EIMD

European registry and network for
Intoxication type Metabolic Diseases

Poremećaji ciklusa ureje

Vodič za bolesnike, roditelje i obitelji

Jane Gick

www.e-imd.org

EIMD
European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases

Sadržaj

Uvod 3

Uloga metabolizma 4

Što se u tijelu zbiva s bjelančevinama? 4

Ciklus ureje 5

Koji su simptomi? 6

Liječenje 7

- Ciljevi liječenja 7
- Hitno liječenje za vrijeme akutne bolesti 7

Dugoročno liječenje 9

- Dijeta 9

Presađivanje jetre 10

Lijekovi 11

Kako je moje dijete dobilo ovu bolest ? 12

Kako se to zbiva ? 13

X – vezana bolest 15

Što budućnost nosi mojem djetetu ? 16

Trudnoća 17

Putovanje 18

Rječnik 19

Rječnik

Vama ili Vašem djetetu postavljena je dijagnoza poremećaja ciklusa ureje. U početku je svaku informaciju koja se tiče takvih bolesti teško razumjeti, posebno u trenutku kad ste, naravno, vrlo zabrinuti i iznenada obasuti mnoštvom medicinskih informacija.
Opisom ovog poremećaja u obliku brošure na internetu, omogućuje Vam se da je pročitate u slobodno vrijeme i zapišete sva važna pitanja koja biste željeli pitati Vašeg liječnika, medicinsku sestru ili dijetetičara.

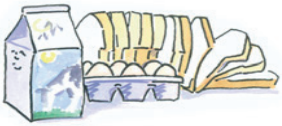
Uloga metabolizma

Da bismo bili zdrava osoba moramo naše tijelo redovito hraniti kako bismo mu hranom osigurali energiju i obnovu tkiva.
Hrana koju jedemo razgrađuje se u male sastavne dijelove i koristi za rast i obnovu tkiva, ili biva pohranjena da bude raspoloživa u razdobljima gladovanja ili se kao otpad izlučuje. Iako ovo objašnjenje u osnovi opisuje proces, on je, naravno, mnogo složeniji.

Što se u tijelu zbiva s bjelančevinama?

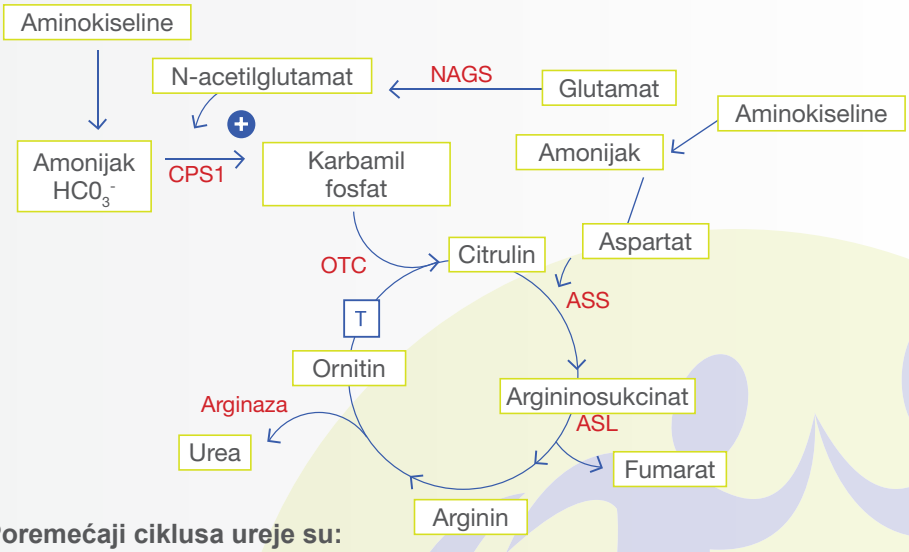
Hrana koja sadrži bjelančevine (drugi naziv za bjelančevine je „proteini“) je mlijeko, jaja, riba, meso, sir, kruh itd. Tijekom probave bjelančevine se u crijevu razgrađuju u manje molekule ili „građevne jedinice“ kako bi se prenijele u krv i koristile za rast i obnovu tkiva. Ono što smo pojeli kao odrezak ili popili kao čašu mlijeka razgradit će se tako u 20 pojedinačnih „građevnih jedinica“ poznatih kao aminokiseline. Ove aminokiseline prenose se u krvotok i njime dolaze do tjelesnih stanica kojima trebaju.

Općenito govoreći, jedemo mnogo više bjelančevina nego što je tijelu potrebno. Zbog toga, nakon što završimo s korištenjem onog što nam je potrebno, višak se razgrađuje enzimima u manje produkte, među kojima su amonijak i organske kiseline. Tijelo ne podnosi velike količine amonijaka i organskih kiselina pa se oni u jetri pretvaraju u neškodljive oblike koji se mogu izlučiti.



Ciklus ureje

Nakon što smo objasnili osnovnu funkciju metabolizma bjelančevina, korisno je razumjeti ponešto o ciklusu ureje. Kako je prethodno opisano, tijelu treba način da izluči amonijak. To se zbiva u jetri kontinuiranim procesom koji nazivamo „ciklus ureje“. Kako se ciklus odvija, štetni amonijak se korak po korak mijenja u ureju koja se kasnije izlučuje iz tijela. Ciklus ureje kontroliran je nizom enzima. Kao što slika pokazuje, u poremećajima ciklusa ureje ne radi kako treba jedan od tih šest enzima.



Poremećaji ciklusa ureje su:

- **NAGS – manjak N-acetilglutamat sintetaze**
- **CPS1 – manjak karbamilfosfat sintetaze**
- **OTC – manjak ornitin transkarbamilaze**
- **ASS – citrulinemija ili manjak argininosukcinat sintetaze**
- **ALL – argininosukcinična acidurija ili manjak argininosukcinat liaze**
- **Arginaza – manjak arginaze**

Arginaza

Simptomi se razlikuju od osobe do osobe, a mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi.

U prvom tjednu života **novorođenče** može postati teško bolesno jer se više ne može putem posteljice hraniti niti odstranjivati otpadne tvari, a unos bjelančevina može nadmašiti razgradne kapacitete ciklusa ureje. U takvoj situaciji u djeteta se bolest obično očituje pospanošću, ubrzanim disanjem i povraćanjem. Tada je neophodno bolničko liječenje kako bi se smanjila koncentracija amonijaka u krvi i ponovo uspostavila ravnoteža u metabolizmu.

Starija djeca s poremećajima ciklusa ureje mogu također postati naglo životno ugrožena, iako prije toga nikakvih vidljivih poteškoća s metabolizmom nisu imala. Takva „metabolička kriza“ može biti izazvana nekom inače prolaznom bolešću, npr. prehladom. Ponekad simptome krize može izazvati naglo povećanje unosa bjelančevina hranom, na primjer na nekakvoj proslavi. Ponekad u razgovoru s roditeljima bolesne djece liječnici saznaju da su djeca u svojim prehrambenim navikama izbirljiva i da se hrane jednolično. Pri tom roditelji nisu svjesni da djeca sama biraju hranu s manje bjelančevina koja im ne izaziva tegobe. Obično su navedeni podaci o prehrani zajedno s naglim pogoršanjem zdravstvenog stanja praćenim poremećajem svijesti razlog da se učine pretrage nužne za postavljanje dijagnoze poremećaja ciklusa ureje.

Postoji i skupina odraslih bolesnika i tinejdžera, u kojih se bolest očituje ponavljajućim epizodama povraćanja i pospanosti. Zbog takvih se tegoba često bolesnici nakratko moraju liječiti u bolnici gdje im se daje dodatna tekućina, često infuzijama u venu. Obično treba više od jedne takve epizode da liječnici posumnjaju na poremećaje ciklusa ureje i nakon dodatnih pretraga dođu do dijagnoze.

Liječenje

Ciljevi liječenja

Glavni cilj liječenja je održavati koncentraciju amonijaka u krvi u sigurnom rasponu. Više je čimbenika koji mogu uzrokovati porast amonijaka, uključujući infekcije i nagli porast količine bjelančevina u obrocima. U razdobljima bolesti i infekcija tijelo često odgovara na potrebu stvaranja energije razgradnjom vlastitih pričuva. Kao posljedica razgrađuju se i tjelesne bjelančevine zbog čega dolazi do porasta amonijaka u krvi.

Hitno zbrinjavanje za vrijeme akutne bolesti

Ako se Vaše dijete ne osjeća dobro, mora ga se liječiti hitnim mjerama.

Hitne mjere su nužne za sve bolesnike s poremećajem ciklusa ureje, uključujući one s blagim oblicima bolesti. Hitne mjere razlikuju se od bolesnika do bolesnika.

Hitne mjere uključuju davanje energetskog napitka s velikim udjelom šećera, a time i kalorija. Takav napitak je nužan kad dijete nije dobro i ne podnosi svoju uobičajenu prehranu. Radi se o neškodljivom rješenju, koje nije, ako se dijete ubrzo nakon pijenja tog napitka oporavi, povezano s bilo kakvim neželjenim nuspojavama. Kako je ranije objašnjeno, uzimanjem tih dodatnih kalorija sprječava se u tijelu razgradnja vlastitog tkiva, uključujući i bjelančevina, u svrhu proizvodnje energije. Kašnjenje u primjeni ove mjere može biti opasno. Ako niste sigurni kako treba postupiti, najbolje je posavjetovati se sa zdravstvenim osobljem koje se u području gdje živite bavi metaboličkim bolestima ili sa specijaliziranim centrom za takve bolesti. Sastav takvog napitka i količina koju treba popiti prilagođava se svakom bolesniku individualno, ovisno o dobi i tjelesnoj masi. O njegovom sastavu odlučuju liječnik i dijetetičar. Upute o korištenju ovog napitka treba dosljedno slijediti bez obzira na doba dana ili noći. Hitne mjere u razdobljima kad se dijete počinje osjećati loše, a još nije jasno hoće li bolest krenuti u smjeru daljnjeg pogoršanja ili oporavka, uključuju bez odlaganja i privremeni prestanak uzimanja hrane i pića koji

sadrže bjelančevine. Takav prestanak uzimanja bjelančevina ne smije trajati dulje od 24 sata bez da se posavjetujete sa zdravstvenim osobljem koje je dobro informirano o bolesti Vašeg djeteta. Važno je i spuštati tjelesnu temperaturu ako je ona povišena.

Ako se Vašem djetetu bez obzira na primijenjene opisane hitne mjere stanje zamjetno ne poboljšava i/ili i dalje povraća trebate, ovisno o situaciji, učiniti nešto od sljedećeg:

- javiti se svom područnom liječniku radi procjene stanja i po potrebi upućivanja u bolnicu ili
- javiti se u bolničku hitnu službu ili drugu vrstu hitne službe ili
- posavjetovati se telefonom s pedijatrima u bolnici

Nakon primitka u bolnicu najvjerojatnije će energetski napitak biti zamijenjen infuzijom koja sadrži glukozu ili će mu infuzija biti dodana. Na taj način će se omogućiti da se želudac nakon povraćanja smiri. Nakon što se bolest koja je izazvala pogoršanje obuzda postupno se prelazi ponovno na uzimanje tekućine i hrane na usta i nastavlja s posebnim dijetnim liječenjem.

Za vrijeme boravka u bolnici bit će neophodno uzimati uzorke krvi za pretrage kako bi se utvrdilo je li metabolički poremećaj suzbijen i nalazi uredni. Jedna od tih pretraga je i mjerenje koncentracije amonijaka. U vrijeme akutnih bolesti često dolazi do porasta njegove koncentracije u krvi pa ga je u tim razdobljima nužno redovito kontrolirati.

Ako za vrijeme boravka u bolnici Vaše dijete ne odgovori dobro na infuziju glukoze, potrebne su dodatne mjere liječenja. Ako se dozvoli da amonijak u krvi naraste do vrlo visokih vrijednosti mogu se pojaviti pospanost , razdražljivost i zbunjenost što je upozorenje da je bolest zahvatila mozak. Da se to spriječi može biti potrebna primjena lijekova u venu. Njih je bolesnik možda već i prije uzimao na usta. Lijekovi koji se koriste zovu se natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat i N-karbamilglutamat (njihovo djelovanje opisano je kasnije u tekstu). Osim njih, arginin, a u nekih bolesnika i citrulin služe da ciklus ureje bude djelotvorniji u odstranjivanju amonijaka. Ako i nakon uvođenja tih lijekova Vaše dijete bude vrlo loše s visokom koncentracijom amonijaka u krvi, bit će nužno premjestiti ga u jedinicu intenzivne njege kako bi se mogla provesti dijaliza. U uređaju za dijalizu se filtrira bolesnikova krv pri čemu se odstranjuje štetni amonijak, a filtrirana krv vraća u tijelo.

Dugoročno liječenje

Dijeta

Bolesnicima u kojih je postavljena dijagnoza poremećaja ciklusa ureje najčešće je ograničen unos bjelančevina hranom ili im se savjetuje da budu oprezni s količinom bjelančevina koju jedu.

Ograničenje unosa bjelančevina je važno jer smanjuje opterećenje ciklusa ureje.

Cilj je osigurati tijelu dovoljno bjelančevina za rast i obnovu tkiva, ali istovremeno i ograničiti unos do količine koju dijete podnosi. Postoji sklonost da se s vremenom smanjuje količina bjelančevina koju bolesnik podnosi jer se s dobi usporava brzina rasta.

Dijetom treba osigurati i dovoljno kalorija jer njihov nedovoljan unos također može izazvati metaboličku krizu.

Vaš će Vas dijetetičar naučiti kako izračunati količinu bjelančevina u hrani. Tako ćete moći kontrolirati unosite li hranom količinu bjelančevina odobrenu planom dijetalnog liječenja. Vagati (i poslije računati količinu bjelančevina u njoj) treba samo hranu koja sadrži bjelančevine. Ostalu hranu ne treba vagati i može je se jesti bez ograničenja.

U mnogih bolesnika razvije se odbojnost prema hrani u tolikoj mjeri da je teško na usta u tijelo unijeti dovoljno kalorija. U takvim slučajevima neizbježna je primjena sonde (cjevčice) za hranjenje.

Sonde se mogu primjenjivati tako da se tanka sonda uvede kroz nos i smjesti u želudac. Takve sonde nazivamo nazogastričnim sondama. Ne preporučuju se za dugotrajnu primjenu. Ako postane očito da će biti potrebno dugoročno hranjenje sondom, otvaranje gastrostome, rupe u trbušnoj stijenci spojene sa želucem, može biti nužno. Cjevčica za hranjenje na gastrostomu postavlja se direktno u želudac pod anestezijom u okviru manjeg kirurškog zahvata. Otvor gastrostome zatvara se malim plastičnim poklopcem poput dugmeta, tik do kože. U trenucima kad se ne daje obrok kroz gastrostomu, cjevčica se začepi odnosno poklopac zatvori i prekrije odjećom da se ne vidi.

Presađivanje jetre

Presađivanje jetre se sve više koristi u liječenju poremećaja ciklusa ureje kad uobičajeno liječenje ne uspijeva ili se teško provodi.

Lijekovi

Dugoročno liječenje s ciljem održavanja normalne koncentracije amonijaka uključuje primjenu različitih lijekova. Oni se koriste u različitim kombinacijama i propisuju se individualno za svakog bolesnika. Neki bolesnici uopće ne trebaju lijekove.

ARGININ je esencijalna aminokiselina koja je dio ciklusa ureje. Ne koristi se pri manjku arginaze. Uzimanje dodatnih količina arginina kao lijeka pomaže da ciklus ureje radi učinkovitije.

KARGLUMIČNA KISELINA poznata je i kao **N-KARBAMILGLUTAMAT**: to je lijek izbora pri manjku N-acetilglutamat sintetaze (manjak NAGS) jer reaktivira ciklus ureje. Može se koristiti i kad postoji sumnja na poremećaj ciklusa ureje kao dio dijagnostičkog procesa ili pokušaja liječenja.

CITRULIN može u nekih bolesnika zamijeniti arginin. Ne koristi se u citrulinemiji.

NATRIJEV BENZOAT je lijek koji smanjuje koncentraciju amonijaka u krvi.

NATRIJEV FENILBUTIRAT je lijek koji služi snižavanju koncentracije amonijaka u krvi.

Vrlo je važno da uzimate sve Vaše lijekove točno kako Vam je Vaš doktor propisao.

Kako je moje dijete dobilo ovu bolest?

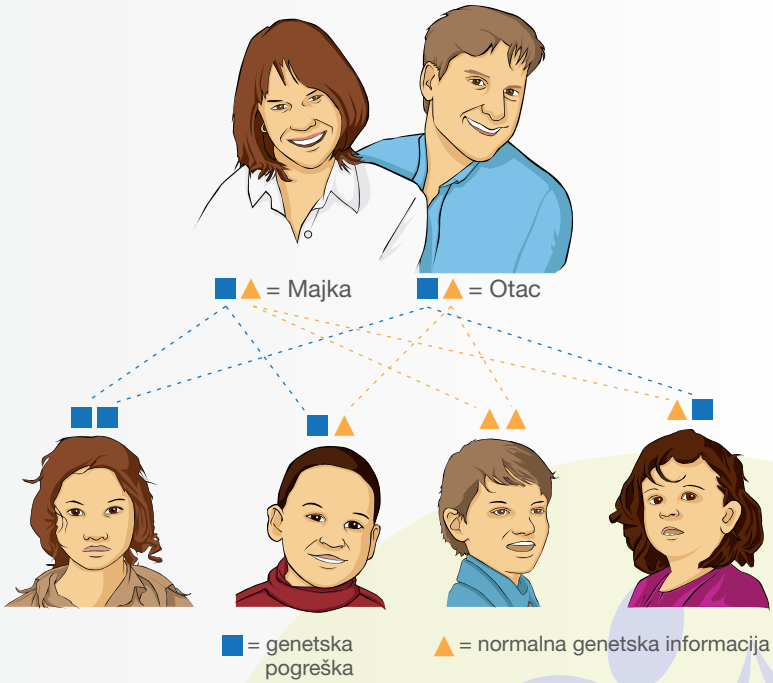
Općenito, poremećaji ciklusa ureje su genetski uzrokovani. To znači da nisu posljedica ničega što se događalo u trudnoći. Genetski poremećaji su naslijeđeni, a obrazac po kojem je Vaše dijete dobilo bolest bit će u nastavku opisan.

Ako je gen naslijeđen i od majke i od oca naziva se autosomno recesivnim.

U ljudskom tijelu, svaka osoba nosi približno sedam pogrešaka u svojoj ukupnoj genetskoj informaciji. Ako Vi i Vaš partner nosite istu genetsku pogrešku koja je odgovorna za poremećaj ciklusa ureje, u svakoj trudnoći vjerojatnost je 1 od 4 da će se dijete roditi s poremećajem ciklusa ureje.

Kako se to zbiva?

Dijagram Vam pokazuje kako se to događa.



Pri oplodnji ne može se predvidjeti koji će se spermij s kojim jajašcem spojiti da dođe do začeća. Pri začeću spaja se jedan spermij oca s jednim jajašcem majke kako bi se razvio plod.

Genetska informacija pohranjena je u molekuli DNK koja se nalazi u kromosomima u jezgri svake jajne stanice i svakog spermija. Upravo ta informacija određuje u djeteta npr. boju očiju, boju kose, kao i sve druge nasljedne osobine koje mogu biti promijenjene zbog nasljednih bolesti.

Zdravo dijete. Nosilac genetske pogreške.

Spol osobe određen je tzv. spolnim kromosomima.

Postoje dvije vrste spolnih kromosoma, X-kromosomi i Y-kromosomi. Žene imaju dva X-kromosoma, a muškarci jedan X-kromosom i jedan Y-kromosom.

Najčešći poremećaj ciklusa ureje je manjak ornitin transkarbamilaze (OTC). Nasljeđuje se kao X-vezana bolest. To znači da se bolest prenosi s roditelja na dijete preko X-kromosoma. Budući da muški imaju samo jedan X-kromosom, u njih je bolest teža. Ako je dijete žensko, pa ima dva X-kromosoma, X-kromosom na kojem nema pogreške umanjuje nepovoljan učinak X-kromosoma s genetskom pogreškom.

Rijetko se u djeteta može pojaviti poremećaj ciklusa ureje koji nije nasljedan. U tim slučajevima rizik ponovne pojave poremećaja ciklusa ureje u toj obitelji je izuzetno nizak. Važno je da u zbrinjavanje svih bolesnika s poremećajima ciklusa ureje bude uključen i genetičar kako bi se ustanovilo je li bolest naslijeđena ili ne. Vama će također biti ponuđena mogućnost susreta s genetičarom kako biste razgovarali o djetetovoj bolesti.

Što budućnost nosi mojem djetetu?

Kao što je opisano, težina poremećaja ciklusa ureje vrlo je promjenjiva. U nekih bolesnika bolest je tako blaga da liječnik specijalist treba samo jednom godišnje pregledati bolesnika. Takav posjet jednom u godini omogućuje liječniku da uoči promjene koje bi se mogle dogoditi s odrastanjem bolesnika. S vremenom može nastati potreba za ograničenjem unosa bjelančevina i primjenom lijekova.

Za djecu s težim oblicima bolesti važno je da ih redovito kontroliraju i procjenjuju liječnik-metaboličar i dijetetičar. Vjerojatno je da će neka od njih trebati i potporu lokalnih zdravstvenih službi za svoje posebne potrebe. Ta potpora može uključivati sudjelovanje socijalnih radnika, logopeda, fizijatara i fizioterapeuta, pedijatara u dispanzeru, patronažne sestre, defektologa i drugih.

Teško bolesna djeca mogu imati poteškoće u učenju i zbog toga trebati dodatnu procjenu kako bi im se osiguralo obrazovanje koje odgovara njihovim sposobnostima učenja.

Trudnoća

Iako su poremećaji ciklusa ureje teške bolesti, liječenje se trajno unaprjeđuje, među ostalim i zbog istraživanja koja su trajno u tijeku pa se može očekivati poboljšanje dugoročnog ishoda bolesti. Naravno, to će uvijek ovisiti o obliku i težini poremećaja ciklusa ureje kojeg neka osoba ima.

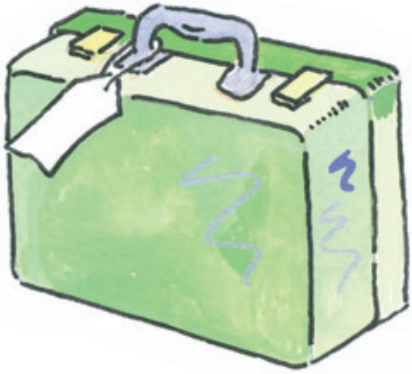
Da bi žena rodila zdravo dijete treba uložiti značajan napor i podnijeti znatan stres. Ako žena boluje od poremećaja ciklusa ureje taj se stres u trudnoći još povećava i može uzrokovati značajne probleme, kako majci tako i plodu, posebno ako skrb o njima nije na potrebnoj razini. Preporučuje se, ako je ikako moguće, da trudnoća bolesnica s poremećajima ciklusa ureje, kao i trudnoća prenositeljica tih poremećaja bude planirana i unaprijed dogovorena sa specijalistima, čija je skrb nad takvom trudnoćom nužna. Među njima su ginekolog, genetičar i pedijatar koji se bave metaboličkim bolestima. To osigurava da će cijelim tijekom trudnoće, kao i nakon rođenja majka i dijete imati najbolju moguću potporu i skrb. Vjerojatno je da će se trudnica s poremećajem u ciklusu ureje morati u trudnoći češće kontrolirati, da će joj se pretrage raditi češće, a možda će se morati promijeniti i dijeta na kojoj je bila ili primjena lijekova koje je uzimala.

Putovanje

Putovanje je danas dio svakodnevnice i ne bi trebalo biti prepreka za osobe s poremećajima ciklusa ureje. Ipak, razumno je prije duljih putovanja i putovanja u inozemstvo poduzeti određene mjere predostrožnosti. Preporučljivo je provjeriti postoji li u Vašem odredištu dovoljno kvalitetna zdravstvena služba koja Vam može pružiti potrebnu skrb ako se razbolite i dogodi Vam se metabolička kriza.

Svakako je nužno da i za vrijeme putovanja nastavite s dijetom koju inače provodite i lijekovima koje inače uzimate, kao i da osigurate njihovu dovoljnu količinu za cijelo putovanje.

Sa sobom trebate ponijeti i pisane informacije o Vašoj bolesti, koje je najbolje da Vam napišu liječnici koje inače brinu o Vama. Te informacije trebaju sadržavati podatke o bolesti i liječenju specifičnom za poremećaje ciklusa ureje, posebno prilagođenom za Vas. Za dulje boravke u inozemstvu dobro je da Vam Vaši liječnici preporuče liječnika u inozemstvu koji bi preuzeo brigu o Vama.



Rječnik

Akutan: nagao, brzog tijeka (često i težak)

Aminokiseline: sastavni dijelovi bjelančevina

Amonijak: štetni usputni proizvod razgradnje bjelančevina u tijelu

Kroničan: dugotrajan

Dekompenzacija: metabolički izraz koji označava početnu fazu bolesti s pogoršanjem stanja bolesnika koje nastaje zbog razgradnje vlastitih bjelančevina u stanicama i tkivima. Dekompenzacija je obično izazvana prolje-vom, povraćanjem ili blažom infekcijom.

Eliminacija: izlučivanje „otpadnih" tvari stolicom ili urinom

Enzim: kemijski spoj u ljudskom tijelu koji omogućuje da se kemijske reakcije brže odvijaju

Gastrostoma: otvor u trbušnoj stijenci u kojeg je postavljena cjevčica što omogućuje davanje hrane direktno u želudac

Intravenski: koji se primjenuje davanjem u venu

Nazogastrična sonda: cjevčica od umjetnog materijala koja se uvlači kroz nos sve do želuca i služi hranjenju

Oralno: na usta

Pedijatar: liječnik s posebnom izobrazbom za liječenje djece

Urea: tvar koja nastaje razgradnjom amonijaka, manje je štetna od njega i izlučuje se urinom

Dodatne informacije i kontakte s udrugama bolesnika možete naći na:
www.e-imd.org

Ovaj tekst nastao je kao dio projekta „E-IMD“ kojeg financira Europska unija u okviru Programa zdravlja

Dodatne informacije na:
http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

„E-IMD“ posebno zahvaljuje mreži „Eurowilson“ za ljubazno ustupljivanje crteža korištenih u tekstu (**www.eurowilson.org**).

Hvala i g. Jane Gick na njezinom doprinosu izvornom tekstu.