

RACIONALNA DIJAGNOSTIKA NASLJEDNIH METABOLIČKIH BOLESTI

IVO BARIĆ¹, MILJENKA MARADIN², KSENIJA FUMIĆ²

U radu se razmatraju indikacije za pretrage koje služe u otkrivanju nasljednih metaboličkih bolesti, a dostupne su u Hrvatskoj. Dodatni naglasak je na racionalnom korištenju u okolnostima koje trenutno vladaju u zemlji.

Deskriptori: NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI, DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE, INDIKACIJE

UVOD

Cilj ovog članka je olakšati manje upućenom liječniku odabir metaboličkih pretraga sa svrhom što ranijeg otkrivanja metaboličkih bolesti, što je preduvjet njihovog uspješnog liječenja, i smanjenje broja nepotrebnih pretraga, koje značajno otežavaju rad jedinog metaboličkog laboratorija u državi. Naime, iako je velik broj urednih nalaza jedna od uobičajenih karakteristika rada specijaliziranih metaboličkih laboratorija, poželjno je ipak što bolje postaviti indikacije za pojedine pretrage (1). Glavni razlog je ograničenost sredstava koja ne dozvoljava izvođenje pretraga onim ritmom kojim se one u zadnje vrijeme indiciraju, uzrokuje dugo čekanje nalaza (ponekad kad već prestane potreba za njima) i uzima vrijeme i sredstva koje bi se moglo utrošiti u razvijanje drugih pretraga za kojima također postoji potreba. Jedno od načela koje bi trebalo usvojiti u slučajevima kad dijete nije ugroženo (npr. obrada starijeg djeteta s

neprogresivnom neurološkom simptomatologijom), je odabir najprije onih pretraga koje mogu otkriti lječive ili češće bolesti, pa tek ukoliko se te ne otkriju, tražiti rijetke i neliječive. Iznimka može biti majčina trudnoća radi pravodobne genetske informacije.

Nekoliko primjera iz loše kliničke prakse može poslužiti kao prijedlog onoga što bismo trebali promijeniti. Jedan je traženje analize organskih kiselina i mukopolisaharida iz istog uzorka urina, što predstavlja zanemarivanje pojedinosti kliničke slike i brzine napredovanja pojedinih bolesti. Tako što se malokad može opravdati jer i one organske acidurije koje se ne odlikuju akutnim metaboličkim krizama imaju bitno drugačiju kliničku sliku od mukopolisaharidoza. Događa se nerijetko također da se specifične metaboličke pretrage (npr. organske kiseline u urinu) traže u bolesnika s etiološki već jasno definiranim bolestima koje nemaju veze s pretragom koja se traži. Postojanje dvije rijetke monogenski nasljedne bolesti u istog bolesnika ekstremni je izuzetak. Loš je i običaj da se u jednoj bolnici ponavljaju metaboličke pretrage iako su učinjene u drugoj. Ima bolesnika koji nemaju organsku aciduriju, a analiza organskih kiselina u urinu indicirana je i desetak puta. Opetovana analiza opravdana je npr. ukoliko se želi uhvatiti uzorak u metaboličkoj krizi kako bi se otkrilo za bolest specifične metabolite koji se mogu izlučivati intermitentno, ali je i u tome poželjno naći dobru mjeru.

Budući da su najčešći osnovni metabolički poremećaji (ketoza, hipoglikemija, hiperamonijemija, hiperlaktatemija, metabolička acidoza), odnosno pretrage kojima se oni definiraju, razmotreni u drugim člancima ovog broja časopisa, u nastavku će biti riječi o glavnim indikacijama za tzv. specifične metaboličke pretrage. Naglasak će biti na onima koje se rade u nas.

INDIKACIJE ZA POJEDINE METABOLIČKE PRETRAGE

Orijentacijski testovi u urinu. Oni mogu biti dobar dijagnostički smjerokaz. Prednost im je što se mogu izvoditi i u slabije opremljenim laboratorijima, a češći nedostatak nedovoljna osjetljivost i specifičnost. Ne treba ih izvoditi u grupi kao "metabolički skrining urina" jer to uvijek ima za posljedicu izvođenje prevelikog broja orijentacijskih testova za vrlo različite bolesti, a liječnik koji je pretragu tražio obično ne zna koje su bolesti i s kojom vjerojatnošću isključene urednim nalazom. Pojedinačni orijentacijski testovi koje ima smisla koristiti navedeni su u Tablici 1 (1-3).

Aminokiseline

Aminokiseline se mogu analizirati na više načina i iz raznih uzoraka. Kvalitativne metode (tankoslojna kromatografija) pomalo zastarijevaju zbog nedovoljne osjetljivosti, tj. nemogućnosti razdvajanja pojedinih

¹ Klinika za pedijatriju

² Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr sc. Ivo Barić
Zavod za genetiku i bolesti metabolizma
Referentni centar Ministarstva zdravstva
Republike Hrvatske za genetiku
i bolesti metabolizma u djece
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: ibaric@rebro.mef.hr

Tablica 1.

Orijentacijski testovi u urinu koji mogu uputiti na postojanje nasljedne metaboličke bolesti

Table 1

Simple metabolic urine tests

Naziv testa i komentar	Spojevi koji se otkrivaju	Bolesti na koje se može posumnjati
Sulfitni test indiciran prvenstveno u djece (posebno mlađe) s konvulzijama, izvodi se u netom izmokrenom urinu uz krevet bolesnika	Sulfiti	Manjak sulfat-oksidge ili molibdenskog kofaktora
Test željeznim kloridom (FeCl ₃)	Fenilpiruvična kiselina, imidazolpiruvična kiselina, kateholamini, ksanturenička kiselina, homogentizinska kiselina, ketokiseline razgranatog lanca, p-hidroksifenilpiruvična kiselina, melanin, bilirubin, acetocena kiselina, metilketoni, salicilati, fenotiazini	Fenilketonurija, histidinemija, feokromocitom, ksanturenička acidurija, alkaptonurija, leucinoza, tirozinemija tipa 1 i 2, melanom, konjugirana hiperbilirubinemija, dijabetička ketoacidoza, manjak 3-oksotiolaze, malapsorpcija metionina, primjena lijekova
Reducirajuće tvari u urinu	Galaktoza, fruktoza, p-hidroksifenilpiruvična kiselina, homogentizinska kiselina, ksiloza, glukoza, oksalati, salicilati, mokraćna kiselina, hipurna kiselina, askorbinska kiselina	Galaktozemija, manjak galaktokinaze, sindrom Fanconi-Bickel, Wilsonova bolest, intolerancija fruktoze, esencijalna fruktozurija, tirozinemija tipa 1 i 2, alkaptonurija, pentozurija, šećerna bolest, Fanconijev sindrom, hiperoksalurija, hiperuokozurija, prekomjerna upotreba vitamina, primjena lijekova
Nitroprusidni test (Brandov test)	Cistin, homocistin, glutation, ketoni uz visoki kreatinin, disulfid 3-merkaptolaktatcisteina	Cistinurija, homocistinurija, hiperargininemija, generalizirana hiperaminoacidurija, 3-merkaptolaktatcisteindisulfidurija, manjak vitamina B ₁₂ i poremećaji metabolizma vitamina B ₁₂ tipa C, D, E i G, manjak metilentetrahidrofolat reduktaze, cistationurija, glutationurija, dehidracija
Dinitrofenilhidralazinski test u kombinaciji s testom na metilketone	Fenilpiruvična kiselina, 2-oksoizovalerijanska, 2-oksoizokaproična kiselina, 2-okso-3-metilvalerijanska kiselina, imidazolpiruvična kiselina, aceton, 2-metilacetoacetat, butanon, acetoacetat, p-hidroksifenilpiruvična, 2-oksobutirična kiselina, piruvat	Fenilketonurija, leucinoza, histidinemija, manjak 3-oksotiolaze, propionska i metilmalonska acidemija, manjak sucinilacetoacetat transferaze, tirozinemija tipa 1 i 2, teža bolest jetre, malapsorpcija metionina, laktacidoza

aminokiselina i otkrivanja sniženih i blago povišenih koncentracija. Zato se u bogatijim zemljama koriste isključivo uređaji koji precizno mjere aminokiseline, najčešće aminoanalizatori. Nažalost, u nas, iako imamo aminoanalizator, to ne dopušta manjak sredstava pa bi trebalo odrediti kriterije koje uzorke analizirati tankoslojnom kromatografijom, a koje aminoanalizatorom.

Okolnosti su nametnule da se aminoanalizatorom mjere aminokiseline u plazmi u sve djece koja su u metaboličkoj krizi, a posebno ako imaju hiperamoniemiju, u djece s temeljitom sumnjom na mitohondriopatiju, u sve djece u koje je zbog nasljedne metaboličke bolesti uvedena dijeta s ograničenom količinom proteina, u djece u koje se sumnja na pojedine aminoacidopatije, u djece s nekontroliranom epilepsijom usporedno s njihovim mjerenjem u likvoru radi

isključenja neketotične hiperglicinemije i u sve djece u koje nalaz tankoslojne kromatografije izgleda patološki. U likvoru aminokiseline uvijek analiziramo aminoanalizatorom, a indicirano ih je mjeriti u nejasnih encefalopatija. U urinu aminoanalizatorom mjerimo aminokiseline u djece s urolitijazom ili kod nejasne hiperamoniemije. Uzorke za analizu aminokiselina treba uzimati ujutro natašte, a u male dojenčadi koja se često hrani neposredno prije obroka. Kad se sumnja na hiperamoniemiju, aminokiseline treba mjeriti postprandijalno. Neke aminokiseline mjerimo drugim metodama (2).

Fenilalanin mjerimo polukvantitativno Guthriejevim testom za potrebe novorođenačkog skrininga, pri kontroli djeteta siromašne fenilalaninom. To je i dobar početni skrining u djece s nejasnom mentalnom retardacijom. Povremeno se ta

aminokiselina mjeri i fluorometrijski, uglavnom u fenilketonuričara (1, 4).

Homocistein

Mjeri se ukupni homocistein u plazmi. Pretraga je indicirana pri sumnji na poremećaje metabolizma vitamina B₁₂ ili njegov manjak, pri sumnji na manjak folne kiseline, klasičnu homocistinuriju ili poremećaje remetilačke homocisteina. Drugim riječima, kliničke indikacije su nejasni rani tromboembolički incidenti, visoka miopija s marfanoidnim izgledom, subluksacija očne leće i nejasna neurološka simptomatologija. Laboratorijske indikacije su hipermetioninemija, metilmalonska acidurija, manjak vitamina B₁₂ i makrocitna anemija (5, 6).

Orotska kiselina u alopurinolskom testu

Test je indiciran pri sumnji na blage oblike manjka ornitin transkarbamilaze i u otkrivanju prenositelja iste bolesti. Blagi oblici se mogu očitovati u djevojčica i žena prolaznom hiperamonijemijom, sindromom nalik Reyeovom, nejasnim poremećajima svijesti i ponašanja, ali i drugim neurološkim znacima koji mogu poprimiti i tijek neurodegenerativne bolesti (6).

Organske kiseline

Organske kiseline uglavnom analiziramo u slučajnom uzorku urina. Riječ je o vrlo informativnoj pretrazi kojom se mogu prepoznati mnogi poremećaji u metabolizmu aminokiselina, ugljikohidrata, masnih kiselina, neurotransmitera, purina i pirimidina, biosintezi kolesterola, metaboliti mnogih lijekova, a ponekad također i otrovi. Zato su indikacije za analizu vrlo široke, a glavne među njima prikazane su u Tablici 2. Mnoštvo

indikacija u Tablici 2. podrazumijeva da liječnik treba ocijeniti kad je pravi trenutak za analizu organskih kiselina. Ona je npr. hitna pretraga u djeteta s poremećenom sviješću i hiperamonijemijom, a nema prioritet npr. u djece s recidivirajućim pankreatitisom. Poblje je vrijednost analize organskih kiselina opisana u dva članka tiskana zadnjih godina u ovom časopisu (vidi literaturu) (7, 8).

Galaktoza u serumu i urinu

Tablica 2.

Indikacije za analizu organskih kiselina

Table 2

Indications for analysis of organic acids

Osobitosti anamneze koje pobuđuju posebnu sumnju na poremećaj u metabolizmu organskih kiselina	
U dojenčeta stroga vegetarijanska prehrana majke u trudnoći i za vrijeme dojenja	Majčina bolest jetre (steatoza) u trudnoći
Slične bolesti u obitelji	(Izbjegnuta) nagla dojenačka smrt u braće i sestara u simptomatskog bolesnika
Početak bolesti nakon uredne trudnoće i porođaja, kratko vrijeme nakon početka hranjenja	Krize vezane za razdoblja gladovanja, stresa ili banalnih infekcija
Osobitosti statusa koji pobuđuju sumnju na poremećaj u metabolizmu organskih kiselina (posebno kad se ne daju objasniti drugim uzrocima)	
većina neuroloških simptoma, a posebno	
poremećaji svijesti različite dubine	mentalna retardacija
recidivne, na terapiju refrakterne konvulzije (posebno mioklonog tipa)	hipotonija
distonija, diskinezija i ekstrapiramidni znaci općenito	makrocefalija
progresivna periferna neuropatija	vaskularni inzult
Reyeov sindrom	dispneja ili apneja
miopatija i/ili kardiomiopatija	recidivno povraćanje
nenapredovanje (prvenstveno u težini)	znakovi jetrene bolesti (prvenstveno žutica, hepatomegalija)
splenomegalija	kronični ili recidivni pankreatitis
poliurija	urolitijaza
neobičan miris	sklonost infekcijama
poremećaj u razvoju govora	
Nerazjašnjeni laboratorijski nalazi koji opravdavaju analizu organskih kiselina*	
hipoglikemija	metabolička acidoza
povećan anionski zjap	anemija, leukocitopenija, trombocitopenija
ketoza, posebno ketonurija u novorođenčeta	hiperamonijemija
laktacidemija	hiperuricemija
hipertrigliceridemija	neimuna hemolitička anemija
povišene transaminaze	povišena kreatin kinaza
sniženi kolesterol	
*U organoacidopatijama s dominantno neurološkom simptomatologijom kroničnog tijeka mogu navedeni nalazi biti potpuno uredni.	
Nalazi slikovnih pretraga mozga karakteristični za poremećaje metabolizma organskih kiselina	
promjene bijele tvari (leukodistrofija, spongiformna encefalopatija)	atrofija malog mozga
dominantna zahvaćenost bazalnih ganglija (kalcifikacije, šupljine, atrofija)	progresivne simetrične promjene nevezane za opskrbu krvlju
frontotemporalna atrofija	kronični subduralni hematomi odnosno higromi

Ove jednostavne testove treba učiniti u svakog djeteta s nejasnom bolešću jetre u koje su prisutni hepatocelularno oštećenje i/ili poremećaj sintetske funkcije jetre, bez obzira na rezultat testa reduktivnih supstanci u urinu. Klasična galaktozemija (manjak galaktoza-1-fosfat-uridiltransferaze) je preopasna bolest, koja se prejednostavno liječi da bi se smjelo propustiti dijagnozu. Ne smije se smetnuti s uma

da galaktoza može biti u granicama normalnog i u djeteta s klasičnom galaktozemijom ukoliko prije testa nije jelo obrok koji sadrži galaktozu. Test treba učiniti i u svakog djeteta s nejasnom kataraktom zbog mogućeg manjka galaktokinaze ili galaktoza-epimeraze i kod sumnje na sindrom Fanconi-Bickel (3).

Karnitin

Bez posebnog razloga nema ga smisla mjeriti u urinu. Iznimke su nerazjašnjena sumnja na gubljenje kroz bubrežne tubule u okviru Fanconijevog sindroma i sumnja na manjak karnitinskog nosača. Za te indikacije potrebno je najprije dokazati nisku koncentraciju u plazmi. Mjerenje u plazmi indicirano je kod nejasne

hipotonije, kardiomiopatije, Reyeovog sindroma i sličnih stanja, kod nejasnih metaboličkih kriza i hipoglikemije, sumnje na poremećaje ketogeneze, kod dokazanih mitohondriopatija, u praćenju bolesnika s organskim acidurijama i drugim nasljednim metaboličkim bolestima povezanih s manjkom ili viškom karnitina u plazmi (poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina i karnitinskog ciklusa). Također je opravdano povremeno mjerenje u bolesnika koji uzimaju lijekove koji vežu karnitin. Pri sumnji na nasljedne metaboličke bolesti poželjno je mjeriti ukupni i slobodni karnitin iz čega se može izračunati ukupni acil-karnitin. Uz to je često (uglavnom pri sumnji na nasljedne poremećaje ketogeneze) indicirana i analiza pojedinih acil-karnitina, no ta pretraga nije dostupna u Hrvatskoj pa se često koristimo susretljivošću inozemnih suradnih laboratorija. Pri nadzoru bolesnika s dokazanim metaboličkim bolestima nije neophodno uvijek mjerenje i ukupnog i slobodnog karnitina (9).

Metilketoni (ketonska tijela) i slobodne masne kiseline

Metilketone opravdano je mjeriti kad se sumnja na stanja s hiperketonemijom i hipoketonemijom. Detaljnije o ketonima i stanjima s hiperketonemijom piše u članku o osnovnim metaboličkim pretragama u ovom broju časopisa. Na hipoketonemiju treba misliti u svakom djeteta s nejasnom metaboličkom krizom i/ili hipoglikemijom. Potonje zapravo znači da u svakom djeteta s nejasnom hipoglikemijom treba što prije razjasniti radi li se o ketotičnoj ili hipoketotičnoj hipoglikemiji. Normalna reakcija na hipoglikemiju je hiperketonemija dok hipoketonemija upućuje na hiperinzulinizam ili nasljedne poremećaje ketogeneze u širem smislu.

U potonje ubrajamo poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina, poremećaje karnitinskog ciklusa, manjak 3-OH-3-metilglutaril-CoA-sintetazu i 3-OH-3-metilglutaril-CoA-liazu. Osim hipoketotičnom hipoglikemijom poremećaji ketogeneze očituju se stanju nalik Reyeovom sindromu i različitim kliničkim oblicima mišićne i srčane slabosti (uključujući aritmije).

Metilketone treba mjeriti u krvi, a procjena u urinu trakicom samo je orijentacija. Uzorke krvi treba uzimati u krizi jer je interpretacija inače najčešće nemoguća. Potrebno je u istom uzorku izmjeriti i slobodne masne kiseline kako bi se moglo istovremeno procijeniti stupanj lipolize i ketogeneze. Osim u kriznim stanjima ova mjerenja rade se uvijek i na kraju testa gladovanja. Mjerenje slobodnih masnih kiselina bez metilketona je besmisleno (6, 9, 10).

Mukopolisaharidi (glikozaminoglikani)

Orijentacijski testovi su nepouzdati. Mukopolisaharide treba mjeriti u 24-satnom urinu, a uz to treba učiniti i njihovo kromatografsko razdvajanje. Indikacije za analizu su simptomi koji u cjelini moraju pokazivati progresivni tijek, a uključuju grube crte lica, kontrakture zglobova, promjene na kostima (kifoza, skolioza i druga krivljenja kostiju), mentalnu retardaciju, hipertriozu, hepatosplenomegaliju, suženje i česte infekcije gornjih dišnih putova, zamućenje rožnice, oslabljen sluh, umbilikalnu i preponske kile, promjene na srčanim zaliscima u različitim kombinacijama. Što je promjena više, vjerojatnost dijagnoze je veća. Postojanje promjena pri rođenju govori protiv mukopolisaharidoza (1, 4, 5).

Oligosaharidi

Indikacije za analizu su slične kao u mukopolisaharidoza, ali simptomi mogu postojati već pri rođenju (4).

Hitotriozidaza

To je enzim čija aktivnost može biti povišena kod nekoliko lizosomskih bolesti (ponajprije Gaucherova bolest, ali i Niemann-Pickove bolesti), pa ga ima opravdanja mjeriti u bolesnika s progresivnom bolešću koja se očituje povećanjem jetre i/ili slezene, eventualno u kombinaciji s nejasnim neurološkim simptomima, trombocitopenijom i/ili promjenama na kostima.

Mjerenje katalitičke aktivnosti pojedinih lizosomskih enzima

Ako postoje grupni testovi, kao što je slučaj s mukopolisaharidozama ili oligosaharidozama, treba ih napraviti uvijek prije mjerenja enzimске aktivnosti. Ako takvih testova nema, kao što je slučaj npr. kod metakromatske leukodistrofije, Krabbeove bolesti i nekih drugih, prije njihova indiciranja treba potpuno dovršiti kliničku obradu (1).

Bojanje fibroblasta filipinom

Pretraga služi za dokazivanje Niemann-Pickove bolesti tipa C, poremećaja prometa neesterificiranog kolesterola. Opravdana je u djece s nejasnom hepatosplenomegalijom i neurološkim propadanjem u kojih se u koštanoj srži nađu Niemann-Pickove stanice, a aktivnost sfingomijelinaze bude uredna te u djece s kliničkom slikom nejasnog neonatalnog hepatitisa (1, 5).

Masne kiseline vrlo dugog lanca. Njihovo mjerenje u plazmi indicirano je pri sumnji na adrenoleukodistrofiju i sve peroksisomske bolesti u kojih je poremećena biogeneza ovih organela (Zellwegerov sindrom i slične bolesti). Potonje se odlikuju psihomotornim zaostajanjem (obično teškim i od najranije dobi), konvulzijama, hipotonijom, često točkastim promjenama hrskavica, cistama bubrega, hepatomegalijom i poremećajima migracije neurona uz za Zellwegerov sindrom karakterističnu facijalnu dismorfiju (visoko čelo, proširena velika fontanela).

Adrenoleukodistrofija

Adrenoleukodistrofija je X-vezana bolest, pa se u načelu očituje u dječaka, iako rijetko blage simptome mogu imati i žene s nepovoljnom lajonizacijom. Glavni znakovi bolesti u dječaka su postupno mentalno i motorno propadanje koje malo kad počinje prije školske dobi. Tamna koža i mršavost mogu uputiti na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde koja se javlja u velike većine ovih bolesnika. Pretragu treba učiniti u svih bolesnika koji imaju

nerazjašnjenu Adisonovu bolest, a opravdana je i u osoba s nejasnim promjenama bijele tvari u stražnjim dijelovima mozga (2).

Fitanska kiselina

Mjerenje je indicirano kao dodatna pretraga kod djece s dokazanim peroksisomskim bolestima ili pri sumnji na klasičnu Refsumovu bolest, tj. u djece bar školske dobi koja imaju polineuropatiju, ataksiju, ihtiozu, proteinuriju i/ili pigmentni retinitis u raznim kombinacijama (2).

Biotinidaza

Mjerenje aktivnosti ovog enzima u svrhu detekcije njegovog prirodnog manjka opravdano je u hipotonične i letargične djece koja uz to imaju konvulzije, najčešće mioklonog tipa. Česti su problemi s disanjem (apneje, stridor) i kožne promjene (alopecija, eritem, ekcematoidni dermatitis). Pretragu treba učiniti i kod onih koji pojačano izlučuju 3-OH-izovalerijansku kiselinu u urinu uz bilo koji od gornjih simptoma (2, 5, 6).

Završne napomene

Metaboličkih pretraga i pretraga koje mogu uputiti na postojanje nasljednih metaboličkih bolesti ima vrlo mnogo i zato su ovdje razmotrene indikacije samo za one koje se izvode u metaboličkom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra, jedinom takve vrste u

nas. Nisu spomenute one opisane u drugim poglavljima, one koje su u fazi uvođenja i one koje uglavnom služe samo kao dopuna kad je dijagnoza postavljena drugim pretragama (npr. pristanska i pipekolična kiselina). Funkcijski testovi koje koristimo u dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti nisu razmatrani jer se ipak rjeđe indiciraju i ne predstavljaju posebno opterećenje laboratorija. Sve brojnije genske analize sve su češće sastavni dio metaboličke obrade, ali zbog svog opsega i zasebna tema. U ovakvom pregledu neophodno je naglasiti da sve metaboličke pretrage koje ne radimo u Hrvatskoj dogovaramo ili možemo dogovoriti sa specijaliziranim inozemnim metaboličkim laboratorijima s kojima imamo dobru i redovitu suradnju.

Na kraju, jasno je da ovakav pregled indikacija može biti samo orijentacijski i da svakog bolesnika treba individualno procijeniti pa se u odabranim slučajevima indikacije za gore navedene pretrage mogu i proširiti. Također se ne smije zaboraviti da za dobru iskorištenost dijagnostičke pretrage nije važna samo dobro odmjerena indikacija, već i pravilno uzimanje pravog uzorka i valjana interpretacija rezultata, koja uzima u obzir sve bitne elemente anamneze, kliničke slike i rezultate drugih pretraga. Ti elementi moraju biti upisani u posebnu uputnicu, koja mora pratiti sve uzorke koji se šalju u metabolički laboratorij i koju svatko

zainteresiran može dobiti u metaboličkom laboratoriju.

LITERATURA

1. Fumić K, Maradin M, Granić P. Selektivno laboratorijsko traganje za nasljednim metaboličkim pogreškama. Paediatr Croat 1997; 41 (Supl 1): 113-7.
2. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson M, ur. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2. izd. Springer Verlag, Berlin, 2003.
3. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. Inherited metabolic diseases. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
4. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Školska knjiga. Zagreb, 2003; 129-92.
5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001.
6. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabolismum. Milupa & Schattauer. Stuttgart, 1999.
7. Barić I. Značenje organskih kiselina u dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti i kliničke indikacije za njihovu analizu. Paediatr Croat 1997; 41 (Supl 1): 127-32.
8. Barić I. Organske acidurije s neurološkim simptomima. Paediatr Croat 2002; 46 (Supl 1): 131-5.
9. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, ur. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2. izd. Springer, Berlin, 1996.
10. Hoffmann GF, Köhler M, Wagner L. Diagnostik angeborener Stoffwechselerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 1996; 144: 1376-94.

Summary

RATIONAL DIAGNOSTICS OF INHERITED METABOLIC DISEASES

I. Barić, M. Maradin, K. Fumić

The topic of the article are indications for laboratory tests used for detecting inborn errors of metabolism and available in Croatia. Additional attention was given to the rational approach in actual Croatian circumstances.

Descriptors: INBORN ERRORS OF METABOLISM, DIAGNOSTIC TESTS, INDICATIONS