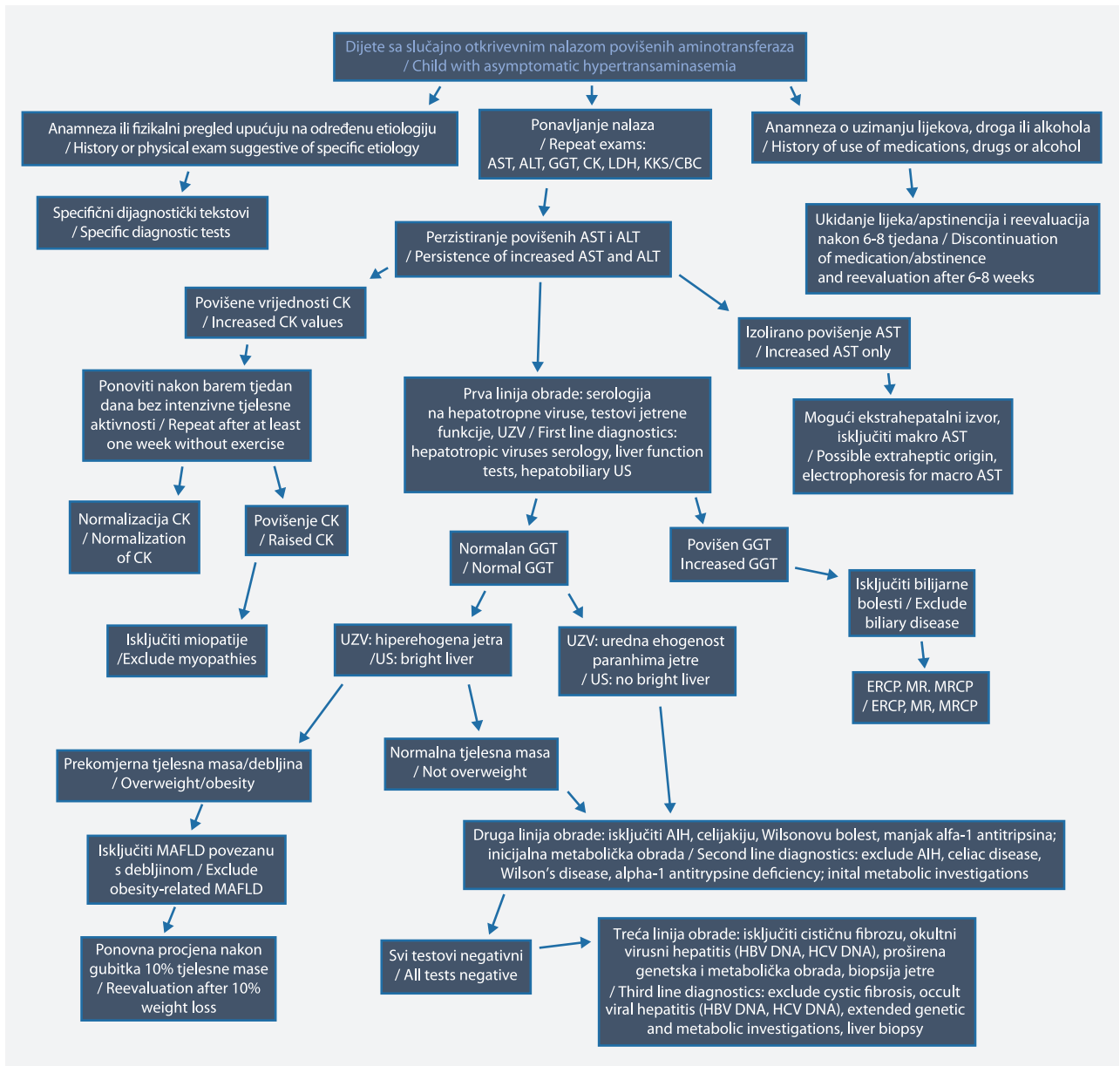
Povijesno, povišene vrijednosti aminotransferaza u trajanju duljem od šest mjeseci smatrale su se pokazateljem kronične bolesti jetre. Danas su preporuke o praćenju patoloških jetrenih nalaza šest mjeseci prije daljnje obrade napuštene zbog progresivnog karaktera određenih bolesti jetre poput autoimunsne bolesti jetre ili Wilsonove bolesti.<sup>3,26</sup>

Većina autora slaže se da je aminotransferaze u slučaju povišenog nalaza potrebno ponoviti unutar dva do tri tjedna, iako normalizacija nalaza ne znači nužno isključenje kronične bolesti jetre, pogotovo u slučaju blagog odstupanja nalaza.<sup>1,3,5,26,28</sup> Neki autori preporučuju učiniti pretrage prve linije bez prethodnog ponavljanja jetrenih nalaza ako su vrijednosti ALT-a značajno povišene (tri do pet puta više od gornje granice normale).<sup>3</sup>

U svakog djeteta s povišenim aminotransferazama važno je prvo utvrditi izvor enzima (jetreni, mišićni ili neki drugi), u čemu se koristimo određivanjem GGT-a, CK i laktat dehidrogenaze (LDH).<sup>3,5,29,30</sup> Povišene vrijednosti GGT-a mogu ukazati na postojanje bilijarne patologije<sup>3,17</sup>, povišene vrijednosti LDH na ishemiju, bolest pluća ili hemolitičku bolest, a CK na mišićnu etiologiju.<sup>5,29,30</sup> U djece koja su aktivni sportaši preporučuje se ponoviti aminotransferaze uz mišićne enzime nakon izbjegavanja intenzivne tjelesne aktivnosti u trajanju od tjedan dana.<sup>3</sup> U slučaju perzistiranja povišenih vrijednosti CK i aminotransferaza (AST > ALT) nužno je isključiti ekstrahepatalne poremećaje (mišićne distrofije, različite vrste miopatija, mišićnu traumu i nekrozu miocita izazvanu lijekovima ili toksinima, kardiomiopatije, hemolitičku bolest, endokrinološke poremećaje – hipotireozu, hipertireozu, hipopituitarizam, adrenalnu insuficijenciju, manjak vitamina D).<sup>15,17,29,30</sup> Neki poremećaji metabolizma (mitohondrijski poremećaji, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, glikogenoze tip III i IV, prirođeni poremećaji glikozilacije) mogu, uz jetrenu bolest, imati i pridruženu mišićnu bolest.<sup>29,30</sup>

U slučaju brzo nastalog i izrazitog povišenja aminotransferaza (više od deset puta od gornje granice normale), posebice ako je udruženo sa znacima prijetecog zatajenja jetre (poremećaj koagulacijske funkcije), nužno je žurno učiniti obradu u pravcu mogućih uzroka akutnog hepatitisa (virusi hepatitisa A, B, E, autoimuni hepatitis, Wilsonova bolest, akutna opstrukcija zajedničkoga žučnog voda). Diferencijalno dijagnostički potrebno je misliti i na ishemiju (općenito hemodinamski poremećaj, primjerice akutno srčano zatajenje), toksično oštećenje jetre (gljive, paracetamol) i metaboličke bolesti jetre, potonje pogotovo ako je prisutna hipoglikemija ili poremećaj svijesti, a u slučaju bolova u mišićima nužno je isključiti rbdomiolizu (infekcija, trauma, metabolička bolest).<sup>15,17</sup>

Ako već anamneza ili klinički pregled upućuju na određenu bolest, kod ponavljanja nalaza nužno je uključiti i specifične dijagnostičke pretrage.<sup>3</sup> Ako postoje klinički znakovi kronične bolesti jetre (žutica, ascites, hepatomegalija i/ili splenomegalija), nužno je odmah učiniti testove procjene sintetske i ekskrecijske funkcije jetre i odrediti serumski albumin, bilirubin (ukupni i direktni) i PV. U tom slučaju potrebno je učiniti i ultrazvuk abdomena koji se preporučuje i ako se sumnja na masnu bolest jetre.<sup>1,3</sup>



Kratice / Abbreviations: AST: aspartat aminotferaza / aspartate aminotferase; ALT: alanin aminotferaza / alanine aminotferase; GGT: gama-glutamil transferaza / Gamma-glutamyl transferase; CK: kreatin kinaza / creatine kinase; LDH: laktat dehidrogenaza / lactate dehydrogenase; KKS / CBC: kompletna krvna slika / complete blood count; UZV / US: ultrazvuk / ultrasound; MAFLD: masna bolest jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom / metabolic dysfunction-related fatty liver disease; ERCP: endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija / endoscopic retrograde cholangiopancreatography; MR / MRI: magnetska rezonancija / magnetic resonance imaging; MRCP: MR kolangiopankreatografija / MR cholangiopancreatography; AIH: autoimuni hepatitis / autoimmune hepatitis; HBV: hepatitis B virus / hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus / hepatitis C virus.

SLIKA 1. DIJETE SA SLUČAJNO OTKRIVENIM NALAZOM POVIŠENIH AMINOTFERAZA – ALGORITAM KLINIČKOG PRISTUPA (MODIFICIRANO PREMA REF. 3)

FIGURE 1. CHILD WITH ASYMPTOMATIC HYPERTRANSAMINASEMIA – ALGORITHM OF CLINICAL APPROACH (MODIFIED ACCORDING TO REF. 3)

U slučaju izoliranog povišenja AST-a potrebno je elektroforezom (odnosno kromatografijom ili određivanjem enzima prije i nakon ultrafiltracije/precipitacije s polietilen glikolom 6000) isključiti postojanje makro-AST kompleksa. Iako je u odraslih opisana povezanost makro-AST-a s različitim autoimunskim po-

remećajima (uključujući celijakiju), u djece se najčešće radi o benignom stanju u kojem nastaju makromolekulski kompleksi AST-a s imunoglobulinima ili samopolimerizacijom. Takvi se kompleksi zbog svoje veličine ne mogu filtrirati kroz bubrežne glomerule i stoga se zadržavaju u plazmi.<sup>3,31,32</sup>

## Prva linija dijagnostičke obrade

**Serologija.** Nakon isključenja mišićnog podrijetla povišenih aminotransferaza preporučuje se učiniti serologiju na hepatotropne viruse, posebice ako dijete dolazi iz područja s visokom prevalencijom infekcije virusima hepatitisa B (HBV) i C (HCV) i ako spada u rizičnu skupinu. Pod hepatotropnim virusima podrazumijevamo viruse hepatitisa A (HAV), B (HBV), C (HCV), E (HEV), Epstein-Barrin virus (EBV), citomegalovirus (CMV), odnosno humani herpes virus 6 (HHV6), iako i drugi virusi mogu uzrokovati povišenje aminotransferaza (humani adenovirusi, enterovirusi, humani herpes virusi 6 i 7, parvovirus, SARS-CoV-2, varicella-zoster virus, virusi influence A i B i dr.).<sup>3,18,33,34</sup>

**Testovi jetrene funkcije.** Uz serološke testove u sklopu prve linije dijagnostičke obrade preporučuje se učiniti i testove procjene sintetske i ekskrecijske funkcije jetre, uključujući serumski albumin, bilirubin (ukupni i direktni) i PV.<sup>1,3,20</sup>

Povišene vrijednosti GGT-a i/ili povišenih žučnih kiselina u serumu upućuju na kolestazu i nužnost ranog ultrazvučnog pregleda, dodatne slikovne dijagnostike (MR, MRCP), odnosno obrade u pravcu genetskih uzroka kolestaze (cistična fibroza, sindrom Alagille, progresivna familijarna intrahepatalna kolestaza).<sup>5,18</sup>

**Ultrazvuk abdomena.** Ultrazvučnim pregledom procijenit će se veličina i ehostruktura jetre, bilijarnog stabla, slezene i portalne vene, što će pomoći u razlikovanju akutne od kronične bolesti i usmjeriti daljnju etiološku dijagnostiku. Ultrazvuk će uputiti na moguće anatomske abnormalnosti (cista koledohusa), dilataciju žučnih vodova (bilijarna opstrukcija, autoimunosni sklerozirajući kolangitis), tumore, hepatomegaliju, portalnu limfadenopatiju i splenomegaliju i može ukazati na moguću metaboličku ili masnu bolest jetre. Doppler jetrenih arterija, portalne vene i jetrenih vena može otkriti vaskularnu patologiju (tromboza portalne vene, Budd-Chiarjev sindrom).<sup>5,7,15,20</sup>

## Druga linija dijagnostičke obrade

Testovi druge linije uključuju obradu u pravcu isključenja celijakije (antitijela na tkivnu transglutaminazu, tTg-IgA i antitijela na deamidirani glijadinski peptid, anti-DGP) i autoimunskog hepatitisa (antinuklearna antitijela [engl. *antinuclear antibodies*, ANA], antitijela na glatku muskulaturu [AGLM, engl. *smooth muscle antibodies*, SMA], antitijela na mikrosome jetre i bubrega tip 1 [engl. *liver kidney microsomes 1 antibodies*, LKM1], antitijela na citosol jetre tip 1 [engl. *anti-liver cytosol antibodies type 1*, LC1], antitijela na topivi antigen jetre [engl. *soluble liver antigen*, SLA], antineutrofilna citoplazmatska antitijela [engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA]).<sup>3,17,35,36</sup>

U drugoj liniji obrade potrebno je isključiti i Wilsonovu bolest na koju mogu upućivati: sniženi serumski ceruloplazmin (<20 mg/dL ili 0,2 g/L), povišeni slobodni bakar u serumu (>250 µg/L, razlika između koncentracije ukupnog bakra u serumu izraženom u µg/L i trostruke koncentracije ceruloplazmina u mg/L), povišeno izlučivanje bakra u 24-satnom urinu prije (>40 µg/24 h ili >0,6 µmol/24h za djecu) i nakon penicilaminskog testa (deseterostruki porast).<sup>3,17,37</sup>

Istodobno se preporučuje učiniti i serumsku koncentraciju alfa-1 antitripsina (A1AT) jer snižene vrijednosti mogu uputiti na nedostatak A1AT, kao i osnovnu metaboličku obradu: acidobazni status, amonijak, laktat, ketonska tijela, u serumu urat, feritin, lipidogram i glukozu, te u urinu reduktivne tvari.<sup>3,20</sup> Naime, neki od prirodnih poremećaja metabolizma manifestiraju se metaboličkom krizom s hipoglikemijom, ketoacidozom, laktacidozom ili hiperamonijemijom, često tijekom akutne infekcije ili drugih provokirajućih stanja.<sup>26,38,39</sup>

Ako nalazi navedene obrade ne upućuju na određenu etiologiju jetrene bolesti, potrebno je isključiti i druge moguće uzroke povišenih aminotransferaza: bolest srca, bubrega i endokrinološke poremećaje (hipotireoza, hipertireoza, hipopituitarizam, adrenalna insuficijencija).<sup>5,29,30</sup>

## Treća linija dijagnostičke obrade

Testovi treće linije usmjereni su u pravcu rjeđih genetskih i metaboličkih bolesti, odnosno prema definitivnom isključenju kroničnoga virusnog hepatitisa, i obuhvaćaju: kloride u znoju i fekalnu elastazu za isključenje cistične fibroze, HBV DNA i HCV DNA molekulske testove za isključenje okultnog virusnog hepatitisa te metaboličku obradu: genotipizaciju (fenotipizaciju) A1AT, mjerenje galaktoze u krvi i urinu, aminokiseline u plazmi i u urinu kvantitativno, organske kiseline u urinu (s ciljanim upitom o prisutnosti orotske kiseline i sukcinilacetona), profil acil-karnitina u plazmi, izoforme sijalotransferina, hitotriozidazu u serumu.<sup>3,5,26,40,41</sup> Ostane li dijagnoza nerazjašnjena, a ovisno i o pridruženim simptomima i znakovima, u obzir dolazi učiniti i dodatne pretrage kao što su mjerenje aktivnosti lizosomskih enzima, analiza porfirina u urinu i plazmi, ukupni homocistein, S-adenozilhomocistein i S-adenozilmetionin, masne kiseline vrlo dugih lanaca, oligosaharidi u urinu.<sup>41</sup> Valja napomenuti da u bolestima s narušenom sintetskom funkcijom jetre ili progresivnim tijekom, odnosno sa znakovima zahvaćenosti drugih organa ili pozitivnom obiteljskom anamnezom, metaboličku obradu ne treba odgađati dok se ne isključe druga češća stanja, nego ju treba učiniti odmah jer je za brojne bolesti dostupno specifično liječenje kojim se može izbjeći neželjeni ishod. To osobito vrijedi u slučajevima akutne ugrože-

TABLICA 4. KLINIČKI I LABORATORIJSKI NALAZI U NEKIH GENETSKIH I METABOLIČKIH BOLESTI JETRE (MODIFICIRANO PREMA REF. 3, 6, 10, 11, 43, 47)

TABLE 4. CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN SOME GENETIC AND METABOLIC LIVER DISEASES (MODIFIED ACCORDING TO REF. 3, 6, 10, 11, 43, 47)

Genetska/metabolička bolest / Genetic/metabolic disorder	Klinički/laboratorijski nalaz / Clinical/laboratory finding
Cistična fibroza / Cystic fibrosis	Kronična plućna bolest, nosna polipoza, egzokrina insuficijencija pankreasa, mekonijski ileus, recidivirajući pankreatitis, pseudo-Bartter sindrom, neonatalna kolestaza, fibroza jetre, ciroza, portalna hipertenzija / Chronic lung disease, nasal polyposis, exocrine pancreatic insufficiency, meconium ileus, recurrent pancreatitis, pseudo-Bartter syndrome, neonatal cholestasis, liver fibrosis, cirrhosis, portal hypertension
Sindrom Shwachman-Diamond / Shwachman-Diamond syndrome	Niski rast, citopenija, egzokrina insuficijencija pankreasa, hipoplazija toraksa / Short stature, cytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, thoracic hypoplasia
Sindrom Turner / Turner syndrome	Niski rast, ženski spol, primarna amenoreja / Short stature, female gender, primary amenorrhea
Kongenitalna hepatalna fibroza i povezane bolesti / Congenital hepatic fibrosis and associated disorders	Portalna hipertenzija (Tr↓, uredne aminotransferaze, PV, amonijak), abdominalna bol, pruritus, rekurentni kolangitis, cistična dilatacija žučnih vodova (Carolijeva bolest, Carolijev sindrom), PH i kolangitis (CS), izolirane bolesti ili pridružene fibrocističnim bolestima bubrega / Portal hypertension (PLT↓, normal aminotransferases, PT, ammonia), abdominal pain, pruritus, recurrent cholangitis, cystic dilatation of bile ducts (Caroli disease, Caroli syndrome), PH and cholangitis (CS), isolated diseases or associated with fibrocystic kidney disease
Glikogenoza tip I, III, IV, VI, IX / Glycogen storage disease type I, III, IV, VI, IX	Hepatomegalija, hipoglikemija, ↑laktat, ↑trigliceridi / Hepatomegaly, hypoglycemia, ↑lactate, ↑triglycerides
Nasljedna intolerancija fruktoze / Hereditary fructose intolerance	Povraćanje, slabo somatsko napredovanje, hipoglikemija, acidoza, konvulzije, pozitivne reduktivne tvari u urinu, ↓ aktivnost aldolaze B / Vomiting, failure to thrive, hypoglycemia, acidosis, convulsions, positive reducing substances in urine, ↓ activity of aldolase B
Galaktozemija / Galactosemia	Poteškoće hranjenja, povraćanje, hipotonija, žutica, sepsa, koagulopatija, katarakta, napredovanje na masi, tubulopatija, pozitivne reduktivne tvari u urinu, ↑ galaktoza u serumu i urinu, ↓ aktivnost galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaze u eritrocitima / Feeding difficulties, hypotonia, vomiting, failure to thrive, jaundice, hypoglycemia, sepsis, coagulopathy, cataract, positive reducing substances in urine, ↑ galactose in serum and urine, ↓ activity of galactose-1-phosphate uridyltransferase in erythrocytes
Poremećaji ciklusa ureje / Urea cycle disorders	Hipotonija, poteškoće hranjenja, povraćanje, poremećaj svijesti, konvulzije, hiperamonijemija, hiperammonemija / Hypotonia, feeding difficulties, hypotonia, vomiting, disturbed consciousness, seizures, hyperammonemia
Mitohondrijski poremećaji / Mitochondrial disorders	Nenapredovanje na masi, hipotonija, miopatija, kardiomiopatija, encefalopatija, kolestaza, zatajenje jetre, laktacidoza, anemija / Failure to thrive, hypotonia, myopathy, cardiomyopathy, encephalopathy, cholestasis, liver failure, lactic acidosis, anemia
Poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina / Disorders of beta oxidation of fatty acids	Pospanost, encefalopatija, kardiomiopatija, mišićna slabost, epizode akutnog zatajenja jetre, iznenadna smrt, hipoketotička hipoglikemija, acidoza, hiperamonijemija, HELLP sindrom u majke u trudnoći / Drowsiness, encephalopathy, muscular weakness, episodes of liver failure, sudden death, hypoketotic hypoglycemia, acidosis, hyperammonemia, mother with HELLP syndrome during pregnancy
Tirozinemija tip 1 / Tyrosinemia type 1	Nenapredovanje na masi, povraćanje, hepatomegalija, konvulzije, zatajenje jetre, tubulopatija, ↑ AFP, ↑ sukcinil-aceton u urinu, ↓ aktivnost fumarilacetoacetat hidrolaze / Failure to thrive, vomiting, hepatomegaly, convulsions, liver failure, tubulopathy, ↑ AFP, ↑ succinyl acetone in urine, ↓ activity of fumarylacetoacetat hydrolase
Nedostatak citrina / Citrin deficiency	Neonatalna kolestaza, poremećaj hranjenja, slabo napredovanje, hipoglikemija, ↑ galaktoza u serumu, ↑ AFP, epizode hiperamonijemije i neuropsihijatrijskih simptoma u kasnijoj dobi, specifičan profil aminokiselina u serumu / Neonatal cholestasis, feeding difficulties, failure to thrive, hypoglycaemia, ↑ serum galactose, ↑ AFP, episodes of hyperammonemia, neurologic and psychiatric symptoms, specific serum amino acid profile
Prirođeni poremećaji glikozilacije / Congenital disorders of glycosilation	Dismorfija, neurološki simptomi, povraćanje, enteropatija, hepatomegalija, zatajenje jetre, ciroza, kardiomiopatija, bolest bubrega, hipoglikemija, anemija, koagulopatija / Dysmorphia, neurologic symptoms, enteropathy, hepatomegaly, liver failure, cirrhosis, cardiomyopathy, kidney disease, hypoglycemia, anemia, coagulopathy

TABLICA 4. NASTAVAK

TABLE 4. CONTINUED

Genetska/metabolička bolest / Genetic/metabolic disorder	Klinički/laboratorijski nalaz / Clinical/laboratory finding
Familijarna intrahepatalna kolestaza (nedostatak FIC-1, BSEP i MDR-3) / Familial intrahepatal cholestasis (FIC1, BSEP or MDR3 deficiency)	Kronična ili rekurentna kolestaza u dječjoj ili odrasloj dobi s normalnim ili povišenim serumskim GGT-om, rekurentna kolelitijaza, oštećenje jetre uzrokovano lijekovima / Chronic or recurrent cholestasis in children or adults with normal or raised serum GGT, recurrent cholelithiasis, drug-induced liver injury
Sindrom Alagille / Alagille syndrome	Neonatalna kolestaza, hipoplazija žučnih vodova, dismorfija, posteriorni embriotokson, periferna pulmonalna stenoza, tetralogija Fallot, leptirasti kralješci, zahvaćenost bubrega, ↑kolesterol, povećana sklonost frakturama / Neonatal cholestasis, bile duct hypoplasia, dysmorphia, posterior embriotoxon, peripheral pulmonary stenosis, tetralogy of Fallot, butterfly vertebrae, renal anomalies, ↑cholesterol, higher risk of fractures
Poremećaji u biosinteze žučnih kiselina / Bile acid synthesis disorders (BASD)	Kolestaza (neonatalna ili u kasnijoj dobi), malapsorpcija masti, ↓GGT, ↓ žučne kiseline u serumu, specifičan profil urinarnih žučnih kiselina kod monoenzimskih defekata, klinička obilježja peroksisomskog poremećaja iz Zellwegerovog spektra / Cholestasis (neonatal age or later in life), fat malabsorption, ↓GGT, ↓ serum bile acids, specific urinary bile acid profile in monoenzymatic defects, clinical features of peroxisomal disorders (Zellweger spectrum)
Manjak lizosomske kisele lipaze (LAL-D) / Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D)	Rani oblik (Wollmanova bolest): malapsorpcija, hepatomegalija, nenapredovanje na masi, adrenalne kalcifikacije, zatajenje jetre Kasni oblik (bolest taloženja kolesterolskih estera): ↑ ALT, fibroza jetre, ciroza, ↑kolesterol ↑LDL ↓HDL ↑trigliceridi / Early form (Wollman's disease): malabsorption, hepatomegaly, failure to thrive, adrenal calcifications, liver failure Late form (cholesterol ester storage disease): ↑ ALT, liver fibrosis, cirrhosis, ↑cholesterol ↑LDL ↓HDL ↑ triglycerides
Gaucherova bolest / Gaucher's disease	Hepatomegalija, splenomegalija, fibroza jetre, citopenija, neurološki simptomi, promjene na kostima, ↑hitotriozidaza u serumu / Hepatomegaly, splenomegaly, liver fibrosis, cytopenia, neurologic symptoms, bone changes, ↑serum chitotriosidase
Niemann-Pickova bolest tip C / Niemann-Pick disease type C	Neonatalna kolestaza, hepatomegalija, splenomegalija, neurološka bolest u kasnijoj dječjoj ili odrasloj dobi, vertikalna pareza pogleda / Neonatal cholestasis, hepatomegaly, splenomegaly, neurologic disease beyond infancy, vertical gaze palsy
Nedostatak transaldolaze / Transaldolase deficiency	Kolestaza s normalnim GGT-om, hemolitička anemija, fetalni hidrops, dismorfija / Cholestasis with normal GGT, hemolytic anemia, fetal hydrops, dysmorphia

Kratice / Abbreviations: Tr / PLT: trombociti / platelets; PV / PT: protrombinsko vrijeme / prothrombin time; CS: sindrom Caroli / Caroli syndrome; HELLP sindrom: sindrom hemolize, porasta jetrenih enzima i trombocitopenije / hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia; AFP: alfa-fetoprotein / alpha-fetoprotein; GGT: gama-glutamil transferaza / Gamma-glutamyl transferase; FIC-1: kanalikularna ATPaza P-tipa povezana uz obiteljsku intrahepatalnu kolestazu-1 / familial intrahepatic cholestasis-1 (FIC-1 canalicular P type ATPase); BSEP: eksportna pumpa za žučne soli (prijenosnik konjugiranih žučnih kiselina) / bile salt export pump (conjugated bile acid transporter); MDR3: MDR-3 prijenosnik fosfolipida / multi-drug resistance protein-3 (phospholipid transporter); LDL: lipoprotein niske gustoće / low-density lipoprotein; HDL: lipoprotein visoke gustoće / high-density lipoprotein.

nosti pacijenta kada metaboličku obradu treba učiniti žurno. Naime, akutno zatajenje jetre u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi (ali i kasnije) može nastati uslijed akutne krize nasljedne metaboličke bolesti.<sup>38,39,42</sup>

Ako dijete uz znakove zahvaćenosti jetre ima dismorfiju, nizak rast ili pridružene anomalije indicirano je učiniti kromosomske analize.

Slikovna obrada (magnetska rezonancija, odnosno MR kolangiopankreatografija, MRCP) i biopsija jetre koriste se na kliničku indikaciju, kao i specifične genetske i metaboličke pretrage.<sup>3</sup> Biopsija jetre je invazivna dijagnostička metoda koja neće uvijek bitno pridonijeti konačnoj dijagnozi, i stoga je treba koristiti kada dijagnostička obrada nije dala jasne rezultate, a povišenje aminotransferaza perzistira (uključit će svje-

tosnu, prema potrebi i elektronsku mikroskopiju, histokemiju, a uz neke indikacije i dodatne analize, npr. mjerenje bakra u suhoj tvari jetre, mjerenje enzimске aktivnosti u nekim metaboličkim bolestima, mjerenje aktivnosti kompleksa respiratornog lanca ili količine mitohondrijske DNA pri sumnji na mitohondrijsku bolest jetre, itd.).<sup>3,7,30</sup> Biopsija jetre je dio dijagnostičkog protokola nekih kroničnih bolesti jetre koje se mogu manifestirati izoliranim povišenjem aminotransferaza (autoimunosna bolest jetre), a pomaže u procjeni težine jetrene bolesti<sup>19,30</sup> (slika 1). Sumnju na nasljednu metaboličku ili drugu genetsku bolest trebalo bi postaviti na temelju kliničke slike ili tijeka bolesti (rekurirajući tijek će uputiti na poremećaj metabolizma), odnosno rezultata specifičnih laboratorijskih

pretraga. Daljnji dijagnostički korak danas su genske analize, dok se biopsija jetre rjeđe izvodi, obično u slučajevima ako rezultati genetske obrade pristignu negativni ili nejasni.<sup>3</sup> Genska obrada može biti ciljana analiza jednog gena (npr. *ATP7B* za Wilsonovu bolest, *SLC25A13* za nedostatak citrina, *JAG1/NOTCH2* za sindrom Alagille) ili genskog panela (npr. za glikogenoze ili kolestatske bolesti jetre), a u slučajevima kada je diferencijalna dijagnoza široka, najčešće se provodi sekvenciranje cijelog egzoma.<sup>43,44</sup> Sekvenciranje cijelog egzoma ili genoma osobito je korisno u dijagnostici nejasnog zatajenja jetre u dječjoj dobi.<sup>45</sup>

Klinički i laboratorijski nalazi u nekim genetskim i metaboličkim bolestima koje zahvaćaju jetru navedene su u [tablici 4](#).

### Zaključak

U svakog djeteta s patološkim nalazima jetrenih enzima potrebno je ponoviti nalaz i isključiti mišićno podrijetlo povišenih aminotransferaza. U slučaju ponovljenog patološkog nalaza treba učiniti obradu prve linije (serologija na češće hepatotropne viruse, procjena sintetske funkcije jetre, ultrazvuk abdomena). Ako postoje klinički znaci kronične bolesti jetre, potrebno je već kod ponavljanja nalaza uključiti specifične pretrage sa svrhom otkrivanja etiologije bolesti i specifičnog liječenja.

### ZAHVALE

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Jurici Vukoviću na pomoći prilikom izrade teksta.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: OJ, OŽ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: OJ, OŽ

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: OJ, OŽ

KRITIČKA REVIZIJA: OJ, DPR, AJK, GT, OŽ

### LITERATURA

1. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM i sur. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6–19.
2. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S i sur. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol*. 2012;56(1):234–40.
3. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2740–51.
4. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Alisi A, Nobili V. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(2):255–65.
5. Vuković J, Barić I. Detaljna obrada bolesnika s povišenim aminotransferazama – pro et contra. U: Tješić-Drinković D, Vuković J, Barić N, ur. Prepoznajmo jetrene bolesti na vrijeme. Zbornik radova Pedijatrija danas, 2010. Zagreb; Medicinska naklada; 2010, str. 137–41.
6. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol*. 2005;40(8):820–6.
7. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18–35.
8. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(9):758–68.
9. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*. 1996;347(9001):578–81.
10. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis - differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr*. 2015;3:43.
11. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL i sur. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):154–68.
12. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev*. 2007;28(3):83–91.
13. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canad Med Assoc J*. 2005;172(3):367–79.
14. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103(5):228–30.
15. Kohli R, Harris DC, Whittington PF. Relative elevations of serum alanine and aspartate aminotransferase in muscular dystrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):121–4.
16. Vuković J. Bolesti jetre. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003, str. 785–820.
17. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(3):259–62.
18. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV Network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):71–7.
19. Kolho KL, Lahtiharju T, Merras-Salmio L, Pakarinen MP, Knip M. Infant liver biochemistry is different than current laboratory accepted norms. *Eur J Pediatr*. 2023;182(12):5707–11.
20. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerker N i sur. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric

- chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1357–64, 1364.e1–2.
21. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M i sur. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2018;68(4):1319–30.
  22. Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, Beken S, Turkyilmaz C, Pasaoğlu H i sur. Analysis of serum  $\gamma$ -glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):99–101.
  23. Jørgensen MH, Ott P, Juul A, Skakkebaek NE, Michaelsen KF. Does breast feeding influence liver biochemistry? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):559–65.
  24. Landaas S, Skrede S, Steen JA. The levels of serum enzymes, plasma proteins and lipids in normal infants and small children. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1981;19(10):1075–80.
  25. Gómez P, Coca C, Vargas C, Acebillo J, Martinez A. Normal reference-intervals for 20 biochemical variables in healthy infants, children, and adolescents. *Clin Chem*. 1984;30(3):407–12.
  26. Jadrešin, O. Management of a child with pathologic liver tests. U: Dolinšek J, ur. XXVIII. Srečanje pediatrov: Zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pedijatrijo, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2018, str. 137–43.
  27. Mandato C, Vajro P. Serum alanine aminotransferase: Are we still far from a one-size-fits-all pediatric reference cutoff strategy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78:453–6.
  28. Veropalumbo C, Del Giudice E, Esposito G, Maddaluno S, Ruggiero L, Vajro P. Aminotransferases and muscular diseases: a disregarded lesson. Case reports and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(10):886–90.
  29. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(4):536–40.
  30. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I i sur. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1109–12.
  31. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, Palmieri D, Esposito M, Vitale DF i sur. Prevalence and long-term course of macroaspartate aminotransferase in children. *J Pediatr*. 2009;154(5):744–8.
  32. Mandato C, Vajro P. Isolated aspartate aminotransferase elevation: Is it liver disease or what else? *Acta Paediatr*. 2022;111(3):459–61.
  33. Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, Cananzi M, Cirillo F, Della Corte C i sur. Diagnostic approach to acute liver failure in children: A position paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Dig Liver Dis*. 2021;53(5):545–57.
  34. Kelgeri C, Couper M, Gupte GL, Brant A, Patel M, Johansen L i sur. Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. *N Engl J Med*. 2022;387(7):611–19.
  35. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A i sur. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):345–60.
  36. Vajro P, Paoletta G, Pisano P, Maggiore G. Hypertransaminasemia and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):202–3.
  37. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S i sur. Wilson's Disease in children: A position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334–44.
  38. Pham TN, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver Int*. 2010;30(4):502–11.
  39. Matsui A. Hypertransaminasemia: the end of a thread. *J Gastroenterol*. 2005;40(8):859–60.
  40. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl*. 2008;14(Suppl 2):80–4.
  41. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab*. 2019;127(2):117–21.
  42. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr*. 2015;174(10):1387–92.
  43. Hegarty R, Gurra O, Tarawally J, Allouni S, Rahman O, Strautnieks S i sur. Clinical outcomes of ABCB4 heterozygosity in infants and children with cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(2):339–49.
  44. Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology*. 2022;75(6):1627–46.
  45. Lenz D, Schlieben LD, Shimura M, Bianzano A, Smirnov D, Kopajtich R i sur. Genetic landscape of pediatric acute liver failure of indeterminate origin. *Hepatology*. 2024;79(5):1075–87.
  46. Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija: Prilozi. Zagreb: Školska knjiga; 2003, str. 1114.
  47. Rock N, McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(4):407–14.