

METABOLIČKE BOLESTI JETRE

IRENA SLAVIĆ, GORAN PALČEVSKI, MLADEN PERŠIĆ*

Sumnja na bolest jetre u dojenčeta, djeteta ili adolescenta zahtjeva odgovarajući pristup. Dijagnostički postupak mora biti multidisciplinarnan te obuhvaćati anamnezu, fizikalni pregled, brojne biokemijske, hematološke, radiološke i histološke pretrage, ali ovisi i o iskustvu liječnika i dostupnosti pretraga. Promjene u strukturi i funkciji jetre mogu biti akutne ili kronične, s različitim vrstama odgovora jetrenih stanica. Pravodobna sumnja i točna dijagnoza su od životne važnosti, a u metaboličkim bolestima vrlo često znače i doživotno liječenje ili posebne prehrambene mjere.

Deskriptori: DJECA, METABOLIČKE BOLESTI, JETRA

"Neovisni organizmi, s nepresušnom energijom i velikim utjecajem na okolinu, kad nisu aktivni nakupljaju masnoću, ne mislim na djecu već na mitohondrije."

(R.J. Sokol)

Uvod

Jetra je središte metabolizma u ljudskom organizmu. Učestvuje u sintezi, razgradnji i regulaciji metabolizma ugljikohidrata, bjelanjčevina, masti, elemenata u tragovima i vitamina pa brojni primarni ili sekundarni metabolički poremećaji zahvaćaju i jetru (1). Poremećaji jetrene funkcije očituju se na nekoliko načina:

- ozljedom jetrenih stanica i nastankom ciroze ili tumora;
- odlaganjem masti, glikogena ili drugih produkata pri čemu dolazi do povećanja organa (hepatomegalija) često s komplikacijama specifičnim za određenu bolest;

- očuvanom strukturom jetre unatoč metaboličkom poremećaju (u bolesnika s odlaganjem glikogena) (1, 2).

Klinička slika stoga može nalikovati infekciji, intoksikaciji, hematološkim i imunološkim bolestima (Tablica 1).

Obzirom na mogućnost nasljednih bolesti važni su podaci iz obiteljske anamneze o sličnim bolestima u ostalih članova, pobačajima ili smrti u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, krvnom srodstvu roditelja, kao i početak simptoma vezan za dob djeteta, uvođenje nove hrane ili pojavu simptoma drugih organskih sustava. Za postavljanje dijagnoze bolesti jetre, osim kliničke slike, važne su i laboratorijske i slikovne pretrage. Biopsijom jetre osim morfologije organa pod svjetlosnim i elektronskim mikroskopom, moguće je ispitati i koncentraciju željeza i bakra te funkciju jetrenih enzima karakterističnih za neke metaboličke bolesti. Osim biopsije jetre, u dijagnozi bolesti odlaganja koriste se i punkcija koštane srži, biopsija mišića i kože (3).

Brojni su nasljedni poremećaji metabolizma koji se očituju poremećajem jetrene funkcije, u novorođenačkoj dobi uglavnom znacima akutne bolesti ili kolestazom, iako se neke mogu javiti i kasnije, u dojenačkoj dobi ili djetinjstvu. Pravilna dijagnoza bolesti važna je

za liječenje, prognozu i genetski savjet. Prema kliničkoj slici, u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, metaboličke bolesti jetre možemo svrstati u četiri grupe:

- jetreni zastoj: čest u novorođenčeta - hepatocelularna nekroza, žutica, edemi, ascites i koagulopatija;
- encefalopatija ili "Reye-like" sindrom: neurološki simptomi i hipoglikemija, hiperamonijemija, disfunkcija jetre;
- kolestaza: u novorođenčeta - može biti prolazna ili se nastaviti u progresivnu bolest jetre;
- hepatomegalija ili hepatosplenomegalija: vrlo česti nalaz - tvrda jetra znak je ciroze, dok mekana ili jetra normalne konzistencije sa splenomegalijom upućuje na bolesti nakupljanja (lizosomne bolesti).

Dijagnostički postupak je vrlo opširan i počinje s detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom. Sumnja na nasljedni poremećaj metabolizma je vrlo jaka, ako postoji:

- pozitivna obiteljska anamneza i/ili krvna srodnost roditelja;
- iznenadna, neobjašnjena smrt pretrodnog djeteta;

*Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti "Kantrida"

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Irena Slavić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti "Kantrida"
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: irena_slavic@yahoo.com

Tablica 1.

Klinički simptomi i znaci koji upućuju na moguću metaboličku bolest jetre

Table 1

Clinical signs and symptoms indicated metabolic liver disease

Žutica, hepatomegalija (splenomegalija), akutni jetreni zastoj
Hipoglikemija, organska acidemija, mliječna acidoza, hiperamonijemija, krvarenje (koagulopatija)
Recidivno povraćanje, nenapredovanje na težini, niski rast, dismorfija
Zaostatak u razvoju/psihomotorna retardacija, hipotonija, progresivno neuromuskularno zaostajanje, konvulzije
Srčane smetnje/zastoj, neobičan miris, rahitis, katarakta

- pri bolesti jetre u majke tijekom trudnoće (masna jetra, HELLP sindrom) u djeteta sumnja na poremećaj oksidacije masnih kiselina;
- ponavljane epizode u vrijeme kataboličnog stanja ili stresa upućuju na poremećaj oksidacije masnih kiselina, ciklusa ureje ili organske acidemije;
- podatak o odbijanju pojedine vrste hrane može uputiti na intoleranciju fruktoze ili poremećaj ciklusa ureje.

U fizikalnom pregledu treba pažljivo utvrditi:

- rast i razvoj;
- dismorfizam, organomegaliju i neurološka odstupanja;
- detaljan oftalmološki pregled jer specifične promjene na oku mogu biti prisutne kod lizosomnih i peroksisomnih poremećaja kao i poremećaja respiratornog lanca;
- kardiološki i neurološki pregled zbog moguće multisustavne bolesti.

Rutinski laboratorijski testovi jetrene funkcije nisu dovoljni u diferencijalnoj dijagnozi metaboličkih bolesti jetre. Stoga u početne pretrage treba uključiti i testove na češće metaboličke bolesti (Tablica 2).

DEFICIT α_1 -ANTITRIPSINA

Ovaj autosomno recesivno nasljedni poremećaj je najčešći uzrok sindroma neonatalnog hepatitisa. U europskoj i sjevernoj američkoj populaciji javlja se u jednog djeteta na 1600-2000 žive novorođenčadi. Inhibitor proteaze, α_1 -anti-

tripsin, je glikoprotein koji se uglavnom sintetizira u jetri. Jetrena bolest razvija se u vrlo malog broja oboljelih, a u odrasloj dobi glavni uzrok plućnog emfizema (4, 5). α_1 -antitripsin je enzim koji veže i inaktivira leukocitnu elastazu. Poznato je više od 75 varijanti enzima. Stanje deficita uzrokuje mutacija PI lokusa na kromosomu 14. Normalna varijanta označava se s "M", a najčešća deficitna varijanta jest "Z". Bolest jetre javlja se u stanjima kao što su PI ZZ, rjeđe u PI SZ, PI FZ i PI MZ. Iako patogeneza jetrene bolesti nije potpuno poznata, smatra se da je uzrokovana unutarstaničnim nakupljanjem promijenjenog α_1 -antitripsina i to u endoplazmatskom retikulumu. Obzirom da svi oboljeli ne razviju jetrenu bolest, i potrebno je djelovanje i drugih čimbenika (6).

Klinička slika

Novorođenčad s deficitom α_1 -antitripsina koji razviju jetrenu bolest imaju slijedeće znakove i simptome bolesti: konjugiranu hiperbilirubinemiju, intrauterini zastoj u rastu, tešku kolestazu s potpuno akoličnim stolicama, hepatomegaliju i rjeđe splenomegaliju. Oko 2% dojenčadi prezentira se s vitamin-K ovisnom koagulopatijom. U ranoj dječjoj dobi bolest se očituje blago povišenim jetrenim enzimima, ali i teškom disfunkcijom jetre. U adolescenata i odraslih mogu biti prisutni portalna hipertenzija, kronični hepatitis, kriptogena ciroza i/ili teška disfunkcija jetre. Za odraslu je dob karakteristična velika učestalost plućnog emfizema (7).

Dijagnoza

Laboratorijski nalazi ukazuju na kombinirani hepatocelularno/opstruktivni obrazac s povišenim aminotransferazama, alkalnom fosfatazom i γ -glutamil transferazom. Ultrazvučnom pretragom može se prikazati jaka intrahepatalna kolestaza sa skvrčenim žučnim mjehurikom, a radioizotopna pretraga pokazuje odloženo ili potpuni prekid izlučivanja hepatobilijarnog sustava (5). Dijagnoza se postavlja na osnovi niske koncentracije serumskog α_1 -antitripsina (normalno iznad 1,0 g/L) i određivanjem fenotipa PI. Ponekad lažno uredne, veće vrijednosti α_1 -antitripsina može uzrokovati upalna bolest budući da je reaktant akutne faze upale. Biopsijom jetre prikažu se karakteristične PAS-pozitivne, dijastaza rezistentne granule u hepatocitima.

Liječenje

Sastoji se od nutritivne potpore, nadoknade vitamina topljivih u mastima, liječenja pruritusa i kolestaze. U nekih bolesnika potrebna je transplantacija jetre. Treba izbjegavati izloženost duhanskom dimu. Postoji mogućnost genetskog savjeta i prenatalne dijagnoze (7).

Prognoza

Iako je prognoza tijekom bolesti teška, višestruko uvećane serumske transaminaze, produženo protrombinsko vrijeme i vrlo niska koncentracija α_1 -antitripsina, osobito u ženskog spola znače slabiji ishod. Isto tako prisustvo duktularne proliferacije, jake fibroze ili ciroze u biopatu jetre znači progresivnu bolest jetre. Općenito se smatra da ako se žutica i hepatomegalija nastave i iza šestog mjeseca života, tijekom bolesti je teži i potrebno je razmotriti mogućnost transplantacije jetre (7).

POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA

U ovoj velikoj skupini bolesti izdaju se one koje vode do poremećaja funkcije jetre:

- galaktozemija;
- nasljedna nepodnošljivost fruktoze;

Tablica 2.
Početne pretrage u dojenčeta/djeteta s poremećajem jetre

Table 2
Initial investigation of an infant/child with liver dysfunction

Jetreni zastoj	Reye-like encefalopatija	Kolestaza	Hepatomegalija
aminokiseline (U)	amonijak (P)	kao za jetreni zastoj	kolesterol (P)
aminokiseline (P)	laktati (P)	transferin (P)	trigliceridi (P)
organske kiseline (U)	organske kiseline (U)	žučne soli (U/P)	laktat (P)
sukcinil acetat (U)	aminokiseline (P)	vakuolizirani Ltc	urati (P)
laktat (P)	aminokiseline (U)	tkivni/Ltc enzimi	vakuolizirani Ltc
α -fetoprotein (P)	acil karnitin (P)	masne kiseline vrlo dugih lanaca (P)	aminokiseline (P)
acil karnitin (P)			aminokiseline (U)
α 1-antitripsin (P)			oligosaharidi (U)
Pi fenotip			glukozaminoglikani (U)
			transferin (P)
			tkivni/Ltc enzimi

- glikogenoze tip I, III i IV.

Klinička slika ove djece obuhvaća različite stupnjeve hipoglikemije, acidozu, zastoj u rastu uz poremećaj jetre.

Galaktozemija je autosomno recesivna bolest s incidencijom 1:45000, a uzrokovana deficitom galaktoza-1-fosfat uridil transferaze. Različite mutacije uzrokuju različitu razinu rezidualne aktivnosti enzima. U novorođenačkoj dobi uvođenjem mliječne hrane (uključujući i majčino mlijeko) javljaju se hipoglikemija, encefalopatija, žutica i znakovi bolesti jetre. Od ostalih simptoma često je povraćanje, proljev, slabo napredovanje na težini i bolesti oka (katarakta) te visoka incidencija Gram-negativne sepsa praćena koagulopatijom i renalnom tubularnom acidozom. Sumnja na galaktozemiju postoji kod pozitivnog nalaza reducirajućih tvari u urinu i negativne glukozurije, a konačna potvrda dokazom smanjene aktivnosti enzima u krvi. Rano otkrivanje bolesti i uvođenje prehrane bez galaktoze može dovesti do oporavka jetre i oka, no dugoročno zbog endogene sinteze galaktoze većina djece ima mentalne poremećaje, otežan govor i druge neurološke simptome (8, 9).

Nasljedna nepodnošljivost fruktoze javlja se u 1:23000 živorođenih i autosomno je recesivna bolest aldolaze B,

jednog od tri enzima koji sudjeluju u metabolizmu fruktoze. Enzimi se nalaze u jetri, kori bubrega i tankom crijevu. Glavni simptom je hipoglikemija, poremećena sinteza bjelančevina, kao i jetreni i bubrežni poremećaji. Simptomi u vidu gastrointestinalnih smetnji i hipoglikemije javljaju se jedino u slučaju uzimanja fruktoze, sukroze i sorbitola, te ovise o dobi kada se takva hrana počinje uvoditi. Očituje se mučninom, povraćanjem, znojenjem, letargijom, tremorom i konvulzijama, a u daljnjem tijeku znacima bolesti jetre (hepatomegalija, žutica, koagulopatija) i renalnom tubularnom acidozom i/ili hipofosfatemičnim rahitisom) pa sve do smrtnog ishoda. U starijoj dobi razvija odbornost prema slatkoj hrani i biraju namirnice s niskim udjelom fruktoze. Ova djeca karakteristično nemaju karijesa. Dijagnoza se postavlja odsustvom enzima u biopsiji jetre ili crijevne sluznice. Liječenje znači eliminacijsku prehranu na što dolazi do potpunog oporavka, osim ako se ne radi o trajnim oštećenjima jetre i bubrega (10, 11).

Glikogenoze su skupina poremećaja metabolizma glikogena koji je glavni oblik uskladištavanja ugljikohidrata i nalazi se uglavnom u jetrenom i mišićnom tkivu. Jetreni glikogen odgovoran je za održavanje razine glukoze u serumu tijekom gladovanja, a zalihe traju nekoliko sati. Mišićni se glikogen iskorištava

uglavnom lokalno za stvaranje energije (12). Brojni enzimi reguliraju metabolizam glikogena, a može ih se svrstati u dvije grupe: enzime glikogeneze i glukoneogeneze. Osim ostalih enzima u metaboličkom lancu, na njih utječu i neki hormoni. Glikogenoze su poremećaji metabolizma glikogena koji uzrokuju poremećaj odlaganja i/ili iskorištavanja glikogena. Ako su zahvaćeni jetreni enzimi, onda nastaje hepatomegalija i hipoglikemija, dok zahvaćenost mišićnih enzima uzrokuje mišićne grčeve, slabost ili miopatiju. Ukupna učestalost svih glikogenoza jest 1:20000-25000 živorođenih. Iako postoji više vrsta glikogenoza (Tablica 3), od posebnog su interesa tip I, III i IV jer primarno zahvaćaju jetru.

Glikogenoza tip Ia poznata je i pod nazivom von Gierkeova bolest. Nasljeđuje se autosomno recesivno, a očituje se u novorođenačkoj dobi hepatomegalijom, hipoglikemijom i tahipnejom zbog metaboličke acidoze. Starija djeca imaju tipičan izgled: lice poput lutke, tanke ekstremitete, niski rast i veliki trbuh zbog hepatomegalije (13). Uvećani su i bubrezi. Laboratorijski nalazi pokazuju hipoglikemiju tijekom gladovanja, povišen laktat, hiperlipidemiju, hiperuricemiju, blago povišene jetrene enzime i normalan bilirubin, albumin i koagulogram. Konačna dijagnoza postavlja se određivanjem aktivnosti enzima. Liječenje se

Tablica 3.
Podjela glikogenoza

Table 3
Glycogen storage diseases

Bolest	Enzim	Klinička slika
Tip Ia	Glukoza-6-fosfataza	Hepatomegalija, hipoglikemija, acidoza
Tip I non-a	Nosač glukoza-6-fosfataze	Hepatomegalija, hipoglikemija, infekcija
Tip II	Lizosomna kisela α -glukozidaza	Mišićna hipotonija
Tip III	Amilo-1,6-glukozidaza	Hepatomegalija
Tip IV	1,4 glukan-6-glikozil transferaza	Ciroza jetre
Tip V	Mišićna fosforilaza	Mišićni spazmi
Tip VI	Jetrena fosforilaza	Hepatomegalija
Manjak fosforilaza kinaze	Jetrena α podjedinica	Hepatomegalija
Manjak fosforilaza kinaze	Mišićna α podjedinica	Mišićni spazmi
Manjak fosforilaza kinaze	β podjedinica	Hepatomegalija
Manjak fosforilaza kinaze	Mišićna γ podjedinica	Mišićni spazmi
Manjak fosforilaza kinaze	Jetrena γ podjedinica	Hipoglikemija, fibroza jetre
Sindrom Fanconi-Bickel	GLUT2	Hepatomegalija, Fanconijev sindrom
Manjak glikogen sintaze	Jetrena glikogen sintaza 2	Ketotska hipoglikemija

sastoji u čestim obrocima koji sprječavaju hipoglikemiju i posljedične poremećaje metabolizma. Transplantacija jetre rijetko je potrebna.

Glikogenoza tip I non-a uzrokovana je poremećenim transportom glikogena kroz endoplazmatski retikulum. Očituje se simptomima prethodno opisane bolesti uz neutropeniju i poremećenu funkciju neutrofila. Biokemijski nalazi i liječenje su isti kao kod tipa Ia.

Glikogenoza tip III zahvaća jetru, mišiće, fibroblaste, srčani mišić i eritrocite, nasljeđuje se autosomno recesivno, a opisano je više mutacija. Klinička slika i tijek bolesti nalikuju na tip I, osim što je jetra jače zahvaćena, a bubrezi su uredne veličine. Liječenje obuhvaća održavanje uredne glikemije, iako unatoč tome jetrena i bubrežna bolest mogu progredirati.

Glikogenoza tip IV nastaje zbog nemogućnosti razgradnje molekule glikogena pa se nakuplja u jetri, srcu, mišićima, koži, crijevu, mozgu i perifernom živčanom sustavu. Nasljeđivanje je autosomno recesivno, a hipoglikemija rijetka. Očituje se uglavnom hepatomegalijom koja progredira do ciroze i portalne

hipertenzijom sa splenomegalijom, ascitesom i krvarenjem iz variksa jednjaka. Preporuča se kontinuirano hranjenje sondom, a u obzir dolazi i transplantacija jetre (14, 15).

TIROZINEMIJA TIP I

To je autosomno recesivni poremećaj fumaril acetoacetaze koja je posljednji enzim u razgradnji tirozina. Nastaje izrazito toksični i mutageni intermedijarni metabolit u jetri, kao i sekundarni metabolit koji osim lokalnog ima i sistemsko djelovanje. Opisano je preko 40 mutacija, a gen se nalazi na 15 kromosomu (16). Bolest se u dobi do šestog mjeseca života očituje akutnim jetrenim zastojem (žuticom, koagulopatijom, encefalopatijom, ascitesom), ingvinalnim hernijama, a česta je i hipoglikemija. Starija dojenčad slabije napreduje na težini, prisutna je hepatosplenomegalija, hipotonija i rahitis. Starija djeca prezentiraju se kroničnom bolesti jetre, kardiomiopatijom, bubrežnim zastojem i sindromom nalik na porfiriju. Vrijednosti α -fetoproteina su višestruko povišene (40000-70000 μ g/L), povišeni su tirozin, fenilalanin i metionin u plazmi, sukcinil aceton i delta-aminolevulininska kiselina u urinu.

Dijagnoza se postavlja određivanjem fumaril acetoacetaze u fibroblastima ili limfocitima ili genskom analizom. Liječenje obuhvaća restriktivnu prehranu, ali i specifično liječenje nitro-trifluorometilbenzoi-cikloheksenedionom (NTBC) koji smanjuje koncentraciju toksičnog metabolita. Zbog višestruko povećane incidencije hepatocelularnog karcinoma svaka tri mjeseca treba odrediti α -fetoprotein, učiniti UZ abdomena svakih šest mjeseci, a magnetsku rezonancu jednom godišnje. Ipak, definitivno izlječenje postiže se jedino transplantacijom jetre (16).

LIZOSOMNE BOLESTI

Lizosomi su intracelularno membranske organele koje sadrže razne enzime metabolizma makromolekula pa poremećaj dovodi do povećanog odlaganja djelomično razgrađenih makromolekula u lizosome (Tablica 4).

Klinički simptomi jako variraju, od pojave prenatalnog hidropsa do bolesti blagog tijeka u odraslih. Suspektni su karakterističan izgled lica, neurološki simptomi i hepatosplenomegalija. Često imaju displaziju kostura (dysostosis

Tablica 4.
Lizosomne bolesti

Table 4
Lysosomal storage diseases

Skupina bolesti	Karakteristike
Mukopolisaharidoze	- poremećaji metabolizma vezivnog tkiva - grube crte lica, organomegalija, neurološki simptomi, mentalna zaostalost, koštani poremećaji, hernije, niski rast
Lipidoze	- poremećaji metabolizma staničnih membrana - organomegalija, neurološki i koštani poremećaji, plućni infiltrati
Glikoproteinoze	- poremećaji metabolizma glikoproteina - neurološki poremećaji, organomegalija, grube crte lica, mentalna zaostalost
Mukolipidoze	- poremećaji transporta lizosomnih enzima - grube crte lica, kraniofacijalni poremećaji, hepatomegalija, hipotonija, niski rast, ukočenost zglobova

multiplex) s velikom lubanjom, deformitetima kralježnice i kratkim šupljim kostima. Hepatosplenomegalija jest vodeći simptom, ali dominira zastoj u neurorazvoju (17, 18).

PRIROĐENI POREMEĆAJI GLIKOZILACIJE

Nastaju zbog poremećenog metabolizma (glikozilacije) bjelančevina. Gotovo sve bjelančevine u plazmi, većina bjelančevina staničnih membrana i potpornog tkiva, bjelančevine krvnih grupa, imunoglobulini i neki hormoni su glikoproteini. Oni su esencijalni za mnoge strukturne, transportne, imunološke, hormonske, enzimatske i međustanične funkcije. Postoje dvije velike grupe poremećaja (19):

- CDG I (tipovi 1-f) uzrokovani su poremećajem sinteze i prijenosa ugljikohidratnog dijela do odgovarajućeg proteina;
- CDG II (tipovi a-c) nastaju zbog poremećenog metabolizma ugljikohidratnog lanca.

Najčešći je oblik CDG Ia koji nastaje zbog deficita fosfomanomutaze, a može se razlikovati neurološki i multisustavni oblik. Na dijagnozu upućuju povišene transaminaze, hipoalbuminemija i koagulopatija. U histološkom preparatu jetre nađe se fibroza, a biopsija tankog crijeva može pokazati atrofiju resica i limfangi-ektazije. Potvrda dijagnoze zahtjeva enzimsku analizu limfoblasta ili fibroblasta. Liječenje i prognoza su loši (20, 21).

POREMEĆAJI MITOHONDRIJSKOG RESPIRACIJSKOG LANCA

Poremećena funkcija mitohondrija dovodi do različitih patoloških i kliničkih manifestacija. Nasljeđivanje je autosomno ili prema majčinoj strani, ovisno radi li se o poremećaju mitohondrijske ili jezgrine DNK. U kliničkoj slici prevladavaju simptomi više organskih sustava, a jetra i probavni sustav često su zahvaćeni. Ostali simptomi su letargija, hipotonija, povraćanje, oslabljeni neonatalni refleksi, konvulzije, recidivne apneje i kardiomiopatija. Progresivna jetrena, neurološka ili neka druga bolest uzrokuje smrt u dojenaštvu ili ranom djetinjstvu (22). Za postavljanje dijagnoze osim povišenih laktata u serumu i cerebrospinalnoj tekućini, potrebna je analiza mišićnog tkiva i/ili jetre svjetlosnim i elektronskim mikroskopom, genetska analiza mutacija te prikazi srčanog i neurološkog sustava. Osim nekoliko uspješnih transplantacija jetre u bolesnika s izoliranom bolešću, u ostalih je pacijenata ona kontraindicirana zbog zahvaćenosti ostalih organskih sustava i neurološke progresije bolesti (23, 24).

PEROKSISOMNI POREMEĆAJI

Peroksisomi su membranske, intracelularne organele koje sadrže brojne anabolne i katabolne enzime. Uključeni su u metabolizam masnih kiselina, lizina, vodikovog peroksida i eikozanoida (prostaglandina, leukotriena, tromboksana) (25). Bolesti peroksisoma možemo svrstati u dvije velike skupine. U prvoj

su poremećaji multiplih enzima (Zellwegerov sindrom, neonatalna adrenoleukodistrofija, infantilna Refsumova bolest i chondrodysplasia rhisomelica punctata), a druga obuhvaća poremećaje pojedinačnih enzima (adrenoleukodistrofija, klasična Refsumova bolest i hiperoksalurija tip I). Izrazito smanjen broj peroksisoma u biopatu jetre i kože karakteristika je prve skupine. U drugoj skupini nalaze se poremećaji pojedinačnih enzima, obično s urednim nalazom biopsije kože i jetre, a samo biokemijski nalazi i klinička slika upućuju na pojedini defekt. Liječenje je uglavnom potporno (26, 27).

POREMEĆAJ METABOLIZMA BAKRA

Najčešći poremećaj metabolizma bakra jest Wilsonova bolest. Prevalencija varira od 12-18 na milijun stanovnika do 1 na 30000 u nekim etičkim zajednicama. Prezentira se u raznim oblicima, a znakove jetrene bolesti nalazimo u oko 40% oboljelih. Većina bolesnika prezentira se u dobi između 6 i 12 godina, rijetko iza treće godine života (28, 29).

Klinička slika

Na Wilsonovu bolest treba pomisliti kod:

- povišenih jetrenih enzima;
- hepatomegalije izolirane ili praćene neurološkim poremećajima;
- akutnog hepatitisa nedokazane etiologije;
- kroničnog hepatitisa, bez znakova autoimune bolesti;
- krvarenja iz variksa jednjaka zbog neočekivane portalne hipertenzije;
- znakova dekompenzacije kronične jetrene bolesti;
- akutnog jetrenog zastoja;
- srodnika s Wilsonovom bolesti.

U starije djece bolest se može manifestirati neurološkim simptomima kao što su poremećaj govora, tremor, slaba koordinacija, gubitak fine motorike, koreja, distonija, disfagija i slinjenje. Česta je i depresija, agresija, nesocijalno pona-

Tablica 5.
Biokemijski nalazi u Wilsonovoj bolesti

Table 5
Biochemical diagnosis of Wilson's disease

Pretraga	Uredan nalaz	Wilsonova bolest
Ceruloplazmin (P) mg/L	>200	<200 u 85-90% pacijenata
Bakar (U) $\mu\text{mol}/24\text{h}$	<1,25	>3 u 65% pacijenata s jetrenom bolesti
Bakar (U) nakon penicilamina	<25	>25 u 90% pacijenata s jetrenom bolesti
Bakar u jetri $\mu\text{g}/\text{g}$ suhe tvari	15-50	>250
Bakar (S) μM	11-24	nizak, uredan ili povišen

šanje te zaostajanje u kognitivnom razvoju. Karakterističnim simptomima često prethodi nalaz hemolize. Bakar se taloži i u Descementovoj membrani rožnice pa nastaje Kayser-Fleischerov prsten, no ne u svih pacijenata i tek iza desete godine. Promjene mogu biti i na bubrezima, češće tubularne nego glomerularne, a na kostima u vidu artritisa, osteoporoze i rahitisa (30).

Dijagnoza

U serumu nalazimo niske vrijednosti ceruloplazmina, u urinu povišene vrijednosti bakra, osobito nakon penicilaminskog testa te povišene vrijednosti bakra u tkivu jetre (Tablica 5).

U Wilsonovoj bolesti bakar u serumu je obično nizak, ponekad može biti i visok (oslobađanje bakra tijekom jetrene nekroze), ali uredne vrijednosti, bez drugih pretraga, nikad ne mogu isključiti ovu bolest. Ceruloplazmin je serumska, transportna bjelanjčevina u serumu, jedan je od reaktanata akutne faze upale pa se povišene vrijednosti mogu naći tijekom upale jetre ili drugih organa. Uobičajeno je ceruloplazmin nizak, ali mjerenje njegove koncentracije u serumu nije dijagnostički kriterij. Iako koncentracija bakra u urinu nije dovoljno specifičan parametar, mjerenje nakon penicilaminskog testa daje nešto uvjerljiviji nalaz, pa peterostruko veće koncentracije bakra od gornje vrijednosti referentnog laboratorija upućuju na Wilsonovu bolest. Mjerenje koncentracije bakra u tkivu jetre je najsigurnija metoda za postavljanje dijagnoze Wilsonove bolesti (koncentracija >250 $\mu\text{g}/\text{g}$ suhe težine). Depoziti bakra prikazu se specijalnim bojenjem u hi-

stološkim preparatima, te elektronskom mikroskopijom (30). Obzirom na nasljednost i nespecifične simptome bolesti u dječjoj, ali i odrasloj dobi, potrebno je također isključiti ovu bolest u bliskih srodnika. To se postiže biokemijskim pretragama, ali i ispitivanjem istih mutacija kao kod oboljelog.

Mutacije

Dokazano je nekoliko vrsta mutacija, od kojih je najčešća H1069Q (His 1069 Gln), osobito u Istočnoj Europi. U ostalim dijelovima Europe i svijeta dokazane su druge mutacije čija učestalost je daleko manja i otežava analizu nosioca. Ako je poznata mutacija u određenoj obitelji, analiza iste u ostalih članova olakšava dijagnozu, a biopsija jetre u asimptomatskog srodnika koristi se samo u slučaju pozitivnog nalaza ili visoke sumnje na prisustvo bolesti (31).

Liječenje

Cilj je spriječiti odlaganje i/ili apsorpciju bakra (Tablica 6).

Izbor lijeka ovisi o tijeku bolesti, prisustvu neuroloških simptoma i trudnoće (32). *D-penicilamin* se koristi kao lijek prvog izbora. Iako su mu se nekad pripisivala detoksikacijska svojstva, danas se zna da ne uklanja bakar iz jetre nego djeluje drugim mehanizmima; indukcijom metalotioneina, veže bakar za druge netoksične komplekse, ima direktno protuupalno djelovanje i djeluje reverzibilno na fibrozu jetre. Popratne se pojave javljaju u 5-10% oboljelih i uključuju: osip, proteinuriju, depresiju koštane srži, osobito trombocitne loze, deficit pirido-

ksina i promjene kolagena kože. *Trientin* je lijek drugog izbora, osobito u oboljelih koji imaju značajne popratne pojave tijekom liječenja d-penicilaminom. Njegova najčešća popratna pojava jest sideroblastična anemija i kolitis. *Cink* djeluje na indukciju metalotioneina u crijevnim stanicama pa smanjuje apsorpciju bakra i nije toksičan. Može utjecati na apsorpciju željeza te iritirati sluznicu želuca. *Tetratiomolibdat* je jaki kelirajući agens, no istovremeno toksičan jer uzrokuje depleciju koštane srži i poremećaj rasta epifiza. Koristi se povremeno, u početnom liječenju bolesnika s pretežno neurološkom simptomatologijom.

POREMEĆAJI METABOLIZMA ŽELJEZA

Bolesti opterećenja željezom mogu se podijeliti u primarni i sekundarni poremećaj. Sekundarno opterećenje željezom (hemosideroza) nastaje u djece ovisne o transfuzijama zbog hematoloških bolesti kao što su talasemija, anemija srpastih stanica i aplastična anemija (33). U primarna opterećenja željezom nekad su se ubrajale hereditarna hemokromatoza, juvenilna hemokromatoza i neonatalna hemokromatoza. Nova su razmišljanja uslijedila nakon otkrića HFE gena, a genetsko je testiranje pokazalo da fenotipska ekspresija mutacija na genima za metabolizam željeza može vrlo varirati (34, 35).

Klasična hereditarna hemokromatoza je autosomno recesivna bolest HFE gena na kromosomu 6. Najčešća mutacija jest zamjena cisteina tirozinom i označava se C282Y. Smatra se da potječe iz sjeverozapadne Europe, ne utječe na reprodukciju i nekad je značila prednost u zahvaćene jedinke. Prevalencija heterozigota C282Y u sjevernim dijelovima Europe je 5:1000 osoba, što je deset puta više od cistične fibroze. Svi su homozigoti C282Y genetski podložni promjenama uzrokovanim nakupljanjem željeza, ali nije moguće predvidjeti opseg fenotipskih promjena. Klinička slika očituje se u srednjoj dobi nespecifičnim simptomima. Bolest jetre dominira i javlja se u širokom rasponu od blago povišenih jetrenih enzima do ciroze i maligne bolesti. Osim toga prisutni mogu biti i simptomi endokrinog sustava, srca i zglobova. Hematopoeza je održana, a flebotomija je

Tablica 6.
Lijekovi koji se koriste u liječenju Wilsonove bolesti

Table 6
Medications used in treatment of Wilson's disease

Lijek	Doza
D-penicilamin	10-20 mg/kg/dan uz 25 mg piridoksina dnevno
trietilen tetramin dihidroklorid (trientin)	10-20 mg/kg/dan
cink sulfat ili acetat	75-300 mg/dan
amonij tiomolibdat	120-200 mg/dan
antioksidansi (vitamin E)	400-1200 IU/dan samo uz prethodne lijekove

dovoljna za smanjivanje koncentracije željeza u plazmi i tkivu. Sličan klasičnoj hereditarnoj hemokromatozi je i poremećaj gena za transferinski receptor 2 (TfR2), gdje se željezo nakuplja također postupno, a oštećenje organa, posebno jetre, javlja u kasnoj životnoj dobi (36, 37).

Juvenilni oblici su teži i javljaju se u oba spola prilično rano. Biopsijom jetre ili autopsijom nađe se distribucija željeza u parenhimnim organima slično kao kod HFE i TfR2 oblika, a i ostali organi su jače zahvaćeni. Rijetki oblik juvenilne hemokromatoze povezan je s mutacijom HAMP gena koji je odgovoran za sintezu hepcidina, ali u većine se ipak radi o mutaciji HJV gena na 1q kromosomu, odgovornog za sintezu hemojuvelina (38, 39).

Patofiziologija

Homeostaza željeza u ljudskom organizmu ovisi o brojnim genima čija točna uloga još nije poznata. Suprotno ranijem mišljenju, danas se smatra da HFE podržava afinitet TfR1 receptora i pojačava stanični prihvata željeza vezanog za transferin. TfR2 receptor je sličan TfR1 receptoru, također je odgovoran za prihvata transferin vezanog željeza, najviše ga ima na hepatocitima, no mehanizam povratne sprege na njega ne djeluje, što znači da povećani unos željeza neće smanjiti njegov afinitet. Smatra se da hepcidin koji nalazimo u juvenilnom obliku ima važniju ulogu u održavanju homeostaze željeza od HFE i TfR2. Otkriće hepcidina dovelo je u pitanje i hipotezu o crijevu kao glavnom uzroku neadekvatne apsorpcije željeza. Smatralo se naime da enterociti jednosmjerno

propuštaju vezano željezo i ne reagiraju na mehanizam povratne sprege. Moguće je da manjak hepcidina, poznatog i kao "regulacijskog hormona željeza", uzrokuje neometanu apsorpciju željeza u enterocitima (40-42).

Dijagnoza

Klasična trijada simptoma: ciroza, brončana koža i dijabetes danas se vrlo rijetko vidi. Bolest se otkriva daleko ranije, umorom, malaksalošću, bolovima u zglobovima, hepatomegalijom i blago povišenim jetrenim enzimima. U laboratorijskim nalazima dominira povišena vrijednost zasićenosti transferina. Vrijednosti transferina iznad 45% indikacija su za genetsko testiranje. U mladih pacijenata s povišenim vrijednostima serumskog transferina preporuča se utvrditi indeks jetrenog željeza (hepatic iron index) koji se izračunava iz koncentracije željeza u jetri obzirom na dob i spol. Kada se postavi dijagnoza hereditarne hemokromatoze, potrebno je procijeniti moguće visceralne i metaboličke posljedice te čimbenike rizika za progresiju bolesti, kao i testirati bliske srodnike (43).

Liječenje

Simptomatski pacijenti zahtijevaju venepunkcije. Upitne su u nekih pacijenata s početkom bolesti u odrasloj dobi, ali svakako indicirane ako serumski feritin prelazi 1000 ng/mL. Tjedno se uklanja 5-8 mL/kg, a cilj je pad feritina ispod 50 ng/mL i transferina ispod 30%. Ponekad su potrebne dvije do tri godine za postizanje ovih vrijednosti (33).

Ostali oblici poremećenog metabolizma željeza

Za razliku od ovih oblika odlaganja željeza, prema OMIM-u klasificirana kao hereditarna hemokromatoza 4, poremećaj je gena za ferroportin, bjelancevinu koja učestvuje u staničnom transportu željeza. Željezo se odlaze u ratikuloendotelnim makrofazima jetre i slezene, manje u enterocitima i hepatocitima. Koncentracija plazmatskog željeza je niska, a u većine je blaže fenotipske slike. Vrijednosti transferina su uredne, a transferin trajno povišen unatoč venepunkcijama.

Aceruloplazminemija je poremećaj aktivnosti plazmatske feroksidaze pa se željezo odlaze u jetru i mozak. Prisutna je hipokromna mikrocitna anemija.

Atransferinemija ili hipotransferinemija je poremećaj transporta željeza u koštano srž praćen jakom anemijom.

Neonatalna hemokromatoza je najčešći uzrok akutnog jetrenog zastoja u novorođenačkoj dobi. Karakterizira je prenatalna bolest jetre kombinirana s hepatalnom i ekstrahepatalnom hemosiderozom. Patogeneza nije poznata, a vjerojatno se radi o sindromu. Nije jasno radi li se o poremećaju fetoplacentarnog metabolizma željeza, sekundarnoj manifestaciji fetalne bolesti jetre ili izoimunnoj reakciji na neki majčin čimbenik. Nasljedna etiologija nije dokazana, iako su opisani slučajevi u istoj obitelji. Novorođenčad se očituje hipoglikemijom, žuticom i koagulopatijom, rjeđe ascitom i encefalopatijom. U liječenju se ponekad koristi kombinacija antioksidansa, ali transplantacija jetre je jedino konačno liječenje (44).

ZAKLJUČAK

Pristup djetetu sa sumnjom na metaboličku bolest jetre, osobito u novorođenačkoj razdoblju, ali i kasnije kada se očituje naglim tijekom bolesti, zahtjeva detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, te brojne laboratorijske, slikovne i histološke pretrage. Sve navedeno zahtjeva dobru organizaciju medicinske službe, kao i suradnju zdravstvenih centara zbog rane mogućnosti dijagnostike i liječenja ovih ipak rijetkih bolesti. Obzirom na

kronični tijek, zahtjevno liječenje i često neizvjestan ishod brojnih metaboličkih bolesti jetre, potpora djetetu i njegovoj obitelji, pomoć ostalih struka i socijalna sigurnost neizostavni su dio skrbi za kronično bolesno dijete.

LITERATURA

1. Balistreri WF. The liver and biliary sistem: Manifestation of liver disease. U: Nelson textbook of pediatrics. 16. izd. Philadelphia: WB. Saunders, 2000; 1198-203.
2. Kelly DA. Useful Investigations in the Assessment of Liver Disease. U: Kelly DA. Diseases of the Liver and Biliary System in Children. 2. izd. Oxford: Blackwell Science, 2004; 17-24.
3. Reddy KR, Jeffers LJ. Evaluation of the liver B: Liver biopsy and laparoscopy. U: Schiff's Diseases of the Liver. 8. izd. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1999; 245-66.
4. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: biochemistry and clinical manifestations. *Ann Med* 1996; 28: 385-94.
5. Primhak RA, Tanner MS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85: 2-5.
6. Perlmutter DH. Chemical chaperones: a pharmacological strategy for disorders of protein folding and trafficking. *Pediatr Res* 2002; 52: 832-6.
7. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 986-92.
8. Holton JB. Galactosemia: pathogenesis and treatment. *J Inherit Metabol Dis* 1996; 19: 3-7.
9. Garden AS, Davidson DC. Recommendations for the management of galactosaemia. *Arch Dis Child* 2000; 82 (3): 266.
10. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet* 1998; 35 (5): 353-65.
11. Santer R, Rischewski J, von Weihe M. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat* 2005; 25: 594.
12. Chen YT. Glycogen storage diseases. U: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001; 1521-2.
13. Matern D, Seydewitz H, Bali Ch et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (Suppl 1): 10-9.
14. Fernandes J, Smith GPA. The glycogen-storage diseases. U: Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 3. izd, Berlin: Springer-Verlag, 2000; 158-64.
15. Morris AA, Leonard JV. The treatment of congenital lactic acidosis. *J Inherit Metabol Dis* 1996; 19: 573-80.
16. Heath SK, Gray RGF, McKiernan P, Au M, Green A. Mutation screening for tyrosinemia type I. *J Inherit Metabol Dis* 2002; 25: 523-5.
17. Rapola J. Lysosomal storage diseases in adults. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 759-66.
18. Brady RO, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3 (12): 752-6.
19. De Lonay P, Seta N, Barrot S. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation. *J Med Genet* 2001; 38: 14-9.
20. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Dis* 2000; 23: 237-46.
21. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation. *An Rev Genom Hum Gen* 2001; 2: 129-51.
22. Morris AA. Mitochondrial respiratory chain disorders and the liver. *Liver* 1999; 19: 357-68.
23. Munnich A, Rotig A, Chretien D. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *Eu J Ped* 1996; 155: 262-74.
24. Sokal EM, Sokol R, Cormier V. Liver transplantation in mitochondrial respiratory chain disorders. *Eu J Ped* 1999; 158 (Suppl 12): 81-4.
25. Wanders RJ. Peroxisomal disorders: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Neurochem Res* 1999; 24 (4): 565-80.
26. Gartner J. Disorders related to peroxisomal membranes. *J Inherit Metabol Dis* 2000; 23: 264-72.
27. Gould SJ, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. U: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001; 3181-218.
28. Tao YT, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: Insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241-7.
29. Rae T, Schmidt P, Pufahl R, Culotta VC, O'Halloran TV. Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science* 1999; 284: 805-8.
30. Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, Polli C, Glant TT, Ferenci P. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. *Am J Med Genet* 2002; 108: 23-8.
31. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Final report of the proceedings of the working party at the 8th International Meeting on Wilson disease and Menkes disease, Leipzig, Germany, 2001. *Liver International* 2003; 23: 139-42.
32. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guidelines: A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003; 37: 1475-92.
33. Sokol RJ, Narkewicz MR. Copper and iron storage disorders. U: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children, 2. izd, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 595-640.
34. Griffiths WJ, Kelly AL, Cox TM. Inherited disorders of iron storage and transport. *Mol Med Today* 1999; 5: 431-8.
35. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis - A New Look at an Old Disease. *NEJM* 2004; 350: 2383-97.
36. Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA. Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1056-62.
37. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002; 122: 646-51.
38. Camaschella C, Roetto A, Cali A. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25: 14-5.
39. Pietrangelo A. Hemochromatosis 1998: is one gene enough? *J Hepatol* 1998; 29: 502-9.
40. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A. Natural history of juvenile haemochromatosis. *Br J Haematol* 2002; 117: 973-9.
41. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile haemochromatosis. *Nat Genet* 2003; 22: 21-2.
42. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
43. Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 80-8.
44. Kinsely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 877-89.

Summary

METABOLIC LIVER DISEASE

I. Slavić, G. Palčevski, M. Peršić

Adequate evaluation of an infant, child or adolescent with suspected liver disease involves an appropriate approach. The investigation of the liver diseases must be multidisciplinary, involving history and physical examination, clinical chemistry, hematology, radiology and histopathology, but also depends of physician experience and test availability. Alterations in hepatic structure and function can be acute or chronic, with varying patterns of reaction of the liver to cell injury. Proper suspicion and diagnosis is sometimes lifesaving and almost always mean lifelong therapy or dietetic measurements.

Descriptors: CHILDREN, METABOLIC LIVER DISEASE