

Silva Burja¹, Dušica Mičetić - Turk²

Prirojene motnje presnove v obdobju novorojenčka

Inborn Errors of Metabolism in Neonatal Period

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prirojene motnje presnove, klinična slika v neonatalnem obdobju, diagnostika

Kadar pri akutno in težje obolelem novorojenčku nimamo zanesljive diagnoze, moramo pomisliti tudi na možnost prirojene motnje presnove. Poleg skrbne anamneze in natančnega kliničnega pregleda so za diagnozo potrebni tudi biokemični in molekularno genetični testi. Osnovne diagnostične preiskave krvi (kompletna krvna slika, elektroliti, glukoza, mikroacidobazno ravnotežje, kreatin-kinaza, trigliceridi, laktat in amoniak) ter urina (glukoza, beljakovine in ketonska telesa) nam dajo prve informacije o vrsti presnovne motnje, kar terja nadaljnjo specifično diagnostiko. Vse metabolične bolezni skupaj zajemajo najmanj 1 % vseh novorojenčkov, kar bi za Slovenijo pomenilo okoli 200 otrok letno. Velika večina otrok s prirojeno presnovno boleznijo ostane neprepoznana. Pravočasna prepoznava teh bolezni bi lahko v marsikaterem primeru sprožila pravočasno zdravljenje. Normalen rezultat neonatalnega presejanja ne izključuje možnosti prirojene presnovne bolezni, saj z njim odkrivamo le omejeno število teh bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: inborn errors of metabolism, clinical presentation in neonatal period, diagnostics

Inborn errors of metabolism must always be considered in the differential diagnosis of an acutely ill newborn when there is no obvious alternative diagnosis. In addition to a thorough assessment of the medical history and clinical examination of the patient, the diagnosis requires specialised diagnostic testing, including biochemical and molecular tests. The basic diagnostic tests of blood (full blood counts, electrolytes, glucose, acid-base status, creatine kinase, triglycerides, lactate and ammonia), as well as of urine (urine dipstick test for glucose, protein and ketone bodies) will provide a first impression as to whether an inborn error of metabolism may be likely. If such a disorder is suspected, specific metabolic testing should be initiated. Metabolic diseases affect approximately 1% of all newborns in total (i.e. 200 in Slovenia). Most of them remain unrecognised during the neonatal period. A normal result of a screening programme for newborns does not preclude the diagnosis of an inborn error of metabolism, because one can only screen for a limited number of inborn errors of metabolism.

¹ Doc. dr. Silva Burja, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; silva.burja@ukc-mb.si

² Prof. dr. Dušica Mičetić - Turk, dr. med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Skupino dednih biokemičnih obolenj, povzročeni s specifično napako v strukturi ali delovanju beljakovinskih molekul, je prvi opisal Garrod leta 1896. Število odkritih in pojasnjenih dednih presnovnih boleznih narašča skladno z razvojem modernih preiskovalnih tehnik (1). Glavna specifičnost dednih boleznih presnove je njihova patogeneza (sprememba gena, ki vodi v spremembo proteina, ta v biokemijsko motnjo, ta pa vodi v razvoj klinične slike) (1). Nekatere motnje metabolizma ne povzročajo kliničnih posebnosti (histidinemija), za druge pa so značilne težke razvojne motnje (fenilketonurija). Večina med njimi se deduje avtosomno recesivno, nekatere so vezane na spol (Hunterjev sindrom, obolenje Lesch-Nyhan, Menkesov sindrom in pomanjkanje ornitin transkarbamilaze) (2).

Kljub temu da so posamezne presnovne bolezni redke, predstavljajo kot skupina pomemben razlog obolevnosti novorojenčkov. Pred rojstvom je plod običajno zaščiten pred bolezenskimi učinki presnovne bolezni z učinkovitim delovanjem posteljice, ki zagotavlja energijo in odstranjuje toksične presnovke. Mnoge presnovne bolezni se razkrijejo šele v prvih dneh po rojstvu. Njihov pojav je največkrat prikrit. Pri novorojenčku z nespecifičnimi simptomi, ki jih ne moremo pojasniti, je treba vedno pomisliti na možnost presnovne bolezni (1, 2).

Nekatere prirojene presnovne bolezni lahko diagnosticiramo klinično še v asimptomatski fazi ali v zgodnji akutni fazi. Najbolje je, če jih odkrijemo še v asimptomatski fazi s postopki presejanja v neonatalnem obdobju (2-5). Pravočasna prepoznavna teh bolezni bi lahko v marsikaterem primeru sprožila pravočasno zdravljenje (1, 2). Presnovna obo-

lenja lahko razložimo s shemo hipotetične biokemične reakcije, kot je prikazana na sliki 1 (1).

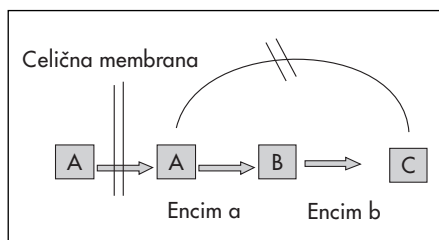
Reakcija je lahko prekinjena na različnih mestih:

- Nesposobnost substance A vstopiti skozi celično membrano v celico (obolenje Hartnup – nesposobnost triptofana vstopiti v celico).
- Pomanjkanje encima a lahko povzroči bolezen zaradi kopičenja prekursorja A, kot se dogaja pri galaktozemiji, kjer se zaradi pomanjkanja encima galaktoza-1-fosfat uridil transferaze kopiči galaktoza-1-fosfat.
- Pomanjkanje encima a je lahko povezano tudi z nastajanjem alternativnih produktov, nastalih iz presnovkov velikih količin predstopnje substance A. Primer je fenilketonurija z nastajanjem velikih količin fenilketonov. Zaradi pomanjkanja encima fenilalanin hidroksilaze, ki pretvarja fenilalanin v tirozin, pride do kopičenja fenilalanina in njegovih presnovkov.
- Pomanjkanje končnih produktov presnove, kot se pojavi pri albinizmu, kjer gre za motnjo v tvorbi melanina (C na sliki 1).
- Pomanjkanje pozitivne povratne kontrole. Do tega pride, ko končni produkt presnove ne izklopi oziroma zavre nastajanja hormona. Takšen primer je adrenalna hiperplazija. Pomanjkanje kortizola zaradi encimskega bloka je vzrok pomanjkljive inhibicije nastajanja adrenokortikotropnega hormona s posledično hiperplazijo nadledvične žleze (2).

Ker v človeškem telesu obstaja veliko število beljakovin z najrazličnejšimi funkcijami, je povsem razumljivo, da so spremembe v njihovih strukturah in delovanju osnova izjemne množičnosti dednih presnovnih bolezni. Ta raznovrstnost se kaže na funkcionalni ravni in v odstopanjih od normale na ravni biokemičnih in drugih preiskav, pa tudi v množici najrazličnejših kliničnih slik.

Dedne bolezni presnove lahko delimo na različne načine:

- glede na vrsto beljakovine z moteno funkcijo ali glede na vrsto metabolizma, ki je patološko spremenjen, npr. motnje presnove maščob, sladkorjev, aminokislin, motnje nastajanja energije v mitohondrijih itd. (tabela 1);



Slika 1. Predstavitev presnovnih poti z negativno vzvratno zanko (2).

Tabela 1. Pomembne motnje presnove novorojenčkov (3). GM-1 – monosialotetrahexosylganglioside, Mb. – Marbus.

Presnova maščob	Presnova ogljikovih hidratov	Presnova aminokislin	Mitochondriopatije	Mukopolisaharidoze
GM-1-gangliozidoza	galaktozemija	fenilketonurija	pomanjkanje karboksilaz	Mb. Hurler
Mb. Gaucher Mb. Wolman	fruktozemija	hiperamoniemija	pomanjkanje kompleksa piruvat dehidrogenaze	Mb. Hunter
motnja v presnovi dolgoživih maščobnih kislin		neketotična hiperglicinemija	pomanjkanje citokrom c-oksidge	Mb. Sanfilippo
		mukolipidoze, sialidoza, psevdohurler		oligosaharidoze, manozidoza, fukozidoza

- glede na posledice patoloških procesov presnove – v skupino, kjer je prišlo do zastrupitve zaradi kopičenja presnovkov, in v skupino, kjer je v ospredju pomanjkanje energije vzrok presnovnih motenj (tabela 2).

PREGLED MOTENJ PRESNOVE NOVOROJENČKOV

Med presnovnimi motnjami maščob se omenjata predvsem Mb. Gaucher in Mb. Wolman. Mb. Gaucher označuje pomanjkanje lizosomne glukocerebrozidaze in posledično kopičenje glukocerebrozidov v visceralnih organih. Opisane so tri klinične oblike. Prevladujoči simptomi pri tipu 1: hepatosplenomegalija, anemija, trombocitopenija, spremembe na kosteh. Tip 2 pa označuje hepatosplenomegalija z nevrološkimi simptomi. Tip 3 je podoben tipu 2, le da nevrološki simptomi počasneje napredujejo. Možno je uspešno zdravljenje z manjkajočim encimom.

Pomanjkanje encima kisle lizosomne lipaze je značilno za Mb. Wolman. Klinično se ta motnja v presnovi maščob kaže kot: driske že v obdobju dojenčka, steatoreja, hepatosplenomegalija, nenapredovanje, kalcifikacije v nadledvičnih žlezah. Smrt pogosto nastopi že v prvem življenjskem letu. Med mukopolisaharidozami se najpogosteje omenjajo Mb. Hurler, Mb. Hunter in Mb. Sanfilippo. Mb. Hurler označuje pomanjkanje encima alfa-iduronidaze. V lizosomih različnih tkiv se kopičijo polrazgrajeni mukopolisaharidi. Simptomi Hurlerjeve mukopolisaharidoze so: umska zaostalost, slabovidnost, deformacije okostja, spremembe na srčnih zaklopkah. Za Hunter-

jevo bolezen je značilno pomanjkanje encima iduronat-2 sulfataze. Klinična slika je podobna Hurlerjevi bolezni, le umska zaostalost je blažje oblike in ni očesnih sprememb. Pomanjkanje encimov sulfamidaze, alfa-N-acetilglukozamidaze in acetil-koencim-a A je značilno za Mb. Sanfilippo. V ospredju klinične slike mukopolisaharidoze Sanfilippo so težki nevrološki simptomi: od 3. leta naprej propadanje motorike in govora, agresivno vedenje in kasneje spastična tetrapareza. Presnovne bolezni lahko delimo tudi glede na posledice patoloških procesov presnove – v skupino, kjer je prišlo do intoksikacije zaradi kopičenja presnovkov, in v skupino, kjer je v ospredju pomanjkanje energije vzrok presnovnih motenj (tabela 2) (3). Klinične slike so lahko glede na posledice presnovne motnje izjemno težke, s pojavom simptomov že v prvih tednih po rojstvu, ali pa blage, ko se simptomi pojavljajo kasneje v otroštvu ali šele v odrasli dobi (6, 7).

Tabela 2. Patofiziološka razdelitev motenj presnove (3).

Presnovne motnje zaradi intoksikacije z nakopičenimi presnovki	Presnovne motnje zaradi pomanjkanja energije
galaktozemija	motnje glukoneogeneze
presnovne motnje ureaznega ciklusa	motnje oksidacije maščobnih kislin
fruktozemija	mitochondrijske motnje
tirozinemija	
leucinoza	
organske acidopatije	

Zastrupitve zaradi kopičenja strupenih presnovkov

Do klinične slike akutne ali subakutne zastrupitve v obdobju novorojenčka pride v tistih primerih prirojenih presnovnih bolezni, kjer se kopičijo strupeni presnovki. Klinična slika je povsem podobna tisti pri neonatalni sepsi. Ker je veliko teh motenj presnovne možno zdraviti, je izjemno pomembna zgodnja in pravilna diagnoza. Vodilni laboratorijski rezultati so: metabolična acidoza, hiperamoniemi in ketoza.

Energetski primanjkljaj

Klinična slika obolenja presnove, kjer je zaradi napake pri citoplazmatski in mitohondrijski proizvodnji energije prizadetih veliko organskih sistemov, je raznolika. Opazujemo lahko: konvulzije, kardiomiopatijo, mišično slabost, hepatopatijo, tubulopatijo. Kljub raznolikosti primerov največkrat opazujemo generalizirano hipotonijo (7). Možnost zdravljenja je v tej skupini bistveno manjša (7). Med laboratorijskimi izvidi so v ospredju ketotična in neketotična hipoglikemija in metabolična acidoza.

Strukturne spremembe organov

V skupini prirojenih bolezni, kjer je motena presnova makromolekul, pride tudi do večjih strukturnih sprememb na organih. Opazujemo predvsem displazijo skeleta, dizmorfijo obraza in hepatopatijo (7). Primeri motenj v tej skupini so: lizosomalne bolezni (mukopolisaharidoze, gangliozidoze, sialidoza), prirojena motnja glikoziliranja, peroksisomalne motnje (sindrom Zellweger) in motnje sinteze holesterina (sindrom Smith-Lemli-Opitz).

Laboratorijski izvidi so v tej skupini nespecifični. Za postavljanje diagnoze so potrebne posebne preiskave s področja cimske diagnostike in molekularne genetike (7).

Laboratorijski rezultati

Metabolična acidoza

Znižane vrednosti pH, HCO_3^- in p_aCO_2 in vrednost anionske vrzeli manj kot 20 opozarjajo na možnost prirojene motnje presnove. Zvišane vrednosti anionske vrzeli opazujemo

tudi v primeru prvega pojava sladkorne bolezni tipa 1, motenj glukoneogeneze, organskih acidopatij in pri raznih zastrupitvah (7).

Laktacidoza

Pri vrednostih laktata več kot 2,1 mmol/l v krvi pomislimo na prirojene presnovne bolezni (motnje v oksigenaciji dolgoverižnih maščobnih kislin, organske acidopatije, motnje glukoneogeneze, motnje v presnovi biotina in fosfat dehidrogenaznega kompleksa) ali na napake pri odvzemu krvi.

Hiperamoniemija

Hiperamoniemija vedno pomeni urgentno stanje. Nevrološke posledice so odvisne predvsem od pravočasno začetega zdravljenja in hitrega znižanja koncentracije amoniaka v krvi. Kadar je koncentracija amoniaka v krvi več kot 500 $\mu\text{mol/l}$ in trajanje dlje kot 24 ur, je poleg zdravil (arginin, natrijev benzoat in natrijev fenil acetat) potrebna obravnava v enoti za intenzivno terapijo tudi s hemodializo. Vzroki za hiperamoniemijo so poleg prirojenih presnovnih bolezni (moteno delovanje ureaznega ciklusa, organoacidopatije) lahko tudi razne vrste odpovedi jeter, prekomerna mišična aktivnost (npr. epileptični napad) ali prehodna hiperamoniemija pri še odprtem venoznem duktusu (7).

Hipoglikemija

Pogosto jo opazujemo pri prezgodaj rojenih novorojenčkih ali tistih s prenizko porodno težo za nosečnostno starost in večinoma pomeni prehodni prilagoditveni problem ob nezadostni zalogi glikogena v jetrih. Pri hiperinzulinizmu pride poleg hipoglikemije in povečane potrebe po glukozi do zaviranja razgradnje maščob z znižanjem prostih maščobnih kislin in ketonskih teles ob povišanju trigliceridov. Motnja glukoneogeneze (npr. pomanjkanje fruktoza-1,6-bifosfata) in glikogenoze (npr. tip I in III) vodijo že po krajši odtegnitvi hrane v izrazito hipoglikemijo, laktacidozo in praviloma tudi v ketozo. Pri motnjah oksidacije maščobnih kislin pride po stradanju do hipoketotične hipoglikemije z zvišano koncentracijo maščobnih kislin (7).

Ketoza

Povečana proizvodnja ketonskih teles se fiziološko pojavi po daljšem stradanju, ob okužbah, poškodbah in ob ketogeni prehrani. Med prirojenimi presnovnimi boleznimi pa se ketoza pojavi praviloma v okviru presnovnega iztirjenja glikogenoz, organskih acidopatij, mitohondriopatij in levkinoze. Diferencialno diagnostično je treba misliti tudi na ketoacidozo pri sladkorni bolezni tipa 1. Pri novorojenčku s ketozo je treba obvezno pomisliti na možnost prirojene bolezni presnove (8).

Kako do diagnoze?

Nekatere dedne bolezni že pri prvem pregledu usmerjajo na pravilno diagnozo: npr. novorojenček z dvospolnimi genitalijami, kar opozarja na motnjo v presnovi spolnih hormonov in zahteva tudi zaradi nevarnosti adrenalne krize hitro diagnostiko in po potrebi tudi zdravljenje. V drugo skupino spada tiste dedne presnovne bolezni, ki se tudi z najnatančnejšim kliničnim pregledom izkušenega pediatra ne morejo ugotoviti. Nekatere od njih je mogoče odkriti z neonatalnim presejalnim programom (hipotiroza, fenilketonurija itd). Med tema dvema skupinama pa je tretja – največja, kjer bolezni ni mogoče odkriti s presejanjem, niti je ni možno odkriti s pregledom. Pomembno je, da zdravnik pomisli na te bolezni, kadar pri bolnem novorojenčku izključuje posledice pridobljenih vzrokov (okužba, travma ali hipoksija). Tako npr. težko splošno stanje novorojenčka z levkocitozo ali levkopenijo postavlja sum na sepsa in je istočasno značilno tudi za organske acidurije, ki jih spremlja hiperamoniemija (1).

Posebno pozornost je zato treba posvetiti družinski anamnezi. Večina teh bolezni se deduje avtosomno recesivno. Pomemben je podatek o konsangviniteti ter nepojasnjenih primerih mrtvorojenosti ali smrti novorojenčkov. Nadalje je pomemben podatek o pojavu bolezenskih znakov v odvisnosti od vrste hranjenja, o prisotnosti značilnega vonja ter prisotnosti dismorfičnih znakov. Peroxisomalna obolenja (npr. sindrom Zellweger) imajo tipične poteze obraza. Katarakte so spremljajoči znaki galaktozemije. Različna narava bolezni presnove se odseva v načinu, s katerim se presnovna motnja klinično predstavi.

Začetna laboratorijska diagnostična ocena

Sem sodijo določitev glukoze, proteinov in ketonov v urinu ter v krvi določitev glukoze, mikroacidobaznega ravnotežja, elektrolitov, jetrnih transaminaz, kreatin-kinaze, trigliceridov, amoniaka in laktata (7).

Osnovne in specifične preiskave presnove

Sem spadajo določitev acilkarnitina in aminokislin v plazmi ter organskih kislin v urinu (7). Pomembno je, da vzorec krvi odvzamemo v fazi akutnega pojava znakov presnovne motnje in organiziramo analizo znotraj nekaj ur. Pomemben je tudi odvzem vzorca ob poslabšanju oziroma iztirjenju presnovnega problema in predvsem pred začetim zdravljenjem. Nadaljnja specifična presnovna diagnostika naj bo usmerjena ciljno, na podlagi kliničnega suma. V vsakem primeru je treba iskati molekularno genetično potrditev biokemične diagnoze (6).

Neonatalni presejalni program

Izvedba presejalnega programa mora biti utemeljena z dejavniki, kot so: bolezen je pomemben zdravstveni problem, ima simptomatsko fazo, zanjo obstaja splošno sprejeto in učinkovito zdravljenje, razvoj bolezni je razumljiv, na razpolago je primerno občutljiv in primerno specifičen test, presejalni program je cenovno učinkovit, testni vzorec se preprosto odvzame in je sprejemljiv za bolnika, obstajajo pripomočki za diagnostiko in zdravljenje, obvezen je sleditveni program. Presejalni program, ki ga uporabljajo v nekaterih delih Evrope, Avstralije in Združenih držav Amerike, vsebuje testiranje na fenilketonurijo, hipotiroidizem, galaktozemijo, kortikalno adrenalno hiperplazijo, cistično fibrozo in pomanjkanje srednje verižne acil-koencim-A dehidrogenaze. V nekaterih evropskih državah trenutno izvajajo še širši neonatalni presejalni program (Švica za 6 presnovnih bolezni, Nemčija za 14 bolezni, Avstrija pa kar za 29 presnovnih bolezni) (6). V Sloveniji zaenkrat v obdobju novorojenčka testiramo le na fenilketonurijo in hipotirozo. Na ta način lahko diagnosticiramo marsikatero prirojeno bolezen presnove že v obdobju novorojenčka. Nekatere od njih se manifestirajo že pred izvedbo presejalnih testov (npr.

galaktozemija, metilmalonska acidurija, napa-
ka v poteku ureaznega ciklusa).

ZDRAVLJENJE

Ko je postavljen sum na presnovno bolezen pri novorojenčku, je obvezen posvet s subspecialistom za zdravljenje presnovnih bolezni. Kadar je sum izrazit in novorojenček v slabem stanju, je treba začeti z obravnavo takoj in otroka premestiti v terciarni klinični center. Novorojenček s presnovno boleznijo pogosto potrebuje hitre in učinkovite ukrepe za stabilizacijo fizioloških funkcij.

Zdravljenje prirojenih bolezni presnove je raznoliko in odvisno od vrste presnovne motnje. Lahko temelji na omejevanju vnosa ali na omejevanju nastajanja substrata, ki je odgovoren za reakcijo, ki ne poteka normalno, na nadomeščanju produkta neke reakcije, ki ne poteka, ali na spodbujanju izločanja toksičnih produktov (s pomočjo zdravil ali dihalize). Nadaljnji postopki zdravljenja so tudi v obliki dajanja encimov, ki primanjkujejo, ali v uporabi kofaktorjev encimov, ki ne deluje-

jo (1). Med novimi oblikami zdravljenja so tudi transplantacije organov in gensko zdravljenje. Ob vsem tem so zelo pomembni razni simptomatski ukrepi in psihosocialna podpora. Pri obravnavi družine z otrokom s prirojeno presnovno boleznijo je izjemno pomembna pravilna genetska seznanitev.

ZAKLJUČEK

Kljub temu da je vsaka presnovna bolezen sama zase relativno redka, vse dedne bolezni presnove skupaj zajemajo najmanj 1 % vseh novorojenčkov, kar bi za Slovenijo pomenilo okoli 200 otrok letno. Velika večina otrok s prirojeno presnovno boleznijo pa še vedno ostane neprepoznana. Tudi v najrazvitejših deželah sveta jih odkrijejo le okoli 20 % (1). To pomeni, da še vedno preveč otrok oboleva in umira zaradi neprepoznanih presnovnih bolezni. Pravočasna diagnoza omogoča velikokrat pravočasno uvedbo učinkovitega zdravljenja. Pri novorojenčku z nespecifičnimi simptomi, ki jih ne moremo pojasniti, je treba vedno pomisliti na možnost presnovne bolezni.

LITERATURA

1. Mardešić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003. p. 129–92.
2. Malcolm IL, Tudehope DI, Sinha S. Gastrointestinal disorders. In: Malcolm IL, Tudehope DI, Sinha SE, eds. Neonatal Medicine. 4th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2008. p. 245–58.
3. Queisser-Luft A. Angeborene Stoffwechseldefekte. In: Stopfkuchen H, Queisser, Luft A, et al, eds. Neonatologie – ein Kompendium für Ärzte und Pflegepersonal. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1995. p. 171–7.
4. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 84 (3): F205–10.
5. Hoffman GF, Nyhan WL, Zschocke J, et al. Inherited metabolic diseases – biochemical studies. In: Lippincott, ed. Core handbooks in pediatrics. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2002. p. 95–109.
6. Bodamer O. Angeborene Stoffwechselstörungen. Monatsschr Kinderheilkd. 2010; 158 (10): 987–96.
7. Saudobray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic disease: an introduction. J Inherit Metab Dis. 2006; 29 (2–3): 261–74.
8. Zschocke J, Hoffman GF. Vademecum metabolicum: Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen. 3rd ed. Aufl. Schattauer: Stuttgart; 2004.