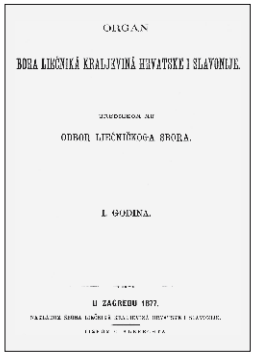
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Naslovnica
KONTRAST

Tehnički urednik
Goran Vlahović

Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica
Alen Babacanli

Zagreb, 2023.

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedviga Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR
Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR
Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich, Švicarska) – **Michael Fuchsjäger** (Graz, Austrija) – **Primož Gradišek** (Ljubljana, Slovenija) – **Andrej Grajn** (Manchester, UK) – **Emir Q. Haxhija** (Graz, Austrija) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas, Litva) – **Jamin Kashwa** (London, Engleska) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda, SAD) – **Semir Vranic** (Doha, Katar)

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

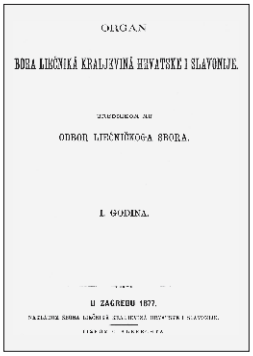
Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page
Alen Babacanli

Zagreb 2023

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD
Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD
Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership fee for the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

39. HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

HPPŠ 39.

Split, 17. - 21. travnja 2023.

Pulmologija
Minimalno invazivna kirurgija dječje dobi
Neurologija

39. HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

Organizatori

Klinički bolnički centar Split – Klinika za dječje bolesti
Hrvatsko pedijatrijsko društvo
Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu
Hrvatska udruga medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo
Sveučilište u Splitu – Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Voditeljica

Doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.

Zamjenik

Izv. prof. dr. sc. Joško Markić, dr. med.

Stručni savjetnici

Prof. dr. sc. Livio Balarin, dr. med.
Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj, dr. med.
Izv. prof. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. med.

Počasni odbor

Prof. dr. sc. Aida Mujkić, dr. med.; prof. dr. sc. Julije Meštrović, dr. med.; prof. dr. sc. Veselin Škrabić, dr. med.; mag. med. techn. Ivanka Ercegović; † prim. Vesna Bosanac, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Grgurić, dr. med.; prof. dr. sc. Duško Mardešić, dr. med.; Mirjana Bogdanović; vms. Marija Županović; Meira Kraus, dr. med.; Mag. Dragica Beštak; vms. Elvira Laura

Organizacijski odbor

Prof. dr. sc. Marijan Saraga, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Bernarda Lozić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Ivana Unić, dr. med.; bacc. med. techn. Tamara Tomić; mag. med. techn. Kristina Kužnik; prim. Marija Meštrović, dr. med.; mr. sc. Tanja Kovačević, dr. med.; Tatjana Ćatipović Ardalić, dr. med.; doc. dr. sc. Željka Karin, dr. med.; bacc. med. techn. Biljana Mijač; bacc. med. techn. Sanja Šolić; Saša Sršen, dr. med.; dr. sc. Davor Petrović, dr. med.; Ivana Čulo Čagalj, dr. med.; dr. sc. Marko Šimunović, dr. med.; Danijela Veljačić, dr. med.; Marijan Batinić, dr. med.; Ana Skelin Glavaš, dr. med.; mag. med. techn. Mira Talaja

Urednici suplementa

prof. dr. sc. Julije Meštrović, dr. med.
doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.

Mjesto održavanja kongresa

Hotel Amphora u Splitu

Sadržaj / *Contents*

Uvodna riječ / *Introductory word* IX

Simpozij: **39. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola**

SEKCIJA 1 / *SECTION 1*

Uvodno predavanje – *Opening lecture*

Irena Drmić Hofman, Nina Kalajžić
Laboratorijsko testiranje trombofilije u djece
Laboratory testing of thrombophilia in children 3

SEKCIJA 2 / *SECTION 2*

Pulmologija – *Pulmology*

Srđan Banac, Danijela Višnić, Arijan Verbić
Aspiracija stranog tijela u djece
Foreign body aspiration in children 11

Kristina Lah Tomulić, Ana Šimunović, Ana Milardović, Arijan Verbić, Aleksandar Ovuka, Ivona Butorac Ahel
Patološki sadržaj u prsištu u djece
Pathological contents in the chest in children 16

Jasna Petrić Duvnjak
Ultrazvuk prsišta u dijagnostici, liječenju i praćenju plućnih bolesti u djece
Role of lung ultrasound in diagnostics, treatment and follow up of respiratory disease in children 19

Iva Mihatov Štefanović, Renata Vrsalović, Gabrijela Perić Marković
Bronhopulmonalna displazija
Bronchopulmonary dysplasia 24

Blaženka Kljaić Bukvić, Mario Blekić, Marija Pečnjak
Disbioza mikrobioma i astma
Microbiome dysbiosis and asthma 32

Marija Radonić
Poteškoće disanja u djece
Breathing difficulties in children 38

Mirjana Turkalj, Željka Vlašić Lončarić
Novosti u liječenju astme u djece
Innovations in the treatment of asthma in children 50

Irena Ivković-Jureković
Alergenska imunoterapija u liječenju astme
Allergen immunotherapy in the treatment of asthma 59

Marijana Rogulj, Ivana Jukić, Ivona Vrkić Boban, Ariana Čapkun Šilić
Što se može kriti iza dijagnoze astme?
What can be hidden behind the diagnosis of asthma? 65

Ivana Maloča Vuljanko, Giorgie Petković
Testovi plućne funkcije u predškolskoj dobi
Pulmonary function tests in preschool children 72

Maja Bosanac, Ivan Pavić
Izvanplućni uzroci respiratorne insuficijencije
Extrapulmonary causes of respiratory insufficiency 78

Anamarija Jurčev Savičević, Marijana Čarija, Sanja Kurečić Filipović, Željka Karin, Duje Rakić
Bolesti uzrokovane streptokokom grupe A: pojavnost i javnozdravstveni značaj u vrijeme pandemije COVID-19
Diseases caused by group A streptococci: burden and public health significance during the COVID-19 pandemic 84

Ivana Serdarušić, Mato Ćurić, Bojana Olujić, Matej Šapina
Respiratorna manifestacija infekcije virusom SARS-CoV-2 kod djece
Respiratory manifestation of SARS CoV-2 infection in children 94

Željka Vlašić Lončarić, Tatjana Savić-Jovanović, Mirjana Turkalj
Akutni bronhiolitis
Acute bronchiolitis 97

Giorgie Petković, Ivana Maloča Vuljanko, Zrinka Kačić Miličić
Plućna tuberkuloza u pedijatrijskoj praksi
Pulmonary tuberculosis in pediatric practice 110

Renata Vrsalović, Iva Mihatov Štefanović
Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda (EVALI)
E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) 115

Ivan Bambir, Nevenka Cigrovski, Drago Ćaleta, Dalibor Šarić, Andrea Vukić Dugac
Inhalacijska terapija u djece
Inhalatory therapy of children 123

Kristina Baraba Dekanić, Goran Palčevski
Gastroezofagealni refluks kao uzrok respiratornih problema
Gastroesophageal reflux as a cause of respiratory problems 128

Mario Blekić, Blaženka Kljaić Bukvić
Habitualni i psihogeni kašalj – nova nomenklatura
Habitual and psychogenic cough – new nomenclature 133

SEKCIJA 3 / *SECTION 3*

Minimalno invazivna kirurgija dječje dobi – *Minimally invasive surgery for children*

Zenon Pogorelić
Minimalno invazivni pristup liječenju preponske kile u djece: perkutana plastika unutarnjeg otvora preponskog kanala (PIRS)
A minimally invasive approach to the treatment of inguinal hernia in children: Percutaneous Internal Ring Suturing (PIRS) 143

Ana Bosak Veršić
Minimalno invazivno liječenje primarnoga opstruktivnog megauretera u djece
Minimally invasive treatment of primary obstructive megaureter in children 147

Miram Pasini, Ivana Sabolić, Dino Papeš, Stanko Ćavar, Anko Antabak, Tomislav Luetić
Inicijalni rezultati laparoskopske pijeloplastike u djece
Initial results of laparoscopic pyeloplasty in children 151

Tomislav Šušnjar, Miro Jukić, Zenon Pogorelić, Klaudio-Pjer Milunović, Jakov Todorić, Tin Čohadžić
Minimalno invazivna metoda liječenja ljevkastih prsa po Nussu
Minimally invasive Nuss procedure for repair of pectus excavantum 154

Miro Jukić, Alexander Tesch, Jakov Todorić, Tomislav Šušnjar, Klaudio-Pjer Milunović, Tomislav Barić, Zenon Pogorelić
Otpust unutar 24 sata nakon laparoskopske apendektomije za nekomplicirani apendicitis u djece
The same day discharge after laparoscopic appendectomy for simple appendicitis in pediatric patients 158

Klaudio Pjer Milunović, Jakov Meštrović, Tomislav Barić, Davor Todorić, Miro Jukić, Jakov Todorić, Zenon Pogorelić
***AutoCart* – minimalno invazivna metoda liječenja osteohondralnih lezija u djece i adolescenata**
AutoCart – minimally invasive method of treatment osteochondral lesions in children and adolescents 166

SEKCIJA 4 / *SECTION 4*

Neurologija – *Neurology*

Romana Gjergja Juraški, Matilda Kovač Šižgorić, Feodora Stipoljev
Parasomnije: diferencijalno dijagnostički pristup i značaj polisomnografije
Parasomnias: differential diagnostic aproach and importance of polysomnography 173

Nina Barišić, Filip Rubić, Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ)
Epileptički status u pedijatriji – dijagnostički i terapijski postupci
Management of pediatric status epilepticus – diagnostic and therapeutic procedures 184

Dunja Čokolić Petrović, Duška Markov-Glavaš, Nina Barišić
Vrtoglavice u djece
Vertigo in children 199

Igor Prpić, Arijan Verbić, Ivana Kolić, Jelena Radić Nišević i Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ)
Izvanbolničko liječenje motoričkih epileptičkih napadaja u djece
Pre-hospital treatment of convulsive seizures in children 205

Radenka Kuzmanić Šamija, Nina Barišić
Izazovi diferencijalne dijagnoze hipotonije u dojenačkoj dobi
The Floppy Infant : Evaluation of Hypotonia 214

Maja Tomasović, Irena Mišetić, Ana Skelin Glavaš, Ivana Jelovina
Neurorazvojni poremećaji: izazovi i mogućnosti
Neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities 219

Marija Meštrović, Edita Runjić
Akutni poremećaj svijesti
Acute disturbance of consciousness 226

Jelena Radić Nišević, Ivana Kolić, Igor Prpić i Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ)
Nove smjernice za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija u Hrvatskoj
New guidelines for diagnosis and treatment of febrile seizures in Croatia 236

Sanja Delin, Filip Sabol, Zlatko Sabol
Paroksizmalni neepileptički poremećaji u dječjoj i adolescentnoj dobi
Paroxysmal non-epileptic disorders in children and adolescents 241

Feodora Stipoljev, Maja Oroz, Ana Vičić
Genomski dijagnostički algoritmi u obiteljima s djecom s neurorazvojnim poremećajima
Genomic diagnostic algorithms in families with neurodevelopmental disorders 256

Vlasta Đuranović, Jadranka Sekelj Fureš, Ivana Đaković, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Andrijana Pilon Far, Ana Tripalo Batoš, Tonći Grmoja, Goran Roić, Jasna Leniček Krleža
Moždani udar u djece: Postupnik zbrinjavanja i perspektive
Stroke in children: Management recommendations and perspectives 264

Jelena Martić, Jelena Kojović
Perinatalni moždani udar – faktori rizika, klinička prezentacija i ishod
Perinatal stroke – risk factors, presentation and outcome 276

Maša Malenica
Precizna medicina u neuropedijatriji
Precision medicine in child neurology 282

Kazalo autora / *Author's index* 289

Uvodna riječ | Introductory word

Poštovane i drage kolegice i kolege,

izuzetna mi je čast i veliko zadovoljstvo pozdraviti vas u ime Organizacijskog odbora 39. Hrvatske proljetne pedijatrijske škole koja se održava od 17. do 21. travnja 2023. u hotelu Amphora u Splitu.

Hrvatska proljetna pedijatrijska škola (HPPŠ) je trajni poslijediplomski tečaj I. kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Organizatori i pokrovitelji HPPŠ-e su: Klinički bolnički centar Split, Hrvatski liječnički zbor – Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatsko udruženje medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Sveučilište u Splitu – Sveučilišni odjel zdravstvenih studija. HPPŠ je namijenjena specijalistima pedijatrije, školske i adolescentne medicine, svim liječnicima, specijalizantima, medicinskim sestrama i tehničarima te ostalim medicinskim strukama koje se bave zdravstvenom zaštitom i skrbi o djeci.

Osnivači, prof. dr. sc. Miro Juretić i prof. dr. sc. Livio Balarin, su utemeljili bezvremenski koncept koji je razlogom dugogodišnjeg tradicionalnog održavanja Hrvatske proljetne pedijatrijske škole, a koji je svrstava među jedinstvene i prepoznatljive oblike edukacije, ne samo u Hrvatskoj, nego i izvan hrvatskih granica. Predavači su uvijek stručnjaci u pojedinim užim specijalističkim područjima što omogućava aktualnost i izvrsnost koja je nadasve zanimljiva svim sudionicima.

Program HPPŠ je raspoređen u četiri sekcije. Prvoga dana su uvodna predavanja naših i stranih renomiranih stručnjaka. Program se nastavlja temama iz pulmologije koje se protežu i na drugi dan simpozija. Treći dan su predavanja vezana za minimalno invazivnu kirurgiju dječje dobi, a četvrti i peti dan su neurološke teme. Liječnici i medicinske sestre prepoznaju vrijednost pohađanja HPPŠ prvenstveno zbog prezentacije najnovijih spoznaja u pedijatriji. Službeni jezici su hrvatski i engleski. Od početka održavanja simpozija, 1983., sva se predavanja tiskaju u cijelosti prije početka seminara, te tako ostaju trajni edukacijski materijal svim sudionicima.

Održavanje HPPŠ u pravilu prate različiti događaji i zbivanja poput redovitih sastanaka Upravnog odbora Hrvatskog pedijatrijskog društva i Upravnog odbora Pedijatrijskog društva – Hrvatskog udruženja medicinskih sestara, zatim sastanci pojedinih sekcija, okrugli stolovi, tribine, sponzorirana predavanja i prezentacije najnovije pedijatrijske literature.

Srdačno pozdravljamo sve sudionike i zahvaljujemo svima koji su doprinijeli organizaciji simpozija. Od srca vam želimo da tjedan u Splitu provedete uživajući ne samo u stručnom i znanstvenom sadržaju HPPŠ već i u prekrasnoj staroj rimskoj utvrdi, starijoj od 1700 godina.

Radujemo se Vašem dolasku i prijateljskom druženju

Uz srdačnu dobrodošlicu

Doc. prim. dr. sc. Branka Polić
Voditeljica HPPŠ

SEKCIJA 1 / *SECTION 1*

Uvodno predavanje
Opening lecture

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:3–8
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-1

Pregled | Review

Laboratorijsko testiranje trombofilije u djece

Laboratory testing of thrombophilia in children

Irena Drmić Hofman[1,2]✉, Nina Kalajžić[2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju, Split
[2] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Odsjek za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku, Split

Ključne riječi
TROMBOFILIJA; VENSKA TROMBOEMBOLIJA; DJECA; LABORATORIJSKE PRETRAGE

SAŽETAK. Pojam trombofilija obično se koristi za opisivanje nasljednih i/ili stečenih stanja povezanih s povećanom sklonošću za nastanak tromboze i klinički se odnosi na pacijente koji razvijaju spontanu vensku tromboemboliju (VTE). VTE u dječjoj dobi jest multifaktorijalna bolest, a u većine djece prisutan je jedan ili više kliničkih čimbenika rizika. Osim stečenih čimbenika, kao što su primjena centralnoga venskog katetera, maligne bolesti, teške infekcije, nefrotski sindrom i nasljedni trombofilni poremećaji mogu pridonijeti razvoju VTE-a u novorođenčadi. Nasljedna trombofilija uključuje nedostatak antitrombina (AT), proteina C (PC), proteina S (PS) te mutacije gena za faktor V (FV G1691A, Leiden) i protrombin (FII G20210A). Druge trombofilije, koje su slabije karakterizirane i nisu nužno genetički uvjetovane, uključuju povišenu razinu homocisteina, lipoproteina(a), disfibrinogenemije, antifosfolipidni sindrom i povećane razine faktora VIII, IX i XI. Sukladno najnovijim smjernicama, novorođenčad i djeca s *purpurom fulminans* trebaju biti odmah testirana na nedostatak PC-a i PS-a, dok se probir na trombofiliju u djece s moždanim udarom ne preporučuje rutinski. U djece s višestrukim neobjašnjivim trombozama, posebice ako ukazuju na katastrofični antifosfolipidni sindrom, treba razmotriti testiranje na antifosfolipidna protutijela i nasljednu trombofiliju. Skupine pedijatrijskih pacijenata koje će najvjerojatnije imati koristi od testiranja na trombofiliju jesu adolescenti sa spontanim nastankom VTE-a, djeca/adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom te tinejdžerice s poznatom pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju uzimanje oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Manje je korisno testiranje provesti u novorođenčadi i djece u kojih je nastanak VTE-a povezan s primjenom venskog katetera. Zaključno, može se reći da testiranje na nasljednu trombofiliju treba provesti individualiziranim pristupom i samo u slučaju kada bi dobiveni rezultati mogli utjecati na poboljšanje ili promjenu tijeka liječenja.

Key words
THROMBOPHILIA; VENOUS THROMBOEMBOLISM; CHILD; LABORATORY TESTING

SUMMARY. The term thrombophilia is commonly used to describe inherited and/or acquired conditions associated with an increased propensity for thrombosis and clinically refers to patients who develop spontaneous venous thromboembolism (VTE). VTE in childhood is a multifactorial disease, and one or more clinical risk factors are present in most children. In addition to acquired factors, such as the use of a central venous catheter, malignancies, severe infections and nephrotic syndrome and hereditary thrombophilic disorders may contribute to the development of VTE in newborns. Hereditary thrombophilia includes deficiency of antithrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) and mutations in the genes for factor V (FV G1691A, Leiden) and prothrombin (FII G20210A). Other thrombophilias, which are less well characterized and not necessarily genetically determined, include elevated levels of homocysteine, lipoprotein(a), dysfibrinogenemia, antiphospholipid syndrome, and increased levels of factors VIII, IX, and XI. According to the latest guidelines, newborns and children with purpura fulminans should be tested immediately for PC and PS deficiency, while screening for thrombophilia in children with stroke is not routinely recommended. In children with multiple unexplained thromboses, especially if they indicate catastrophic antiphospholipid syndrome, testing for antiphospholipid antibodies and hereditary thrombophilia should be considered. The pediatric patient groups most likely to benefit from thrombophilia testing are adolescents with spontaneous VTE, children/adolescents with a positive family history, teenage girls with a known positive family history who plan to take estrogen-containing oral contraceptives. It is less useful to perform testing in newborns and children in whom the occurrence of VTE is associated with the use of a venous catheter. In conclusion, it can be said that testing for hereditary thrombophilia should be carried out with an individualized approach and only if the obtained results could affect the improvement or change of the course of treatment.

Pojam trombofilija obično se koristi za opisivanje nasljednih i/ili stečenih kroničnih stanja povezanih s povećanom sklonošću za nastanak tromboze i klinički se odnosi na pacijente koji razvijaju spontanu vensku tromboemboliju (VTE), VTE čija je težina nepropor-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Irena Drmić Hofman, https://orcid.org/0000-0002-4986-9589,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju,
Šoltanska 2, 21000 Split, e-pošta: irena.drmic.hofman@mefst.hr

cionalna utjecaju čimbenika rizika, recidivirajuću trombozu ili VTE u mlađoj dobi.[1]

Danas je poznato da važnu ulogu u nastanku arterijske tromboze imaju oštećenje endotela i poremećaj funkcije trombocita, dok je venska tromboza rezultat poremećaja koagulacijsko-fibrinolitičkog sustava.

Etiologija VTE-a u dječjoj dobi je multifaktorijalna, a u većine djece prisutan je jedan ili više kliničkih čimbenika rizika. Osim stečenih čimbenika, nasljedni trombofilni poremećaji mogu pridonijeti razvoju VTE-a u novorođenčadi i djece.[2]

Nasljedni trombofilni poremećaji koji su povezani s patogenezom nastanka tromboze uključuju nedostatak antitrombina III (AT), proteina C (PC), proteina S (PS) te mutacije gena za faktor V i protrombin (faktor II).[3,4]

Antitrombin III je proteaza neovisna o vitaminu K koja inhibira koagulaciju neutralizirajući enzimsku aktivnost trombina (faktori IIa, IXa, Xa). Nedostatak AT-a je vrlo rijedak, s prevalencijom od oko 0,02% u općoj populaciji. Dva su podtipa deficijencije AT. Tip I (kvantitativni nedostatak) povezan je sa smanjenom sintezom AT-a te je njegova aktivnost u krvi smanjena. U tipu II (kvalitativni nedostatak) sinteza AT-a je normalna, ali funkcionalna mu je aktivnost značajno smanjena, što dovodi do povećanog rizika od tromboze.[5]

Proteini C i S udruženo djeluju kako bi inaktivirali faktore V i VIII. Procjenjuje se da je prevalencija nedostatka proteina C oko 2%, a proteina S između 0,026 i 0,13%.[4]

Najčešća mutacija u genu za faktor V naziva se Leiden (FVL), što je ujedno i najčešći nasljedni defekt povezan s trombofilijom. FVL je rezultat zamjene aminokiseline arginina s glutaminom na 506. poziciji (FV G1691A, FVQ506). Ova mutacija uzrokuje otpornost faktora V na cijepanje aktiviranim PC-om, što dovodi do viška faktora V i posljedično do stanja hiperkoagulabilnosti. Prevalencija heterozigotne varijante je 3 – 8% u europskoj populaciji, a približno 1 od 5.000 ljudi su homozigoti za mutaciju. Mutacija se rijetko pojavljuje u drugim populacijama (subsaharska Afrika, istočna Azija i autohtono stanovništvo Amerike i Australije).[6]

Mutacija gena za protrombin (FII G20210A) drugi je najčešći nasljedni defekt trombofilije, s prevalencijom od 2 – 4% (ili 1 od 50 do 1 od 25) u osoba europskog podrijetla. Oko 0,4% (oko 1 od 250) Afroamerikanaca također ima ovu mutaciju. Mutacija protrombina G20210A rijetka je u drugim populacijama.[6]

Druge trombofilije, koje su nešto manje karakterizirane i nisu nužno genetički uvjetovane, uključuju povišenu razinu homocisteina, lipoproteina(a), disfibrinogenemije i povećane razine faktora VIII, IX i XI.[7]

Trombofilije u djece

Razumijevanje razvojne hemostaze ključno je za tumačenje testova trombofilije u djece, posebno u onih mlađih od šest mjeseci, koji imaju najveći udio trombotičkih događaja. U ranim radovima iz 1960-ih godina iznesene su ideje da se koagulacijski sustav u novorođenčadi uvelike razlikuje od starije djece i odraslih. Dok su osnovni putovi koagulacije, antikoagulacije i fibrinolize održani, koncentracije mnogih faktora prilično variraju tijekom fetalnog i postnatalnog razvoja. Razine mnogih prokoagulansa (faktori II, VII, IX i X) i antikoagulansa (protein S, protein C i antitrombin) u plazmi znatno su smanjene u novorođenčadi, a još više u nedonoščadi.[8]

Brojne studije pokazuju kako venska tromboembolija sve više pogađa djecu. Istraživanja provedena posljednjih desetljeća ukazuju na porast incidencije VTE-a u svim dobnim skupinama, a najveći rizik imaju novorođenčad i adolescenti. Potvrđeno je da stvaranje tromba u dječjoj dobi češće uzrokuju stečeni čimbenici (primjerice korištenje centralnoga venskog katetera [CVK], maligne bolesti, nefrotski sindrom i teške infekcije, poput novoga multisistemskog upalnog sindroma [MIS] povezanog sa SARS-CoV-2) nego oni nasljedni.[9,10]

Raffini i suradnici izvijestili su o porastu godišnje incidencije VTE-a od 70%, s 34 na 58 slučajeva od 10.000 prijema djece u bolnice u SAD-u, a to potvrđuju i druge studije.[11] Samo je nekoliko studija istraživalo prevalenciju i ulogu trombofilije u neonatalnoj trombozi. Procjenjuje se da učestalost VTE-a iznosi 5,1 na 100.000 novorođenih. Podatci iz registra iz Kanade, Njemačke i Danske upućuju na incidenciju neonatalne tromboze od 2,4 na 1.000 prijema u jedinicu neonatalne intenzivne njege (5,5 na 100.000 živorođene djece).[12–14]

Nasljedni trombofilni poremećaji bili su prisutni u manje od 13% u mlađe djece, ali u 60% adolescenata sa spontanom trombozom. VTE je ozbiljna bolest koja dovodi do smrtnog ishoda i morbiditeta. Stopa smrtnosti je oko 2%, a morbiditet uključuje nemogućnost razgradnje tromba u 50% bolesnika i razvoj posttrombotičkog sindroma u približno njih 30%.[15]

Više od 90% pedijatrijskih pacijenata s VTE-om ima više od jednog čimbenika rizika, pri čemu je središnji venski pristup najčešći pojedinačni čimbenik rizika, s udjelom većim od 90% u novorođenačkom VTE-u, u starije djece većim od 50%.[16]

U preglednom radu Batta i Chana iz 2018. godine prikazan je napredak u istraživanju neonatalne tromboze u posljednje tri godine, s fokusom na epidemiologiju, trombozu cerebralnih venskih sinusa, trombozu bubrežne vene i trombozu portalne vene. U različitim registrima prijavljena je veća učestalost neonatalne tromboze, od 6,9 – 15 na 1.000 prijema novo-

rođenčadi u jedinicu intenzivne skrbi, u usporedbi s 2,4 na 1.000 prijema prema starijim podatcima iz registra. No, nedavno objavljene studije većinom su retrospektivne i iz pojedinačnih centara s malim brojem pacijenata.[17]

Neonatalna VTE je multifaktorijalna bolest u kojoj klinički čimbenici rizika imaju važniju ulogu od nasljedne trombofilije, posebice u VTE povezanoj s primjenom CVK. Osim primjene katetera, drugi čimbenici rizika koji doprinose razvoju tromboze uključuju urođene srčane mane, maligne bolesti te operacije.[18,19]

U metaanalizi koju su proveli Young i suradnici, nedostatak AT-a, proteina C i S nije uočen ni u jednog novorođenčeta s trombozom koja je uzrokovana primjenom katetera (a samo je jedan pacijent bio heterozigot za mutaciju FVL).[20]

U istraživanju nastanka tromboze povezane s korištenjem venskih katetera Berfelo i suradnici utvrdili su da je u 11% novorođenčadi potvrđena mutacija gena za protrombin, a u njih 5% za FVL. Međutim, broj ispitanika u ovoj studiji bio je ograničen (ukupno 52 novorođenčadi, od čega 39 dječaka).[21]

Najčešća tromboza u novorođenčadi koja nije povezana s primjenom katetera jest tromboza bubrežne vene. Mogućnost nasljedne trombofilije veća je u novorođenčadi s trombozom bubrežne vene u usporedbi s novorođenčadi u kojih je tromboza povezana s primjenom katetera.[2] U dvjema opsežnim studijama utvrđena je nasljedna trombofilija u 43% novorođenčadi s trombozom bubrežne vene, dok ih je u drugoj studiji bilo 68%. S obzirom na navedena istraživanja, preporučuje se testiranje na nasljednu trombofiliju u novorođenčadi s trombozom bubrežne vene.[22]

Povezanost između nasljedne trombofilije i VTE-a dobro je poznata u odraslih. U neonatalnoj dobi, pak, stečeni čimbenici su dominantan uzrok tromboze. Još uvijek nije poznato koliko prisutnost nasljednog čimbenika trombofilije doprinosi riziku za razvoj tromboze u novorođenčadi koja su izložena i vanjskim čimbenicima. Također, nije jasna povezanost između nasljedne trombofilije i recidivirajuće tromboze.[23]

Laboratorijsko testiranje nasljedne trombofilije u djece

Trombozi i čimbenicima rizika od tromboze u djece pridaje se sve veća pozornost pa je često potrebno procijeniti rizik u djece sa simptomatskom trombozom ili asimptomatske djece koja imaju prve srodnike oboljele od tromboze ili trombofilije. Sve se više raspravlja i o kliničkoj koristi od testiranja na trombofiliju, kako u odraslih tako i u djece.[24]

U tablici 1. navedene su najčešće laboratorijski relevantne trombofilije, njihova prevalencija u općoj populaciji te laboratorijski testovi korišteni za postavljanje dijagnoze.[1,3,6,9,20]

Još uvijek nema konsenzusa koje skupine bolesnika treba testirati na nasljednu trombofiliju, ali u djece s prvom epizodom VTE-a postoje tri moguća argumenta za probir na trombofiliju. Prvo, ako postoji povezanost između nasljedne trombofilije i razvoja pedijatrijske tromboze, potvrda trombofilnog defekta može pomoći da se sazna zašto je dijete razvilo trombozu, osobito ako trombotski događaj nije bio izazvan (stečen).

Drugo, testiranje se mora provesti ako pozitivan rezultat mijenja liječenje bolesnika, kao što je prolongiranje antikoagulantne profilakse. Konačno, probir VTE-a u djece može pomoći u prepoznavanju asimptomatskih srodnika koji mogu izbjeći čimbenike rizika za nastanak tromboze i imati koristi od tromboprofilakse u visokorizičnim situacijama.[25]

Uloga probira na nasljedne trombofilije u neonatalnoj VTE nije potpuno jasna. Sustavni pregled u kojem je analizirano 13 publikacija između 2008. i 2014. godine procjenjivao je ulogu nasljedne trombofilije u novorođenčadi s VTE-om. Autori su zaključili da je neonatalna VTE multifaktorijalna i da klinički čimbenici rizika igraju veću ulogu od nasljedne trombofilije, osobito kod tromboembolije povezane s CVK-om. U ranijoj studiji ukupna prevalencija nasljedne trombofilije u novorođenčadi s VTE-om nije se razlikovala od one u zdravoj populaciji, što vodi zaključku da probir novorođenčadi s VTE-om na nasljednu trombofiliju nije potreban. Međutim, u drugoj studiji VTE-a povezanoj s otvaranjem centralnoga venskog puta, s manjim brojem ispitanika, 15 od 18 dojenčadi s VTE-om imalo je barem jedan oblik nasljedne trombofilije.

U talijanskom registru neonatalne VTE nasljedna trombofilija pronađena je u 33% novorođenčadi s VTE-om, testirane u prvom danu života. Dok je nasljedna trombofilija prisutna u neke novorođenčadi s VTE-om, bila ona povezana sa središnjim venskim kateterom ili ne, čini se da uloga testiranja nasljedne trombofilije u novorođenčadi s VTE-om trenutno ne utječe na vrstu ili trajanje liječenja.[18,26]

U testiranju nasljedne trombofilije najčešće se provode sljedeći testovi: PC, PS, AT, dokazivanje mutacije FV Leiden te u genu za protrombin.[1]

Nasljedne trombofilije koje mogu dovesti do ozbiljnih trombotičkih rizika u djece jesu homozigotni nedostatak AT-a tipa 2 i homozigotni ili kombinirani heterozigotni nedostatak PC-a, PS-a ili AT-a. No, dijagnosticiranje stvarnog nedostatka PC-a, PS-a i AT-a može biti izazovno u male djece zbog brzog razvoja hemostatskog sustava u prvoj godini života u odnosu na odrasle.[4]

Nadalje, teški nedostatak PC-a i PS-a povezan je s neonatalnom *purpurom fulminans*. Testiranje za PC i PS u slučajevima *purpure fulminans* preporučuje se u djece prije započinjanja odgovarajuće nadomjesne te-

Tablica 1. Prevalencija najčešćih trombofilija i dijagnostički laboratorijski testovi
Table 1. Prevalence of the most common thrombophilias and diagnostic laboratory tests[1,3,6,9,20]

Razina / Level	Tip trombofilije / Thrombophilia	Prevalencija / Prevalence (%)	Laboratorijski test / Laboratory test
Prva razina testiranja / Level I testing	Mutacija faktor V Leiden (FVL G1691A; rs6025) / Factor V Leiden mutation	3–7	Lančana reakcija polimeraze (PCR) ili probir s testom zgrušavanja / Polymerase chain reaction (PCR) or screening with clotting assay
	Mutacija protrombina (FII G20210A; rs1799963) / Prothrombin mutation	1–2	Lančana reakcija polimeraze (PCR) / Polymerase chain reaction (PCR)
	Manjak antitrombina / Antithrombin deficiency	0,0005–0,05	Kromogeni ili test zgrušavanja / Chromogenic or clotting assay
	Manjak proteina C / Protein C deficiency	0,2	Kromogeni ili test zgrušavanja / Chromogenic or clotting assay
	Manjak proteina S / Protein S deficiency	0,03–0,13	Test zgrušavanja ili imunološki test slobodnog i ukupnog proteina S-antigena / Clotting assay or immunologic assay of free and total protein S antigen
	Hiperhomocisteinemija / Hyperhomocyteinemia	10 25 (vaskularne bolesti) / (vascular diseases)	Homocistein natašte / Fasting homocysteine
	Povišene vrijednosti lipoproteina (a) / Elevated lipoprotein (a)	~20	ELISA
	Antifosfolipidna antitijela / Antiphospholipid antibodies	3	Testovi zgrušavanja temeljeni na fosfolipidima (PTT, DRVVT ili Staclot LA) s potvrdnim testom koji koristi egzogeni fosfolipid; ELISA testovi za IgG i IgM antitijela usmjerena protiv kardiolipina i β2 glikoproteina / Phospholipid-based clotting assays, (PTT, DRVVT or Staclot LA) with confirmatory assay using exogenous phospholipid, ELISA assays for IgG and IgM antibodies directed against cardiolipin and β2 glycoprotein
	Povišene vrijednosti faktora VIII / Elevated factor VIII	12	Jednostupanjski test zgrušavanja, kromogeni test / One-stage clotting assay, chromogenic assay
Druga razina testiranja* / Level II testing	Disfibrinogenemija / Dysfibrinogenemia	0,0001	Test zgrušavanja (Claussova metoda), imunološki test, trombinsko vrijeme / Clotting assay (Clauss method), immunologic assay, thrombin time
	Povišene vrijednosti faktora IX, XI / Elevated factor IX, XI	0,0001–0,025	Jednostupanjski test zgrušavanja / One-stage clotting assay

* Provodi se ako postoji velika sumnja na trombofilni defekt i ako su rezultati prve razine testiranja normalni.
/ If thrombophilic defect strongly suspected and level I testing is normal

rapije u svrhu liječenja i prevencije novih epizoda VTE-a.[27,28]

U slučajevima ozbiljnog nedostatka AT-a potrebna je zamjena AT-a koncentratom kako bi se spriječila daljnja tromboza i omogućio odgovarajući antikoagulacijski učinak heparina.

Rezultat mutacija FVL ili F2 G20210A predstavljaju „niskorizične" trombofilije i određuju se standardnim molekularnim tehnikama, koje se temelje na lančanoj reakciji polimeraze (PCR).

U nekim studijama pokazana je povezanost između simptoma mogućeg nedostatka B12 u dojenčadi i povišenih razina homcisteina u zdrave dojenčadi. Kombinacija hiperhomocisteinemije i simptoma nedostatka B12 bila je uobičajen nalaz, iako većina dojenčadi s hiperhomocisteinemijom nije pokazivala simptome.[29]

Molekularno testiranje mutacija gena za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) i održavanje razine homocisteina ne trebaju biti uključeni u panele trombofilije, osim ako nije prisutna homocistinurija.[6]

Antifosfolipidni sindrom (APS) je sistemski autoimuni poremećaj, karakteriziran venskom ili arterijskom trombozom; rijedak je u djece i laboratorijski se dokazuje prisustvom antifosfolipidnih protutijela

(aPL). Oko 30% djece rođene od majke s povišenim aPL-om pasivno dobiva ta autoprotutijela; međutim, čini se da je pojava tromboze izuzetno rijetka kod takve novorođenčadi. Ipak, opsežna neobjašnjena tromboza u djece mogla bi biti posljedica teškog APS-a i treba razmotriti testiranje na antifosfolipidna protutijela (lupus antikoagulans, anti-β2 glikoproteinska protutijela i antikardiolipinska protutijela).[30]

Prilikom tumačenja rezultata testiranja na trombofiliju treba uzeti u obzir da razine antitrombina, PC-a i PS-a mogu biti prolazno smanjene tijekom akutne tromboze. Također, faktor VIII i lipoprotein (a) mogu biti povišeni u upalnim stanjima. Stoga svaki test koji odstupa od normalnih vrijednosti tijekom akutnog stanja treba ponoviti naknadno, idealno bez antikoagulacije. Razine antitrombina mogu biti smanjene u pacijenata koji su na heparinu, a antagonisti vitamina K rezultiraju niskim razinama PC-a i PS-a.[31]

Uloga nasljednih protrombotičkih defekata u mnogim epizodama pedijatrijske tromboze, posebice trombozi uzrokovanoj primjenom katetera, nije utvrđena. Nedavno objavljeni podatci pokazuju da su neki nasljedni trombofilni defekti povezani s većim rizikom od recidiva venske tromboembolije u djece, iako optimalno liječenje ovih bolesnika tek treba biti utvrđeno.[2,31]

Nasljedne trombofilije (nedostatak PC-a, povišeni lipoprotein (a), mutacija FV Leiden i mutacija protrombina) povezane su s povećanim rizikom od ponovljenog moždanog udara u starije djece, što upućuje na zaključak da bi testiranje u ovoj skupini moglo biti korisno. Identificiranje, pak, djece s povećanim rizikom od drugoga moždanog udara važno je kako bi se intenzivirale mjere usmjerene na prevenciju takvih recidiva. No, u novijim smjernicama za liječenje moždanog udara u djece navodi se kako se probir na trombofiliju u djece s moždanim udarom ne preporučuje rutinski.[32–34]

Odluku o provođenju testiranja na trombofiliju u asimptomatskih bolesnika s obiteljskom anamnezom treba donijeti na individualnoj osnovi nakon razgovora s obitelji. S obzirom na to da se istraživanja problematike pedijatrijske tromboze nastavljaju razvijati, a okolnosti u kojima se simptomatske i asimptomatske tromboembolije događaju jedinstvene su za dječju dob, potrebno je provesti prospektivne longitudinalne analize takvih pacijenata kako bi se odredio ishod i dobio odgovor o dugoročnom optimalnom liječenju, ali i proučiti utjecaj poznatih trombofilnih stanja na ishod liječenja.[1,11]

Djeca s trombozom su heterogena skupina i malo je vjerojatno da je samo jedan pristup testiranju ili liječenju optimalan ili poželjan. Iako se testiranje na trombofiliju često provodi kako bi se dobio uvid u uzrok VTE-a u djeteta, potvrđenu trombofiliju ne treba smatrati jedinim uzrokom. Gotovo sva djeca imaju jedan ili više kliničkih čimbenika rizika, a spontana tromboza javlja se u samo 5% djece.[1]

Skupine pedijatrijskih pacijenata koja će najvjerojatnije imati koristi od testiranja na trombofiliju jesu adolescenti sa spontanim nastankom VTE-a, djeca/adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom te tinejdžerice s poznatom pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju uzimanje oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Manje je korisno testiranje provesti u novorođenčadi i djece u kojih je nastanak VTE-a povezan s primjenom venskog katetera.[35–38]

Nadalje, osim laboratorijske procjene prisutnosti/odsutnosti lupusnih antikoagulansa i antifosfolipidnih protutijela, potrebno je provesti probir nakon akutnog početka VTE-a i nakon prekida uzimanja antikoagulantnih lijekova koji bi mogli utjecati na laboratorijske rezultate.[30]

Ove preporuke nisu u potpunosti definirane te je potreban individualan pristup u testiranju, liječenju i profilaksi tromboembolijskih događaja. Potrebno je proučiti primarnu prevenciju, optimalno liječenje i dugoročni ishod pedijatrijske simptomatske i asimptomatske VTE.

Prethodno navedene činjenice navode na zaključak da testiranje na nasljednu trombofiliju treba provesti individualiziranim pristupom i samo u slučaju kad bi dobiveni rezultati mogli utjecati na poboljšanje ili promjenu tijeka liječenja.[2,15,38]

Zaključak

Sukladno najnovijim smjernicama, novorođenčad i djeca s *purpurom fulminans* trebaju biti odmah testirana na nedostatak PC-a i PS-a, dok se probir na trombofiliju u djece s moždanim udarom ne preporučuje rutinski.

U djece s višestrukim neobjašnjivim trombozama, posebice ako ukazuju na katastrofični antifosfolipidni sindrom, treba razmotriti testiranje na antifosfolipidna protutijela i nasljednu trombofiliju.

Skupine pedijatrijskih pacijenata koje će najvjerojatnije imati koristi od testiranja na trombofiliju jesu adolescenti sa spontanim nastankom VTE-a, djeca/adolescenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom te tinejdžerice s poznatom pozitivnom obiteljskom anamnezom koje planiraju uzimanje oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen. Manje je korisno testiranje provesti u novorođenčadi i djece u kojih je nastanak VTE-a povezan s primjenom venskog katetera.

LITERATURA

1. *Raffini L.* Thrombophilia in Children: Who to Test, How, When, and Why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;2008(1):228–35.

2. *Celkan T, Dikme G.* Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? Turk Pediatri Ars. 2018;53(1):1–9.
3. *Nowak-Göttl U, Dübbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J i sur.* Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. J Pediatr. 1997;131(4):608–12.
4. *Khan S, Dickerman JD.* Hereditary thrombophilia. Thromb J. 2006;12(4):15.
5. *Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Corral J.* Antithrombin deficiency as a still underdiagnosed type of thrombophilia: a primer for internists. Pol Arch Intern Med. 2020;130:868–77.
6. *Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J i sur.* Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetethraydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol. 2013;28(8):621–47.
7. *Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM.* Uncertain thrombophilia markers. Thromb Haemost. 2016;115(1):25–30.
8. *Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A i sur.* Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost. 2006;95:362–72.
9. *Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, Tarantino MD, Abshire T, i sur.* Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a paediatric coagulation consortium study. J Thromb Haemost. 2003;1:958–62.
10. *Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A.* Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. Pediatr Blood Cancer. 2020 Dec;67(12):e28745.
11. *Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C.* Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009;124 (4):1001–8.
12. *Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D i sur.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251–7.
13. *Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR.* Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: A nationwide population-based study. J Pediatr. 2011; 159(4): 663–669.
14. *van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M.* Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr. 2001;139(5):676–81.
15. *van Ommen CH, Nowak-Göttl U.* Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. Front Pediatr. 2017;14(5):50.
16. *Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK.* Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001; 358–74.
17. *Bhatt MD, Chan AK.* Venous thrombosis in neonates. Fac Rev. 2021;10:20.
18. *Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F i sur.* Clinical data of neonatal systemic thrombosis. J Pediatr. 2016; 171: 60–6.e1.
19. *Polikoff LA, Faustino EV.* Venous thromboembolism in critically ill children. Curr Opin Pediatr. 2014;26:286–91.
20. *Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F i sur.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2008; 118 (13):1373–82.
21. *Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, Govaert P, van Straaten HL, Poll-The BT i sur.* Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. Stroke. 2010;41: 1382–8.
22. *Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M i sur.* Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. J Pediatr. 2013;163:1340–6.
23. *Middeldorp S.* Inherited thrombophilia: a double-edged sword. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2016(1):1–9.
24. *Baker P, Platton S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P i sur.* Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. Br J Haematol. 2020;191(3): 347–62.
25. *Monagle P, Newall F.* Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;30(1): 399–404.
26. *Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S.* Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. Blood. 2015;125(7):1073–7.
27. *Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH.* The cytoprotective protein C pathway. Blood. 2007;109(8):3161–72.
28. *Kroiss S, Albisetti M.* Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. Biologics. 2010;4:51–60.
29. *Ljungblad UW, Paulsen H, Mørkrid L, Pettersen RD, Hager HB, Lindberg M i sur.* The prevalence and clinical relevance of hyperhomocysteinemia suggesting vitamin B12 deficiency in presumed healthy infants. Eur J Paediatr Neurol. 2021;35: 137–46.
30. *Sarecka-Hujar B, Kopyta I.* Antiphospholipid syndrome and its role in pediatric cerebrovascular diseases: A literature review. World J Clin Cases. 2020;26:1806–17.
31. *Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoruso A, Faienza MF, Giordano P.* Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. Int J Environ Res Public Health 2020;17(14):4993.
32. *deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandão L, Sträter R, Kenet G i sur.* Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica. 2019;104(8):1676–81.
33. https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/stroke_in_childhood_clinical_guidelines.pdf [Pristupljeno 21. ožujka 2023.]
34. https://internationalpediatricstroke.org/ipss-research [Pristupljeno 21. ožujka 2023.]
35. *Middeldorp S.* Is thrombophilia testing useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:150–5.
36. *Gibson BES CE, Bolton-Maggs P, Henderson DJ, Lynn R.* Thromboembolism in childhood: a prospective 2 year BPSU study in the United Kingdom. February 2001-February 2003. Br J Haematol 2004;1:OC422.
37. *Nowak-Göttl U, van Ommen H & Kenet, G.* Thrombophilia testing in children: what and when should be tested?. Thrombosis research 2018;164:75–8.
38. *Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M.* Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022;198 (3):443–58.

SEKCIJA 2 / *SECTION 2*

Pulmologija
Pulmology

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:11–15
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-2

Pregled | Review

Aspiracija stranog tijela u djece

Foreign body aspiration in children

Srđan Banac[1,2], Danijela Višnić[1,3], Arijan Verbić[1]

[1] Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
[2] Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[3] Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Ključne riječi
ASPIRACIJA; STRANO TIJELO; PEDIJATRIJA; BRONHOSKOPIJA

SAŽETAK. Aspiracija stranog tijela čak se 3 – 4 puta češće javlja u djece, poglavito u one mlađe od tri godine, nego u odraslih. Orašasti plodovi i razne vrste sjemenki najčešća su strana tijela koja aspiriraju manja djeca. Starija djeca češće aspiriraju sitne kućanske predmete ili sitne dijelove igračaka. Aspiracija stranog tijela može ugroziti život. U djeteta koje se zbog aspiracije guši i ne može kašljati niti govoriti treba odmah primijeniti Heimlichov manevar koji se ne smije koristiti u djece mlađe od godinu dana. U najvećem broju slučajeva nakon dramatične faze gušenja strano tijelo dospije u jedan od bronha kada nastupa prividno mirna faza. Ista se ne smije protumačiti tako da je s djetetom sve u redu, jer neprepoznato strano tijelo u donjim dišnim putovima može dovesti do teških komplikacija na plućima. Anamnestički podatak o naglom nastupu simptoma aspiracije ključan je element dijagnostičkog postupka. Nalaz fizikalnog pregleda i nalaz rendgenske snimke grudnih organa mogu biti normalni tako da je anamneza dovoljna za indiciranje bronhoskopskog pregleda kojim se definitivno postavlja dijagnoza stranog tijela u dišnom putu. Uklanjanje stranog tijela primarni je i obvezan cilj liječenja. Za bronhoskopsku evakuaciju stranog tijela iz dišnih putova djece definitivno se preporučuje koristiti kruta bronhoskopija. Mjere prevencije aspiracije stranih tijela u djece obuhvaćaju zakonodavstvo, provođenje stalnog nadzora sigurnosti proizvoda i edukaciju roditelja. Roditelje, odgajatelje i školske nastavnike treba poticati da pohađaju tečajeve osnovnog održavanja života i pružanja prve pomoći u slučaju nastupa gušenja.

Keywords
ASPIRATION; FOREIGN BODY; PEDIATRIC; BRONCHOSCOPY

SUMMARY. Foreign body aspiration occurs 3–4 times more often in children, especially in those younger than three years, than in adults. Nuts and seeds are the most common food items aspirated by infants and toddlers whereas nonfood items like small objects or toys are more commonly aspirated by older children. Foreign body aspiration can be life-threatening. In a child who is choking due to aspiration and is unable to speak or cough, the Heimlich maneuver should be attempted. This maneuver should not be used on children younger than one year. In the majority of cases dramatic acute phase of choking may be followed by a symptom-free period when a foreign body enters one of the bronchi. This must not be misinterpreted as a sign of resolution, since an unrecognized foreign body in lower airways can lead to serious lung complications. History of choking is the key element of the diagnostic procedure. Physical examination and chest x-ray may be normal. Thus, the history is sufficient to indicate a bronchoscopic examination which definitively establishes the diagnosis of airway foreign body. Removal of the foreign body is the primary objective of treatment. Rigid bronchoscopy is strongly recommended for evacuation of a foreign body from the airways of children. Preventive measures for foreign body aspiration in children include legislation, continued product safety vigilance and caregiver education. Parents, child care providers and teachers should be encouraged to take a course in basic life support and choking first aid.

Aspiracija stranog tijela u dišne putove djeteta dobro je poznat i uvijek aktualan problem u našoj svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi. Dostupan nam je niz izvrsno napisanih i publiciranih preglednih članaka i stručnih tekstova koji obrađuju tu temu, uključujući i popratne tekstove na prethodnim seminarima Hrvatske proljetne pedijatrijske škole (HPPŠ) u Splitu.[1–4] Stoga ovaj tekst koji prati odgovarajuće predavanje na ovogodišnjoj HPPŠ nije ponovni pokušaj podrobnoga preglednog prikaza teme, nego mu je cilj skrenuti pozornost na neka važna i praktična pitanja koja se postavljaju kada pred sobom imamo dijete za koje sumnjamo da je slučajno aspiriralo strano tijelo.

Tko najčešće aspirira strano tijelo?

Iako se može dogoditi u bilo kojoj životnoj dobi čovjeka, slučajna aspiracija stranog tijela neugodan je događaj koji se čak 3 – 4 puta češće javlja u djece nego u odraslih. Poglavito su pod rizikom djeca u dobi do treće godine života.[5] Strana tijela češće aspiriraju dječaci. Odrasle osobe kojima se desi slučajna aspiracija stranog tijela češće su starije dobi. Obično su to osobe

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2855-4609,
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,
e-pošta: srdan.banac@medri.uniri.hr

u alkoholiziranom stanju ili su to bolesnici koji pate od kakve podliježuće neurološke ili psihijatrijske bolesti.[6] U usporedbi s odraslima grkljan je u djece u relativno višem položaju pa je i epiglotis bliži korijenu jezika. Osim s navedenim topografskim anatomskim osobitostima, povećani rizik aspiracije kod male djece povezan je i s mogućim kašnjenjem u razvoju refleksa kašlja i refleksa zatvaranja glotisa, kao i gutanja. Rizik aspiracije stranog tijela u male djece povezan je i s njihovom nepotpunom denticijom.

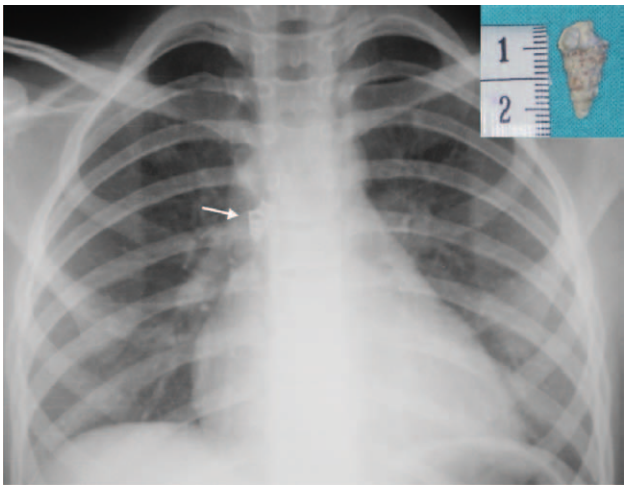
Što djeca najčešće aspiriraju?

Djeca najčešće aspiriraju hranu. Rizik aspiracije hrane raste u trenutcima kada roditelji ili drugi članovi obitelji forsirano unose hranu u djetetovu usnu šupljinu ili kada je djetetu za vrijeme akta hranjenja pozornost usmjerena na nešto drugo. Obično su to situacije kada dijete žvače, govori, smije se i trčkara oko stola – sve u isto vrijeme. Rizična su i razdoblja kada je dijete prehlađeno. Zbog slabije prohodnosti nosnih šupljina u tim mu je trenucima teško uskladiti gutanje hrane i disanje na usta. Orašasti plodovi (kikiriki, badem, orah, lješnjak, pistacija) i razne vrste sjemenki najčešća su strana tijela koja aspiriraju manja djeca. Tvrdi glatki bomboni, „kokice", oble bobice voća i sitne kosti u neprocijeđenoj pilećoj juhi također su rizični. Starija djeca češće aspiriraju sitne kućanske predmete ili sitne dijelove igračaka.[7] Aspirirana strana tijela ponekad su vrlo neuobičajena (slika 1).

Kada posumnjati na aspiraciju stranog tijela?

Pozitivan anamnestički podatak o jasno zamijećenoj epizodi naglog nastupa zagrcavanja, kašljanja, gušenja, zaduhe, sipnje, stridora i/ili cijanoze ima visoku senzitivnost u postavljanju dijagnoze aspiracije stranog tijela. Radi se o tzv. prvoj manifestnoj fazi aspiracije stranog tijela, kada se ono obično nalazi u području ždrijela i grkljana ili dušnika. Već se samo na temelju ovakvoga tipičnog anamnestičkog podatka može postaviti indikacija za bronhoskopski pregled kojim će se definitivno postaviti ili odbaciti dijagnoza stranog tijela u dišnom putu. Svakako treba voditi računa da ova prva manifestna faza aspiracije stranog tijela, koja može trajati od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, ne mora uvijek biti zamijećena od strane roditelja ili drugih osoba u blizini djeteta. Dijete mlađe od tri godine teško da može dati autoanamnestičke podatke o mogućoj epizodi aspiracije. U veće djece zna se dogoditi da takvu epizodu od straha prešute roditeljima.

U najvećem broju slučajeva, nakon dramatične prve manifestne faze strano tijelo dospije u jedan od bronha. Tada nastupa prividno mirna, asimptomatska faza ili tzv. prva latentna faza aspiracije. Ipak, nakon nekog vremena počinju se javljati respiratorni simptomi druge manifestne faze kao posljedica iritacije koju



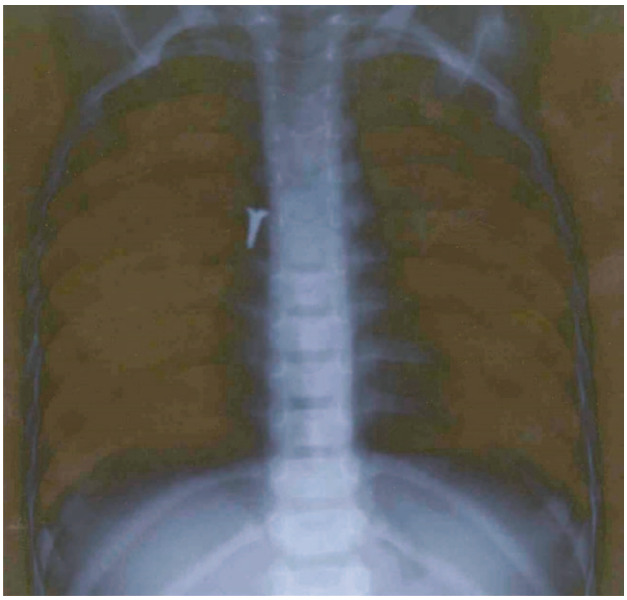
Slika 1. Pregledna rendgenska snimka grudnih organa djevojčice školske dobi na kojoj se u projekciji desnoga glavnog bronha zamjećuje prisutnost stranog tijela. To je bila vapnena kućica morskog puža.

Figure 1. Chest X-ray of a school-age girl showing the presence of a foreign body in the projection of the right main bronchus. It was a limestone house of a sea snail.

strano tijelo vrši na dišni put. Treba istaknuti da se nastup prve latentne faze ne smije pogrešno protumačiti kao nastup spontanog izlječenja. Roditelji obično smatraju da je prestanak simptoma znak da je dijete strano tijelo vjerojatno iskašljalo ili progutalo i da je time riješen problem moguće aspiracije. Takav pogrešan zaključak roditelja stvara mogućnost previda aspiracije i prelaska kliničke slike u fazu kroničnoga neprepoznatog stranog tijela. Takva djeca pate od kroničnih i ponavljajućih respiratornih simptoma i vode se pod nizom različitih pogrešnih dijagnoza. U konačnici, neprepoznato strano tijelo u donjim dišnim putovima može dovesti do komplikacija u vidu ponavljajućih monotopnih upala pluća i razvoja plućnih apscesa, ali i teških sekvela od ireverzibilnih strukturalnih promjena dišnog puta u vidu bronhiektazija do gubitka plućnog režnja.

Pomažu li fizikalni pregled i rendgenska snimka grudnih organa u postavljanju dijagnoze aspiracije stranog tijela?

Fizikalni pregled i rendgenska snimka grudnih organa, koja je indicirana kod svakog djeteta s postavljenom sumnjom na aspiraciju stranog tijela, svakako su od značajne dijagnostičke pomoći. Međutim, važno je znati da normalan nalaz, kako fizikalnog pregleda pluća tako i rendgenske snimke grudnih organa, ne isključuje mogućnost da je došlo do aspiracije stranog tijela. Takva situacija izglednija je u djece u koje je vremenski razmak od trenutka aspiracije do kliničke evaluacije bio kratak. Rendgenska snimka grudnih organa normalnog je nalaza u 30 – 50% slučajeva aspiracije stranog tijela.[8]



Slika 2. Pregledna rendgenska snimka grudnih organa dječaka školske dobi na kojoj se u projekciji desnoga glavnog bronha zamjećuje prisutnost stranog tijela. To je bio metalni vijak.

Figure 2. Chest X-ray of a school-age boy showing the presence of a foreign body in the projection of the right main bronchus. It was a metal screw.

Slika 3. Atelektaza lijevog pluća u dvanaestomjesečnog dječaka zbog potpune opstrukcije ušća lijevoga glavnog bronha zrnom kikirikija. Zamjetan je pomak sjene medijastinuma ulijevo.

Figure 3. Atelectasis of the left lung in a 12-month-old boy due to complete obstruction of the opening of the left main bronchus by a peanut. There is a mediastinal shift to the left.

Kod fizikalnog pregleda djeteta kojemu strano tijelo samo djelomično opstruira dišni put može biti čujan uporni podražajni kašalj uz zamjetnu tahipneju i uz prisutnost nekih od oblika čujnog disanja – ekspiratorna sipnja ili inspiratorni stridor. Auskultacijski nalaz na plućima obično je obilježen ekspiratornim zviždućima i lokaliziranim promjenama kvalitete šuma disanja. Regionalne varijacije u kvaliteti disajnog šuma često je auskultacijski nemoguće utvrditi u nemirnog, plačljivog i nesuradljivoga malog djeteta.

Direktna vizualizacija stranog tijela na rendgenskim snimkama grudnih organa, kao što je to slučaj na slikama 1 i 2, zapravo je rijetka situacija. Nažalost, većina aspiriranih stranih tijela nije vidljiva na standardnim rendgenskim snimkama grudnih organa. U takvim slučajevima, ovisno o stupnju opstrukcije i vremenu proteklom od aspiracije do trenutka rendgenskog snimanja, mogu se zamijetiti indirektni radiološki znakovi prisutnosti stranog tijela u donjim dišnim putovima kao što su atelektaza (slika 3) ili hiperinflacija pluća (slika 4) s odgovarajućim pomacima sjene medijastinuma.

Može li aspiracija stranog tijela dovesti do gušenja i smrtnog ishoda?

Nažalost, aspiracija stranog tijela može završiti smrtnim ishodom ukoliko se strano tijelo zaglavi i potpuno opstruira dišni put u području donjeg dijela ždrijela i grkljana ili dušnika. Aspiracija stranog tijela u SAD-u spada među vodeće uzroke smrtnosti u djece mlađe od četiri godine.[4] Rezultati studije provedene u toj istoj državi na izuzetno velikom uzorku ispitanika koji su aspirirali strano tijelo (n=2973; dob 0 – 20 god.) pokazali su da je smrtni ishod zabilježen u 3,7% ispitanika.[7] U Hrvatskoj ne raspolažemo s točnim podatcima o smrtnosti djece kao posljedici aspiracije stranog tijela. U susjednoj nam Sloveniji postoji podatak prema kojem je u dvanaestogodišnjem razdoblju (1997. – 2009.) zbog aspiracije stranog tijela umrlo 11 djece.[3]

Dijete koje se zbog aspiracije guši i ne može kašljati niti govoriti ima potpunu opstrukciju dišnog puta. U tom slučaju u veće djece treba odmah primijeniti Heimlichov manevar. Isti se ne smije koristiti u djece mlađe od godinu dana. Dojenče se stoga prsima položi na dominantnu ruku, a drugom se rukom izvede pet uzastopnih udaraca po leđima, između lopatica. Nakon toga se dojenče okrene i izvede se još pet uzastopnih pritisaka prsnoga koša.[9] Ovakvi postupci ne izvode se u djece koja mogu govoriti i kašljati jer bi se parcijalna opstrukcija dišnog puta mogla pretvoriti u potpunu. Iz istoga razloga treba izbjegavati guranje prstiju u usta djeteta „naslijepo". Ukoliko je prva manifestna faza aspiracije stranog tijela prošla i dijete je ušlo u prvu latentnu fazu, u tom slučaju Heimlichov i slični manevri ne smiju se primijenjivati. Oni bi u tom

Slika 4. Hiperinflacija lijevog pluća u trogodišnjeg dječaka zbog djelomične opstrukcije lijevoga glavnog bronha bučinom sjemenkom s posljedičnim zarobljavanjem zraka. Zamjetan je pomak sjene medijastinuma udesno.

Figure 4. Hyperinflation of the left lung in a 3-year-old boy due to partial obstruction of the left main bronchus with a pumpkin seed with consequent air trapping. There is a mediastinal shift to the right.

slučaju mogli vratiti strano tijelo iz bronha u dušnik ili grkljan i ponovno izazvati gušenje.

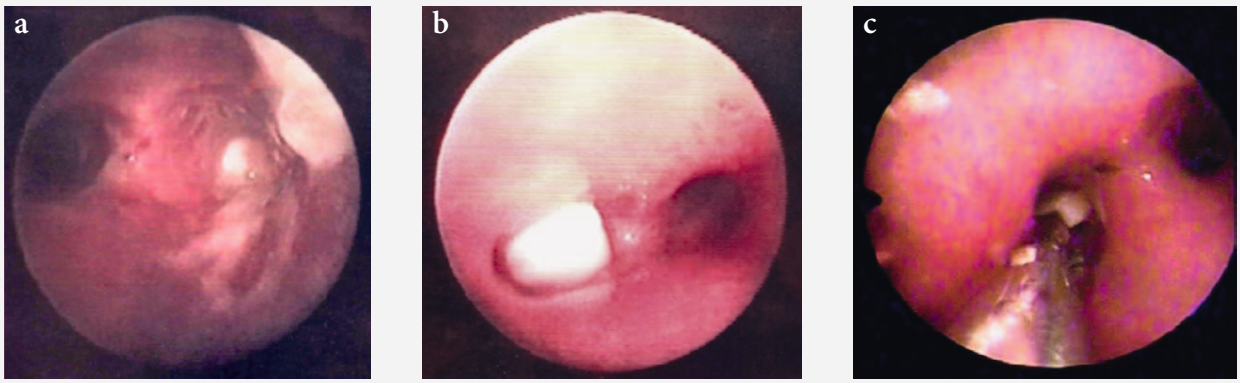
Bronhoskopija – fleksibilna ili kruta?

Bronhoskopska vizulizacija stranog tijela definitivna je dijagnostička potvrda aspiracije stranog tijela u dišne putove djeteta (slika 5). Već je samo anamnestički podatak o naglom nastupu tipičnih simptoma prve manifestne faze aspiracije stranog tijela dovoljan za postavljanje indikacije za bronhoskopski pregled.[10] Manja je šteta učiniti i više bronhoskopskih pregleda uzalud nego propustiti i jedno strano tijelo u donjem dišnom putu djeteta. Na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka na uzorku od 368 slučajeva kod kojih je postavljena indikacija za bronhoskopiju zbog sumnje na aspiraciju stranog tijela, u njih 217 (59%) potvrđena je njegova prisutnost u dišnom putu.[11] Obično se endoskopska dijagnoza stranog tijela postavlja upotrebom fleksibilne bronhoskopije, jer pedijatrijski pulmolozi uglavnom vladaju tom tehnikom. Nakon postavljene dijagnoze u većini centara dijete se upućuje otorinolaringolozima koji zatim strano tijelo evakuiraju koristeći kruti bronhoskop. Na pedijatrijskoj pulmologiji riječke pedijatrijske klinike vladamo objema tehnikama tako da u slučaju opravdane sumnje na aspiraciju stranog tijela odmah posežemo za krutom bronhoskopijom koja se po potrebi iz dijagnostičkog u istom aktu pretvara u terapijski postupak.

Uklanjanje stranog tijela primarni je i obvezan cilj liječenja. Za bronhoskopsku evakuaciju stranog tijela iz dišnih putova djece definitivno se preporučuje koristiti krutu bronhoskopiju. U usporedbi s fleksibilnom, kruta bronhoskopija omogućuje puno bolju kontrolu dišnog puta, bolju vizualizaciju stranog tijela i pruža veći izbor različitih tipova hvataljki. U slučaju pojave sluzničkog krvarenja omogućuje njegovu bolju kontrolu.[12]

Može li se aspiracija stranog tijela prevenirati?

Mjere prevencije aspiracije stranih tijela u djece obuhvaćaju zakonodavstvo, provođenje stalnog nad-



Slika 5. Bronhoskopska vizualizacija aspiriranih stranih tijela u području bifurkacije traheje; (a) metalni vijak u početnom dijelu desnoga glavnog bronha u slučaju prikazanom na slici 2, (b) zrno kikirikija na ušću lijevoga glavnog bronha u slučaju prikazanom na slici 3, (c) evakuacija hvataljkom bučine sjemenke u lijevom glavnom bronhu u slučaju prikazanom na slici 4.

Figure 5. Bronchoscopic visualization of aspirated foreign bodies at tracheal bifurcation; (a) metal screw in the initial part of the right main bronchus in the case shown in Figure 2, (b) peanut at the opening of the left main bronchus in the case shown in Figure 3, (c) pumpkin seed in the left main bronchus evacuated by forceps in the case shown in Figure 4.

zora sigurnosti proizvoda i edukaciju roditelja. Pokazalo se da od navedenih mjera najveći učinak ima uvođenje zakonodavnih odredbi prema kojima su proizvođači dužni isticati odgovarajuća upozorenja na svojim proizvodima uz zabranu njihovog korištenja ovisno o dobi, poglavito ukoliko se radi o sitnim dijelovima dječjih igračaka (sferični oblici promjera <4,5 cm ili linearni oblici <7 cm).[4] Vrlo je važna i edukacija roditelja iako za sada nema direktnih dokaza o njenoj učinkovitosti. Roditelje treba upozoriti da poštuju preporuke proizvođača na ambalaži dječjih igračaka. Treba im skrenuti pozornost na rizičnost malih gumenih ili staklenih kuglica (špikule, franje...) i gumenih balona kao najčešćih aspiriranih stranih tijela sa smrtnim ishodom. Hranjenje dojenčadi i male djece krutom hranom trebaju provoditi njihovi roditelji, u smirenoj atmosferi, i to u što uspravnijem položaju djeteta. Djeci mlađoj od pet godina ne smiju se nuditi namirnice kao što su: orašasti plodovi i sjemenke, tvrdi bomboni, „kokice“, oble bobe voća, „hot-dog“, sirova mrkva i slično. Roditelje, odgajatelje i školske nastavnike treba poticati da pohađaju tečajeve osnovnog održavanja života i pružanja prve pomoći u slučaju nastupa gušenja.

Zaključak

Djeca mlađa od tri godine pod najvećim su rizikom za slučajnu aspiraciju stranog tijela. Komadići krute hrane najčešća su aspirirana strana tijela u dojenčadi i male djece, a sitni predmeti u veće djece. Anamnestički podatci o zamijećenoj prvoj manifestnoj fazi aspiracije stranog tijela ključni su u postavljanju indikacije za bronhoskopski pregled. Aspiracija stranog tijela u djece može proći i nezamijećeno. Normalan fizikalni nalaz na plućima i normalan nalaz rendgenske snimke grudnih organa ne isključuju mogućnost aspiracije stranog tijela. Evakuacija stranog tijela iz donjih dišnih putova obvezan je cilj liječenja. U tu svrhu metoda izbora je kruta bronhoskopija. Zakašnjelo postavljanje dijagnoze povećava rizik razvoja teških komplikacija neprepoznatog stranog tijela u dišnim putovima. Zakonodavstvo i edukacija glavne su mjere prevencije aspiracije stranog tijela u djece.

LITERATURA

1. *Ahel V, Čače N, Zubović I, Palčevski G, Rožmanić V.* Strana tijela donjih dišnih putova u djece – naše iskustvo. Paediatr Croat. 1996;40:131–4.
2. *Ahel V, Buljević D, Šegulja S.* Strana tijela donjih dišnih putova djece. Paediatr Croat. 2014;58Supl 1:13–6.
3. *Krivec U, Štupnik T.* Strana tijela u dišnim putovima djece. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Akutna stanja u pulmologiji. Split: KBC Split; 2011, str. 173–80.
4. *Ruiz FE.* Airway foreign bodies in children. UpToDate 2023. (Pristupljeno 13.01.2023). Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/airway-foreign-bodies-in-children
5. *Cramer N, Jabbour N, Tavarez MM, Taylor RS.* Foreign body aspiration. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, Jan. (Pristupljeno 05.01.2023). Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531480/
6. *Vučković M, Miše K.* Strana tijela u traheobronhalnom sustavu odraslih. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Akutna stanja u pulmologiji. Split: KBC Split; 2011, str. 181–5.
7. *Wanstreet T, Ramadan J.* Airway foreign bodies in pediatric patients: An analysis of composition and age via HCUP KID. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021;142:1–6.
8. *Laya BF, Restrepo R, Lee EY.* Practical imaging evaluation of foreign bodies in children: an update. Radiol Clin North Am. 2017;55:845–67.
9. *Duckett SA, Bartman M, Roten RA.* Choking. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, Jan. (Pristupljeno 05.01.2023). Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499941/
10. *Banac S, Roganović J.* Indikacije za endoskopski pregled dišnih putova u djece. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Dijagnostičke metode u pulmologiji. Split: KBC Split; 2015, str. 104–11.
11. *Višnić D.* Bronhoskopija u djece. Diplomski rad. Rijeka: Sveučilište u Rijeci – Fakultet zdravstvenih studija; 2018, str. 61.
12. *Simons JP, Choi S.* Tracheoscopy, bronchoscopy and airway foreign bodies. U: Myers E, Snyderman C, ur. Operative otolaryngology head and neck surgery, 3. izd. Elsevier Ltd; 2018, str. 1393–400.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:16–18
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-3

Pregled | Review

Patološki sadržaj u prsištu u djece

Pathological contents in the chest in children

Kristina Lah Tomulić[1,2], Ana Šimunović[1], Ana Milardović[1,2], Arijan Verbić[1], Aleksandar Ovuka[1], Ivona Butorac Ahel[1,2]

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u Rijeci

Ključne riječi
PNEUMOTORAKS; PARAPNEUMONIČNI IZLJEV; HILOTORAKS; DJECA

SAŽETAK. Patološka stanja u prsištu u djece jesu pneumotoraks i pleuralni izljevi: parapneumonični izljev, hilotoraks, hematotoraks te maligni izljevi. Sva ova stanja zahtijevaju brzu dijagnostiku i liječenje. Najčešći patološki sadržaj u prsištu u djece jest pneumotoraks, a nastaje najčešće spontano, prodorom zraka između dva lista pleure. Parapneumonični izljev nastaje kao komplikacija upale pluća, a liječenje se sastoji od antibiotske terapije, ponekad od pleuralne drenaže i primjene intrapleuralne fibrinolitičke terapije. Hilozni izljev je rijedak u djece, a nastaje nakupljanjem hiloznog sadržaja u pleuralnom prostoru. Kod svih ovih stanja simptomi mogu varirati od suptilnih do životno ugrožavajućih.

Key words
PNEUMOTHORAX; PARAPNEUMONIC EFFUSION; CHYLOTHORAX; CHILDREN

SUMMARY. Pathological conditions in the chest in children are pneumothorax and pleural effusions: parapneumonic effusions, chylothorax, hematothorax and malignant effusions. All these conditions require prompt diagnosis and treatment. The most common pathological content in the chest in children is pneumothorax. It usually occurs spontaneously, due to the penetration of air between two layers of the pleura. Parapneumonic effusion occurs as a complication of pneumonia, and treatment consists of antibiotic therapy, sometimes pleural drainage and intrapleural fibrinolytic therapy. Chylous effusion is rare in children, and is caused by the accumulation of chylous content in the pleural cavity. In all these conditions, symptoms can range from subtle to life-threatening.

Patološki sadržaji u prsištu u djece jesu pneumotoraks i pleuralni izljevi različitih etiologija (parapneumonični izljevi, hilotoraks, hematotoraks i maligni izljevi). Ova stanja mogu se prezentirati vrlo blagim simptomima ili kao životno ugrožavajuća stanja koja zahtijevaju hitno liječenje. Najčešća takva stanja su opsežan pneumotoraks i parapneumonični izljev.

Spontani pneumotoraks u djece

Pneumotoraks je patološka kolekcija zraka unutar pleuralnog prostora koji čine visceralna i pleuralna ovojnica. Može biti rezultat spontane perforacije pleure ili nastati nakon traume torakalnog zida, bronha ili traheje. U rijetkim slučajevima može nastati jatrogeno. Pneumotoraks u djece može se prezentirati vrlo blagim simptomima ili može predstavljati medicinsku hitnost.

Ako do pneumotoraksa dođe u odsutnosti traume, možemo pneumotoraks definirati kao spontani. Spontani pneumotoraks u djece može biti **primarni spontani pneumotoraks (PSP)** ako se dijagnostičkom obradom isključila bilo koja bolest pluća koja može biti potencijalni uzrok nakupljanju zraka u pleuralnoj šupljini. Ako je pak uzrok nastanka pneumotoraksa komplikacija neke druge plućne bolesti kao što su astma, cistična fibroza ili nekrotizirajuća pneumonija, govorimo o **sekundarnom spontanom pneumotoraksu (SSP).**[1]

Godišnja incidencija spontanog pneumotoraksa u općoj populaciji u velikim studijama provedenim prije dvadesetak godina iznosila je 5 – 10 na 100.000 stanovnika.[2] Novije studije pokazuju da je incidencija znatno viša i iznosi 22,7 slučajeva na 100.000 stanovnika i tri puta je češća u muškog spola.[3]

Incidencija PSP-a u djece je nešto niža nego u odraslih i iznosi 4/100.000 u dječaka i 1,1/100.000 u djevojčica. Najviša je incidencija u dobi između 16 i 24 godine.[4,5]

PSP se najčešće javlja u visokih, mršavih osoba. Najčešće nastaje u mirovanju, no opisuju se slučajevi kod kojih je do pneumotoraksa došlo tijekom aktivnosti koje dovode do akutnog porasta transpulmonalnog tlaka, npr. podizanje tereta ili izvođenje Valsalvinog manevra.[6]

Klinička slika pneumotoraksa ovisi o volumenu zraka u pleuralnom prostoru, količini kolabiranog pluća, brzini nastanka, dobi i respiratornoj rezervi. Bolesnici se obično prezentiraju naglim nastankom dispneje i pleuritičnom boli koju opisuju kao oštru ili probadajuću. Bol obično regredira unutar prva 24 sata iako perzistiranje pneumotoraksa obično traje duže.[2] Karakterističan fizikalni nalaz kod pneumotoraksa jest smanjena pomičnost torakalnog zida zahvaćene strane

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4021-1606,
Odjel intenzivnog liječenja djece, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka,
Istarska 43, 51000 Rijeka, e-pošta: klahtomulic@gmail.com

Slika 1. Ljevostrani spontani pneumotoraks u 14-godišnjeg dječaka
Figure 1. Left-sided spontaneous pneumothorax in a 14-year-old boy

Slika 2. Veliki ljevostrani parapneumonični izljev s postavljenim drenom u dvogodišnjeg dječaka
Figure 2. Large left-sided parapneumonic effusion with a drain placed in a two-year-old boy

prilikom inspekcije, a auskultatorno je šum disanja tiši u odnosu na drugu stranu ili potpuno odsutan ako se radi o opsežnom pneumotoraksu. Dijete može biti tahipnoično i/ili dispnoično ili bez ovih simptoma, što ovisi o veličini pneumotoraksa.

Dijagnoza pneumotoraksa se postavlja radiografijom grudnih organa, ako je moguće u uspravnom položaju. Karakterističan nalaz je prisutnost zraka u pleuralnom prostoru i odsutnost vaskularnog i plućnog crteža rubno na zahvaćenoj strani (slika 1). Medijastinum i traheja mogu biti pomaknuti na suprotnu stranu od pneumotoraksa. Na zahvaćenoj strani može se vidjeti atelektaza kao posljedica kompresije zraka na pluća. CT pluća rutinski nije potreban, osim ako se na konvencionalnom radiogramu grudnih organa uoče abnormalnosti ili nejasnoće koje zahtijevaju daljnje razjašnjenje.[5] Ultrazvuk pluća uz krevet bolesnika koristan je u brojnim situacijama, osobito u detekciji reekspanzije pluća nakon postavljanja torakalnog drena. Senzitivnost sonografskih znakova u detekciji pneumotoraksa iznosi 86 – 98%, a specifičnost 97 – 100%.[7] Djeci s pneumotoraksom potrebno je kontinuirano praćenje oksigenacije tijekom opservacije u zdravstvenoj ustanovi.

Smjernice o načinu zbrinjavanja djece s pneumotoraksom ne postoje te su terapijski postupci koji se primjenjuju preuzeti iz adultne populacije. Prema smjernicama Britanskoga torakalnog društva (BTS, *British Thoracic Society*) malim pneumotoraksom smatra se onaj u kojemu slobodni zrak u razini hilusa zauzima manje od 2 cm od lateralnog ruba pluća do torakalnog zida. Ukoliko je ta udaljenost jednaka ili veća od 2 cm, pneumotoraks se smatra velikim; naime procjenjuje se da udaljenost viscelarne pleure od 2 cm od torakalnog zida odgovara veličini pneumotoraksa od oko 50%.[8]

Liječenje djece s pneumotoraksom ovisi o veličini i kliničkoj prezentaciji. Stabilni bolesnici s malim pneumotoraksom obično se opserviraju u bolnici. Studija koju je proveo Park sa suradnicima dokazala je da terapija kisikom u bolesnika s PSP-om ubrzava rezoluciju pneumotoraksa.[9] Ukoliko ne dođe do reekspanzije pluća unutar 24 – 48 h ili se pneumotoraks povećava, obično je u tih bolesnika potrebno postaviti pleuralnu drenažu.

Ako je pneumotoraks velik, potrebna je evakuacija zraka iz pleuralnog prostora. Evakuacija zraka može se obaviti aspiracijom ili kontinuiranom pleuralnom drenažom. Ukoliko se postavi pleuralna drenaža, obično se ostavi bar 12 h u prsištu kako bi se eliminirao zrak iz pluća. Dren se zatvara prije vađenja nekoliko sati i vrši se radiološka provjera da bi se potvrdila reekspanzija pluća.

Parapneumonični izljevi u djece

Parapneumonični izljev nastaje kao posljedica pneumonije i nakupljanja upalnog sadržaja u pleuralnom prostoru. Jednostavni parapneumonični izljevi obično se javljaju u početku bolesti. Kompliciran pleuralni izljevi jesu lokulirani izljevi i empijemi. Lokulirani pleuralni izljevi su oni kod kojih postoje septe unutar izljeva, a empijem označava prisutnost bakterija i gnojnog sadržaja u pleuralnoj šupljini.

Parapneumonični izljevi javljaju se u 2 – 12% djece s pneumonijom i u 28% djece koja zbog pneumonije zahtijevaju hospitalizaciju, a najčešći su u djece između dvije i četiri godine.[10] Najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* i drugi streptokoki.[11]

Najčešći simptomi u djece s parapneumoničnim izljevom jesu perzistentna vrućica, iscrpljenost, kašalj, bol u prsima i tahipneja i/ili dispneja. Auskultatorno se na zahvaćenoj strani čuju krepitacije ili se disanje ne čuje ako je izljev opsežan. U laboratorijskim nalazima bit će prisutna leukocitoza, neutrofilija i povišeni C-reaktivni protein. Česta je i hipoalbuminemija, osobito u velikim izljevima.[12]

Dijagnostičke pretrage koje se preporučuju u djece sa sumnjom na parapneumonični izljev jesu anteroposteriorni ili posteroanteriorni radiogram grudnih organa i radiogram u lateralnom dekubitalnom položaju. Mali parapneumonični izljevi definiraju se kao izljevi manji od 10 mm na radiogramu u lateralnom dekubitusnom položaju ili oni u kojih opacifikacija zauzima manje od četvrtine hemitoraksa.[10] Istraživanje provedeno na 182 djece dokazalo je da kod malih izljeva nije potrebno postavljanje pleuralnog drena i da prolaze liječenjem samo antibiotskom terapijom, a vjerojatnost razvoja komplikacija je vrlo niska.[13] Umjereno veliki parapneumonični izljevi su izljevi veći od 10 mm na radiogramu grudnih organa u lateralnom dekubitusnom položaju koji zauzima manje od polovice hemitoraksa (slika 2). U umjereno velikim izljevima postavljanje pleuralnog drena indicirano je u slučajevima kada postoje klinički znakovi respiratornog distresa ili pleuralni izljev odgovara empijemu. Navedene smjernice preporučuju ultrazvučni pregled samo u radiološki dokazanim umjerenim i velikim pleuralnim izljevima.[10]

Bolesnicima s opsežnim pleuralnim izljevima potrebno je uz antibiotsku terapiju postaviti pleuralnu drenažu.[14] U djece s lokuliranim ili organiziranim izljevima preporuka je da se uz postavljanje pleuralnog drena primijeni i fibrinolitička terapija. Fibrinolitička terapija koja se primjenjuje u djece jesu alteplaza i urokinaza, a izbor fibrinolitika, doziranje i broj primijenjenih intrapleuralnih doza te vrijeme djelovanja fibrinolitika uz privremenu obustavu drenaže razlikuje se između ustanova. S obzirom da je samo s urokinazom provedena placebo-kontrolirana studija u djece, Britansko torakalno društvo preporučuje urokinazu kao fibrinolitik u parapneumoničnim kompliciranim izljevima.[15]

Hilotoraks u djece

Hilotoraks je rijedak uzrok pleuralnog izljeva u djece, a označava akumulaciju hiloznog sadržaja u pleuralnom prostoru. Hilozni sadžaj sastoji se od triglicerida u formi hilomikrona, T-limfocita, elektrolita proteina i imunoglobulina; ako je obilan može biti uzrok respiratornog distresa, malnutricije i imunodeficijencije. Etiološki hilotoraks dijelimo na traumatski i netraumatski; najčešći netraumatski uzrok su maligne bolesti.

Kongenitalni hilotoraks javlja se vrlo rijetko, 0,004 – 1% na 24.000 poroda.[16] Mortalitet je visok i iznosi 30 – 50%.[17] Hilotoraks u novorođenčadi zahtijeva pravovremenu dijagnozu i liječenje. Liječenje se sastoji od postavljanja pleuralnog drena te prehrane formulama bogatim trigliceridima srednje dugih lanaca. Ako je potrebno, može se pokušati terapija oktreotidom, a enteralna prehrana se zamjenjuje totalnom parenteralnom prehranom.[18]

LITERATURA

1. *Huan NC, Sidhu C, Thomas R.* Pneumothorax: Classification and Etiology. Clin Chest Med. 2021;42:711–27.
2. *Sahn SA, Heffner JE.* Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med. 2000;342:868–74.
3. *Bobbio A, Dechartres A, Bouam S, Damotte D, Rabbat A, Régnard JF, i sur.* Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences. Thorax. 2015;70:653–8.
4. *Dotson K, Johnson LH.* Pediatric spontaneous pneumothorax. Pediatr Emerg Care. 2012;28:715–20.
5. *Robinson PD, Cooper P, Ranganathan SC.* Evidence-based management of paediatric primary spontaneous pneumothorax. Paediatr Respir Rev. 2009;10:110–7.
6. *Soundappan SV, Holland AJ, Browne G.* Sports-related pneumothorax in children. Pediatr Emerg Care. 2005;21:259–60.
7. *Wilkerson RG, Stone MB.* Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. Acad Emerg Med. 2010;17:11–7.
8. *MacDuff A, Arnold A, Harvey J; BTS Pleural Disease Guideline Group.* Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline. Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii18–31.
9. *Park CB, Moon MH, Jeon HW, Cho DG, Song SW, Won YD i sur.* Does oxygen therapy increase the resolution rate of primary spontaneous pneumothorax? J Thorac Dis. 2017;9:5239–43.
10. *Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C i sur; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53:e25–76.
11. *de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A.* Complicated pneumonia in children. Lancet. 2020;396:786–98.
12. *Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L.* Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. Pediatrics. 2008;121:e533–8.
13. *Carter E, Waldhausen J, Zhang W, Hoffman L, Redding G.* Management of children with empyema: Pleural drainage is not always necessary. Pediatr Pulmonol. 2010;45:475–80.
14. *Islam S, Calkins CM, Goldin AB, AP Chen C, Downard CD, Huang EY i sur.*Outcomes and Clinical Trials Committee, 2011–2012. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. J Pediatr Surg. 2012;47: 2101–10.
15. *Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D i sur.* Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax. 2005;60 Suppl 1:i1–21.
16. *Bialkowski A, Poets CF, Franz AR; Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group.* Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100:F169–72.
17. *Dorsi M, Giuseppi A, Lesage F, Stirnemann J, De Saint Blanquat L, Nicloux M i sur.* Prenatal factors associated with neonatal survival of infants with congenital chylothorax. J Perinatol. 2018;38:31–34.
18. *Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer F.* Congenital Chylothorax of the Newborn: A Systematic Analysis of Published Cases between 1990 and 2018. Respiration. 2022;101:84–96.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:19–23
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-4

Pregled | Review

Ultrazvuk prsišta u dijagnostici, liječenju i praćenju plućnih bolesti u djece

Role of lung ultrasound in diagnostics, treatment and follow up of respiratory disease in children

Jasna Petrić Duvnjak[1,2,3]✉

[1] Poliklinika Pediatri, Split
[2] Opća i veteranska bolnica „Hrvatski ponos" Knin
[3] Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split

Ključne riječi
ULTRAZVUK PRSIŠTA;
INFEKCIJA DIŠNOG SUSTAVA;
DJECA

SAŽETAK. Ultrazvuk prsišta je metoda kojom liječnik nakon anamneze i kliničkog statusa dobije odgovor postoji li infekcija donjega dišnog sustava, kolike je veličine i postoje li komplikacije. Jasno se može odrediti kakav je izgled ultrazvuka prsišta zdravog djeteta. Izgled tipičnih artefakata uputit će nas na etiologiju infekcije i usmjeriti liječenje. Pneumonija se prikazuje ili kao alveolarna infiltracija kod bakterijskog uzročnika ili akutni intersticijski sindrom kod virusnog uzročnika. Tijekom pandemije COVID-19 uočene su ultrazvučne promjene parenhima pluća koje se mijenjaju ovisno o težini bolesti. Težina bronhiolitisa može se ocijeniti veličinom zahvaćenih ultrazvučnih promjena. Odgovor na liječenje jasno je vidljiv i mjerljiv. Sustavnim ponavljanjem na vrijeme se mogu uočiti komplikacije pneumonije, kao što su pleuralni izljev i apsces.

Key words
LUNG ULTRASOUND;
RESPIRATORY TRACT INFECTION;
CHILDREN

SUMMARY. Respiratory tract infection is the most common pediatric pathology. Performing lung ultrasound right after taking history and medical exam will clearly confirm existence of lung infection in children. In the case of normal lung ultrasound exam diagnostic algorithm will change a path and unnecessary treatment will be avoided. Lung ultrasound can exactly describe place, size and quality of infiltration. Following same scanning protocol can keep track on changes. Typical artefacts on lung ultrasound will direct us to probably cause of infection and treatment option. Follow up lung ultrasound after 48 hours of treatment or in case of clinical deterioration will determine progression of illness and need for correction of therapy. Lung ultrasound will decrease a need for classical X–ray imaging (chest X–ray, computed tomography). Avoiding exposure of children to radiation will impact malignant induction that children are more prone than adults.

Respiratorne infekcije globalno su glavni uzrok obolijevanja. Procjenjuje se da je godišnja incidencija 17,2 bilijuna infekcija gornjega dišnog sustava te 291 milijun infekcija donjeg dišnog sustava.[1] Najčešći razlog javljanja liječniku u dječjoj dobi također je infekcija dišnog sustava.[2] U evaluaciji bolesnika koriste se laboratorijske i mikrobiološke analize te radiološke pretrage. Osim anamneze i kliničkog pregleda, jedino ultrazvuk prsišta može biti učinjen odmah uz bolesnika u istom vremenu pregleda i može ga napraviti ista osoba koja pregledava dijete. Na takav način odmah dostupno saznanje o izgledu plućnog parenhima s prethodno prikupljenim informacijama dat će odgovore: radi li se o infekciji donjega dišnog sustava, kolika je veličina infekcije, a samim time i težina bolesti i postoje li komplikacije. Izgled ultrazvučne promjene ujedno će nas uputiti u smjeru liječenja razlikujući promjene vjerojatno bakterijskog ili virusnog uzročnika.

Oprema i tehnika snimanja

Ultrazvučni aparati opremljeni su ultrazvučnim sondama različitog oblika i frekvencije. Odabir sonde ovisi veličini i starosti djeteta i patologiji. Anatomske značajke prsnog koša djece koje odlikuju mali plućni volumeni i tanki prsni koš omogućavaju primjenu ultrazvučnih sondi visoke frekvencije, odnosno manje prodornosti ultrazvučnih zraka. Promjene bliže površini, tj. koži, prikazat će se jasno visokofrekventnom linearnom sondom (5 – 15 MHz), dok će za dublje strukture biti bolja sonda manje frekvencije. Preporučuje se korištenje linearne sonde od 6 – 12 MHz i konveksne odnosno semikonveksne sonde od 3,5 – 5,0 MHz. Međutim, plućni parenhim moguće je prikazati i ostalim sondama, npr. mikrokonveksnom sondom od 5 MHz koju je koristio i Lichtenstein, pionir ultrazvuka prsišta.[3]

Bilo da sjede ili leže, djeca moraju mijenjati položaj tijekom pregleda, jer je potrebno skenirati prsni koš cijelim obimom, sa svih strana. Ako su mirnija, djeca mogu sjediti u roditeljskom krilu, dojiti ili piti.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Jasna Petrić Duvnjak, dr. med., Poliklinika Pediatri, Kranjčevićeva 45, 21000 Split,
e-pošta: jasna.petric1@gmail.com

Za opis se uobičajeno služimo anatomskim orijentacijskim linijama (parasternalna, medioklavikularna, prednja i stražnja aksilarna, skapularna, paravertebralna) od apeksa do baze pluća, koje omeđuju prednju, lateralnu i stražnju zonu lijevog i desnog pluća. Prednja zona od prsne kosti do prednje aksilarne linije podijeljena je medioklavikularnom linijom na četiri kvadranta. Lateralnu zonu između prednje i stražnje aksilarne linije dijelimo na dva kvadranta: gornji i donji, a stražnju zonu od stražnje aksilarne linije i kralježnice čine tri dijela (gornji, srednji i donji). Sondom se prelazi od ošita, koji služi kao prva orijentacijska točka, prema kranijalno. Položaj sonde je transverzalne i longitudinalne orijentacije.

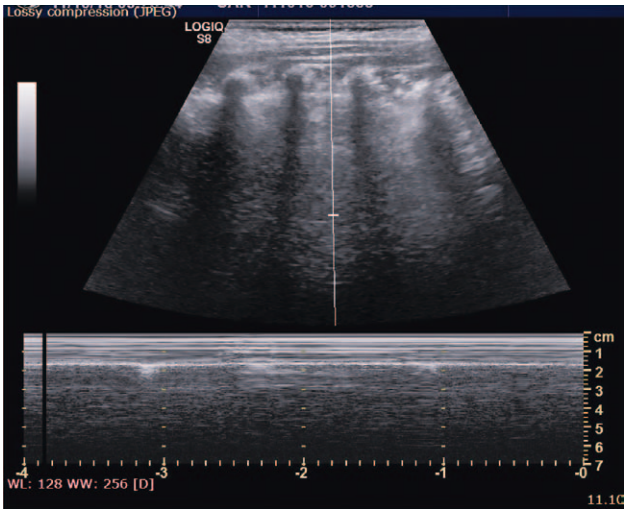
Debljina djeteta i otok mekih tkiva povećavaju debljinu tkiva iznad pleure i smanjuju dubinu ultrazvučnog prikaza. Postojanje zraka u potkožnom prostoru (supkutani emfizem), što se često vidi nakon traume, dovesti će do odbijanja ultrazvučnih zraka i svaki prikaz dublje od te razine biti će onemogućen.[4]

Prikaz u stvarnom vremenu omogućit će izvođenje intervencijskih zahvata, gdje se pod kontrolom ultrazvuka može postaviti torakalni dren, punktirati pleuralni prostor ili parenhim.[5]

Ultrazvučni prikaz prsišta

Osnovni prikaz u B-modu ultrazvučnom sondom usmjerenom u longitudinalnoj osi prikazuje međurebreni prostor s pripadajućim gornjim i donjim rebrom i njihovom akustičkom sjenom. Ispod kože i potkožnog tkiva uočava se linija pleure koja je najsjajnija, hiperehogena, skoro vodoravna linija, debljine do 2 mm. Usporedno s linijom pleure ponavljaju se vodoravne A-linije, čiji broj može varirati i jednake su međusobne udaljenosti kao i koža od linije pleure. A-linije ne nalazimo u dijelovima pluća bez zraka. Osnovni izgled na ultrazvuku nalikuje šišmišu pa se stoga naziva znak šišmiša (engl. *bat sign*). Promjenom u M-mod isti prikaz izgleda poput morske obale s užim gornjim dijelom vodoravnih linija i donjim, širim, zrnatim dijelom (engl. *seashore sign*) (slika 1).

Postoje dinamički i statički znakove na ultrazvučnm prikazu prsnog koša.[3] Statičke linije su A, B, Z i E-linije. Linije poput repa komete, okomite orijentacije (engl. *comet-tail artifact*) jesu B, Z i E-linije. B-linije su dobro vidljive, poput laserskih zraka. Uvijek započinju od pleuralne linije i jednakim intenzitetom ne prestaju do kraja ekrana. Na svom putu djelomično brišu A-linije. B-linije se miču usklađeno s disanjem. E-linije počinju iz površnih slojeva iznad pleure koja uopće nije vidljiva, dobro su definirane, hiperehogene i jednakog su intenziteta do kraja ekrana. Vide se kod sačme ili supkutanog emfizema. Z-linije su slične B-linijama, počinju kao i B-linije od linije pleure, ali su slabije definirane te prestaju nakon 1–3 cm, ne pomiču



Slika 1. Osnovni ultrazvučni prikaz prsišta u B i M modu.
Figure 1. Basic lung ultrasound view B – mode and M – mode.

se s disanjem i ne brišu A-linije na svom putu. Z-linije nemaju kliničke važnosti.

Plućna točka, pulsiranje pluća i klizanje su dinamički znakovi. Na mjestu dodira parijetalne pleure i pluća kod nepotpunog pneumotoraksa vidi se plućna točka (engl. *lung point*), i ona jasno razgraničava područje gdje se pluća pomiču disanjem od nepomičnog dijela ispunjenog zrakom. Ne vidi se kod potpunog pneumotoraksa. Pulsiranje pluća (engl. *lung pulse)*, u blizini srca, ne vidi se kod pneumotoraksa. Vrlo je uočljivo, osobito na plućnim bazama, gibanje pluća (engl. *lung sliding*) tijekom disanja, odnosno pomicanje visceralne o parijetalnu pleuru. Klizanje pluća nije vidljivo kod prestanka disanja, iznad atelektaze i pneumotoraksa. Kod supkutanog emfizema i u asmatskom statusu izrazito je oslabljeno.

Pleuralni izljev

Pleuralni izljev se javlja u 2 – 12% djece koja boluju od pneumonije.[6] Vrlo je lako uočiti pleuralni izljev ultrazvukom kada se umjesto plućnog parenhima na najnižem mjestu u prsištu ovisno o položaju djeteta uočava anehogeni transudat (crne boje). Ako se radi o eksudatu unutar anehogenog prikaza vidjet će se točkasti hiperehogeni odjeci (znak planktona) nastali od plina koje otpuštaju bakterijski uzročnici. Daljnjom progresijom pleuralnog izljeva vide se septe (fibrinske niti), koje u početku slobodno flotiraju u pleuralnom izljevu, a kasnije mogu biti fiksirane između visceralne i parijetalne pleure. Može se formirati i rubni sediment.[5,7] U završnoj fazi kada je izljev organiziran formiraju se mali, okruglasti prostori poput pčelinjeg saća.

U M-modu parijetalna pleura koja čini gornju granicu ravna je linija; s obzirom na pomicanje tijekom

disanja visceralna pleura se prikazuje sinusoidnom linijom. To je znak respiracijske interpleuralne varijacije ili sinusoidni znak i tipičan je za pleuralni izljev.[8l] Kod veće količine pleuralnog izljeva i pritiska na konsolidirano pluće, ono će flotirati u pleuralnom izljevu (engl. *jellyfish sign*). S obzirom na razliku u gustoći hilotoraks i hemotoraks će biti više ehogeni izljevi s izraženim znakom planktona.

Mjesto torakocenteze određeno je mjestom gdje je najširi pleuralni izljev. Općenito je pravilo za sigurnu torakocentezu izljev minimalne širine od 1,5 cm u minimalno tri međurebrena prostora (punktira se srednji međurebreni prostor).[9] Ovisno o količini i kvaliteti, tj. gustoći pleralnog izljeva, fibrinskih niti i septi indicirana je intrapleuralna fibrinoliza kroz torakalni dren ili kirurško odstranjenje septi (engl. VATS – *video assisted thoracoscopy*).[10]

Ultrazvučno se prati smanjenje pleuralnog izljeva i pravo vrijeme za zatvaranje drena. Dren se može odstraniti ako nije došlo do povećanja pleuralnog izljeva nakon 24-satnog zatvaranja. Pritom treba prihvatiti da će se manja količina ostatnoga pleuralnog izljeva oko mjesta drenaže u kratko vrijeme reapsorbirati.

Pneumotoraks

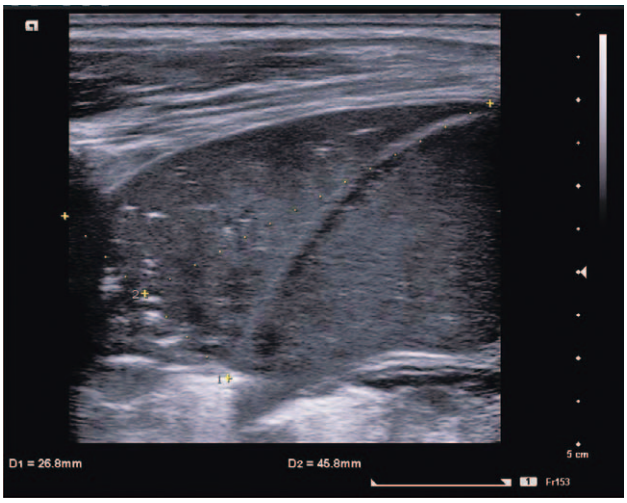
Pneumotoraks, odnosno zrak u pleuralnoj šupljini između dva lista pleure sprječava klizanje pluća jer ih odmiče od stijenke prsnog koša. A-linije su vidljive, B-linije ne.

U M-modu slika podsjeća na barkod (engl. *stratosphere sign*). Nakon početka drenaže plućna točka se pomiče od stražnje zone prema anteriorno kod položaja na leđima.[11]

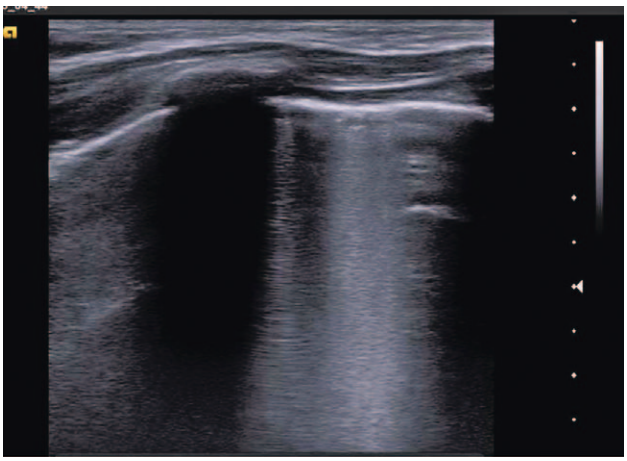
Pneumonija

Tijekom bakterijske pneumonije ovisno o vremenu trajanja bolesti mijenja se ultrazvučni prikaz. U početku je vidljiva manja subpleuralna konsolidacija, a njenim povećanjem uočava se dinamički zračni bronhogram. Kada bolest zahvati čitav režanj vidjet će se hepatizacija pluća. Zdravo od bolesnog dijela plućnog parenhima odjeljuje hiperehogena, nazubljena linija (engl. *shredded sign*) od koje često polaze linije slične B-linijama.[12] Promjene mogu biti jednostrane, obostrane i multifokularne. Tijekom uspješnog liječenja dolazit će do mijenjanja ultrazvučnog prikaza, alveolarna infiltracija će se smanjivati, postati manja subpleuralna, na kraju s hiperehogenom nazubljenom pleurom i zatim sasvim urednim prikazom po izlječenju (slika 2).

Akutni intersticijski sindrom je tipičan prikaz kod virusne pneumonije, ali se vidi i kod akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS-a), kroničnih intersticijskih bolesti i edema pluća.



Slika 2. Alveolarna infiltracija vel 4.58 × 2.68 cm
Figure 2. Alveolar infiltration size 4.58 × 2.68 cm

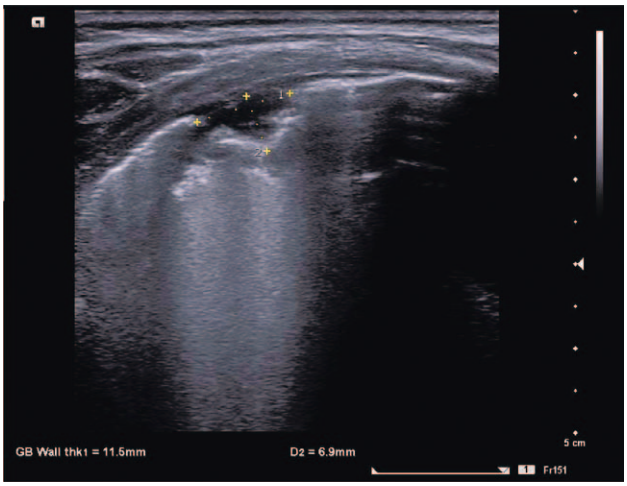


Slika 3. Akutni intersticijski sindrom
Figure 3. Acute interstitial syndrome

Karakteriziraju ga vidljive B-linije koje polaze od hiperehogene zadebljale pleure. Ako su B-linije razmaknute oko 7 mm, to su B7-linije (Kerleyeve B-linije na radiogramu pluća, tj. interlobularne septe). B3-linije su udaljene oko 3 mm i odgovaraju nalazu zamućenog stakla na radiogramu pluća. U jednom međurebrenom prostoru može se kod zdravih osoba (u 28% slučajeva), posebno pri bazi pluća straga, vidjeti jedna do dvije B-linije[13] (slika 3).

Infekcija COVID-19

U početnom stadiju bolesti vidljiv je akutni intersticijski sindrom s nepravilnošću pleure, B-linijama (diskretnim, multifokalnim ili konfluirajućim) i subpleuralnim konsolidacijama.[14] U studijama koje su obuhvaćale odraslu populaciju napredovanjem bolesti vidjele su se multilobarne promjene, povećanje veličine alveolarnog infiltrata i rjeđe pleuralni izljev. Promjene su češće u posteriornim i bazalnim dijelovima pluća.[15] (slika 4).



Slika 4. Subpleuralna infiltracija veličine 1.15 × 0.69 cm
Figure 4. Subpleural infiltration size 1.15 × 0.69 cm

Bronhiolitis

Dijagnoza bronhiolitisa je prvenstveno klinička. Prema smjernicama nije indicirano radiografsko rutinsko snimanje[16], dapače, zbog najčešće vrlo nespecifičnih promjena na radiogramu pluća djece s bronhiolitisom započinje se često nepotrebno antibiotska terapija.[17,18] Akutni intersticijski sindrom vidljiv je kod bronhiolitisa sprijeda i straga u više od 6 međurebrenih prostora. Ističe se nepravilna, hiperehogena pleura, subpleuralni konsolidati (obično manji od 5 mm) i B-linije koje mogu konfluirati. Progresija ultrazvučnih promjena izravno korelira s težinom kliničke slike i potrebom liječenja dodanim kisikom.[18] Ponekad se vidi atelektaza. Upala pluća prikazuje se kao alveolarna konsolidacija s dinamičkim zračnim bronhogramom.[19,20]

Atelektaza

Atelektaza se na ultrazvučnom prikazu vidi vrlo slično kao alveolarna infiltracija s bronhogramom koji je u ovom slučaju bez gibanja, djeluje prazno i prikazuje jasni odljev bronhalnog stabla, te se zato naziva statički zračni bronhogram. Oko atelektaze ostale anatomske strukture postaju dobro vidljive (bronhi, plućna arterija, gornja šuplja vena). Nema klizanja pluća iznad područja atelektaze, ali je često vidljivo pulsiranje.

Apsces pluća

Komplikacija pneumonije je apsces pluća koji se prikazuje kao okruglasta tvorba u području alveolarne konsolidacije u kojoj se vide hiperehogeni odjeci plina. Unutrašnjost apscesa se pomiče micanjem djeteta radi miješanja tekućine i zraka i nalikuje na vrtlog (engl. *swirl sign*).

Nekoliko apscesnih šupljina može se spajati i međusobno konfluirati.

Zaključak

S obzirom na veliku incidenciju respiratornih infekcija u svakodnevnom radu pedijatra ultrazvuk prsišta nakon anamneze i kliničkog pregleda može jasno potvrditi postojanje infekcije donjega dišnog sustava. Isto tako, uredan ultrazvučni nalaz prsišta usmjerit će dijagnostičke postupke u drugom smjeru i spriječiti pretjerano liječenje. Ultrazvučna promjena se može precizno anatomski smjestiti, opisati njena kvaliteta i veličina. Ponavljanjem istog protokola skeniranja omogućava praćenje izmjerene veličine promjene. Izgled tipičnih artefakata na ultrazvuku prsišta usmjerit će nas na uzročnika, a time i na odabir načina liječenja. Kontrolnim mjerenjem nakon 48 sati od početka liječenja ili u trenutku kliničkog pogoršanja utvrdit ćemo progresiju infekcije i potrebu za promjenom terapijskog pristupa. Brzina ozdravljenja i povlačenja ultrazvučnih promjena jest individualna. Primjenom ultrazvuka prsnog koša umanjuje se potreba za klasičnim radiološkim metodama poput rendgenograma (RTG) i računalne tomografije (CT) pluća. Smanjuje se izlaganje djece ionizirajućem zračenju i samim time indukcija malignih bolesti na koju su djeca osjetljivija nego odrasle osobe.

Zahvala

Zahvaljujem svojim učiteljima: prof. dr. sc. Marijanu Saragi, prof. dr. sc. Nevenu Pavlovu i dr. Slavici Dragišić-Ivulić na neizmjernoj podršci i znanju koje su mi prenijeli. Kolegama i članovima Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju zahvaljujem na prepoznavanju važnosti ultrazvuka prsišta u svakodnevnom radu.

LITERATURA

1. *Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A i sur.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016; 388:1545–602.
2. *Alpern ER, Stanley RM, Gorelick MH, Donaldson A, Knight S, Teach SJ i sur.* Epidemiology of a pediatric emergency medicine research network: the PECARN core data project. Pediatr Emerg Care. 2006; 22(10):689–99.
3. *Lichtenstein DA.* General ultrasound in the critically ill. Springer; 2010.
4. *Testa A, Soldati G, Copetti R, Giannuzzi R, Portale G, Gentiloni-Silveri N.* Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. Crit Care. 2012;16:30.
5. *Prina E, Torres A, Carvalho CRR.* Lung ultrasound int he evaluation of pleural effusion. J Bras Pneumol. 2014;40:1–5.
6. *Heuvelings CC, Bélard S, Andronikou S, Lederman H, Moodley H, Grobusch MP i sur.* Chest ultrasound for the diagnosis of pediatric pulmonary diseases: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Br Med Bull. 2018;129: 35–51.

7. *Lichtenstein D, Lascols N, Mezière G, Gepner A.* Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med. 2004;30:276–81.
8. *Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, Tostivint T, Mezière G.* Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 1999; 25:955–8.
9. *Smargiassi A, Inchingolo R, Soldati G, Copetti R, Marchetti G, Zanforlin A i sur.* The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document II. Multidiscip Respir Med. 2013;8:55.
10. *Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, Spencer D i sur.* BTS guidelines for the management of pleural infection in Children. Thorax 2005;60:i1–i2.
11. *Volpicelli G.* Sonographic diagnosis of pneumothorax. Intensive Care Med. 2011;37(2):224–32.
12. *Lichtenstein DA.* BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. Chest. 2015;147(6):1659–70.
13. *Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A, Barrè O.* The comet-tail artifact an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156:1640–6.
14. *Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF i sur.* Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19. J Ultrasound Med. 2020;10:1002.
15. *Peng QY, Wang XT, Zhang LN; Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG).* Findings on lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. Intensive Care Med. 2020;12:1–2.
16. *Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM i sur.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474–502.
17. *Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N.* The chest radiograph in acute bronchiolitis. J Paediatr Child Health. 1990; 26(4):209–11.
18. *Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M et al.* Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. BMC Pediatr. 2015;15:63.
19. *Biagi C, Pierantoni L, Baldazzi M, Greco L, Dormi A, Dondi A i sur.* Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. BMC Pulmonary Medicine. 2018;18:191.
20. *Brodley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L i sur.* Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(2): 119–26.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:24–31
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-5

Pregled | Review

Bronhopulmonalna displazija

Bronchopulmonary dysplasia

Iva Mihatov Štefanović[1,2]✉, Renata Vrsalović[1], Gabrijela Perić Marković[1]

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA; KRONIČNA BOLEST PLUĆA; NEDONOŠČE; UPALA; OZLJEDA PLUĆA

SAŽETAK. Više od 50 godina nakon prvog opisa, bronhopulmonalna displazija (BPD) ostaje jedna od najvažnijih dugoročnih posljedica prijevremenog poroda. Najčešća je kronična plućna bolest u dojenčadi i povezana je s povećanim mortalitetom, respiratornim morbiditetom, neurorazvojnim oštećenjem i povećanim troškovima zdravstvene skrbi. Nedavni napredak u kliničkoj skrbi za novorođenčad u jedinicama neonatalne intenzivne njege doveo je do poboljšanja preživljenja, no bez dosljednog smanjenja incidencije BPD-a. BPD nastaje kao rezultat kompleksnog procesa u kojemu pojedini prenatalni i/ili postnatalni čimbenici utječu na razvoj pluća i dovode do razvoja teške, cjeloživotne bolesti. Upalni odgovor koji nastaje u nezrelim plućima ključni je pokretač neadekvatnog razvoja pluća i utječe na formiranje alveolarnih, mezenhimalnih i vaskularnih struktura tijekom posebno osjetljivoga vremenskog razdoblja. Posljednjih su godina nove znanstvene spoznaje dovele do boljeg razumijevanja patofiziologije, početka i pokretača bolesti. Paralelno s napretkom postignutim u području neonatalne intenzivne njege, fenotip BPD-a promijenio se od fibrocistične bolesti koja pogađa kasnu nedonoščad do poremećaja razvoja parenhima i krvnih žila koji pretežno pogađa nedonoščad rođenu prije 29 tjedana gestacije. Danas je, još uvijek, broj učinkovitih terapijskih postupaka u svrhu prevencije BPD-a ograničen na nekoliko farmakoloških intervencija koje uključuju postnatalne glukokortikoide i ranu primjenu kafeina. Specifičnog liječenja BPD-a nema i liječenje je usmjereno na sprječavanje daljnjeg oštećenja pluća i potporu procesa cijeljenja i rasta pluća.

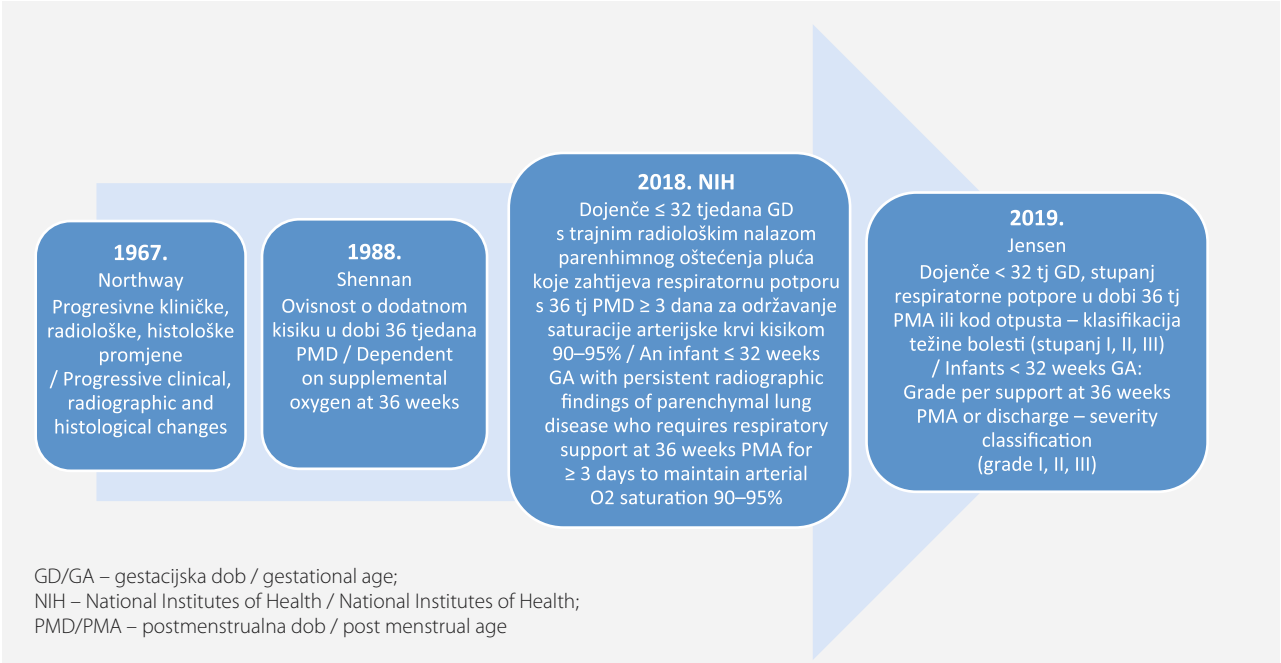
Keywords
BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA; CHRONIC LUNG DISEASE; PRETERM; INFLAMMATION; LUNG INJURY

SUMMARY. More than 50 years after its first description, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the most important long-term consequences of preterm birth. It is the most common chronic lung disease in infants and is associated with increased mortality, respiratory morbidity, neurodevelopmental impairment and increased health care costs. Recent advances in the clinical care of newborns in neonatal intensive care units have led to improvements in survival but without a consistent reduction in the incidence of BPD. BPD occurs as a result of a complex process in which certain prenatal and/or postnatal factors affect the development of the lungs and lead to the development of a severe, lifelong disease. The inflammatory response that occurs in immature lungs is a key driver of inadequate lung development and affects the formation of alveolar, mesenchymal and vascular structures during a particularly sensitive time period. In recent years, new scientific knowledge has led to a better understanding of the pathophysiology, onset and triggers of the disease. In parallel with advances in the field of neonatal intensive care, the phenotype of BPD has changed from fibrocystic disease affecting late preterm infants to a disorder of parenchymal and vascular development predominantly affecting preterm infants born before 29 weeks of gestation. Today, still, the number of effective therapeutic procedures for the prevention of BPD is limited to a few pharmacological interventions that include postnatal glucocorticoids and early caffeine administration. There is no specific treatment for BPD and treatment is aimed at preventing further lung damage and supporting the healing process and growth of the lungs.

Northway, Rosen i Porter opisali su 1967. godine novu plućnu bolest u nedonoščadi s respiratornim distres sindromom (RDS) koju su na temelju histopatoloških karakteristika nazvali bronhopulmonalna displazija (BPD). Ona je u to vrijeme imala visoki mortalitet usprkos relativno višem stupnju gestacije (srednja gestacijska dob 34 tjedana) i zahtijevala je primjenu mehaničke ventilacije uz visoke koncentracije dodatnog kisika.[1]

BPD je najčešća komplikacija nedonošenosti koja pogađa do 45% novorođenčadi rođene prije 29. tjedna gestacije.[2] Iako je napredak medicine poboljšao stopu preživljenja od BPD-a, njena incidencija je ostala ista ili je čak porasla.[3] BPD nije samo bolest pluća, već stanje koje utječe na zdravlje i kvalitetu života i u odrasloj dobi.[4] Posljedica je poremećaja fiziološkog razvoja pluća i uzrokuje dugotrajno smanjenu plućnu funkciju te nosi povećani rizik za neadekvatan somatski i psihomotorni razvoj.[5] Bolest je multifaktorijalna i poslje-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Iva Mihatov Štefanović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7915-8446, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: imihatov1@gmail.com



GD/GA – gestacijska dob / gestational age;
NIH – National Institutes of Health / National Institutes of Health;
PMD/PMA – postmenstrualna dob / post menstrual age

(Modificirano prema / Adapted from: Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. BMJ. 2021 Oct 20;375:n1974.)

Slika 1. – Figure 1. Definicija BPD-a – kriteriji / BPD definition – criteria

dica je djelovanja brojnih prenatalnih i postnatalnih čimbenika. Ključnu ulogu u patogenezi BPD-a ima opsežan upalni odgovor u plućima zbog mehaničke ventilacije i toksičnosti kisika.[6]

Incidencija

Prevalencija BPD-a je u porastu, najvjerojatnije zbog većeg preživljenja nedonoščadi izrazito male porođajne težine ili gestacijske dobi (ELGAN, od engl. *extremely preterm or extremely low gestational age newborns*).[7] U SAD-u se godišnje rađa 50.000 djece ekstremno male porođajne težine od kojih će oko 35% razviti BPD.[8] Incidencija BPD-a je vrlo različita među zemljama (20 – 75%) čak i nakon korigiranja potencijalnih rizičnih faktora. Velike kohortne studije pokazale su da je prevalencija BPD-a 11 – 50%, a širok raspon prevalencije jest posljedica različitih kriterija porođajne težine i gestacijske dobi u definiranju BPD-a.[9,10,11]

Definicija i klasifikacija

U literaturi se koriste različite definicije BPD-a i još uvijek nedostaje definicija koja bi točno predvidjela kasniji mortalitet i morbiditet.[12] Kreiranje optimalne definicije je izazovno s obzirom na kompliciranu multifaktorijalnu prirodu bolesti i varijabilnu kliničku prezentaciju.[13] Od prvog opisa BPD-a koji je objavio Northway 1967. godine korišteno je nekoliko definicija (slika 1). Smatra se da je najbolja dijagnostička definicija kojom se određuje težina BPD-a ona koju je predložio *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHHD), revidirana 2019. godine, a koja se temelji na obliku respiratorne potpore, a ne na stupnju suplementacije kisika.

U početku se BPD definirala na temelju neadekvatne izmjene plinova (potreba za kisikom), radiografskih karakteristika i kliničkih simptoma koji su trajali dulje od 28 dana[1], no kasnija su istraživanja pokazala da je potreba za kisikom u dobi od 28 dana dobar prediktor ishoda za novorođenčad rođenu s >30 tjedana gestacije, ali slabiji prediktivni faktor ishoda u djece rođene s manjom gestacijskom dobi. U nastojanju da se smanji varijabilnost u dijagnozi BPD-a, predloženo je definiranje BPD-a ovisno o potrebi za kisikom u dobi od 36 tjedana postmenstrualne dobi (PMD) koja je definirana pribrajanjem gestacijske i kronološke dobi.[14,15] Ova definicija se pokazala boljim prediktorom dugoročnoga respiratornog morbiditeta u dobi od dvije godine[14], neovisno o gestacijskoj dobi. Iako ne uzima u obzir ekstremno nezrelu nedonoščad (tj. onu rođenu <1000 g ili gestacijske dobi <28 tjedana) i težinu respiratorne bolesti[16], često se koristi kao mjera ishoda za BPD u kliničkim ispitivanjima zbog svoje jednostavnosti.[17,18] Djeca koja su prema ovoj definiciji imala tešku BPD imala su značajno veći mortalitet, zaostajenje u rastu i poremećaj neuroromotornog razvoja.[19] Ova definicija postaje manje točna u predviđanju ishoda s obzirom na povećanu stopu preživljenja ekstremno nezrele nedonoščadi i veće prevalencije

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za BPD prema NIH-u (*National Institutes of Health*) 2001. godine
Table 1. Diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia according to NIH (National Institutes of Health) 2001.

Gestacijska dob / Gestational age	< 32 tjedna / < 32 weeks	≥ 32 tjedna / ≥ 32 weeks
Vremenska točka u kojoj se procjenjuje / Time point assessment	36 tj. PMD-a ili kod otpusta kući, što god nastupi ranije / 36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	>28 dana ali <56 dana postnatalne dobi ili kod otpusta kući, što god nastupi ranije / >28 days but <56 days postnatal age or discharge to home, whichever comes first
Liječenje kisikom >21% najmanje 28 dana / Treatment with oxygen >21% for at least 28 days +		
Blaga BPD / Mild BPD	Udisanje sobnog zraka u dobi 36 tj. PMD-a ili kod otpusta kući, što god nastupi ranije / Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Udisanje sobnog zraka do 56 dana postnatalne dobi ili otpusta kući, što god nastupi ranije / Breathing room air by 56 davs postnatal age or discharge, whichever comes first
Umjereno teška BPD / Moderate BPD	Potreba za <30% O_2 u dobi 36 tj. PMD-a ili kod otpusta, što god nastupi ranije / Need for <30% O_2 at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Potreba za <30% O_2 u dobi 56 dana postnatalne dobi ili otpusta, što god nastupi ranije / Need for <30% O_2 at 56 days postnatal age or discharge, whichever comes first
Teška BPD / Severe BPD	Potreba za ≥ 30% O_2 i/ili pozitivnim tlakom (PPV ili NCPAP) u dobi 36 tj. PMD-a ili kod otpusta, što god nastupi ranije / Need for ≥ 30% O_2 and/or positive pressure, (PPVili NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Potreba za ≥ 30% O_2 i/ili pozitivnim tlakom (PPV ili NCPAP) u dobi 56 dana postnatalne dobi ili kod otpusta, što god nastupi ranije / Need for ≥ 30% O_2 and/or positive pressure, (PPVili NCPAP) at 56 days postnatal age or discharge, whichever comes first

Legenda / Legend: BPD – bronhopulmonalna displazija / bronchopulmonary dysplasia; NCPAP – nosni kontinuirani pozitivni tlak na dišne putove / nasal continuous positive airway pressure; NIH – National Institutes of Health, PMD/PMA – postmenstrualna dob / postmenstrual age, PPV – ventilacija pozitivnim tlakom / positive-pressure ventilation; tj./wk – tjedana / weeks
Izvor: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jun;163(7):1723–9.[20]
/ From: Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jun;163(7):1723–9.[20]

blažih oblika BPD-a zbog napretka u liječenju (surfaktant, prenatalna terapija glukokortikoidima, manje agresivne metode mehaničke ventilacije), zbog čega je 2001. godine revidirana. Definicija NICHHD-a iz 2001. godine kategorizira BPD prema težini, gestacijskoj dobi i PMD-u.[20]

Definicija koju je predložila Radna skupina Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH, od engl. *National Institutes of Health*) temelji se na težini[19] (tablica 1).

Korištenje različitih definicija BPD-a u literaturi (slika 1) dovelo je do velikih varijacija u njezinoj incidenciji. Definicije koje su se koristile do unazad nekoliko godina imale su nekoliko ograničenja, a to su nemogućnost predviđanja dugoročnih plućnih ili neurosenzornih ishoda i činjenica da se u obzir nisu uzimale nove metode potpore disanja kao što je nosna kanila visokog protoka kisika (HFNC, od engl. *high flow nasal cannule*), zbog čega je klasifikacija mogla biti pogrešna.[17,21] Postojala je potreba standardiziranog definiranja BPD-a koje uzima u obzir trenutne strategije liječenja pluća i korelira s dugoročnim ishodima.[22]

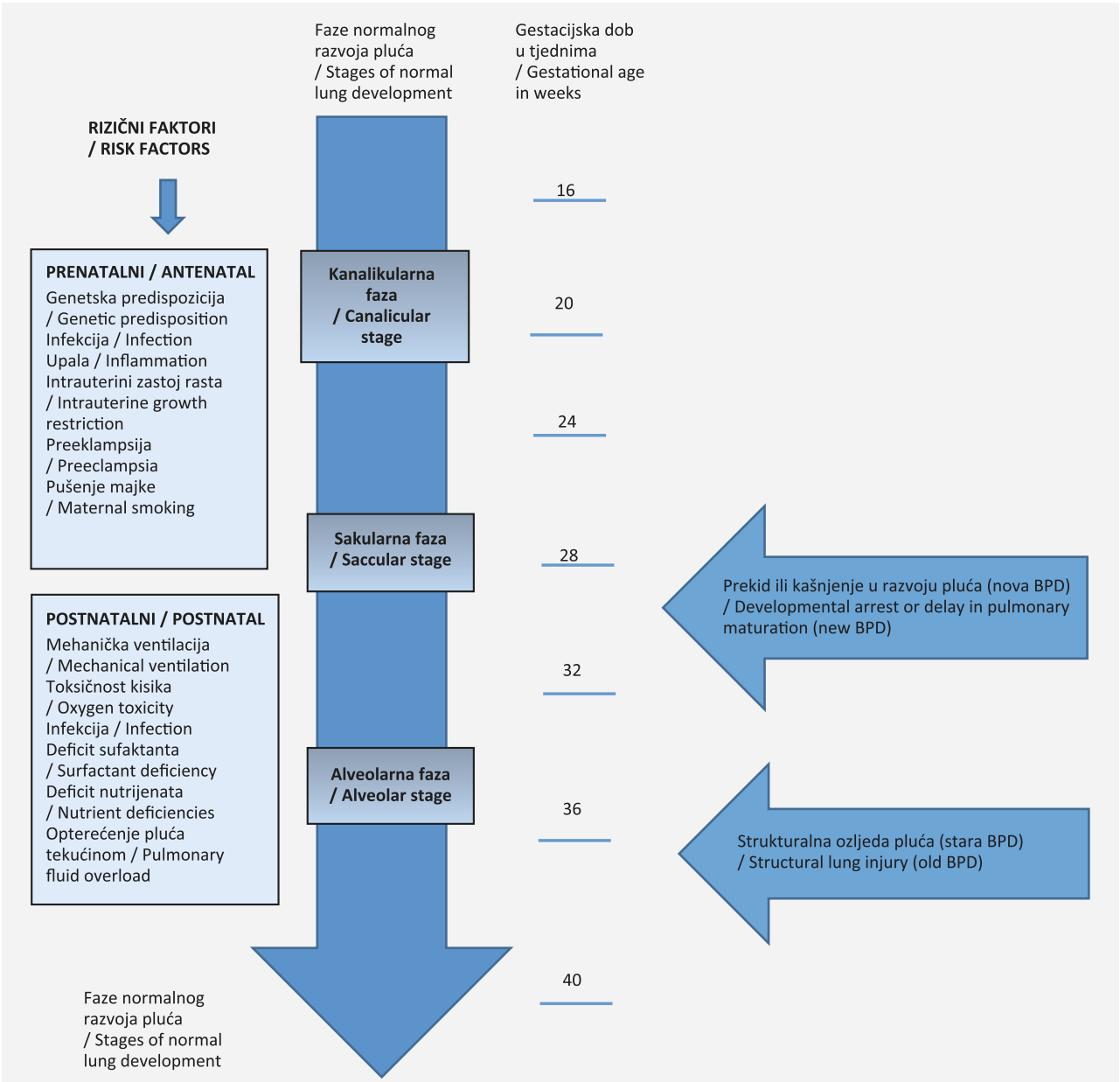
Nova revizija definicije predložena je od NICHHD 2018. godine i uključuje nove modele neinvazivne ventilacije (HFNC), radiološke dokaze bolesti kao kriterij, a uključena je i nova kategorija ranije letalnog oblika BPD-a.[23] Potreba za kisikom kroz 28 dana isključena je iz definicije jer nije predviđala dugoročni ishod.

Revidirana definicija NICHHD-a iz 2019. godine prema nekim autorima za sada najbolje definira BPD i njenu težinu i temelji se na vrsti respiratorne potpore primijenjene u 36. tjednu PMD-a, bez obzira je li korišten dodatni kisik. U tijeku su istraživanja koja evaluiraju učinkovitost ove revidirane definicije u predikciji ishoda ovisno o težini BPD-a.

Većina nedonoščadi ima blagi oblik bolesti s postupnim oporavkom plućne funkcije. U težim oblicima bolesnici zahtijevaju dugotrajnu mehaničku ventilaciju i terapiju kisikom. U najtežim slučajevima ireverzibilno respiratorno zatajenje, najčešće udruženo s trajnom plućnom hipertenzijom i kroničnim plućnim srcem, progredira do smrtnog ishoda.[24]

Patogeneza

Razlikujemo klasičnu (staru) i novu BPD (slika 2). U vrijeme kada je BPD prvi put opisana (stara BPD) smatralo se da ona nastaje zbog agresivne primjene mehaničke ventilacije s visokim vršnim tlakovima i visokom koncentracijom kisika na relativno zrela pluća u kojima nedostaje surfaktant (≥ 32 tj. gestacije).[25] Najvažniji patološki nalazi u staroj BPD bili su ozljeda dišnih putova, upala i fibroza parenhima. Eksperimentalne studije su pokazale da ventilacija visokim pozitivnim tlakom i volumenom može oštetiti alveole i potaknuti lokalnu upalu s visokim razinama



(Modificirano prema / Adapted from: Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med. 2007 Nov 8;357(19):1946–55.)

Slika 2. – Figure 2. Patogeneza bronhopulmonalne displazije / Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia

TNFα (faktor nekroze tumora, od engl. *tumor necrosis factor*), interleukina (IL)-1β i IL-6.[26] Agresivna ventilacija povezana je i s proizvodnjom reaktivnih metabolita kisika (ROS, od engl. *reactive oxygen species*). Blagi porast ROS-a u prerano rođene djece može dovesti do oštećenja pluća[27] jer kapacitet antioksidantnih enzima sazrijeva postupno tijekom fetalnog života.

Zahvaljujući napretku neonatalne intenzivne skrbi promijenila se patogeneza i histologija BPD-a pa danas govorimo o novoj BPD. Tu je vodeći patogenetski mehanizam prekid normalnoga programiranog razvoja plućnih alveola u prijevremeno rođenog djeteta, dok su barotrauma i kisik dodatni uzročni čimbenici. Veliki broj nedonoščadi koji se rađa u ranim fazama razvoja pluća obolijeva od BPD-a, s učestalošću koja je obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi. U većini slučajeva BPD se javlja u djece rođene prije 32. tjedna gestacije kada su pluća u kanalikularnoj (17 do 26 tjedna gestacije) ili sakularnoj (27 do 36 tjedna gestacije) fazi razvoja.[28] Za učinkovitu izmjenu plinova potrebna je povećana plućna površina, odnosno povećan broj alveola i krvnih žila te tanka alveolo-kapilarna barijera. Ove promjene događaju se u kasnijim fazama razvoja pluća, tj. u sakularnoj i alveolarnoj fazi razvoja pluća.[29] Zbog poremećaja ovih razvojnih faza pluća smanjena je septacija, alveole su hipoplastične (manje

brojne), zbog čega je smanjena površina za izmjenu plinova i neučinkovita njihova izmjena.[30] Proupalni odgovor u plućima potaknut infekcijom, mehaničkom ventilacijom i terapijom kisikom dodatno negativno utječe na kritične korake u razvoju pluća. Brojne studije su pokazale povezanost visokih razina tipičnih proupalnih citokina kao što su IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, kemotaktičnih proteina za monocite i upalnih proteina iz makrofaga u trahealnom aspiratu mehanički ventiliranih bolesnika i kasnije pojave BPD-a.[31] U isto vrijeme, klasični protuupalni citokini kao IL-10 i faktori rasta kao što je vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGFA, od engl. *vascular endothelial growth factor*) i trombocitni faktor rasta (PDGFA, od engl. *platelet derived growth factor subunit A*) sniženi su u trahealnom aspiratu nedonoščadi.[32] Poremećen je i razvoj plućnih krvnih žila pa je osim površine pluća smanjena i kapilarna mreža.[15] Poremećaj regulacije razvoja plućnih krvnih žila s abnormalnom distribucijom alveolarnih kapilara i zadebljanjem mišićnog sloja plućnih arteriola rezultira povećanjem plućnog otpora. Rani poremećaj razvoja krvnih žila može dovesti do plućne hipertenzije koja pridonosi morbiditetu i mortalitetu[33] i javlja se u 25% nedonoščadi s BPD-om.[34] Povećano je stvaranje elastičnog tkiva i zadebljanje intersticija. Ove promjene mogu utjecati na septaciju i razvoj kapilara. Kašnjenje u razvoju pluća u alveolarnoj fazi ne može se nadoknaditi, zbog čega je plućna funkcija smanjena do u odraslu dob.[35] U oba tipa BPD-a konačni rezultat je zastoj razvoja alveola i disgeneza plućnog krvožilja.

Rizični faktori

Faktori koji pridonose bolesti mogu se podijeliti na prenatalne, perinatalne i postnatalne (slika 2). Među prenatalnim i perinatalnim faktorima ključnu ulogu imaju genetska osjetljivost, nezrelost homeostaze surfaktanta, intrauterine i perinatalne infekcije i restrikcija rasta pluća zbog insuficijencije placente. Najvažniji rizični faktori za BPD jesu nedonošenost i niska porođajna težina.[36] Gotovo 80% novorođenčadi rođene s 22 – 24 tjedna gestacije imaju BPD[37], dok samo 20% onih rođenih s 28 tjedana razvije BPD. Među djecom s BPD-om, 95% su oni s vrlo niskom porođajnom težinom (< 1500 g)[38] Drugi perinatalni rizični faktori jesu intrauterini zastoj rasta, muški spol i u studijama nekonzistentno dokazani faktori kao korioamnionitis, rasa, etničko podrijetlo i pušenje majke u trudnoći. Razvoju bolesti mogu pridonijeti i genetski rizični faktori. *SPOCK2* gen se smatra mogućim markerom za razvoj BPD-a jer ima ulogu u alveolarizaciji pluća.[39] Trenutno se istražuju genetski markeri za BPD.[40]

Oksidativni stres, stanje neravnoteže u kojem predominiraju prooksidativni nad antioksidativnim mehanizmima, jedan je od glavnih rizičnih faktora za razvoj BPD-a. Hiperoksija međutim nije jedini faktor koji dovodi do oksidativnog stresa. Nedonoščad ima povećan rizik za oksidativni stres zbog nezrelih antioksidativnih zaštitnih mehanizama i povećane osjetljivosti na upalu i infekciju.[41] Oksidativni stres utječe na rast i razvoj pluća jer prekida signalne putove faktora rasta, proliferaciju stanica, apoptozu i razvoj krvnih žila.[42]

Klinička slika

Neka djeca koja će razviti BPD ubrzo nakon rođenja pokazuju kliničku sliku respiratornog distres sindroma s tahipnejom, tahikardijom, znakovima povećanog napora disnja (respiratorne retrakcije, širenje nosnih krila, stenjanje), imaju česte desaturacije, cijanozu, apneju, sipnju, otežano hranjenje i značajan gubitak na težini u prvih deset dana života.[43]

U mnogih je bolesnika plućni vaskularni otpor povećan zbog poremećaja rasta plućnih krvnih žila i/ili smanjene njihove površine, što dovodi do plućne hipertenzije. Alveolarna hipoksija u nedovoljno ventiliranim područjima pluća izaziva lokalnu vazokonstrikciju. Visoki mikrovaskularni tlak potiče povećanu filtraciju tekućine u perivaskularni intersticij. Povišeni tlak u desnom atriju inhibira plućnu limfnu drenažu, dodatno potičući plućni edem.[43]

Radiogram toraksa

Razvojem BPD-a mijenja se i radiogram pluća pa karakteristični nalazi uključuju difuznu zamućenost i grubi intersticijski uzorak, što reflektira atelektaze i upalu i/ili plućni edem. Daljnjim razvojem bolesti područja atelektaza mogu se izmjenjivati s područjima zarobljavanja zraka (engl. *gas trapping*) zbog opstrukcije dišnog puta sekretom ili ozljedom bronha. Radiogram toraksa u dojenčadi koja razviju teški BPD pokazuje hiperinflaciju. Zbog fibroznih promjena mogu biti vidljiva trakasta zadebljanja ili cistična područja. Tijekom akutnih egzacerbacija može se pojaviti plućni edem.[44]

Liječenje

Intervencije u rađaonici mogu prevenirati BPD i potencijalno utjecati na dugoročan ishod.[45] Dok je primjena sobnog zraka u reanimaciji terminske novorođenčadi povezana s boljim ishodom, dugoročni učinak kod nedonoščadi je nejasan. S obzirom na povezanost hipoksije i povećanog mortaliteta, jedina jasna preporuka trenutno je kontinuirano monitoriranje $satO_2$ odmah po rođenju i titriranje dodatnog kisika kako bi se postigla $satO_2$ >80% do pete minute života.

Ciljevi liječenja nastale BPD jesu osigurati rast pluća i oporavak od nastalog oštećenja, umanjiti daljnja oštećenja pluća, poboljšati plućnu funkciju u izmjeni plinova te prepoznati i liječiti komplikacije i akutne dekompenzacije pluća.[24]

Opće mjere koje se primjenjuju u svih hospitaliziranih bolesnika s BPD-om jesu adekvatna prehrana i

umjerena restrikcija unosa tekućine. Ostale mjere, koje ovise o težini bolesti, jesu održavanje adekvatne $satO_2$, u rasponu od 90 – 95% uz istovremeno umanjivanje daljnjeg oštećenja pluća.[46] Ako se ne može izbjeći primjena mehaničke ventilacije, preporučuje se ventilacija s ciljnim volumenom (VTV, od engl. *volume targeted ventilation*).[47] Rana primjena kafeina, unutar prva tri dana života, značajno smanjuje pojavu BPD-a[48], no ostaje nejasno koja je optimalna doza i vrijeme uvođenja u svrhu preveniranja ili ublažavanja BPD-a.

Farmakoterapija koja može poboljšati plućnu funkciju uključuje diuretike, sistemne i inhalacijske kortikosteroide i bronhodilatatore.

Postnatalna primjena glukokortikoida u svrhu prevencije i ublažavanja BPD-a još uvijek je kontroverzna tema. Rana primjena deksametazona povezana je s kraćom primjenom mehaničke ventilacije, no na račun povećanog rizika kašnjenja u neuromotornom razvoju i cerebralne paralize.[49] Postnatalna primjena deksametazona stoga je rezervirana samo za novorođenčad s visokim rizikom za razvoj BPD-a koja su ovisna o mehaničkoj ventilaciji i nakon 21. dana života.[50]

Kronični, blagi edem pluća dio je kliničke slike nove BPD, zbog čega se u novorođenčadi s BPD-om u razvoju ili razvijenom BPD primjenjuju tiazidski diuretici i diuretici Henleove petlje (furosemid).[51] Budući da je terapija furosemidom povezana s brojnim neželjenim učincima kao što su slabo napredovanje na težini, gubitak elektrolita, nefrokalcinoza i metabolička bolest kostiju, diuretike treba primjenjivati oprezno u novorođenčadi i to u one kod koje terapija pokazuje kliničko poboljšanje.[46]

BPD karakteriziraju upala i hipertrofija glatkih mišića dišnih putova.[52] Trenutno nema dokaza da inhalacijski kortikosteroidi i bronhodilatatori smanjuju mortalitet od BPD-a.[53] Europsko respiratorno društvo (ERS, *European Respiratory Society*) preporučuje primjenu bronhodilatatora samo u djece s teškom BPD koja imaju simptome slične astmi (suhi kašalj, sipnju), simptome izazvane fizičkim naporom, česte hospitalizacije i testiranjem dokazanu bronhalnu hiperreaktivnost.[54] Nejasno je imaju li inhalacijski kortikosteroidi pozitivan učinak na liječenje BPD-a. Njihova rutinska primjena se ne preporučuje, već je ograničena na pojedine starije bolesnike s teškim oblikom BPD-a koji su ovisni o značajnoj plućnoj potpori (mehanička ventilacija i visoke koncentracije kisika) i one s dokazanom hiperreaktivnošću dišnih putova.

Rast i oporavak oštećenja pluća ovisi o adekvatnoj prehrani. Neadekvatan energetski unos i povećani unos tekućine u prva četiri tjedna života značajno su povezani s BPD-om.[55] Preporučuje se relativno ograničenje unosa tekućine, rano započinjanje enteralne prehrane i optimizirana parenteralna prehrana. Prehrana mora osigurati ukupne energetske potrebe i adekvatan rast. Ukupne energetske potrebe mogu ponekad prelaziti 150 kcal/kg/dan. Budući da je često potrebno ograničiti unos tekućine, potrebni nutrijenti moraju se primijeniti u ograničenom volumenu. Cilj ograničenja unosa tekućine jest smanjenje nastanka plućnog edema, čime se poboljšava izmjena plinova. U većine bolesnika tekućina se može ograničiti na 140 – 150 ml/kg/dan, iako je kod težih bolesnika potrebno ograničenje na 110 – 120 ml/kg/dan.[24] Isključivo hranjenje svježim majčinim mlijekom značajno smanjuje razvoj BPD-a[56], stoga se preporučuje isključivo hranjenje humanim mlijekom, a za povećanja kalorijskog unosa mogu se koristiti pojačivači (engl. *fortifier*) humanog mlijeka.

Respiratorna potpora je suportivna i usmjerena je na smanjenje dodatnog oštećenja pluća. Uključuje neinvazivnu kontinuiranu tlačnu potporu – nosni kontinuirani pozitivni tlak na dišne putove (nCPAP, od engl. *nasal continuous positive airway pressure*) i mehaničku ventilaciju. U bolesnika s razvijenom BPD koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju prednost se daje manjim volumenima disanja (4 – 6 ml/kg) u svrhu minimaliziranja barotraume koja pridonosi ozljedi pluća. Ciljna saturacija kisika jest 90 – 95%, dozvoljena je permisivna hiperkapnija uz koju je pH u normalnom rasponu. Dodatni kisik osigurava adekvatnu oksigenaciju tkiva, njime se smanjuje mogućnost alveolarne hipoksije, ali i povećava otpor u plućnim krvnim žilama, što može uzrokovati *cor pulmonale*. Hipoksemija također može povećati otpor u dišnim putovima. Čak i malo povećanje koncentracije udahnutog kisika može imati negativan utjecaj na klinički tijek bolesti jer povećava rizik retinopatije, dovodi do plućne egzacerbacije ili plućnog edema. Aspiracije dišnog puta se ograničavaju zbog moguće ozljede traheje i bronha.[24]

Klinički tijek

Većina dojenčadi postupno se oporavlja kroz 2 – 4 mjeseca nakon postavljanja dijagnoze BPD-a. Kako se s rastom poboljšava plućna funkcija, mogu se odvojiti od CPAP-a ili HFNC-a s dodatnim kisikom samo na dodatni kisik, sve do održavanja odgovarajuće oksigenacije pri udisanju sobnog zraka.

Neka dojenčad razvije tešku BPD koja dovodi do dulje ovisnosti o respiratoru.[57] Njihov klinički tijek u prvih nekoliko tjedana nakon rođenja uključuje izrazitu nestabilnost s promjenama $satO_2$ i povremenim epizodama akutnog pogoršanja koje zahtijevaju pojačanu ventilacijsku potporu.[58] Izražena nestabilnost obično se polako poboljšava nakon četiri do šest tjedana. Međutim, neka od te dojenčadi zahtijevaju respirator ili dodatni kisik i nakon šest mjeseci starosti.

Plućna arterijska hipertenzija sve se više prepoznaje kao važna komplikacija povezana s BPD-om. Drugi res-

piratorni komorbiditeti i komplikacije koje se viđaju u dojenčadi s BPD-om jesu bronhospazam, stečena traheobronhomalacija, subglotična stenoza i aspiracije.

Nerespiratorni komorbiditeti povezani s BPD-om uključuju bakterijsku sepsu i meningitis, ozljedu mozga (intraventrikularno krvarenje ili cistična periventrikularna leukomalacija), značajan otvoreni arterijski duktus (kirurško ili medicinsko zatvaranje), nekrotizirajući enterokolitis (NEC) i retinopatiju nedonošćadi.[57]

Zaključak

BPD je i dalje značajan uzrok morbiditeta novorođenčadi rođene s vrlo malom gestacijom i porođajnom masom. Postoji potreba za standardiziranom definicijom BPD-a koja bi idealno trebala uključivati više trenutno korištenih terapija kao što je HFNC, definirati težinu i predvidjeti dugoročni morbiditet. Unatoč napretku u razumijevanju patogeneze BPD-a, relativno mali broj dostupnih terapijskih postupaka podržan je znanstvenim dokazima visoke kvalitete. Nove terapijske mogućnosti koje bi spriječile i ublažile težinu BPD-a potencijalno bi mogle promijeniti ishode zdravstvene skrbi za sve veću populaciju nedonošćadi vrlo niske porodne težine.

LITERATURA

1. *Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY.* Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967;276(7): 357–68.
2. *Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S i sur.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. JAMA. 2015;314 (10):1039–51.
3. *Lui K, Lee SK, Kusuda S i sur.* International Network for Evaluation of Outcomes (iNeo) of neonates Investigators. Trends in outcomes for neonates born very preterm and very low birth weight in 11 high-income countries. J Pediatr. 2019; 215:32–40.e14.
4. *Davidson LM, Berkelhamer SK.* Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. J Clin Med. 2017;6(1):4.
5. *Jobe AH.* Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease. Frontiers in medicine. 2015;2:49.
6. *Holzfurtner L, Shahzad T, Dong Y, Rekers L, Selting A, Staude B i sur.* When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Mol Cell Pediatr. 2022;9(1):7.
7. *Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC i sur.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443–56.
8. *Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB i sur.* Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. JAMA Pediatr. 2015;169(2):e143676.
9. *Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, Berger TM, Braun J i sur.* Swiss Neonatal Network and the Vermont Oxford Network. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. Pediatrics. 2018 May;141(5):e20173436.
10. *Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P i sur.* Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. Pediatrics. 2009;124(3):e450–8.
11. *Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M i sur.* Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. JAMA Pediatr. 2017; 171(3):271–9.
12. *Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, Laughon M i sur.* International Neonatal Consortium. Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. J Pediatr. 2017;191:15–21.e1.
13. *Wang SH, Tsao PN.* Phenotypes of bronchopulmonary dysplasia. Int J Mol Sci2020;21:6112.
14. *Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH.* Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. J Pediatr. 1989;115(1):115–20.
15. *Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM.* Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. Pediatrics. 1988;82(4):527–32.
16. *Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM.* Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics. 1999;104(6):1345–50.
17. *Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A i sur.* Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12(12):1822–30.
18. *Jensen EA, Wright CJ.* Bronchopulmonary Dysplasia: The Ongoing Search for One Definition to Rule Them All. J Pediatr. 2018;197:8–10.
19. *Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA i sur.* National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2005;116(6):1353–60.
20. *Jobe AH, Bancalari E.* Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723–9.
21. *Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE i sur.* Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. 2017;181:12–28.e1.
22. *Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B.* Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. Respir Med. 2017;132:170–177.
23. *Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV i sur.* Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. J Pediatr. 2018;197:300–308.
24. *Stark AR, Eichenwald EC.* Bronchopulmonary dysplasia: Management. In: UpToDate, Post TW (Ed). UpToDate.

Walthman MA; UpToDate Inc. http://uptodate.com (pristupljeno 20. studenog 2023.)
25. *Aslam M, Baveja R, Liang OD, Fernandez-Gonzalez A, Lee C, Mitsialis SA i sur.* Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:1122–30.
26. *Auten RL, Mason SN, Auten KM, Brahmajothi M.* Hyperoxia impairs postnatal alveolar epithelial development via NADPH oxidase in newborn mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2009;297:L134–42.
27. *Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH.* Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;292:L1073–84.
28. *Coalson JJ.* Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol. 2003;8:73–81.
29. *Burri PH.* Structural aspects of postnatal lung development – alveolar formation and growth. Biology of the neonate. 2006;89(4):313–322.
30. *Baker CD, Alvira CM.* Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. Current opinion in pediatrics. 2014;26(3):306–14.
31. *Speer CP.* Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2006 May;26 Suppl 1:S57–62; discussion S63–4.
32. *Speer CP.* Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(5): 354–62.
33. *Mourani PM, Abman SH.* Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. Curr Opin Pediatr. 2013;25(3):329–37.
34. *Rossor T, Greenough A.* Advances in paediatric pulmonary vascular disease associated with bronchopulmonary dysplasia. Exp Rev Respir Med. 2015;9(1):35–43.
35. *Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S i sur.* Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. Early Hum Dev. 2013;2013(89 Suppl 3):S3–S5.
36. *Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK i sur.* NICHD Neonatal Research Network, Bethesda, MD. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. J Perinatol. 2008;28(6):420–6.
37. *Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB i sur.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. N Engl J Med. 2017;376(7):617–28.
38. *Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A i sur.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics. 2004;114(5):1305–11.
39. *Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, Incitti R, Huusko J, Jarreau PH, Lenclen R i sur.* Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1164–70.
40. *Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH i sur.* Bronchopulmonary dysplasia. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):78.
41. *Perrone S, Tataranno ML, Buonocore G.* Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. J Clin Neonatol. 2012;1(3): 109–14.
42. *Madurga A, Mizíková I, Ruiz-Camp J, Morty RE.* Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013;305(12):L893–905.
43. *Eichenwald EC, Stark AR.* Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. In: UpToDate, Post TW (Ed). UpToDate. Walthman MA; UpToDate Inc. http://uptodate.com (pristupljeno 25. studenog 2023.)
44. *Semple T, Akhtar MR, Owens CM.* Imaging Bronchopulmonary Dysplasia-A Multimodality Update. Front Med (Lausanne). 2017;4:88.
45. *Oei JL, Vento M.* Is There a "Right" Amount of Oxygen for Preterm Infant Stabilization at Birth? Front Pediatr. 2019;7:354.
46. *Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V.* Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. BMJ. 2021;375:n1974.
47. *Keszler M.* Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(1):F108–F112.
48. *Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B.* Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. Clin Perinatol. 2015;42(4):755–79.
49. *Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL.* Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):CD001146.
50. *Watterberg KL; American Academy of Pediatrics.* Committee on Fetus and Newborn. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2010;126(4):800–8.
51. *Tan C, Sehgal K, Sehgal K, Krishnappa SB, Sehgal A.* Diuretic use in infants with developing or established chronic lung disease: A practice looking for evidence. J Paediatr Child Health. 2020;56(8):1189–93.
52. *Albertine KH.* Progress in understanding the pathogenesis of BPD using the baboon and sheep models. Semin Perinatol. 2013;37(2):60–8.
53. *Ng G, da Silva O, Ohlsson A.* Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12(12):CD003214.
54. *Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM i sur.* European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. Eur Respir J. 2020;55(1):1900788.
55. *Uberos J, Jimenez-Montilla S, Molina-Oya M, García-Serrano JL.* Early energy restriction in premature infants and bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. Br J Nutr. 2020; 123(9):1024–31.
56. *Dicky O, Ehlinger V, Montjaux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC i sur.* EPIPAGE 2 Nutrition Study Group; EPINUTRI Study Group. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr. 2017;106(5):755–62.
57. *Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE i sur.* Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. 2017;181:12–28.e1.
58. *Martin RJ, Di Fiore JM, Walsh MC.* Hypoxic Episodes in Bronchopulmonary Dysplasia. Clin Perinatol. 2015;42(4): 825–38.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:32–37
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-6

Pregled | Review

Disbioza mikrobioma i astma

Microbiome dysbiosis and asthma

Blaženka Kljaić Bukvić[1,2,3]✉, Mario Blekić[1,2,3], Marija Pečnjak[1]

[1] Odjel za pedijatriju, Opća bolnica „Dr Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek
[3] Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Ključen riječi
MIKROBIOM;
MEĐUDJELOVANJE DOMAĆIN – MIKROBIOM;
RANO DJETINJSTVO; ASTMA

SAŽETAK. Porast prevalencije alergijskih bolesti u dječjoj dobi povezan je s utjecajima suvremenog okoliša i načina života. Vanjska okolina s mikroorganizmima koji nas okružuju modificira unutarnju okolinu, mikrobiom crijeva, kože i pluća. Mikrobiom organizma predstavlja odraz okolišne izloženosti. Neravnoteža, disbioza mikroorganizama u plućima i crijevima u složenoj je interakciji okoline s genetskom osjetljivošću pojedinca te modulira metabolički i imunološki odgovor, čime ima snažnu ulogu u razvoju astme tijekom ranog djetinjstva. Upravo rani razvoj i prve godine života i odrastanja važne su u razvoju astme: zbog snažnog utjecaja međudjelovanja gena i okoline za oblikovanje imunološkog odgovora, zbog prijemljivosti za ponavljajuće i teške infekcije koje nose kasne posljedice te zbog osjetljivog razdoblja razvoja pluća koje determinira plućnu funkciju u kasnijem djetinjstvu i odrasloj dobi. Epidemiološka opažanja upućuju na zaštitni učinak odrastanja na farmama na pojavu astme u školskoj dobi. Učinak je modificiran putem mikroorganizama i njihovih metabolita koji aktiviraju metaboličke i epigenetske promjene tijekom prenatalnoga i ranoga postnatalnog razvoja te kroz međudjelovanje domaćin – mikrobiom usmjeravaju pravce zdravlja i bolesti.

Key words
MICROBIOM;
HOST-MICROBIOM INTERACTION;
EARLY LIFE; ASTHMA

SUMMARY. The increase in the prevalence of allergic diseases in children is associated by the influence of the modern environment and lifestyle. The external environment with the microorganisms that surround us, modifies the internal environment, the microbiota of the intestines, skin and lungs. The microbiota of an organism is a reflection of environmental exposure. The imbalance, the dysbiosis of microorganisms in the lungs and in the gut, is in the complex interaction with the environment with the individual's genetic susceptibility, modulates the metabolic and immune response, thus playing a strong role in the development of asthma during early childhood. It is the early development and the first years of life and growing up that are important in the development of asthma: due to the strong influence of the interplay between genes and the environment for shaping the immune response, due to susceptibility to repeated and severe infections that have late consequences, and due to the sensitive period of lung development that determines lung function in later life. childhood and adulthood. Epidemiological observations suggest a protective effect of growing up on farms on the onset of school-age asthma. The effect is modified by microorganisms and their metabolites, which activate metabolic and epigenetic changes during prenatal and early postnatal development, and through host-microbiome interaction, direct the directions of health and disease.

Prevalencija alergijskih bolesti poput astme, alergije na hranu, rinitisa i atopijskog dermatitisa značajno se povećala u drugoj polovini dvadesetog stoljeća, osobito u industrijski razvijenim zemljama zapadne civilizacije. Industrijalizacija i urbanizacija dva su događaja koji značajno mijenjaju okolinu i način življenja stanovnika.[1] Učinci okoline odražavaju se na umreženo djelovanje mikrobioma i imunosnog odgovora majke i djeteta tijekom ranog djetinjstva, čime programiraju razvojne putanje i zdravstvene ishode. Nazivi mikrobiom i mikrobiota često se koriste naizmjenično, kao sinonimi, iako postoje terminološke razlike. Mikrobiom opisuje mikroorganizme, njihove genome i druge abiotske čimbenike u određenom staništu. Mikrobiota definira kolekciju ekološke zajednice mikroorganizama, fokusira se na biotske čimbenike sastavljene od mikroorganizama okoliša.

Posljednjih godina oblikuje se hipoteza o podrijetlu astme u djetinjstvu koja se temelji na prenatalnom i ranom postnatalnom razdoblju, u kojemu se odvija međugeneracijska modulacija razvoja mikrobioma i imunološkog učenja. Ova hipoteza navodi kako izloženost okoliša oblikuje prenatalni mikrobiom i imunitet majke, koji zauzvrat utječu na vertikalni prijenos, razvoj i djelovanje mikrobioma i učenje imunološkog sustava djeteta tijekom kritičnoga postnatalnog razdoblja fiziološkog odrastanja.[2] Ovi događaji nastaju međudjelovanjem genetike i ranog okoliša (izloženost mikroorganizmima, prehrana majke i djeteta, primje-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Blaženka Kljaić Bukvić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9189-2427
Odjel za pedijatriju, OB „Dr Josip Benčević", Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,
e-pošta: blazenka.bukvic@gmail.com

na antibiotika) koji oblikuju sastav mikrobioma u nastajanju. Djelovanje okoline na postojeću genetiku ostvaruje se kroz epigenetske modifikacije djelovanjem metabolita proizvedenih od mikrobioma. Epigenetske promjene uključuju metilaciju nukleotida, modifikaciju histona i nekodirajućih dijelova ribonukleinske kiseline (RNA), a nasljeđuju se međugeneracijski i transgeneracijski. Međudjelovanje gena i okoline, prema kojemu kombinacija gena i čimbenika okoline određuje rizik za bolest, za sada još ostaje predmet intenzivnog istraživanja. Dosadašnje studije pretraživanja cijeloga genoma, kao i interakcije s okolinom, nisu rezultirale nedvojbenim rezultatima, naime izostala je replikacija povezanih genskih regija kroz više studija, odnosno više populacija.[3] Više je mogućih objašnjenja za nereplikaciju; prije svega, brojni su čimbenici okoline koje možemo obuhvatiti pojmom eksposom, na drugome mjestu su etničke različitosti, a na trećem da više varijanti gena kumulativno povećava rizik za bolest, a ne samo jedna varijanta s velikim učinkom.

Kromosomska regija *17q12-21* najčešće je replicirana regija kroz više studija i više populacija, čime je postala centralni genetski marker u astmi. Ova regija se sastoji od nekoliko gena, koji kroz više studija pokazuju mogućnost modifikacije rizika za astmu u međudjelovanju s različitim čimbenicima okoline poput virusa, duhanskog dima, kućnih ljubimaca i odrastanja na farmama.[4,5] Za gene prirođene imunosti, poput *CD14, TLR2, TLR4*, u više je genetskih istraživanja uočena snažna povezanost s atopijom i astmom. Naime, geni prirođene imunosti posrednici su između okoline bogate mikroorganizmima (CD14 je receptor za endotoksin) i aktivacije imunološkog odgovora u smjeru Th1. Postoji više dokaza kako varijabilnost gena za CD14 u međudjelovanju s endotoksinom modificira rizik za astmu, iako ove povezanosti nisu replicirane u svim studijama.[6–8] Uključivanjem epigenetike uočava se kako je metilacija regulirana različitim utjecajima okoline, a isti čimbenik djeluje različito u genetski sličnim populacijama.[9]

Stoga, teorija koja se pojavljuje razlaže kako unutarnji i vanjski čimbenici koji narušavaju vrste mikroorganizama koje su važne za razvoj protektivnoga imunološkog odgovora za astmu rezultiraju razvojem patogenog mikrobioma u ranom životu, iskrivljenoga imunološkog odgovora i pojavom astme.

Iznesena *teorija o disbiozi mikroorganizama* nastavak je ranije oblikovanih hipoteza o utjecaju promijenjenog, suvremenog okoliša (mikroorganizmi u vodi, hrani i neposrednom životnom okruženju) na porast alergijskih bolesti u drugoj polovini 20. stoljeća. To su hipoteze o *higijeni*[10], *starim prijateljima*[11,12], *raznolikosti mikroorganizama*[13], *deprivaciji mikroorganizama*[14] te *hipoteza biološke raznolikosti*[15].

Mikrobiom okoliša i alergijske bolesti

Epidemiološke studije, koje neki nazivaju i prirodnim eksperimentima, opisuju učinak izloženosti mikrorganizmima u okolini na alergijske bolesti, pod nazivom „učinak odrastanja na farmama".[16] Djeca koja odrastaju na farmama snažno su zaštićena od astme i alergija, a zaštitni učinak proizlazi iz kontakta sa stajskim životinjama i njihovom mikrobiotom tijekom ranog djetinjstva.[17,18] Učinak odrastanja na farmama uočen je u više razvijenih zemalja, ali njegov višestruki učinak vrlo jasno je izražen u usporedbi životnog stila Amiša i Huterita te alergijskih bolesti u ovim populacijama. Amiši i Huteriti, stanovnici Sjeverne Dakote, imaju jednako genetsko europsko nasljeđe, sličan način življenja, međutim različiti pristup u poljoprivredi. Amiši prakticiraju tradicionalni način poljoprivrede (mala obiteljska imanja, tradicionalan način obrade zemlje s malim stajama), dok Huteriti primjenju suvremeni, automatizirani način obrade zemlje na velikim zadružnim imanjima uz automatizirane staje. Učestalost astme i alergija je 4 – 5 puta niža u Amiša, što se direktno povezuje s izloženošću visokim razinama endotoksina (7 puta viša razina endotoksina u Amiša), zastupljenošću i fenotipovima stanica prirođene i stečene imunosti.[19–21] Inhalacija kućne prašine iz kuća Amiša, ali ne i Huterita, dovoljna je za zaštitu miševa od astme kroz aktivaciju prirođene imunosti.[19] U daljnjim istraživanjima zaštitna uloga okoline bogate mikroorganizmima analizirana je kroz uzorke mikrobiote kućne prašine između domova finske djece koja odrastaju u blizini staja i domova u ruralnim i suburbanim sredinama u kojima nema staja i stajskih životinja. Djeci koja odrastaju u domovima bez staja snižava se rizik za astmu s povećanjem sličnosti uzoraka kućne prašine uzetih u domovima u blizini staja. Zaštitni učinak nije ovisio o bogatstvu i razini mikroorganizama, a povezan je s nižim razinama *Streptococcaceae* i nižom proizvodnjom proupalnih citokina. Ovi rezultati su replicirani u djece ruralnih naselja Njemačke, u kojih je rizik za astmu niži ukoliko je mikrobiota njihovih domova nalik na finske domove u blizini staja. Stoga, sastav mikrobiote kućne prašine može modificirati rizik za astmu.[22]

Nezaobilazno je spomenuti i radove finskih autora u komparaciji okolišne mikrobiote s maturacijom i sastavom mikobioma domaćina. Stanovništvo Karelije, područja na rusko-finskoj granici, nakon Drugoga svjetskog rata podijeljeno je između Finske i Sovjetskog Saveza. Populacija sličnog genetskog naslijeđa odrasta i živi u različitim socio-ekonomskim prilikama, finski Karelijanci u ubrzanoj industrijalizaciji, a ruski nastavljaju agrarni način života u suburbanim i ruralnim sredinama. Alergijske bolesti su zastupljenije među finskom djecom nego među ruskom. Razina mikroorganizama u uzorcima kućne prašine i pitkoj vodi povezana je sa zaštitnim učinkom u ruske

djece.[23,24] U ruske djece uočava se bogatija i raznolikija mikrobiota kože i sluznice nosa, uz supresiju prirođene imunosti. Obilje *Acinetobactera* korelira sa supresijom prirođene imunosti.[25]

Komparabilna opažanja iznose i studije u stanovnika sličnoga meksičkog podrijetla koji žive na granici Sjedinjenih Američkih Država i Meksika. Naime, djeca u Meksiku četiri puta rjeđe obolijevaju od astme, a imaju više razine mikroorganizama u uzorcima kućne prašine.[26] I istraživanja provedena u Hrvatskoj navode povezanost više razine endotoksina u uzorcima kućne prašine s nižim rizikom za astmu.[6] Također, u populaciji hrvatske djece konzumacija vode iz bunara tijekom prve godine života, koja nosi više razine mikrorganizama, povezana je s nižim rizikom alergijskih bolesti.[27] Istraživanja provedena u velikim gradovima Australije, Velike Britanije i Indije pokazuju prijenos mikrobiote okoline urbanih zelenih površina na sluznicu nosa i kožu.[28]

Mikrobiom novorođenačke i dojenačke dobi i razvoj astme

Više je hipoteza kako astma dječje dobi započinje *in utero* djelovanjem majčinih, genetskih i epigenetskih čimbenika, a promovira ju daljnja postnatalna izloženost. Uzročni mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni, međutim postoje dokazi kako disfunkcija majčinoga imunološkog sustava u zadnjem trimestru trudnoće (snižen IFN – gamma: IL-13), mijenja epigenetskim mehanizmima neonatalni imunološki odgovor te je povezana s patološkom, astmogenom kolonizacijom u ranom djetinjstvu (prevladavajuće bakterije roda *Haemophilus* i *Moraxella*).[29]

Tijekom ranog djetinjstva (u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi) velika je povezanost između sazrijevanja i razvoja imunološkog odgovora i mikrobiote, pogotovo u crijevima. Naime, proizvodi mikrobioma utječu ne samo na lokalni imunosni odgovor u crijevu, nego i na udaljenim sluznicama. U skladu s ovom hipotezom, opažanja više europskih kohorti djece praćene od rođenja ukazuju kako je disbioza mikrobiote crijeva tijekom ranog razvoja povezana s povećanim rizikom za astmu.[30–32]

Ova opažanja su kasnije potvrđena kroz nekoliko istraživanja. *Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010* (COPSAC) zaključila je kako jednogodišnja djeca s nezrelom crijevnom mikrobiotom (karakteriziranom s niskom zastupljenošću *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae*, proizvođača butirata) imaju povećan rizik za astmu u dobi od pet godina. Ova povezanost je uočena samo za djecu čije majke imaju astmu, sugerirajući kako neprimjerena maturacija crijevne flore potiče naslijeđeni rizik za astmu, dok primjerena maturacija crijevne mikrobiote u ovom prozoru osjetljivosti može i štititi od astme.[33] Ista grupa autora iznijela je dokaze kako crijevna mikrobiota može posredovati u riziku za razvoj astme kod djece rođene carskim rezom. U djece rođene vaginalnim putem ili carskim rezom postoji značajna razlika u sastavu crijevne mikrobiote u prvom tjednu i prvom mjesecu života. U dobi od godinu dana ova razlika se gubi. Djeca rođena carskim rezom imaju povećan rizik za astmu u dobi od šest godina samo ukoliko je sastav crijevne mikrobiote zadržao obilježja novorođenačke i rane dojenačke dobi. Zaključuju kako maturacija mikrobiote crijeva tijekom dojenačke dobi modificira rizik za astmu vezan za način poroda. Rizik za astmu nije povezan s pojedinačnom vrstom/rodom mikroorganizmima, nego s ukupnom mikrobiotom crijeva.[34]

Također i studije koje opažaju zaštitni učinak odrastanja na farmama na astmu u daljnjim analizama pružaju dokaz za mehanizme koji posreduju u zaštiti. Naime, praćenjem kohorte djece u studiji *Protection against Allergy: Study in Rural Environments* (PASTURE) uočeno je kako je maturacija crijevnog mikrobioma u dobi od 12 mjeseci povezana s prethodnom izloženošću farmi te snižava rizik za astmu u školskoj dobi. Upravo maturacija mikrobioma posreduje u zaštitnom učinku farmi na pojavu astme.[35]

Prema sistematskom pregledu literature postoje dokazi kako niska alfa raznolikost i zastupljenost komenzalnih bakterijskih vrsta poput *Bifidobacterium, Faecalibacterium, Ruminococcus* i *Roseburia* utječe na astmu i respiracijske infekcije u djetinjstvu. Nedosljednost rezultata otvara potrebu za detaljnijom karakterizacijom bakterijskih vrsta, kroz longitudinalne studije s uzimanjem uzoraka stolice u neonatalnoj dobi uz genomsko sekvencioniranje mikrobioma.[36]

Metaboliti mikrobioma – medijatori između domaćina i mikrobioma

Ljudsko tijelo je kolonizirano velikim brojem mikroorganizama koji uključuju bakterije, gljive, arhee i protozoe. Bakterije su najzastupljenije, a njihov broj u ljudskom organizmu se procjenjuje na 38 milijardi. Probavni sustav odlikuje se najvećim obiljem i najvećom raznolikošću bakterija. Njegov završni dio, kolon, ima najveću gustoću metabolički aktivnih bakterija. Raznolikost humanog mikrobioma u crijevu odlika je svake osobe, a ovisi o genetici i okolišnim čimbenicima kao što su način života i prehrana.

Bakterijske zajednice žive u simbiozi s domaćinom. Imaju koristi od stabilnog mikrookruženja bogatog hranjivim tvarima, a u zamjenu obavljaju važne funkcije za domaćina, uključivši fermentaciju vlakana za proizvodnju vitamina, metabolita i hranjivih tvari. Ovaj odnos je osnova za razvoj i učenje imunološkog sustava, kao i za održavanje homeostaze tkiva i imunološkog sustava. Istraživanja potkrjepljuju ulogu mikrobima u održavanju homeostaze imunološkog su-

stava i održavanja zdravlja, kroz utjecaj na prirođenu i stečenu imunost. Također, uočeno je kako promjene u crijevu direktno utječu i na procese u plućima, pri čemu se koriste izrazi poput međudjelovanja između crijeva i pluća (engl. *cross talk between gut and lung*). Intenzivno se istražuju načini kako mikrobna disbioza u crijevu utječe na pluća (engl. *gut-lung axis*).[37]

Jedan od načina jest putem metabolita koji ulaze u sistemnu cirkulaciju. Imunološki najaktivniji metabolit jesu kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*, SCFAs), od kojih su najzastupljenije octena (acetatna), maslačna (butiratna) i propionska kiselina. Nisu do kraja razjašnjeni mehanizmi djelovanja SCFA, ali postoje dokazi o direktnom i indirektnom učinku na stanice epitela, prirođenu i stečenu imunost u održavanju integriteta epitela i ublažavanje upale u crijevima i plućima. SCFA moduliraju imunosni sustav na dva načina: putem G-proteinom spregnutih receptora (engl. *G protein-coupled receptors*, GPCR) te putem inhibicije deacetilaze histona, čime promoviraju epigenetske promjene.[38]

Rezultati PASTURE kohorte pokazuju negativnu povezanost astme, fekalne razine SCFA butirata, bakterijskih vrsta koji su indikator proizvodnje butirata (*Roseburia* i *Coprococcus*) i relativne brojnosti gena koji kodira butiril-koenzim A (CoA): acetat-CoA-transferazu, glavni enzim u metabolizmu butirata. Međutim, promjene u ukupnom sastavu bakterija tijekom vremena daleko su nadmašile ulogu pojedinačnih vrsta, od kojih nijedna sama po sebi nije bila zaštitna.

Ovi nalazi sugeriraju da mikrobne zajednice koje štite od astme djeluju putem metabolita na os crijeva – pluća.[35] U djece koja odrastaju na farmama u Švedskoj uočene su više fekalne razine izomaslačne, izovalerijanske i valerijanske kiseline u dobi od tri godine (indikativno za brže sazrijevanje crijevne mikrobiote) u usporedbi s kontrolnom skupinom iz ruralnih područja, a povezane su i visoke razine valerijanske kiseline s niskom zastupljenošću atopijskog dermatitisa u dobi od osam godina.[39] Suprotno tomu, u mikrobioti dojenčadi koja je tijekom djetinjstva razvila alergijsku senzitizaciju nedostajali su geni koji kodiraju ključne enzime za razgradnju ugljikohidrata i proizvodnju butirata.[40] U kohorti djece praćene od rođenja u Estoniji i Finskoj uočena je povezanost između promjena zastupljenosti T-regulacijskih limfocita te aktivacije i kolonizacije bakterijama koje proizvode butirat, koje su se ranije pojavile u estonske djece s nižim rizikom od alergijskih bolesti.[41]

Primjenom spektrometrije masa u analizi metabolita bakterijskog metabolizma u serumu te u stolici povezani su karakteristični profili metabolita s alergijskim bolestima (poput sfingolipida, metabolita triptofana, eikozanoida, plazmalogena i masnih kiselina).[42–44]

Istraživanja upućuju i na metabolite neonatalne mikrobiote koji povećavaju rizik za alergijske bolesti,[12,13] kao što je DiHOME, koji *ex vivo* promovira CD4+ T-limfocite i smanjuje T-regulacijske limfocite te stimulira alergijsku upalu u plućima.[32,45] Uočeno je kako su bakterije koje imaju mogućnost sekrecije histamina zastupljenije u fecesu bolesnika s astmom, a njihov broj je u korelaciji s težinom astme. Smatra se kako bakterijski histamin u crijevu može djelovati na imunološke procese putem domaćinovih histaminskih receptora i na udaljene sluznice, poput respiratornog epitela.[46]

Mikrobiom i prevencija astme

Dokazi o povezanosti disbioze crijeva u ranom djetinjstvu i povećanog rizika za astmu, otvorili su nova istraživanja možemo li modifikacijom crijevnog mikrobioma mijenjati rizik za astmu. Klinički pristupi modifikaciji crijevne flore jesu racionalna primjena antibiotika i antifungalnih pripravka, suplementacija živih bakterija (probiotika), vlakana koja omogućuju njihov rast i aktivnost (prebiotika), bakterijskih lizata te modifikacija prehrane.[47,48]

Unatoč velikim očekivanjima u suplementaciji pro/prebiotika, rezultati nisu ohrabrujući. U istraživanju koje je uključilo više od 5.000 djece nije bilo dokaza za prevenciju bronhopstrukcija niti astme.[49] Ipak, istraživan je učinak malog broja bakterija, a razumno je očekivati i različitost učinka kod različitih tipova bakterija (npr. bakterije koje proizvode SCFA). Valja očekivati da će za zaštitni učinak biti potrebne složene intervencije crijevnog mikrobioma. Oralni liofilizirani lizati mrtvih patogenih bakterija, uzročnika infekcija gornjih dišnih putova, primjenjuju se desetljećima u nekim europskim centrima za prevenciju respiracijskih infekcija.[50] Nedavni dokazi otvaraju novi interes za učinke bakterijskih lizata. Uočeno je kako primjena bakterijskih lizata smanjuje učestalost i težinu bronhopstrukcija u predškolske djece[51] te ublažava eozinofiliju i bronhalnu hiperreaktivnost u eksperimentalnim životinjskim modelima.[52,53] Također, aktiviraju T-regulacijske limfocite u crijevima, koji dalje migriraju u pluća,[52] poboljšavaju proizvodnju interferona tipa I *in vitro*[37] i snižavaju koncentraciju IL-5 i IL-13 u BAL-u eksperimentalnih životinja.[54] Intranazalna primjena u eksperimentalnih životinja suprimira pojavu astme kroz djelovanje na prirođenu i stečenu imunost.[18] Istraživanja o učinku na prevenciju astme u dječjoj populaciji za sada nemaju ujednačene rezultate.[55] Očekuju se i rezultati velike, randomizirane, placebo-kontrolirane studije koja testira hipotezu o mogućoj prevenciji virusom induciranih bronhopstrukcija primjenom bakterijskih lizata od 6 do 18 mjeseci života.[47]

Prehrana suvremenog čovjeka sa smanjenih unosom svježeg voća i povrća te malim unosom vlakana povezena je s rizikom za astmu. Upravo vlakna u hrani fermentiraju crijevne bakterije proizvodeći SCFA koje imaju imunomodulacijski učinak. Uočen je zaštitni

učinak mediteranske i veganske prehrane na pojavu astme, a za daljnje preporuke neophodna su veća intervencijska istraživanja.[48]

Finski autori na temelju predstavljene hipoteze o bioraznolikosti idu dalje sa širokim intervencijskim strategijama zdravstvenog sustava u primarnoj i sekundarnoj prevenciji alergija, koje imaju glavne ciljeve: odmak od strategije izbjegavanja, usmjeravanje ka imunološkoj toleranciji i otpornosti kroz stalnu izloženost prirodi (od aktivnog vrtlarstva i aktivnosti na otvorenom do unutarnjih i personaliziranih intervencija okoline i životnih navika) te provođenje imunoterapije, potom usmjerenu edukaciju zdravstvenih djelatnika i opće populacije. Desetogodišnjom intervencijom postigli su ispunjenje zadanih ciljeva. Naime, uočena je stagnacija u prevalenciji astme i alergijskog rinitisa, smanjenje prevalencije provođenja dijeta zbog alergije na hranu u vrtićima od 43 – 65%, smanjenje profesionalnih alergija za 45%, smanjenje broja teških egzacerbacija astme za 6% (u djece za 35%), kao i skraćivanje hospitalizacija zbog astme za 50% te smanjenje troškova zbrinjavanja alergijskih bolesti za 30%. Ovim programom pokazano je kako implementacija novih saznanja kroz edukaciju zdravstvenog osoblja, populacijske intervencije i potporu zakonodavaca može mijenjati trendove zdravlja i bolesti.[56]

Zaključak

Promjena mikrobioma vanjske okoline ima neposredne učinke na prenatalni, novorođenački kao i mikrobiom djeteta tijekom cijelog djetinjstva. Disbioza mikrobioma crijeva u složenom međudjelovanju s naslijeđem, imunološkim odgovorom majke, putem metaboličkih i epigenetskih promjena, kroz os crijeva – pluća modificira rizik za astmu. Istraživanja pokazuju moguće intervencije u prevenciji astme kroz modifikaciju mikrobioma, za čije su jasne preporuke potrebna daljnja intervencijska istraživanja.

LITERATURA

1. *von Mutius E, Smits HH.* Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. Lancet. 2020;396(10254):854–66.
2. *Lynch SV, Vercelli D.* Microbiota, Epigenetics, and Trained Immunity. Convergent Drivers and Mediators of the Asthma Trajectory from Pregnancy to Childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(7):802–8.
3. *Ege MJ, Strachan DP, Cookson WO, Moffatt MF, Gut I, Lathrop M i sur.* Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1):138–44, 44.e1-4.
4. *Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A i sur.* The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(8):889–97.
5. *Blekic M, Kljaic Bukvic B, Aberle N, Marinho S, Hankinson J, Custovic A i sur.* 17q12-21 and asthma: interactions with early-life environmental exposures. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110(5):347–53.e2.
6. *Kljaic-Bukvic B, Blekic M, Aberle N, Curtin JA, Hankinson J, Semic-Jusufagic A i sur.* Genetic variants in endotoxin signalling pathway, domestic endotoxin exposure and asthma exacerbations. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(6):552–7.
7. *Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WE i sur.* Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(4):386–92.
8. *Martinez FD.* CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(3):221–5.
9. *Song Y, Khoo SK, Lee KH, Mäkelä M, Haahtela T, LeSouëf P i sur.* Dual responses of CD14 methylation to distinct environments: a role in asthma and allergy. Eur Respir J. 2017;50(6).
10. *Strachan DP.* Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax. 2000;55 Suppl 1(Suppl 1): S2–10.
11. *von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T.* Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. EMBO Rep. 2011;12(11): 1089–93.
12. *Rook GA.* Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. Immunology. 2009;126(1):3–11.
13. *Matricardi PM.* 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. Clin Exp Immunol. 2010;160(1):98–105.
14. *Björkstén B.* Diverse microbial exposure – consequences for vaccine development. Vaccine. 2012;30(29):4336–40.
15. *Haahtela T.* A biodiversity hypothesis. Allergy. 2019;74(8): 1445–56.
16. *von Mutius E, Vercelli D.* Farm living: effects on childhood asthma and allergy. Nat Rev Immunol. 2010;10(12):861–8.
17. *Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrländer C i sur.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med. 2011;364 (8):701–9.
18. *Pivniouk V, Gimenes Junior JA, Honeker LK, Vercelli D.* The role of innate immunity in asthma development and protection: Lessons from the environment. Clin Exp Allergy. 2020; 50(3):282–90.
19. *Gozdz J, Ober C, Vercelli D.* Innate Immunity and Asthma Risk. N Engl J Med. 2016;375(19):1898–9.
20. *Hrusch CL, Stein MM, Gozdz J, Holbreich M, von Mutius E, Vercelli D i sur.* T-cell phenotypes are associated with serum IgE levels in Amish and Hutterite children. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(5):1391–401.e10.
21. *Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE i sur.* Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. N Engl J Med. 2016;375(5):411–21.
22. *Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, Täubel M, Roponen M, Tuoresmäki P i sur.* Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. Nat Med. 2019;25(7):1089–95.
23. *Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, Auvinen P, Fyhrquist N, Hanski I i sur.* Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. Clin Exp Allergy. 2015;45(5): 891–901.
24. *Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T i sur.* Environmental biodiversity, human mi-

crobiota, and allergy are interrelated. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(21):8334–9.
25. *Ruokolainen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Auvinen P, Fortino V, Scala G i sur.* Immune-microbiota interaction in Finnish and Russian Karelia young people with high and low allergy prevalence. Clin Exp Allergy. 2020;50(10):1148–58.
26. *Carr TF, Beamer PI, Rothers J, Stern DA, Gerald LB, Rosales CB i sur.* Prevalence of Asthma in School Children on the Arizona-Sonora Border. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(1):114-20.e2.
27. *Turkalj M, Drkulec V, Haider S, Plavec D, Banić I, Malev O i sur.* Association of bacterial load in drinking water and allergic diseases in childhood. Clin Exp Allergy. 2020;50(6):733–40.
28. *Selway CA, Mills JG, Weinstein P, Skelly C, Yadav S, Lowe A i sur.* Transfer of environmental microbes to the skin and respiratory tract of humans after urban green space exposure. Environ Int. 2020;145:106084.
29. *DeVries A, McCauley K, Fadrosh D, Fujimura KE, Stern DA, Lynch SV i sur.* Maternal prenatal immunity, neonatal trained immunity, and early airway microbiota shape childhood asthma development. Allergy. 2022;77(12):3617–28.
30. *Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S i sur.* Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015;7(307):307ra152.
31. *Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K i sur.* Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. Nat Commun. 2018;9(1):707.
32. *Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D i sur.* Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. Nat Med. 2016;22(10):1187–91.
33. *Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK i sur.* Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. Nat Commun. 2018;9(1):141.
34. *Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, Rasmussen MA, Hjelmsø M, Shah S i sur.* Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2020;12(569):eaax9929.
35. *Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S i sur.* Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. Nat Med. 2020;26(11):1766–75.
36. *Alcazar CG, Paes VM, Shao Y, Oesser C, Miltz A, Lawley TD i sur.* The association between early-life gut microbiota and childhood respiratory diseases: a systematic review. Lancet Microbe. 2022;3(11):e867–e80.
37. *Dang AT, Marsland BJ.* Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. Mucosal Immunol. 2019;12(4):843–50.
38. *Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L.* Microbiome and asthma. Asthma Res Pract. 2018;4:1.
39. *Gio-Batta M, Sjöberg F, Jonsson K, Barman M, Lundell AC, Adlerberth I i sur.* Fecal short chain fatty acids in children living on farms and a link between valeric acid and protection from eczema. Scientific reports. 2020;10(1):22449.
40. *Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, Amenyogbe N, Dai D, Cait J i sur.* Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(6):1638–47.e3.
41. *Ruohtula T, de Goffau MC, Nieminen JK, Honkanen J, Siljander H, Hämäläinen AM i sur.* Maturation of Gut Microbiota and Circulating Regulatory T Cells and Development of IgE Sensitization in Early Life. Front Immunol. 2019;10:2494.
42. *Bao R, Hesser LA, He Z, Zhou X, Nadeau KC, Nagler CR.* Fecal microbiome and metabolome differ in healthy and food-allergic twins. J Clin Invest. 2021;131(2):e141935.
43. *Crestani E, Harb H, Charbonnier LM, Leirer J, Motsinger-Reif A, Rachid R i sur.* Untargeted metabolomic profiling identifies disease-specific signatures in food allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):897–906.
44. *Lee-Sarwar KA, Kelly RS, Lasky-Su J, Zeiger RS, O'Connor GT, Sandel MT i sur.* Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(2):442–54.
45. *Levan SR, Stamnes KA, Lin DL, Panzer AR, Fukui E, McCauley K i sur.* Elevated faecal 12,13-diHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by gut bacteria and impedes immune tolerance. Nat Microbiol. 2019;4(11): 1851–61.
46. *Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P i sur.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nat Rev Microbiol. 2017;15 (1):55–63.
47. *Jackson DJ, Hartert TV, Martinez FD, Weiss ST, Fahy JV.* Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(Suppl 3): S139–45.
48. *Alwarith J, Kahleova H, Crosby L, Brooks A, Brandon L, Levin SM i sur.* The role of nutrition in asthma prevention and treatment. Nutr Rev. 2020;78(11):928–38.
49. *Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A i sur.* Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2015; 70(11):1356–71.
50. *Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W.* Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114(5):364–9.
51. *Razi CH, Harmancı K, Abacı A, Özdemir O, Hızlı S, Renda R i sur.* The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(4):763–9.
52. *Navarro S, Cossalter G, Chiavaroli C, Kanda A, Fleury S, Lazzari A i sur.* The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. Mucosal Immunol. 2011;4(1):53–65.
53. *Strickland DH, Judd S, Thomas JA, Larcombe AN, Sly PD, Holt PG.* Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. Mucosal Immunol. 2011;4(1):43–52.
54. *Rodrigues A, Gualdi LP, de Souza RG, Vargas MH, Nuñez NK, da Cunha AA i sur.* Bacterial extract (OM-85) with human-equivalent doses does not inhibit the development of asthma in a murine model. Allergol Immunopathol (Madr). 2016; 44(6):504–11.
55. *Roßberg S, Keller T, Icke K, Siedmann V, Lau I, Keil T i sur.* Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: Follow-up of a randomized trial. Allergy. 2020;75(8):2020–5.
56. *Haahtela T, Valovirta E, Saarinen K, Jantunen J, Lindström I, Kauppi P i sur.* The Finnish Allergy Program 2008–2018: Society-wide proactive program for change of management to mitigate allergy burden. J Allergy Clin Immunol. 2021;148 (2):319-26.e4.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:38–49
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-7

Pregled | Review

Poteškoće disanja u djece

Breathing difficulties in children

Marija Radonić[1]

[1] Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik

Ključne riječi
ZATAJENJE DISANJA; DJECA;
HIPOKSIJA; NEINVAZIVNA VENTILACIJA

SAŽETAK. Cilj ovog članka jest dati uvid u definiciju, uzroke, patofiziologiju, etiologiju, procjenu i liječenje akutnoga respiratornog zatajenja u djece. Bolesti dišnog sustava jedan su od najčešćih razloga zbog kojih djeca trebaju medicinsku pomoć. Zatajenje disanja definira se nesposobnošću fizioloških kompenzacijskih mehanizama da osiguraju dostatnu oksigenaciju i uklanjanje ugljikova dioksida, dok su među uzrocima zatajenja disanja najčešće bolesti plućnog parenhima, opstrukcija dišnih putova i neuromuskularna disfunkcija. Prestanak disanja u djece najčešće prethodi prestanku rada srca, stoga je neobično važno na vrijeme prepoznati znakove početnog zatajenja disanja i brzinu njegova pogoršanja uz istodobnu primjenu postupaka liječenja. U posljednje vrijeme značajan uspjeh u liječenju postiže se neinvazivnom ventilacijom.

Keywords
RESPIRATORY FAILURE; CHILDREN;
HYPOXIA, NONINVASIVE VENTILATION

SUMMARY. The aim of this article is to provide insight into the definition, causes, pathophysiology, etiology, assessment and treatment of acute respiratory failure in children. Diseases of the respiratory system are one of the most common reasons why children need medical assistance. It is defined by incapacity of physiological compensatory mechanisms to ensure sufficient oxygenation and removal of carbon dioxide. The most common causes of respiratory failure are diseases of the lung parenchyma, airway obstruction and neuromuscular dysfunction. The cessation of breathing in children usually precedes the cessation of the heart, therefore it is extremely important to recognize the signs of initial respiratory failure and the speed of its deterioration with the simultaneous application of treatment procedures. Recently, significant success in treatment has been achieved with non-invasive ventilation.

Bolesti dišnog sustava jedan su od najčešćih razloga zbog kojih djeca trebaju medicinsku skrb. One čine gotovo 10% svih razloga za posjet hitnoj pedijatrijskoj službi i odgovorne su za jedan od pet prijema na pedijatrijske odjele.[1] Prestanak disanja jedan je od deset glavnih uzroka smrti u pedijatrijskoj populaciji, a posljednjih desetljeća bilježi značajan pad smrtnosti u osnosu na pad sveukupne smrtnosti djece do 19 godina.[2,3] Zatajenje disanja nije bolest, nego poremećaj plućne funkcije. Definira se nesposobnošću fizioloških kompenzacijskih mehanizama da osiguraju dostatnu oksigenaciju i uklanjanje ugljikova dioksida, što ima kao ishod nastanak arterijske hipoksemije s hiperkapnijom ili bez nje, pri čemu je p02 < 60 mmHg ili 7,99 kPa (na sobnom zraku) pC02 >50 mmHg ili 6,66 kPa, a saturacija artrerijske krvi kisikom <90% na sobnom zraku.[4] Praćenje kliničkog stanja i dinamike nalaza važnije je od samoga pojedinačnog mjerenja.

Zatajenje disanja – mehanizmi

Tri najvažnije abnormalnosti u izmjeni plinova koje dovode do zatajenja disanja jesu ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer (engl. V/Q *mismatch*), intrapulmonalani mimotok (engl. *shunt*) i alveolarna hipoventilacija.[5,6]

Ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer (engl. V/Q *mismatch*) određuje primjerenost izmjene plinova u plućima. Najčešći je uzrok hipoksemičnoga respiratornog zatajenja; hipoksemija aktivira periferne kemoreceptore koji povećavaju minutnu ventilaciju što održava pCO2 urednim ili sniženim sve dok se ne iscrpe kompenzacijski mehanizmi, nakon čega dolazi do hiperkapnije i acidoze. Odgovor na terapiju kisikom je dobar, no ukoliko pCO2 raste uz primjenu 100% kisika treba posumnjati na postojanje pretoka (*shunta*).

Pretok (engl. *shunt*): u uvjetima niskoga parcijalnog tlaka kisika dolazi do vazokonstrikcije plućnih kapilara i preusmjeravanja krvi u kapilare bolje ventiliranih alveola. Međutim, krv u kapilarama bolje ventiliranih alveola već će biti maksimalno zasićena kisikom, stoga pojačana ventilacija neće dovesti do pojačane oksigenacije, što će se klinički odraziti kao hipoksemija rezistentna na terapiju kisikom. Ukoliko se vazokonstrikcija javi u 50% parenhima pluća, uz hipoksemiju bit će prisutna i hiperkapnija.

Alveolarna hipoventilacija označuje promjenu PO2 i PCO2 za jednake apsolutne iznose, ali u suprotnom smjeru. Najčešći uzroci uključuju depresiju SŽS-a, ne-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. mr. sc. Marija Radonić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7297-6761,
Opća bolnica Dubrovnik, Dr. Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik,
e-pošta: radonic.marija@gmail.com

Tablica 1. Uzroci tipa I (normokapnijskog, ne ventilacijskog) respiracijskog zatajenja*
Table 1. Causes of type 1 (normocapnic, non ventilatory) respiratory failure

Abnormalnosti ventilacije/perfuzije / Ventilation/perfuzion abnormalities
Plućni edem, aspiracija mekonija, upala pluća / Pulmonary edema, meconium aspiration, pneumonia
Pretoci / Shunts
Cijanotična kongenitalna srčana bolest: desno-lijevi pretok / Cyanotic congenital heart disease; right to left shunts
Intrapulmonalni pretoci: alveole se ventiliraju, ali se ne koriste (pneumonija, ARDS) / Intrapulmonary shunts: alveoli are ventilated but not perfused (pneumonia, ARDS)
Abnormalnosti difuzije / Diffusion Abnormalities
Intersticijska fibroza / Interstitial fibrosis
Neadekvatan sustavni protok krvi / Inadequate Systemic Blood Flow
Neadekvatan minutni volumen srca: šok, kardiomiopatija / Inadequate cardiac output; schok, cardiomyopathy
Neadekvatan kapacitet prijenosa kisika / Inadequate Oxygen Carrying Capacity
Abnormalni hemoglobin (methemoglobinemija, trovanje cijanidom), teška anemija / Abnormal hemoglobin (methemoglobinemia, cyanid poisoning), severe anemia
Neadekvatan stanični unos/iskorištavanje kisika / Inadequate Cellular Uptake/Utilization of Oxygen
Trovanje cijanidom / Cyanide poisoning

* Ovo nije sveobuhvatan popis. Navedena su najčešća stanja.
Preuzeto iz: Mace SE. The Pediatric Patient with Acute Respiratory Failure: Clinical Diagnosis and Pathophysiology. Paediatric Emergency Medicine Reports 2001. https://www.reliasmedia.com/articles/68532-the-pediatric-patient-with-acute-respiratory-failure-clinical-diagnosis-and-pathophysiology

uromišićne bolesti, opstrukciju dišnih putova (strano tijelo, angioedem, laringitis).

Drugi način pristupa respiracijskom zatajenju temelji se na dva obrasca abnormalnosti plinova u krvi, temeljno prema razini pCO2.

Respiracijsko zatajenje tipa I, normokapničko ili neventilacijsko zatajenje rezultat je lošeg odnosa plućne ventilacije i perfuzije; ovo dovodi do izvankardijalnog miješanja venske i arterijske krvi. Karakterizira ga arterijska hipoksemija s normalnim ili niskim arterijskim pCO2.[1] Uzroci su navedeni u tablici 1.

Respiracijsko zatajenje tipa II, hiperkapničko zatajenje rezultat je neadekvatne alveolarne ventilacije u odnosu na fiziološke potrebe ili povećane proizvodnje CO2 i karakterizirano je hiperkarbijom i hipoksemijom. Respiracijsko zatajenje tipa II nastaje kada bolest ili ozljeda opterećuje dišni sustav djeteta više od raspoložive snage za obavljanje respiratornog rada.[1] Uzroci su navedeni u tablici 2.

Razlikujemo akutnu i kroničnu respiracijsku insuficijenciju

Akutna respiracijska insuficijencija (ARI)

Akutna respiracijska insuficijencija (ARI) u djece je uvijek hitno stanje i zahtjeva hitnu medicinsku skrb. Pad pO2 na manje od 7,99 kPa aktivira periferne kemoreceptore i uzrokuje pojačanu ventilaciju, tako da u početku (uz hipoksemiju) možemo naći i hipokapniju. Zamorom mišića smanjuje se veličina alveolarne ventilacije i počinje nakupljanje CO2 i razvoj acidoze. Acidozu podupire i anaerobni metabolizam nastao zbog hipoksije. Kako se stanje brzo razvija (unutar nekoliko sati), izostaju kompenzacijski mehanizmi povećanog stvaranja bikarbonata u bubrezima. Neće svaka hipoksija dovesti do ARI, tako da je ova dijagnoza prvenstveno klinička, ali svaki porast pCO2 uz acidozu značit će razvoj ARI.[7]

Kronična respiracijska insuficijencija (KRI)

Razlika akutnog i kroničnoga respiratornog zatajenja ogleda se u pojavi kompenzacije i prilagođavanja organizma na postojeće uvjete, budući da je bolest koja je dovela do KRI traje već duže vrijeme. Hipoksija i hiperkapnija lakše se podnose ako su nastale postupno. Mehanizmi kompenzacije koji se javljaju u KRI uključuju eritrocitozu, angiogenezu, hipoksemiju kao poticaj centralnog disanja uz povećano stvaranje bikarbonata. Javlja se kod restriktivnih poremećaja ventilacije, poremećaja difuzije i poremećaja cirkulacije. Kod djece je daleko rjeđa (bronhopulmonalna displazija u dojenčadi, cistična fibroza, neuromuskularne bolesti u starije djece).[4,5,8]

Osobitosti zatajenja disanja u djece

Mala djeca imaju povećan rizik od razvoja zatajenja disanja zbog osobitosti u anatomiji i fiziologiji dišnih putova.[9,10]

Razlike u ekstratorakalnim dišnim putovima

Promjene se odnose na nos, nazofarinks, orofarinks, larinks i subglotično područje traheje.

Novorođenčad i dojenčad u dobi od 2 – 6 mjeseci dišu isključivo na nos, epiglotis se nalazi blizu nazofarinksa, pa nazalna kongestija može u toj dobnoj skupini uzrokovati značajnu dispneju.[11] Veliki jezik ispunjava mali orofarinks, visoki je položaj grkljana u razini kralježaka C3-C4, za razliku od odraslih u kojih se nalazi u razini C6-C7. Epiglotis je veći i horizontalnije postavljen u odnosu na stijenku ždrijela, što može otežavati laringoskopiju. Djeca imaju usko subglotičko područje, oblika stošca s najužim područjem u kri-

Tablica 2. Uzroci tipa II (hiperkapnijskog) zatajenja disanja
Table 2. Causes of type II (hypercapnic) respiratory failure

Alveolarna hipoventilacija / Alveolar hypoventilation	**Poremećaji prsnog koša/pleure / Chest wall/Pleura disorders**	**Bolesti pluća / Lung disease**
Neurološki poremećaji / Neurologic disorders	Smanjena popustljivost stijenke prsnog koša / Decresed chest wall compliance	Povećan otpor dišnih putova / Incresed airway resistance
Inhibicija središnjeg živčanog sustava (abnormalnosti kontrole) / Central nervous system inhibition (control abnormalities)	Nestabilni prsni koš / "Flail chest"	Bronhiolitis, astma / Bronchiolitis, Asthma
Koma / Coma	Dijafragmalna hernija / Diaphragmal hernia	Smanjena popustljivost pluća / Decresed lung compliance
Predoziranje / Overdose	Teška kifoskolioza / Severe kyphoscoliosis	Fibroza, plućni edem, vaskularne bolesti (poliarteritis) intersticijska bolest (sarkoidoza) / Fibrosis, pleural edema, vascular diseases (polyartheritis) interstitial disease (sarcoidosis)
Bolesti CNS-a / CNS disorders	Poremećaj unutar pleuralnog prostora / Disrupted pleural space	Abnormalnosti ventilacije/perfuzije / Ventilation/perfusion abnormalities
Poremećaji stanica kralježnice/prednjih rogova / Spinal anterior horn cell disorders	Ograničene ekskurzije pluća: pneumotoraks, hemotoraks, pleuralni izljev / Limited movement of lungs; pneumothorax, heamothorax, pleural effusion	Upala pluća / Pneumonia
Trauma vratne kralježnične moždine / Cervical spinal cord trauma	**Poremećaj dišnih putova / Airway disorders**	Povećana ventilacija mrtvog prostora / Increased dead space ventilation
Mijelitis / Myelitis	Opstrukcija gornjih dišnih putova / Upper airway obstruction	Prekomjerna distenzija alveola / Alveoli overdistention
Bolest perifernih živaca / Peripheral nerve disease	Strano tijelo / Foreign body	Astma, KOPB Asthma, COPD
Guillian Barré	Edem / Edema	Smanjen protok krvi u plućima / Decresed pulmonary blood flow
Poremećaj neuromuskularnog spoja / Neuromuscular junction disease	Infekcija (krup, laringotraheobronhitis, epiglotitis, retrofaringealni apsces) / Infection (croup, laryngotracheobronchitis, epiglotitittis, retropharyngeal apscess)	Teška plućna stenoza, plućna hipertenzija / Severe pulmonic stenosis, pulmonary hypertension
Mijastenija gravis / Myasthenia gravis	Kongenitalna laringealna membrana / Congenital web	**Povećana proizvodnja ugljičnog dioksida / Incresed carbon dioxide production**
Lijekovi koji izazivaju paralizu / Paralytic drugs	Subglotična stenoza / Subglottic stenosis	Ubrzan metabolizam / Increased metabolic rate
	Traheomalacija Tracheomalacia	Infekcija / Infection
Poremećaji respiracijske musculature / Respiratory muscle disorders	Opstrukcija donjih dišnih putova (edem, strano tijelo, traheobronhomalacija, tumor) / Lower airway obstruction (edema, foreign body, tracheobronchomalacia, tumor)	Sepsa / Sepsis
Slabost respiracijske musculature / Respiratory muscle failure		Vrućica / Fever
Primarne bolesti mišića (npr. mišićna distrofija, poliomijelitis) / Primary muscle diseases (muscular dystrophy, poliomyelitis)		Opekline / Burns
Zamor disajne muskulature (tj. prekomjerni disajni rad) / Respiratory muscle fatigue (i.e. excesive work of breathing)		

Preuzeto iz: Mace SE. The Pediatric Patient with Acute Respiratory Failure: Clinical Diagnosis and Pathophysiology. Paediatric Emergency Medicine Reports 2001. https://www.reliasmedia.com/articles/68532-the-pediatric-patient-with-acute-respiratory-failure-clinical-diagnosis-and-pathophysiology

koidnom prstenu, pa i mali edem u tom području može dovesti do klinički značajnog suženja, povećanog otpora dišnih putova i pojačanog disajnog rada. Tu su i nekorigirane anatomske anomalije (npr. rascjep nepca, *Pierre Robin sy*) ili stečene abnormalnosti (npr. subglotična stenoza, laringomalacija/traheomalacija) koje mogu izazvati opstrukciju u inspiriju.

Razlike u intratorakalnim dišnim putovima

Intratorakalni dišni put i pluća uključuju provodne dišne putove, alveole, intersticij, pleuru, limfatički sustav u plućima i plućnu cirkulaciju.

Broj i veličina alveola rastu s godinama, od 20 milijuna alveola na rođenju do 300 milijuna u dobi od osam godina. Isto tako raste i veličina alveola od 150 – 180 na 250 – 300 um u promjeru. Zbog toga dojenčad i mala djeca imaju relativno malu površinu za izmjenu plinova. Kolateralna ventilacija nije u potpunosti razvijena, Kohnove pore među alveolama i Lambertovi kanali među alveolama i bronhiolima i veze među samim bronhiolima. Ove veze omogućuju alveolama da sudjeluju u izmjeni plinova čak i u kada je distalni dišni put začepljen, a kako su nerazvijene, povećava se sklonost atelektazi u najranijoj dobi. Dišni putovi male djece su uži i kraći nego u odraslih i skloniji opstrukciji. Otpor struji zraka obrnuto je razmjeran četvrtoj potenciji promjera dišnog puta: smanjenje promjera napola izazvat će 16 puta veći porast otpora struji zraka u dišnim putovima. Tako će oteklina sluznice od 1 mm u dojenčetovoj traheji čiji je promjer 5 mm rezultirati mnogo većim porastom otpora nego jednaka oteklina sluznice u odraslog u kojega je promjer traheje 10 mm.[12] U dojenčadi je fiziološko suženje lumena bronha u ekspiriju zbog njihove dinamičke kompresije mnogo jače nego u odraslog. Zbog toga svako dodatno suženje bronhiola u dojenčeta, npr. upalnim edemom, može izazvati njihovo zatvaranje u ekspiriju. Bronhioli dojenčeta skloni su zatvaranju u ekspiriju i zbog slaboga elastičnog vlakna okolnih alveola (slabo razvijeno plućno elastično tkivo) i zbog smanjena volumena prsnog koša, npr. u snu. U najranijoj dobi slaba je i potpora hrskavične komponente dišnih putova. Razlike se odnose i na prijevremeno rođene, gdje oštećenje alveola u kroničnoj plućnoj bolesti ili bronhopulmonalna displazija smanjuju plućnu rastezljivost.

Plućne krvne žile obiluju mišićnim tkivom u dojenačkom razdoblju, što povećava tendenciju prema vazokonstrikciji. To može dovesti do desno-lijevog pretoka (*shunt*), otvaranja Botallova duktusa (u ranome novorođenačkom razdoblju), izmijenjenog odnosa ventilacije i perfuzije i dodatne hipoksije.[10,12]

Razlike u ventilacijskoj funkciji

U ventilaciji sudjeluju nervni sistem (mozak, moždano deblo, kralježnična moždina, periferni živci), respiracijski mišići i prsni koš.

Zbog nezrelosti respiracijskog centra dojenčad i mala djeca sklonija su iregularnom disanju i imaju veći rizik za nastanak apneje. U prva dva mjeseca života postoji paradoksna inhibicija respiracijske funkcije pa se infekcije mogu očitovati apnejom i hipoventilacijom. Respiracijska muskulatura male djece relativno je neefikasna. U djetinjstvu je dijafragma glavni respiracijski mišić, dok interkostalni mišići i pomoćna dišna muskulatura imaju mali udio. Zamor respiracijske muskulature razvija se brzo, što može uzrokovati zatajenje disanja i apneju. Prsni koš male djece je popustljiviji nego u odraslih. Kada postoji opstrukcija dišnih putova i pojačan napor pri udahu, pojačana rastezljivost rezultira značajnim uvlačenjem prsnog koša i znatno manjom efikasnošću disanja. Što god je prsni koš popustljiviji, to je manja potpora održavanju plućnih volumena.[10,12]

Uzroci zatajenja disanja

Postavljanje dijagnoze zatajenja disanja ovisi uglavnom o organu i o organskom sustavu u kojemu se razvija primarni poremećaj. To može biti bolest samog sustava organa za disanja, središnjega živčanog sustava (SŽS-a), perifernih živaca ili nesposobnosti mišićnog i koštanog sustava. S druge strane, bolesti drugih organskih sustava mogu utjecati na slabljenje funkcije disanja ili poticati kompenzacijske mehanizme disanja.[10,12]

Bolesti dišnog sustava kao uzrok zatajenja disanja u djece

Uzroci poremećaja mogu biti prirođeni ili stečeni. Oni mogu biti posljedica opstrukcije gornjih ili donjih dišnih putova ili pak nastati zbog alveolarnih i intersticijskih poremećaja u plućima.

Opstrukcija dišnih putova

Opstrukcija gornjih dišnih putova klinički se očituje hrkanjem, pojačanom salivacijom, otežanim gutanjem, promuklošću, afonijom i znakovima dispneje.

U novorođenačkoj dobi najčešći uzroci opstrukcije jesu nazalna opstrukcija, prirođene anomalije gornjih dišnih putova, uglavnom laringotraheomalacija, kongenitalna subglotična stenoza, ali i kraniofacijalne anomalije, vaskularni prsten, cistični higrom. U dojenčadi i u djece najčešći uzroci stečene opstrukcije gornjih dišnih putova jesu hipertrofija adenoida i krajnika, peritonzilarni apsces, krup, strano tijelo, retrofaringealni apsces, traheitis i edem dišnih putova zbog ozljede, poslijeintubacijska subglotična stenoza ili alergijske reakcije/anafilaksija.

Na opstrukciju u gornjim dišnim putovima uvijek treba misliti u djeteta koje je prethodno bilo zdravo, a koje je u bolnicu došlo sa stridorom, pojačanom salivacijom i otežanim gutanjem.

Opstrukcija u donjim dišnim putovima očituje se znakovima dispneje, sipnje i auskultacijski visokotonskim zvižducima u ekspiriju. Iznenadna sipnja samo na jednoj strani govori u prilog stranom tijelu u donjim dišnim putovima. Simptomi stranog tijela u donjim dišnim putovima mogu se pojaviti i sa zakašnjenjem od nekoliko dana do tjedana od trenutka aspiracije. Ostali uzroci opstrukcije u donjim dišnim putovima uključuju astmu, alergijske reakcije i bronhiolitis. Opstrukciju dišnih putova izaziva i nakupljanje sekreta (npr. zbog upale, infekcije, djelovanja toksina kao što su organofosfati) ili aspiracija tekućine.

Alveolarne i intersticijske bolesti

Alveolarne i intersticijske bolesti očituju se tahipnejom, kašljem, stenjanjem, sipnjom u prsima, oslabjelim i/ili asimetričnim šumom disanja, šumovima i krepitacijama, s povišenom temperaturom ili bez nje. Bolesti alveola i intersticija uključuju nakupljanje gnojnog sadržaja ili tekućine, kolaps, te strukturne i funkcionalne abnormalnosti.

U novorođenačkoj dobi najčešće su prolazna tahipneja novorođenčeta i aspiracija mekonija.

Pneumonija je najčešći uzrok bolesti donjih dišnih putova u novorođenčadi, dojenčadi i djece. Lokalizirani nalaz mnogo je češći u bakterijskoj pneumoniji, dok je difuzni peribronhitični i intersticijski proces češći u virusnim pneumonijama i pneumonijama uzrokovanima uzročnicima koa što su *Mycoplasma*, *Chlamidia* i *Bordetella pertussis*. SARS (od engl. *severe acute respiratory syndrome*), prvi put opisan 2002. godine, vrsta je atipične pneumonije uzrokovane koronavirusom (SARS-CoV). Najčešći simptomi SARS-a jesu povišena temperatura, tresavica, slabost, mijalgije, kašalj, tahipneja, dispneja i hipoksija.

Aspiracija, krvarenje i plućni edem mogu izazvati nakupljanje tekućine u acinusima i u intersticiju, ali mnogo rjeđe.

Atelektaza nastaje zbog gubitka zraka iz plućnog parenhima kao posljedica virusne pneumonije, bronhospazma, neadekvatne ekspanzije pluća, neuromuskularnih bolesti ili ležanja.

Strukturne ili funkcionalne abnormalnosti uključuju bronhopulmonalnu displaziju, hijalinomembransku bolest ili ARDS, bronhiektazije (najčešće u cističnoj fibrozi), prirođeni ili stečeni emfizem i plućnu fibrozu (obično nakon zračenja ili kemoterapije).

Nekoliko bioloških i kemijskih sredstava koja čine potencijalno teroristično oružje djeluju tako da izazivaju zatajenje disanja. To su inhalacija uzročnika antraksa, plućne kuge, plućne tularemije, melioidoze, stafilokoknog toksina B, te kemijskih tvari klorina i fosgena. Respiracijski su znakovi cijanoza, bol u prsištu, kašalj, hemoptoa, dispneja, tahipneja, stridor, sipnja i krepitacije.

Promjene vezane za prsni koš i stijenku prsnoga koša

To su deformacije ili bolesti mišićno-koštanog sustava. One mogu znatno ograničiti širenje pluća, ograničavajući normalnu ventilacijsku funkciju ili pokušaj kompenzacijske ventilacije zbog poteškoća disanja ili drugih sistemnih poremećaja.

Stanja unutar prsnog koša uključuju zarobljeni zrak kao i procese koji zauzimaju prostor, uključujući tekućine i tumore.

Pneumotoraks može biti spontani ili traumatski. Nastaje kad zrak ulazi u pleuralni prostor prodorom kroz prsni koš (otvoreni pneumotoraks) ili zbog rupture pluća kroz visceralnu pleuru (zatvoreni pneumotoraks), pri čemu nastaje kolaps pluća. Pneumotoraks je, uz nespecifične znakove dispneje, uvijek praćen prenapuhanošću prsnoga koša, oslabjelim šumom disanja i hipersonornim plućnim zvukom na strani pneumotoraksa. U tenzijskom se pneumotoraksu vide distenzija jugularnih vena i devijacija traheje na stranu suprotnu od pneumotoraksa. Smanjen je venski povrat krvi u srce pa tako i minutni volumen. Tenzijski je pneumotoraks klinička dijagnoza i stanje koje neposredno ugrožava život i potrebno je odmah učiniti torakocentezu ne čekajući rendgenogram pluća.

Pleuralni izljevi najčešći su procesi koji zauzimaju prostor u prsnom košu. Mogu biti posljedica infekcije, upale, ishemije, traume, zloćudnih bolesti, zatajenja vitalnih organa, preosjetljivosti na lijekove, opstrukcije u venskom i limfatičnom sustavu. Fizikalnim se pregledom nađu oslabljen šum disanja i pleuralno trenje.

Tumorozne tvorbe uključuju kongenitalnu ili traumatsku dijafragmalnu herniju, anomalije jednjaka, benigne ili maligne tumore i vaskularne malformacije.

Bolesti/promjene kardiovaskularnog sustava

Zatajenje disanja nastaje zbog smanjena minutnog volumena, smanjene saturacije kisikom ili kardijalne dekompenzacije. Znakovi koji upućuju na kardijalni uzrok dispneje jesu cijanoza koja se ne povlači na terapiju kisikom, tahikardija znatnija od očekivane s obzirom na otežano disanje, povećan jugularni venski tlak, galopni ritam ili šum na srcu, povećana jetra i odsutni femoralni pulsevi. Sve može biti posljedica prirođenih ili stečenih srčanih bolesti.

Ostale bolesti

Bolesti SŽS-a očituju se hipoventilacijom ili hiperventilacijom, gubitkom protektivnih refleksa u dišnim putovima ili opstrukcijom zbog gubitka faringealnog tonusa. Ovakva stanja uključuju malformacije, nezrelost središnjega živčanog sustava, infekcije, degenerativne bolesti, tumore, ozljede, moždani udar i otrovanja.

Tablica 3. Broj respiracija u minuti s obzirom na dob
Table 3. Number od respirations per minute according to age

Dob (u godinama) / Age (in years)	Broj respiracija u minuti / Number of respirations per minute
< 1 god. (years)	20 – 40
1 – 2 god. (years)	20 – 35
2 – 5 god. (years)	20 – 30
5 – 12 god. (years)	15 – 25
> 12 god. (years)	12 – 24

Preuzeto iz: Introduction. Advanced Paediatric Life Support. A Practical Approach to Emergencies. Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2016, str. 7.

Periferne neuromišićne bolesti uzrokuju slabost mišića ili paralizu, što se vidi kao hipotonija, hiporefleksija, slab plač, promuklost, kašalj, plitko i nepravilno disanje.

Promjene u gastrointestinalnom sustavu kao perforacija šupljih organa, opstrukcije u trbuhu, kontuzije i hematomi, upale i ascites, kao i tumori, mogu ograničiti pokretljivost ošita. Gastroezofagealni refluks i povraćanje mogu rezultirati aspiracijom.

Metabolički i endokrini poremećaji imaju kao posljedicu kompenzacijske promjene u respiracijskom statusu. Metabolička se acidoza očituje dubokim ubrzanim disanjem, a hiperamonijemija izravno potiče respiracijski centar, što se očituje tahipnejom, čiji je ishod primarna respiracijska alkaloza.

Hematološki poremećaji, niska koncentracija hemoglobina ili hemoglobin sa smanjenom transportnom aktivnošću te policitemija koja usporava struju krvi uzrok su nedostatne opskrbe tkiva kisikom.

Dijagnoza

Anamnestički podatci

U tijeku bolesti potrebna je kratka povijest bolesti pri hitnom zbrinjavanju djeteta. Nakon što se stabilizira djetetovo stanje, uzimaju se detaljni podatci, koji uključuju opis respiracijskih i drugih tegoba, početak i trajanje simptoma, moguće izazivajuće čimbenike, uključujući kontakte s bolesnima, izloženost okolišnim čimbenicima, nedavna putovanja, prijašnje postojanje sličnih simptoma, moguće druge bolesti koje bi mogle uzrokovati zatajenje disanja, alergije, cijepljenja i uporabu lijekova, moguću izloženost sedativima (benzodiazepinima, tricikličkim antidepresivima, narkoticima) ili nedavnu operaciju u općoj anesteziji kao uzrok hipoventilacije.[7,10] Navodimo i nekoliko primjera; bitna je duljina trajanja simptoma, npr. infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) pogoršavaju se tijekom prvih 3 – 5 dana. Prisutnost boli upozorava na pleuritis ili aspiraciju stranog tijela. Tipičan uzrok opstruktivnoga respiratornog zatajenja u dojenčadi i djece jest epiglotitis izazvan infekcijom *Haemophilus influenzae* tipa B, iako se broj oboljelih smanjio vjerojatno zahvaljujući obveznom cijepljenju. Ima li dijete vrućicu ili znakove sepse? Dijete sa simptomima neuromuskularne bolesti ili paralize, npr. bulbarna disfunkcija ukazuje na miasteniju gravis, dok distalna slabost s napredovanjem prema gore može ukazivati na Guillain-Barreov sindrom. Apneja povezana s traumatskom ozljedom ukazuje na ozljedu vratne kralježnične moždine. Ima li dijete u anamnezi epileptičke napade ili je preboljelo moždani udar? Ima li glavobolje? Uz kroničnu hiperkapniju glavobolje se javljaju noću ili nakon buđenja.[6,8]

Klinički pregled

Djeca često nalaze najpovoljniji položaj za disanje, što za kliničara može biti koristan dijagnostički trag. Djeca s respiratornim distresom obično sjede nagnuta naprijed, što poboljšava snagu pomoćne respiracijske muskulature i omogućava lakše kretanje dijafragme. Fizikalnim pregledom procjenjujemo stupanj zatajenja disanja, a možemo otkriti i mjesto i uzrok zbog kojega je nastalo. Usto, potreban je trajni nadzor kardiorespiracijske funkcije jer se stanje disanja može promijeniti u trenutku. Prate se djetetovo opće stanje, stanje svijesti, broj respiracija i ritam disanja, napor pri disanju, stanje oksigenacije i ventilacije. Sve to daje neposrednu informaciju o ozbiljnosti poremećaja disanja i o mogućem uzroku. Uzbuđenje, nemir, strah i agresivnost mogući su rani znakovi hipoksije, dok je sužena stanje svijesti od somnolencije do kome posljedica teške hipoksije ili hiperkarbije.[1,7,9]

Palpacijom prsnog koša i vrata mogu se otkriti krepitacije koje upućuju na supkutani emfizem koji je nastao kao posljedica pneumotoraksa ili pneumomedijastinuma.

Perkusijom možemo naći hipersonoran plućni zvuk zbog zarobljenoga zraka u plućima, muklinu zbog konsolidacije u plućima, zbog tumora ili pak zbog prisutnosti plueuralne tekućine. Zarobljeni zrak dodatno izaziva niži položaj ošita. Pokreti ošita mogu se mjeriti razlikom u veličini mukline u vrijeme maksimalnog inspirija i maksimalnog ekspirija.

Auskultacijom se koristimo uglavnom za lokalizaciju respiracijskih tegoba.

1. Disanje – frekvencija i amplituda

Frekvenciju disanja po dobi vidi u tablici 3.[13]

Tahipneja (ubrzano i plitko disanje) jedan je od početnih kompenzacijskih mehanizama u hipoksiji i hiperkapniji. Može se pojaviti i pri bolu, strahu, u naporu, ali i kod povišene temperature (porast tjelesne temperature od 1°C iznad normale povećava frekvenciju

disanja za tri udaha), ali tada, u pravilu, nije praćena drugim znakovima dispneje.[13] Iako nije specifična, tahipneja je jedan od najčešćih znakova zatajenja disanja i obično je povezana s bolešću donjih dišnih putova. Tahipneja može biti jedini znak bolesti donjih dišnih putova u djece mlađe od šest mjeseci.

Polipneja (ubrzano disanje) kompenzacijski je mehanizam u acidozi.

Bradipneja (usporeno disanje) može biti odraz oštećenja centra za disanje u mozgu, povećanoga intrakranijalnoga tlaka, dijabetičke kome ili zamora respiracijske muskulature. Prijeteći je znak prestanka disanja.

Periodično disanje fiziološka je pojava u nedonošČadi i u neke novorođenčadi, a obilježeno je periodičnim smanjenjem i povećanjem amplitude disanja, uz povremene kraće (manje od 10 sekundi) prekide disanja. **Kussmaulovo disanje** obilježavaju povećana frekvencija, povećana amplituda disanja, kao i odsutnost stanke između izdisaja i idućeg udisaja. Vidi se u metaboličkoj acidozi, uglavnom u dijabetičkoj ketoacidozi. **Periodično Cheyne-Stokesovo disanje** (respiracije s najprije povećanom, a poslije sniženom amplitudom disanja, koje se izmjenjuju s periodima apneje) vidi se pri nezrelosti SŽS-a u inače zdrave novorođenčadi i u mlađe dojenčadi, uglavnom u vrijeme sna. Osim toga, pojavljuje se pri neadekvatnoj cerebralnoj perfuziji, u ozljedama mozga, pri povećanom intrakranijalnom tlaku i deprimiranju centra za disanje izazvanom narkoticima. **Biotovo ili ataksično disanje** (respiracije nejednake amplitude isprekidane apnejama) upućuje na infekciju, ozljedu mozga i potiskivanje disanja izazvano lijekovima. **Grčevito disanje** nalazimo kao terminalnu pojavu u teško bolesne djece. To su pojedinačni grčeviti, maksimalni udasi sa zadržavanjem daha, između kojih su duga razdoblja apneje, od nekoliko sekundi ili čak minutu-dvije.

Dispneju u dojenčadi i predškolske djece procjenjujemo nizom objektivnih znakova kao što su tahipneja, korištenje pomoćne muskulature (uvlačenje jugulума, supraklavikularnih jama, ksifoidnog područja te rebrenih lukova, klimanje glavicom, širenje nosnih krila), paradoksalno disanje ili fenomen ljuljačke (prsni se koš uvlači u inspiriju i trbuh se izboči, a u ekspiriju trbuh uvlači i prsni koš odiže) kao znak krajnje dispneje i prijeteći znak zamora respiracijske muskulature; stenjanje u ritmu disanja, kao rezultat kratkotrajnog zatvaranja glotisa prije početka ekspirija i zatim nagloga eksplozivnog otvaranja. Stenjanje otežava pojavu atelektaza u plućima zbog kratkotrajnog povišenja tlaka u dišnim putovima (prisutno u hijalinomembranskoj bolesti u novorođenčadi, a kod pleuropneumonije može biti znak pleuralnog bola).

2. Kardiovaskularni znakovi

Krvni tlak: Hipotenzija u djeteta je obično kasni i zabrinjavajući nalaz; upućuje na šok, znatno smanjen minutni volumen i prijeteći kardiorespiracijski zastoj. U praksi se često koristimo određivanjem rekapilarizacijskog vremena, i ako je dulje od dvije sekunde smatra se produljenim.

Puls: Bradikardija u hipoksičnoga djeteta kasni je i često zloslutni prijeteći znak mogućega srčanog zastoja.

Tahikardija i hipertenzija mogu se pojaviti sekundarno zbog povišene razine kateholamina u cirkulaciji.

Galopni ritam ukazuje na disfunkciju miokarda koja dovodi do zatajenja disanja.

Cijanoza: Centralna cijanoza vidi se u opstrukciji dišnih putova s poremećenom oksigenacijom, u alveolarnome difuzijskom oštećenju, srčanim grješkama s desno-lijevim pretokom (*shunt*), zatajenju lijevoga srca s plućnim edmom ili u methemoglobinemiji.

Periferna cijanoza uzrokovana je lokalnim promjenama krvnih žila na periferiji s neadekvatnom perfuzijom i vaskularnim zastojem i obično nije povezana sa smanjenjem sistemne saturacije kisikom.

Dijagnostički testovi

Klinička evaluacija često je sve što je potrebno za dijagnozu etiologije respiratornog distresa. Dijagnostičkim testovima treba se koristiti selektivno na temelju kliničkih nalaza i vjerojatnosti da će rezultati ispitivanja promijeniti liječenje.[6]

1. Procjena uz krevet: Djeci s respiratornim tegobama što je prije moguće treba procijeniti saturaciju hemoglobina kisikom pulsnom oksimetrijom. Mjerenje koncentracija ugljikova dioksida na samom kraju izdaha – *end tidal CO2* (EtCO2) ili transkutano mjerenje ugljikova dioksida, ako su dostupni, mogu se primjenjivati za procjenu ventilacije.

2. Laboratorijski testovi: Opseg laboratorijskih ispitivanja ovisi o težini respiratornog distresa i osnovnoj dijagnozi.

2.1. Djeca s umjerenim respiratornim distresom i jasnom kliničkom dijagnozom koja dobro reagiraju na primijenjenu terapiju (npr. djeca u akutnom pogoršanju astme koja dobro reagiraju na bronhodilatatore i kortikosteroide) obično ne zahtijevaju posebne pretrage.

2.2. Djeca s teškim respiratornim distresom zahtijevaju mjerenje plinova venske ili arterijske krvi kako bi se procijenila ventilacija i točnije odredila oksigenacija.[14] (tablica 4) Neprekidni neinvazivni nadzor oksigenacije i ventilacije mjerenjem koncentracije CO2 na kraju izdaha može pomoći u procjeni potrebe za dodatnim mjerama, kao što je endotrahealna intubacija. Međutim, mogu biti potrebne i druge pretrage ovisno o kliničkim nalazima (npr. kompletna krvna slika pri sumnji na infekciju ili anemiju, pri čemu će policitemija upućivati na kroničnu hiopksemiju; nalaz glukoze u krvi, elektrolita i plinova u krvi u pacijenta sa sumnjom na dijabetičku ketoacidozu; kulture krvi, urina i

Tablica 4. Interpretacija rezultata acido-bazne ravnoteže (ABS)
Table 4. Interpretation of acid base balance (ABG) results

Stanje / Condition	pH	pCO2	BE
Akutna respiratorna acidoza ili akutna hipoventilacija / Acute respiratory acidosis or acute hypoventilation	↓	↑	↔
Akutna respiratorna alkaloza ili akutna hiperventilacija / Acute respiratory alcalosis or acute hyperventilation	↑	↓	↔
Akutna ili kronična respiratorna acidoza / Acute or chronic respiratory acidosis	↓	–/↑	↑
Akutna metabolička acidoza s respiratornom kompenzacijom / Acute metabolic acidosis with respiratory compensation	↓	↓	↓
Kronična respiratorna acidoza s metaboličkom kompenzacijom / Chronic respirataory acidosis with metabolic compensation	normalan/blago↓ / normal/slightly↓	↑	↑

↓ = pad; ↑ = porast; ↔ = bez promjene; BE = višak baze (*base excess*)
Preuzeto iz: Phuong V, Kharasch VS. Respiratory failure. Pediatrics in Review. 2014;35(11):476–86.

cerebrospinalne tekućine u djeteta s vrućicom i promijenjenim mentalnim statusom pri sumnji na infekciju). Toksikološke pretrage potrebne su kod sumnje na izloženost opijatima.

3. Slikovne pretrage: Ovisno o uzroku respiracijskog distresa, slikovne pretrage mogu biti od koristi.

3.1. Radiogram mekih tkiva vrata. Lateralna snimka može identificirati veliki retrofaringealni apsces, traheitis koji uzrokuje stvaranje pseudomembrana, epiglotitis, strano tijelo (metalno, kost).

3.2. Anteroposteriorna snimka (AP) i lateralna snimka prsnog koša mogu lokalizirati i identificirati plućne i srčane uzroke distresa, plućnu konsolidaciju, atelektazu, pleuralni i/ili perikardijalni izljev, obostranu hiperinflaciju, kardiomegaliju.

4. Ehokardiogram može biti indiciran u bolesnika s kompromitiranom srčanom funkcijom za dijagnozu strukturnih i/ili funkcionalnih srčanih poremećaja te dijagnozu perikardijalnog izljeva i srčane tamponade.

5. Ultrazvuk prsišta i trbuha može biti koristan u dijagnostici plućnih, srčanih i trbušnih uzroka respiratornih problema. Ultrazvuk pluća može dijagnosticirati pneumotoraks, pleuralni izljev, hemotoraks, upale pluća i plućni edem i može olakšati pravodobnu izvedbu torakostome kod tenzijskog pneumotorasa i/ili postavljanje katetera kod pleuralnog izljeva i hemotoraksa. Ultrazvuk trbuha može identificirati slobodnu tekućinu, razne tvorbe, upalu slijepoga crijeva, intususcepciju, bubrežni kamenac i druge upalne procese koji mogu kompromitirati disanje zbog distenzije trbuha i/ili bola koji ograničavaju respiratorni napor.

6. Kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetna rezonancija (MRI) vrata, prsa ili trbuha mogu biti korisni za dijagnosticiranje intratorakalnih i ekstratorakalnih strukturnih poremećaja, patoloških tvorbi i krvožilnih procesa. Bolesnici s tvorbama u medijastinumu izloženi su riziku od nagloga kardiorespiratornog zastoja kada se postave u leđni položaj. U većine bolesnika snimanje se izvodi uz prethodno osiguran dišni put i prisutnost anesteziologa ili pedijatrijskog intenzivista. CT-om se treba koristiti razumno kako bi se smanjilo izlaganje zračenju.

(Doze zračenja: klasični rendgenogram srca i pluća u djece u prosjeku s obzirom na sve dobne skupine – doza od 0,1 mSv je doza zračenja koju bi osoba primila kroz 10 dana u svojoj prirodnoj okolini; CT pluća – doza od 6,1 mSv ili dvije godine izloženosti zračenju u prirodnom okruženju.)[15]

7. Bronhoalveolarna lavaža i biopsija pluća

Bronhoalveolarna lavaža (BAL) izvodi se u cilju identifikacije mogućih patogena, virusa, bakterija, acidorezistentnih bakterija, ali i makrofaga s depozitima lipida kod sumnje na ponavljajuće aspiracije te kod plućne hemoragije. U teško bolesne djece izvodi se radi optimiziranja antimikrobne terapije ili kod djece čije se stanje pogoršava i pored primijenjene terapije. Također je od pomoći u dijagnozi niza neinfektivnih stanja, na temelju staničnog profila i drugih sastojaka. S dostupnošću protočne citometrije, analize limfocita i drugih podskupina stanica omogućava bolje razumijevanje imunopatogeneze raznih respiratornih bolesti.[16]

Biopsija pluća provodi se kada BAL nije pomogao u izolaciji patogena, posebno u imunokompromitiranih pacijenata, a to se odnosi na *Aspergillus* sojeve ili pneumocistis. Biopsija pluća može pomoći u dijagnostici sarkoidoze i drugih granulomatoznih bolesti. Međutim, valja naglasiti da je potrebno odvagnuti korist za pacijenta u odnosu na moguće komplikacije ovoga invazivnog zahvata.[17]

Liječenje

Zatajenje disanja u djece uglavnom je reverzibilno. No u djece prestanak disanja najčešće prethodi pre-

stanku rada srca.[7] Zato je neobično važno prepoznati znakove početnog zatajenja disanja i brzinu njegova pogoršanja praćenjem kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, uz istodobnu primjenu postupaka liječenja.[18,19]

U slučaju kardiorespiracijskog zastoja mora se započeti kardiopulmonalna reanimacija. Dijete koje je pri svijesti, a inače je bilo zdravo, treba ostaviti s roditeljima u položaju koji je samo zauzelo i pokušati ga dodatno ne uznemiravati, jer strah povećava minutnu ventilaciju i tako utječe na dodatnu potrošnju kisika.

Kod djeteta koje nije pri svijesti prvo je i najvažnije uspostaviti prohodnost dišnog puta otvaranjem dišnog puta podizanjem brade ili donje čeljusti. Nakon otvaranja dišnog puta nježnom aspiracijom počisti se usna šupljina od sekreta, povraćenog sadržaja, krvi i vidljivih stranih tvari.

Terapija kisikom

Postotak udahnutog kisika ovisi o protoku (0 – 15 L/min) i vrsti aplikatora.[20] Najčešći aplikatori u upotrebi jesu:

- nazalna kanila, učinkovita je primjena s 1 – 4 L/min (suši sluznicu nosa) dok se 2 L/min bolje podnosi, osigurava koncentraciju 24 – 30% i rabi se u bolesnika s minimalnom potrebom za kisikom, obična maska za usta i nos, omogućuje protok od 5 – 10 L/min s koncentracijom kisika 30 – 40%, prednost joj je što se lako postavlja, ali i nedostatak što se teže podnosi
- Venturijeva maska, pokriva usta i nos, s nekoliko manjih otvora za izlazak izdahnutog i suvišnog zraka; omogućuje protok kisika od 2, 4, 8 ili 15 L/min i osigurava koncentraciju kisika od 24%, 28%, 35%, 40% i 60%
- maska s nemogućnosti ponovnog udaha izdahnutog zraka (*non-rebreather mask*), omogućuje protok od 15 L/min i osigurava koncentraciju kisika 85 – 90%, koristi se kod akutno teško bolesnih
- šator za davanje kisika, s protocima od 0 – 15 L/min.

Ekstratorakalna podrška dišnim putovima

Kod djelomične opstrukcije gornjih dišnih putova zbog otoka mekih tkiva postavi se nazofaringealna cjevčica (*airway*). Njeno postavaljanje kontraindiciraano je kod sumnje na frakturu lubanje. U bolesnika bez svijesti postavi se orofaringealna cjevčica (*airway*) kako bi se osigurao prolaz zraka.[10] U djece u koje se ne može održavati prohodnost dišnih putova, ili se ne mogu uspostaviti dodatna ventilacija i oksigenacija, bit će potrebna endotrahealna intubacija.

Za ekstratorakalnu opstrukciju dišnih putova, kao kod krupa, mogu biti od pomoći sljedeće mjere: racemični epinefrin 2,25% (vazokonstriktor u obliku aerosola) ili ekvivalentna doza L-epinefrina; sistemski kortikosteroidi za smanjenje edema dišnih putova; *Heliox* (mješavina plinova helija i kisika) za smanjenje disajnog rada; inhalacije ovlaženog zraka za razrjeđivanje sekreta; nebulizirana hipertonična (3%) NaCl.

Heliox ima koncentraciju helija od 60 – 80% i stoga ima nižu gustoću od zraka; poboljšava disanje smanjujući turbulentno strujanje zraka kroz sužene dišne putove. Ograničavajući čimbenik u korištenju *Helioxa* jest to što obično sadrži kisik u istoj koncentraciji kao i sobni zrak, pa nije pogodan za pacijente kojima trebaju veće koncentracije kisika.[6]

Metode neinvazivne potpore disanju

Oblici neinvazivne potpore disanju su nosna kanila visokog protoka (HFNC, engl. *high flow nasal cannula*), kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (CPAP, engl. *continuous positive airway pressure*) i dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom (BiPAP, engl. *bilevel positive pressure*).

1. HFNC se pokazala kao sigurna, podnošljiva, dostupna/prijenosna i lako upravljiva neinvazivna ventilacijska podrška u djece s respiratornim zatajenjem, kao i održiva alternativa nazalnom kontinuiranom pozitivnom tlaku u dišnim putovima (nCPAP).[21] HFNC pomaže pri akutnom zatajenju disanja jer osigurava visoku koncentraciju kisika u udahnutom volumenu FiO2 (engl. *fraction of inspired oxygen*) u liječenju hipoksije i osigurava pozitivan tlak u alveolama i malim dišnim putovima, čime se smanjuje rad disanja. Indikacije za primjenu HFNC-a u djece su akutni bronhiolitis, astma, prirođene srčane bolesti, opstrukcijska apneja, pneumonija.[20] Temperatura, protok plina i udio udahnutog kisika (FiO2) tri su neovisna parametra koja se moraju prilagoditi na temelju karakteristika djeteta kao pacijenta. Zrak koji se u visokom protoku primjenjuje preko nosne kanile ugrijan je na 34°C (u rasponu od 34 – 37°C) i ovlažen, čime se smanjuju komplikacije (ozljeda nosa, pneumotoraks) i osjećaj nelagode u bolesnika. Protok plina je do 60 L/min (temeljen na tjelesnoj težini: 1 – 2 L/kg/min) uz postavke Fi02 (koncentracija kisika u udahnutom volumenu) koja osigurava postizanje saturacije od 95 – 97%.[22]

2. CPAP (engl. *continuous positive airway pressure*) osigurava kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima tijekom cijelog ciklusa disanja i njegovom se primjenom mali dišni putovi održavaju otvorenima, što povećava funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), pridonosi povećanju popustljivosti, olakšava udisaj i time poboljšava oksigenaciju.[23]

3. BiPAP (engl. *bilevel positive pressure ventilation*) jest sinkronizirani oblik ventilacije koji osigurava dva tlaka: inspiratorni tlak koji pomaže pri ventilaciji i kontinuirani pozitivni tlak na kraju ekspirija. CPAP i BiPAp se primjenjuju preko maske koja prekriva nos i

usta i ne sprječavaju mogućnost aspiracije sekreta ili povraćenog sadržaja.[23] Nedostatci neinvazivne ventilacije uključuju odgađanje početka mehaničke ventilacije putem endotrahealnog tubusa, moguću distenziju želuca, s posljedičnom aspiracijom.[24] Dugotrajno nošenje maski za lice može dovesti do začepljenosti nosa, crvenila lica, iritacije oka ili ulceracije na korijenu nosa. Ako povremeno oslobađanje od maske za lice ili nosnih nastavaka nije moguće na nekoliko dana, potrebno je pribjeći trahealnoj intubaciji.

Endotrahealna intubacija i konvencionalna mehanička ventilacija

Endotrahealna intubacija povremeno je potrebna za održavanje prohodnosti dišnih putova u određenim slučajevima (npr. epiglotitis, opekline dišnih putova, opstrukcija dišnih putova, nemogućnost uklanjanja sekreta, rizik od aspiracije i apneja). Endotrahealni tubusi s *cuffom*/manžetama obično se preferiraju u odnosu na endotrahealne tubuse bez manžeta u pedijatrijskoj populaciji, nakon dojenačke dobi.[25] Odabir odgovarajuće veličine endotrahealnog tubusa:

- otprilike veličina petog prsta pacijenta (smjernica uz krevet ili na terenu)
- kod djece starije od jedne godine može se koristiti sljedeća formula: veličina tubusa (u milimetrima) = (dob u godinama/4+4).[13]

Važno je postaviti endotrahealni tubus odgovarajućeg promjera kako bi se optimizirala ventilacijska podrška. Najpouzdanija metoda potvrde postavljanja endotrahealnog tubusa jest kolorimetrijska detekcija CO2 na kraju intubacije. Koristimo se i radiografskom potvrdom, s distalnim vrhom idealno postavljenim na sredini iznad karine.[6]

Priprema za endotrahealnu intubaciju uključuje (pomoć mnemotehnike MSOAPP):

M – monitori (otkucaji srca, krvni tlak, pulsna oksimetrija, kapnografija za detekciju CO2)
S – sukcija/aspiracija i kateteri
O – oksigenacija maskom s vrećicom-ventilom
A – aparatura (laringoskop, endotrahealni tubusi primjereni dobi bolesnika i pola veličine, manji i veći, stileti, oralni dišni putovi)
P – *pharmacy*/lijekovi (lijekovi za amneziju i paralizu)
P – *personnel*/osoblje (respiratorni terapeut, medicinska sestra)

Konvencionalna mehanička ventilacija

Konvencionalna mehanička ventilacija predstavlja temelj liječenja akutne hiperkapnije i teške hipoksemije. Ona povećava minutnu ventilaciju i smanjuje mrtvi prostor. Konvencionalna mehanička ventilacija mobilizira pluća, povećava srednji tlak u dišnim putovima i funkcionalni rezidualni kapacitet te smanjuje pojavu atelektaze između udaha.[6]

Među ostalim modalitetima ventilacije kod djece izdvajamo **visokofrekventnu oscilatornu ventilaciju *(high frequency ventilatory oscillation*, HFOV).**

Ovaj modalitet ventilacije koristan je kod stanja u kojima postoji veliki rizik od volumske traume, npr. u novorođenčadi i kada su ostali modaliteti ventilacije neuspješni, npr. u slučaju refraktorne hipoksemije. Nedostatak ovog modela jest potreba za dubokom sedacijom i relaksacijom.[26]

Dodatna terapija za tešku hipoksiju

Potrbušni položaj

Potrbušni položaj smanjuje popustljivost torakoabdominalnog područja i može uzrokovati preraspodjelu protoka krvi, poboljšavajući odnos ventilacije i perfuzije. Međutim, nema dokaza da ovaj položaj utječe na duljinu liječenja na mehaničkoj ventilaciji, na duljinu oporavka i smrtnost kod djece s akutnom ozljedom pluća.[27]

Primjena dušikovog oksida

Dušikov oksid (NO) je endogeni slobodni radikal koji posreduje u opuštanju glatkih mišića cijelog tijela. Kada se isporučuje putem inhalacije, potencijalna korist NO-a je poboljšanje usklađivanja ventilacije i perfuzije povećanjem plućnog protoka krvi u dobro ventiliranim dijelovima pluća. Ova terapija je relativno sigurna jer ga hemoglobin brzo inaktivira i jer ne uzrokuje sustavnu vazodilataciju koja dovodi do hipotenzije.

Inhalirani NO se proučava za upotrebu kod tipa I respiratornog zatajenja; 1999. Američka agencija za hranu i lijekove, *Food and Drug Administration* (FDA) odobrila je njegovu upotrebu u novorođenčadi s hipoksičnim respiratornim zatajenjem i dokazima plućne hipertenzije.[28]

Primjena egzogenog surfaktanta

Surfaktant je endogeni kompleks lipida i proteina koji oblaže stijenke alveola i potiče stabilnost alveola smanjenjem površinske napetosti. Relativni nedostatak surfaktanta i njegova inaktivacija mogu biti posljedica mnogih plućnih bolesti.

Neonatalni respiratorni distres sindrom (RDS) najčešća je indikacija za primjenu surfaktanta. Još uvijek se istražuje njegova uloga u teškim ozljedama pluća u drugim dobnim skupinama i kod odraslih. Jedna od prepreka primjeni surfaktanta jest potreba za endotrahealnom intubacijom, međutim prema rezultatima jedne nedavne studije surfaktant se može uspješno primijeniti postavljanjem laringealne maske, umjesto endotrahealne cijevi.[29]

Zaključak

Zatajenje disanja definira se nesposobnošću fizioloških kompenzacijskih mehanizama da osiguraju dostatnu oksigenaciju i uklanjanje ugljikova dioksida, što ima kao ishod nastanak arterijske hipoksemije s hiperkapnijom ili bez nje. Uzroci zatajenja disanja mogu biti unutar dišnog sustava, ili unutar organskih sustava koji nadziru disanje ili utječu na njega; tri najčešća uzroka su opstrukcija dišnih putova, bolest plućnog parenhima i neuromuskularna disfunkcija. Prestanak disanja u djece najčešće prethodi prestanku rada srca, stoga je neobično važno prepoznati znakove početnog zatajenja disanja i brzinu njegova pogoršanja praćenjem kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, uz istodobnu primjenu postupaka liječenja. Liječenje zatajenja disanja ima za cilj brzu uspostavu adekvatne oksigenacije i ventilacije. U liječenju se sve više koriste neinvazivni oblici ventilacije, međutim u teškim slučajevima može biti potrebna intubacija i mehanička ventilacija. Kako zatajenje disanja nije bolest, nego poremećaj plućne funkcije, izlječenje se postiže liječenjem osnovne bolesti koja je dovela do poremećaja disanja.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU

ABS: acidobazni status

ARDS/RDS: akutni respiratorni distres sindrom/respiratorni distress sindrom

ARI/KRI: akutna respiracijska insuficijencija/kronična respiracijska insuficijencija

BAL: bronhoalveolarna lavaža

BiPAP (engl. *bilevel positive pressure*): dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom

C3, C4, C6, C7 – cervikalni kralješci 3., 4., 6.,7.

CT: kompjuterizirana tomografija

CPAP/nCPAP (engl. *continuous positive airway pressure*): kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima/nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima

FDA (engl. *Food and Drug Administration*): Agencija za hranu i lijekove

HFNC (engl. *high flow nasal cannula*): terapija visokim protokom putem nosne kanile

HFOV (engl. *high frequency ventilatory oscillation*): visokofrekventna oscilatorna ventilacija

MRI: magnetna rezonancija

mSv: milisivert – mjerna jedinica ionizirajućeg zračenja

NO: dušikov oksid

pC02: parcijalni tlak ugljičnog dioksida

p02: parcijalni tlak kisika

SARS (od engl. *severe acute respiratory syndrome*): teški akutni respiratorni sindrom

SŽS: središnji živčani sustav

V/Q *mismatch* (engl.): ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer

LITERATURA

1. *Mace SE.* The Pediatric Patient with Acute Respiratory Failure: Clinical Diagnosis and Pathophysiology. Paediatric Emergency Medicine Reports 2001. https://www.reliasmedia.com/articles/68532-the-pediatric-patient-with-acute-respiratory-failure-clinical-diagnosis-and-pathophysiology
2. *Panickar JR, Dodd SR, Smyth RL, Couriel JM.* Trends in deaths from respiratory illness in children in England and Wales from 1968 to 2000. Paediatric Lung disease. Thorax. 2005; 60:1035–8. doi: 10.1136/thx.2005.044750.
3. *Jason E, Goldstick JE, Cunningham RM, Carter PM.* Current Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. N Engl J Med. 2022;386:1955–6. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc220176.
4. *Koutsoukou A, Roussos C.* Respiratory failure. Eur Respir J. 2003;22Suppl 47:3–4.
5. *Tudorić N, Samaržija M.* Bolesti dišnog sustava. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Ljevak; 2008, str. 643–718.
6. *Springer C, Priestley MA.* Pediatric Respiratory Failure. Drugs & Diseases, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. https://emedicine.medscape.com/article/908172 6
7. *Hammer J.* Acute respiratory failure in children. Paediatr Respir Rev. 2013;14(2):64–9.
8. *Faroux B.* Chronic respiratory faillure in children. Evaluation and management. Rev Mal Respir. 2001;18:644–9.
9. *Radonić M, Mihatov Štefanović I.* Teškoće disanja. U: Meštrović J i sur. Hitna stanja u pedijatriji. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str. 272–88.
10. *Mardešić D, Tješić Drinković D.* Bolesti dišnih organa. U: Pedijatrija. 8. dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 1092–1179.
11. *Bergeson PS, Shaw JC.* Are Infants Really Obligatory Nasal Breathers? Clin Pediatr. 2001;40:567–9. https://doi.org/10.1177/000992280104001006
12. *Bakran I, Žuškin E.* Poremećaj disanja. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str. 903–28.
13. *Introduction.* U: Advanced Paediatric Life Support. A Practical Approach to Emergencies. Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2016, str. 7.
14. *Phuong V, Kharasch VS.* Respiratory failure. Pediatrics in Review. 2014;35(11):476–86.
15. Radiation Dose from X Ray and CT exams. https://www.radiologyinfo.org.
16. *De Blic J, Midulla F, Barbato A.* Bronchoalveolar lavage in children. Guideline 2000. https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=37498
17. *Naiditch JA, Barsness KA, Rothstein DH.* The utility of surgical lung biopsy in immunocompromised children. J Pediatr. 2013 Jan;162(1):133–6.
18. *The child with breathing difficulties.* U: Advanced Paediatric Life Support. A Practical Approach to Emergencies. Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2016, str. 49–66.
19. *Weiner DL.* Acute respiratory distress in children: Emergency evaluation and initial stabilization. uptodate.com [Internet]. Last updated Jun 30, 2022.
20. *Oxygen Delivary Devices.* https://oxfordmedicaleducation.com/prescribing/oxygen-delivery/

21. *Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H.* Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. Pediatr Rep. 2012;4(2):57–63. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395974/
22. *Venanzi A, Di Filippo P, Santagata C, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M.* Heated humidified high-flow nasal cannula in children: state of the art. Biomedicines. 2022;10(10): 2353. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102353
23. *Wang Z, † He Y, † Zhang X, Luo Z.* Non-Invasive Ventilation Strategies in Children With Acute Lower Respiratory Infection: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. Front Pediatr. 2021;9:749975. https://doi10.3389/fped.2021.749975
24. *Harwayne-Gidansky I, Emeriaud Guillaume MA, Nishisaki A.* Noninvasive Ventilation for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Is It Worth the Risk? Critical Care Medicine. 2021;49(5):873–5.
25. *Sathyamoorthy M, Lerman J, Okhomina VI, Penman AD.* Use of cuffed tracheal tubes in neonates, infants and children: a practice survey of members of the Society of Pediatric Anesthesia. J Clin Anesth. 2016;33:266–72.
26. High Frequency Oscillatory Ventilation: a guide to the use of HFOVin the neonates. NHSGGC. https://clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/high-frequency-oscillatory-ventilation-hfov-a-guide-to-the-use-of-hfov-in-the-neonate/ Guidelines. Last reviewed 10 October 2020.
27. *Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE i sur.* Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(2):229–37.
28. *Hunt JL, Bronicki RA, Anas N.* Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Front Pediatr. 2016;4. https://doi.org/103389/fped.2016.00074
29. *Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J.* Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. Am J Perinatol. 2013 Mar;30(3):201–6.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1: –58
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-8

Pregled | Review

Novosti u liječenju astme u djece

Innovations in the treatment of asthma in children

Mirjana Turkalj[1,2,3]✉, Željka Vlašić Lončarić[1]

[1] Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Hrvatskoga katoličkog Sveučilišta u Zagrebu
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Ključne riječi
ASTMA, DJECA; PERSONALIZIRANO LIJEČENJE; GINA SMJERNICE

SAŽETAK. Astma u dječjoj dobi jest heterogena kronična upalna bolest donjih dišnih puteva koja se očituje od rane životne dobi različitim fenotipovima i endotipovima, koji se mogu mijenjati tijekom djetinjstva. Promijenjena je paradigma liječenja astme u djece od koncepta „jedna veličina za sve" prema konceptu personalizirane medicine. Liječenje astme je prema novim GINA (engl. *global initiative for asthma*) smjernicama personalizirano i prilagođeno svakom bolesniku u kontinuiranom ciklusu procjene bolesti, liječenja i redovitih kontrola. U kontroli i liječenju astme u djece personalizirani koncept temelji se na saznanjima o molekularnoj heterogenosti astme u dječjoj dobi, dostupnosti novih bioloških lijekova kao i inovativnih metoda praćenja adherencije na liječenje. Međutim, još uvijek značajan postotak djece s astmom ima nekontroliranu ili djelomično kontroliranu astmu, a personalizirani koncept se još uvijek rijetko primjenjuje u redovnoj kliničkoj praksi. Posebno se rijetko određuju biomarkeri i prepoznaju određeni fenotipovi/endotipovi, što se u praksi uglavnom provodi u rijetkim centrima, primarno za postavljanje indikacije za primjenu biološke terapije.

Key words
ASTHMA, CHILDREN; PERSONALIZED TRETAMENT; GINA GUIDELINES

SUMMARY. Asthma in childhood is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the lower respiratory tract that manifests itself from early life with different phenotypes and endotypes, which can change during childhood. The paradigm of asthma treatment in children is changing from the concept of "one size fits all" to the concept of personalized medicine. According to the new GINA guidelines, asthma treatment is personalized and adapted to each patient in a continuous cycle of disease assessment, treatment and regular check-ups. In the control and treatment of asthma in children, the personalized concept is based on knowledge about the molecular heterogeneity of childhood asthma, the availability of new biological drugs, as well as innovative methods of monitoring adherence to treatment. However, still a significant percentage of children with asthma have uncontrolled or partially controlled asthma, and the personalized concept is still rarely applied in regular clinical practice. In particular, biomarkers are rarely determined and certain phenotypes/endotypes are recognized, which in practice is mainly carried out in rare centers, primarily to establish an indication for the use of biological therapy.

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u djece. Prevalencija astme u populaciji djece u Europi procjenjuje se od 5% do preko 20%.[1] U djece do (≤)5 godina postavljanje dijagoze je otežano, posebno stoga što se često javljaju epizode ponavljajućeg zviždanja (piskanja) koje nisu uvijek u sklopu dijagnoze i pogoršanja astme. Dijagnoza astme je vjerojatnija ako se epizode zviždanja ili kašlja pojavljuju i nevezano za respiracijske infekcije, npr. uz vježbanje/smijanje/plakanje ili ako su djeca imala ili imaju drugu alergijsku bolest, npr. atopijski dermatitis, alergiju na hranu, alergijski rinitis ili pozitivne markere za atopiju. U adolescenata i djece iznad (≥)6 godina također je potrebno potvrditi dijagnozu astme prije uvođenja trajne terapije lijekovima za kontrolu bolesti, tzv. kontrolerima kada god je to moguće.[2–4]

Ciljevi liječenja astme u djece jesu postizanje dobre ili potpune kontrole simptoma, liječenje simptoma kada se pojave, minimiziranje rizika od egzacerbacija, kontrola plućne funkcije i prevencija progresivnog gubitka plućne funkcije te optimalna terapija bez nuspojava liječenja. Učinkovito liječenje astme zahtijeva partnerstvo između pacijenta (ili roditelja/skrbnika) i njegovog liječnika, dobru komunikaciju i zajedničko donošenje odluka. U kontroli astme bitno je ne samo procijeniti stupanj kontrole simptoma i mjerenje funkcije pluća, nego i procijeniti rizik svakog bolesnika za pojavu egzacerbacije, kontrolirati komorbiditete te tehniku inhaliranja.[5]

Loša kontrola simptoma povezana je s mnogo većim rizikom od egzacerbacija. Međutim, i bolesnici s blagom astmom ili dobro kontroliranom astmom mogu imati ozbiljne ili po život opasne egzacerbacije.[6] Prilagodba liječenja uključuje ne samo promjene u dozi ili vrsti lijekova za astmu, već također multidisciplinarno

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-5339-861X
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb,
e-pošta: mturkalj@bolnica-srebrnjak.hr

upravljanje čimbnicima rizika koji se mogu mijenjati i kontrolom komorbiditeta kao i nefarmakološke mjere kao što su prestanak i izbjegavanje pušenja i kontrola čimbenika okoliša. Sve pacijente potrebno je educirati o tehnici inhaliranja i samoliječenja astme, uključujući samokontrolu simptoma i/ili mjerenje PEFR-a (mjeračem vršnog protoka zraka) i pismeni akcijski plan za astmu.[7]

Prema novim GINA smjernicama kontrola astme provodi se u tzv. personaliziranim ciklusima procjena – liječenje – pregled. Naime, liječenje astme treba biti personalizirano i prilagođeno u kontinuiranom ciklusu procjene, liječenja i pregleda kako bi se postigla što bolja kontrola bolesti i spriječile egzacerbacije.[7]

Ciljevi liječenja astme u djece mlađe od pet godina jesu postizanje dobre kontrole simptoma i održavanje normalne razine aktivnosti, smanjenje rizika od egzacerbacija astme, prevencija poremećaja u razvoju pluća i nuspojava lijekova. Epizode hripanja ili piskutavog disanja u male djece treba liječiti inhaliranjem beta-2 agonista brzog djelovanja (engl. SABA), bez obzira je li postavljena dijagnoza astme. Potrebno je uvesti terapiju kontrolerima kroz tri mjeseca ako se bronhoopstrukcije ponavljaju ili ako je izvjesna dijagnoza astme, a alternativne dijagnoze su isključene. Ako je odgovor na terapiju izostao ili bio nepotpun, preporučuje se dodatna obrada glede alternativne dijagnoze. Odabir inhalatora za primjenu lijekova valja temeljiti na dobi i sposobnostima djeteta. Preferirani uređaj je raspršivač pod tlakom i komorica za disanje s maskom za lice za djecu mlađu od tri godine, a komorica s usnikom za djecu uzrasta od tri do pet godina.[7,8]

Liječenje upale dišnih putova

Prisutnost upale stijenke dišnih putova ključni je patofiziološki mehanizam u bolesnika s astmom. Aktivirane imunološke stanice i njihovi medijatori u dišnim putovima čine karakteristične upalne obrasce prema kojima se klasificiraju podtipovi ili endotipovi astme.[3,4] Uobičajena potklasifikacija temelji se na prisutnosti ili odsutnosti upale tipa 2 u krvi i/ili dišnim putovima. U djetinjstvu su upalni obrasci tipa 2 najčešći, a karakteriziraju ih medijatori tipa 2 koje proizvode Thelper2 limfociti (Th2) i/ili urođene limfoidne stanice tipa 2 (ILC2s). Uz tip 2 upale nerijetko se nađe infiltracija aktiviranim eozinofilima, ili tzv. eozinofilna upala.[9] Nasuprot tomu, upalu koja nije tipa 2 karakterizira nedostatak upalnih medijatora tipa 2 ili eozinofila u dišnim putovima, te nerijetko u takvim bolesnika prevladava neutrofilna ili paucigranulocitna upala dišnih putova.[10]

Astma se često liječi po principu „jedna veličina za sve". Međutim, prepoznavanje određenog endotipa ili upalnog obrasca, tj. heterogenost bolesti i fenotipizacija bolesnika osnova su tzv. personalizirane dijagnostike i liječenja.[11] Različiti fenotipovi astme mogu različito reagirati na terapiju. Razvijanjem personaliziranog pristupa bolesniku se može preporučiti optimalno liječenje kojim će se postići najbolji učinak uz najmanje nuspojava vezanih uz primjenjenu terapiju. Upravo je prepoznavanje specifičnoga upalnog obrasca i određivanje upalnih biomarkera osnova izbora odgovarajućega protuupalnog lijeka, odnosno biološkog lijeka indiciranog u liječenju bolesnika s teškom ili loše kontroliranom astmom. Primjera radi, biološki lijekovi kao što su mepolizumab i omalizumab imaju dokazano i specifično djelovanje u liječenju bolesnika s tipom 2 upale.[12,13] Međutim, u liječenju astme u djece nije jednostavno razlučiti podtip upale, budući da je prikupljanje uzoraka sputuma kod djece teško, a izvođenje venepunkcije se izbjegava kada god se može. Dodatni je problem što prepoznavnje upalnog fenotipa temeljem analize uzoraka sputuma daje manje pouzdane podatke jer su fenotipovi kod djece manje stabilni u usporedbi s odraslima.[14] Zadnjih godina biološka se terapija sve više primjenjuje u liječenju astme u djece u većini europskih zemalja.[15]

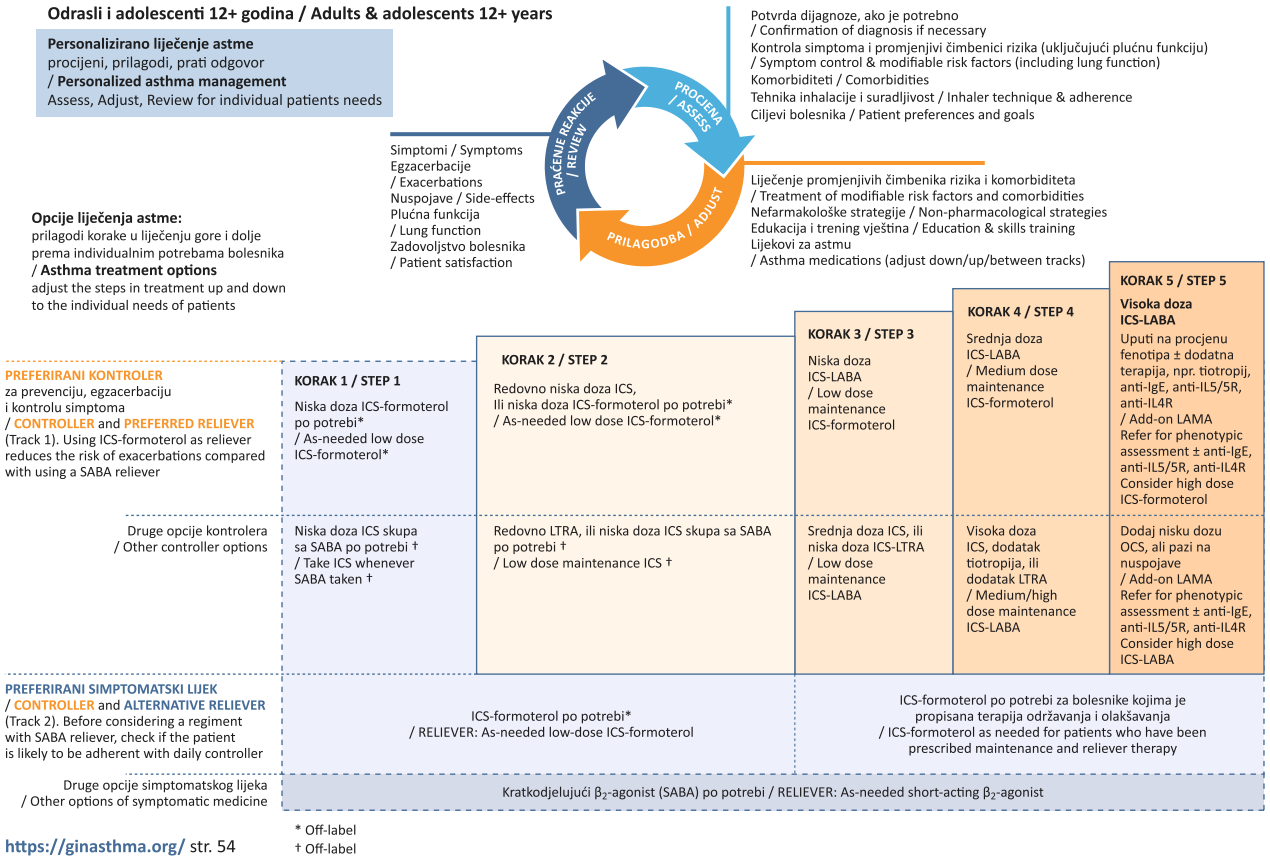
Nove smjernice u liječenju astme u djece

U novim GINA smjernicama preporučuje se kontrolirati i liječiti bolesnika s astmom po principu personaliziranih ciklusa koji uključuju redovite procjene – liječenje – preglede bolesnika. Naime, liječenje astme treba biti personalizirano i prilagođeno u kontinuiranom ciklusu procjene, liječenja i pregleda kako bi se simptomi sveli na najmanju moguću mjeru i spriječile egzacerbacije.[7]

U procjeni je potrebno procijeniti kontrolu simptoma, čimbenike rizika za egzacerbacije, nuspojave lijekova, funkciju pluća, komorbiditete, vještine samokontrole bolesti, sklonosti i zadovoljstvo bolesnika i/ili roditelja. Liječenje je sveobuhvatno, individualizirano, tj. ne po principu „jedna veličina za sve". Sveobuhvatnost podrazumijeva ne samo farmakoterapiju, već i prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika rizika, mjere kontrole okoliša, liječenje komorbiditeta, edukaciju, posebno glede tehnike inhaliranja, itd.

Prema GINA smjernicama (slika 1) preporučuje se u liječenju astme u odraslih i adolescenata izbjegavati primjenu samo kratkodjelujućih β2-agonista (engl. *short-acting beta 2 agonist*, SABA), kako zbog poznatih rizika od liječenja samo primjenom SABA-e, tako i zbog izbjegavanja prekomjerne upotrebe SABA-e te dokaza o dobrobiti inhalacijskih kortikosteroida (ICS).[16] Velika ispitivanja pokazuju da primjena kombinacije ICS-formoterola po potrebi smanjuje teške egzacerbacije za ≥60% kod blage astme u usporedbi s primjenom samo SABA-e po potrebi.[17]

Ključne promjene u novim GINA smjernicama[7] uključuju podjelu iznosa liječenja djece starije od 12



Slika 1. Kliničke smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA) preporučuje personalizirani i stupnjeviti pristup (stupanj 1–5) kontrole simptoma i smanjivanja rizika od egzacerbacija.[7]

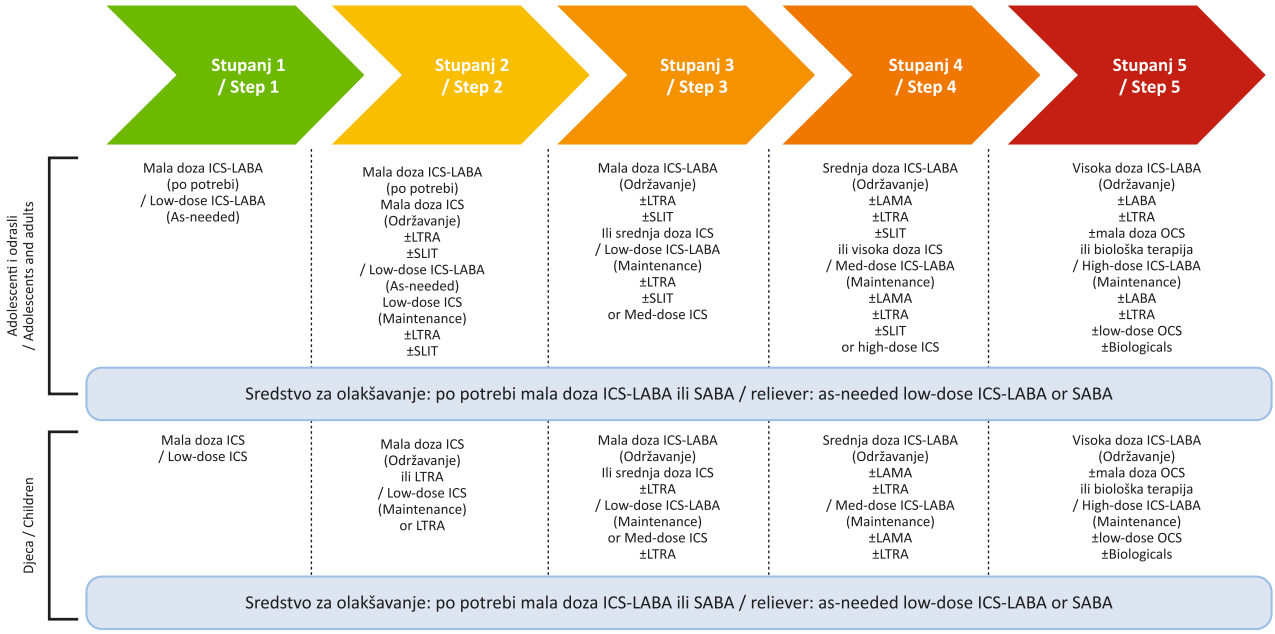
Figure 1. The Global Initiative for Asthma (GINA) is the clinical guidelines which recommend a personalized and graded approach (grade 1–5) to control symptoms and reduce the risk of exacerbations.[7]

godina i adolescenata na dva kolosijeka. U stazi 1 preporučuju se niske doze ICS-formoterola kao lijeka za ublažavanje u svim koracima: prema potrebi u 1. i 2. stupnju (blaga astma) te svakodnevno kao terapija održavanja i ublažavanja, tzv. „SMART“ (engl. *single maintenance and reliever therapy*) protokol u astmi 3. – 5. stupnja. Staza 2 koja je alternativna opcija preporučuje primjenu SABA-e prema potrebi u svim stupnjevima težine astme. GINA za astmu 5. stupnja predlaže dugodjelujuće muskarinske antagoniste i azitromicin te primjenu bioloških lijekova za tešku astmu. Za djecu od 6 do 11 godina nove mogućnosti liječenja dodane su u 3. i 4. stupnju za koje se preporučuje također SMART opcija. Naglašava se važnost uzimanja ICS-a kad god se uzima SABA, kao bolja opcija od uzimanja same SABA-e.[7] Naime, iako je 50 – 75% djece i adolescenata klasificirano kao oni koji imaju blagu astmu, 30 – 40% svih teških egzacerbacija događa se u upravo u ovoj skupini.

Rizik od egzacerbacije astme smanjuje se primjenom inhalacijskih kortikosteroida i izbjegavanjem terapije koja se sastoji samo od primjene kratkodjelujućeg β2-agonista po potrebi.[18]

U izvješću GINA-e djeci u dobi od 6 do 11 godina sa simptomima koji se javljaju manje od dvaput mjesečno (korak 1) preporučuje se uzimanje inhalacijskih kortikosteroida kad god im se daju kratkodjelujući β2-agonisti kao terapija spašavanja. S patofiziološkog gledišta, ovu preporuku podupiru dokazi da inhalacijski kortikosteroidi pojačavaju ekspresiju β2-adrenergičkih receptora u dišnim putovima, pomažući u sprječavanju teških pogoršanja.[19] Kada se simptomi astme jave najmanje dva puta mjesečno, ali rjeđe nego svakodnevno (korak 2), preporučuju se inhalacijski kortikosteroidi kao terapija održavanja. U koraku 3 odnosno 4 kao terapija održavanja i terapija ublažavanja preporučuje se primjena inhalacijske kombinacije kortikosteroida i formoterola u vrlo niskim ili niskim dozama.[20]

Nerijetko se zanemaruje opasnost od prekomjerne upotrebe β2-agonista kratkog djelovanja. Doista, jedna od ključnih poruka GINA izvješća je izbjegavanje, u bilo kojoj dobi, upotrebe samo kratkodjelujućih β2-agonista za liječenje pogoršanja odnosno egzacerbacija, a preferira se u stazi 1 primjena kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih β2-agonista



Legenda / Legend:
ICS: inhalacijski kortikosteroid / inhaled corticosteroid; LABA: dugodjelujući beta-agonisti / long-acting beta-agonists; LTRA: antagonisti receptora leukotriena / leukotriene receptor antagonists; SLIT: sublingvalna imunoterapija / sublingual immunotherapy; Med: srednje / medium; LAMA: dugodjelujući muskarinski antagonisti / long-acting muscarinic antagonists; SABA: beta-2 agonist kratkog djelovanja / short-acting beta-2 agonist)

Slika 2. Stupnjeviti pristup liječenju astme prema GINA smjernicama za djecu i odrasle [21]
Figure 2. Stepwise approach of asthma treatment based on the GINA recommendations [21]

po potrebi u bilo kojem koraku (slika 2). Glede primjene fiksne kombinacije formoterol-budesonida u djece starije od 12 godina i starijih, najveći preporučeni broj inhalacija je 12 na dan, tj. do isporučene doze formoterola od 54 mikrograma (μg) i budezonida 960 μg/dan.[7,16] Nije jasno definirano može li se ova preporuka primijeniti i za djecu od dobi 6 do 11 godina.

Globalna inicijativa za liječenje astme (GINA) za odrasle i adolescente podijeljena je u dvije staze, ovisno o inhalacijskom lijeku za ublažavanje simptoma (ICS+formoterol po potrebi / staza 1, ili SABA po potrebi / staza 2). Kroz pet koraka tretman se može povećavati ili spuštati unutar staze korištenjem istog olakšivača u svakom koraku ili se može prebacivati između staza, u skladu s pacijentovim potrebama i preferencijama (slika 2).[7,21]

Novi bronhodilatacijski lijekovi

β2 agonisti kratkog djelovanja još uvijek su bronhodilatatori prvog izbora za liječenje akutnoga astmatskog napada.[7,13] Glavna funkcija β2 agonista jest opuštanje glatkih mišića dišnih putova stimulacijom β2 adrenergičkog receptora, što dovodi do povećanja razine cikličkog adenozina monofosfata (cAMP), koji posreduje u kontroli tonusa glatkih mišića.[16] Kratkodjelujući β2 agonisti (SABA), kao što je salbutamol, pružaju 4–6-satno bronhodilatacijsko djelovanje. Dugodjelujući beta-2 agonisti (engl. *long-acting beta-agonists*; LABA) kao što su salmeterol, formoterol i vilanterol, s druge strane, osiguravaju bronhodilatatorski učinak tijekom 12 – 24 sata.[23,24] Dugodjelujući muskarinski antagonisti (engl. *long-acting muscarinic antagonists*; LAMA) poput tiotropija također su bronhodilatatori, s drugačijim mehanizmom djelovanja. LAMA su lijekovi koji mogu izravno smanjiti kontrakciju glatkih mišića dišnih putova blokiranjem funkcije acetilkolina na muskarinskim receptorima.[17,19]

Europska agencija za lijekove (EMA) 2015., a dvije godine kasnije i FDA (Američka agencija za hranu i lijekove) odobrile su primjenu LAMA-e za liječenje umjerene do teške astme u djece (≥6 godina) koja imaju nekontroliranu astmu unatoč prrimjeni ICS-a i LABA-e.[7,25] Prema GINA smjernicma LAMA se može propisati kao dodatna terapija u odvojenom inhaleru za djecu ≥6 godina i u jednom uređaju kao trojna terapija (ICS/LABA + LAMA) za astmatičare ≥18 godina ako se njihovi simptomi ne mogu kontrolirati primjenom srednjih/visokih doza ICS/LABA.[13]

Primjena biološke terapije u bolesnika s astmom

Posljednjih godina biološka terapija se primjenjuje kao dodatana terapija za liječenje djece s nekontroliranom, teškom astmom. U liječenju astme u djece primjenjuje se nekoliko vrsta bioloških lijekova kao što su anti-IgE (omalizumab), anti-IL (interleukin)-5 (me-

polizumab), anti-IL-5R (benralizumab), anti-IL-4R/IL 13 (dupilumab)[12,13] te od nedavno anti-TSLP ili anti timusni stromalni limfopoetin (tezepelumab) za odrasle i djecu stariju od 12 godina s teškom astmom.[26] Tablica 1 prikazuje biološke lijekove koji se primjenjuju u liječenju teške astme u djece, njihov mehanizam djelovanja te kliničke učinke.

Omalizumab je humanizirano IgG1-κ monoklonsko protutijelo (mAb) koje se veže na Fc fragment IgE-a, odnosno inhibira vezanje IgE-a na IgE (FcεRI) receptor visokog afiniteta na ljudskim mastocitima, bazofilima i dendritičkim stanicama (DCs).[27–29] U nekoliko je studija dokazana učinkovitost omalizumaba u poboljšanju i kontroli alergijske astme, smanjenju simptoma i učestalosti egzacerbacija[68–70] u odraslih i djece[30–32]. Iako omalizumab nije uzrokovao značajno poboljšanje FEV1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) u randomiziranim kliničkim studijama,[33,34] postoje dokazi da može poboljšati plućnu funkciju, tj. FEV1 mjerenu u studijama u uvjetima iz stvarnog života[35,36] te da može smanjiti debljinu bazalne membrane i naslage fibronektina u dišnim putovima bolesnika s astmom.[37,38]

Omalizumab je odobren u Hrvatskoj za liječenje djece ≥6 godina kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili sIgE protutijela na cjelogodišnji inhalacijski alergen, kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći, ili koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim inhalacijskim beta-2 agonistom.

Mepolizumab je IgG1-κ anti-IL-5 mAb koje se primjenjuje kao dodatna terapija za liječenje teške eozinofilne astme u djece i odraslih.[39,40] IL-5 je najvažniji čimbenik rasta, diferencijacije i aktivacije ljudskih eozinofila. Ovaj citokin djeluje na eozinofile vezanjem na specifični IL-5 receptor (IL-5R), koji se sastoji od IL-5 receptora α (IL-5Rα) podjedinice i β podjedinice (βc).183 IL-5 se uglavnom proizvodi pomoću ILC2 tipa 2, Th2 (engl. *T-helper 2*) stanica, mastocita, nepromjenjivih NKT (engl. *natural killer T*) stanica i samih eozinofila.[41] U djece s teškom refraktornom eozinofilnom astmom u dobi od 6 do 11 godina koji su primali mepolizumab subkutano svaka četiri tjedna tijekom 52 tjedna, razina eozinofila u krvi smanjila se u 52. tjednu nakon primjene doze od 40 mg (za tjelesnu težinu < 40 kg) i nakon primjene doze od 100 mg (za tjelesnu težinu ≥ 40 kg), za 85% odnosno 87% u odnosu na početnu vrijednost. Učinkovitost i sigurnost mepolizumaba dokazana je u nekoliko randomiziranih kontroliranih studija.[42,43] Dokazan je klinički mjerljiv učinak na poboljšanje plućne funkcije i smanjenje broja egzacerbacija, odnosno poboljšanje kontrole astme i kvalitete života.[44,45] Postoje dokazi da mepolizumab također može poboljšati FEV1 u studijama provedenim u uvjetima stvarnog života.[46,47] Bolesnici liječeni mepolizumabom uzimali su značajno nižu prosječnu dnevnu dozu oralnih kortikosteroida nego bolesnici koji su primali placebo. U sklopu studije COSMEX procjenjivan je učinak na remodeliranje dišnih putova tijekom liječenja mepolizumabom, te je pokazan supresivan učinak mepolizumaba na remodeliranje dišnih puteva astmatičara. U pionirskoj studiji Flood-Page i suradnici ispitali su bronhijalne biopsije bolesnika s blagom astmom nakon primjene tri doze mepolizumaba. Mepolizumab je smanjio broj eozinofila u stijenci bronha, ali i TGF (engl. *transforming growth factor*)-β1+ eozinofila, kao i debljinu i imunoreaktivnost tenascina i koncentraciju TGFβ1 u bronhoalveolarnom lavatu.[48]

Mepolizumab je u Hrvatskoj indiciran kao dodatna terapija u liječenju teške refraktorne eozinofilne astme u odraslih, adolescenata i djece starije od šest godina. Preporučena doza mepolizumaba u djece od 6 do 11 godina jest 40 mg, primijenjena supkutano jedanput svaka četiri tjedna, a za djecu stariju od 12 godina doza od 100 mg primijenjena supkutano jedanput svaka četiri tjedna. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju procjene težine i stupnja kontrole astme, odnosno učestalosti egzacerbacija.

Dupilumab je humani IgG4 mAb koji koje se veže na α lanac IL-4 receptora (IL-4Rα), zajednički za oba kompleksa IL-4R: tip 1 (IL-4Rα/γc; IL-4 specifičan) i tip 2 (IL-4Rα/IL-13Rα1, tj. IL-4 i IL-13 specifična dvostruka blokada.[49] U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija dupilumab je smanjio godišnju stopu egzacerbacija astme u bolesnika s umjerenom do teškom nekontroliranom astmom u usporedbi s placebom,[50,51] te je u bolesnika s teškom astmom uzrokovao brzo (dva tjedna) i dugotrajno poboljšanje FEV1 u odnosu na placebo.[52,53] U mišjem modelu astme dvostruka blokada IL-4/IL-13 s dupilumabom spriječila je infiltraciju eozinofila u plućno tkivo bez utjecaja na cirkulirajuće eozinofile.[54] Retrospektivna studija u stvarnom životu pokazala je da su potrebna četiri tjedna liječenja kako bi se postiglo značajno poboljšanje FEV1 u usporedbi s početnim vrijednostima.[55]

Dupilumab je indiciran kao dodatak terapiji održavanja za tešku astmu s upalom tipa 2, za koju su karakteristične povišene razine eozinofila u krvi i/ili povišena frakcija izdahnutog dušikova oksida (FeNO), u djece u dobi od 6 do 11 godina kojima bolest nije dovoljno dobro kontrolirana umjerenom do visokom dozom inhalacijskih kortikosteroida (IKS) i još jednim lijekom za terapiju održavanja.

Preporučena doza dupilumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 11 godina navedena je u tablici 1.

Za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 11 godina) koji uz astmu imaju i teški atopijski dermatitis, u

Tablica 1. Doze dupilumaba (početna i slijedeća) prilagođene tjelesnoj težini djece
Table 1. Dupilumab doses (initial and subsequent) adapted to the body weight of children

Tjelesna težina / Body weight	Početna doza sljedeće doze / Initial dose of the next dose
15 kg do manje od 30 kg / 15 kg up to less than 30 kg	100 mg svaka dva tjedna / 100 mg every two weeks ili / or 300 mg svaka četiri tjedna / 300 mg every four weeks
30 kg do manje od 60 kg / 30 kg up to 60 kg	200 mg svaka dva tjedna / 200 mg every two weeks ili / or 300 mg svaka četiri tjedna / 300 mg every four weeks
60 kg ili više / 60 kg or more	200 mg svaka dva tjedna / 200 mg every two weeks

skladu s odobrenom indikacijom, treba se pridržavati doze preporučene u tablici 1. Bolesnici koji istodobno primaju oralne kortikosteroide mogu smanjiti dozu steroida nakon što nastupi kliničko poboljšanje tijekom liječenja dupilumabom.

Tezepelumab je humani IgG2-λ mAb, koji se veže s visokim afinitetom na timusni stromalni limfopoetin, TSLP, citokin dobiven iz epitelnih stanica koji je uključen u patogenezu različitih fenotipova astme.[56] TSLP je pleiotropni citokin prekomjerno izražen u epitelu dišnih putova astmatičara, koji očituje svoje učinke vezanjem na heterodimerni receptorski kompleks visokog afiniteta sastavljen od TSLPR-a i IL-7Rα.[56,57] Serumske koncentracije TSLP-a su povećane tijekom egzacerbacija astme.[58] TSLP može potaknuti remodeliranje dišnih putova aktivacijom ljudskih fibroblasta pluća.[59] FDA je nedavno odobrila tezepelumab za liječenje teške astme bez ograničenja fenotipa ili biomarkera. Tezepelumab je prvi biološki lijek koji antagonizira alarmin, koji ima ključnu ulogu u patogenezi astme.[56,57] U kliničkim studijama tezepelumab je smanjio broj tj. godišnju stopu egzacerbacija bez obzira na broj eozinofila u krvi, sa značajnim povećanjem prebronhodilatatornog FEV1 nakon 52 tjedna od početka liječenja u usporedbi s placebom,[60] tablica 2. Studija NAVIGATOR je pokazala da tezepelumab (210 mg s. c. svaka 4 tjedna) smanjuje egzacerbacije astme i značajno poboljšava FEV1 bez obzira na eozinofile periferne krvi u adolescenata i odraslih bolesnika s teškom nekontroliranom astmom.[60,61] Prema rezultatima studije NAVIGATOR bolesnici s teškom, nekontroliranom astmom koji su primali tezepelumab imali su manje egzacerbacija i bolju funkciju pluća, kontrolu astme i kvalitetu života nego oni koji su primali placebo.[61] Nadalje, tezepelumab je smanjio infiltraciju submukoznim eozinofilima dišnih putova u usporedbi s placebom, te je smanjio hiperreaktivnost dišnih puteva na inhalacije manitola u usporedbi s placebom.[62] FDA je odobrila tezepelumab u liječenju teške astme, uključujući i neT2 endotip, u djece starije od 12 godina. U Hrvatskoj još nije stavljen na listu lijekova.

Tablica 2. Biološki lijekovi za liječenje astme u djece i adolescenata
Table 2. Biological drugs for the treatment of asthma in children and adolescents

Lijek	Cilj djelovanja / Goal of action	Mehanizam / Mechanism	Klinički učinak / Clinical effect
Omalizumab	IgE	↓ ukupni IgE / ↓ total IgE ↓ regulacije FcεRI na bazofiluma, mastocitima, dendritičkim stanicama / ↓ regulation FcεRI on basophils, mastocytes, dendritic cells	↑ FEV1 ↓ zadebljanje bazalne membrane / ↓ thickening of the basement membrane ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations ↓ terapije oralnim KS / ↓ therapy with oral KS ↓ odlaganja fibronektina / ↓ fibronectin disposal
Mepolizumab	IL-5	blokada vezanja IL-5/IL-5R / binding blockage IL-5/IL-5R	↑ FEV1 ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations ↓ potrebe za oralnim KS / ↓ need for oral KS ↓ Eo u krvi, sputumu, bronhima / ↓ eosinophils in blood, sputum, bronchi ↓ TGF-β1 u plućima / ↓ TGF-β1 in lungs
Dupilumab	IL-4Rα	Blokiranje vezanja IL-4/IL4Rα / Binding blockage IL-4/IL4Rα Blokiranje IL-13/IL-4Rα / Blocking IL-13/IL-4Rα	↑ FEV1 ↓ infiltracije Eo u bronhima / ↓ infiltration of eosinophils in bronchi ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations
Tezepelumab	TSLP	blokiranje vezanja TSLP/TSLPR / binding blockage TSLP/TSLPR	↑ FEV1 ↓ infiltracije Eo u bronhima / ↓ infiltration of eosinophils in bronchi ↓ broja egzacerbacija / ↓ number of exacerbations ↓ infiltracija upalnim stanicama / ↓ infiltration by inflammatory cells ↓ bronhalne hiperreaktivnosti / ↓ bronchial hyperreactivity ↓ TGF-β1 u plućima / ↓ TGF-β1 in lungs

Alergen-specifična imunoterapija u liječenju djece s astmom

Alergeni igraju važnu ulogu u pokretanju simptoma i egzacerbacija, posebno u djece s alergijskom astmom. Alergenska imunoterapija (AIT) je indicirana u liječenju bolesnika s alergijskom astmom. Zapravo, prema novim GINA smjernicama, AIT je preporučena kao dodatna terapija za bolesnike s alergijskom astmom u dobi od ≥12 godina tijekom koraka 2 – 4 (slika 2).[7,8,21] AIT-om se stimuliraju alergen specifične regulatorne T-stanice, koje imaju supresivno djelovanje na proizvodnju citokina poput IL-10 i TGF-β, kao i na inhibitorne površinske molekule poput CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocite assciated protein 4) i PD1 (perylene diimide 1).[63] Posljedica ovoga supresivnog djelovanja jest razvoj tolerancije, smanjenje Th2 odgovora, smanjenje sinteze IgE protutijela, a porast blokirajućih IgG4 alergen-specifičnih protutijela.[64] U djece se provode različiti načini primjene, a najčešće kao supkutana i sublingvalna aplikacija (u kapima i tabletama koje se stavljaju pod jezik).[63] Alergenski ekstrakti kućnih grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus* ili *Dermatophagoides farinae*) i peludinih alergena najčešće se koriste u AIT-u.[65]

Kliničke indikacije za AIT jesu:

1) učestalost i jačina simptoma nakon izlaganja specifičnom alergenu
2) prisutnost specifičnog IgE protutijela ili pozitivan kožni ubodni test
3) postojanje barem jedanog od slijedećih stanja:
   a) slab ili nedostatan odgovor na farmakoterapijsko liječenje
   b) nemogućnost izbjegavanja određenog alergena
   c) neprihvatljive nuspojave na lijekove
   d) motivacija bolesnika, npr. izbjegavanje dugotrajne farmakoterapije
   e) moguća prevencija razvoja astme kod bolesnika s alergijskim rinitisom.[66]

U preglednoj studiji Cochrane među 88 nasumično izabranih studija u kojima je praćena učinkovitost AIT-a različitim alergenima (grinje, pelud, životinjski epitel, plijesani i mješavine alergena) u odraslih i djece, autori zaključuju da je AIT značajno smanjila simptome astme i potrebu za lijekovima te značajno smanjila bronhijalnu hiperreaktivnost.[67] Randomizirana kontrolirana studija provedena na 65 djece u dobi od 6 – 17 godina koji su bili u GINA koraku 2 i 3 liječenja astme pokazala je da je supkutana imunoterapija grinjama iz kućne prašine nakon dvije godine primjene značajno smanjila potrebu za ICS-om.[68]

Randomizirana, dvostruko slijepo placebom kontrolirana multicentrična studija u kojoj je bilo uključeno 812 djece u dobi od 5 do 12 godina s alergijskim rinokonjunktivitisom i alergijom na pelud trava bez dijagnosticirane astme provela je liječenje primjenom sublingvalne imunoterapije (SLIT) kroz tri godine, te su potom djeca praćena još dvije godine bez provođenja SLIT-a. U aktivnoj skupini u usporedbi s placebo skupinom značajno se smanjio rizik od razvoja astme kako tijekom tako i nakon liječenja SLIT-om.[69]

Teška astma bila je apsolutna kontraindikacija za AIT dugi niz godina. Revidirane smjernice navode da je samo nekontrolirana astma apsolutna kontraindikacija za AIT, dok je primjena AIT-a u bolesnika s teškom, ali kontroliranom astmom svedena na relativnu kontraindikaciju.[65]

Provođenje AIT-a, a posebno subkutane imunoterapije može uzrokovati po život opasne anafilaktičke reakcije te je potreban oprez i provođenje u od strane dobro educiranog osoblja.[70] Nuspojave SLIT-a uglavnom su ograničene na usnu šupljinu i gastrointestinalni trakt.[71]

Zaključak

Posljednjih godina nekoliko novih lijekova (npr. bioloških) i režima liječenja (npr. trojna terapija) postalo je dostupno u liječenju djece s umjerenom do teškom astmom. Razvojem molekularne tehnologije pružile su se nove spoznaje o heterogenosti astme u djece i predviđanju odgovora na lijekove. Međutim, još uvijek je značajan udio bolesnika s nekontroliranom astmom, a uvođenje personaliziranog koncepta i precizne medicine u kliničku praksu sporo je i nedostatno. Nadalje, većina kliničkih studija o učinkovitosti i sigurnosti novih lijekova u astmi provodi se u odraslih ispitanika. Iskustva iz takvih istraživanja teško je ekstrapolirati na pedijatrijsku populaciju jer su upalni odgovori i klinički učinci, kao i biomarkeri, tj. prediktori odgovora na biološku terapiju ovisni o dobi. Stoga je potrebno provoditi više kliničkih istraživanja u djece s astmom, kako glede liječenja astme kod djece tako i za otkrivanje novih biomarkera.

LITERATURA

1. *Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M i sur.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. Lancet. 2020;396(10258): 1204–22.
2. *McCormack MC, Enright PL.* Making the diagnosis of asthma. Respir Care. 2008;53:583–90.
3. *Fainardi V, Santoro A, Caffarelli C.* Preschool wheezing: trajectories and long-term treatment. Front Pediatr. 2020;8: 240–50.
4. *FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, Jenkins CR, O'Byrne PM, Pavord ID i sur.* The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. ERJ Open Res. 2020;6:00359–2019.
5. *Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R i sur.* International consensus on (icon) pediatric asthma. Allergy. 2012;67:976–97.

6. *FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, Jenkins CR, O'Byrne PM, Pavord ID i sur.* The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. ERJ Open Res. 2020;6:00359–2019.
7. *Global Initiative for Asthma.* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. May, 2022. https://ginasthma.org/wp-content/
8. *Devonshire AL, Kumar R.* Pediatric asthma: principles and treatment. Allergy Asthma Proc. 2019;40:389–92.
9. *Fahy JV.* Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015;15:57–65.
10. *Nair P, Surette MG, Virchow JC.* Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? Lancet Respir Med. 2021;9(5):441–3.
11. *Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD.* Over- and under-diagnosis in asthma. Breathe. 2019;15:e20–7.
12. *Lombardi C, Bagnasco D, Passalacqua G.* Biological agents for severe asthma: the evolution of the at-home self-injection approach. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(4):421–7.
13. *Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A i sur.* Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. Allergy. 2019;74(10):1835–51.
14. *Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A.* Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax. 2012;67(8):675–81.
15. *Santos-Valente E, Heike Buntrock-Döpke H, Rola Abou Taam R, Arasi S, Bakirtas A, Lozano Blasco J i sur.* Biologicals in childhood severe asthma: the European PERMEABLE survey on the status quo. ERJ Open Res. 2021;7:00143–2021.
16. *Robert F, Lemanske J.* Beta agonists in asthma: benefits and risks. UpToDate2022
17. *Cates CJ, Karner C.* Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;30(4):CD007313.
18. *Sousa A, Lúcia Cabral A, Arruda Martins M, Carvalho C.* Risk factors for asthma exacerbation in children and adolescents. Eur Res J. 2018;52:PA1293.
19. *Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC i sur.* Association of inhaled corticosteroids and long-acting β-Agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma. JAMA. 2018;319:1485.
20. *Martin J, Townshend J, Brodlie M.* Diagnosis and management of asthma in children. BMJ Paediatrics Open. 2022;6:e001277.
21. Recent advances in the treatment of childhood asthma: a clinical pharmacology perspective. Exp Rev Clin Pharm. 2022;15(10):1165–76.
22. *Barnes PJ, Szefler SJ, Reddel HK, Chipps BE.* Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: clinical implications for use of reliever medications. J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1180–6.
23. *Sin DD, Man SF.* Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. Eur J Pharmacol. 2006;533:28–35.
24. *Bisgaard H, Le Roux P, Bjåmer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C.* Budesonide/ formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest. 2006;130:1733–43.
25. *Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK.* Asthma. Lancet. 2018;391(10122):783–800.
26. *Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME i sur.* Tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384(19):1800–9.
27. *Kawakami T, Blank U.* From IgE to omalizumab. J Immunol. 2016;197(11):4187–92.
28. *MacGlashan DW Jr, Savage JH, Wood RA, Saini SS.* Suppression of the basophil response to allergen during treatment with omalizumab is dependent on 2 competing factors. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1130–5.e5.
29. *Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB.* Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcepsilonRI expression. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(6):1147–54.
30. *Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I.* "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1362-70.e2.
31. *Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA i sur.* Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(8):985–92.
32. *Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G.* Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753466618810192.
33. *Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, Lee Milligan K, Nagasaki M, Sasajima T i sur.* Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a longterm post-marketing study in Japan. Respir Med. 2018;141:56–63.
34. *Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA i sur.* Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. Allergy Asthma Proc. 2017;38(4):250–63.
35. *Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J i sur.* Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573–82.
36. *Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P.* Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD003559.
37. *Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M i sur.* Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):156-64.e1.
38. *Hew M, Gillman A, Sutherland M, Wark P, Bowden J, Guo M i sur.* Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. Clin Exp Allergy. 2016;46(11):1407–15.
39. *Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON i sur.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2012;380(9842):651–9.
40. *Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG i sur.* Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. Clin Ther. 2016;38(9):2058–70.
41. *Broughton SE, Nero TL, Dhagat U, Kan WL, Hercus TR, Tvorogov D i sur.* The beta receptor family – structural insights

and their functional implications. Cytokine. 2015;74(2): 247–58.

42. *Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, Fitzgerald JM, Masoli M, Korn S i sur.* Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther. 2019;41(10):2041-56.e5.
43. *Ortega H, Liu MC, Pavord ID.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2015; 372(18):1777.
44. *Chupp GL, Bradford ES, Albers FC,Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM i sur.* Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2017;5(5):390–400.
45. *Pelaia C, Crimi C, Pelaia G, Nolasco S, Campisi R, Heffler E i sur.* Real-life evaluation of mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma, according to atopic trait and allergic phenotype. Clin Exp Allergy. 2020;50:780–8.
46. *Bagnasco D, Caminati M, Menzella F,Milanese M, Rolla G, Lombardi C i sur.* One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. Pulm Pharmacol Ther. 2019;58: 101836.
47. *Sposato B, Camiciottoli G, Bacci E, Scalese M, Carpagnano GE, Pelaia C i sur.* Mepolizumab effectiveness on small airway obstruction, corticosteroid sparing and maintenance therapy step-down in real life. Pulm Pharmacol Ther. 2020;61:101899.
48. *Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS i sur.* Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. J Clin Invest. 2003;112(7): 1029–36.
49. *Harb H, Chatila TA*. Mechanisms of dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020;50(1):5-14. 213.
50. *Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F i sur.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013;368(26):2455–66.
51. *Castro M, Corren J, Pavord ID,Maspero J, Wenzel S, Rabe KF i sur.* Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486–96.
52. *Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B i sur.* Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016;388(10039):31–44.
53. *Wechsler ME, Klion A, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A i sur.* Abstract: effect of dupilumab treatment on blood eosinophil levels in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), eosinophilic esophagitis (EoE), or atopic dermatitis (AD). J Allergy Clin Immunol. 2021;147:AB140.
54. *Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S i sur.* Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Ralpha antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. Allergy. 2020;75(5):1188–204.
55. *Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W.* Dupilumab rapidly improves asthma control in predominantly anti-IL5/IL5R pretreated Austrian real-life severe asthmatics. Immun Inflamm Dis. 2021;9(3):624–627.
56. *Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A i sur.* Thymic stromal lymphopoietin isoforms, inflammatory disorders, and cancer. Front Immunol. 2018;9: 1595.
57. *Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B i sur.* Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(1):104, e1-9-111.
58. *Ko HK, Cheng SL, Lin CH, Lin SH, Hsiao YH, Su KC i sur.* Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. Sci Rep. 2021; 11(1):8425.
59. *Jin A, Tang X, Zhai W, Li Y, Sun Q, Liu L i sur.* TSLP-induced collagen type-I synthesis through STAT3 and PRMT1 is sensitive to calcitriol in human lung fibroblasts. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2021;1868(10):119083.
60. *Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A,Chupp G, Israel E, Wechsler ME i sur.* Tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384 (19):1800–9.
61. *Corren J, Parnes JR, Wang L,Mo M, Roseti SL, Griffiths JM i sur.* Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2017;377(10):936–46.
62. *Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S i sur.* The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). Eur Respir J. 2021;59(1):2101296.
63. *Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S i sur.* EAACI allergen immunotherapy user's guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl25): 1–101.
64. *Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. Allergy. 2019;74(5):855–73.
65. *Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L.* Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2018;48(11):1391–401.
66. *Peter S, Creticos M*. Subcutaneous immunotherapy (SCIT) for allergic disease: indications and efficacy. UpToDate2022.
67. *Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM*. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug;4(8):Cd001186.
68. *Zielen S, Kardos P, Madonini E.* Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(5):942–9.
69. *Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S i sur.* Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Ther. 2011;33(10):1537–46.
70. *James C, Bernstein DI.* Allergen immunotherapy: an updated review of safety. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17 (1):55–9.
71. *Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M i sur.*Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72:1825–48.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:59–64
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-9

Pregled | Review

Alergenska imunoterapija u liječenju astme

Allergen immunotherapy in the treatment of asthma

Irena Ivković-Jureković[1,2,3]✉

[1] Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
ALERGENSKA IMUNOTERAPIJA; ASTMA; DJECA

SAŽETAK. Alergenska imunoterapija (AIT) je jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti čija je učinkovitost i sigurnost dokazana u liječenju alergijskog rinitisa i astme u djece i odraslih. Osim smanjenja simptoma bolesti i potrebe za farmakoterapijom, AIT može modificirati tijek bolesti i potaknuti razvoj alergen-specifične imunosne tolerancije. U liječenju alergijske astme AIT se primjenjuje subkutano i sublingvalno. Oba oblika primjene pokazala su sličan mehanizam indukcije tolerancije i podjednaku učinkovitost koja se zadržava još godinama nakon prekida liječenja. Sigurnosni profil je bolji kod sublingvalne AIT zbog manjeg rizika od teških alergijskih reakcija, a zbog jednostavne i bezbolne primjene sublingvalna AIT je metoda izbora za liječenje alergijskih respiratornih bolesti u djece. Randomizirane kliničke studije kao i studije iz stvarnog života pokazuju da AIT ima i preventivni učinak na smanjenje rizika za nastanak senzitizacija na nove alergene te smanjuje rizik za razvoj astme u bolesnika s alergijskim rinitisom. Usprkos brojnim dokazima koji podupiru važnost AIT u liječenju alergijskih bolesti, ovaj oblik liječenja još uvijek se nedovoljno koristi u kliničkoj praksi.

Keywords
ALLERGEN IMMUNOTHERAPY; ASTHMA; CHILDREN

SUMMARY. Allergen immunotherapy (AIT) is to date the sole etiologic treatment of allergic diseases with proven efficacy and safety in allergic rhinitis and asthma. In addition to reducing the symptoms and the need for medication, AIT can influence the course of the disease and induce allergen-specific immune tolerance. In treatment of allergic asthma AIT is delivered either subcutaneously or sublingually. Both modes of delivery have similar clinical efficacy and capacity to modify the underlying allergic disease, which persist years after AIT discontinuation. Due to its superior safety profile and lower risk of severe allergic adverse reactions, along with simple and painless application, sublingual AIT is the treatment of choice in pediatric allergic respiratory diseases. Randomized clinical trials as well as real-life trials have shown that AIT can prevent new allergen sensitizations and reduce the risk of asthma in patients suffering from allergic rhinitis. Despite numerous clinical trials proving the importance of AIT in the treatment of allergic diseases, it still remains underused in clinical practice.

AIT je jedina uzročna terapija alergijskih bolesti. U većine bolesnika istovremeno su prisutne dvije ili više alergijskih bolesti, pa tako do 60% bolesnika s alergijskim rinitisom (AR) ima i astmu, a najmanje 80% bolesnika s astmom boluje i od AR-a.[1] Među njima, 50 – 70% bolesnika ima slabije ili jače izražen i atopijski dermatitis.[2] Alergijske bolesti su prisutne širom svijeta, u razvijenim i nerazvijenim zemljama, u svim etničkim i dobnim skupinama i predstavljaju globalni zdravstveni problem. U posljednjih nekoliko desetljeća prati se stalan porast prevalencije alergijskih bolesti i predviđa se da će do 2025. godine polovica europske populacije imati neku od alergijskih bolesti.[3] Tri su glavna načina upravljanja ovim bolestima – izbjegavanje pokretača, kontrola simptoma pomoću farmakoterapije i AIT-a. AIT ima povoljan učinak na simptome i kontrolu bolesti koji traje i nakon završetka liječenja. U bolesnika koji boluju od AR-a, osim smanjenja simptoma i potrebe za simptomatskim lijekovima, AIT može modificirati tijek bolesti prevencijom senzitizacije na nove alergene i smanjenjem rizika za razvoj astme.[4,5] AIT je jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti koje utječe na prirodni tijek bolesti potičući razvoj tolerancije i osiguravajući tako dugotrajnu nereaktibilnost na alergene.[6,7,4] Koristi se već dulje od sto godina, a prvi su je za liječenje AR-a uzrokovanog alergijom na trave primijenili Noon i Freeman davne 1911. godine.[8] Postoje brojne studije o primjeni AIT-a u liječenju respiratornih alergijskih bolesti i alergije na otrov opnokrilaca u odraslih i djece, a sve se više AIT koristi i u liječenju IgE-posredovane alergije na hranu. Ipak, ovaj se oblik liječenja još uvijek nedovoljno često koristi u praksi, ponajviše zbog nedovoljno podataka o odnosu učinkovitosti i isplativosti, zbog razlika u stupnju obrazovanja i svjesnosti o AIT-u među liječnicima koji zbrinjavaju alergijske bolesnike, te zbog razlika i

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. prim. Irena Ivković-Jureković, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0001-5024-7149,
Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, KDB Zagreb,
Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: irenaivkovicjurekovic@gmail.com

problema u dostupnosti pripravaka za AIT. Smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) donose preporuke kojima je cilj približiti princip uzročnog liječenja alergijskih bolesti alergenskom imunoterapijom nacionalnim zdravstvenim sustavima i regulatorima zdravstvene politike u cilju bolje skrbi o alergijskim bolesnicima.[9–12] Astma kao najčešća kronična bolest u djece predstavlja velik teret za bolesnike, liječnike, ali i za cjelokupan zdravstveni sustav i financijske resurse svake zemlje. Standardna farmakoterapija ima učinak samo na simptome i u određenog broja bolesnika ne može prevenirati ireverzibilno napredovanje alergijske upale i razvoj strukturalnih promjena u dišnim putovima. AIT se provodi primjenom rastućih doza alergena koji je klinički relevantan (na koji je dokazana senzitizacija i koji izaziva simptome i pogoršanja) u bolesnika s alergijskom bolesti. Klinička učinkovitost AIT-a potvrđena je u bolesnika s alergijskim rinokonjunktivitisom (ARC), astmom i alergijom na otrov opnokrilaca.[13–15]

Mehanizam djelovanja AIT-a i biomarkeri

Alergijska upala je posljedica preosjetljivosti na alergene posredovane IgE protutijelima. Prilikom prvog kontakta s antigenom/alergenom stanice za predočavanje antigena u koži, dišnom sustavu ili sluznici probavnog trakta pretvaraju antigen u peptide koje predočavaju antigen-naivnim T-stanicama u najbližim limfnim čvorovima. U osoba s atopijskom sklonošću CD4+T stanice prepoznaju strane peptide i u prisutnosti interleukina 4 (IL-4) potiču diferencijaciju u smjeru T2 tipa imunosnog odgovora i proizvodnje citokina – IL-4, interleukina 5 (IL-5), interleukina 9 (IL-9) i interleukina 13 (IL-13). Posljedično, B-stanice počinju proizvoditi antigen-specifična IgE protutijela (sIgE). Efektorske stanice – mastociti, bazofili i eozinofili na svojoj površini imaju vrlo izražene receptore visokog afiniteta za IgE (FcεRI), a vezivanjem sIgE na FcεRI završava zadnja faza alergijske senzitizacije. Kod ponovnog kontakta s alergenom u senzitizirane osobe dolazi do aktivacije efektorskih stanica, mastocita i bazofila, njihove degranulacije i otpuštanja niza biogenih medijatora koji uzrokuju kliničke manifestacije reakcija preosjetljivosti tipa 1. One mogu varirati od lokaliziranih i izoliranih pa do sistemskih i životnougrožavajućih reakcija.[16,17] Kod kontinuirane izloženosti alergenu prisutna alergijska upala trajno izaziva simptome bolesti, što vodi u kronične i ireverzibilne strukturalne i funkcijske promjene – u astmi do remodeliranja bronha i fibroze.[18] AIT kao jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti potiče razvoj imunosne tolerancije – indukciju i održavanje dogoročne nereaktibilnosti na alergene. Glavni mehanizmi kojima AIT modificira imunosni odgovor na alergen u senzitiziranog bolesnika jest promjena alergen-specifičnog T-staničnog i B-staničnog odgovora, smanjeno stvaranje sIgE i povećano stvaranje alergen-specifičnih protutijela razreda IgG (sIgG2 i sIgG4) i razreda IgA (sIgA1 i sIgA2). Posljedično dolazi do smanjenja aktivacije mastocita i bazofila, što rezultira smanjenjem simptoma alergijske bolesti.[19–22] Nadalje, kao posljedica unošenja visokih doza alergena u AIT-u dolazi do indukcije CD4+T regulacijskih stanica koje proizvode regulacijske citokine – interleukin 10 (IL-10), čimbenik rasta tumora β (engl. *tumor growth factor β,* TGF-β) i interleukin 35 (IL-35), a također i ispoljavaju površinske supresorske molekule kao što su CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) i PD1 (engl. *programed death-1 protein*). One pridonose imunosnoj supresiji alergijskog odgovora i razvoju imunosne tolerancije.[23,24] T-regulacijske stanice suprimiraju T2-stanice, eozinofile i bazofile, a mogu i potaknuti stvaranje alergen-specifičnih B-regulacijskih stanica. Takvo supresivno okruženje dovodi do ograničavanja i smanjenja proizvodnje IgE, uz istovremeno poticanje stvaranja alergen-specifičnih IgG4 i IgG2 protutijela u B stanicama.[20,25] Populacije B-stanica, NK (engl. *natural killer*) stanica i urođenih limfoidnih stanica (engl. *inate lymphoid cells*, ILC) s regulacijskim potencijalom pridonose razvoju alergen-specifične tolerancije. Alergen-specifična IgG2 i IgG4 protutijela natječu se sa sIgE za vezivanje s alergenom na površini mastocita i bazofila.[26–30] Inhibicija IgE posredovana sIgG protutijelima koja se razvijaju tijekom AIT-a može se mjeriti putem IgE-FAB eseja (engl. *facilitated allergen binding assay*).[28] IgE-FAB esej može monitorirati inhibicijsku funkciju sIgG protutijela u serumu bolesnika koji primaju AIT.[28] GRASS studija je pokazala da se mehanizmi kojima AIT potiče razvoj imunosne tolerancije donekle razlikuju s obzirom na način primjene pa tako subkutana AIT inducira predominantno stvaranje specifičnih protutijela klase IgG, dok sublingvalna AIT potiče primarno stvaranje alergen-specifičnih IgA protutijela.[29] IgG2, IgG4, IgA1 i IgA2 protutijela koja nastaju kao reakcija na liječenje AIT-om dokazana su u nazalnom sekretu liječenih bolesnika i imaju neutralizirajući učinak na alergene u nosnoj sluznici.[29,30]

Unatoč dokazanoj učinkovitosti, stvarna korist od liječenja AIT-om ovisi o složenoj interakciji između bolesnika, alergije, simptoma i primijenjene vakcine. Stoga, radi postizanja što boljeg učinka liječenja, i kod primjene AIT-a preporučuje se personalizirani pristup u odabiru bolesnika, vrste alergena, vakcine i načina primjene.[31] Personalizirani pristup olakšavaju biološki markeri koji u kontekstu AIT-a predstavljaju kvantitativna mjerenja koja mogu predvidjeti klinički i imunosni odgovor tijekom liječenja. Biomarkeri mogu biti od pomoći u odabiru bolesnika i identifikaciji onih

koji će imati dobar odgovor na liječenje, a također služe i za praćenje učinkovitosti AIT-a tijekom primjene. Drugim riječima, omogućavaju liječenje usmjereno na postizanje najboljeg učinka. Analizirani su biomarkeri iz različitih domena – *IgE* (ukupni IgE, specifični IgE i omjer sIgE/ukupni IgE), *IgG podtipovi* (sIgG1, sIgG4, omjer sIgE/sIgG4), *serumska inhibicijska aktivnost za IgE* (IgE-FAB), *aktivacija bazofila, citokini i kemokini, stanični biljezi* (T-regulacijske stanice, B-regulacijske stanice i dendritičke stanice) i *in vivo* biomarkeri (provokacijski testovi – najčešće nosni i korištenjem komore za provokaciju).[23] Alergen-specifična IgG4 protutijela pokazala su se korisnim biomarkerom za praćenje adherencije bolesnika za propisanu terapiju, a omjer sIgE/ukupni IgE i IgE-FAB za praćenje kliničkog učinka liječenja.[23] Međutim, do danas nema dobro validiranih i generalno prihvaćenih biomarkera uključenih u smjernice niti za klinička ispitivanja niti za primjenu AIT-a u kliničkoj praksi.

Učinkovitost i sigurnost AIT-a u astmi; djelovanje na tijek alergijskih bolesti

Koncept jedinstvenog dišnog puta u alergijskim respiratornim bolestima jasno je pokazao da se liječenjem AR-a postiže bolja kontrola astme uz manje egzacerbacija u bolesnika koji imaju obje bolesti.[32,33] Liječenje AR-a je izuzetno važno u bolesnika s astmom koja je često kompliciranа nekontroliranim AR-om, a liječenje AIT-om djeluje na obje bolesti. Brojne kontrolirane kliničke studije dokazale su učinkovitost i sigurnost AIT-a u liječenju alergijske astme u odraslih i djece, što je potvrđeno i metaanalizama.[34,14] Vrlo opsežna metaanaliza objavljena 2017. godine procjenjivala je učinkovitost AIT-a u astmi prema nekoliko parametara: učinku na simptome (engl. *symptom score*), učinku na korištenje lijekova (engl. *medication score*), učinku na kvalitetu života (procjena temeljem standardiziranih upitnika o kvaliteti života povezanoj s astmom), egzacerbacijama i plućnoj funkciji.[14] I subkutana (SCIT) i sublingvalna (SLIT) AIT značajno utječu na poboljšanje simptoma u usporedbi s placebom, kako u djece (dobi <18 godina) tako i u odraslih (≥18 godina). U izravoj usporedbi učinka na kontrolu simptoma SCIT je bila učinkovitija u odnosu na SLIT.[14] Značajan učinak na smanjenje simptoma pokazan je u liječenju astme uzrokovane alergijom na grinje kao i astme u bolesnika alergičnih na peludi trava te u bolesnika s blagom do umjerenom astmom. U bolesnika s umjerenom do teškom astmom učinak nije bio značajan. Učinak na poboljšanje simptoma osobito je izražen u monosenzitiziranih bolesnika (samo jedna skupina srodnih alergena), dok su polisenzitizirani bolesnici imali slabije izraženo kliničko poboljšanje. Djeca liječena SCIT-om koristila su značajno manje farmakoterapiju u usporedbi sa skupinama koje su primale placebo, a učinak je bio osobito izražen u bolesnika s blagom do umjerenom astmom.[14] Liječenje je značajno poboljšalo simptome bez obzira na vrstu alergena (grinje, peludi stabala i trava).[36] Oba oblika liječenja imala su povoljan učinak na poboljšanje prolaznosti malih dišnih putova – FEF 25 – 75% (engl. *forced expiratory flow,* forsirani ekspiracijski protok*)*, ali bez jasnih dokaza o učinku na poboljšanje FEV1 (engl. *forced expiratory volume,* forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) ili PEFR (engl. *peak expiratory flow rate,* vršni protok zraka u ekspiriju).[14] Poboljšanje kvalitete života povezane s astmom izraženije je nakon primjene SCIT-a nego SLIT-a u usporedbi s placebom, a SLIT je pokazao bolji učinak na smanjenje egzacerbacija u odnosu na placebo nego što se to moglo dokazati za SCIT.[14]

Randomizirana ispitivanja na značajnom broju uključene djece i adolescenata koji boluju od blage do umjerene alergijske astme pokazala su da dodatak AIT-a protuupalnom liječenju inhalacijskim kortikosteroidom (IKS) omogućava smanjenje doze IKS-a uz održanje kontrole bolesti.[35] Povoljan učinak na simptome i kvalitetu života povezanu s astmom i AR-om perzistira i više godina nakon prekida primjene AIT-a. Primjerice, u djece s astmom i AR-om uzrokovanim alergijom na grinje iz kućne prašine, petogodišnja primjena AIT-a imala je povoljan učinak na simptome i kontrolu astme i pet godina nakon završetka liječenja.[36,37] AIT može biti osobito učinkovita u djece s AR-om te novonastalom astmom jer ima potencijal modificiranja tijeka bolesti i dugoročne prognoze.[4] AIT smanjuje rizik za senzitizaciju na nove alergene kao i za razvoj astme u djece koja boluju od ARC-a.[5,38,39] U dvjema otvorenim studijama trogodišnje primjene SLIT-a u djece sa sezonskim rinitisom uzrokovanim alergijom na peludi trava rizik za razvoj astme je bio značajno niži u liječene djece.[38,39] Studije iz realnog života također su pokazale da je liječenje AIT-om u bolesnika s alergijom na peludi trava i breze povezano sa značajnim smanjenjem rizika za razvoj astme u bolesnika s ARC-om, a također i značajno reducira simptome astme i potrebu za simptomatskim lijekovima u bolesnika koji imaju alergijsku astmu.[40] Ovi rezultati potvrđeni su ne samo tijekom liječenja, nego i šest godina nakon prekida primjene AIT-a. Nedavno objavljena studija Woehlka i suradnika pokazala je da AIT može barem u nekih bolesnika s alergijskom astmom smanjiti rizik od egzacerbacija bolesti i infekcija donjih dišnih putova.[41] Spomenuto dugoročno pozitivno djelovanje AIT-a na kontrolu simptoma AR-a i astme te preventivni učinak na razvoj alergijske astme u bolesnika s AR-om pokazala je i analiza baze podataka europskih studija iz stvarnog života o primjeni AIT-a.[42]

Oba oblika primjene AIT-a, i SCIT i SLIT, povećavaju rizik za neželjene reakcije u usporedbi s placebom, a

rizik za sistemske alergijske reakcije značajno je viši za SCIT, ali ne i za SLIT.[14] Lokalne reakcije na mjestu primjene lijeka značajno su češće uz SLIT, ali su one uglavnom blage (svrbež ili peckanje jezika, usnica, grla) i ne zahtijevaju prekid liječenja.[14] Primjenom antihistaminika mogu se ove neželjene reakcije u značajnoj mjeri prevenirati.

Način primjene AIT-a, indikacije i kontraindikacije

Optimalan način primjene AIT-a još uvijek je predmet brojnih rasprava i istraživanja. Razmatraju se novi načini kao što su intranodalna (intralimfatička) AIT[43], oralna, epikutana, intradermalna i nazalna primjena[44], no niti jedan od ovih modaliteta nije u uporabi u kliničkoj praksi, posebice ne za liječenje astme. AIT se danas u liječenju alergijske astme primjenjuje potkožnim injekcijama – subkutana AIT ili sublingvalno u dva moguća oblika – SLIT kapima ili tabletama. SCIT se konvencionalno provodi u dvije faze – *početnoj* tijekom nekoliko tjedana do postizanja maksimalne doze održavanja i *nastavnoj* koja podrazumijeva subkutanu primjenu injekcija alergena svakih 4 – 8 tjedana tijekom tri do pet godina. Primjenjuje se u zdravstvenoj ustanovi uz obvezan nadzor minimalno 30 minuta nakon svake injekcije, zbog opasnosti od teških alergijskih reakcija. SLIT se zbog dobroga sigurnosnog profila može primjenjivati kod kuće, a zbog jednostavnosti primjene i odsutnosti nelagode odlaska liječniku i uboda često je prihvatljivija opcija za liječenje pedijatrijskih bolesnika.[45] Provodi se uzimanjem kapi ili brzo solubilne tablete pod jezik svakodnevno ili tri puta tjedno, tijekom tri do pet godina. Radi postizanja učinka na kontrolu simptoma i bolesti te prevenciju novih senzitizacija i progresije bolesti, AIT je potrebno primjenjivati tijekom više godina, što stavlja pred veliko iskušenje adherenciju bolesnika prema liječenju. Metaanalize pokazuju usporedivu učinkovitost SCIT-a i SLIT-a, no SLIT ima bolji sigurnosni profil.[34,14,46] Situacije u kojima treba razmotriti primjenu AIT-a navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Kada treba razmotriti primjenu AIT
Table 1. When should AIT be considered

Bolesnici s AR / Patients with AR
Bolesnici s AR i alergijskom astmom koja nije dobro kontrolirana unatoč liječenju inhalacijskim kortikosteroidima / Patients with AR and allergic asthma not well controlled on inhaled corticosteroid therapy
Bolesnici u kojih izlaganje alergenu izaziva klinički jasno pogoršanje simptoma AR i/ili astme / Patients with clinical evidence for allergen associated aggravation of rhinitis and/or asthma symptoms
Bolesnici s AR i astmom u kojih nije moguće u potpunosti izbjeći kontakt s alergenom / Patients with AR and asthma where contact with allergen cannot be completely avoided
Bolesnici s AR i astmom u kojih medikamentozno liječenje izaziva nuspojave / Patients with AR and asthma suffering from side effects of pharmacological treatment

AR: alergijski rinitis / allergic rhinitis

Preporuke EAACI-a za primjenu AIT-a su sljedeće:

- **SCIT** se preporučuje u djece i odraslih bolesnika s alergijskom astmom uzrokovanom grinjama iz kućne prašine kao dodatna opcija liječenja uz regularno farmakološko liječenje, u cilju smanjenja simptoma i potrebe za lijekovima.[47]
  Potrebno je redovito (idealno prije svake SCIT injekcije) procijeniti kontrolu astme i plućnu funkciju. Preporučuje se opservacija minimalno 30 minuta u zdravstvenoj ustanovi nakon svake primjene. SCIT smiju primjenjivati samo zdravstveni djelatnici educirani za primjenu AIT-a, u okruženju koje je opremom i znanjem spremno za zbrinjavanje bronhospazma i anafilaktičke reakcije.
  Zbog nedovoljno dokaza, ne mogu se dati preporuke za primjenu SCIT-a u cilju smanjenja egzacerbacija, poboljšanja kontrole astme ili smanjenja nespecifične bronhalne hiperreaktibilnosti.[47]
- **SLIT** kapima preporučuje se u djece s kontroliranom astmom uzrokovanom alergijom na grinje iz kućne prašine kao dodatno liječenje u cilju smanjenja simptoma i potrebe za simptomatskim lijekovima. Ovaj oblik liječenja zbog povoljnoga sigurnosnog profila omogućava primjenu lijeka kod kuće, čime se smanjuju troškovi liječenja i opterećenje zdravstvenog sustava.[45,47]
  Potrebno je redovito kontrolirati astmu i plućnu funkciju. Potencijalni dodatni povoljni učinak SLIT-a u djece uključuje moguće smanjenje doze IKS-a uz održanje kontrole bolesti.
  Zbog nedovoljno dokaza, ne mogu se dati preporuke za primjenu SLIT-a u cilju smanjenja egzacerbacija, poboljšanja kontrole astme ili smanjenja nespecifične bronhalne hiperreaktibilnosti.[47]

Nekontrolirana astma je glavni neovisni čimbenik rizika za teške i potencijalno fatalne alergijske reakcije i predstavlja glavnu kontraindikaciju za primjenu AIT-a, kako za SCIT tako i za SLIT. Bolesnici s kontroliranom teškom astmom u iznimnim slučajevima mogu biti razmatrani i za liječenje AIT-om, ali uz uvjet vrlo pažljivog monitoriranja. Ostale kontraindikacije za liječenje AIT-om jesu aktivna ili nekontrolirana autoimunosna bolest, maligna bolest, terapija β-blokatorima ili ACE inhibitorima (engl. *angiotensin-converting ezyme inhibitors,* inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima). Ne preporučuje se primjena AIT-a u bolesnika s imunodeficijencijama, aktivnim infekcijama i infestacijama te nekontroliranim kroničk-

nim bolestima kao što su dijabetes, upalne bolesti crijeva i želučani ulkus.[47]

Zaključak

AIT je jedino uzročno liječenje alergijskih bolesti i u pedijatrijskih bolesnika ima važno mjesto uz izbjegavanje alergena i farmakološko liječenje. Dokazan je pozitivan učinak AIT-a na smanjenje simptoma i potrebu za lijekovima te poboljšanje kvalitete života bolesnika povezane s astmom. Pozitivni klinički učinci prisutni su još godinama nakon prekida terapije. AIT induciranjem imunosne tolerancije modificira tijek bolesti, prevenira razvoj senzitizacija na nove alergene te u jednog dijela bolesnika može prevenirati ili barem odgoditi progresiju alergijskog rinitisa u astmu. U liječenju dječje astme može se primjenivati subkutanim ili sublingvalnim putem. Nedostatci SCIT-a su opasnost od sistemskih alergijskih reakcija te potreba za čestim injekcijama. SLIT je povoljnija alternativa za primjenu AIT-a u djece jer nije povezana s neugodom, a zbog veće sigurnosti može se primjenivati kod kuće. Unatoč nedvojbenim pozitivnim učincima u liječenju alergijskih respiratornih bolesti, AIT se u praksi ne koristi dovoljno često. Šira primjena AIT-a u liječenju alergijske astme u djece u našoj je zemlji ograničena prvenstveno zbog poteškoća u nabavi pripravaka za AIT i financiranju liječenja. Neophodno je postići standardizirani pristup primjeni AIT-a među regulacijskim tijelima u različitim zemljama i regijama svijeta. Samo koordinirane aktivnosti između regulatora zdravstvene politike, zdravstvenih osiguravatelja, industrije i znanstvene zajednice omogućit će pronalaženje rješenja koje će odgovoriti zdravstvenim očekivanjima i potrebama alergijskih bolesnika. Također su potrebne nove prospektivne studije za utvrđivanje dugoročnog učinka AIT-a na tijek alergijskih bolesti.

LITERATURA

1. *Scadding G, Walker S.* Poor asthma control? Then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. Prim Care Respir J. 2012;21:222–8.
2. *Simpson EL.* Comorbidity in atpic dermatitis. Curr Dermatol Rep. 2012;1:29–38.
3. EAACI Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe Concerted Policy Action Needed; http://www.eaaci.org/outreach/ public-declarations.html [pristupljeno 17. 12. 2017]
4. *Tosca M, Olcese R, Licari A, Ciprandi G.* Allergen immunotherapy and asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31 (Suppl 24):46–48.
5. *Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF i sur.* Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:529–38.
6. *Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W i sur.* International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:358–68.
7. *Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, Rak S i sur.* Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:131–8.
8. *Noon L.* Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911;177:1572–3.
9. *Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28:728–45.
10. *Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018;73:744–64.
11. *Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotogui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73:765–98.
12. *Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M i sur.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018;73: 799–815.
13. *Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H i sur.* Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72: 1597–631.
14. *Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M i sur.* Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72:1825–48.
15. *Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA i sur.* Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72:342–65.
16. *Akdis M, Aab A, Altubulakli C, Azkur K, Costa RA, Craneri R i sur.* Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: receptors, functions, and roles in diseases. J Allegy Clin Immunol. 2016; 138:984–1010.
17. *Jutel M, Blaser K, Akdis CA.* Histamine in allergic inflammation and immune modulation. Int Arch Allegy Immunol. 2005;137:82–92.
18. *Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G.* Upper and lower airwy remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and cgronic rhinosinuitis: the one airway concept revisited. Allergy. 2018;73:993–1002.
19. *Van de Veen W, Akdis M.* Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy. Allergy. 2020;75:1017–8.
20. *Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR.* Allergen immunotherapy and tollerance. Allergol Int. 2013;62:403–13.
21. *Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, Akdis CA.* Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. Immunol Rev. 2017;278:219–36.
22. *Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Aklviani E, Arasi S.* EAACI allergen immunotherapy user's guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(Suppl 25):1–101.
23. *Shamji MH, Kappen JH, Akdis E, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kliene-Tebbe J i sur.* Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy. 2017;72:1156–73.
24. *Van de Veen W, Stanic B, Yaman, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG i sur.* IgG4 production is confined in human Il-10

producing regulatory B cells that supress antigen-specific immune responses. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1204–12.

25. *Shamji MH, Durham SR.* Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. Clin Exp Allergy. 2011;41:1235–46.
26. *Akdis CA, Akdis M.* Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J. 2015;8:17.
27. *Akdis M, Akdis CA.* Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. J Allergy Clin Immunol. 2014;133: 621–31.
28. *Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N i sur.* Evaluation of serum sIgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1103–10.
29. *Shamji MH, Larson D, Eiffan A, Nepom GT, Togias A, Durham SR i sur.* Differential induction of allergen-specific IgA response following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2021;148:1061–7.
30. *Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, Zhu R, Kishore U, Renz H.* Diverse Immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:791–801.
31. *Galli SJ.* Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1289–1300.
32. *Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C i sur.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. Allergy. 2008;63 (Suppl 86):8–160.
33. *Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Camara Agondi R.* United airway disease: current perspectives. J Asthma Allergy. 2016;9:93–100.
34. *Caimmi D, Demoly P.* A review of allergen immunotherapy in asthma. Allergy Asthma Proc. 2022;43:310–3.
35. *Xu Z, Deng Z, Li D, Yuan H, Liu C, Chen Z i sur.* Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121:186–94.
36. *Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L i sur.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: A 10-year prospective study. Clin Exp Allergy. 2003;33:206–10.
37. *Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A i sur.* The TAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007;62:943–8.
38. *Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G.* Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:967–75.
39. *Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L i sur.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol. 2002;109:251–6.
40. *Devillier P, Demoly P, Molimard M.* Allergen immunotherapy: What is added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? Expet Rev Respir Med. 2020; 14:445–52.
41. *Woehlk C, Von Bülow A, Ghanizada M, Baastrup Søndergaard M, Hansen S, Porsbjerg L.* Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. Eur Respir J. 2022; 60:2200446.
42. *Vogelberg C, Klimek L, Brüggenjürgen B, Jutel M.* Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. Allergy. 2022;77:3584–92.
43. *Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D, Hoffmann HS, Patterson A, Klimek L i sur.* Intralymphatic immunotherapy: update and unmet needs. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178:141–9.
44. *Globinska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M i sur.* Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. Ann Allerfy Asthma Immunol 2018;121: 306–12.
45. *Blaiss MS.* Pediatric sublingual allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc. 2022;43:281–5.
46. *Passalacqua G, Rogkakou A, Mincarini M, Canonica GW.* Allergen immunotherapy in asthma, what is new? Asthma Res Pract. 2016;1:1–6.
47. *Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O i sur.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy. 2019;74: 855–73.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:65–71
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-10

Pregled | Review

Što se može kriti iza dijagnoze astme?

What can be hidden behind the diagnosis of asthma?

Marijana Rogulj[1,2]✉, Ivana Jukić[1], Ivona Vrkić Boban[1,2], Ariana Čapkun Šilić[1,2]

[1] Klinika za dječje bolesti, KBC Split
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi
ASTMA; KRONIČNI KAŠALJ; OTEŽANO DISANJE

SAŽETAK. Astma je kronična upalna bolest koja se klinički očituje reverzibilnom bronhalnom opstrukcijom. Kašalj i piskanje (engl. *wheezing*) su učestali simptomi u dječjoj dobi, ali ne označavaju uvijek tešku bolest. Iako je astma najčešći uzrok kašlja, teškog disanja i dispneje u djece i odraslih, dijagnoza astme se često neprimjereno pripisuje simptomima drugih bolesti. Pažljivo uzeta anamneza, prisutnost zvučnih fenomena, spirometrija i mjerenje acidobaznog statusa pružaju nam korisne podatke za rješavanje različitih uzroka i izbjegavanje neprikladnog liječenja kliničkih manifestacija bolesti koje nalikuju na astmu.

Keywords
ASTHMA; CRONIC COUGH; DYSPNEA

SUMMARY. Bronchial asthma is defined as a chronic inflammatory disease resulting in a reversible and variable bronchial obstruction. Cough and wheeze are common symptoms in childhood, but mostly donot signify a serious illness. Although asthma is the most common cause of cough, wheeze, and dyspnea in children and adults, asthma is often attributed inappropriately to symptoms from other causes. A careful history, attention to the nature of the respiratory sounds that are present, spirometry, exercise testing, and blood-gas measurement provide useful data to sort out the various causes and avoid inappropriate treatment of these pseudo-asthma clinical manifestations.

Što je astma?

Astma je najčešća pedijatrijska kronična bolest na svijetu.[1,2] Karakterizira je hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, što rezultira opstrukcijom dišnih putova koja je reverzibilna, spontana ili kao rezultat liječenja. Opstrukcija dišnih putova nastaje zbog spazma glatkih mišića bronha i upale koja rezultira edemom sluznice dišnog sustava uz stvaranje sekreta. Iako se prevalencija astme razlikuje ovisno o zemljopisnom položaju, ona ima značajnu razinu morbiditeta i smrtnosti među djecom širom svijeta.[3] Najveća je prevalencija astme u Ujednjenom Kraljevstvu, Novom Zelandu i Australiji, dok je najmanja u istočnoeuropskim zemljama i Kini.[4] U Hrvatskoj je prevalencija 5–10%.[3] Posljednja dva desetljeća dijagnoza astme je u porastu kako u cijelom svijetu tako i kod nas, a tome se možda može pripisati i bolje i brže dijagnosticiranje, ali vjerojatno i pogrešna dijagnoza.[5,6] Iako je dijagnosticiranje astme često lako, povremeno se pogrešno dijagnosticira i posljedično krivo liječi.

Astma je kronična upalna bolest koja je češća u djece s prisutnom atopijom u obitelji, a simptomi i egzacerbacije uzrokovani su različitim okidačima koji uključuju virusne infekcije, alergene, tjelesnu aktivnost, duhanski dim te druge inhalacijske iritanse i onečišćenja iz zraka.[7] Dio je atopijskog sindroma u djece zajedno s alergijskim rinitisom i atopijskim dermatitisom koji se pojavljuju pod nazivom „alergijski hod“[8], no novija istraživanja preispituju tu poveznicu.[9]

Danas se astma ne smatra jednom bolešću, već sindromom uzrokovanim različitim podležećim patofiziološkim mehanizmima.[10,11]

U dojenačkoj dobi su dobi piskanje (engl. *wheezing*) i kašalj među najčešćim znakovima bolesti dišnog sustava. Iako je ponavljano piskanje često, u većine se radi o prolaznom stanju koje prestaje tijekom predškolske i školske dobi, odnosno o tranzitornom, neatopijskom piskanju.[12] Sva djeca kašlju, a oko 50% djece do školske dobi ima simptome hripanja, ali većina djece je zdrava, bez kronične bolesti u podlozi. Takva djeca s kroničnim i relativno nespecifičnim simptomima kao što su kašalj, hripanje i nedostatak daha mogu se podijeliti u pet kategorija:

1. zdravo dijete (dijagnoza koja zahtijeva najviše vještine i iskustva)
2. dijete s manjim zdravstvenim problemima koji mogu uzrokovati simptome slične astmi ili koegzistirati sa sindromom astme
3. dijete s astmom
4. dijete s drugom ozbiljnom bolešću
5. anksioznost i pretjerano tumačenje normalnih simptoma (obično roditeljsko).[10]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Marijana Rogulj, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4677-9622
Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1,
e-pošta: marogulj@kbsplit.hr

Prema konsenzusu PRACTALL (engl. *practicing allergology*) o dječjoj astmi (prve međunarodno prihvaćene smjernice usredotočene samo na astmu u djece), glavni elementi koji definiraju fenotip jesu dob i okidači.[7] *U dojenčadi i male djece* perzistentnost simptoma glavni je pokazatelj težine bolesti. Ovisno o trajanju piskanja može se raditi o **perzistentnom infantilnom piskanju** (piskanje prisutno u većini dana svakog tjedna tijekom posljednja tri mjeseca) ili blagoj, odnosno teškoj **astmi** (ovisno o potrebi za sistemskim kortikosteroidima i/ili hospitalizacijom), ako se piskanje javlja povremeno i recidivira.

U djece starije od 2 godine za definiranje fenotipa važno je trajanje simptoma tijekom posljednjih godinu dana, odnosno informacija je li dijete potpuno zdravo između simptomatskih razdoblja. Ako simptomi potpuno nestaju između epizoda bronhoopstrukcije, a javljaju se najčešće uz virusne infekcije gornjih dišnih putova, najvjerojatnije se radi o **astmi induciranoj virusima**. Ako je pak najčešći ili jedini okidač za simptome tjelesni napor, radi se o **astmi induciranoj naporom.** Za oba ova fenotipa potrebno je ispitati i istodobno postojanje atopije. Ako dijete nije potpuno zdravo između simptoma i ako najčešći okidači nisu virusi ni tjelesna aktivnost, potrebno je kožnim testiranjem i dodatnim *in vitro* testovima utvrditi ima li dijete alergijsku senzibilizaciju i je li ona klinički značajna. Ako postoji jasna povezanost između izloženosti alergenu i pojave kliničkih simptoma bolesti, radi se o **alergijskoj astmi.** Odsutnost specifičnog okidača upućuje na **nealergijsku astmu**, ali kod ovog fenotipa potrebno je periodički revidirati nalaze jer je moguće da specifični alergijski okidač još nije otkriven.

U školske djece u dobi od 6 do 12 godina najčešće se radi o **alergijskoj astmi**, iako je i **astma inducirana virusima** i u ovoj dobi još česta.[13]

Kada nije astma?

Ne postoji zlatni standard za dijagnozu astme, već se smatra velikim ključnim pokazateljem porast forsiranoga ekspiracijskog minutnog volumena u jednoj sekundi za jednako ili više od 12% (FEV 1≥12%) nakon primjene bronhodilatatora ili PEF ≥20%, te pozitivan metakolinski ili histaminski test.[14] Astma se dijagnosticira klinički i sumnja se kada postoji kašalj, teško disanje ili dispneja. Međutim, isti simptomi mogu biti uzrokovani drugim bolestima. Iako za neke pacijente klinička slika može lako ukazati da se ne radi o astmi, ponekad može postojati značajna dijagnostička dvojba.

Za pacijente koji su dovoljno stari za provođenje testa plućne funkcije značajno poboljšanje opstrukcijskih smetnji ventilacije nakon bronhodilatacijskog testa podržava dijagnozu astme. Izostanak značajnog poboljšanja nakon provedene terapije inhalacijskim kortikosteroidima u roku od 5 do 7 dana uz potpuno ublažavanje simptoma i značajno poboljšanje plućne funkcije nakon 10 dana govori protiv dijagnoze astme, pod pretpostavkom da je pacijent ispravno uzimao terapiju.[10]

Astma je najčešći uzrok kronične upalne bolesti dišnih putova i glavni uzrok kašlja. Iako postoje uzroci kašlja koji se vjerojatno neće zamijeniti s astmom, postoji njih nekoliko koji se karakteristično miješaju s astmom.[15]

Infekcije

Hripavac, u prošlosti poznat kao stodnevni kašalj, uzrokuje produljeni kašalj i ponekad se pogrešno dijagnosticira kao astma. Karakteristična klinička slika s napadajima kašlja uz karakteristično gušenje ili cijanozu može se lako prepoznati, no ponekad klasična klinička slika nije sasvim prisutna, posebice kod cijepljene djece.[16–18] Vrlo je važno prepoznati hripavac kako kod pojedinca, zbog mogućega pogrešnog liječenja, tako i zbog sprječavanja širenja bolesti. Na hripavac treba posumnjati kod bilo kojeg kašlja koji traje >2 tjedna kod onih bez prethodne povijesti astme ili drugih uzroka kroničnog kašlja. Dijagnoza se najlakše postavlja lančanom reakcijom polimeraze iz pravilno prikupljenog brisa nosa za otkrivanje antigena *Bordatele pertussis*. Sličnu, ali blažu i kraću kliničku sliku može izazivati infekcija uzročnikom ***B. parapertussis.***[19]

Različite virusne infekcije mogu uzrokovati **postinfekcijski kašalj** koji nalikuje astmi, posebice rinovirusne infekcije, infekcije respiratornim sincicijskim virusom, adenovirusom, virusom gripe. Recentno, susrećemo se s takvim simptomima nakon preboljele **infekcije COVID-19**.[20]

Bakterijske infekcije, posebice ***Mycoplasma pneumoniae*** **i** ***Chlamydophila pneumoniae*** mogu izazvati „*asthma like*“ sindrom.[21]

Svakako, ne smijemo zaboraviti niti **tuberkulozu** kao jednu od bolesti gdje je prisutan kronični kašalj. Endobronhalna tuberkuloza je definirana kao tuberkulozna infekcija traheobronhalnog stabla. Klinički simptomi nisu specifični, ali kronični kašalj je najučestaliji simptom. Zbog svoje nespecifične prezentacije kliničke slike često se dijagnosticira kao astma.[22]

Svakako, ne smije se propustiti naglasiti da infekcije dišnog sustava mogu pogoršavati simptome, tj. biti okidači pogoršanja bolesti kod djeteta koje ima astmu.[23,24]

Cistična fibroza je najčešća nasljedna smrtonosna bolest bijele rase s autosomalno-recesivnim načinom nasljeđivanja.[25] Javlja se u ~1 od 2.500 živorođenih u populaciji sjevernoeuropskog podrijetla s promjenjivom manjom učestalošću u drugim etničkim skupinama i rasama. Iako su mehanizmi upale dišnih putova različiti u ove dvije bolesti, obje uzrokuju opstrukciju

dišnih putova, kašalj, teško disanje i dispneju. Klasična klinička prezentacija malapsorpcije nije uvijek prisutna, a ozbiljnost i progresija bolesti dišnih putova vrlo je promjenjiva. Otkriće gena te kloniranje CFTR-a i zatim njegova identifikacija kao kloridnog kanala pridonijelo je produbljivanju spoznaja o vezi između poremećenoga ionskog transporta i bolesti organa u CF.[26] Valja istaknuti da pluća praktički nisu zahvaćena bolešću prije rođenja, ali da ubrzo nakon rođenja postaju mjesto kronične infekcije i upale s ulogom glavnog prediktora preživljavanja za većinu bolesnika.[27,28] Neki stupanj bronhodilatacijskog odgovora može biti prisutan čak iako se fiziologija odgovora dišnih putova razlikuje od one kod astme. Također, astma može koegzistirati s cističnom fibrozom. Treba posumnjati na cističnu fibrozu kada simptomi i znakovi upalnih bolesti dišnih putova i dalje traju unatoč primjeni visoke doze sistemskog kortikosteroida. Dijagnoza cistične fibroze najpouzdanije se postavlja mjerenjem klorida u znoju kvantitativnom metodom pilokarpinske iontoforeze. Danas u Hrvatskoj postoji „nacionalni vodič" za mjerenje klorida u znoju.[29]

Primarna cilijarna diskinezija (PCD) je rijetka i treba o njoj misliti kada je uporni kašalj prisutan gotovo od rođenja, posebno ako je pridružen kroničnim upalama srednjeg uha i novorođenačkom respiratornom distres sindromu.[30,31] Bolest uključuje različite abnormalnosti u cilijarnoj strukturi i/ili funkciji dišnih putova koje rezultiraju nedostatkom normalnog klirensa sluznice, što je važan urođeni mehanizam obrane domaćina. Odsutnost koordiniranoga cilijarnog pokreta dovodi do kronične infekcije. S vremenom kao rezultat nastaju kronični kašalj i bronhiektazije. Do 50% bolesnika ima potpuni *situs inversus*, u tom slučaju poznat kao Kartagenerov sindrom. Kod prisutnoga potpunog *situsa inversusa*, ali i kada su organi normalno smješteni uz prisutan kašalj od rođenja trebamo misliti na PCD. Kronična upala srednjeg uha još je jedna karakteristična značajka poremećaja. Kao i kod cistične fibroze, primarna cilijarna diskinezija neće reagirati na uobičajene antiastmatske lijekove, a odgođena dijagnoza cilijarne diskinezije rezultira trajnim oštećenjem dišnih putova. U dijagnosticiranju značajno pomaže mjerenje nazalnoga dušičnog oksida (engl. *nasal Nitric Oxide,* nNO) koji je snižen u pacijenata s cilijarnom diskinezijom, no za izvođenje testa potrebna je suradljivost pacijenta (dobno ograničenje). Također, rijetko vrijednost nNO-a može biti i uredna.[32] U Hrvatskoj su nedostupni specifični testovi za postavljanje dijagnoze PCD-a, iako postoje smjernice za potvrdu dijagnoze, a to je gensko testiranje. Za sada je poznat 51 gen povezan s PCD-om.[33]

Kronični gnojni (bakterijski) bronhitis

Kronični vlažni kašalj koji traje kontinuirano više od 4 – 8 tjedana važno je upozorenje koje uvijek treba shvatiti ozbiljno, ali se često ignorira ili pogrešno dijagnosticira kao manifestacija astme. Kronični vlažni kašalj mora se razlikovati od ponavljajućega akutnog kašlja, koji je čest kod normalne djece. Kronični bakterijski bronhitis i bronhiektazije su spektar bolesti, s različitim dijagnozama u podlozi. Karakterizirani su kroničnim vlažnim kašljem, neutrofilnom upalom dišnih putova i infekcijom. Važno je na vrijeme prepoznati simptome te napraviti dijagnostičku obradu kako bi se spriječio razvoj dilatacije dišnih putova ili kako bi se preokrenula ako je prisutna. Svakako treba tragati za specifičnim razlozima u podlozi bolesti, poput cistične fibroze ili imunodeficijencije.[34]

Liječenje je nespecifično i uglavnom se ne temelji na dokazima. Može se liječiti amoksicilin klavulanskom kiselinom tijekom dva do četiri tjedna[35], ali ako se simptomi ne riješe ili se ubrzo ponavljaju, tada se mora pokrenuti potraga za temeljnim uzrokom.[36] Ako se simptomi ne riješe uporabom antibiotika, potrebno je provoditi mjere respiratorne skrbi koja uključuje imunizaciju, uključujući godišnju gripu, izbjegavanje onečišćenja u zatvorenom i na otvorenom prostoru, fizikalnu terapiju i dobru prehranu. Ako se na vrijeme intervenira, u djece bolest ima potencijal za cjeloživotno poboljšanje zdravlja pluća.[37]

Traheomalacija/bronhomalacija

Neadekvatna krutost dušnika ili bronhalne hrskavice glavnog stabla rezultira kolapsom dušnika, što uzrokuje kašalj. Kolaps dušnika ili bronhalnog debla tijekom povećanoga intratorakalnog tlaka kao kod snažnog izdisaja ili kašljanja može uzrokovati kontakt prednjeg i stražnjeg zida, što potiče daljnji kašalj. Uz to, kada je prisutan sekret u dišnim putovima, kolaps dišnih putova sprječava normalno čišćenje. Tada sekret u dišnim putovima djeluje kao kontinuirani podražaj za kašalj. Iako traheomalacija i bronhomalacija mogu biti problematične kod djeteta, neki slučajevi ne uzrokuju probleme do kasnije dobi.[38] U neuobičajeno teškim slučajevima kašlja koji su posljedica traheomalacije potrebna je kirurška aortopeksija.[39]

Gastroezofagealni refluks, laringofaringealni refluks

Laringofaringealni refluks (LPR) ekstraezofagealna je manifestacija gastroezofagealnog refluksa (GER), odnosno povrat želučanog sadržaja iz želuca kroz jednjak u farinks i larinks gdje, ostvarujući blizak kontakt s tkivom gornjega dišnog sustava, može biti uzrokom različitih respiratornih simptoma.[40] Veza između GER-a i respiratornih simptoma jest kompleksna. Prema najnovijim teorijama GER pridonosi pojavi ekstraezofagealnih sindroma preko dvaju osnovnih mehanizama, i to direktno odnosno aspiracijski i indirektno, tj. refleksnim lukom posredovanim vagusom.[41] GER i postnazalna sluz često se prezentiraju upravo kašljem,

ali nisu praćeni auskultacijski nalazom opstrukcije. Također GER može biti i posljedica kašlja.[40]

Strano tijelo u dišnom putu

Strano tijelo u dišnim putovima zahtjeva posebnu pozornost kliničara, a ponekad se može prezentirati simptomima sličnima astmi. Znakovi upozorenja su asimetričan auskultacijski nalaz, neučinkovitost terapije za astmu, posebno kod malenog djeteta ili djeteta s neuromotornim odstupanjima, te ako nemaju anamnestičke podatke o ranijim simptomima astme.[42]

Kašalj zbog sekreta iz gornjih dišnih putova

Sindrom kašlja gornjih dišnih putova (engl. *upper airway cough syndrome,* UACS), ranije poznat kao postnazalni sindrom kašlja, jedan je od čestih uzroka kroničnog kašlja.[43] Najčešći uzrok kod djece jest katar gornjih dišnih putova s postnazalnim curenjem. Potrebno je potražiti simptome koji upućuju na opstruktivnu apneju za vrijeme spavanja, uključujući hrkanje, apnoične pauze, nemir, dnevnu pospanost i lošu koncentraciju. Adenotonzilektomija može u potpunosti izliječiti kronični kašalj i spriječiti (rijetke) opasnosti od noćnog zatajenja disanja. Općenito, što se simptomi ranije pojave veća je vjerojatnost da će se postaviti važna dijagnoza. Uvijek treba istražiti simptome od prvog dana života; moraju se razlikovati od simptoma koji počinju u dobi od nekoliko tjedana, a koji mogu biti posljedica astme.[44]

Ostali rijetki uzroci kroničnog kašlja

Postoje i rijetki, neobični uzroci kroničnog kašlja koji se pogrešno dijagnosticiraju kao astma. Iako je malo vjerojatno da će se često susretati, svjesnost tih entiteta može potaknuti dodatno razmišljanje kada obrazac simptoma i odgovor na liječenje nije u skladu s astmom.

Sindrom navike kašlja / psihogeni kašalj

Psihološki poremećaj koji se obično liječi kao astma često rezultira neučinkovitim farmakološkim liječenjem, a liječi se psihologijskim tretmanom (sugestijskom terapijom, bihevioralnom tehnikom). Klasična prezentacija sindroma navike kašlja jest oštri, ponavljajući kašalj koji se javlja nekoliko puta u minuti tijekom nekoliko sati. To je iritantno osobama u okolini osobe koja pati od ovog poremećaja, a posebice ometa dijete u svakodnevnom životu i narušava kvalitetu života. Često mu svrha bude i neki sekundarni dobitak (npr. izostanak iz škole). Tipičan dobni raspon za djecu je od 4 do 18 godina s medijanom od 10 godina.[45] Za ovaj sindrom karakteristična je potpuna odsutnost kašlja nakon što pacijent zaspi. Iako su osobe s ovim poremećajem učestalo podvrgnute višestrukim dijagnostičkim testovima i terapiji s lijekovima za astmu, na ovaj sindrom treba misliti i lako se može dijagnosticirati karakterističnim tipom kašlja, njegovim ponavljajućim obrascem i potpunom odsutnošću nakon što pacijent zaspi.

Kašalj-tik sindrom

Sindrom navike kašlja ponekad se pogrešno protumači kao tik. Međutim, takozvani kašalj-tik sindrom uključuje više vokalizacije koja je karakteristična za Touretteov sindrom i ne nalikuje pravom kašlju sindroma navike kašlja. U razmatranju liječenja i raspravi o problemu s obitelji važno je ne govoriti o tome kao o psihogenom kašlju, jer će to vjerojatno negativno utjecati na odnos s liječnikom. Poremećaj sa somatskim simptomima (kašalj) ili psihogeni kašalj dijagnoza je do koje se dolazi isključivanjem drugih uzroka kašlja i tik-kašlja, a zadovoljava kriterije za somatizacijske poremećaje.[45]

Teško disanje koje nije astma

U razmatranju teškog disanja važno je znati da pacijenti, roditelji, pa čak i liječnici ponekad nazivaju različite zvukove kašljanja „piskanjem“ koji zapravo nisu piskanje. Teško disanje definira se kao kontinuirani glazbeni izdisajni zvuk uzrokovan intratorakalnom opstrukcijom dišnih putova. Međutim, roditelji će opisati inspiratorni stridor kao teško disanje, a postoje mnoga izvješća o inspirativnim zvukovima opstrukcije gornjih dišnih putova koje medicinsko osoblje naziva piskanjem i pogrešno dijagnosticira kao astmu.[46]

Disfunkcija glasnica

Disfunkcija glasnica može se pojaviti iz različitih razloga, uključujući kompresiju mozga u sklopu Chiari malformacije ili paralize glasnica iz različitih uzroka. Sindrom disfunkcije glasnica funkcionalni je poremećaj glasnica. Obično se pogrešno dijagnosticira kao astma na temelju neprikladnog opisa „teškog disanja“.[47] Međutim, respiratorni zvuk zapravo je visokotonski inspiratorni stridor uzrokovan paradoksalnim dodatkom glasnica tijekom udisaja. Ipak, alarmantno je za one koji doživljavaju reakciju i za one koji je promatraju. Česti su posjeti hitnoj službi. Drugi fenotip je reakcija koja se javlja samo s vježbanjem, što se obično vidi kod sportaša adolescenata tijekom natjecateljskih aerobnih aktivnosti. Ova fenotip je tipično prolazan i spontano olakšan razdobljem odmora.[48]

Hiperventilacija je varijacija sindroma disfunkcije glasnica, a manifestira se kao abnormalni kontinuirani inspiratorni i ekspiratorni zvukovi.

Napadi hiperventilacije mogu se zamijeniti s astmom, kako kod onih koji imaju astmu, tako i kod onih koji je nemaju. Pacijenti koji imaju i astmu i doživljavaju napade hiperventilacije ne mogu lako razlikovati osjećaj dispneje povezan s hiperventilacijom od onoga

koji je povezan s astmom. Spirometrija u vrijeme kada pacijent ima simptome dispneje može pomoći u razlikovanju percepcije dispneje od napadaja astme. Nalazi uredne saturacije O2 na pulsnom oksimetru tijekom disanja sobnog zraka, uz niski PCO2 i visoki pH u nalazu acidobaznog statusa, ukazuju na hiperventilaciju.[48]

Tjeskoba

Pacijenti mogu imati osjećaj da imaju problema s disanjem ili stezanje u prsima u nedostatku bilo kakvoga fiziološkog poremećaja koji se može identificirati. Koristeći indeks osjetljivosti na anksioznost, dokazano je da anksioznost igra važnu ulogu u doživljaju dispneje.[49]

Dispneja u tjelesnom naporu

Bronhokonstrikcija izazvana tjelovježbom (engl. *exercise induced bronchoconstriction*, EIB) opisuje prolazno sužavanje dišnih putova koje se javlja tijekom fizičkog napora. Nazivu EIB daje se prednost u odnosu na astmu izazvanu vježbanjem (engl. *exercise induced asthma*, EIA) jer se bronhokonstrikcija u tjelesnom naporu može dogoditi kod pacijenata s astmom (EIBa) i bez astme (EIBwa).[50,51]

Uzrokovana je akutnim velikim povećanjem količine zraka koji ulazi u dišne putove koji zahtijevaju zagrijavanje i ovlaživanje. Kod osjetljivih pojedinaca to dovodi do upalnih, neuronskih i vaskularnih promjena koje u konačnici rezultiraju kontrakcijom glatkih mišića bronha i simptomima dispneje, kašlja, stezanja u prsima, proizvodnje sluzi i piskanja.[52]

Tumori u sredoprsju

Tumori u sredoprsju mogu se prezentirati sa simptomima astme. Naglašava se važnost rane radiološke dijagnoze (rendgenska snimka prsišta) i opasnost višekratne terapije sustavnim kortikosteroidima.[53–56]

Srčano zatajenje

Srčano zatajenje je čest uzrok zaduhe kod odraslih,[57] no treba misliti na to i u dječjoj dobi.

Kongestivno zatajenje srca konačni je uobičajeni klinički put za nekoliko bolesti u dječjoj dobi, kao što su obiteljska kardiomiopatija, virusni miokarditis, urođene pogreške metabolizma i autoimuni poremećaji. Rano prepoznavanje i liječenje mogu smanjiti ozbiljnost simptoma i mogu utjecati na ishode.

Anomalije u sredoprsju

Anomalije traheobronhalnog stabla, neprepoznata traheoezofagealna fistula[58] i anomalije srčano-žilnog sustava poput vaskularnog prstena ili dvostrukog luka aorte mogu imitirati simptome astme.[59,60]

Zaključak

Djeca s astmom obično imaju trijas simptoma koji čine teško disanje, otežano disanje i kašalj. Međutim, astma je pojam koji se koristi za opisivanje zbirke simptoma i, kada je prisutna, trebala bi potaknuti liječnike da se zapitaju o kojoj vrsti astme se radi. Postoji niz podtipova astme koji se različito javljaju i reagiraju na liječenje. Identifikacija obilježja astme i obilježja koja se mogu mijenjati ili liječiti trebala bi biti tek početak dijagnostičkog puta.[61] Simptomi astme obično su povremene prirode i ne moraju biti prisutni u vrijeme kliničkog pregleda, što u nekim slučajevima čini dijagnozu izazovnom.[62] Osim toga, fenotipovi bolesti nisu fiksni i mogu se razvijati tijekom vremena, zahtijevajući stalni pregled simptoma i liječenja.

U dojenčadi i predškolske djece teško je postaviti dijagnozu astme. Osnovu za dijagnozu čine detaljna anamneza i indeks predikcije astme (API, od engl. *asthma predictive index*), koji se temelji na predikciji rizika od astme u djece mlađe od tri godine s recidivirajućim epizodama sipnje.[7]

Ako je pridružen jedan od glavnih čimbenika rizika (atopijska bolest roditelja, atopijski dermatitis u djeteta) ili barem dva sporedna čimbenika rizika (eozinofilija, alergijski rinitis, sipnja nevezana za prehladu) može se s velikom vjerojatnošću postaviti dijagnoza astme. U starije djece, uz detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu te fizikalni pregled, važni su mjerenje plućne funkcije s bronhodilatacijskim testom, kožno alergološko testiranje, laboratorijska obrada (koncentracija ukupnog i specifičnih IgE-a u serumu, koncentracija eozinofilnog kationskog proteina (ECP, engl. *eosinophil cationic protein*) i mjerenje frakcije dušičnog oksida u izdahnutu zraku (FeNO, engl. *fractional exhaled NO*). Za procjenu plućne funkcije koristimo se spirometrijom s farmakodinamskim testom kojim se određuje postotak reverzibilnosti FEV1 nakon primjene bronhodilatatora. Povećanje FEV1 nakon inhalacije bronhodilatatora za 12% i više daje snažnu potporu dijagnozi astme.[7]

Danas za mlađu djecu (najčešće ispod pet godina) možemo napraviti impulsnu oscilometriju.[63]

Kod dvojbe oko dijagnoze bolesti svakako je potrebno učiniti rendgensku snimku pluća.[7,10]

Ako je dijete sposobno provesti testove plućne funkcije, neoprostivo je postaviti dijagnozu astme bez prethodnog dokumentiranja prisutnosti opstrukcijskih smetnji ventilacije uz pozitivan odgovor na beta-2 agoniste.

Unatoč tomu, ako se dijete ipak liječi kao da ima astmu iznimno je važno pratiti odgovor na propisanu terapiju (prvenstveno kortikosteroide – inhalacijske, a posebice sustavne). Ako nema odgovora na terapiju nikako se ne smije propustiti moguća podležeća druga bolest ili komorbiditet s astmom.

Uvijek je potrebno razmotriti i druge moguće uzroke rekurentnog piskanja, a diferencijalna dijagnoza astme ovisi o dobi djeteta. U dojenčadi i male djece treba isključiti ponajprije aspiraciju hrane, bronhopulmonalnu displaziju, cističnu fibrozu, sindrom primarne cilijarne diskinezije, primarnu imunodeficijenciju, rekurentne infekcije donjih dišnih putova, prirođene srčane bolesti, prirođene anomalije traheobronhalnog stabla i aortalnog luka, gastroezofagealni refluks i strano tijelo u dišnim putovima, dok kod starije djece treba misliti i na kronični rinosinusitis, disfunkciju glasnica i tuberkulozu.[7]

Posljednjih nekoliko godina u uporabi je i termin „*Astma like*“, a označava simptome koji imaju kliničku sliku astme, a često se i pripisuju dijagnozi astme, a to su hipervenilacija, mehanička opstrukcija dišnih puteva, kongestivno srčano zatajenje, plućna embolija, GERB, Sjögrenov sindrom i drugi.[64,65]

Konačno, tijekom odrastanja, sva djeca kašlju – većina njih je zdrava, a tu dijagnozu je najteže postaviti.[10]

LITERATURA

1. *British Asthma Guidelines Coordinating Committee.* British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax. 1997;52(1):S1–S20.
2. *National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. [Internet] 2007. [pristupljeno 05. 03. 2023.]. Dostupno na: https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR-3_Asthma_Full_Report_2007.pdf
3. *Banac S, Tomulić KL, Ahel V, Rozmanić V, Simundić N, Zubović S i sur.* Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. Croat Med J. 2004;45(5):721–6.
4. *Beasley R, Ellwood P, Asher I.* International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. Pediatr Clin North Am. 2003;50(3):539–53.
5. *von Mutius E.* The rising trends in asthma and allergic disease. Clin Exp Allergy. 1998;28(5):45–9; discussion 50–1.
6. *Pearce N, Douwes J, Beasley R.* The rise and rise of asthma: a new paradigm for the new millennium? J Epidemiol Biostat. 2000;5(1):5–16.
7. *Ivković-Jureković, I.* Specific features of childhood asthma. Medicus [Internet]. 2013 [pristupljeno 07.03.2023.];22(1_Astma). Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/106472.
8. *Richter D.* Alergija i alergijske bolesti. u: Mardešić D i sur. Pedijatrija. Osmo izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 436.
9. *Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, Fontanella S, Haider S.* Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16(9):873–81.
10. *Bush A.* Diagnosis of asthma in children under five. Prim Care Respir Journal 2007;16(1):7–15.
11. *Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A.* Distinguishing asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(7):38.
12. *Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB i sur.* Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3):1338–43.
13. *Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M i sur.* Diagnosis and treatment of asthma in childhood. A PRACTALL consensus report. Allergy. 2008;63(1):5–34.
14. *Siersted HC, Mostgaard G, Hyldebrandt N, Hansen HS, Boldsen J, Oxhøj H.* Interrelationships between diagnosed asthma, asthma-like symptoms, and abnormal airway behaviour in adolescence: the Odense Schoolchild Study. Thorax. 1996;51(3):503–9.
15. *Thomson F, Masters IB, Chang AB.* Persistent cough in children and the overuse of medications. J Paediatr Child Health. 2002;38(6):578–8.
16. *Mink CM, Cherry JD, Christenson P, Lewis K, Pineda E, Shlian D i sur.* A search for Bordetella pertussis infection in university students. Clin Infect Dis. 1992;14(2):464–71.
17. *Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH.* Pertussis infection in adults with persistent cough. JAMA. 19955;273(13):1044–6.
18. *Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH.* Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA. 1996;275(21):1672–4.
19. *Bergfors E, Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Sundh V, Zackrisson G.* Parapertussis and pertussis: differences and similarities in incidence, clinical course, and antibody responses. Int J Infect Dis. 1999;3(3):140–6.
20. *Rajput C, Han M, Ishikawa T, Lei J, Jazaeri S, Bentley JK i sur.* Early-life heterologous rhinovirus infections induce an exaggerated asthma-like phenotype. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):571–582.e3.
21. *Esmaeilzadeh H, Sanaei Dashti A, Mortazavi N, Fatemian H, Vali M.* Persistent cough and asthma-like symptoms post COVID-19 hospitalization in children. BMC Infect Dis. 2022;22(1):244.
22. *Argun Baris S, Onyilmaz T, Basyigit I, Boyaci H.* Endobronchial Tuberculosis Mimicking Asthma. Tuberc Res Treat. 2015;2015:781842.
23. *Korppi M.* Bacterial infections and pediatric asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2010;30(4):565–74.
24. *Nguyen-Ho L, Nguyen-Tiet A, Chang YS.* Asthma and pulmonary tuberculosis: misdiagnosis or coexistence. Respirol Case Rep. 2021;9(7):e00797.
25. *Ratjen F, Döring G.* Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361(9358):681–9.
26. *Mehta A.* CFTR: More than just a chloride channel. Pediatr Pulmonol. 2005;39(4):292–8.
27. *Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutièrrez JP, Hull J i sur.* Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(4 Pt 1):1197–204.
28. *Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL.* Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(7):904–10.
29. *Leničeк Krleža J, Aralica M, Tješić-Drinković D, Crneković K, Culej J, Fressl Juroš G i sur.* National Guidelines for the Performance of the Sweat Test in Diagnosis of Cystic Fibrosis on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine and the Cystic Fibrosis Centre – Paediatrics and adults, University Hospital Centre Zagreb. Biochem Med (Zagreb). 2022;32(1):010501.

30. *Leigh MW.* Primary Ciliary Dyskinesia. U: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A. Kending´s Disorders of the Respiratory Tract in Children. Sedmo izdanje. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2006, str. 902–9.
31. *Ribičić R, Borošak J, Baudoin T, Bulimbašić S, Ribičić T, Mihatov Štefanović i sur.* Kartagener syndrome – a very rare cause of neonatal respiratory distress. Paediatr Croat. 2015;59: 48–50.
32. *Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS.* Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2014;44(6):1589–99.
33. *Mihatov Štefanović I, Vrsalović R, Perić Marković G.* Primarna cilijarna diskinezija – težak put od simptoma do dijagnoze. U: Kašalj u djece. XXXIV simpozij hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju, 30. 09. – 02. 10. 2022. Split: Hrvatsko društvo za pedijatrijsku pulmologiju; 2022, str. 12.
34. *Selvadurai H.* Investigation and management of suppurative cough in pre-school children. Paediatr Respir Rev. 2006;7 (1):15–20.
35. *Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB.* Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. Thorax. 2012;67(8):689–93.
36. *Ruffles TJC, Goyal V, Marchant JM, Masters IB, Yerkovich S, Buntain H i sur.* Duration of amoxicillin-clavulanate for protracted bacterial bronchitis in children (DACS): a multi-centre, double blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1121–9.
37. *Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA i sur.* Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2013;1(8):610–20.
38. *Wood RE.* Localized tracheomalacia or bronchomalacia in children with intractable cough. J Pediatr. 1990;116(3):404–6.
39. *Weber TR, Keller MS, Fiore A.* Aortic suspension (aortopexy) for severe tracheomalacia in infants and children. Am J Surg. 2002;184(6):573–7; discussion 577.
40. *Pavić I, Vela Ljubić J, Hojsak I.* Laringofaringealni refluks kao uzrok respiratornih simptoma. Paediatr Croat. 2015;59: 239–42.
41. *Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA.* Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. J Pediatr Surg. 2006;41(2):289–93.
42. *Karakoç F, Karadağ B, Akbenlioğlu C, Ersu R, Yildizeli B, Yüksel M i sur.* Foreign body aspiration: what is the outcome? Pediatr Pulmonol. 2002;34(1):30–6.
43. *Donaldson AM.* Upper Airway Cough Syndrome. Otolaryngol Clin North Am. 2023;56(1):147–55.
44. *Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O'Callaghan C i sur.* Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. Eur Respir J. 1998;12(4):982–8.
45. *Blekić M, Kljajić Bukvić B, Pečnjak M.* Psihogeni kašalj/poremećaj sa somatskim simptomima (kašalj) i tik kašalj/habitualni kašalj. U: Kašalj u djece. XXXIV simpozij hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju, 30. 09. – 02. 10. 2022. Split: Hrvatsko društvo za pedijatrijsku pulmologiju; 2022, str. 31–2.
46. *Christopher KL, Wood RP 2nd, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF.* Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. N Engl J Med. 1983;308(26):1566–70.
47. *Doshi DR, Weinberger MM.* Long-term outcome of vocal cord dysfunction. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(6):794–9.
48. *Keeley D, Osman L.* Dysfunctional breathing and asthma. It is important to tell the difference. BMJ. 2001;322(7294):1075–6.
49. *Simon NM, Weiss AM, Kradin R, Evans KC, Reese HE, Otto MW i sur.* The relationship of anxiety disorders, anxiety sensitivity and pulmonary dysfunction with dyspnea-related distress and avoidance. J Nerv Ment Dis. 2006;194(12):951–7.
50. *Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH i sur.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(9): 1016–27.
51. *Bonini M, Silvers W.* Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(2):205–214.
52. *Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N.* Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. NPJ Prim Care Respir Med. 2018;28(1):31.
53. *Misevičienė V, Labanauskas L, Kiudelienė R, Kėvalas R, Zaveckienė J, Jankauskaitė L.* A mediastinal mass mimicking asthma symptoms. Medicina (Kaunas). 2013;49(2):67–70.
54. *Olgun N, Ozaksoy D, Uçan ES, Türkmen MA, Canda T, Oto O i sur.* Paediatric endobronchial leiomyoma mimicking asthma. Respir Med. 1995;89(8):581–2.
55. *Lin CH, Chao YH, Wu KH, Lin WC.* Primary mucoepidermoid carcinoma at the carina of trachea presenting with wheezing in an asthmatic child mimicking an attack of asthma: A case report. Medicine (Baltimore). 2016;95(44):e5292.
56. *Malic Tudor K, Batinic M, Rogulj M, Armanda V, Zekic Tomas S, Franic Simic I.* A 16-Year-Old Adolescent with Mediastinal Seminoma: A Case Report and Literature Review. Journal of Pediatrics Review. Forthcoming 2022.
57. *Price JF.* Congestive Heart Failure in Children. Pediatr Rev. 2019 Feb;40(2):60–70.
58. *Bank J, Voaklander R, Sossenheimer M.* H-type Tracheoesophageal Fistula: A Rare Cause of Cough and Dysphagia in Adults. ACG Case Rep J. 2020 Dec 8;7(12):e00492.
59. *Temur HO, Yozgat CY, Uzuner S, Ugurlucan M, Yazan H, Cakir E i sur.* Balanced Double Aortic Arch Causing Persistent Respiratory Symptoms Mimicking Asthma in an Infant. J Pediatr Intensive Care. 2021 Jun;10(2):162–6.
60. *Galvin IF, Shepherd DR, Gibbons JR.* Tracheal stenosis caused by congenital vascular ring anomaly misinterpreted as asthma for 45 years. Thorac Cardiovasc Surg. 1990 Feb;38(1):42.
61. *Bush A, Pavord ID.* The Lancet Asthma Commission: treating children in primary care. Prescriber 2018;29(11):28–32.
62. *McCormack MC, Enright PL.* Making the diagnosis of asthma. Respir Care 2008;53(5):583–90.
63. *Chawes B, Elenius V.* Pulmonary function testing for the diagnosis of asthma in preschool children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2022;22(2):101–6.
64. *Maier WC, Arrighi HM, Morray B, Llewllyn C, Redding GJ.* The impact of asthma and asthma-like illness in Seattle school children. J Clin Epidemiol. 1998;51(79):557–68.
65. *Remes ST, Korppi M, Remes K.* Outcome of children with respiratory symptoms without objective evidence of asthma: a two-year, prospective, follow-up study. Acta Paediatr. 1998; 87(2):165–8.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:72–77
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-11

Pregled | Review

Testovi plućne funkcije u predškolskoj dobi

Pulmonary function tests in preschool children

Ivana Maloča Vuljanko[1,2]✉, Giorgie Petković[1]

[1] Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Ključne riječi
TESTOVI PLUĆNE FUNKCIJE; PREDŠKOLSKA DOB; SPIROMETRIJA

SAŽETAK. Mjerenje plućne funkcije kod predškolske djece predstavlja jedno od najdinamičnijih i najizazovnijih područja istraživanja fiziologije dišnog sustava te integralnu komponentu kliničkog praćenja i liječenja. Cilj ovoga preglednog članka jest pružiti uvid o metodi i primjeni najčešćih testova plućne funkcije u djece predškolske dobi koji su nam dostupni (spirometrija, impulsna oscilometrija, tjelesna pletizmografija), kao i potencijalne probleme ispitivanja plućne funkcije u toj dobi. Spirometrija je najčešće primjenjivani test plućne funkcije koji se izvodi u pedijatrijskoj populaciji na standardiziran način kao i kod odraslih. U predškolskoj dobi primjena spirometrije ima nekoliko izazova poput dobi ispitanika, osiguravanja maksimalnog napora kod izvođenja, duljine izdisaja tijekom spirometrijskog manevra, pouzdanosti dobivenih parametra. Mjerenje specifičnog otpora dišnih putova putem tjelesne pletizmografije kao i impulsna oscilometrija također daju uvid u plućnu funkciju, a glavna im je prednost što se izvode tijekom mirnog disanja te zahtijevaju samo minimalnu suradnju. Kod odabira metode procjene plućne funkcije važno je odrediti moguću kliničku dijagnozu, a ne da se izbor pretrage temelji na dostupnoj opremi. Važno je i primijeniti odgovarajuće dostupne referentne intervale za pojedine pretrage. Potrebna su dodatna istraživanja koja će odrediti ulogu pojedinih testova, standardizirati postupak i odrediti prikladne referentne vrijednosti što bi olakšalo praćenje bolesnika, ali i omogućilo uspoređivanje različitih metoda u cilju dobivanja kompletnije kliničke slike.

Keywords
PULMONARY FUNCTION TEST; PRESCHOOLS; SPIROMETRY

SUMMARY. Lung function testing in preschool children represents one of the most dynamic and challenging areas of respiratory physiology research and an integral component of clinical monitoring and treatment. The aim of this review article is to provide insight into the method and application of the most common lung function tests in preschool children currently available (spirometry, impulse oscillometry, body plethysmography), as well as potential problems of lung function testing in that age group. Spirometry is the most commonly used lung function test, performed in the pediatric population by standardized procedure. Use of spirometry in preschool age has several challenges, such as the age of the subject, ensuring the maximum effort during performance, the length of exhalation during the spirometric maneuver, the reliability of the obtained parameters. Measurement of the specific resistance of the airways by body plethysmography as well as impulse oscillometry also provide insight into lung function, and their main advantage is that these tests are performed during tidal breathing and require only minimal cooperation. When choosing a method of lung function assessment, it is important to determine the question of a possible clinical diagnosis and not to base the choice of test on the available equipment. It is also important to apply the appropriate available reference intervals. There is a need for additional studies that will determine the role of individual tests, standardize the procedure and determine reference values, which would facilitate the monitoring of patients, enable the comparison of different methods in order to obtain a more complete clinical picture.

Testovi plućne funkcije sastavni su dio dijagnostike i praćenja učinka liječenja kod djece školske dobi i odraslih osoba oboljelih od plućnih bolesti. S druge strane, mjerenje plućne funkcije kod predškolske djece predstavlja jedno od najdinamičnijih i najizazovnijih područja istraživanja fiziologije dišnog sustava. Sve do prošlog desetljeća bilo je uvriježeno mišljenje da je nemoguće procijeniti plućnu funkciju u predškolske djece, prvenstveno zbog nedostatne koordinacije, razumijevanja i suradnje prilikom izvođenja testova. No, shvaćanje da štetni utjecaj/ozljeda na dišnom sustavu u fazi njegovog razvoja može dovesti do ireverzibilnih posljedica stvorilo je potrebu da se razviju metode procjene respiratorne funkcije u dojenčadi i djece predškolske dobi. Nedostatna dostupnost odgovarajuće opreme, nepostojanje standardizacije postupka, ali i nedostatne referentne vrijednosti za predškolsku dob dugo su ograničile izvođenje takvih mjerenja na razinu kliničkih istraživanja u specijaliziranim centrima.

U današnje vrijeme testovi plućne funkcije predstavljaju integralnu komponentu kliničkog praćenja i liječenja djece predškolske djece. Kada se metode izvode, a dobiveni rezultati interpretiraju na odgovarajući

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ivana Maloča Vuljanko, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5603-0602,
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivanamaloca@gmail.com

način, njihova je primjena u utvrđivanju prirode i prognoze plućne bolesti ili odgovora na terapiju te za praćenje napredovanja ili povlačenja bolesti. Rezultati takvih testova imaju važnu ulogu u epidemiološkim i kliničkim istraživačkim studijama. Iako je danas dostupno nekoliko vrsta testova plućne funkcije, niti jedan sam po sebi nije dostatan za postavljanje dijagnoze, niti zadovoljava kriterije idealnog testa.

Idealan test za kliničku primjenu kod predškolske djece trebao bi:

- biti jednostavan i brz za izvođenje
- imati standardizirani postupak izvođenja
- razlikovati zdrave od bolesnih uz visoku osjetljivost i specifičnost testa
- biti izvediv za bilo koju dob kako bi se osiguralo longitudinalno praćenje kod bolesnika s plućnom bolesti
- imati primjerene referentne raspone ovisno o dobi
- biti cjenovno prihvatljiv i široko dostupan.

Cilj ovoga preglednog članka jest pružiti uvid o metodi i primjeni najčešćih testova plućne funkcije u djece predškolske dobi koji su nam dostupni (spirometrija, impulsna oscilometrija, tjelesna pletizmografija), kao i potencijalne probleme ispitivanja plućne funkcije u toj dobi. U tu svrhu učinjena je pretraga literature putem portala *PubMed* i općih tražilica.

Spirometrija u predškolskoj dobi

Spirometrija je najčešće primjenjivani test plućne funkcije koji se izvodi u pedijatrijskoj populaciji. Princip izvođenja spirometrije sukladan je smjernicama ERS/ATS (od engl. *European Respiratory Society / American Thoracic Society*).[1] Spirometrijsko mjerenje izvodi se maksimalnim udahom do totalnoga plućnog kapaciteta, nakon kojega se uz kratko zadržavanje zraka (ne dulje od jedne sekunde) ispuhne sav zrak iz pluća u usnik spirometra (zrak ne smije izlaziti kroz nos [ispitanik ima štipaljku na nosu] ili pored usnika). Nakon svakog pokušaja treba procijeniti tehniku izvođenja, trud ispitanika te moguće artefakte. Samo testove koji zadovoljavaju kriterije ponovljivosti i prihvatljivosti treba razmotriti za tumačenje dobivenih rezultata.

Međutim, kod djece predškolske dobi postoji nekoliko izazova u izvođenju spirometrije poput dobi ispitanika, osiguravanja maksimalnog napora kod izvođenja, duljine izdisaja tijekom spirometrijskog manevra, pouzdanosti vrijednosti parametra forsiranoga ekspiratornog protoka izmjerenog tijekom izdisaja pri 25 do 75% ($FEF_{25\%–75\%}$) forsiranoga vitalnog kapaciteta (FVC).

Tradicionalno se smatralo da djeca predškolske dobi ne mogu izvesti prihvatljive spirometrijske manevre. No, dobna granica za izvođenje spirometrije ne postoji, nego se preporučuje da se spirometrija pokuša izvesti ako dijete želi pokušati bez obzira na dob. Istraživanja su pokazala da je spirometrija u djece predškolske dobi izvediva (47–92%).[2,3] Niža izvedivost (samo 21%) utvrđena je kod djece mlađe od četiri godine i u onih s neurorazvojnim teškoćama.[4]

Najzahtjevniji dio spirometrije jest osigurati kontinuirani izdisaj nakon što je nagli izdisaj započeo. Djeca predškolske dobi, ali i određen broj djece školske dobi ne razumiju kako održati taj pritisak na prsni koš i abdomen jednom kad osjete da su im pluća prazna. Valja imati na umu da se djeca predškolske dobi i fiziološki razlikuju od starije djece i odraslih: značajno brže prazne pluća tijekom forsiranog izdisaja u odnosu na stariju djecu jer je veći promjer dišnih putova u odnosu na volumen pluća. Stoga spirometrijski manevri u djece predškolske dobi traju kraće nego u starije djece, ponekad čak i manje od jedne sekunde. Kao rezultat toga, u ovoj dobnoj skupini forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi (FEV_1) nije uvijek mjerljiv te je bolje koristiti parametre poput forsiranog ekspiratornog volumena u 0,75 sekundi ($FEV_{0,75}$) ili forsiranog ekspiratornog volumena u 0,5 sekundi ($FEV_{0,5}$). Kriteriji za prihvatljivost u predškolskoj dobi jesu najmanje dvije prihvatljive krivulje protok – volumen s brzim porastom do vršnog protoka i glatki silazni dio krivulje bez znakova kašlja ili zatvaranje glotisa, gdje su drugi najveći FVC i $FEV_{/}$ $FEV_{0,75}$ /$FEV_{0,5}$ unutar 0,1 L ili 10% od najviše vrijednosti, što god je veće.[5] Ako se zabilježi jedan zadovoljavajući manevar, tada se ti rezultati ne bi trebali isključiti samo zbog slabe ponovljivosti, već treba procijeniti ostale parametre izvedivosti.

Početak testa u odraslih procjenjuje se mjerenjem volumena ekstrapolacije (VBE), bilo kao apsolutni ili kao postotak FVC. Nedavno izvješće potvrdilo je da je VBE u djece tipično niži nego u odraslih, dok je VBE/FVC veći.[6] Oba se nalaza mogu jednostavno objasniti manjim apsolutnim volumenom pluća kod djece, a zbog toga VBE može prijeći kriterij od 5%. Ako je VBE veći od 80 mL ili 12,5% FVC-a, krivulju treba ponovno pregledati, ali ne mora nužno biti isključena.

Vrijednost parametra $FEF_{25\%–75\%}$ dugo se smatrala pokazateljem protoka iz malih dišnih putova. No, kao i kod odraslih, problem je značajne varijabilnosti u odnosu na FEV_1 i FVC. Budući da su mjerenja kod djece manje ponovljiva, pouzdanost tog parametra je upitna. Nadalje, ako dijete ne izdahne do rezidualnog volumena, $FEF_{25\%–75\%}$ može biti lažno povišen zbog smanjenoga vitalnog kapaciteta. Valja imati na umu da je i taj parametar snižen i kod stanja koja nisu vezana za perifernu opstrukciju, nego za fiksnu opstrukciju na razini velikih dišnih putova (npr. trahealna stenoza).

Iako je spirometrija korisna za određivanje prirode i ozbiljnosti nekoliko plućnih bolesti, praćenje progresije bolesti i usmjeravanje liječenja, treba podsjetiti da

„normalna spirometrija" ne znači nužno normalnu funkciju pluća. Mnogi povremeni ili blagi astmatičari imaju normalnu spirometriju između akutnih egzacerbacija. Svrha spirometrije u procjeni odgovora na bronhodilatator nije uvjerljivo dokazana kod djece predškolske dobi s piskanjem, dok se najveća korist vidi kod onih koji imaju veći rizik za dijagnozu astme u kasnijoj dobi.[7,8] Promjena $FEV_{0,75}$ od 11% predložena je kao granična vrijednost za razlikovanje djece predškolske dobi s astmom.[5,7] Djeca s cističnom fibrozom (CF) praćena su pomoću spirometrije kroz dulji period te je većina studija pokazala da je njihova funkcija pluća već oštećena u predškolskoj dobi u do 36% ispitanika.[9,10] Nadalje, prisutnost bakterije uzročnika poput *Pseudomonas aeruginosa* ili *Staphylococcus aureus* u dišnim putovima bio je povezan sa smanjenjem $FEV_{0,75}$ u rasponu između 11,3% i 15,6%.[11] U prijevremeno rođene djece predškolske dobi izvedivost spirometrije je otežana zbog mogućih pratećih kognitivnih oštećenja povezanih s prijevremenim porodom. U nedavnom radu o izrazito prijevremenoj rođenoj djeci u dobi od 4 – 5 godina samo 46% populacije moglo je dovršiti spirometrijski manevar koji rezultira prihvatljivim nalazom.[12]

Pletizmografska mjerenja specifičnog otpora dišnih putova (sRaw)

Mjerenje specifičnog otpora dišnih putova (sRaw) predstavlja dio plućne funkcijske dijagnostike koja se može uspješno mjeriti kod većine djece predškolske dobi uređajem za tjelesnu pletizmografiju.[13] Pretraga zahtijeva samo minimalnu suradnju tijekom mirnog disanja, u kabini gdje će manja djeca možda trebati sjediti zajedno s pratnjom (odraslom osobom) radi sigurnosti i poboljšanja suradnje tijekom testa. Pritom se ne provodi hermetičko zatvaranje kabine jer je vrlo teško izvedivo u toj dobnoj skupini. Štoviše, test je upravo zbog prostornog ograničenja i teže izvediv, tako da koeficijent varijacije unutar istog ispitanika u ovoj dobnoj skupini iznosi 8 – 11%.[14,15] Prednost parametra sRaw je njegova neovisnost o dobi, spolu ili visini pa je posebno koristan u longitudinalnom praćenju. U kliničkoj primjeni Nielsen i suradnici su pokazali da je sRaw povećan kod djece s piskanjem te u male djece s CF-om. Također je utvrđeno je da je sRaw značajno povišen u predškolske djece s CF-om u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom i čini se da je prikladniji od spirometrije u ranoj fazi bolesti, no lošiji u odnosu na određivanje indeksa klirensa pluća.[10,16]

Impulsna oscilometrija

Impulsna oscilometrija spada u grupu forsiranih oscilatornih tehnika (FOT, od engl. *forced oscillation technique*) za mjerenje mehanike disanja. Metoda je idealna za primjenu kod djece koja ne mogu surađivati tijekom spirometrije, budući da se izvodi tijekom mirnog disanja zbog čega je potrebna minimalna suradnja. Pretraga se izvodi na takav način da dijete u sjedećem položaju diše kroz nastavak za usta i antibakterijski filter najmanje 8 – 16 sekundi, noseći štipaljku za nos, a obrazi su poduprti rukama.[17] Za razliku od pletizmografskog mjerenja ne postoji kabina, već dijete udobno sjedi samostalno ili u krilu pratnje. Najmanje tri ponovljiva pokušaja bez artefakata zbog kašljanja, gutanja, vokalizacije ili zadržavanje daha moraju se postići da bi se test smatrao valjanim.[17] Uspješnost izvedbe ove metode veća je od 80% u predškolskoj dobi.

Princip rada bazira se na primjeni valova tlaka unutar frekvencije 4 i 48 Hz izvana na dišne putove te na mjerenju i analizi reflektiranih valova. Impedancija dišnog sustava (Zrs) izračunata je iz dobivenih promjena tlaka i protoka.[3] Zrs predstavlja zbroj respiratornog otpora (Rrs) i reaktanse (Xrs).[17] Rrs uključuje otpor dišnih putova, plućnog tkiva i prsnog koša i predstavlja gubitak tlaka uslijed trenja u dišnom putu, dok Xrs predstavlja ravnotežu respiratorne elastičnosti (1/popustljivosti) i inertnosti. Elastične sile daju negativan Xrs i prevladavaju na niskim frekvencijama, dok inercijske sile daju pozitivan Xrs i prevladavaju na visokim frekvencijama; frekvencija na kojoj su elastična i inercijska sile međusobno jednake (što rezultira Xrs=0) jest rezonantna frekvencija (Fres). AX je ukupna reakcija (područje ispod krivulje) na svim frekvencijama između 4 – 5 Hz i Fres i odražava Xrs na niskim frekvencijama, a time i elastičnost dišnog sustava. Niske frekvencije (4 – 10 Hz) mogu doprijeti do perifernih pluća, dok se visoke frekvencije (18 – 22 Hz) mogu prenositi samo u velike dišne putove; time najniže frekvencije predstavljaju procjenu cijeloga dišnog sustava, a više frekvencije procjenu gornjih dišnih putova.[18] Razlika između Rrs na 5 Hz i Rrs primjenjuje se za izražavanje otpora perifernih dišnih putova (R5-20).[19]

Uloga FOT-a u razlikovanju predškolske djece koja su zdrava od onih koja piskaju prije ili nakon primjene bronhodilatatora ostaje nejasna. Neka istraživanja nisu pokazala razliku u početnoj vrijednosti funkcija pluća i reakcija na bronhodilatatore između zdravih i astmatičara, dok su drugi pokazali značajne razlike, čak i između različitih fenotipova piskanja. Kada je metoda primijenjena u skupini pacijenata s CF-om uključujući djecu u dobi od tri godine, parametri R, Fres i AX povećavali su se tijekom egzacerbacije i smanjivali nakon tretmana, dok su se vrijednosti X (10 – 15 Hz) smanjile tijekom egzacerbacije i povećale nakon oporavka.[21] No, u usporedbi sa spirometrijom, IOS nije bio tako osjetljiv kao spirometrija za otkrivanje i praćenje dugotrajno pogoršanje plućne funkcije.[22] Dijagnostička sposobnost FOT-a da identificira djecu

s CF-om koji imaju teži oblik plućne bolesti u usporedbi s djecom s blagim oblikom plućne bolesti jest niska, što ukazuje da FOT možda nije metoda izbora za praćenje progresije bolesti. Samo je nekoliko studija mjerilo Rrs i Xrs kod prijevremeno rođene djece; pokazuju manju popustljivost dišnih putova, što je prikazano njihovim abnormalnim vrijednostima, osobito u djece s BPD-om.[23,24] Nadalje, otpor dišnih putova bio je u korelaciji s duljinom potrebe za suplementacijom kisika.[25]

Iako je možda nedovoljno iskorišten u ovom području, FOT je koristan u otkrivanju i kvantificiranju bolesti gornjih ili središnjih dišnih putova, uključujući trahealnu stenozu, traheoezofagealnu fistulu, laringealnu opstrukciju i inducibilnu laringealnu opstrukciju. Valja razmišljati i o neuromuskularnim bolestima, gdje FOT može omogućiti bolji način procjene funkcije pluća od konvencionalnih tehnika.

Bronhodilatacijski test

Varijabilnost tonusa glatkih mišića bronha predstavlja važno, ali i nespecifično obilježje astme.

Klinički se može očitovati u pretjeranoj bronhodilataciji na podražaj bronhodilatatora ili povećanoj bronhokonstrikciji nakon izlaganja bronhoprovokativnom čimbeniku (tzv. bronhalna hiperreaktivnost). Činjenica da nije patognomonično obilježje astme očituje se pojavom te varijabilnosti kod drugih respiratornih poremećaja poput cistične fibroze, bronhopulmonalne displazije ili tijekom akutnih infekcija dišnog sustava.

Bronhodilatacijski test se izvodi na standardiziran način tako da se prvo mjeri osnovna vrijednost plućne funkcije, obično FEV1, zatim se udiše bronhodilatator (salbutamol ili ipratropij) te se potom nakon odgovarajućeg vremena ponovno izvodi test plućne funkcije. Prema ERS/ATS preporukama, pozitivnim odgovorom se smatra povećanje FEV_1 i/ili FVC od mL ≥ 12% početne vrijednosti i ≥200 mL nakon inhalacije.[1] U manje djece, koja imaju puno niži vitalni kapacitet u odnosu na odrasle, apsolutna promjena od 200 mL predstavlja velik volumen te za sada nije određen definitivni prag za značajno povećanje FEV_1 i/ili FVC u toj dobi. Korisnost primjene očekivano se viđa kod astmatičara, gdje se porast između 12 i 15 % u $FEV_{0,75}$ ili FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora češće opaža u djece predškolske dobi s astmom u odnosu na zdrave ispitanike.[5,26,27] Upotreba $MEF_{25–75}$ kao ishoda za procjenu BDR-a ne preporučuje se zbog velike varijabilnosti ovog parametra i unutar istog ispitanika i kod iste grupe ispitanika.[28]

Što se tiče FOT-a, čak ni odgovori na bronhodilatatore u zdravoj populaciji nisu jasno određeni. Zbog varijabilnosti ovog testa potrebno je vidjeti ovako visok postotak promjene da bi se rezultati protumačili kao značajan odgovor na bronhodilatator: uvećanje od 32% za X5 zajedno s smanjenjem od 64% AX parametra i smanjenje od 42% Fres korelira sa smanjenjem otpora i značajnim odgovorom na bronhodilatator.[19] Druga studija je predložila granične vrijednosti za BDR: –32% za Rrs8, +65% za Xrs8 i –82% za AX.[20]

Ako je osnovno mjerenje tjelesnom pletizmografijom, tada prag za značajno smanjenje specifičnog otpora dišnih putova (sRaw) nije dogovoren, odnosno kreće se od 25% do 50% početne vrijednosti. Iako je sugerirano da bronhalna hiperreaktivnost i BDR mogu biti uspješno utvrđeni pomoću sRaw-a, uz dostatno razlikovanje zdravih i onih s astmom ili piskanjem u smislu da je potrebno smanjenje sRaw-a za najmanje 20% da bi se promjena smatrala klinički značajnom.[29]

Vidljivo je da postoje razlike u veličini reverzibilnosti izmjerene u djece s astmom pomoću spirometrije i metodama koje uključuju mirno disanje. Ove potonje pokazuju bolju osjetljivost vjerojatno zbog činjenice da je intraindividualna varijabilnost veća u mirnom disanju nego kod forsiranog disanja, ali možda i zato što kod nekih osoba s astmom forsirano disanje tijekom (ponovljene) spirometrije može izazvati bronhokonstrikciju.

Izbor testa

Kod odabira metode procjene plućne funkcije važno je odrediti pitanje o mogućoj kliničkoj dijagnozi, a ne da se izbor pretrage temelji na dostupnoj opremi. Također je bitno da se takvi testovi provode samo tijekom razdoblja kliničke stabilnosti, koje se obično definira kao period od najmanje 2 – 3 tjedna nakon plućnog pogoršanja osnovne bolesti ili akutnih infekcija dišnih putova. Klinička korisnost bilo kojeg testa plućne funkcije uvijek će biti veća ako se izvode susljedna mjerenja u istog ispitanika u odnosu na jedno mjerenje.

Utjecaj ispitanikovih odrednica

Glavne determinante funkcije pluća jesu visina, dob, spol i etnička pripadnost. Budući da je visina glavna odrednica očekivane plućne funkcije, bilo kakva odstupanja u mjerenjima visine mogu dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata.[10] Visinu djeteta treba mjeriti pomoću standardiziranih protokola u svakoj epizodi mjerenja, pogotovo jer je riječ o periodu kontinuiranog rasta.[6]

Dob ispitanika je također važna odrednica plućne funkcije tijekom cijeloga životnog vijeka, tako da je točan izračun ključan, osobito tijekom djetinjstva kada su rast i razvoj tako brzi. Zadana postavka u mnogim komercijalnim uređajima, odnosno skraćivanja ili „zaokruživanja“ dobi na najbližu godinu mogu dovesti do ozbiljnoga pogrešnog tumačenja i postavke bi se trebale promijeniti kako bi se osiguralo da je dob izračunata ispravno i precizno.[10]

PFT izvješća također trebaju uzeti u obzir etničku pripadnost pacijenta. Iako je utvrđeno da postoje etničke razlike u plućnim volumenima nakon korekcije za dob, visinu i spol, PFT rezultati kod osoba koje nisu bijele rase često se uspoređuju sa zdravim osobama bijele rase, što dovodi do značajnog podcjenjivanja funkcije pluća kod ispitanika.

Utjecaj referentnih vrijednosti

Kako bi se utvrdila priroda i ozbiljnost bilo koje temeljne patofiziologije kod pojedinca, bitno je imati jasnu ideju o rasponu vrijednosti koje se mogu očekivati kod zdravog djeteta slične dobi, spola, veličine tijela i nacionalnosti. Stoga pouzdano tumačenje rezultata plućne funkcije ovisi o dostupnosti odgovarajućih referentnih podataka koji će pomoći razlikovati zdravlje od bolesti. Važno je znati da se rezultati PFT i kod zdravih i kod bolesnih često preklapaju u tolikoj mjeri da rezultat unutar normalnog raspona ne isključuje bolest. Slično tomu, dok su rezultati abnormalne funkcije pluća često povezani sa simptomima bolesti, oni jednostavno mogu biti „atipični" i moraju se uvijek tumačiti u svjetlu svih drugih klinički relevantnih informacija.

Iako su kliničari u respiratornoj medicini više upoznati s konceptom izražavanja plućne funkcije kao predviđenog postotka ([promatrano/predviđeno] × 100), puno bolji pristup tumačenju funkcije pluća jest izraziti rezultate kao Z-vrijednost koja predstavlja položaj pojedinog rezultata u nekoj normalnoj raspodjeli i to tako da se ta vrijednost izrazi u dijelovima standardne devijacije. Gornja i donja granica normalnog raspona (GGN i LLN) konvencionalno se definiraju kao Z-vrijednost od ±1,64 SD, raspon koji obuhvaća 90% zdravih ispitanika. Međutim, zbog povećane neizvjesnosti u pogledu pouzdanosti referentnih raspona za dojenčad i malu djecu i činjenice da se više tipova PFT-a često koristi u procjeni, granice trebaju biti postavljene na Z-vrijednost od ±1,96 SD koje obuhvaćaju 95% zdrave populacije. Potreban je poseban oprez pri tumačenju graničnih rezultata između normalnog raspona vidljivog u zdravlju i kod sumnje na bolest, osobito kada rezultat prikazuje samo jedno ispitivanje. Kao i sa svim testovima, PFT-ove treba promatrati kao samo jedan od dijelova cjelokupne kliničke slike.

Valja napomenuti da su danas dostupni GLI (od engl. *global lung initiative*) normativi koje je potrebno implementirati u svakodnevnu kliničku praksu gdje god je to moguće radi ujednačnosti praćenja bolesnika. Riječ je o najvećem ikada sastavljenom izvoru referentnih vrijednosti za spirometriju i statičke volumene pluća, koji uključuje referentne intervale od treće godine života.[30] Ti referentni rasponi uključuju i podatke za parametre $FEV_{0.5}$, $FEV_{0,75}$, te $FEV_{0,75}$/FVC i FEF_{75}, ali samo za bijelu rasu.[30]

Zaključak

Zaključno, ako se želi optimizirati interpretacija testova plućne funkcije kod djece, bitno je da i liječnici koji indiciraju i tehničko osoblje koje provodi takve testove razmotre zašto se ti testovi provode i koja je kombinacija testova najprikladnija za dob, klinički status ispitanika i postavljeno kliničko pitanje. Procjena PFT-ova kod djece zahtijeva posebnu stručnost i empatiju, tako da osoblje treba biti odabrano i obučeno u skladu s tim, s naglaskom na strpljenju, izvrsnoj komunikaciji i potrebi provjere točnosti opreme u redovitim intervalima. Stopa uspješnog izvođenja testova kod djece predškolske dobi (izuzev djece koja imaju neurorazvojna oštećenja) raste s dobi, te ako je dijete suradljivo preporučuje se pokušati provesti testiranje bez obzira da dob djeteta. U djece predškolske dobi opisane metode daju bolji uvid u stanje dišnih putova, dok je samo FOT rezerviran za proučavanje distalnih dijelova dišnog sustava koji su interesantniji za kliničke entitete poput CF-a i BPD-a.

No, potrebna su dodatna istraživanja koja će odrediti ulogu pojedinih testova, standardizirati postupak i stvoriti prikladne referentne vrijednosti, što bi olakšalo praćenje bolesnika, ali i omogućilo uspoređivanje različitih metoda u cilju dobivanja kompletnije kliničke slike.

LITERATURA

1. *Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A i sur.* Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319–38.
2. *Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H.* An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(12):2200–5.
3. *Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ.* Feasibility of measuring lung function in preschool children. Thorax. 2002;57(12):1021–7.
4. *Lombardi E, Calogero C, Hall GL.* Pulmonary function testing in infants and preschool children. U: Eber E, Midulla F, ur. Paediatric Respiratory Medicine. 2. izd. European Respiratory Society, str. 135–41.
5. *Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P i sur.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175 (12):1304–45.
6. *Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G i sur.* Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:1152–9.
7. *Raywood E, Lum S, Aurora P, Pike K.* The bronchodilator response in preschool children: A systematic review Pediatr Pulmonol. 2016;51(11):1242–50.
8. *Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y i sur.* The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. Chest. 2005;128: 1146–55.

9. *Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J i sur.* Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:67–71.
10. *Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H.* Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:1209–16.
11. *Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ i sur.* Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1111–6.
12. *Verheggen M, Wilson AC, Pillow JJ, Stick SM, Hall GL.* Respiratory function and symptoms in young preterm children in the contemporary era. Pediatr Pulmonol. 2016;51:1347–55.
13. *Nielson KG.* Plethysmographic specific airway resistance. Paediatr Respir Rev. 2006;7(Suppl 1):17–9.
14. *Dab I, Alexander F.* On the advantages of specific airway resistance. Pediatr Res. 1978;12(8):878–81.
15. *Klug B, Bisgaard H.* Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. Eur Respir J. 1997;10(7):1599–605.
16. *Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozlowska W, Lum S i sur.* Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):752–8.
17. *Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD.* Forced Oscillation technique and impulse oscillometry. Eur Respir Mon. 2005;31: 72–105.
18. *Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MH, Patterson H, Fukushima T i sur.* Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. Thorax. 2007;62:814–9.
19. *Hynes K.* Pediatric Pulmonary Function Testing. U: Mottram CD, ur. Ruppel's Manual od Pulmonary Function Testing. 12. izd. St. Luois. Elsevier, 2023, str. 251–307.
20. *Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, Parri N, Cuomo B, Palumbo M i sur.* Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2 to 13 years. Pediatr Pulmonol. 2013;48:707–15.
21. *Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anık Y, Erdem E, Gokdemir Y i sur.* Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. Pediatr Pulmonol. 2016;51:1151–8.
22. *Moreau L, Crenesse D, Berthier F, Albertini M.* Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. Acta Paediatr. 2009;98:1019–23.
23. *Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ.* Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 2007;150:256–61.
24. *Verheggen M, Wilson AC, Pillow JJ, Stick SM, Hall GL.* Respiratory function and symptoms in young preterm children in the contemporary era. Pediatr Pulmonol. 2016;51:1347–55.
25. *Udomittipong K, Sly PD, Patterson HJ, Gangell CL, Stick SM, Hall GL.* Forced oscillations in the clinical setting in young children with neonatal lung disease. Eur Respir J. 2008;31: 1292–99.
26. *Sonnappa S, Bastardo C, Wade A, Bush A, Stocks J, Aurora P.* Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in preschool children. Eur Respir J. 2013;42:116–24.
27. *Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P i sur.* Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. Arch DisChild. 2013;98(2):112–7.
28. *Rosenfeld M, Allen J, Arets B, Aurora P, Beydon N, Calogero C i sur.* An Official American Thoracic Society Workshop Report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia and recurrent wheezing in children <6 years of age. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:S1–11.
29. *Sonnappa S, Bastardo C, Wade A, Bush A, Stocks J, Aurora P.* Repeatability and bronchodilator reversibility of lung function in preschool children. Eur Respir J. 2013; 42:116–24.
30. *Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH i sur.* ERS Global Lung Function Initiative Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40 (6):1324–43.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:78–83
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-12

Pregled | Review

Izvanplućni uzroci respiratorne insuficijencije

Extrapulmonary causes of respiratory insufficiency

Maja Bosanac[1]✉, Ivan Pavić[1]

[1] Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zagreb

Ključne riječi
RESPIRATORNA INSUFICIJENCIJA;
NEUROLOŠKO OŠTEĆENJE;
NEINVAZIVNA MEHANIČKA VENTILACIJA

SAŽETAK. Napretkom medicinske znanosti i poboljšanjem zdravstvene skrbi u svakodnevnom kliničkom radu svjedoci smo sve većeg broja respiratorno ugrožene djece čija patologija nije primarno pulmološka. Većina tih bolesnika su djeca s teškim neurološkim oštećenjima, prvenstveno cerebralnom paralizom, ali i brojnim drugim bolestima koje dovode do teškoga motoričkog deficita te razvojem kliničke slike uzrokuju respiratorno zatajenje. Usprkos različitoj etiologiji njihovih osnovnih bolesti, patofiziološki mehanizmi razvoja respiratornog zatajenja uglavnom su isti. Poznavanje tih mehanizama ključno je za donošenje ispravnih dijagnostičkih i terapijskih odluka, prvenstveno ranog otkrivanja noćne hipoventilacije i pravovremenog započinjanja neinvazivne mehaničke ventilacije, da bi se u konačnici usporio razvoj kliničke slike i poboljšala kvaliteta života ovih bolesnika.

Keywords
RESPIRATORY INSUFFICIENCY;
NEUROLOGICAL DAMAGE;
NON-INVASIVE MECHANICAL VENTILATION

SUMMARY. Due to medical advances and improvements in health care, in our daily clinical work we see more and more children with respiratory diseases whose pathology is not primarily pulmonological. The majority of these patients are children with severe neurological damage, primarily cerebral palsy, but also numerous other conditions that result in severe motor deficits and cause respiratory failure as the clinical picture develops. Despite the different etiologies of the underlying diseases, the pathophysiologic mechanisms for the development of respiratory failure are generally the same. Knowledge of these mechanisms is essential to make correct diagnostic and therapeutic decisions, especially early recognition of nocturnal hypoventilation and timely initiation of non-invasive mechanical ventilation, ultimately slowing the development of the clinical picture and improving the quality of life of these patients.

Respiratorna insuficijencija je poremećaj definiran kao nesposobnost respiratornog sustava da održi adekvatnu oksigenaciju i omogući eliminaciju ugljičnog dioksida. Prema vremenu nastanka dijelimo je na akutnu i kroničnu, a prema patofiziološkim mehanizmima nastanka na hipoksijsku i hiperkapnijsku. Uzroci respiratorne insuficijencije su mnogobrojni i općenito se dijele u tri skupine: 1. bolesti dišnog puta i plućnog parenhima, 2. bolesti koje uzrokuju disfunkciju prsnog koša i 3. bolesti centralnoga živčanog sustava.

Najčešći uzroci izvanplućne respiratorne insuficijencije jesu bolesti koje vode do teškoga neurološkog oštećenja, prvenstveno cerebralna paraliza i ozljede centralnoga živčanog sustava, neuromišićne bolesti, teški deformiteti prsnog koša te čitav niz metaboličkih bolesti koje u konačnici rezultiraju teškim motoričkim i/ili neurološkim deficitom. Posljednjih desetljeća svjedoci smo značajnog napretka medicinske znanosti koji je doveo do produljenja životnog vijeka i kvalitete života osoba s teškim neurološkim oštećenjem.[1,2,17,39]

Razvoj respiratorne bolesti ima značajan utjecaj na kvalitetu života, morbiditet i mortalitet većine ovih bolesnika te je adekvatna respiratorna potpora u tih bolesnika postala imperativ. Iako se radi o etiološki heterogenoj skupini bolesti, u konačnici većina bolesnika razvija iste patofiziološke mehanizme koji vode u kroničnu respiratornu insuficijenciju.[1,17]

Uzroci koji dovode do razvoja plućne bolesti su mnogobrojni, međusobno sinergistički interferiraju i utječu na progresiju respiratornog zatajenja. Poznavanje tih patofizioloških mehanizama ključno je za adekvatno liječenje koje se uglavnom temelji na multidisciplinarnom pristupu.[1,17]

U radu će biti opisani najčešći izvanplućni uzroci respiratorne insuficijencije, s naglaskom na poremećaje koji dovode do disfunkcije prsnog koša, njihovi patofiziološki mehanizmi, klinički simptomi te mogući dijagnostički i terapijski postupci koji se provode u ovih bolesnika.

Etiologija

Najčešći izvanplućni uzroci respiratorne insuficijencije jesu bolesti koje narušavaju normalnu mehaniku prsnog koša. To mogu biti poremećaj središnjega živčanog sustava (SŽS) (prirođeni ili stečeni, npr. malformacija SŽS-a ili ozljeda, tumor SŽS-a), oštećenje gor-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Maja Bosanac, dr. med., susbspecijalist pedijatrijske pulmologije,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,
e-pošta: majabosanac.bj@gmail.com

njega motoričkog neurona (hemiplegija, kvadriplegija, cerebralna paraliza), oštećenje donjega motoričkog neurona (polimijelitis, spinalna mišićna atrofija, Guillain-Barréov sindrom, traumatska ozljeda živca, paraliza nervusa frenikusa), poremećaj neuromišićne spojnice (mijastenija gravis, kongenitalni mijastenički sindrom, boltulizam, intoksikacija lijekovima), bolesti respiratornih mišića (mišićna distrofija, kongenitalne miopatije, metaboličke miopatije, malformacija dijafragme) te bolesti koje dovode do deformiteta prsnog koša (skolioza, kongenitalne anomalije rebara, bolest vezivnog tkiva, opsežne opekline prsnog koša, pretilost).[1]

Cerebralna paraliza je najčešći uzrok težega neuromotoričkog odstupanja u djece i zahvaća 2 –3,5/1000 živorođene novorođenčadi u cijelom svijetu. Cerebralna paraliza je klinička dijagnoza u kojoj je oštećenje mozga neprogresivno, ali se simptomi neuromotoričkog oštećenja mogu mijenjati s vremenom, sukladno s rastom i razvojem djeteta, ali i s dijagnostičkim postupcima. Većina djece s teškim oblikom cerebralne paralize uslijed nepokretnosti i mišićne slabosti te pojave deformiteta prsnog koša razvija kroničnu respiratornu bolest.[2]

Djeca s prirođenim ili stečenim ozljedama leđne moždine također su pod velikim rizikom od razvoja respiratorne insuficijencije. Težina respiratornih simptoma ovisi o visini mjesta ozljede leđne moždine, ali i o dobi djeteta. Naime, ukoliko se ozljeda dogodi u mladom organizmu koji raste i razvija se, ona utječe na daljnji razvoj mišićno-skeletnog sustava. Djeca s ozljedama leđne moždine uglavnom razvijaju teške deformitete prsnog koša koji uz mišićnu slabost pridonose razvoju značajne respiratorne insuficijencije.[3,4]

Skolioza je najučestalija trodimenzionalna deformacija kralježnice koja svojom progresijom nedvojbeno dovodi do značajnog utjecaja na plućnu funkciju. Skoliozu prema uzroku nastanka dijelimo na kongenitalnu, neuromišićnu i idiopatsku, a prema dobi pojavnosti na infantilnu, juvenilnu i adolescentnu. Iako se većina istraživača slaže da poremećaj plućne funkcije nastaje kada je Cobov kut veći od 50 – 60 stupnjeva, da kardiopulmonalno zatajenje nastaje kada je Cobov kut u skoliozi veći od 90° te da su plućni poremećaji uglavnom restriktivne naravi, novija istraživanja ukazuju na to da poremećaj plućne funkcije nije jednoznačno proporcionalan veličini Cobova kuta te da skolioza može dovesti i do opstruktivnih poremećaja ventilacije.

Naime, smatra se da uz veličinu Cobova kuta utjecaj na oštećenje plućne funkcije ima lokacija krivulje, smanjenje torakalne kifoze te broj zahvaćenih kralježaka.[5,6,7,8]

Sindrom torakalne insuficijencije (engl. *thoracic insufficiency siyndrome* – TIS) definirali su Cambell i suradnici 2003. godine, a definira se kao nemogućnost prsnog koša da osigura normalnu plućnu funkciju te razvoj pluća rastućeg djeteta. Primarnim TIS-om smatra se poremećaj nastao kao rezultat anatomske varijacije kralježnice ili prsnog koša koji direktno utječe na razvoj pluća, dok je sekundarni TIS definiran kao poremećaj prsnog koša koji onemogućuje normalnu plućnu funkciju, nastao sekundarno kao posljedica neuromišićne slabosti ili kontraktura. Najpoznatiji hipoplastični torakalni sindrom jest sindrom Jeune (asfiktična torakalna distrofija).[9,10]

U prirođenim ili rano nastalim deformitetima prsnog koša koji dovode do pojave TIS-a progresija deformiteta javlja se u kritičnom vremenu za razvoj pluća i pogoduje razvoju plućne hipoplazije. Naime, broj alveola i plućni volumen najbrže rastu u prvim godinama života te potom usporavaju rast do kasnog djetinjstva i adolescencije kada ponovno ubrzavaju rast, stoga progresija deformiteta u prvim godinama života značajno i trajno narušava plućnu funkciju.[11,12,13]

Respiratorne komplikacije neuromišićnih bolesti iscrpno su opisane u literaturi. Životni vijek bolesnika s neuromišićnim bolestima posljednja dva desetljeća značajno je produljen upravo na temelju značajnog napretka u razumijevanju patofizioloških mehanizama i liječenju respiratornih komplikacija ovih bolesnika. I dok je prije samo nekoliko godina započinjanje mehaničke ventilacije u djece oboljele od spinalne mišićne atrofije tipa 1 bilo etički upitno, danas u doba specifične terapije ono postaje nužno.[14,15]

Patofiziološki mehanizmi nastanka respiratorne insuficijencije

Kako je već navedeno, unatoč heterogenoj etiologiji, poremećaji koji dovode do narušene mehanike prsnog koša dijele neka fiziološka i klinička obilježja. Uglavnom dovode do razvoja restriktivne plućne bolesti. Smanjenje plućnog volumena uslijed deformiteta prsnog koša i slabljenje mišićne snage respiratornih mišića (primarno ili sekundarno uvjetovano) dva su osnovna patofiziološka mehanizma koji dovode do disfukcije prsnog koša. Uslijed poremećene mehanike prsnog koša dolazi do povećanja disajnog rada, pogotovo tijekom tjelesnog napora ili povećanih metaboličkih promjena, npr. tijekom akutne infekcije. Opstrukcija malih dišnih putova događa se s progresijom bolesti uslijed kronične upale dišnog puta i zarobljavanja sekreta i obično je reverzibilna uz bronhodilatator. Progresijom bolesti dolazi do hipoventilacije pojedinih dijelova pluća uz razvoj atelektaza i zarobljavanja zraka, čime se narušava perfuzijsko-ventilacijski odnos. Prvotno se javlja hipoksija, a potom i hiperkapnija, što uz konstantno pojačan disajni rad vodi ka razvoju respiratornog zamora i zatajenja. Razvoj kronične respiratorne insuficijencije obično se događa kroz dva klinička scenarija, kao polagani progresivni

razvoj kronične respiratorne insuficijencije ili nagli razvoj akutne insuficijencije na podlozi kronične plućne insuficijencije (obično potaknute akutnom respiratornom infekcijom).[14,15,16,17]

Kašalj je vrlo važan mehanizam čišćenja dišnog puta od nakupljenog sekreta i stranih čestica, posebno u bolesnika s razvijenom plućnom bolešću, slabošću respiratorne muskulature ili ozljedom središnjega živčanog sustava. Efikasnost kašlja ovisi o intaktnim medularnim centrima za kašalj i očuvanoj respiratornoj muskulaturi, ali i o stanju dišnog puta, njegovu promjeru te o količini i gustoći sekreta i stanju respiratornog epitela.

U većine nepokretne ili slabo pokretne djece, bilo da je uzrok njihovog stanja neuromišićna bolest, cerebralna paraliza, ozljeda središnjega živčanog sustava ili teška metabolička bolest s neurološkim oštećenjima, mehanizam kašlja je narušen. Razvojem bolesti dolazi do nakupljanja sekreta, razvoja atelektaza, što vodi u kroničnu upalu i infekciju i u konačnici u ireverzibilno oštećenje dišnog puta i plućnog parenhima te dolazi do razvoja kroničnoga plućnog zatajenja.[15,17,18]

Razvoj kronične plućne infekcije na podlozi slabo hiperventiliranih pluća sklonih atelektazama i na podlozi kronične upale uslijed nakupljanja sekreta očekivan je u ovih bolesnika. Nažalost, uzročnici infekcije često su multirezistentni mikroorganizmi, što otežava liječenje ovih bolesnika. Prema podatcima iz literature, 82% djece s cerebralnom paralizom hospitalizirane zbog pneumonije imala su izolate gram-negativnih bakterija iz uzoraka dišnog puta, a 89% djece s cerebralnom paralizom koja su mehanički ventilirana dulje od tri dana bila su kolonizirana *Pseudomonasom* ili *Klebsiellom*.[20,21]

Skolioza, primarna, idiopatska ili nastala sekundarno uslijed neuromišićne slabosti, uvijek je trodimenzionalna deformacija koja uključuje i distorziju rebara i time narušava mehaniku prsnog koša, što direktno utječe na snagu inspirija i posljedično dovodi do smanjenja ukupnoga plućnog volumena, hipoinflacije, atelektaza i u konačnici plućne atrofije. Rotacija prsnog koša može dovesti i do pomaka intratorakalnih struktura i kompresije glavnih bronha te do opstruktivnih smetnji na razini velikih dišnih putova.[5,7,8,16,22,23]

Pojava poremećenog disanja tijekom spavanja odnosno patološka alveolarna hipoventilacija važan je trenutak u razvoju kronične respiratorne insuficijencije i važno ju je pravovremeno prepoznati kako bi se započela potpora disanju tijekom spavanja, najčešće u vidu neninvazivne mehaničke ventilacije, da bi se na taj način usporilo daljnje napredovanje respiratorne insuficijencije. Naime, tijekom spavanja fiziološki se događa sindrom noćne hipoventilacije jer se gube poticaji iz viših moždanih centara, smanjena je osjetljivost kemoreceptora, smanjen je mišićni tonus gornjih dišnih putova, smanjuje se respiratorna mišićna snaga, a tijekom REM faze spavanja nastaje atonija skeletne muskulature s održanom funkcijom dijafragme. U djece s neurološkim oštećenjem i slabošću respiratorne muskulature ovi mehanizmi su izraženiji te dolazi do patološke noćne hipoventilacije i/ili do opstruktivnih i centralnih apneja i/ili hipopneja.

Patološka noćna hipoventilacija rezultat je neadekvatne minutne ventilacije kao posljedice oslabljene mišićne snage i deformiteta prsnog koša. Poremećaj disanja tijekom spavanja u vidu centralnih hipopneja uz desaturacije, pogotovo tijekom REM faze, zabilježen je i u djece s rano nastalom skoliozom i u odsutnosti neuromišićne bolesti. Bolesnici s određenim neuromišićnim bolestima, npr. kongenitalnom miotoničnom distrofijom, skloniji su centralnim apnejama, dok su bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom skloniji opstruktivnim apnejama. Uzrok opstruktivnim apnejama i hipopnejama najčešće je bulbarna slabost koja dovodi do opstrukcije gornjega dišnog puta. Uz pojačano nakupljanje sekreta i kolaps gornjega dišnog sustava često dolazi i do tzv. fenomena čujnog disanja.[15,22–28]

Gastrointestinalna disfunkcija česta je u djece s neurološkim odstupanjem. Smatra se da 70 – 90% djece s cerebralnom paralizom pati od gastroezofagealnog refluksa koji je najčešće uzrokovan usporenim gastričnim pražnjenjem, konstipacijom, konvulzivnim napadima, povišenim intraabdominalnim tlakom uslijed spastiticiteta abdominalnih mišića, prolongiranim ležećim položajem, određenom hranom i lijekovima. Drugi poremećaj, također često prisutan u djece s neurološkim oštećenjem, jest orofaringealna disfagija. Ona je najčešće uzrokovana poremećenom koordinacijom gutanja i disanja, a može ju pogoršavati pojačana salivacija uzrokovana medikamentima (antiepileptici, sedativi). Oba poremećaja dovode do recidivirajućih aspiracija hrane i tekućine i/ili sline koje dodatno pridonose razvoju kronične plućne bolesti.[17–19,27,29]

Malnutricija je veliki problem djece s neurološkim oštećenjem i izravno je povezana s progresijom plućne bolesti. Malnutricija vodi respiratornu muskulaturu u katabolizam, čime pogoršava atrofiju i mišićnu slabost, pogoduje propadanju plućne funkcije, ali i smanjuje otpornost na infekcije.[30]

Pulmološko praćenje bolesnika s rizikom od razvoja respiratorne insuficijencije

Kako je vidljivo iz prethodno navedenog, izvanplućni uzroci respiratornog zatajenja su mnogobrojni, a bolesti koje ih uzrokuju, osim respiratornog sustava, zahvaćaju brojne organske sustave. Uglavnom se radi o djeci s teškom kroničnom multiorganskom bolesti čije je liječenje uvijek multidisciplinarno. Kvaliteta života ove djece i njihovih roditelja/skrbnika uvelike ovisi o

suradnji i poznavanju rada svih članova tima koji su uključeni u liječenje. Pitanje kada je potrebno uključiti pulmologa u liječenje djece s neurološkim oštećenjem sporno je u literaturi. Dio stručnjaka smatra da se pulmolog treba uključiti tek kada se pojave prve naznake respiratorne bolesti, dok drugi dio zagovara pristup u kojemu je pulmolog uključen u liječenje djeteta odmah nakon postavljanja dijagnoze za koju je poznato da vodi ka respiratornom zatajenju.[15] U našoj ustanovi skloniji smo drugom pristupu i smatramo da je racionalno da pulmolog bude što ranije uključen u multidisciplinarno praćenje djeteta kojemu prijeti respiratorno zatajenje. Na taj način prvenstveno se postiže bolja suradnja s bolesnikom i njegovim roditeljima i ranije se prepoznaju čimbenici koji dodatno mogu pogoršati razvoj bolesti. Naime, vrlo je važno da se bolesnici i njihovi roditelji/skrbnici što prije upoznaju s prognozom djetetove bolesti i simptomima koji upućuju na njeno pogoršanje.

Pri svakom posjetu nužno je uz respiratorni status procijeniti i djetetovo opće stanje te nutritivni status. Znakovi koji upućuju na razvoj kronične respiratorne insuficijencije jesu učestale respiratorne infekcije, često prisutno čujno disanje, perizistirajući kašalj, epizode apneje te akutna respiratorna zatajenja tijekom blažih respiratornih infekcija.

Procjena plućne funkcije uvijek je izazov u dojenčadi i male djece, a pogotovo u djece s neurološkim oštećenjem. Primarni poremećaj plućne funkcije kod teških deformiteta prsnog koša i neuromišićnih bolesti jest smanjenje ukupnog kapaciteta pluća (engl. *total lung capacity*, TLC) i očuvanje rezidualnog volumena (RV).[14,22,27,28] U procjeni plućne funkcije u našim uvjetima obično se služimo spirometrijom i mjerenjem forsiranoga vitalnog kapaciteta (engl. *force vital capacity*, FCV). Pritom kod djece kod koje je poremećen rast uslijed deformiteta prsnog koša kao prediktivnom vrijednosti u procijeni spirometrijskih vrijednosti trebalo bi se poslužiti dužinom raspona ruku ili dužinom ulne umjesto tjelesne visine.[31] Smanjenje TLC-a obično je proporcionalno FCV-u, osim ako bolesnik nema i opstruktivni poremećaj ventilacije uslijed zarobljavanja zraka u slabo ventiliranom dijelu pluća. Za detaljniju procjenu plućne funkcije trebala bi se provesti kompleksnija mjerenja, npr. pletizmografija koja nam je često nedostupna. Kod veće djece s kojom se uspostavlja zadovoljavajuća suradnja preporučuje se provesti i testove za procjenu respiratorne mišićne snage (MIP – maksimalni inspiratorni tlak, MEP – maksimalni ekspiratorni tlak, SNIF test) te procjenu efektivnosti kašlja (engl. *peak cough flow* – vršni protok kašlja). Ako je vrijednost vršnog protoka kašlja manja od 270 L/min smatra se da je kašalj neefektivan.[14,27,28]

Polisomnografija se smatra zlatnim standardom u dijagnostici poremećaja spavanja i u pravovremenom otkrivanju sindroma noćne hipoventilacije. Klinički simptomi koji upućuju na postojanje noćne hipoventilacije jesu: noćno znojenje, česta noćna buđenja, jutarnja glavobolja, dnevna pospanost ili hiperaktivnost, smetnje ponašanja, smanjenje intelektualne sposobnosti, osjećaj nezadovoljstva i nemoći.[4] Preporučuje se uputiti bolesnika na polisomnografiju ako se pojave gore navedeni simptomi, ali i sve bolesnike sa smanjenom plućnom funkcijom čiji je FVC < 60% očekivane vrijednosti, bolesnike koji postanu samostalno nepokretni te dojenčad s neuromišićnim bolestima.[24,27,28]

Liječenje bolesnika s rizikom od razvoja respiratorne insuficijencije

Imperativ u liječenju bolesnika s rizikom od razvoja respiratorne insuficijencije svakako je pravovaljana i redovita respiratorna fizikalna terapija. Na raspolaganju su brojne tehnike mobilizacije sekreta i potpomognutog iskašljavanja, od kojih neke uključuju uređaje poput mehaničkog insuflatora/eksuflatora. Odabir tehnike ovisi o dobi djeteta i njegovom kliničkom stanju, ali i o mogućnostima provođenja terapije u aktualnim uvjetima.[26,27,32,33]

Vrlo je važno prevenirati cijepljenjem preventabilne respiratorne infekcije pa se kod ove skupine bolesnika preporučuje obvezno godišnje cijepljenje protiv gripe, procjepljivanje protiv pneumokokne bolesti te u posljednje vrijeme i procjepljivanje protiv bolesti COVID-19.[27]

Pravovremeno liječenje respiratornih infekcija, imajući u vidu vjerojatno rezistentnu mikrobiotu, važno je za očuvanje plućne funkcije. Liječenje gastrointestinalne disfunkcije te poboljšanje nutritivnog statusa također uvelike pridonosi očuvanju plućne funkcije. Provođenje higijensko-dijetetskih mjera protiv refluksa te upotreba medikamentozne terapije može značajno smanjiti pojavnost aspiracija i aspiracijskih pneumonija, a nerijetko se poseže za fundoplikacijom kao posljednjom mjerom u liječenju gastroezofagealnog refluksa.[27,34]

Konzervativno ili kirurško liječenje skolioze i deformiteta prsnog koša svakako pridonosi očuvanju plućne funkcije i usporava razvoj respiratorne insuficijencije. S druge strane, pulmološko praćenje i preoperativna procjena plućne funkcije uvelike može doprinijeti smanjenju postoperativnih respiratornih komplikacija nakon korektivnih zahvata na prsnom košu. Ovdje također treba napomenuti da usprkos sve sofisticiranijem operativnom pristupu, koji uspijeva značajno korigirati stupanj deformiteta, prema podatcima iz literature još uvijek ne bilježimo očekivani oporavak plućne funkcije nakon operativnog zahvata, pogotovo kod starijih bolesnika.[13,22,35,36,37]

Konačno, odluku o respiratornoj potpori u vidu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije donosi-

mo na temelju djetetovog kliničkog stanja, procjene plućne fukcije, nalaza acidobaznog statusa, kapnometrije i oksimetrije te nalaza polisomnografije.

Na temelju dosadašnjih spoznaja prednost se daje neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji koja se uglavnom provodi samo tijekom spavanja. Prednosti neinvazivne ventilacije jesu u tome što smanjuje mišićni rad, održava dišne putove prohodnim, otvara alveole, čime poboljšava oksigenaciju i smanjuje poremećaj ventilacijsko-perfuzijskog odnosa, omogućava ekspektoraciju, povećava aktivnost dijafragme, ne zahtijeva sedaciju, nema ozljeda larinksa te smanjuje pojavnost ventilatorom uzrokovanih pneumonija. Brojne studije ukazuju na poboljšanje kvalitete života i produljenja životnog vijeka u bolesnika s neuromišićnim, ali i drugim oštećenjima koja vode ka respiratornom zatajenju. Prvenstveno se to odnosi na skraćenje broja bolničkih dana liječenja i smanjenje potrebe za boravkom u jedinicama intenzivnog liječenja.[15,26,38,39]

Naravno, ako se bolesnik ne može adekvatno ventilirati neinvazivnom ventilacijom, lokalna medicinska infrastruktura ne može pratiti dijete na neinvazivnoj ventilaciji (zabilježena su tri neuspješna pokušaja ekstubacije unatoč optimalnoj primjeni NIV-a i uređaja za potpomognuto iskašljavanje) ili se događaju učestale aspiracije uz pad saturacije ispod 95% koje zahtijevaju direktnu sukciju sekreta putem traheostome, potrebno je podvrgnuti bolesnika traheotomiji i započeti invazivnu mehaničku ventilaciju ako je to etički opravdano i u skladu sa životnim vrijednostima i ciljevima bolesnika i njegove obitelji.[26,39,40]

Zaključak

Porastom broja djece s neurološkim oštećenjima različite primarne etiologije sve su češći izvanplućni uzroci respiratornog zatajenja. Kvaliteta njihovog života i životni vijek uvelike ovisi o pravovremenom liječenju respiratornih komplikacija, stoga smatramo da je važno što ranije uključiti pulmologa u multidisciplinarno liječenje ovih bolesnika. Poznavanjem patofiziološkog razvoja respiratorne bolesti i ostalih komorbiditeta koji na nju utječu te intenzivnom suradnjom s ostalim članovima tima koji sudjeluju u liječenju djeteta može se značajno poboljšati kvaliteta života ove djece i njihovih obitelji.

LITERATURA

1. *Praud JP, Redding GJ, Farmer M.* Chest wall and respiratory muscle disorder. U: Wilmot RW, Boat TF, Bush A, Chernic V, ur. Kendig and Chernik's Disorder of respiratory tract in children. 8. izd. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2012, str. 631–45.
2. *Mejaški-Bošnjak V.* Neurološki sindromi dojnačke dobi i cerebralna paraliza. Pediatr Croat. 2007;51(Supl 1):120–9.
3. *Singh G, Behrman AL, Alsan SC, Trimble S, Ovechin OV.* Respiratory functional and motor control deficits in children with spinal cord injury. Resp Physiol Neurobiol. 2018;247: 174–80.
4. *Schotller J, Vogel LC, Strum P.* Spinal cord injuries in young children: a rewiew of children at 5 years of age and younger. Develop Med and Child Neurol. 2012;54:1138–43.
5. *Johari J, Sharifudin MA, Ab Rahman A, Sabri Omar AS, Abdullah AT, Noret S i sur.* Relationship between pulmonary function and degree of spinal deformity, location of apical vertebrae and age among adolescent idopathic scoliosis patients. Singapur Med J. 2016;57(1): 33–8.
6. *Kearon C, Viviani GR, Kirkley A, Killian KJ.* Factors determining pulmonary function in adolscent idiopathic thoracis scoliosis. Am Rev Respir Dis. 1993;148:288–94.
7. *Farrell J, Garrido E.* Effect of idiopathic thoracic scoliosis on the tracheobronchial tree. BMJ Open Respir Res. 2018;5(1): e000264.
8. *Rekha YB, Rao SP.* Evaluation of pulmonary function in adolesent idiopathic scoliosis. Inter Jour Orthop Scienc. 2017;3 (2):665–70.
9. *Vitale MG, Matsumato H, Roye DP J, Gomez JA, Betz RR, Emans JB i sur.* Health-related quality of life in children with thoracic insufficiency syndrome. J Pediatr Orthop. 2008;28(2): 239–43.
10. *Campbell RM Jr, Smith MD, Mayes TC, Mangos JA, Willey-Courand DB, Kose N i sur.* The characteristics of thoracic insufficiency syndrome associated with fused ribs and congenital scoliosis. J Bone Joint Surg Am. 2003;85(3):399–408.
11. *Canavese F, Dimeglio A.* Normal and abnormal spine and thoracic cage development. World J Orthop. 2013;4:167–74.
12. *Dimeglio A.* Growth of the spine before age 5 years. J Pediatr Orthop B. 1992;1(2):102–7.
13. *Yang S, Andras LM, Redding GJ, Skaggs DL.* Early-Onset Scoliosis: A Review of History, Current Treatment, and Future Directions. Pediatrics. 2016 Jan;137(1).
14. *Fauroux B, Khirani S.* Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: Putting lung function into perspective. Respirology. 2014;19:782–91.
15. *Kennedy DJ, Declan J.* Chronic respiratory failure and neuromuscular disease. Pediat Clin N Am. 2009;56:261–73.
16. *Boyer J, Arnin N, Taddonino R, Dozor AJ.* Evidence of airways obstruction in children with idiopathic scoliosis. Chest. 1996; 109(6):1532–5.
17. *Marpole R, Blackmore AM, Gibson N, Cooper S, Langdom K, Wilson AC.* Evaluation and managment of respiratory illness in children with cerebral palsy. Fron Pediatr. 2020;8:333.
18. *Seddom PC, Khan Y.* Respiratory problems in children with neurological impairment. Arch Dis Child. 2003;88:75–8.
19. *Proesmans M.* Respiratory illness in children with disability: a serious problem? Breath. 2016;12:97–103.
20. *Gredung CA, Tsang A, Yasseen AS, Armstrong K, Mcmillan HJ, Kovesi T.* Association between chronic aspiration and chronic airway infection with Pseudomonas aeruginosa and other gram. negativ bacteria in children with cerebral palsy. Lung. 2016;194:307–14.
21. *Thorburn K, Jardine M, Taylor N, Reilly N, Sarginson RE, van Saene HK.* Antibiotic-resistant bacteria and infection in children with cerebral palsy requiring mechanical ventilation. Pediatr Crit Care Med. 2009;10(2):222–6.
22. *Tsiligiannis T, Grivas T.* Pulmonary function in children with idiopathic scoliosis. Scoliosis. 2012;7(1):7.

23. *Redding JG.* Clinical issues for pediatric pulmonologist managing children with thoracic insufficiency syndrome. Fron Pediatr. 2020;8:392.
24. *Striegl A, Chen ML, Kifle Y, Song K, Redding G.* Sleep-disoreded breathing in children with thoracic insufficiency syndrome. Pediatr Pulmonal. 2010;45(5):469–74.
25. *Fauroux B, Khirani S, Griffon L, Teng T, Lanzeray A, Amaddeo A.* Non-invasive Ventilation in Children With Neuromuscular Disease. Front Pediatr. 2020;8:482.
26. *Pantich HB.* Respiratory implications of pediatric neuromuscular disease. Respir Care 2017;62(6):826–48.
27. *Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Fortn J, Gallagher J i sur.* British thoracic society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. Thorax. 2012;67:1–40.
28. *Chiang J, Mehta K, Amin R.* Respiratory diagnostic tools in neuromuscular desease. Children. 2018;5:78.
29. *Boesch RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE i sur.* Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. Eur Respir J. 2006;28(4): 847–61.
30. *Sulivan PB, Rosenbloom L.* Feeding the disabled child. U: Clinics in developmental medicine. MacKeith Press; 1999, str. 140.
31. *Gauld LM, Kapper SJ, Carlin JB, Robertson CF.* Prediction of Childhood Pulmonary Function Using Ulna Lenght. AM J Respir Crit Care Med. 2003;168:804–9.
32. *Human A, Corten L, Morrow BM.* The role of physiotherapy in the respiratory management of children with neuromuscular diseases: A South African perspective. S Afr J Physiother. 2021;77(1):1527.
33. *Sthelling F, Bouikidis A, Schara U, Mellis U.* Mechanical insufflation/exsufflation improves vital capacity in neuromuscular disease. Chr Resp Dis. 2015;12(1):31–5.
34. *Romano C, Van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L i sur.* European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complication in children with neurological impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65:242–64.
35. *Ahmed MM, Abdelhalim HA, Elamir RMM.* Pulmonary function before and after surgical correction of scoliosis. The Gyotian J Bronchology. 2021;15:25.
36. *Houge G, Emans J.* Thoracic insufficinecy syndrome: Current Concept Review. J of the Pediat Orthop Society of Nort America. 2021;3(3).
37. *Lao L, Weng X, Qiu G, Shen J.* The role of preoperative pulmonary function tests in the surgical treatment of extremely severe scoliosis. J Orthop Surg Res. 2013;8:32.
38. *Amaddeo A, Frapin A, Fauroux B.* Long-term non-invasive ventilation in children. Lancet Respir Med. 2016;4(12): 999–1008.
39. *Farrero E, Antón A, Egea CJ, Almaraz MJ, Masa JF, Utrabo I i sur.* Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuscular disease. Arch Bronconeumol. 2013;49(7):306–13.
40. *Kwak S.* Home mechanical ventilation in children with chronic respiratory failure: a narrative review. J Yeungnam Med Sci. 2022 May 27.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:84–93
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-13

Izvorni rad | Original article

Bolesti uzrokovane streptokokom grupe A: pojavnost i javnozdravstveni značaj u vrijeme pandemije COVID-19

Diseases caused by group A streptococci: burden and public health significance during the COVID-19 pandemic

Anamarija Jurčev Savičević[1,2,3]✉, Marijana Čarija[2], Sanja Kurečić Filipović[4], Željka Karin[1,2,3], Duje Rakić[5]

[1] Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije
[2] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
[4] Hrvatski zavod za javno zdravstvo
[5] Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Ključne riječi
PIOGENI STREPTOKOK; STREPTOKOK GRUPE A; ANGINA; ŠARLAH; ERIZIPEL; HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj:* S pojavom bolesti COVID-19 primijetilo se smanjenje broja infekcija respiratornim patogenima, što je bilo najizraženije na početku pandemije. Cilj ovoga rada je prikaz pojavnosti neinvazivnih i invazivnih bolesti izazvanih streptokokom grupe A u Hrvatskoj tri godine prije (2017. – 2019.) i tijekom tri pandemijske godine (2020. – 2022.). *Ispitanici i metode:* U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su svi bolesnici s dijagnozama streptokokne angine, šarlaha, erizipela, bakterijskog meningitisa i sepse prijavljeni u Registar zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i sve epidemije izazvane streptokokom grupe A od 2017. do 2022. godine prijavljene Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. *Rezultati:* Uočen je značajno veći broj prijavljenih streptokoknih angina, šarlaha i erizipela prije pandemije u odnosu na tri pandemijske godine ($p = 0,0086$, $p = 0,0276$, $p = 0,0017$). Primjetna je izrazita sezonalnost kod streptokokne angine i šarlaha samo u pretpandemijsko doba. Kod angine se najveći broj oboljelih bilježio od rujna do prosinca ($p = 0,0003$), a kod šarlaha od siječnja do ožujka ($p = 0,0039$). Što se tiče bakterijske sepse i meningitisa uzrokovanih piogenim streptokokom, ne postoji značajna razlika u broju prijavljenih bolesnika u dva promatrana razdoblja. Zabilježeno je 35 epidemija streptokokne angine s 277 oboljelih te šest epidemija šarlaha s 51 oboljelom osobom. Najviše epidemija zabilježeno je u vrtićima (33 s 293 oboljelih), potom su zabilježene u obiteljima (šest s 20 oboljelih) te školama (dvije s 15 oboljelih) što je sukladno dominantnoj dobnoj distribuciji oboljelih. *Zaključak:* Zabilježen je manji broj streptokoknih infekcija tijekom tri pandemijske godine u odnosu na godine prije pandemije. Kako se smatra da je sa smanjenjem prakticiranja nefarmakoloških mjera prevencije širenja COVID-19 moguć porast broja oboljelih, treba nastaviti pažljivo i pouzdano nadzirati kretanje streptokokoza. S obzirom na mogućnost ozbiljnih oblika bolesti, važno je da se slučajevi šarlaha i streptokokne angine odmah liječe antibioticima kako bi se ograničilo daljnje širenje i smanjio rizik od potencijalnih komplikacija. Dominirajuća pojavnost epidemija u vrtićima upućuje na potrebu educiranja zaposlenika vrtića, pomnog nadzora pobola od strane vrtićkoga zdravstvenog osoblja te brzu komunikaciju s nadležnim epidemiologom. Kako se ove bolesti ne mogu prevenirati cijepljenjem, ostaju kontinuiranim izazovom i kliničarima i liječnicima preventivne medicine.

Key words
STREPTOCOCCUS PYOGENES; STREPTOCOCCUS GROUP A; SORE THORAT; SCARLET FEVER; ERYSIPELAS; CROATIA

SUMMARY. *Aim:* With the emergence of COVID-19, a decrease in the number of infections with respiratory pathogens was observed, which was most pronounced at the beginning of the pandemic. The aim of this work is to present the incidence of non-invasive and invasive diseases caused by group A streptococcus in Croatia three years before (2017–2019) and during three pandemic years (2020–2022). *Participants and methods:* All patients registered in the Register of Infectious Diseases of the Croatian Institute of Public Health with the diagnosis of streptococcal pharyngitis, scarlet fever, erysipelas and bacterial meningitis, sepsis and all outbreaks caused by *Streptococcus* group A from 2017–2022 notified to the Infectious Diseases Epidemiology Division of the Croatian Institute of Public Health were included in this retrospective study. *Results:* A significantly higher number of reported streptococcal pharyngitis, scarlet fever and erysipelas was observed before the pandemic compared to the three pandemic years ($p = 0.0086$, $p=0.0276$, $p=0.0017$). A distinct seasonality was observed in streptococcal angina and scarlet fever only in the pre-pandemic era. With angina, the largest number of patients was recorded from September to December ($p=0.0003$), and with scarlet fever from January to March ($p = 0.0039$). Regarding bacterial sepsis and meningitis caused by this pathogen, there is no significant difference in the

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1430-7041,
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Vukovarska ul. 46, 21000 Split; e-pošta: anamarijajs@gmail.com

number of reported patients in the two observed periods. A total of 35 epidemics of streptococcal pharyngitis with 277 patients and six epidemics of scarlet fever with 51 patients were recorded. Most epidemics were recorded in kindergartens (33 with 293 patients), with outbreaks in families following (six with 20 patients) and schools (two with 15 patients), which is in accordance with the dominant age distribution of the patients. *Conclusion:* A lower number of streptococcal infections was recorded during the three pandemic years compared to the years before the pandemic. As it is considered that with a reduction in the practice of non-pharmacological measures to prevent the spread of COVID-19, an increase in the number of patients is possible, the burden of streptococci should be carefully and reliably monitored. Therefore, the burden of streptococci should be carefully and reliably monitored. Given the ossibility of serious forms of the disease, it is important that cases of scarlet fever and strep throat are treated immediately with antibiotics to limit further spread and reduce the risk of potential complications. Dominant occurrence of outbreaks in kindergartens points to the need for education of kindergarten employees, close monitoring of illnesses by the kindergarten health staff, and quick communication with the competent epidemiologist. As these diseases cannot be prevented by vaccination, they remain a continuous challenge for both clinicians and doctors of preventive medicine.

Streptococcus pyogenes, često nazivan i beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A), uzročnik je cijelog niza različitih bolesti, u rasponu od blagih lokaliziranih infekcija do potencijalno smrtonosnih invazivnih infekcija, što ga čini jedinstvenim patogenom. Uz najčešću kliničku manifestaciju upale ždrijela/tonzila, ovaj uzročnik izaziva i šarlah, erizipel, impetigo, piodermiju, puerperalnu vrućicu, upalu uha, mastoiditis, celulitis, sepsu, upalu pluća, peritonzilitis te infekcije rana. Također uzrokuje rijetke invazivne infekcije poput nekrotizirajućeg fasciitisa i sindroma toksičnog šoka koji su povezani s visokim morbiditetom i mortalitetom. Neučinkovito liječenje infekcija uzrokovanih piogenim streptokokom može rezultirati postinfekcijskim sekvelama – akutnom reumatskom groznicom i poststreptokoknim glomerulonefritisom.[1]

Streptokok se prenosi kapljičnim putem, kontaktom ruku s iscjetkom iz nosa ili s kontaminiranim predmetima ili površinama, kontaktom kože s kontaminiranim lezijama ili kontaminiranim izvorima hrane. Pitanje prijenosa kapljičnim jezgrama ostaje otvoreno. Sojevi BHS-A mogu ući u kožu putem abrazija i kožnih lezija te dovesti do erizipela ili celulitisa.[1] Također, BHS-A može izazvati infekciju u mišićima i fascijama, što rezultira miozitisom i nekrotizirajućim fasciitisom, obično nakon blage traume, te može rezultirati sindromom toksičnog šoka. *S. pyogenes* može uzrokovati infekciju vaginalne sluznice i maternice uzrokujući septikemiju.[2]

Naše opće razumijevanje pojavnosti bolesti izazvanih BHS-A relativno je slabo u usporedbi s drugim zaraznim bolestima. Mnoge zemlje s uspostavljenim sustavima nadzora zaraznih bolesti najčešće ih ne prate. U nekoliko europskih zemalja prati se BHS-A kroz pojavnost neinvazivnih, ali i invazivnih bolesti, što ne pruža dovoljno podataka da se pouzdano procijeni razina cirkulacije ovog patogena na razini Europe.[2]

Smatra se da u svijetu najmanje 517.000 smrtnih slučajeva nastane zbog posljedica infekcije s BHS-A (akutne reumatske groznice, reumatske bolesti srca, poststreptokoknog glomerulonefritisa i invazivnih infekcija). Prevalencija takvih bolesti iznosi globalno najmanje 18,1 milijun, s 1,78 milijuna novih slučajeva svake godine. Godišnje se zabilježi 470.000 novooboljelih od akutne reumatske groznice i 282.000 novooboljelih od reumatske bolesti srca. Dodatnih 111 milijuna prevalentnih slučajeva streptokoknih piodermija bilježi se na godišnjoj razini u svijetu.[3,4] U Sjedinjenim Državama, primjerice, 5 – 30% slučajeva faringitisa u djece i 5 – 20% slučajeva faringitisa godišnje u odraslih uzrokovano je piogenim streptokokom.[1] U novijem sustavnom pregledu procijenjeno je da 288,6 milijuna djece ispod pet godina oboli od streptokokne upale ždrijela godišnje u svijetu.[5] Infekcije izazvane piogenim streptokokom uzrokuju značajan pobol i smrtnost, izraženiji u manje razvijenim dijelovima svijeta, iako su i dalje relativno važne bolesti i u razvijenim zemljama.[4,5]

S pojavom COVID-19 primijetilo se smanjenje broja infekcija izazvanih respiratornim patogenima općenito, uključujući virus influence i respiratorni sincicijski virus, što je bilo najizraženije na početku pandemije te se nastavilo u različitim stupnjevima kroz sljedeće valove infekcija sa SARS-CoV-2. Smanjena pojavnost infekcija u zajednici rezultirala je smanjenim brojem hospitalizacija i smrtnih slučajeva povezanih s respiratornim infekcijama koje nisu bile vezane uz SARS-CoV-2.[6] To se uočilo i vezano za obolijevanje djece od varičela, ospica, hripavca, streptokokne, pneumokokne i meningokokne invazivne bolesti, tuberkuloze…[7–9] U longitudinalnom retrospektivnom kohortnom istraživanju u Japanu koje je obuhvatilo 369.210 izolata bakterijskih kultura hospitaliziranih bolesnika u ranoj fazi pandemije COVID-19 utvrđen je značajno smanjen broj izolata bakterija koje se prenose kapljično (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pyogenes*).[10] Veliko multicentrično istraživanje koje je obuhvatilo 27 laboratorija iz 26 zemalja pokazalo je smanjenje broja oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih bakterijama *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisse-*

ria meningitidis. Međutim, isto nije zabilježeno kod broja prijava infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus agalactiae* ili infekcija mokraćnog sustava.[11] Takvi podatci govore u prilog zaključku da je razumno pretpostaviti da je došlo do stvarnog smanjenja broja invazivnih respiratornih infekcija, a ne potprijavljivanja.[11]

Više istraživanja kao razlog smanjene incidencije respiratornih patogena spominjalo je korištenje nefarmakoloških mjera (nošenje maski, pranje ruku, dezinfekcija) za sprječavanje širenja COVID-19 te različite oblike socijalnog distanciranja (ostanak kod kuće, izbjegavanje kontakta s osobama izvan kućanstva) koji su mahom nazivani *lockdown*.[7,8,12,13] Ovaj kolateralni učinak protuepidemijskih mjera kratkoročno je bio dobrodošao jer je smanjio pritisak na zdravstveni sustav non-COVID-19 patologijom u vrijeme preopterećenja pandemijskim bremenom. Međutim, pojavile su se bojazni da će nedostatak imunološke stimulacije zbog smanjene cirkulacije mikroorganizama i smanjenih cijepnih obuhvata dovesti do svojevrsnog „imunološkog duga" koji bi mogao imati negativne posljedice kad pandemija bude pod kontrolom, a nefarmakološke mjere ukinute.[12]

U prosincu 2022. Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti upozorio je na porast invazivnih infekcija izazvanih BHS-A (iBHS-A) u više europskih zemalja (Irska, Francuska, Nizozemska, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo) kao i šarlaha, posebno od rujna 2022. godine. U isto vrijeme, prijavljeno je i nekoliko smrtnih ishoda povezanih s invazivnim BHS-A među djecom mlađom od deset godina.[14] Premda je ovo predmet trenutnoga intenzivnog praćenja, rana tipizacijska istraživanja sugeriraju da ovaj porast slučajeva nije vezan za specifičan ili novi soj piogenog streptokoka, niti porast antibiotske rezistencije.[14] U hrvatskom sustavu praćenja zaraznih bolesti obveznom prijavljivanju podliježu angina, šarlah, erizipel, a invazivni oblici bolesti uzrokovani streptokokom grupe A prijavljuju se pod entitetom bakterijske sepse i bakterijskog meningitisa. Vezano uz pad prijavljenih respiratornih infekcija tijekom pandemije COVID-19 te nedavni zabilježeni porast invazivnih streptokoknih infekcija u Europi, cilj ovoga rada jest prikaz pojavnosti neinvazivnih i invazivnih bolesti izazvanih streptokokom grupe A u Hrvatskoj i njihova grupiranja te usporedba prosječnog broja novooboljelih prije i tijekom tri pandemijske godine.

Ispitanici i metode

U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su svi bolesnici s dijagnozama streptokokne angine, šarlaha, erizipela te bakterijskog meningitisa i sepse izazvanih streptokokom grupe A koji su prijavljeni u Registar zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) od 2017. do 2022. godine. Podatci su se analizirali za cijelo promatrano razdoblje i unutar dvije podskupine: bolesnici prijavljeni prije pandemije COVID-19 u 2017., 2018. i 2019. godini (period prije COVID-19) i tijekom tri pandemijske godine, u 2020., 2021. i 2022. godini (period za vrijeme COVID-19). Za godinu 2022. korišteni su preliminarni podatci.

Također su uključene sve prijave epidemija streptokokne angine i šarlaha od 2017. do 2022. godine.

Sukladno Definicijama za bolesti koje podliježu obvezi prijavljivanja prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, a nisu među bolestima koje je odredila Europska unija[15], streptokokne infekcije se dijagnosticiraju na osnovi tipične kliničke slike i/ili mikrobiološke potvrde uzročnika (pozitivna kultura, brzi antigenski test brisa nazofarinksa, serologija) te se prijavljuju nadležnom županijskom zavodu za javno zdravstvo. Na nacionalnoj razini, prijave sumira i analizira Odjel za praćenje zaraznih bolesti Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Prijave zaraznih bolesti ulaze u Registar zaraznih bolesti HZJZ-a koji je izvor agregiranih podataka za ovo istraživanje.

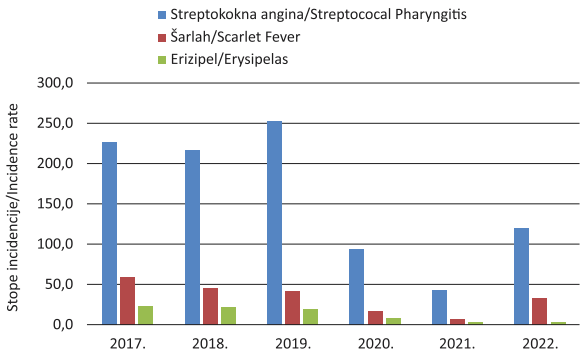
Za određivanje statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti godišnjeg broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha te erizipela prije pandemije COVID-19 i u tijeku pandemije COVID-19 korišten je dvostrani t-test za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

Za ispitivanje sezonalnosti broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha i erizipela podatke o mjesečnom broju oboljelih grupirali smo u četiri tromjesečja čije smo srednje godišnje vrijednosti uspoređivali pomoću testa ANOVA. Za jakost efekta izračunali smo $\eta 2$.

Za određivanje statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti godišnjeg broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha te erizipela u periodu pred COVID-19 i COVID-19 periodu koristili smo dvostrani t-test za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

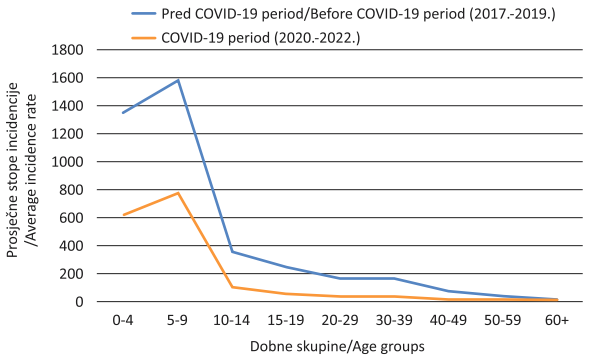
Za određivanje statističke značajnosti razlike srednjih vrijednosti godišnjeg broja oboljelih od streptokokne angine, šarlaha te erizipela kod muških i ženskih bolesnika koristili smo dvostrani t-test za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

Srednje vrijednosti godišnjeg broja oboljelih i godišnjeg broja umrlih od bakterijske sepse i bakterijskog meningitisa, kao i srednje vrijednosti godišnjeg broja oboljelih i umrlih od bakterijske sepse i bakterijskog meningitisa uzrokovanih betahemolitičkim streptokokom grupe A u periodu pred COVID-19 i COVID-19



Slika 1. Stope incidencije streptokokne angine, šarlaha i erizipela u Hrvatskoj, 2017. – 2022.

Figure 1. Incidence rates of streptococcal pharyngitis, scarlet fever and erysipelas in Croatia, 2017–2022.



Slika 2. Prosječne dobno-specifične stope streptokokne angine u Hrvatskoj, period pred COVID-19 (2017. – 2019.) i COVID-19 period (2020. – 2022.)

Figure 2. Average age-specific rates of streptococcal pharyngitis in Croatia, period before COVID-19 (2017–2019) and COVID-19 period (2020–2022)

periodu, te srednje vrijednosti godišnjeg broja epidemija u periodu pred COVID-19 i COVID-19 periodu uspoređivali smo dvostranim t-testom za usporedbu srednjih vrijednosti uz pretpostavku nejednakih varijanci, uz izračun Cohenovog D za jakost efekta.

Za razinu statističke značajnosti u svim testovima prihvaćena je vrijednost $p < 0,05$.

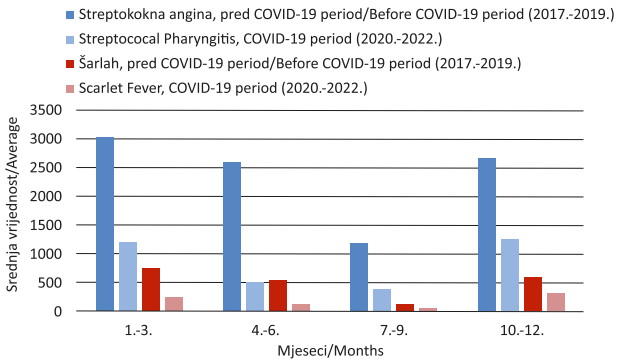
Za izračun grube stope i dobno specifične stope oboljelih od streptokokne angine, šarlaha i erizipela do uključivo 2021. godine korišteni su podatci Državnog zavoda za statistiku.[16]

Za 2022. godinu korišteni su isti podatci o procjeni broja stanovnika sredinom godine kao za 2021. godinu. Grube stope i dobno specifične stope računate su na 100.000 stanovnika Republike Hrvatske.

Za izračune i statističke testove koristili smo *Microsoft Office Standard 2013 Excel software package*.

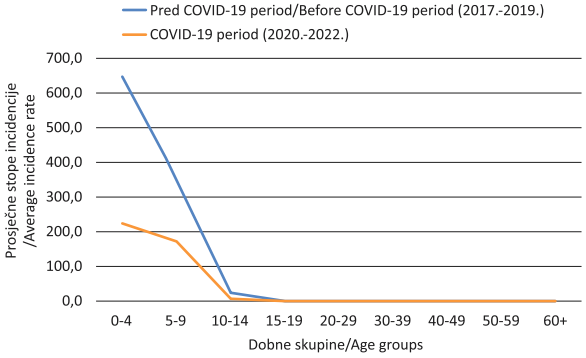
Rezultati

U promatranom šestogodišnjem razdoblju prijavljeno je 38.681 oboljelih od streptokokne angine. Pro-



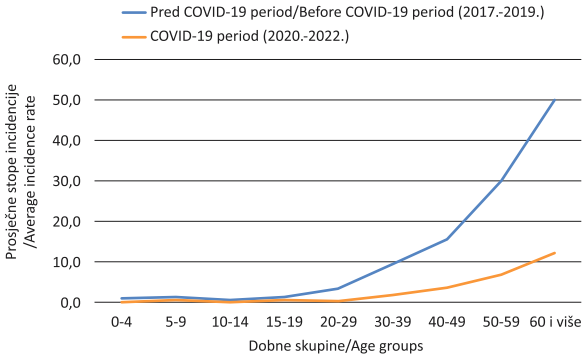
Slika 3. Prosječan broj oboljelih od streptokokne angine i šarlaha po tromjesečjima, period pred COVID-19 (2017. – 2019.) i COVID-19 period (2020. – 2022.)

Figure 3. Average number of cases of streptococal pharyngitis and scarlet fever by trimester, period before COVID-19 (2017–2019) and COVID-19 period (2020–2022)



Slika 4. Prosječne dobno-specifične stope šarlaha u Hrvatskoj, period pred COVID-19 (2017. – 2019.) i COVID-19 period (2020. – 2022.)

Figure 4. Average age-specific incidence rates of scarlet fever in Croatia, period before COVID-19 (2017–2019) and COVID-19 period (2020–2022)



Slika 5. Prosječne dobno-specifične stope erizipela u Hrvatskoj, period pred COVID-19 (2017. – 2019.) i COVID-19 period (2020. – 2022.)

Figure 5. Average age-specific incidence rates of erysipelas in Croatia, period before COVID-19 (2017–2019) and COVID-19 period (2020–2022)

sječna stopa incidencije prije pandemije iznosila je 232,3/100.000, a nakon početka pandemije 86/100.000. Stope incidencije prikazane su na slici 1. Uočen je značajno veći broj prijavljenih streptokoknih angina prije pandemije COVID-19 (2017. – 2019.) u odnosu na prijavljene tijekom pandemije (2020. – 2022.) (t test = 6,16, p = 0,0086, Cohen's D = 5,0). Nema razlike u obolijevanju ovisno o spolu (t test = 0,39, p = 0,7023).

Najviše dobno-specifične stope incidencije streptokokne angine u oba promatrana razdoblja zabilježene su u dječjoj dobi, od 5 do 9 godina, a nakon toga od rođenja do 4. godine te sa starošću stope opadaju (slika 2).

Promatrajući raspodjelu oboljelih po tromjesečjima, pokazala se izrazita sezonalnost u pretpandemijsko doba, kad se najveći broj oboljelih bilježio u zadnjem tromjesečju (rujan – prosinac) (F [3,8] = 21,86, p = 0,0003, η2 = 0,89). Navedena sezonalnost nije zamijećena u doba pandemije (F [3,8] = 0,63, p = 0,6141). U oba promatrana razdoblja najviše slučajeva streptokokne angine bilježilo se tijekom hladnijih mjeseci, u prvom i zadnjem tromjesečju godine (slika 3). Vezano za broj prijava po mjesecima, u prosincu 2022. godine prijavljeno je 40% više prijava od prosjeka u istom mjesecu u godinama prije pandemije.

U promatranom razdoblju oboljelo je 8.257 osoba od šarlaha, značajno manje tijekom pandemije COVID-19 u odnosu na pretpandemijske godine (t test = 3,39, p = 0,0276, Cohen's D = 2,8) (slika 1). Prosječna stopa incidencije prije pandemije iznosila je 49,3/100.000, a tijekom pandemije 18,7/100.000. Nije uočena značajna razlika u obolijevanju ovisno o spolu (t test = 1,01, p = 0,3288).

Najviše dobno-specifične stope incidencije zabilježene su u dječjoj dobi, od 5 do 9 godina, a nakon toga od rođenja do 4. godine te sa starošću stope incidencije šarlaha opadaju (slika 4).

Kada se analizirala raspodjela oboljelih od šarlaha po tromjesečjima, pokazala se izrazita sezonalnost u pretpandemijsko doba, kad se najveći broj oboljelih bilježio u prvom tromjesečju (siječanj – ožujak) (F [3,8] = 10,40, p = 0,0039, η2 = 0,7959). Navedena sezonalnost nije zamijećena u doba pandemije (F [3,8] = 0,64, p = 0,6127) (slika 3). U oba promatrana razdoblja najviše slučajeva šarlaha zabilježeno je tijekom hladnijih mjeseci, u prvom i zadnjem tromjesečju godine. Vezano za broj prijava po mjesecima, u prosincu 2022. godine udio prijava šarlaha je viši od udjela prijava u istom mjesecu u godinama prije pandemije.

U promatranom razdoblju prijavljeno je 3.342 osoba oboljelih od erizipela. Prosječna stopa incidencije prije pandemije iznosila je 22/100.000, a tijekom pandemije 5,4/100.000. Uočeno je statistički značajno manje oboljelih tijekom pandemije (t test = 7,49, p = 0,0017, Cohen's D = 6,1). Nije bilo razlike u obolijevanju po spolovima (t test = 0,03, p = 0,9747).

Što se tiče bakterijske sepse uzrokovane BHS-A, ne postoji značajna razlika u broju oboljelih u dva promatrana razdoblja (t test = –0,79, p = 0,5101). Navedeno se ne uočava ni u broju prijavljenih bakterijskih sepsi općenito (t test = 1,24, p = 0,3417) (tablica 1).

Tablica 1. Broj prijava oboljelih i umrlih od bakterijskih sepsi svih uzročnika i bakterijskih sepsi uzrokovanih BHS-A

Table 1. Number of notification of cases and deaths from bacterial sepsis from all causes and bacterial sepsis caused by BHS-A

	Bakterijska sepsa (svi uzročnici) /Bacterial sepsis from all causes		Bakterijska sepsa uzrokovana BHS-A /Bacterial sepsis caused by BHS-A	
Godina/Year	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths
2017.	206	13	2	1
2018.	175	7	2	1
2019.	214	12	2	0
2020.	127	7	2	0
2021.	46	1	0	0
2022.*	225	38	16	3

*preliminarni podatci/preliminary data

Kod obolijevanja od bakterijskog meningitisa, nevezano za uzročnika, ne uočava se statistički značajno različit broj oboljelih tijekom pandemije (t test = 3,05, p = 0,0554) (tablica 2), kao ni za meningitise uzrokovane BHS-A.

Tablica 2. Broj prijava oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa svih uzročnika i bakterijskog meningitisa uzrokovanog BHS-A

Table 2. Number of notification of cases and deaths of bacterial meningitis from all causes and bacterial meningitis caused by BHS-A

	Bakterijski meningitis (svi uzročnici) /Bacterial meningitis from all causes		Bakterijski meningitis uzrokovan BHS-A /Bacterial meningitis caused by BHS-A	
Godina/Year	Oboljeli / Cases	Umrli /Deaths	Oboljeli /Cases	Umrli /Deaths
2017	18	0	2	0
2018	16	1	0	0
2019	14	1	0	0
2020	8	0	0	0
2021	7	0	0	0
2022*	13	0	1	0

*preliminarni podatci/preliminary data

Tablica 3. Epidemije streptokokne angine i šarlaha u Hrvatskoj u razdoblju 2017. – 2022.
Table 3. Outbreaks of streptococcal pharyngitis and scarlet fever in Croatia, 2017–2022

	Streptokokna angina /Streptococcal pharyngitis		Šarlah /Scarlet fever	
Godina /Year	Broj epidemija /Number of outbreaks	Broj oboljelih /Number of cases	Broj epidemija /Number of outbreaks	Broj oboljelih /Number of cases
2017.	4	36	1	14
2018.	6	36	1	3
2019.	14	112	1	3
2020.	1	9	1	19
2021.	1	12	1	6
2022.	9	72	1	6
Ukupno /Total	35	277	6	51

U promatranom razdoblju zabilježeno je 35 epidemija streptokokne angine s 277 oboljelih te šest epidemija šarlaha s 51 oboljelom osobom (tablica 3). Najviše epidemija zabilježeno je u vrtićima (33 s 293 oboljelih), potom obiteljima (šest s 20 oboljelih) te školama (dvije s 15 oboljelih). Nema značajne razlike u broju epidemija prije i tijekom pandemije (t test = 1,07, p = 0,3455).

Rasprava

Ovo istraživanje ukazuje na nekoliko činjenica. Pojavnost streptokokne angine i šarlaha bitno je smanjena tijekom promatranih pandemijskih u odnosu na pretpandemijske godine, dok pandemija nije utjecala na pojavnost erizipela. Isto je primijećeno u radovima drugih autora.[12,13,17] Vjerojatno je razlog tomu što ove bolesti, bez obzira na to što su uzrokovane istim uzročnikom, imaju različiti put prijenosa. Razumno je pretpostaviti da je smanjena pojavnost streptokokne angine i šarlaha, koje se najčešće prenose kapljično, posljedica prakticiranja nefarmakoloških mjera tijekom pandemije COVID-19; nošenja maski, higijene iskašljaja, mjera distanciranja, pranja i dezinfekcije ruku kako je opisano i u drugim radovima.[10,12,13] Kod erizipela uzročnik prvenstveno uzlazi kroz sitne prekide kontinuiteta kože na koje nefarmakološke mjere prevencije u pandemiji nisu imale toliki utjecaj.

Zabilježena dobna pojavnost infekcija s BHS-A sukladna je prikazanima u drugim istraživanjima.[18] Premda se ove infekcije javljaju u svim dobnim skupinama, stope streptokokne angine i šarlaha su najviše u djece, vjerojatno zbog kombinacije višestruke izloženosti (u školama ili vrtićima, na primjer) i imuniteta domaćina.[2] Kod erizipela stope rastu s dobi te su najviše u starijim dobnim skupinama zbog promjena kvalitete kože koja je čini sklonijoj bolestima te komorbiditetima koje prate tu životnu dob (venska insuficijencija, limfedem, kožni ulkusi...).[19]

Uočena je sezonalnost streptokokne angine i šarlaha, s dominirajućim obrascem javljanja u hladnijim mjesecima godine, prvenstveno u prvom i zadnjem tromjesječju u godinama prije pandemije. Takav obrazac tipičan je za područja umjerene klime sjeverne hemisfere.[2,20] Incidencija bolesti u Europi i Sjevernoj Americi obično je najniža u jesen, a zatim raste prema vrhuncu incidencije od prosinca do travnja. Sezonalnost u tropskim krajevima slabije je proučena, dok se u Australiji ne primjećuje izrazita sezonalnost.[2] Pokretači sezonskih obrazaca vjerojatno odražavaju međudjelovanje između klimatskih čimbenika, obrazaca ponašanja i učestalosti predisponirajućih virusnih infekcija.[2,20,21] Međutim, u promatranim pandemijskim godinama nije uočena takva sezonalnost. Vjerojatno je takav obrazac pojavnosti opet vezan uz promjene ponašanja i prakticiranja nefarmakoloških mjera suzbijanja i sprječavanja širenja COVID-19.

Prikazani slučajevi infekcija s invazivnim BHS-A u zadnjih pet godina u Hrvatskoj su rijetki i sporadični. Međutim, u 2022. godini primjetan je porast broja i oboljelih i umrlih od bakterijske sepse i sepse izazvane s BHS-A u odnosu na prethodne dvije pandemijske godine, kao i godine prije pandemije. Većina bolesnika je bila bez pratećih bolesti, jedan bolesnik je imao astmu, a jedan je bio ovisnik. Ove sepse izazvane piogenim streptokokom rezultirale su s tri smrtna ishoda. Radilo se o dvoje preminulih u kasnim tridesetim godinama života te jednoj osobi u ranim pedesetim godinama. Smrt je kod svih nastupila u roku od tjedan dana od početka bolesti.[22]

Važno je napomenuti, premda pojavnost invazivnih streptokoknih bolesti u 2023. nije cilj ovog rada, da je do pisanja ovog rada (7. veljače 2023.) Registru za zarazne bolesti HZJZ-a u 2023. godini dodatno prijavljeno devetoro oboljelih od invazivne streptokokne bolesti (jedan bolesnik s meningitisom i osam bolesnika sa sepsom [osobna komunikacija]). Među oboljelima je troje djece (dvoje djece od godinu dana i jedno dijete od tri godine). U jednog djeteta u anamnezi je prisutan atopijski dermatitis, u drugog učestale infekcije ždrijela u prethodnih nekoliko mjeseci, a u trećeg prisutna koinfekcija vodenim kozicama. Dvije oboljele odrasle osobe su preminule.

Razumno je pretpostaviti da porast broja oboljelih i umrlih od invazivnih oblika streptokokne bolesti u 2022. godini, za razliku od prethodne dvije promatrane pandemijske godine, odražava popuštanje skoro svih protuepidemijskih mjera i veće cirkulacije drugih respiratornih infekcija koje se nastavlja i u početku 2023. godine.

Sličan obrazac javljanja bilježi se i u drugim zemljama. Brojne europske zemlje (uključujući Irsku, Francusku, Nizozemsku, Švedsku i Ujedinjeno Kraljevstvo) ukazuju na porast broja invazivnih oblika bolesti zabilježen tijekom 2022., osobito od rujna 2022., među djecom mlađom od deset godina te nekoliko smrtnih slučajeva u istoj dobnoj skupini.[14]

U Nizozemskoj je 2022. godine primijećeno više od dvostrukog povećanja godišnjeg broja invazivnih infekcija s BHS-A u usporedbi s godišnjim prosjekom u godinama prije pandemije COVID-19. Govoreći o dobnoj skupini do pet godina života taj je porast još uočljiviji. U apsolutnim brojevima, to iznosi sedam puta više, 42 prijavljene djece do pet godina s invazivnom BHS-A bolesti u usporedbi s prosječno šest slučajeva u razdoblju 2016. – 2019., te tri i dva u 2020. i 2021. godini. U sedmoro djece uočena je infekcija virusom *varicella zoster* (VZ) koja je prethodila ili se istovremeno javila s invazivnom streptokoknom bolesti. Kako se u standardnoj prijavi rutinski ne prijavljuje i infekcija virusom VZ, moguće je podcjenjivanje stvarnog broja koinfekcija. Također de Grier i suradnici navode devet smrtnih slučajeva među 42 oboljele djece. Navodi se da ne postoji jedan specifični tip *emma* odgovoran za visoku učestalost među malom djecom.[23]

U Francuskoj je također od sredine studenog 2022. godine primijećen neuobičajen porast i broja oboljelih i umrlih od iBHS-A, njihovo grupiranje te porast broja oboljelih od šarlaha od rujna 2022.[24] Od listopada 2022. u Irskoj je zabilježen porast prijavljenih iBHS-A infekcija. Od 114 slučajeva iBHS-A prijavljenih između 1. siječnja 2022. i 10. siječnja 2023., 77 (ili 68%) prijavljeno je od početka listopada 2022. godine. Od tih 77 slučajeva, 25 (ili 32%) bilo je u djece mlađe od 10 godina, s još četiri slučaja kod djece u dobi od 10 do 17 godina. Do sada je bilo uobičajeno da pojavnost invazivnih infekcija dosegne vrhunac tijekom prvih šest mjeseci. Povećanje primijećeno krajem 2022. prvi put je zabilježeno izvan uobičajenog vrhunca.[25]

U Švedskoj je od listopada 2022. zabilježeno povećanje broja djece mlađe od deset godina oboljele od invazivnih oblika bolesti u usporedbi s razinama prije pandemije COVID-19 za isto razdoblje. Od 93 prijavljena slučaja od listopada do prosinca, njih 16 (17,2%) bilo je među djecom mlađom od deset godina. U dvije godine prije pandemije ti su se brojevi kretali između 7 i 10 u istoj dobi.[26]

Nakon većeg broja oboljelih od šarlaha od očekivanih tijekom ljeta u Engleskoj, s padom tijekom kolovoza, broj oboljelih ponovo raste te je iznad uobičajenih, a stope oboljelih od invazivne bolesti u svim dobnim skupinama su veće u odnosu na pretpandemijski prosjek. U djece mlađe od deset godina stopa iBHS-A infekcije bila je viša od razina prijavljenih u godinama koje su prethodile pandemiji COVID-19, ali znatno viša nego u posljednje dvije godine. Istrage su u tijeku nakon izvješća o porastu infekcija donjih dišnih putova uzrokovanih BHS-A, osobito empijema, u djece u posljednjih nekoliko tjedana.[27]

Uočena povećanja prijavljena su Europskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti[14] te su uslijedila nakon razdoblja smanjene učestalosti infekcija streptokokom grupe A uočenih tijekom pandemije COVID-19. Pretpostavlja se da je porast iBHS-A povezan i s nedavnim porastom cirkulacije respiratornih virusa, uključujući sezonsku gripu i respiratorni sincicijski virus, i da koinfekcija povećava rizik iBHS-A.[14]

Od identificiranih rizičnih čimbenika invazivne bolesti zabilježene su akutne virusne respiratorne infekcije, a posebno influenca, pri čemu se sekundarne infekcije općenito javljaju unutar jednog tjedna od dijagnoze gripe.[21] Među djecom, nedavna infekcija varičelom čest je čimbenik rizika koji se može identificirati u 14 – 16% pedijatrijskih invazivnih slučajeva izazvanih sa *S. pyogenes* u populacijama u kojima se djeca rutinski ne cijepe protiv varičela.[28–30] Invazivne prezentacije među slučajevima s vodenim kozicama su različite, iako se najčešće manifestiraju kao ozbiljne infekcije mekog tkiva, uključujući nekrotizirajući fasciitis. Razmak između pojave vodenih kozica i infekcije s BHS-A obično je oko 4 – 5 dana nakon pojave vodenih kozica, ali se može dogoditi i do 12 dana kasnije.[29] Procjenjuje se da je tijekom dva tjedna od pojave varičele rizik od iBHS-A između 40 i 60 puta veći. Također se povezuje s kožnim lezijama, uključujući traumatske, kirurške ili kronične (17 – 25%), kao ulaznim vratima ovom patogenu.[28] Stariji pacijenti kojima treba njega rana u vlastitom domu ili u ustanovama za dugotrajnu njegu također su izloženi riziku od infekcije i lošeg ishoda.[31]

Određeni broj komorbiditeta povezan je s povećanim rizikom od invazivne infekcije piogenim streptokokom, kao što su bolesti srca, dijabetes i zloćudne bolesti. Potencijalna uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova u povećanju rizika od invazivne bolesti ostaje nerazjašnjena.[32] U literaturi se navodi da je epidemiološka osobitost invazivne BHS-A bolesti da se javlja i kod osoba koji nemaju neke identificirane čimbenike rizika ili predisponirajuća stanja (20 – 30% od ukupnih slučajeva invazivne infekcije piogenim streptokokom).[2]

U jednoj metaanalizi 29 istraživanja prikazano je da je prevalencija nositelja *S. pyogenes* među zdravom djecom bez znakova ili simptoma faringitisa 12%.[6]

Nekoliko drugih istraživanja ukazuje da je 12% asimptomatske djece školske dobi kolonizirano piogenim streptokokom.[6,33] Međutim, kliconoše bez simptoma nisu u posebnom riziku razvoja komplikacija te znatno rjeđe prenose uzročnika na svoje kontakte nego bolesnici sa simptomima bolesti.[34]

Grupiranja streptokoknih bolesti obično se bilježe u dječjim kolektivima (vrtići, jaslice i škole), što se pokazalo i u ovom istraživanju.[2] Dominantno širenje u vrtićima upućuje na potrebu educiranja zaposlenika vrtića i pomnog nadzora pobola od strane vrtićkoga zdravstvenog osoblja te brzu komunikaciju s nadležnim epidemiologom. Za razliku od drugih istraživanja, nismo zabilježili grupiranja bolesti u drugim okruženjima u kojima neodgovarajući smještaj, prenapučenost kućanstva, loši stambeni uvjeti, dijeljenje osobnih stvari, vlaga, loša ventilacija i temperatura objekta olakšavaju prijenos uzročnika poput bolnica, skloništa za beskućnike, staračkih domova te objekata za vojnu obuku.[35]

U Hrvatskoj se svako grupiranje streptokoknih infekcija treba prijaviti nadležnom epidemiologu koji žurno određuje protuepidemijske mjere. U svim županijskim zavodima za javno zdravstvo u Hrvatskoj epidemiolog u pripravnosti dostupan je 24 sata dnevno/7 dana u tjednu za hitnu intervenciju i konzultaciju te brzo reagira kod prijave bilo grupiranja streptokoknih infekcija, bilo pojave invazivnog oblika bolesti.

Nove smjernice Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od siječnja 2023. precizno definiraju postupak kod grupiranja neinvazivnih oblika streptokokne bolesti (faringitisa, šarlaha) u školskim i vrtićkim kolektivima, pri čemu je grupiranje definirano kao dva ili više slučaja bolesti u kolektivu unutar deset dana. Radi procjene širenja bolesti treba uspostaviti praćenje evidencije pobola u dogovoru s kolektivom te samo bolesnima koji imaju simptome uzeti bris. Kod potvrđene infekcije, bolesnik se treba liječiti prema kliničkim smjernicama te ga treba izolirati iz kolektiva dok ne postane afebrilan i dok ne prođe barem 24 sata od uzimanja antibiotika. Navedeno vrijeme je minimalno vrijeme izolacije koje se može produžiti ovisno o kliničkoj slici. Preporučuju se standardne mjere kontrole infekcije kapljičnih patogena kao što su pranje ruku, dezinfekcija predmeta i površina, respiratorna higijena, izbjegavanje dodirivanja lica, usta i očiju rukama te prekrivanje oštećenih dijelova kože. Najčešće nije potrebno uzimati briseve svim članovima kolektiva niti propisivati kemoprofilaksu. Međutim, treba intenzivno pratiti situaciju u kolektivu glede novog pobola.[34]

Ako u tjedan dana više od 15% članova kolektiva oboli od gnojne angine i/ili šarlaha, ili ako više od 20% članova kolektiva oboli od šarlaha u razdoblju od dva tjedna (ili po ≥10% članova kolektiva oboli u dva uzastopna tjedna), preporučljivo je svim članovima kolektiva dati kemoprofilaksu bez prethodnog uzimanja brisa. Masovno uzimanje brisa ždrijela svim članovima kolektiva opravdano je samo kod pojave reumatske groznice ili akutnog glomerulonefritisa kod člana kolektiva bez podataka o pobolu od streptokokne bolesti u kolektivu. U tom slučaju, daje se kemoprofilaksa svim članovima kolektiva s pozitivnim rezultatom brisa.[34]

Kod invazivnih oblika streptokokne bolesti u koje se ubrajaju upala pluća, bakterijemija s kožnim infekcijama (celulitis, erizipel, infekcija kirurške rane), duboka infekcija mekog tkiva (miozitis, nekrotizirajući fasciitis), meningitis, peritonitis, osteomijelitis, septički artritis, puerperalna sepsa, neonatalna sepsa, bakterijemija i septički šok sindrom, smjernice za postupanje se razlikuju. Bolesnik se također treba liječiti po kliničkim smjernicama, ali ga treba hitno telefonski prijaviti nadležnoj epidemiološkoj službi. Kod sporadičnog slučaja treba uzeti detaljnu anamnezu kako bi se pokušao pronaći mogući izvor infekcije, uključujući i nozokomijalni. Sve bliske kontakte treba identificirati, posebno one koji su u povećanom riziku razvoja invazivne bolesti (osobe iznad 75 godina života, trudnice u ≥ 37. tjednu trudnoće, rodilje i novorođenčad unutar 28 dana od poroda te osobe oboljele od vodenih kozica). Bliskim kontaktom se smatraju sve osobe koje su bile u kontaktu s oboljelom osobom u razdoblju od sedam dana prije početka simptoma do 24 sata nakon početka antibiotske terapije te su članovi zajedničkog kućanstva ili spolni kontakti ili dijele zajednički krevet, injektiraju droge istim priborom, članovi iste vrtićke skupine te osobe koje dijele sobu. Kad se bliski kontakti identificiraju, kemoprofilaksu treba preporučiti obiteljskim kontaktima, posebice onima s visokim rizikom razvoja invazivne streptokokne bolesti, kao i onima koje su dijelile isti pribor za injektiranje droge. U tu svrhu, kao lijekovi prve linije, daju se fenoksimetilpenicilin, amoksicilin ili cefalosporini prve generacije peroralno 10 dana u terapijskim dozama, a kod trudnica i rodilja eritromicin 10 dana peroralno. Kod djece se za kemoprofilaksu preporučuju isti lijekovi u prvoj liniji, kod alergije na penicilin djeci od 0 – 6 mjeseci života klaritromicin 10 dana peroralno te djeci od 6 mjeseci do 17 godina azitromicin pet dana peroralno.[34]

Ostale kontakte treba educirati o mogućim simptomima invazivne streptokokne bolesti i napomenuti da prate svoje zdravstveno stanje 30 dana od zadnjeg kontakta s bolesnikom te po potrebi odmah kontaktiraju liječnika. Smjernice ostavljaju mogućnost da se i svim bliskim kontaktima odmah da kemoprofilaksa.[34]

Snaga i ograničenje istraživanja

Snaga ovog istraživanja je uključivanje cijele populacije u istraživanje kojem je izvor podataka pouzdani sustav praćenja zaraznih bolesti u kojem se njihova pojavnost bilježi na isti način od 1950. godine.

Ograničenje istraživanja odnosi se na preliminarne podatke za 2022. godinu, budući da se isti unose u sustav do kraja ožujka sljedeće godine, ali je razumno pretpostaviti da je u trenutku pisanja ovog rada većina

podataka unesena. Do kašnjenja u zaprimanju službenih obrazaca prijava od strane nadležnih epidemioloških službi dolazi zbog nepovezanosti informatičkih sustava liječnika prijavitelja i epidemioloških službi. Ne može se zanemariti ni pretpostavka da dio smanjene incidencije promatranih bolesti može biti i rezultat potprijavljivanja ili smanjenog korištenja zdravstvene skrbi zbog non-COVID-19 patologije tijekom pandemije.

Zaključak

Iako je tijekom tri pandemijske godine zabilježeno značajno manje prijavljenih infekcija s BHS-A u Hrvatskoj, moguć je porast broja oboljelih ne samo od BHS-A, nego i od drugih patogena vezano uz tzv. imunosni dug zbog pandemije COVID-19, što se uočava od kraja 2022. godine. Stoga treba nastaviti pažljivo i pouzdano nadzirati kretanje zaraznih bolesti. S obzirom na mogućnost ozbiljnih oblika bolesti, važno je da se slučajevi šarlaha i streptokokne angine odmah liječe antibioticima kako bi se ograničilo daljnje širenje i smanjio rizik od potencijalnih komplikacija.

Treba pažljivo evaluirati bolesnike, osobito one s prethodnom virusnom infekcijom (uključujući vodene kozice) ili vezano uz bliski kontakt s oboljelim od streptokokne bolesti. Pojavnost epidemija u vrtićima upućuje na potrebu educiranja zaposlenika vrtića, pomnog nadzora pobola od strane vrtićkoga zdravstvenog osoblja te brzu komunikaciju s nadležnim epidemiologom. Kako se ove bolesti ne mogu prevenirati cijepljenjem, ostaju kontinuiranim izazovom i kliničarima i liječnicima preventivne medicine.

LITERATURA

1. *Kanwal S, Vaitla P.* Streptococcus Pyogenes. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [pristupljeno 2023 Feb 08]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554528/
2. *Efstratiou A, Lamagni T.* Epidemiology of Streptococcus pyogenes. U: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, ur. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. [pristupljeno 2023 Feb 08]. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36479764/
3. *World Health Organization.* The Current Evidence for the Burden of Group A Streptococcal Diseases; Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
4. *Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M.* The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5(11):685–94.
5. *Miller KM, Carapetis JR, Van Beneden CA, Cadarette D, Daw JN, Moore HC i sur.* The global burden of sore throat and group A Streptococcus pharyngitis: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022;48:101458
6. *Shaikh N, Leonard E, Martin JM.* Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2010;126(3):e557–64.
7. *Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM i sur.* Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(29):1013–9.
8. *Haddadin Z, Schuster JE, Spieker AJ, Rahman H, Blozinski A, Stewart L i sur.* Acute Respiratory Illnesses in Children in the SARS-CoV-2 Pandemic: Prospective Multicenter Study. Pediatrics. 2021;148(2):e2021051462.
9. *McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL, Hulten KG.* The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group a Streptococcus, Streptococcus Pneumoniae and Staphylococcus Aureus Infections in Houston Area Children. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(8):e313–e316.
10. *Kakimoto M, Miyamori D, Omori K, Kobayashi T, Ikeda K, Kashiyama S i sur.* Impact of the early phase of COVID-19 on the trends of isolated bacteria in the national database of Japan: an interrupted time-series analysis. J Infect. 2022: S0163-4453(22)00686-7.
11. *Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ i sur.* Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. Lancet Digit Health. 2021;3(6):e360–e370.
12. *Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C i sur.* Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? Infect Dis Now. 2021;51(5):418–23.
13. *Fo Zuo Z, Yang C, Ye F, Wang M, Wu J, Tao C i sur.* Trends in respiratory diseases before and after the COVID-19 pandemic in China from 2010 to 2021. BMC Public Health. 2023;23 (1):217.
14. *European Centre for Disease Prevention and Control.* Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. [pristupljeno 2023 Jan 25]. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including
15. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Definicije za bolesti koje su određene Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, a nisu među bolestima koje je odredila Europska unija. [pristupljeno 2023 Jan 23]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/definicije_zb_02.pdf
16. *Državni zavod za statistiku.* Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2021. Prvi rezultati po naseljima. [pristupljeno 2023 Jan 31]. Dostupno na: https://podaci.dzs.hr/hr/podaci/stanovnistvo/procjena-stanovnistva/
17. *Ma Y, Gao S, Kang Z, Shan L, Jiao M, Li Y i sur.* Epidemiological trend in scarlet fever incidence in China during the COVID-19 pandemic: A time series analysis. Front Public Health. 2022;10:923318.
18. *Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER.* Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. Pediatrics. 2004;114(5):1212–9.
19. *Madeira ES, Figueredo LN, Pires BMFB, Souza SR, Souza PA.* Potential factors associated with increased chance of erysipelas recurrence. Acta paul. Enferm. 2022;35: eAPE02822.
20. *Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B i sur.* Epidemiology of severe

Streptococcus pyogenes disease in Europe. J Clin Microbiol. 2008;46(7):2359–67.

21. *Zakikhany K, Degail MA, Lamagni T, Waight P, Guy R, Zhao H i sur.* Increase in invasive Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae infections in England, December 2010 to January 2011. Euro Surveill. 2011;16(5):19785.
22. *Kurečić Filipović S.* Infekcije uzrokovane BHS-A: porast prijava invazivnih i neinvazivnih oblika bolesti krajem 2022. godine. U: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiološki vjesnik. 2022:12;3–6.
23. *de Gier Brechje, Marchal Niek, de Beer-Schuurman Ilse, te Wierik Margreet, Hooiveld Mariëtte, ISIS-AR Study Group i sur.* Increase in invasive group A streptococcal (Streptococcus pyogenes) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. Euro Surveill. 2023;28(1):pii=2200941.
24. *Santé publique France.* Infection invasive à streptocoque du Groupe A (IISGA) : point au 8 décembre 2022 et dispositif de surveillance. [Internet]. [pristupljeno 2023 Jan 28]. Dostupno na: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-iisga-point-au-8-decembre-2022-et-dispositif-de-surveillance
25. *Health Protection Surveillance Centre Ireland.* Update on Group A streptococcus. [Internet]. [pristupljeno 2023 Jan 28]. Dostupno na: https://www.hpsc.ie/news/title-22663-en.html
26. *Public Health Agency of Sweden.* Betahemolytiska grupp A-streptokocker (GAS) (invasiv) – sjukdomsstatistik. [Internet]. [pristupljeno 2023 Jan 28]. Dostupno na: https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/betahemolytiska-grupp-a-streptokocker-gas-invasiv/?p=118315#statistics-nav
27. *UK Health Security Agency.* Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2022 to 2023. [Internet]. [pristupljeno 2023 Feb 02]. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2022-to-2023
28. *Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B i sur.* Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. J Clin Microbiol. 2008;46(7):2359–67.
29. *Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A.* Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. Pediatrics. 2000;105 (5):E60.
30. *Patel RA, Binns HJ, Shulman ST.* Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. J Pediatr. 2004; 144(1):68–74.
31. *Nabarro LE, Brown CS, Balasegaram S, Decraene V, Elston J, Kapadia S i sur.* Invasive Group A Streptococcus Outbreaks Associated with Home Healthcare, England, 2018–2019. Emerg Infect Dis. 2022;28(5):915–23.
32. *Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA.* Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics. 2001;107(5):1108–15.
33. *Begovac J, Bobinac E, Benic B, Desnica B, Maretic T, Basnec A i sur.* Asymptomatic pharyngeal carriage of beta-haemolytic streptococci and streptococcal pharyngitis among patients at an urban hospital in Croatia. Eur J Epidemiol. 1993;9(4): 405–10.
34. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Preporuke za postupanje kod streptokokne bolesti. [Internet]. [pristupljeno 2023 Feb 08]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/preporuke-za-postupanje-kod-streptokokne-bolesti/
35. *Avire NJ, Whiley H, Ross K.* A Review of Streptococcus pyogenes: Public Health Risk Factors, Prevention and Control. Pathogens. 2021;10(2):248.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:94–96
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-14

Pregled | Review

Respiratorna manifestacija infekcije virusom SARS-CoV-2 kod djece

Respiratory manifestation of SARS CoV-2 infection in children

Ivana Serdarušić[1,2], Mato Ćurić[1], Bojana Olujić[1], Matej Šapina[1]

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek
[2] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera, Osijek

Ključne riječi
SARS-CoV-2; DJECA;
RESPIRATORNE MANIFESTACIJE; MIS-C

SAŽETAK. Koronavirusna bolest je pogodila mnoge segmente civilizacije. Od 11. ožujka 2020. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju. Većina mladih ljudi i djece ima blage simptome, s upalom pluća ili bez nje, ili prođe asimptomatski. Bolest je u dječjoj dobi blažeg tijeka nego u odraslih. Teški oblici bolesti zabilježeni su u 4,4% djece. Incidencija koronavirusne bolesti u djece do 18 godina od ukupnog broja oboljelih iznosi 2,1%. Simptomi infekcije kod djece manifestiraju se većinom blažim respiratornim simptomima, no zabilježeni su i slučajevi multisistemskog upalnog odgovara u djece oboljele od infekcije COVID-19. Dijagnoza se postavlja dokazom virusnoga genetičkog materijala u respiratornim uzorcima (uglavnom brisevi nazofarinksa i orofarinks). Važno je provoditi preventivne postupke u borbi protiv širenja bolesti te uočiti prve simptome bolesti zbog pravovremenog započinjanja liječenja.

Keywords
SARS-CoV-2; CHILDREN;
RESPIRATORY MANIFESTATIONS; MIS-C

SUMMARY. The coronavirus disease has affected many segments of civilization. From 11 March 2020 The World Health Organization has declared a pandemic. Most young people and children have mild symptoms, with or without pneumonia, or are asymptomatic. The disease has a milder course in children than in adults. Severe forms of the disease were recorded in 4.4% of children. The incidence of coronavirus disease in children up to 18 years of age is 2.1% of the total number of patients. The symptoms of infection in children are mostly manifested by mild respiratory symptoms, but cases of multisystemic inflammatory response have also been recorded in children suffering from COVID 19 infection. The diagnosis is established by evidence of viral genetic material in respiratory samples (mainly swabs of the nasopharynx and oropharynx). It is important to carry out preventive procedures in the fight against the spread of the disease, and to notice the first symptoms of the disease due to the timely initiation of treatment.

Uvod

Koronavirusi su velika skupina RNA virusa koji uzrokuju bolesti kod ljudi i životinja. Respiratorne infekcije poput prehlade uobičajena su manifestacija kod ljudi, no neki rjeđi oblici mogu biti smrtonosni, poput SARS-a, MERS-a i bolesti COVID-19. Početak priče o pandemiji virusa SARS-CoV-2 seže u Kinu, u prosinac 2019. godine, na tržnicu morske hrane i životinja u gradu Wuhanu, kada se prvi put pojavio pacijent s pneumonijom.

Dana 25. veljače 2020. Nacionalni križni stožer i Križni stožer Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske obavijestio je da je dijagnosticiran prvi slučaj bolesti novog koronavirusa 2019. (COVID-19, engl. *CoronaVirus Disease-19*) uzrokovanog infekcijom SARS-CoV-2. Radilo se o mlađem muškarcu u dobi od 25 godina koji je doputovao iz pokrajine Lombardije u Italiji, područja koje je zahvaćeno epidemijom navedenim virusom. Dana 11. ožujka 2020. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju. Do 24. siječnja 2023. u svijetu je potvrđeno 753.479.439 novih slučajeva i ukupno 6.812.798 smrtnih slučajeva.[1]

Svi pripadnici populacije, neovisno o dobi, podložni su infekciji virusom SARS-CoV-2, pri čemu je medijan dobi 50 godina.[2] Kliničke manifestacije se razlikuju ovisno o dobi. Stariji muškarci (>60 godina) s komorbiditetima imaju veću vjerojatnost da će razviti tešku plućnu bolest koja zahtijeva hospitalizaciju, čak i sa smrtnim ishodom, dok većina mladih ljudi i djece ima samo blage simptome (s upalom pluća ili bez nje) ili je asimptomatski, no u svemu postoje iznimke.[3]

Incidencija pojave infekcije COVID-19 u djece je porasla s globalizacijom problema. Od ukupnog broja oboljelih, 2,1% su činila djeca do 18 godina starosti.[4] Većina djece je bila zaražena od strane članova obitelji. Teški oblici bolesti zabilježeni su kod 4,4% djece, za razliku od odraslih gdje se više od 15% oboljelih prezentiralo teškom kliničkom slikom.[5]

O virusu SARS-CoV-2

Kao novi betakoronavirus, SARS-CoV-2 dijeli 79% sličnosti sekvence genoma sa SARS-CoV i 50% s

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ivana Serdarušić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-8870-136X
Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, J. Huttlera 4, 31000 Osijek,
e-pošta: ivana.serdarusic@kbco.hr

MERS-CoV virusom, a 96% je identičan otprije poznatom koronavirusu u šišmiša RaTG13.[6] SARS-CoV-2 koristi iste receptore kao i SARS-CoV, angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2).[7] Osim ljudskih ACE2, SARS-CoV-2 prepoznaje ACE2 svinje, tvora, rezus majmuna, mačke, zeca i psa. Široka upotreba receptora implicira da može imati širok raspon domaćina, a različita učinkovitost na ACE2 može ukazivati na njihovu različitu osjetljivost na samu infekciju.[8] Nakon vezanja za epitelne stanice respiratornog trakta, SARS-CoV-2 počinje se replicirati i migrirati u donje dišne putove, ulazi u alveolarne stanice pluća. Brza replikacija virusa u plućima može izazvati snažan imunološki odgovor – sindrom citokinske oluje koji uzrokuje razvoj akutnoga respiratornog distres sindroma i akutnoga respiratornog zatajenja.[9]

Kliničke manifestacije kod djece

Kliničke manifestacije variraju ovisno o dobi. Najčešći simptomi u odraslih su vrućica, mučnina i suhi kašalj. Nešto rjeđi simptomi su kongestija ili sekrecija iz nosa, glavobolja, hemoptiza, proljev, gubitak apetita, grlobolja, bolovi u prsima, mučnina i povraćanje, gubitak mirisa i okusa.[10] Simptomi se najčešće javljaju unutar perioda inkubacije od 1 do 14 dana.[5]

U Republici Hrvatskoj, prema iskustvu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", navodi se da su najčešći simptomi kod djece hospitalizirane zbog infekcije COVID-19 bili febrilitet (94% bolesnika) te respiratorni simptomi (48% bolesnika je kašljalo, a 37% njih je imalo kongestiju nosne sluznice ili sekreciju iz nosa). Gotovo jedna petina hospitalizirane djece po prijemu je bila tahi/dispnoična. Dio bolesnika je imao gastrointestinalne tegobe u vidu mučnine, povraćanja i proljevastih stolica. Manji dio djece žalio se na glavobolju, opći algički sindrom i bolove u abdomenu. Deset hospitaliziranih bolesnika imalo je konvulzije tijekom infekcije COVID-19. Novorođenčad i mala dojenčad imala su nespecifične simptome.[11] Prema svemu navedenom, može se zaključiti da velika većina djece ne obolijeva teško od infekcije virusom SARS-CoV-2. Zamijećeno je kako se unutar dva do šest tjedana od preboljenja infekcije SARS-CoV-2 može javiti multisistemska upalna bolest/sindrom (MIS-C, od engl. *multisystemic inflammatory syndrome in children*).[12] Za ovu bolest nema specifičnoga dijagnostičkog testa. Slična je Kawasakijevoj bolesti. Karakterizira ju vrućica, povišeni markeri upale uz zahvaćanje više organa i organskih sustava.[13]

Respiratorna manifestacija kod djece

Ovisno o varijanti infekcije SARS-CoV-2 varira i respiratorna manifestacija kod djece. Ovisno o razdoblju pandemije, inicijalno najčešći simptomi kod djece i adolescenata bili su vrućica i kašalj. Za vrijeme varijanti *Delta* i *Omicron* češći su bili simptomi začepljenost nosa, glavobolja, kihanje, grlobolja i simptomi slični krupu.[14]

Klinički i laboratorijski nalazi koju su povezani s teškom bolešću respiratornog trakta uključuju: dispneju, tahipneju, tahikardiju, hipotenziju i/ili hipoksiju pri prijemu, uz povišene reaktante akutne faze upale (C-reaktivni protein, prokalcitonin, interleukin 6, feritin, D-dimeri).[13]

Prema studiji koja je uspoređivala djecu primljenu na intenzivnu njegu s gripom i s infekcijom COVID-19, težina kliničke slike vrlo je slična. Tako je 30% u svakoj skupini zahtijevalo mehaničku ventilaciju, 20% potporu vazopresorima, a 2 – 3% zahtijevalo je ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju.[15] Teški oblik COVID-19 doima se rjeđim kod djece nego kod odraslih, a hipotetizira se da je u pitanju slabije intenzivan imunološki odgovor na virus, jer se smatra da je citokinska oluja važna u patogenezi teških infekcija COVID-19.[16] Druge mogućnosti su virusne smetnje u raspiratornom traktu male djece, različita ekspresija receptora ACE2 u dišnim putovima djece, snažan rani imunološki odgovor sluznice, zaštitni neciljani učinci živih cjepiva te nazofaringealni mikrobiom.[17]

Zaključak

Pandemija virusa SARS-CoV-2 promijenila je svijet u svim sferama kako smo ga do sada poznavali. Značajne su razlike između kliničke prezentacije bolesti kod djece i kod odraslih. Za razliku od odraslih, gdje je bolest praćena visokom stopom mortaliteta, u dječjoj dobi dominiraju akutni respiratorni simptomi gornjega dišnog sustava, s pneumonijom ili bez nje, a bolest ima u velikoj mjeri povoljan klinički tijek.

LITERATURA

1. *WHO: Coronavirus (COVID-19) Dashboard.* Dostupno na: https://covid19.who.int
2. *Wu Z, McGoogan JM.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323:1239–42.
3. *Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W i sur.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–3.
4. *Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, Wang JC, Wei Y, Lei ZX i sur.* [2019-novel coronavirus infection in a three-month-old baby]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58(0):E006. Chinese.
5. *Wu Z, McGoogan JM.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–42.
6. *Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H i sur.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus:

implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–74.

7. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S i sur.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8.
8. *Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L i sur.* SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science. 2020;369(6505): 812–7.
9. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–4.
10. *Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.
11. *Šašić M, Roglić S.* COVID-19 u djece – iskustvo jednog centra. Liječ Vjesn. 2022;144(Supl 1):144–8.
12. *Stemberger Marić L, Kniewald H.* Multisistemski inflamatorni sindorm (MIS-C) u djece. Liječ Vjesn. 2022;144(Supl 1): 149–52.
13. *Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607–8.
14. *Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A i sur.* Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. JAMA Pediatr. 2020;174(10):e202430.
15. *Halasa NB, Spieker AJ, Young CC, Olson SM, Newhams MM, Amarin JZ i sur.* Life-Threatening Complications of Influenza versus COVID-19 in U.S. Children. Clin Infect Dis. 2022 Jun 19:ciac477.
16. *Yonker LM, Shen K, Kinane TB.* Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol. 2020 May;55(5):1085–6.
17. *Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z i sur.* Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:97–109
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-15

Pregled | Review

Akutni bronhiolitis

Acute bronchiolitis

Željka Vlašić Lončarić[1]✉, Tatjana Savić-Jovanović[1], Mirjana Turkalj[1]

[1]Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Ključne riječi
BRONHIOLITIS, etiologija, patogeneza, dijagnostika; KLINIČKA SLIKA; LIJEČENJE

SAŽETAK. Akutni bronhiolitis infekcija je donjega dišnog sustava, zahvaća prvenstveno male dišne putove (bronhiole) te je čest uzrok bolesti i hospitalizacije dojenčadi i male djece. Po definiciji radi se o kliničkom sindromu respiratornog „distresa", koji se javlja kod djece mlađe od dvije godine, a obilježavaju ga klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava (npr. rinoreja) praćeni infekcijom donjega dišnog sustava. Obično se javlja s primarnom infekcijom ili reinfekcijom virusnim patogenom. Upala bronhiola nastaje kada virusi ulaze u terminalne bronhiolarne epitelne stanice te uzrokuju njihovo izravno oštećenje i upalu. Edem sluznice, prekomjerno stvaranje sluzi i propadanje epitelnih stanica dovode do začepljenja malih dišnih putova i stvaranja atelektaza. Bronhiolitis je najčešće uzrokovan virusnom infekcijom. Iako udio infekcije određenim virusima varira ovisno o godišnjem dobu, respiratorni sincicijski virus (RSV) je najčešći uzročnik, a potom rinovirus. Manje uobičajeni uzročnici jesu redom: virus parainfluence, humani metapneumovirus, virus influence, adenovirus, koronavirus i humani bocavirus. Molekularnom dijagnostikom virusna etiologija može se potvrditi u više od 95% slučajeva. Klinički se manifestira vrućicom, kašljem i poremećajem disanja (npr. tahipneja, retrakcije interkostalnih prostora i jugguluma, piskanje, auskultacijski čujne krepitacije). Često mu prethode klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava, koji traju jedan do tri dana. Postavljanje dijagnoze uglavnom se temelji na anamnezi i kliničkoj slici; laboratorijska i radiološka dijagnostika pomoćne su metode, a izolacija virusa daje nam konačnu potvrdu bolesti. Trajanje i tijek akutnog bronhiolitisa ovisi o dobi djeteta, težini bolesti, stanjima vezanim uz povećani rizik (npr. nedonošćad, kronična plućna bolest) i uzročniku bolesti. Liječenje je u većini slučajeva suportivno (adekvatna hidracija, toaleta nosa i održavanje prohodnosti dišnih putova, inhalacijska terapija), a kod težih kliničkih slika pribjegava se primjeni respiratorne potpore (neinvazivne i/ili invazivne). Unatoč svemu, bronhiolitis je ipak uglavnom samoograničavajuća bolest i većini djece nije potrebna hospitalizacija te se u potpunosti oporave do 28 dana od početka simptoma bolesti.

Key words
BRONCHIOLITIS, etiology, pathogenesis, dijagnostics; CLINICAL FINDINGS; TREATMENT

SUMMARY. Acute bronchiolitis is infection of lower respiratory system, it primarily affects the small airways (bronchioles) and is a common cause of illness and hospitalization of infants and young children. It is a clinical syndrome of respiratory distress, which occurs in children under 2 years of age, characterized by clinical signs of upper respiratory tract infection followed by lower respiratory tract infection. Bronchiolitis occurs when viruses enter the terminal bronchiolar epithelial cells and cause their direct damage and inflammation. Oedema of mucous membrane, excessive production of mucus and destruction of epithelial cells lead to obstruction of small airways and formation of atelectasis. Bronchiolitis is most often caused by viral infection. Although the proportion of infections with certain viruses varies depending on the season, respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause, followed by rhinovirus. Other causative agents are parainfluenza virus, human metapneumovirus, influenza virus, adenovirus, coronavirus and human bocavirus. Viral etiology can be confirmed with molecular diagnostics in more than 95 percent of cases. Disease is clinically manifested by fever, cough and breathing disorders. It is often preceded by clinical signs of upper respiratory tract infection, which last 1 to 3 days. Diagnosis is mainly based on the anamnesis and clinical features, laboratory and radiological diagnostics are auxiliary methods, isolation of the virus gives us the final confirmation of the disease. Duration and course of acute bronchiolitis depends on the age of the child, severity of disease, conditions associated with increased risk (premature infants, chronic lung disease) and the causative agent of the disease. In most cases, treatment is supportive. In more severe clinical cases, respiratory support (non-invasive and/or invasive) is resorted to. Despite everything, bronchiolitis is still mostly a self-limiting disease and most children do not need hospitalization and fully recover within 28 days from the onset of symptoms.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Željka Vlašić Lončarić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5527-8112, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb, e-pošta: zeljkavlasic@yahoo.com

Akutni bronhiolitis je infekcija donjega dišnog sustava, zahvaća prvenstveno male dišne putove (bronhiole) te je čest uzrok bolesti i hospitalizacije dojenčadi i male djece.

Definicija

Bronhiolitis je klinički sindrom respiratornog „distresa", javlja se kod djece mlađe od dvije godine, obilježavaju ga klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava (npr. rinoreja) praćeni infekcijom donjega dišnog sustava. Obično se javlja s primarnom infekcijom ili reinfekcijom virusnim patogenom.[1–3] U male djece, klinički se dijagnoza bronhiolitisa može se preklapati s ponavljajućim virusno induciranim zviždanjem i akutnom, virusno induciranom bronhoopstrukcijom.

Za potrebe kliničkih istraživanja akutni bronhiolitis obično se definira kao prva epizoda piskanja u djeteta dobi do 24 mjeseca s klinički verificiranom virusnom infekcijom donjega dišnog sustava, a nema drugoga kliničkog objašnjenja za piskanje.[4,5]

Patogeneza

Respiratorni virusi šire se na dva načina:

1. Pomoću sitnih čestica aerosola, prilikom kašljanja, kihanja ili govora, s osobe na osobu na većoj udaljenosti (više od 1,5 metra). Na taj način prenose se adenovirusi, virusi influence, varicele, mumpsa, rubele i ospica.
2. Pomoću velikih kapljica sekreta, sekret iz nosa bolesnika kontaminira predmete te se preko ruku prenese na sluznicu nosa ili oka osjetljive osobe (često autoinokulacija).

Na ovaj način prenose se rinovirusi, virusi parainfluence i RSV (respiratorni sincicijski virus).

Preživljavanje RSV-a različito je, ovisno o podlozi na koju se „hvata". Tako se zadržava na glatkim predmetima oko 6 sati, na gumenim rukavicama oko 1,5 sat, na tekstilu (odjeći) i papiru 30–45 minuta te na koži 20 minuta.

Upala bronhiola nastaje kada virusi ulaze u terminalne bronhiolarne epitelne stanice te uzrokuju njihovo izravno oštećenje i upalu. Edem sluznice, prekomjerno stvaranje sluzi i propadanje epitelnih stanica dovode do začepljenja malih dišnih putova i stvaranja atelektaza. Na temelju nalaza uzoraka biopsije ili obdukcije u teškim oblicima, kao i na životinjskim modelima, patološke promjene sluznice bronhiola počinju 18 do 24 sata nakon početka infekcije te uključuju nekrozu bronhiolarnih stanica, oštećenje cilija i infiltraciju peribronhiolarnih prostora limfocitima.[6–8]

Mikrobiologija

Bronhiolitis je najčešće uzrokovan virusnom infekcijom. Iako udio infekcije određenim virusima varira ovisno o godišnjem dobu, respiratorni sincicijski virus (RSV) najčešći je uzročnik, a potom rinovirus.[9–12] Manje uobičajeni uzročnici jesu redom: virus parainfluence, humani metapneumovirus, virus influence, adenovirus, koronavirus i humani bocavirus.[9,13–15] Molekularnom dijagnostikom virusna etiologija može se potvrditi u više od 95% slučajeva; dva ili više virusa istovremeno otkriveno je u otprilike jedne trećine hospitalizirane djece.[16–19] Važno je napomenuti i da su u rijetkim slučajevima infekcije donjega dišnog sustava i epizode piskanja u dojenčadi uzrokovane bakterijama *Mycoplasma pneumoniae* i *Bordetella pertussis*.

- RSV – RSV najčešći je uzročnik bronhiolitisa; otkriva se uglavnom kao jedini uzročnik. Virus je prisutan u cijelom svijetu i uzrokuje sezonske epidemije. U pojasu umjerene klime kasnojesenske i zimske epidemije akutnog bronhiolitisa obično su povezane s RSV-om. U tropskim i suptropskim klimama epidemije su obično povezane s kišnom sezonom.
  Epidemijsko javljanje RSV-a u Republici Hrvatskoj obično počinje u studenom i traje do svibnja, s periodicitetom intenzivnosti svake druge godine.
- Rhinovirus – humani rinovirusi glavni su uzročnici prehlade, a povezani su i s infekcijom donjega dišnog sustava u male djece i osoba s kroničnom plućnom bolešću.[20] Često se otkriva kao dvojna virusna infekcija. Rinovirus se često javlja kao uzročnik bronhiolitisa u proljeće i jesen.[12,21]
- Virus parainfluence – virus parainfluence tipa 3 povezan je s epidemijama u rano proljeće i jesen. Virus parainfluence tipa 1 i 2 također može uzrokovati bronhiolitis.[22]
- Humani metapneumovirus – ponekad se javlja u kombinaciji s drugim virusnim infekcijama, a potvrđen je kao uzročnik bronhiolitisa i upale pluća u djece.[23,24]
- Virus gripe – klinički znakovi gripe u donjem dišnom sustavu ne razlikuju se od onih uzrokovanih RSV-om ili virusnim infekcijama parainfluence.
- Adenovirus – može uzrokovati infekcije donjega dišnog sustava, uključujući akutni bronhiolitis, bronhiolitis obliterans i upalu pluća, iako najčešće uzrokuje akutni faringitis i hunjavicu.
- Koronavirus
  – Endemski ljudski koronavirusi najčešće uzrokuju običnu prehladu, ali ponekad mogu uzrokovati infekcije donjega dišnog sustava kao što je bronhiolitis i to tijekom cijele godine.[12,25,26] Prije infekcije virusom SARS-CoV-2 (teški akutni respiratorni sindrom uzrokovan koronavirusom tipa 2), većina slučajeva akutnog bronhiolitisa povezanog s koronavirusom bile su koinfekcije s RSV-om.[27]

  - SARS-CoV-2 također može uzrokovati bronhiolitis.
  - Ostali koronavirusi uzrokuju teški akutni respiratorni sindrom (SARS-CoV-1) i bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS-CoV).
- Humani bocavirus 1 – uzrokuje infekcije gornjega i donjega dišnog sustava tijekom jesenskih i zimskih mjeseci.[13,28–30] Klinički se mogu manifestirati kao akutni bronhiolitis i sindrom pertusisa.[31]

Epidemiologija

Bronhiolitis se javlja u dojenčadi i djece do dvije godine starosti, uglavnom tijekom jesenskih i zimskih mjeseci.[32]

To je vodeći uzrok hospitalizacije u dojenčadi i male djece.[32,33,34,35]

Ako pak gledamo spolnu uvjetovanost, 1,7 puta češći je u dječaka.

Epidemiologija je vrlo slična onoj kao i kod infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) jer većinu slučajeva upravo i uzrokuje RSV.

Pandemija koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) i intervencije primijenjene za kontrolu navedene pandemije (nevezane uz primjenu cjepiva) značajno su smanjile cirkulaciju RSV-a i drugih respiratornih virusa koji bi inače redovito uzrokovali bronhiolitis tijekom jeseni i zime 2020. – 2021. godine.[36–39] Međutim, u ljeto 2021. dogodio se intenzivan skok aktivnosti RSV-a, virusa parainfluence 3 i humanog metapneumovirusa. Još uvijek nije jasno kako će pandemija SARS-CoV-2 promijeniti epidemiologiju akutnog bronhiolitisa u godinama koje slijede.

Čimbenici rizika za teže oblike bolesti

Čimbenici rizika za teški ili komplicirani bronhiolitis jesu:[40–47]

- nedonošče (gestacijska dob ispod 36 tjedana)
- mala porođajna težina
- dojenačka dob manja od 12 tjedana
- kronična plućna bolest (bronhopulmonalna displazija)
- anatomske anomalije dišnih putova
- hemodinamski značajna prirođena srčana greška
- imunodeficijencija
- neurološke bolesti.

Okolišni i ostali čimbenici rizika (pasivno pušenje, neuredno i zapušteno kućanstvo, kolektivi – vrtići, rođenje otprilike dva mjeseca prije ili nakon početka epidemije, djeca rođena iz blizanačkih ili višeplodnih trudnoća, starija braća i sestre te visoka nadmorska visina (iznad 2500 metara) također mogu pridonijeti razvoju težeg oblika bolesti.[45,48–52]

Kliničke značajke

Bronhiolitis je sindrom respiratornog „distresa“ koji se javlja prvenstveno kod djece ispod dvije godine života, manifestira se vrućicom (obično iznad 38,3°C), kašljem i poremećajem disanja (npr. tahipneja, retrakcije interkostalnih prostora i jugguluma, piskanje, auskultacijski čujne krepitacije). Često mu prethode klinički znakovi infekcije gornjega dišnog sustava, koji traju 1 – 3 dana (npr. začepljenost nosa i/ili sekrecija).[53] Poremećaj dubine i brzine disanja, kao i napor pri disanju mogu se brzo promijeniti kako dijete plače, kašlje i kada je uznemireno. Do pada saturacije kisika u krvi može doći u svim navedenim okolnostima, kao i tijekom spavanja (tada se mišići stijenke prsnog koša opuštaju, još dodatno sužavajući intratorakalne dišne putove).

Klinički tijek. Trajanje bolesti ovisi o dobi djeteta, težini bolesti, stanjima vezanim uz povećani rizik (npr. nedonošćad, kronična plućna bolest) i uzročniku bolesti.[19] Bronhiolitis je unatoč svemu ipak uglavnom samoograničavajuća bolest i većini djece nije potrebna hospitalizacija te se oporave do 28 dana nakon početka simptoma.[54–56]

Bolest počinje simptomima gornjega dišnog sustava, praćena znakovima i simptomima donjega dišnog sustava drugog do trećeg dana bolesti, a dosežu vrhunac trećeg do petog dana bolesti te potom postupno nestaju. U pregledu četiriju studija koje su uključivale 590 djece s akutnim bronhiolitisom, a bila su liječena ambulantno i nisu liječena bronhodilatatorima[5,55–57], srednje vrijeme do povlačenja kašlja bilo je 8 – 15 dana.[58]

U pojedinim multicentričnim studijama djece mlađe od dvije godine koja su hospitalizirana s bronhiolitisom medijan duljine boravka bio je dva dana.[19,59] Duljina boravka u bolnici može biti kraća u djece s bronhiolitisom uzrokovanim rinovirusom i dulja u djece s bronhiolitisom uzrokovanim koinfekcijom respiratornog sincicijskog virusa (RSV) i rinovirusa. Respiratorni im se status obično se poboljšava tijekom 2 – 5 dana[41,60–63], iako u pojedine dojenčadi sipnja traje tjedan dana, a ponekad i dulje.

Tijek bolesti može se produljiti u dojenčadi, osobito mlađe od 12 tjedana i one s komorbiditetima (npr. bronhopulmonalna displazija); ta djeca često imaju ozbiljniju kliničku sliku i mogu zahtijevati potpomognutu ventilaciju.[40,64]

Komplikacije – Kod većine prethodno zdrave dojenčadi akutni bronhiolitis završava potpunim izlječenjem. Međutim, pojedini pacijenti, osobito oni koji su rođeni prerano, mlađi od 12 tjedana, ili koji imaju prirođenu srčanu grešku ili imunodeficijenciju, imaju povećan rizik od komplikacija, a najozbiljnije su apneja i respiratorno zatajenje.[65]

Dehidracija – može se javiti zbog povećanih potreba za tekućinom (uslijed vrućice i tahipneje), smanjenog oralnog unosa i/ili povraćanja.[66]

Aspiracijska pneumonija – može nastati kao komplikacija bronhiolitisa, a rizik se povećava tijekom trajanja simptoma bronhiolitisa.

Apneja – komplikacija koja se javlja osobito u prematurno rođene dojenčadi i one mlađe od dva mjeseca.[65,67–73] Rizik od nastanka apneje nije specifičan za određeni virusni patogen.[71,74] Apneja je značajan čimbenik rizika za zatajenje disanja i potrebu za mehaničkom ventilacijom, a njezina je pojavnost veća u dojenčadi mlađe od osam tjedana.

Rizik od apneje nije povećan s RSV-om u usporedbi s drugim respiratornim virusima.[71]

Respiratorno zatajenje – ozbiljna je komplikacija akutnog bronhiolitisa. Potreba za intenzivnom njegom varira ovisno o prisutnosti i vrsti čimbenika rizika za razvoj ozbiljnije bolesti:

- nema poznatih čimbenika rizika – 7%
- bronhopulmonalna displazija ili imunosupresija, prirođene srčane greške – 19 do 37%
- dob ispod 6 tjedana – 29%.

Hipoksemija, koja je povezana s povećanim stvaranjem sluzi i nastankom atelektaza, česta je pojava u djece s bronhiolitisom i ponekad zahtijeva dodatnu respiratornu potporu. Hiperkapničko respiratorno zatajenje, povezano sa zamorom respiratorne muskulature, uglavnom zahtijeva dodatnu respiratornu potporu.

Sekundarna bakterijska infekcija – neuobičajena je kod dojenčadi i male djece s bronhiolitisom ili RSV infekcijom, osim sekundarne upale uha.[75] Rizik od sekundarne bakterijske pneumonije povećan je kod dojenčadi koja se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito kod one koja zahtijevaju intubaciju i invazivnu mehaničku potporu ventilaciji.[76,77]

Radiološke značajke

Standardne snimke prsnog koša nisu potrebne u rutinskoj dijagnostici bronhiolitisa[2,3,78], osim ako postoje klinički znakovi koji bi upućivali na druge moguće dijagnoze.[1,79]

Radiografske su značajke varijabilne i nespecifične, mogu uključivati hiperinflaciju i peribronhalni edem.[80,81] Atelektaze mogu biti posljedica suženja dišnih putova i začepljenja sluzi. Segmentna konsolidacija i alveolarni infiltrati ipak su obilježja bakterijske pneumonije, loši su pokazatelji etiološke dijagnoze i moraju se uzeti u obzir zajedno s ostalim kliničkim značajkama pri donošenju odluka o dijagnozi i liječenju.

U dojenčadi i male djece s blagom bolešću radiogrami pluća malo će utjecati na odluku o liječenju, a mogu dovesti i do neracionalne uporabe antibiotika.[2,80,82] Međutim, kada se radi o dojenčadi i maloj djeci s umjerenim ili teškim simptomima bolesti (npr. širenje nosnica, uvlačenje jugulума, krkljanje, respiratorna frekvencija iznad 70/minuti, dispneja ili cijanoza), tada radiogram pluća može biti opravdan.[2] Radiološka dijagnostika može također pomoći i kod isključivanja alternativnih dijagnoza u djece u koje tijek bolesti ne ide prema očekivanju.

U novije vrijeme kod postavljanja dijagnoze bronhiolitisa sve se više koristi ultrazvuk pluća kao metoda koja ne uključuje ionizacijsko zračenje, može se višestruko ponavljati uz samog pacijenta (*point of care*) te može biti dobar pokazatelj u praćenju tijeka bolesti. Ultrazvučne značajke plućnog parenhima u bronhiolitisu ukazuju na manje subpleuralne defekte, intersticijski crtež te B linije.[3]

Procjena i postavljanje dijagnoze

Procjena kliničke slike djece sa sumnjom na bronhiolitis i postavljanje radne dijagnoze zahtijeva samo anamnezu i fizički pregled, uključujući i pulsnu oksimetriju. Laboratorijski nalazi i radiogrami pluća obično nisu ključni za dijagnozu, ali mogu biti opravdani za procjenu komplikacija, komorbiditeta i diferencijalne dijagnoze.[3,83–86]

Anamneza – umjerena do teška klinička slika javlja se najčešće 3 – 6 dana nakon početka bolesti. Bronhiolitisu često prethode simptomi gornjega dišnog sustava u trajanju 1 – 3 dana (začepljenost nosa i/ili iscjedak i blagi kašalj).[53] Obično se manifestira vrućicom (obično iznad 38,3°C), kašljem, poremećajem frekvencije disanja i teškoćama disanja.

Vrućica je uglavnom niža kod infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) i viša kod infekcije adenovirusom.[87]

Indikacije za hospitalizaciju su:[3,88–92]

- poremećaj statusa hidracije (npr. unos tekućine, izlučivanje urina)
- simptomi respiratornog „distresa“ (tahipneja, širenje nosnica, uvlačenje jugulума, krkljanje)
- cijanoza
- epizode nemira ili letargije (mogu ukazivati na prijeteće respiratorno zatajenje)
- povijest apneje s cijanozom ili bradikardijom ili bez njih.

Virusološka dijagnostika

Ciljana virusološka dijagnostika provodi se kada će rezultati takvog testiranja promijeniti postupanje s pacijentom ili pacijentovim kontaktima (npr. prekid profilakse palivizumabom, početak ili nastavak/prekid terapije antibioticima, terapija protiv gripe, izolacija/karantena za teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ili kohortiranje hospitaliziranih pacijenata ili njegovatelja).[1,93]

S izuzetkom pandemijskog SARS-CoV-2, raspravlja se mijenja li testiranje na specifične virusne uzročnike kliničko liječenje ili ishod, osobito u izvanbolničkih pacijenata.[1,92–99] Međutim, kod identifikacije virusnoga etiološkog agensa tijekom rada u hitnoj službi ili pak u hospitaliziranih pacijenata povezana je sa smanjenom uporabom antibiotika.[95,100–104]

Identifikacija virusa važna je za kohortiranje pacijenata i/ili njegovatelja. Međutim, ipak nedostaju izravni dokazi da ova strategija sprječava prijenos respiratornih virusa u djece, pa bi moglo biti logičnije izolirati svu dojenčad s bronhiolitisom.[1,84,98,99,105]

Identifikacija virusa može se potvrditi molekularnim testovima (npr. pojedinačna ili višestruka lančana reakcija polimeraze), detekcijom antigena, imunofluorescencijom ili kulturom.

Za hospitalizirane pacijente prednost imaju molekularni testovi prema detekciji antigena ili imunofluorescenciji s obzirom na povećanu osjetljivost, kao i mogućnost procjene šireg panela respiratornih virusa. Rezultati multipleks panela moraju se tumačiti s oprezom jer oni ne razlikuju asimptomatsku od simptomatske infekcije.[106–108]

Dostupni su nam brzi antigenski testovi za RSV, parainfluencu, adenovirus, viruse influence i SARS-CoV-2. Iako se njihova osjetljivost za RSV i influencu obično kreće od 80 do 90% [109,110], niža je za druge viruse.[111,112]

Laboratorijska dijagnoza ovisi o pravilnom uzorkovanju. Virusološko testiranje treba provesti na uzorcima aspirata sluznice nosa.[113–115] Rezultati ispitivanja trebali bi biti dostupni unutar nekoliko sati od prikupljanja.

Procjena ozbiljnosti – Teški bronhiolitis karakteriziran je trajno povećanim naporom pri disanju (tahipneja; širenje nosnica; interkostalna, subkostalna ili suprasternalna retrakcija; korištenje pomoćne respiratorne muskulature; krkljanje), hipoksemija, apneja ili akutno respiratorno zatajenje.[85] Potrebni su ponavljani pregledi djeteta kako bi se adekvatno procijenila ozbiljnost kliničke slike jer ona može značajno varirati tijekom vremena.[3]

Ostali čimbenici povezani s težinom bolesti uključuju toksičan ili loš izgled, saturaciju krvi kisikom ispod 90% na pulsnom oksimetru, frekvenciju disanja iznad 70 udisaja u minuti i atelektazu na radiogramu prsnog koša.[40,41,116] Važno je napomenuti da postoje ograničeni i/ili proturječni dokazi koji povezuju kliničku sliku s ishodima bolesti.[3,40,41,60,81,117,118]

Postoji nekoliko načina i tablica bodovanja za procjenu težine kliničke slike akutnog bronhiolitisa,[119–123] no mali broj je pokazao valjanost u predviđanju ishoda bolesti.[78,124] U praksi kliničari se općenito oslanjaju na anamnezu i kliničke nalaze.

Diferencijalna dijagnoza

Bronhiolitis bi se trebao razlikovati od niza akutnih i kroničnih bolesti koje zahvaćaju dišni sustav, uključujući ponavljajuće piskanje izazvano virusima ili akutnu bronhoopstrukciju, bakterijsku upalu pluća, pertusis, kroničnu plućnu bolest, aspiraciju stranog tijela, aspiracijsku upalu pluća, prirođenu srčanu grešku, zatajenje srca i vaskularni prsten.[91,125] Teški bronhiolitis također može npr. razotkriti prirođenu opstrukciju dišnih putova koja je postojala prije infekcije (npr. vaskularni prsten). Kliničke pretrage mogu pomoći u razlikovanju pojedinih bolesti i stanja; za ostale potrebne su radiološke ili laboratorijske pretrage.

- Ponavljajuće zviždanje izazvano virusima – glavno je razmatranje u diferencijalnoj dijagnozi bronhiolitisa u starije dojenčadi i male djece. Ponavljajuće epizode piskanja i obiteljska ili osobna anamneza astme, ekcema i atopije pomažu u potvrdi dijagnoze astme. Međutim, tijekom prve epizode piskanja teško je razlikovati bronhiolitis od astme.[126]
- Bakterijska upala pluća – teško je razlikovati bakterijsku upalu pluća od bronhiolitisa u male djece jer su klinički znakovi obaju stanja nespecifični.
- *B. pertussis* infekcija – klinički može biti slična onoj kod bronhiolitisa, za postavljanje dijagnoze neophodna je mikrobiološka pretraga.
- Kronična plućna bolest – moguće je kod djece s dugotrajnim ili ponavljajućim simptomima (ponavljano piskanje, slab prirast na tjelesnoj težini, ponavljana aspiracija, stridor ili ponavljana respiratorna infekcija).
- Aspiracija stranog tijela – može i ne mora uključivati povijest gušenja (nije uvijek prisutno), asimetričan auskultacijski nalaz nad plućima, fokalno monofono hripanje.
- Aspiracijska pneumonija – ponekad posljedica gastroezofagealne refluksne bolesti i/ili disfunkcije gutanja, može se pojaviti i kao komplikacija bronhiolitisa, može uključivati kašalj tijekom hranjenja, slab refleks sisanja, cijanozu tijekom hranjenja i ponavljajući ili kronični stridor.
- Prirođena srčana greška – slabo napredovanje na tjelesnoj težini, loša periferna perfuzija i abnormalnosti pri pregledu srca (npr. patološki šum srca, abnormalni drugi srčani ton, galopni ritam, aktivni prekordij).
- Zatajenje srca – lako umaranje i/ili dijaforeza tijekom hranjenja, slabo napredovanje na tjelesnoj težini, šum na srcu, galopni ritam i hepatomegalija.
- Vaskularni prstenovi – stridor je češći, rjeđe zviždanje.

Liječenje

Blagi i nekomplicirani bronhiolitis

Dojenčad i djeca s blagim bronhiolitisom mogu se obično liječiti u ambulantnim uvjetima, osim ako po-

stoji zabrinutost roditelja zbog nemogućnosti kućne skrbi.

Suportivna terapija i njega najvažniji su čimbenici liječenja. Suportivna terapija uključuje održavanje odgovarajuće hidracije, ublažavanje nosne kongestije/opstrukcije i praćenje tijeka bolesti.

Za imunološki kompetentnu dojenčad i djecu koji se liječe u izvanbolničkim uvjetima, rutinski se ne preporučuju farmakološke intervencije zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti, povećavaju troškove skrbi, a mogu imati i štetne učinke. Randomizirana klinička ispitivanja, sustavni pregledi i metaanalize ne podržavaju davanje bronhodilatatora, glukokortikoida (inhalacijskih ili sistemskih)[127,130–134] ili inhibitora leukotrijena[135]. Antibiotici su indicirani jedino ukoliko postoje dokazi o postojanju sekundarne bakterijske infekcije.[127,128,129,135,136]

Za dojenčad i djecu s blagim bronhiolitisom koja se liječe u izvanbolničkim uvjetima rutinski se ne preporučuje liječenje nebuliziranom hipertoničkom fiziološkom otopinom. U sustavnom pregledu randomiziranih studija (2015. godine), gdje se procjenjuje liječenje inhalacijama hipertonične fiziološke otopine, ista je smanjila stopu hospitalizacije, ali s niskom kvalitetom dokaza.[135]

Djecu s nekompliciranim bronhiolitisom trebalo bi svakodnevno nadzirati i pratiti tijek bolesti.

Vrijeme i način na koji će se pacijent pratiti ovise o početnoj težini bolesti i trajanju simptoma.

Ponovljene kliničke procjene potrebne su kako bi se odredio tijek bolesti i pravovremeno prepoznalo pogoršanje respiratornog statusa.

U djece u koje nema očekivanog poboljšanja radiogram i ultrazvučna pretraga prsnog koša može pomoći u isključivanju drugih stanja (npr. aspiracija stranog tijela, zatajenje srca, vaskularni prsten).[127]

Teški bronhiolitis

Dojenčad i djeca s teškim bronhiolitisom zahtijevaju njegu i liječenje u bolničkim uvjetima.

Liječenje teškog bronhiolitisa usmjereno je na stabilizaciju respiratornog statusa, bilance tekućine i određivanje odgovarajućeg okruženja za nastavak skrbi (opći bolnički odjel ili jedinica intenzivne njege).

Rutinski se ne preporučuje davati inhalacijske bronhodilatatore za liječenje prve epizode bronhiolitisa u djece.

Međutim, jednokratna primjena inhalacijskih bronhodilatatora (salbutamol ili racemični epinefrin) može biti opravdano. Također se rutinski ne preporučuje liječenje inhalacijama hipertonične fiziološke otopine, kao ni primjenu nebuliziranih i/ili sistemnih glukokortikoida.[137]

Bilancu tekućine potrebno je redovito procjenjivati i pratiti. Djeca s težim oblikom bronhiolitisa mogu imati poteškoća u održavanju odgovarajuće hidracije, što zbog povećanih potreba (vrućica, tahipneja), što zbog smanjenog unosa (tahipneja, dispneja).

Isključiva parenteralna rehidracija može biti potrebna kako bi se osigurala odgovarajuća hidracija, izbjegao rizik od aspiracije.[127,138] Za djecu koja toleriraju enteralno hranjenje, preporučuju se učestaliji manji obroci ili hranjenje putem oro/nazogastrične sonde.[128,139–142]

Važno je pratiti izlučivanje urina i razine elektolita u serumu, zbog mogućeg razvoja sindroma neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).[143–146]

Respiratorna potpora pruža se postupno i u skladu s kliničkom slikom.

Većini djece potrebna je samo redovita toaleta nosa; u skladu s time preporučuje se višekratna površna mehanička aspiracija nosa.[128]

Potporu niskoprotočnim kisikom treba osigurati putem nosne kanile ili maske za lice, kako bi se saturacija krvi kisikom (SpO2) održavala iznad 90 – 92%.[147]

Dojenčad kod koje postoji rizik od razvoja respiratornog zatajenja neinvazivno se ventilira putem grijane ovlažene nosne kanile visokog protoka (HFNC) i/ili kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP) prije potrebe za endotrahealnom intubacijom.

Međutim, ako se radi o djeci s hemodinamskom nestabilnošću, teškom apnejom ili gubitkom zaštitnih refleksa dišnih putova, početna endotrahealna intubacija prikladnija je od HFNC-a ili CPAP-a.

HFNC i CPAP – Iako je standardna terapija niskoprotočnim kisikom učinkovita za većinu djece s akutnim bronhiolitisom[148,149], HFNC i CPAP koriste se za smanjenje napora pri disanju, poboljšanje izmjene plinova i izbjegavanje endotrahealne intubacije.[150–155]

Uspješnom terapijom HFNC-om ili CPAP-om izbjegavaju se i štetni učinci endotrahealne intubacije (npr. ozljeda larinksa, ozljeda pluća izazvana volumnom potporom, upala pluća povezana s ventilatorom).[156]

HFNC i CPAP obično zahtijevaju njegu u jedinici intenzivne (JIL) ili postintenzivne njege. Međutim, neke ustanove provode HFNC na općem kliničkom odjelu, što se čini sigurnim.[152,157–159]

HFNC je povezan sa smanjenom stopom endotrahealne intubacije.[51,59–63] Iako njegova djelotvornost nije dokazana u randomiziranim ispitivanjima, terapija HFNC-om bolje se podnosi i ima manje nuspojava od CPAP-a.[153,155,160]

Među djecom koja se liječe u JIL-u, uspoređujući CPAP i HFNC, ovaj zadnji može smanjiti uporabu sedacije, trajanje boravka u JIL-u i trajanje hospitalizacije.[155]

HFNC je relativno lako podnošljiva neinvazivna metoda potpore ventilaciji, koja dopušta visoke protoke plinova pri udisaju (iznad 4 litre u minuti / L/min)

s povećanom koncentracijom kisika ili bez nje.[161,162] Brzine protoka iznad 6 litara u minuti (L/min) mogu stvoriti pozitivne ekspiratorne tlakove u rasponu od 2 do 5 centimetara vode (cm H2O). Veličina nosne kanile određuje se prema dobi i tjelesnoj težini djeteta. Maksimalna brzina protoka je dvije litre po kilogramu tjelesne težine u minuti, ali se mogu koristiti veće brzine (ako veličina kanile dopušta).[163,164]

Apsolutne kontraindikacije za HFNC uključuju abnormalnosti lica ili dišnih putova koje onemogućuju postavljanje odgovarajuće nosne kanile.[165] Relativne kontraindikacije uključuju povraćanje, opstrukciju crijeva, smetenost ili uznemirenost.

U opservacijskoj studiji izostanak odgovora na HFNC bio je povezan s nižim pH i višim parcijalnim tlakom CO2 (pCO2) prije terapije, naglašavajući važnost ranog početka navedenog liječenja.[166]

Komplikacije HFNC-a uključuju barotraumu i pneumotoraks, aspiraciju i abdominalnu distenziju.[165] Međutim, rizik od razvoja pneumotoraksa manji je s HFNC-om nego s mehaničkom ventilacijom nakon endotrahealne intubacije.

Svakodnevna i ponekad višekratna plinska analiza krvi za procjenu ventilacije (tj. razine pCO2) opravdana je u dojenčadi koja primaju HFNC i koja pokazuju znakove prijetećeg respiratornog zatajenja.

- CPAP – neke ustanove koriste kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (CPAP) kako bi izbjegle endotrahealnu intubaciju u pacijenata kod kojih standardna terapija kisikom nije postigla adekvatan učinak te kod kojih postoji rizik od respiratornog zatajenja.

Iako CPAP može smanjiti napor pri disanju i spriječiti endotrahealnu intubaciju u djece s progresivnom hipoksemijom ili hiperkarbijom[167], također je povezan sa nekim štetnim učincima (npr. trauma nosa).[155]

U djece kod koje HFNC ne poluči kliničku učinkovitost može se pokušati sa CPAP-om prije endotrahealne intubacije.

Endotrahealna intubacija – dojenčad i djeca kod kojih se unatoč terapiji HFNC-a i/ili CPAP-a stanje respiracijskog statusa progresivno pogoršava, ona koja imaju hipoksemiju unatoč dodavanju kisika i ona s apnejom mogu zahtijevati endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju.

Znakovi prijetećega respiratornog zatajenja uključuju izrazito uvlačenje pomoćne respiratorne muskulature, smanjene ili odsutne šumove disanja, umor i slabu reakciju na stimulaciju (npr. slab ili nikakav plač). Plinska analiza arterijske ili venske krvi često otkriva hiperkapniju (tlak ugljičnog dioksida iznad 55 milimetara žive (mmHg) [arterijski uzorak] ili iznad 60 milimetara žive (mmHg) [venski uzorak]); međutim, plinovi u krvi ne bi se trebali koristiti kao jedini parametar za odluku o intubaciji.

Fizikalna respiratorna terapija može biti opravdana u djece s komorbiditetima povezanima s poteškoćama u evakuaciji sekreta iz dišnih putova (npr. neuromuskularni poremećaji, cistična fibroza).[135] Međutim, u prethodno zdrave djece s bronhiolitisom ova terapija nije se pokazala korisnom.[168]

Malo je dokaza koji podupiru korist terapije glukokortikoidima ili surfaktanatom u liječenju respiratornog zatajenja uzrokovanog bronhiolitisom.[169–173] Međutim, potrebne su daljnje studije radi pouzdane procjene učinaka navedenih lijekova.

Klinički tijek

Iako se kriteriji za otpust iz bolnice razlikuju među centrima, u multicentričnim studijama djece mlađe od dvije godine hospitalizirane s kliničkom slikom bronhiolitisa medijan duljine boravka bio je dva dana.[175,176]

Duljina boravka može biti kraća u djece s bronhiolitisom uzrokovanim rinovirusom i dulja u djece s koinfekcijom RSV-a i rinovirusa.[175–177]

Respiratorni status uglavnom se poboljšava tijekom 2 – 5 dana[174,178–182], iako u neke dojenčadi zviždanje traje tjedan dana ili dulje.

Tijek liječenja može biti produljen u pacijenata s komorbiditetima (npr. bronhopulmonalna displazija).[183]

Kriteriji za otpust

Minimalni klinički kriteriji za otpust iz bolnice:[128,135]

- respiratorna frekvencija manja od 60 u minuti za dob ispod 6 mjeseci, manja od 55 u minuti za dob od 6 do 11 mjeseci i manja od 45 u minuti za dob iznad 12 mjeseci
- roditelji su educirani o provođenju pravilne toalete nosa
- dojenče/dijete je stabilno dok udiše zrak iz okoliša minimalno 12 sati prije otpusta
- dojenče/dijete ima odgovarajući oralni unos
- u kućnim uvjetima može se provoditi odgovarajuća terapija (npr. terapija bronhodilatatorima).

Ishod

Bronhiolitis je u većini slučajeva blaga bolest, uglavnom prolazi bez komplikacija u većine prethodno zdrave dojenčadi. Dojenčad s težom kliničkom slikom, posebice prematurusi i djeca s komorbiditetima, imaju povećan rizik od razvoja komplikacija (npr. apneja, zatajenje disanja, sekundarna bakterijska infekcija). Otprilike 30% prethodno zdrave dojenčadi koja su hospitalizirana zbog bronhiolitisa imaju povećan rizik od ponovnog piskanja.[184]

Ukupna stopa smrtnosti u djece hospitalizirane s RSV-pozitivnim bronhiolitisom u razvijenim je zemljama manja od 0,1%.[185]

Smrtnost je povećana kod male dojenčadi (6 do 12 tjedana), one s niskom porođajnom težinom i one s komorbiditetima.[174,186,187]

Dojenčad hospitalizirana zbog akutne infekcije donjega dišnog sustava, posebno RSV-a i rinovirusa, izložena je povećanom riziku od recidiva piskanja i poremećene plućne funkcije, osobito tijekom prvog desetljeća života.[188–195]

Još uvijek nije jasno je li bronhiolitis u ranom djetinjstvu, osobito onaj uzrokovan RSV-om i rinovirusom, povezan s razvojem astme. U nekim studijama postoji korelacija između infekcije RSV-om i kasnijeg razvoja astme. Međutim, to može odražavati multifaktorijalnu etiologiju rizika za astmu (genetska predispozicija za hiperreaktivnost dišnih putova, izloženost zagađivačima iz okoliša, razni imunološki mehanizmi te poremećaj rasta i razvoja pluća zbog virusne infekcije u ranom djetinjstvu).

Prevencija

- Primarna i sekundarna prevencija uključuju higijenu ruku, izbjegavanje pasivne izloženosti dimu cigareta i kontakta s osobama s akutnim infekcijama dišnog sustava.[127]

Imunoprofilaksa s palivizumabom (humanizirano monoklonsko protutijelo) smanjuje rizik od hospitalizacije zbog teške RSV bolesti kod nedonoščadi i one s kroničnom bolešću pluća i hemodinamski značajnom prirođenom srčanom bolešću.

Cjepiva za sprječavanje najčešćih uzročnika bronhiolitisa (RSV, rinovirus, humani metapneumovirus i virus parainfluence) nisu dostupna.

Godišnje cijepljenje protiv gripe preporučuje se svima starijima od šest mjeseci, s prioritetom djece od 6 do 59 mjeseci, i kućnim kontaktima djece od 0 do 59 mjeseci starosti.

- Prevencija posljedica – ne preporučuje se koristiti inhalacijske glukokortikoide ili azitromicin za ublažavanje upale dišnih putova radi prevencije naknadnih epizoda hroptanja u dojenčadi i djece s bronhiolitisom.[130–134,196]

Ne preporučuje se koristiti montelukast za prevenciju hiperreaktivnosti dišnih putova nakon preboljelog bronhiolitisa.[197–199]

LITERATURA

1. *Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L i sur.* Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:119.
2. *Fitzgerald DA, Kilham HA*. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. Med J Aust. 2004;180:399.
3. *Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM i sur.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134:e1474.
4. *Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Barber S, Price D, Moloney S i sur.* A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. N Engl J Med. 2003;349:27.
5. *Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correl R, Brant R i sur.* Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. N Engl J Med. 2009;360:2079.
6. *Colby TV.* Bronchiolitis. Pathologic considerations. Am J Clin Pathol. 1998;109:101.
7. *Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J.* Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. J Clin Pathol. 1970;23:7.
8. *Wohl ME, Chernick V.* State of the art: bronchiolitis. Am Rev Respir Dis. 1978;118:759.
9. *Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D i sur.* Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Arch Dis Child. 2010; 95:35.
10. *Meissner HC.* Viral Bronchiolitis in Children. N Engl J Med. 2016;374:62.
11. *Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, Mowinckel HO, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC i sur.* Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. J Infect Dis. 2016;213:915.
12. *Hasegawa K, Goto T, Hirayama A, Laham FR, Mansbach JM, Piedra P i sur.* Respiratory Virus Epidemiology Among US Infants With Severe Bronchiolitis: Analysis of 2 Multicenter, Multiyear Cohort Studies. Pediatr Infect Dis J. 2019;38:e180.
13. *Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung – Lindell A, Andersson B.* Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:12891.
14. *Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U i sur.* Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. Acad Emerg Med. 2008;15:111.
15. *Calvo C, García-García ML, Pozo Sanchez F, Vazquez Alvarez MC, Gonzalez Vergaz A, Perez-Brena P i sur.* Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:677.
16. *Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A i sur.* The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:213.
17. *Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM.* Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. Acta Paediatr. 2009;98:123.
18. *Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Kennes Y, Wolf D, Amirav I i sur.* Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? Pediatr Infect Dis J. 2010;29:e7.
19. *Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S i sur.* Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:700.
20. *Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, Kahn JS, Ferguson D, Landry ML i sur.* Rhinoviruses are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 years of age. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:25.
21. *Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B i sur.* Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. J Clin Virol. 2006; 35:463.
22. *Counihan ME, Shay DK, Holman RC, Lowther SA, Anderson LJ.* Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:646.

23. *Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA*. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerg Infect Dis. 2003;9:372.
24. *Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG i sur.* Burden of human metapneumovirus infection in young children. N Engl J Med. 2013;368:633.
25. *Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA*. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. Pediatrics. 2007;119:e70.
26. *Kristoffersen AW, Nordbø SA, Rognlien AG, Christensen A, Døllner H* . Coronavirus causes lower respiratory tract infections less frequently than RSV in hospitalized Norwegian children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:279.
27. *Mansbach JM, Hasegawa K, Piedra PA, Sullivan AF, Camargo CA Jr* . Severe Coronavirus Bronchiolitis in the Pre-COVID-19 Era. Pediatrics. 2020;146.
28. *Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH*. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. Clin Infect Dis. 2006;43:283.
29. *Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R i sur.* Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin Infect Dis. 2007;44:904.
30. *Regamey N, Frey U, Deffernez C, Latzin P, Kaiser L, Swiss Paediatric Respiratory Research Group.* Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:177.
31. *Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O i sur.* Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. J Infect Dis. 2010;201:1633.
32. *Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA JR i sur.* Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000–2016. Pediatrics. 2019;144.
33. *Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ* . Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. JAMA. 1999;282:1440.
34. *Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA i sur.* The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360:588.
35. *Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr.* Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. Pediatrics. 2006;118:2418.
36. *Groves HE, Piché-Renaud PP, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C i sur.* The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. Lancet Reg Health Am. 2021;1:100015.
37. *Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, Prill MM, Steel J, Midgley CM i sur.* Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1013.
38. *Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT i sur.* Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. Clin Infect Dis. 2021;72:2199.
39. *Avadhanula V, Piedra PA*. The Prevention of Common Respiratory Virus Epidemics in 2020–21 during the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pandemic: An Unexpected Benefit of the Implementation of Public Health Measures. Lancet Reg Health Am. 2021;2:100043.
40. *Shaw KN, Bell LM, Sherman NH*. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. Am J Dis Child. 1991;145:151.
41. *Wang EE, Law BJ, Stephens D.* Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. J Pediatr. 1995;126:212.
42. *MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA*. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. N Engl J Med. 1982;307:397.
43. *Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC i sur.* Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. N Engl J Med. 1986;315:77.
44. *Meissner HC.* Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22:S40.
45. *Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S i sur.* Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. Pediatrics 2012;130:e492.
46. *Hasegawa K, Pate BM, Mansbach JM, Macias CG, Fisher ES, Piedra PA i sur.* Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. Acad Pediatr. 2015;15:77.
47. *Butler J, Gunnarsson R, Traves A, Marshall H.* Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children Less Than 3 Years of Age in a Temperate and Tropical Climate. Pediatr Infect Dis J. 2019;38:6.
48. *Holman RC, Curns AT, Cheek JE, Bresee JS, Singleton RJ, Carver K i sur.* Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. Pediatrics. 2004;114:e437.
49. *McConnochie KM, Roghmann KJ.* Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. Am J Dis Child. 1986;140:806.
50. *Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group.* Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:815.
51. *Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, Thomas DS, Todd JK, Simoes EA*. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2006;117:349.
52. *Rodríguez-Álvarez D, Rodríguez-De Tembleque C, Cendejas-Bueno E, Pérez-Costa E, Díez-Sebastian J, De la Oliva P.* Severity of bronchiolitis in infants is associated with their parents' tobacco habit. Eur J Pediatr. 2021;180:2563.
53. *Florin TA, Plint AC, Zorc JJ.* Viral bronchiolitis. Lancet. 2017; 389:211.
54. *Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M.* Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:997.
55. *Patel H, Gouin S, Platt RW.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. J Pediatr. 2003;142:509.
56. *Petruzella FD, Gorelick MH.* Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. Pediatrics. 2010;126:285.
57. *Plint AC, Johnson DW, Wiebe N, Bulloch B, Pusic M, Joubert G i sur.* Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. Acad Emerg Med. 2004;11:353.
58. *Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD i sur.* Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. BMJ. 2013;347:f7027.

59. *Jartti T, Aakula M, Mansbach JM, Piedra PA, Bergroth E, Koponen P i sur.* Hospital length-of-stay is associated with rhinovirus etiology of bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33:829.
60. *McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R* . Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. Pediatrics. 1988;81:22.
61. *Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER.* Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 1989;8:601.
62. *Dawson KP, Mogridge N.* Acute bronchiolitis: a three year study. N Z Med J. 1989;102:528.
63. *Robbins JM, Kotagal UR, Kini NM, Mason WH, Parker JG, Kirschbaum MS.* At-home recovery following hospitalization for bronchiolitis. Ambul Pediatr. 2006;6:8.
64. *Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F i sur.* Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. J Infect Dis. 2002;185:1011.
65. *Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ.* Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. J Pediatr. 2003;143:S142.
66. *Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE.* Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. J Pediatr. 2000;137:523.
67. *Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A i sur.* Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. Eur J Pediatr. 1998;157:331.
68. *Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K.* Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. J Pediatr. 1977;90:382.
69. *Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG Jr, Geiman JM, Meagher MP.* Neonatal respiratory syncytial virus infection. N Engl J Med. 1979;300:393.
70. *Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS.* Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. Ann Emerg Med. 2006;48:441.
71. *Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B i sur.* Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. Pediatrics. 2013;132:e1194.
72. *Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, Pumarola T, Pons M, Muñoz-Almagro C i sur.* Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2014;33:988.
73. *Walsh P, Cunningham P, Merchant S, Walker N, Heffner J, Shanholtzer L i sur.* Derivation of Candidate Clinical Decision Rules to Identify Infants at Risk for Central Apnea. Pediatrics. 2015;136:e1228.
74. *Mansbach JM, Geller RJ, Hasegawa K, Espinola JA, Stevenson MD, Sullivan AF i sur.* Association of Serum Albumin With Apnea in Infants With Bronchiolitis: A Secondary Analysis of Data From the MARC-35 Study. JAMA Netw Open. 2019; 2:e197100.
75. *Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH.* Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. J Pediatr. 1988;113:266.
76. *Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK* . High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. Thorax. 2006;61:611.
77. *Duttweiler L, Nadal D, Frey B.* Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. Arch Dis Child. 2004;89:1155.
78. *Friedman JN, Davis T, Somaskanthan A, Ma A.* Avoid doing chest x rays in infants with typical bronchiolitis. BMJ. 2021; 375:e064132.
79. *Quinonez RA, Garber MD, Schroeder AR, Alverson BK, Nickel W, Goldstein J i sur.* Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. J Hosp Med. 2013;8:479.
80. *Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M.* Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. Lancet. 1998;351:404.
81. *Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N.* The chest radiograph in acute bronchiolitis. J Paediatr Child Health. 1990; 26:209.
82. *Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D i sur.* Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. J Pediatr. 2007;150:429.
83. *National Institute for Health and Care Excellence.* Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline NG 9. June 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng9 [Pristupljeno: August 20, 2015].
84. *O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P i sur.* Australasian bronchiolitis guideline. J Paediatr Child Health. 2019;55:42.
85. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.* Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. 2006. www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf [Pristupljeno. August 25, 2015].
86. *Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, JylkkäH, Meinander T, Nuolivirta K i sur.* Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. Acta Paediatr. 2016;105:44.
87. *Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J, See DM i sur.* Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. J Clin Microbiol. 1996;34:3007.
88. *Corrard F, de La Rocque F, Martin E, Wollner C, Elbez A, Koskas M i sur.* Food intake during the previous 24 h as a percentage of usual intake: a marker of hypoxia in infants with bronchiolitis: an observational, prospective, multicenter study. BMC Pediatr. 2013;13:6.
89. *Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H.* The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. Arch Dis Child. 2000;83:317.
90. *Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER.* Acute otitis media in children with bronchiolitis. Pediatrics. 1998;101:617.
91. *Welliver RC.* Bronchiolitis and infectious asthma. U: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL i sur. (ur.), Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 199.
92. *Viswanthan M, King V, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM i sur.* Management of bronchiolitis in infants and children. Evidence Report/Technology Assessment No. 69. ARHQ Publication No. 03-E014, Agency for Healthcare Research and Quality; US Department for Health and Human Services, Rockville, MD 2003.
93. *Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD.* Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics. 2007;120:890.
94. *Antonow JA, Byington CL.* Use of respiratory syncytial virus testing could safely eliminate many sepsis evaluations. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153:1310.

95. *Smyth RL, Openshaw PJ.* Bronchiolitis. Lancet. 2006;368:312.
96. *Hall CB.* Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. J Pediatr. 2004;145:417.
97. *Stollar F, Alcoba G, Gervaix A, Argiroffo CB.* Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes? Eur J Pediatr. 2014;173:1429.
98. *Schroeder AR, Ralston SL.* Viral Testing for Pediatric Respiratory Infections: Why Precise Diagnoses Do Not Always Translate to Patient Benefit. JAMA. 2017;318:472.
99. *Gill PJ, Richardson SE, Ostrow O, Friedman JN.* Testing for Respiratory Viruses in Children: To Swab or Not to Swab. JAMA Pediatr. 2017;171:798.
100. *Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K i sur.* Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? J Paediatr Child Health. 2003;39:40.
101. *Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS.* Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:842.
102. *Doan QH, Kissoon N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B i sur.* A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. J Pediatr. 2009;154:91.
103. *Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW .* Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD006452.
104. *Subramony A, Zachariah P, Krones A, Whittier S, Saiman L.* Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. J Pediatr. 2016;173:196.
105. *Bourke T, Shields M.* Bronchiolitis. BMJ Clin Evid. 2011.
106. *Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H.* Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5:010408.
107. *Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD i sur.* Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. J Infect Dis. 2016;213:584.
108. *Esposito S, Zampiero A, Terranova L, Ierardi V, Ascolese B, Daleno C i sur.* Pneumococcal bacterial load colonization as a marker of mixed infection in children with alveolar community-acquired pneumonia and respiratory syncytial virus or rhinovirus infection. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1199.
109. *Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J.* Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Microbiol. 2015;53:3738.
110. *Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman AIM i sur.* Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies. Clin Infect Dis. 2019;69:1243.
111. *Levent F, Greer JM, Snider M, Demmler-Harrison GJ.* Performance of a new immunochromatographic assay for detection of adenoviruses in children. J Clin Virol. 2009;44:173.
112. *Fujita-Rohwerder N, Beckmann L, Zens Y, Verma A.* Diagnostic accuracy of rapid point-of-care tests for diagnosis of current SARS-CoV-2 infections in children: a systematic review and meta-analysis. BMJ Evid Based Med. 2022;27:274.
113. *Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW.* Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol. 1987;25:763.
114. *Blaschke AJ, McKevitt M, Ampofo K, Lewis T, Chai H, Guo Y i sur.* Midturbinate Swabs Are Comparable to Nasopharyngeal Swabs for Quantitative Detection of Respiratory Syncytial Virus in Infants. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019; 8:554.
115. *Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C.* RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? Arch Dis Child. 2005;90:634.
116. *Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA.* Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. Lancet. 1990;335:1259.
117. *Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, Aviram M, Long C, Hall CB.* Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 1999;104:463.
118. *Roback MG, Baskin MN.* Failure of oxygen saturation and clinical assessment to predict which patients with bronchiolitis discharged from the emergency department will return requiring admission. Pediatr Emerg Care. 1997;13:9.
119. *Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB.* Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. J Infect Dis. 1997;175:814.
120. *Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS.* Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. J Infect Dis. 2002;186:839f.
121. *Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM .* Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. J Pediatr. 1991;118:807.
122. *Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB i sur.* Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. J Pediatr. 1990;117:792.
123. *Englund JA, Piedra PA, Ahn YM, Gilbert BE, Hiatt P.* High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. J Pediatr. 1994;125:635.
124. *Bekhof J, Reimink R, Brand PL.* Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. Paediatr Respir Rev. 2014;15:98.
125. *Coffin SE.* Bronchiolitis: in-patient focus. Pediatr Clin North Am. 2005;52:1047.
126. *Landau LI.* Bronchiolitis and asthma: are they related? Thorax. 1994;49:293.
127. *Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM i sur.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134:e1474.
128. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.* Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. 2006. www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf [Pristupljeno: August 25, 2015].
129. *Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, JylkkäH, Meinander T, Nuolivirta K, i sur.* Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. Acta Paediatr. 2016;105:44.
130. *Quinonez RA, Garber MD, Schroeder AR, Alverson BK, Nickel W, Goldstein J i sur.* Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. J Hosp Med. 2013;8:479.

131. *King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN i sur.* Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:127.
132. *Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J i sur.* Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. Arch Dis Child. 2000;82:126.
133. *Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB.* Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. Cochrane Database Syst Rev. 2007.
134. *Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H i sur.* Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2013.
135. *National Institute for Health and Care Excellence.* Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline NG 9. June 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng9 [Pristupljeno: August 20, 2015].
136. *O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P i sur.* Australasian bronchiolitis guideline. J Paediatr Child Health. 2019;55:42.
137. *Elliott SA, Gaudet LA, Fernandes RM, Vandermeer B, Freedman SB, Johnson DW i sur.* Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. Pediatrics. 2021;147.
138. *Khoshoo V, Edell D.* Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. Pediatrics. 1999;104:1389.
139. *Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, Chistyakov I, Srugo I, Even L i sur.* Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. J Pediatr. 2013;162:640.
140. *Oakley E, Bata S, Rengasamy S, Krieser D, Cheek J, Jachno K, i sur.* Nasogastric Hydration in Infants with Bronchiolitis Less Than 2 Months of Age. J Pediatr. 2016;178:241.
141. *Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S i sur.* Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. Lancet Respir Med. 2013;1:113.
142. *Gill PJ, Anwar MR, Kornelsen E, Parkin P, Mahood Q, Mahant S.* Parenteral versus enteral fluid therapy for children hospitalised with bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;12:CD013552.
143. *Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA.* Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Acta Paediatr. 2003;92:430.
144. *Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z.* Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. Pediatr Res. 1990;27:204.
145. *van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH.* Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. Arch Dis Child. 1990;65:1237.
146. *Flores-González JC, Valladares CM, Yun Castilla C, Mayordomo-Colunga J, Quesada SP, Martín Delgado CM i sur.* Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. Pediatr Crit Care Med. 2019;20:e130.
147. *Panitch HB.* Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:S83.
148. *Franklin D, Babl FE, Schibler A.* High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. N Engl J Med. 2018;378:2446.
149. *de Benedictis FM.* The Effectiveness of High-Flow Oxygen Therapy and the Fascinating Song of the Sirens. JAMA Pediatr. 2019;173:125.
150. *Sinha IP, McBride AK, Smith R, Fernandes RM.* CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. Chest. 2015;148:810.
151. *Pierce HC, Mansbach JM, Fisher ES, Macias CG, Pate BM, Piedra PA i sur.* Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. Hosp Pediatr. 2015;5:175.
152. *Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC.* Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. Pediatr Emerg Care. 2012;28:1117.
153. *Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A i sur.* High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). Intensive Care Med. 2017;43:209.
154. *Moreel L, Proesmans M.* High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. Eur J Pediatr. 2020;179:711.
155. *Ramnarayan P, Richards-Belle A, Drikite L, Saull M, Orzechowska I, Darnell R i sur.* Effect of High-Flow Nasal Cannula Therapy vs Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Liberation From Respiratory Support in Acutely Ill Children Admitted to Pediatric Critical Care Units: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;328:162.
156. *Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D.* Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. Intensive Care Med. 2008;34:1608.
157. *Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J i sur.* A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. N Engl J Med. 2018;378:1121.
158. *Panciatici M, Fabre C, Tardieu S, Sauvaget E, Dequin M, Stremler-Le Bel N i sur.* Use of high-flow nasal cannula in infants with viral bronchiolitis outside pediatric intensive care units. Eur J Pediatr. 2019;178:1479.
159. *Kalburgi S, Halley T.* High-Flow Nasal Cannula Use Outside of the ICU Setting. Pediatrics. 2020;146.
160. *Lin J, Zhang Y, Xiong L, Liu S, Gong C, Dai J.* High-flow nasal cannula therapy for children with bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2019;104:564.
161. *de Klerk A.* Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP? Adv Neonatal Care. 2008;8:98.
162. *Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA.* Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. Intensive Care Med. 2013;39:247.
163. *Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ.* Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. Arch Dis Child. 2015;100:571.
164. *Hilliard TN, Archer N, Laura H, Heraghty J, Cottis H, Mills K i sur.* Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. Arch Dis Child. 2012;97:182.
165. *Wing R, Armsby CC.* Noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory illness. Clin Pediatr Emerg Med. 2015; 16:154.

166. *Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME.* Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy. Pediatr Crit Care Med. 2012;13:e343.
167. *Schuh S.* Update on management of bronchiolitis. Curr Opin Pediatr. 2011;23:110.
168. *Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C.* Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD004873.
169. *Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG.* Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med. 2004;5:482.
170. *Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA.* Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1251.
171. *Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G.* Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. Acta Anaesthesiol Scand. 1998;42:805.
172. *Vos GD, Rijtema MN, Blanco CE.* Treatment of respiratory failure due to respiratory syncytial virus pneumonia with natural surfactant. Pediatr Pulmonol. 1996;22:412.
173. *Jat KR, Chawla D.* Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD009194.
174. *Wang EE, Law BJ, Stephens D.* Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. J Pediatr. 1995;126:212.
175. *Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S i sur.* Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:700.
176. *Jartti T, Aakula M, Mansbach JM, Piedra PA, Bergroth E, Koponen P i sur.* Hospital length-of-stay is associated with rhinovirus etiology of bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33:829.
177. *Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ.* Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. JAMA. 1999;282:1440.
178. *McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R.* Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. Pediatrics. 1988;81:22.
179. *Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER.* Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 1989;8:601.
180. *Dawson KP, Mogridge N.* Acute bronchiolitis: a three year study. N Z Med J. 1989;102:528.
181. *Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB.* Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. J Infect Dis. 1997;175:814.
182. *Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS.* Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. J Infect Dis. 2002;186:839.
183. *Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F i sur.* Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. J Infect Dis. 2002;185:1011.
184. *Mansbach JM, Hasegawa K, Geller RJ, Espinola JA, Sullivan AF, Camargo CA Jr i sur.* Bronchiolitis severity is related to recurrent wheezing by age 3 years in a prospective, multicenter cohort. Pediatr Res. 2020;87:428.
185. *Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA Jr i sur.* Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000–2016. Pediatrics. 2019;144.
186. *Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ.* Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. J Infect Dis. 2001;183:16.
187. *Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ.* Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:483.
188. *Fjaerli HO, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B.* Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. BMC Pediatr. 2005;5:31.
189. *Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M.* Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. Acta Paediatr. 2005;94:1378.
190. *Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F i sur.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:137.
191. *Piippo-Savolainen E, Korppi M, Korhonen K, Remes S.* Adult asthma after non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: subgroup analysis of the 20-year prospective follow-up study. Pediatr Int. 2007;49:190.
192. *Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, Gentile F, Pierangeli A, Bonci E i sur.* Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. Acta Paediatr. 2014;103:1094.
193. *Bergroth E, Aakula M, Korppi M, Remes S, KivistöJE, Piedra PA i sur.* Post-bronchiolitis Use of Asthma Medication: A Prospective 1-year Follow-up Study. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:363.
194. *Skirrow H, Wincott T, Cecil E, Bottle A, Costelloe C, Saxena S.* Preschool respiratory hospital admissions following infant bronchiolitis: a birth cohort study. Arch Dis Child. 2019;104:658.
195. *Mansbach JM, Geller RJ, Hasegawa K, Piedra PA, Avadhanula V, Gern JE i sur.* Detection of Respiratory Syncytial Virus or Rhinovirus Weeks After Hospitalization for Bronchiolitis and the Risk of Recurrent Wheezing. J Infect Dis. 2021;223:268.
196. *Beigelman A, Srinivasan M, Goss CW, Wang J, Zhou Y, True K i sur.* Azithromycin to prevent recurrent wheeze following severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. NEJM Evid. 2022;1.
197. *Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K.* Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. Acta Paediatr. 2009;98:1830.
198. *Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP i sur.* Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:854.
199. *Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT i sur.* A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. J Pediatr. 2010; 156:749.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:110–114
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-16

Pregled | Review

Plućna tuberkuloza u pedijatrijskoj praksi

Pulmonary tuberculosis in pediatric practice

Giorgie Petković[1], Ivana Maloča Vuljanko[1], Zrinka Kačić Miličić[1]

[1] Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Ključne riječi
TUBERKULOZA; DJECA

SAŽETAK. Pandemija COVID-19 uzrokovala je pad kvalitete medicinske skrbi oboljelih od tuberkuloze. Iako se broj prijavljenih novooboljelih slučajeva tijekom pandemije smanjio, povisio se broj umrlih od tuberkuloze uz pretpostavku povećanja broja novooboljelih. Tuberkuloza pluća u djece stoga je ostala izazov u zbrinjavanju pacijenata te važan javnozdravstveni problem. Osnova dijagnoze tuberkuloze u djece predstavlja dobro uzimanje anamnestičkih podataka koji se odnose na karakteristike izvornoga indeksnog pacijenta, karakteristike i vrstu kontakta te karakteristike djeteta, prvenstveno njegove dobi te imunološkog stanja. Karakteristični simptomi bolesti prisutni su u starije djece, dok mlađa djeca mogu biti i asimptomatska. Također, radiološki nalaz postaje specifičan u adolescentnoj dobi, dok u manje djece može pokazivati nekarakteristične promjene. Za dokaz infekcije s *Mycobacterium tuberculosis* koristi se interferon *gamma releasing assay*, brza i sigurna pretraga iz krvi kojom se dokazuje imunološka reakcija na *Mycobacterium tuberculosis*. Mikrobiološka obrada sputuma i želučanih lavata mikroskopski i uzgojem kultura neizostavan je stupanj obrade, no u mlađe djece također je smanjene osjetljivosti. Terapija u djece odnosi se na profilaktičku terapiju tuberkulozne infekcije kojoj je svrha spriječiti razvoj aktivnih oblika bolesti i punu intenzivnu antituberkulotsku terapiju kod aktivne tuberkuloze pluća. Praćenje i obrada djece sa suspektnom ili dokazanom tuberkulozom u domeni je dječjeg pulmologa u suradnji s primarnim pedijatrom i nadležnom epidemiološkom službom, a u svrhu pravodobne dijagnostike bilo latentne ili aktivne tuberkuloze te adekvatnog liječenja i suzbijanja bolesti.

Key words
TUBERCULOSIS; CHILDREN

SUMMARY. COVID-19 pandemic caused a decline in health care quality of patients with tuberculosis. Although the number of reported new tuberculosis cases has fell during the pandemic, the number of dead from the disease has increased as has the number of estimated disease cases. Lung tuberculosis in children has, therefore, remained a medical challenge and serious health care problem. The most important part of the diagnostic process is detailed patient history regarding the characteristics of the source index patient, characteristic and types of contact with the index patient and the age and immunologic characteristics of the child. Typical symptoms are evident in older children, while younger children can be asymptomatic. Also, radiological pulmonary examination is specific in the adolescent age group, while in the younger children it can present uncharacteristic changes. Interferon gamma releasing assay is used to detect Mycobacterium tuberculosis infection. It is a well established quick and sensitive blood test which determines an immunological reaction to the Mycobacterium tuberculosis. Microbiologic examination of the sputum or gastric lavates by microscopy and cultures is paramount in the diagnostic examination, but is also less reliable in younger children. Therapy in children involves prophylactic therapy of the tuberculosis infection which prevents progression of the infection to the active pulmonary tuberculotic disease. Full antituberculotic therapy is used when active tuberculosis has been diagnosed. Diagnostic examination and therapy is supervised by pediatric pulmologist in cooperation with primary health pediatrician and epidemiologist with the aim of early diagnosis of latent or active disease and early implementation of therapy to cure the disease.

Epidemija COVID-19 imala je loš utjecaj na dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od aktivne tuberkuloze pluća. Tijekom pandemije povećao se broj oboljelih s nedijagnosticiranom i neliječenom tuberkulozom pluća. Navedeno dovodi do porasta broja umrlih od tuberkuloze, olakšava se širenje bolesti te se s vremenom javlja i porast oboljelih od tuberkuloze.

U tijeku pandemije COVID-19 zamijećen je pad broja prijavljenih bolesnika s tuberkulozom. Godine 2019. prijavljeno je 7,1 milijuna novooboljelih. Taj je broj 2020. godine pao na 5,8 milijuna, a 2021. godine se povisio na 6,4 milijuna prijavljenih novooboljelih, ali još uvijek ispod prepandemijske razine. S druge strane, broj umrlih od tuberkuloze je u porastu s 1,4 milijuna umrlih 2019. godine na 1,6 milijuna umrlih 2021. godine. Pretpostavlja se da je broj oboljelih od tuberkuloze 2020. godine iznosio 10,1 milijuna novooboljelih, dok je 2021. godine iznosio 10,6 milijuna.[1] Propisivanje preventivne terapije za tuberkulozu sma-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Giorgie Petković, dr. med.,
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb,
e-pošta: gigi.petkovic@gmail.com

njilo se s 3,6 milijuna 2019. godine na 2,8 milijuna ljudi 2020. godine, a također se smanjio i broj bolesnika kod kojih je propisana terapija za rezistentne oblike tuberkuloze.[2] Pretpostavlja se da je u periodu od 2018. do 2022. samo djece ispod pet godina koja su imala kućni kontakt s tuberkuloznim bolesnikom bilo oko 4 milijuna.[3]

U europskoj je regiji 2019. godine prijavljeno skoro 50.000 novooboljelih od tuberkuloze, dok je 2020. godine prijavljen značajno manji broj novooboljelih od nešto malo više od 33.000 novooboljelih. U Hrvatskoj se također bilježi pad prijava novooboljelih bolesnika s tuberkulozom s 303 novooboljela 2019. godine na 183 novooboljela tijekom 2020. godine.[4,5]

S obzirom na navedene podatke vidljivo je da je tuberkuloza pluća u djece i dalje velik zdravstveni problem.

Dijagnostička obrada plućne tuberkuloze u djece

Obrada tuberkuloze pluća u djece jest izazovan postupak. Inficirana djeca predstavljaju kasniji izvor tuberkuloze, a kod mlađe djece češće se i brže razvijaju aktivni oblici bolesti nakon infekcije. Simptomi i dijagnostički znakovi bolesti u djece su manjkavi i nespecifični. Zbog navedenog, obradu u smjeru isključenja tuberkuloze potrebno je započeti unutar dva tjedna od potvrde tuberkulozne infekcije u izvora s kojim su djeca bila u kontaktu.[6]

U obradi dječje tuberkuloze treba definirati sljedeće:

1. karakteristike kontakta – tip izvora, tip kontakta, karakteristike djeteta u kontaktu
2. dijagnostika tuberkulozne infekcije –IGRA test (*interferon gamma releasing assay*)
3. dijagnostika aktivne bolesti – simptomi, radiološka obrada pluća, mikrobiološka obrada.

Karakteristike tuberkuloznog kontakta

Izvor infekcije odnosno indeksni pacijent može biti visoko infektivan, što obuhvaća oboljele koji su mikroskopski pozitivni ili koji imaju radiološki nalaz kaverne. Slabo infektivan izvor je onaj koji je pozitivan kulturom ili kod kojega nije mikrobiološki dokazana tuberkuloza pluća. Infektivni period izvora odnosi se na period u kojem se dijete moglo inficirati od indeksnog pacijenta. Uzima se kao određeno vrijeme prije početka simptoma ili postavljanja dijagnoze ili otpočinjanja antituberkulozne terapije indeksnog pacijenta. Iznosi prethodna tri mjeseca u visoko infektivnog izvora odnosno jedan mjesec u slabo infektivnog izvora. Sve osobe koje su bile u dovoljnom kontaktu s izvorom u navedenom periodu zahtijevaju obradu. Potrebno je naglasiti da su sama bolesna djeca u dobi ispod deset godina slabi izvori tuberkulozne infekcije odnosno da su slabo infektivna. Dječja tuberkuloza je paucibacilarna, tj. u iskašljaju je mali broj bacila, sam iskašljaj je u toj dobi oskudan, a snaga kašlja slaba.[7]

Tip kontakta može biti kućni, bliski/učestali i povremeni. Kao bliski/učestali kontakt definira se kontakt koji traje dulje od jednog sata u zatvorenom prostoru i ukupno osam ili više sati kumulativno.[8]

Karakteristike djeteta u kontaktu odnose se na dob djeteta i pridružene bolesti. Djeca ispod pet godina kao i ona s imunodeficijencijama ili pothranjenošću imaju povećan rizik za razvoj bolesti nakon kontakta te zahtijevaju posebnu pažnju kod obrade i propisivanja eventualne terapije.[7]

Zaključno, posebnu opasnost za razvoj bolesti predstavljaju mikroskopski pozitivan ili kaverna-pozitivan izvor, kućni ili učestali kontakt, dijete ispod pet godina, imunodeficijencija te ponavljanje tuberkuloze u istoj obitelji, odnosno više članova iste obitelji koji su trenutno oboljeli.

Dijagnoza tuberkulozne infekcije

Dijagnoza tuberkulozne infekcije danas se temelji na IGRA testu. Za razliku od kožnoga tuberkulinskog testiranja (engl. TST – *tuberculin skin testing*) pročišćenim proteinskim derivatom (PPD) koji detektira reakciju preosjetljivosti tipa IV i koji sadrži preko 200 mikobakterijskih antigena, IGRA testom detektira se iz krvi imunološki odgovor u prethodno inficirane osobe. U krv ispitanika dodaju se specifični antigeni koji u slučaju da je osoba inficirana potiču imunološki odgovor pojačanog lučenja interferona gama (IFN-γ) iz prethodno senzitiziranih limfocita.[9,10]

Kod nas se koristi Quantiferonski IGRA test koji detektira količinu IFN-γ koji se luči iz limfocita (za razliku od T-SPOT IGRA testa koji detektira broj limfocita koji izlučuju IFN-γ). IGRA test je brz i jednostavan za izvođenje. Omogućuje dobivanje rezultata unutar 48 sati. Specifičan je za *Mycobacterium tuberculosis* i još četiri netuberkulozne bakterije te ne ovisi o cijepnom statusu BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) ispitanika, čime se smanjuje mogućnost lažno pozitivnog nalaza (za razliku od PPD-a koji reagira na znatno veći broj netuberkuloznih bakterija i ovisi o cijepnom statusu ispitanika). No, najveća prednost IGRA testa jest izvođenje pozitivne kontrole imunološkog odgovora limfocita testom proliferacije limfocita fitohemaglutininom kojim se mjeri i kontrolira sposobnost limfocita da na odgovarajući podražaj luče IFN-γ. Tim testom sprječava se dobivanje lažno negativnih nalaza IGRA testa zbog bazičnoga slabog odgovora imunološkog sustava.[9,10]

IGRA test je preporučljivo koristiti u djece iznad dvije godine, dok se može koristiti i u djece ispod dvije godine kao zamjena ili uz istovremeno učinjeni PPD.[11] U djece ispod šest mjeseci negativan IGRA test (ili

PPD test) za sada se ne uzima kao relevantan za isključenje tuberkulozne infekcije.[6]

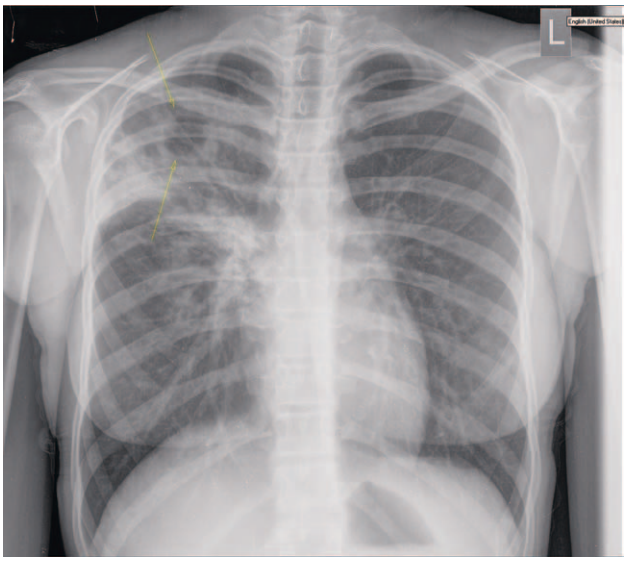
IGRA test postaje pozitivan unutar 2 – 3 mjeseca nakon kontakta i početka infekcije, što zahtijeva ponavljanje nalaza u navedenom razdoblju u sve djece s početnim nalazom IGRA testa koji je negativan. IGRA test se ne koristi za potvrdu aktivne tuberkuloze pluća, negativan test ne isključuje aktivnu tuberkulozu pluća niti se IGRA test koristi za praćenje infekcije ili aktivne bolesti. Nadalje, jednom pozitivan IGRA test se ne ponavlja, odnosno njegove eventualne promjene pa čak i negativizacija nemaju više dijagnostičkog značaja.[9,10,12]

Dijagnoza aktivne plućne tuberkuloze

Simptomi aktivne tuberkuloze pluća u djece su nespecifični. Mlađa djeca mogu biti i bez simptoma bolesti, a imati pozitivan mikrobiološki nalaz. Kod neke djece prvi znak infekcije može biti pojava nodoznog eritema, hipersenzitivnog fenomena uzrokovanog nakupljanjem imunih kompleksa. Klasični trijas kašlja, subfebriliteta ili febriliteta i gubitka tjelesne mase u trajanju najmanje dva tjedna, uz umor i noćno znojenje, prisutan je u starije djece, tj. one iznad 15 godina. Iskašljavanje krvi je simptom uznapredovale bolesti u starije djece sa značajnim radiološkim promjenama te ne spada u prve simptome koji bi pobudili sumnju na aktivnu tuberkulozu pluća u dječjoj dobi, posebice uz uredan radiološki nalaz.[13]

Radiološka je obrada u djece s aktivnom tuberkulozom pluća manjkava. Rezultati radiograma pluća u oboljele djece su nespecifični i ne mogu sami za sebe niti isključiti niti jasno potvrditi aktivnu tuberkulozu pluća. Najčešći radiološki nalaz jesu uvećani intratorakalni limfni čvorovi. U djece iznad 15 godina (kod kojih se tuberkuloza pluća u svrhu epidemiološkog praćenja svrstava u tuberkulozu odraslih) radiološki nalaz postaje specifičan i odgovara nalazima odraslih bolesnika. U toj dobnoj skupini mogu se evidentirati krupnije upalne promjene apikalno i prisutne kavitacije, što nije specifično za djecu mlađe dobi[6,14] (slika 1).

Mikrobiološko uzorkovanje u djece je nesigurno. Materijali se analiziraju mikroskopski (fluorescentna mikroskopija auraminom) i kulturom u trajanju od šest tjedana (tekuća automatska podloga *Mycobacterium growth indicator tube*, tj. MGIT). Kultivacija kultura na tekućim podlogama jest i zlatni standard dijagnosticiranja aktivne tuberkuloze pluća. Smatra se da adekvatan kašalj s dovoljnim i kvalitetnim iskašljajem za analizu nije moguće ili je teško dati prije desete godine života. Stoga se u mlađe djece, a nerijetko i u djece iznad deset godina, za analizu uzima želučani lavat. Uzorci se uzimaju ujutro natašte. Po novijim smjernicama uzimaju se dva uzorka. No, s obzirom na nisku osjetljivost mikroskopskih nalaza i nalaza kultura uzoraka u djece, pogotovo želučanog lavata, nije pogrešno uzeti i treći uzorak za analizu. U slučaju negativnih nalaza, a izrazite sumnje na aktivnu bolest, materijali se mogu uzorkovati i bronhoskopski.[6]



Slika 1. Radiogram pluća prikazuje kavernu desno apikalno u petnaestogodišnje pacijentice s aktivnom tuberkulozom pluća.

Figure 1. Chest radiogram demonstrates a cavern in the apex of right lung in a 15 years old patient with active lung tuberculosis.

Rezultati dijagnostičke obrade

Na temelju učinjene obrade kod djeteta se može isključiti infekcija i aktivna bolest (pritom treba paziti da se nalazi inicijalno negativnog IGRA testa ponove 2 – 3 mjeseca od zadnjeg kontakta).

Dijete može imati latentnu tuberkuloznu infekciju ako nema simptome, ima uredan radiološki nalaz i negativnu mikrobiološku obradu, ali uz pozitivan IGRA test.

Na kraju, može se postaviti dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća. Dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća postavlja se na temelju pozitivnog mikroskopskog nalaza ili nalaza kulture. No, kod djece koja imaju negativne mikrobiološke nalaze, a imaju patološki radiološki nalaz uz pozitivan kontakt, simptome ili IGRA test, može se postaviti dijagnoza mikrobiološki nepotvrđene aktivne tuberkuloze pluća.

Liječenje

Terapija tuberkuloze u djece obuhvaća tzv. profilaktičnu terapiju latentne tuberkulozne infekcije i punu antituberkulotsku terapiju kod aktivne tuberkuloze pluća.

Profilaktička terapija označava provođenje terapije u djece koja su dokazano inficirana i kod kojih je do-

Tablica 1. Lijekovi, protokoli i doze korištene u profilaktičkoj terapiji latentne tuberkulozne infekcije u djece

Table 1. Antituberculotics, protocols and doses used in the prophylactic therapy of latent tuberculotic infection in children

Lijek Therapy	Trajanje terapije Therapy duration	Učestalost davanja Therapy frequency	Doza (po kg, maks.) Dose (per kg, max.)
Isoniazid	6 mjeseci 6 months	1× dnevno 1× a day	10–20 mg/kg, 300 mg
Isoniazid	6 mjeseci 6 months	2× tjedno 2× a week	20–40 mg/kg, 900 mg
Isoniazid	9 mjeseci 9 months	1× dnevno 1× a day	10–20 mg/kg, 300 mg
Isoniazid	9 mjeseci 9 months	2× tjedno 2× a week	20–40 mg/kg, 900 mg
Rifampicin	4 mjeseca 4 months	1× dnevno 1× a day	15–20 mg/kg, 600 mg
Isoniazid + Rifampicin	3 mjeseca 3 months	1× dnevno 1× a day	Isoniazid 10–20 mg/kg, 300 mg Rifampicin 15–20 mg/kg, 600 mg
Isoniazid + Rifapentin (u djece > 2 godine)	3 mjeseca 3 months	1× tjedno 1× a week	Isoniazid 25 mg/kg, 900 mg Rifapentin 10–14 kg 300 mg 14,1–25 kg 450 mg 25,1–32 kg 600 mg 32,1–49,9 kg 750 mg ≥ 50 kg 900 mg

kazano isključena aktivna bolest, a kako bi se spriječio razvoj aktivnih oblika bolesti. Svrha terapije jest provesti eradikaciju mirnih „spavajućih" bacila tuberkuloze i spriječiti ili daljnji razvoj primarne bolesti iz infekcije, što je češće u mlađe djece ispod pet godina, ili njihovu kasniju reaktivaciju tijekom života, što se zbiva u 10% inficiranih tijekom života, od toga 5% u prvih pet godina nakon infekcije.[3]

Iako postoje i druge profilaktičke sheme kombinacija antituberkulotika i trajanja[3,11,15] (tablica 1) preporučuje se da se u djece terapija provede isoniazidom svakodnevno kroz šest mjeseci. Navedeni režim terapije dovoljno je kratak da osigura suradljivost djeteta i roditelja, a pruža visoku razinu zaštite uz minimalne nuspojave. U djece ispod pet godina s negativnim IGRA testom može se uvesti profilaktička terapija prozora, tj. davanje profilaktičke terapije u periodu između prvoga negativnog IGRA testa i ponovljenog testa 2 – 3 mjeseca nakon zadnjeg kontakta. Ovisno o nalazu drugog IGRA testiranja, terapija se može nastaviti ili prekinuti. U djece mlađe od šest mjeseci s negativnim IGRA testom daje se puna terapija u trajanju od šest mjeseci bez obzira na ponovljene nalaze.[6]

Tablica 2. Lijekovi, doze i maksimalna doza lijeka korišteni u liječenju aktivne tuberkuloze pluća u djece

Table 2. Antituberculotics, doses and maximal doses used in treatment of active pulmonary tuberculosis in children

Lijek Therapy	Dnevna doza mg/kg Daily dose in mg/kg	Maksimalna doza mg Maximal dose in mg
Isoniazid	7–15 (10)	300
Rifampicin	10–20 (15)	600
Pirazinamid	30–40 (35)	2000
Etambutol	15–25 (20)	1000

Ponavljanje profilaktičke terapije u djece predstavlja izazov iz nekoliko razloga i nije jasno istraženo. Naime, jednom dokazanu infekciju nije moguće isključiti niti dokazati ponovno kod sljedećeg kontakta jer je IGRA test već pozitivan, niti ponovljeni negativan nalaz IGRA testa upućuje na prolazak infekcije ili isključuje ponovnu infekciju nakon ponovnog izlaganja bolesti.[9,10,12] Nadalje, postoji opasnost od mogućeg razvoja rezistencije kod ponavljanja monoterapija isoniazidom u kontekstu ponavljajućih izlaganja infekciji s *Mycobacterium tuberculosis* iako se smatra da je rizik od razvoja rezistencije nizak.[16] Pitanje je i učinka same prethodne infekcije na izazivanje imunološkog odgovora koji utječe na suzbijanje razvoja aktivne bolesti kod sljedeće infekcije nakon ponovljenog kontakta.[17] Stoga u osoba koje imaju oslabljen imunološki odgovor prethodna puna antituberkulotska terapija ili prethodno provođenje profilaktičke terapije nisu kontraindikacije za ponovno provođenje profilaktičke terapije te se kod takvih osoba može ponoviti profilaktička terapija uz prethodno isključenje aktivne bolesti.[3,17]

Provođenje pune antituberkulotske terapije odnosi se na liječenje aktivne tuberkuloze pluća. Obuhvaća intenzivnu fazu s tri/četiri antituberkulotika do negativizacije mikrobioloških nalaza, odnosno najmanje dva mjeseca, i fazu konsolidacije s dva antituberkulotika u trajanju još četiri mjeseca (tablica 2). S obzirom na moguće nuspojave kao što su hepatitis, periferna neuropatija i retrobulbarni neuritis potrebne su određene mjere opreza. Kontrole jetrenih enzima preporučuju se jedanput tjedno kroz prvih mjesec dana terapije, potom jedanput mjesečno. Uz terapiju je potrebno uzimati vitamin B6. Potreban je bar jedan pregled oftalmologa tijekom terapije, što je zbog specifičnosti testova i potrebne suradnje moguće tek u starije djece. Ostale nuspojave kao što su kožne promjene ili simptomi izazvani eventualnim porastom urata rješavaju se po nastanku simptoma. Čest je problem pojava želučanih smetnji koje se liječe razdvajanjem terapije (davanjem svakog od antituberkulotika s jednim satom razmaka) i primjenom pantoprazola.[6]

Praćenje

Djeca koja su bila u zadnjem kontaktu s oboljelim prije više od 2 – 3 mjeseca i imaju IGRA test negativan uza sve ostale negativne rezultate obrade (simptomi, RTG pluća, mikrobiološka obrada) ne zahtijevaju dodatne kontrolne obrade.

Djeca koja su obrađena prije isteka perioda od 2 – 3 mjeseca nakon zadnjeg kontakta, a imaju inicijalni IGRA test negativan, moraju nakon navedenog perioda ponoviti IGRA test. Djeca koja žive u kućanstvu s oboljelim članom obitelji koji se kod kuće liječi trebaju ponoviti obradu 2 – 3 mjeseca nakon zadnjega negativnog mikrobiološkog nalaza oboljelog, pri čemu se preporučuje uz IGRA test ponoviti i RTG pluća. U navedenom su periodu djeca ili bez profilaktičke terapije, ako su starija od pet godina, ili primaju profilaktičku terapiju prozora ako su mlađa od pet godina. U djeteta mlađeg od šest mjeseci preporučuje se ponoviti IGRA test, ako je prvi bio negativan, 2 – 3 mjeseca nakon zadnjeg kontakta uz ponavljanje RTG-a pluća. U toj životnoj dobi preporučuje se dovršenje pune profilaktičke terapije od šest mjeseci čak i ako su oba testiranja bila negativna. Po dovršetku profilaktičke terapije ili nakon druge negativne obrade 2 – 3 mjeseca od zadnjeg kontakta djeca ne zahtijevaju redovite kontrolne obrade ili praćenje.

U djece s aktivnom tuberkulozom pluća kontroliraju se mikrobiološki nalazi barem dva puta unutar faze intenzivne antituberkulotske terapije. Negativizacija mikrobioloških nalaza jest preduvjet za prestanak intenzivne i početak konsolidacijske faze terapije. Treća kontrola mikrobioloških nalaza obavlja se mjesec dana prije prestanka konsolidacijske faze terapije. Iako ponavljanje radioloških nalaza nije nužno, jer promjene mogu perzistirati dulje vremena po provedenoj terapiji, ipak bi bilo dobro ponoviti radiogram pluća po završetku intenzivne i konsolidacijske faze terapije, a kako bi se moglo pratiti poboljšanje patoloških promjena. Ponavljanje nalaza pogotovo je preporučljivo u slučaju prisutnih kavitacija ili izljeva. Po završetku terapije nisu potrebne redovite kontrolne obrade, ali se preporučuje praćenje stanja djeteta kroz dvije godine nakon dovršetka terapije.[6]

Zaključak

Mycobacterium tuberculosis je bakterija stara 20.000 godina[18], ali i dalje uzrokuje kliničke nedoumice kod zbrinjavanja plućnih oblika tuberkuloze, pogotovo u dječjoj dobi.

LITERATURA

1. *World Health Organisation.* Global Tuberculosis Report. 2022. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729
2. *World Health Organisation.* Global Tuberculosis Report. 2021. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021
3. *World Health Organisation.* WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2020. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503
4. *European Centre for Disease Prevention and Control.* Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2021. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2021-2019-data
5. *European Centre for Disease Prevention and Control.* Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2022. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2022-2020-data
6. *Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske.* Programske smjernice za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. 2020. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/pristup-informacijama/savjetovanje-s-javnoscu/okoncana-savjetovanja/savjetovanje-u-2020-godini/programske-smjernice-za-suzbijanje-i-sprjecavanje-tuberkuloze-5083/5083
7. *Departament of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention.* Guideline for the Investigation of Contacts of persons witj Infectious Tuberculosis, Recommendations form the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2005;54:1–47.
8. *Hull J, Forton J, Thomson A, ur.* Paediatric respiratory medicine, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2015, str. 268.
9. *Zrinski Topić R, Zoričić-Letoja I, Pavić I, Dodig S.* Indeterminate Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Nonimmunosuppressed Children. Archives of Medical Research. 2011;42:138–43.
10. *Pavić I.* Latentna tuberkulozna infekcija. Paediatr Croat. 2014;58:47–53.
11. *Nolt D, Starke JR.* American Academy of Pediatrics. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. Pediatrics. 2021;148:6,e2021054663.
12. *Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O i sur.* Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. Clinical Microbiology Reviews. 2014;27:3–20.
13. *Hull J, Forton J, Thomson A, ur.* Paediatric respiratory medicine, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2015, str. 263.
14. *Gie R.* Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
15. *Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A i sur.* Guidelines for the tretment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC 2020. Am J Transplant. 2020;20:1196–206.
16. *WHO.* Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. 2014. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789241548748
17. *North West Teritories Health and Social Services, Canada.* North West Teritories Tuberculosis Manual; 2014, str. 8–12. Dostupno na: https://www.hss.gov.nt.ca/professionals/en/services/nwt-tuberculosis-manual
18. *Davis PDO, Gordon SP, Davis D, ur.* Clinical Tuberculosis, 5th ed. CRC Press; 2014, str. 7.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:115–122
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-17

Pregled | Review

Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda (EVALI)

E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI)

Renata Vrsalović[1]✉, Iva Mihatov Štefanović[1,2]

[1] Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
AKUTNA OZLJEDA PLUĆA; E-CIGARETE; *VAPING;* EVALI; UPALA PLUĆA

SAŽETAK. Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda (EVALI, od engl. *e-cigarette or vaping product use-associated lung injury*) akutna je ili subakutna respiratorna bolest koju karakterizira niz kliničko-patoloških nalaza koji oponašaju različite plućne bolesti. Prema kriterijima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, od engl. *Centers for Disease Control and Prevention*), EVALI je klinička dijagnoza koja zahtijeva korištenje e-cigarete tijekom 90 dana prije pojave početnih simptoma, plućne infiltrate na rendgenskoj snimci ili CT-u prsnog koša i odsutnost bilo koje druge moguće etiologije, poput infekcije. U ovom članku raspravljamo o elektroničkim sustavima za dostavu nikotina, kao i o etiologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, liječenju i komplikacijama EVALI-ja.

Key words
ACUTE LUNG INJURY; E-CIGARETTES; VAPING; EVALI; PNEUMONIA

SUMMARY. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI), is an acute or subacute respiratory illness characterized by a spectrum of clinicopathologic findings mimicking various pulmonary diseases. According to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) criteria, EVALI is a clinical diagnosis that requires the use of an e-cigarette in the 90 days preceding the appearance of initial symptoms; pulmonary infiltrates on a plain chest radiograph or chest CT, and the absence of any other possible etiology, such as infection. In this article, we discuss electronic nicotine delivery systems as well as the etiology, clinical presentation, evaluation, treatment, and complications of EVALI.

„*Vaping*" je proces udisanja aerosola koji nastaje zagrijavanjem tekućine ili voska koji sadrži različite tvari, kao što su nikotin, kanabinoidi (npr. tetrahidrokanabinol, kanabidiol), arome i aditivi (npr. glicerol, propilen glikol).[1] Dostupno je nekoliko uređaja za stvaranje ovakvog aerosola, uključujući elektroničke cigarete na baterije (koje se nazivaju i e-cigarete), *vape* olovke ili *vape* modove.[2] Ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda (EVALI, od engl. *e-cigarette or vaping product use-associated lung injury*), prvi put opisana 2019. godine, akutna je ili subakutna respiratorna bolest koja može biti teška i po život opasna.[3,4,5]

Elektroničke cigarete (e-cigarete)

Elektroničke ili e-cigarete najčešći su proizvod iz grupe sustava elektroničke dostave nikotina (engl. *electronic nicotine delivery systems*, ENDS). Inicijalno su dizajnirane kao sredstvo za odvikavanje od pušenja. One omogućuju udisanje nikotina u pari umjesto u dimu, uz znatno manje štetnih tvari koje su posljedica izgaranja duhana, papira, ljepila i ostalih dodataka koji se nalaze u klasičnim cigaretama. Dok ih jedni smatraju pomagalom u odvikavanju od pušenja, drugi ih vide kao proizvode koji bi mogli predstavljati prijetnju i potkopati napore u borbi protiv pušenja.

Moderne e-cigarete izumljene su 2003. godine, a na međunarodno tržište ušle su 2007.; različitog su oblika i dizajna, a do sada postoje četiri generacije e-cigareta.[6] Dok neke podsjećaju na konvencionalne cigarete, cigare ili lule, druge su u obliku kemijske olovke, USB *stickova* i slično. ENDS se sastoji od četiri osnovne komponente: spremnika (uložak ili kapsula) za držanje e-tekućine, izvora energije (najčešće litijska punjiva baterija), grijaćeg elementa (raspršivača) i nastavka za usta. Glavni sastojci otopine e-cigareta jesu: nikotin, propilen glikol s glicerolom ili bez glicerola te različita sredstva za poboljšanje okusa. Ugrađena baterija omogućuje zagrijavanje e-tekućine, pri čemu nastaje aerosol nalik dimu, koji se udiše. Razlike u naponu baterije i elektroničkim sklopovima rezultiraju i bitno različitim mogućnostima ovih proizvoda da zagriju otopinu u aerosol, a time i različitim količinama isporučenog nikotina i drugih sastojaka, odnosno stvaranja toksičnih tvari u emisijama.

Kao i kod konvencionalnih cigareta, na količine isporučenog nikotina i drugih sastojaka u aerosolu utje-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Renata Vrsalović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6700-8061, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: renata.vrsalovic@kbcsm.hr; rvrsalovic@gmail.com

če i ponašanje samih korisnika – dužina i dubina inhalacije te učestalost njenog ponavljanja. Uz razlike u mogućnostima različitih proizvoda, korisnici mogu i sami jednostavno mijenjati pojedine karakteristike elektroničkih cigareta, poglavito količinu isporučenog nikotina i drugih sastojaka odnosno sadržaja otopine.

Procjenjuje se da je danas na tržištu prisutno više od 500 različitih proizvoda i oko 8.000 različitih aroma, a globalna vrijednost tržišta ovih proizvoda je gotovo 10 milijardi dolara.[7] Beskonačna je kombinacija kemikalija koje se koriste za stvaranje e-tekućina dostupnih na tržištu. Velik dio aroma koje se upotrebljavaju u tim proizvodima Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) deklarirala je kao sigurne za ingestiju, odnosno probavni sustav, te su svrstani u skupinu GRAS (engl. *generally recognized as safe*) spojeva.[8] Unatoč tomu što se ova deklaracija ne odnosi na konzumaciju inhalacijom, brojni proizvođači jamče bezopasnost tih proizvoda pozivajući se na oznaku GRAS. O inhalacijskoj toksičnosti e-tekućina i aerosola malo se zna. Sve je više dokaza da konzumacija e-cigareta znatno šteti plućima i dišnome sustavu.[9]

ENDS se smatraju sigurnijom alternativom klasičnom pušenju zbog jednostavnog sastava i nesagorijevanja, no e-tekućine su podvrgnute temperaturama do 350°C, što je dovoljno visoko da izazove kemijske reakcije između različitih sastojaka te rezultira stvaranjem produkata razgradnje. Osim nikotina, udisanjem para ENDS-a udišu se i produkti zagrijavanja propilen glikola i glicerina odnosno aldehidi poput formaldehida, acetaldehida, propanala i akroleina. Formaldehid je klasificiran kao karcinogen, a akrolein može pridonijeti razvoju kardiovaskularnih bolesti.[10]

Uređaji za zagrijavanje duhana (HNBT, od engl. *heat-not-burn tobacco*) drugačija su vrsta uređaja za zagrijavanje duhana bez sagorijevanja u svrhu stvaranja pare infuzirane nikotinom. Uređaj zagrijava duhan na znatno nižoj temperaturi nego kod konvencionalne duhanske cigarete.[11]

Epidemiologija

Epidemija ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda započela je u ožujku 2019. godine kada se u SAD-u pojavila skupina oboljelih koji su imali ozljede pluća povezane s korištenjem e-cigareta.[3,12,13,14,15] Do veljače 2020. godine više od 2.800 bolesnika primljeno je u bolnice diljem SAD-a zbog ozljede pluća povezane s korištenjem e-cigareta ili proizvoda za *vaping* (EVALI), s ukupno 68 prijavljenih smrtnih slučajeva. Otprilike 66% oboljelih bili su muškarci, a gotovo 80% bili su mlađi od 35 godina (raspon od 13 do 85 godina).[5] Oko 22% oboljelih imalo je astmu.[3] Između lipnja i rujna 2019. godine zabilježeno je najviše oboljelih. U Europi su prijavljeni sporadični slučajevi EVALI-ja kod pojedinaca koji su putovali iz Sjedinjenih Američkih Država u Europu.[16,17,18] Zbog zabrane raznih proizvoda za *vaping*, broj novih slučajeva u SAD-u značajno je smanjen.

U pedijatrijskoj populaciji najmlađi prijavljeni bolesnik s EVALI-jem bio je u dobi od samo 13 godina.[19]

Patogeneza i čimbenici rizika

Patogeneza bolesti još uvijek je slabo shvaćena. Čini se da je EVALI oblik akutne ozljede pluća. Butt i suradnici opisali su široki spektar histopatoloških nalaza nađenih u EVALI-ju, uključujući akutni fibrinozni pneumonitis, difuzno oštećenje alveola ili organiziranu pneumoniju, obično bronhiolocentričnu i praćenu bronhiolitisom.[20] EVALI može odražavati spektar bolesti, a ne jedan proces. Pojedinačna izvješća o plućnim bolestima povezanim s e-cigaretama opisala su akutnu eozinofilnu upalu pluća,[21] difuznu alveolarnu hemoragiju,[22] lipoidnu upalu pluća[23,24,25] i respiratorni bronhiolitis u sklopu intersticijske bolesti pluća, što sugerira da može biti uključeno više mehanizama ozljede. Nisu nađeni dokazi o infektivnoj etiologiji, a istraživanja tekućina za e-cigarete koje su koristili bolesnici s EVALI-jem nisu otkrila bakterijsku kontaminaciju.[26]

Histološki nalazi vjerojatnije upućuju na kemijski pneumonitis usmjeren na dišne putove zbog jedne ili više udahnutih toksičnih tvari pronađenih u parama.

Ključni čimbenik rizika za EVALI jest uporaba e-cigarete ili sličnih proizvoda.[27] Ispitivanjem proizvoda koje su koristili oboljeli bolesnici i uzoraka bronhoalveolarnog lavata (BAL) u većine oboljelih pronađen je tetrahidrokanabinol (THC) i/ili acetat vitamina E.[3,8,20,26,28,29] Međutim, mogu biti uključeni i drugi aditivi, uključujući nikotin, kanabinoidna (CBD) ulja i druge tvari kao što su kokosovo ulje i limonen.[26,28] Također je moguće da su odgovorni i drugi nepoznati aditivi te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila eventualna povezanost i mehanizam nastanka ozljede pluća.

- **Tetrahidrokanabinol** – Većina bolesnika s EVALI-jem navodi korištenje proizvoda koji sadrže THC (75 – 80%).[3,12,29] Jedno istraživanje usporedilo je uzorke BAL-a 51 bolesnika s potvrđenim ili vjerojatnim EVALI-jem s uzorkom BAL-a 99 zdravih osoba; zdravu kontrolnu skupinu činili su asimptomatski bolesnici koji nisu imali EVALI, od kojih 52 nisu pušila niti koristila proizvode za *vaping*, a 47 ih je pušilo cigarete ili e-cigarete. THC (ili njegovi metaboliti) identificirani su u 94% bolesnika s EVALI-jem, a u BAL-u zdravih kontrola THC nije nađen.[30]
- **Acetat vitamina E** – Acetat vitamina E, sintetski oblik vitamina E, prvobitno je identificiran u uzorcima BAL-a 29 bolesnika s EVALI-jem.[31] U većem istraživanju 51 bolesnika s EVALI-jem, acetat vitamina E iden-

tificiran je u 48 (94%) bolesnika, dok nije pronađen u BAL-u nijedne zdrave kontrole, od kojih je polovica bila pušača duhana ili korisnika e-cigareta, a polovica nepušača.[30] Mehanizam toksičnosti acetata vitamina E nije poznat, ali može biti povezan s nusproduktima pirolize.[32] Acetat vitamina E korišten je kao razrjeđivač u više ilegalnih, jeftinih uložaka s THC-om. Njegova uporaba kao razrjeđivača u ulošcima na bazi THC-a postala je uobičajena 2019., što se poklopilo s izbijanjem EVALI-ja.[33]

- **Nikotin** – Otprilike 13 – 58% bolesnika s EVALI-jem navodi da su koristili proizvode koji sadrže nikotin s THC-om ili bez THC-a unutar 90 dana prije pojave simptoma.[3,12] U istraživanju u kojem je uspoređivan BAL bolesnika s EVALI-jem, nikotin ili njegovi metaboliti otkriveni su u 64% bolesnika u usporedbi s nijednim uzorkom kod zdravih nepušača. Međutim, nikotin je također identificiran u uzorcima BAL-a asimptomatskih osoba koje su pušile duhan ili koristile e-cigarete.
- **Ostalo** – Ostala ulja za koja se smatra da su potencijalno štetni faktori u nastanku EVALI-ja (npr. CBD ili druga biljna ulja, trigliceridi srednjeg lanca, naftni destilati, terpeni) nisu dosljedno pronađena u proizvodima koje bolesnici puše niti u BAL-u bolesnika s EVALI-jem.[30]

Većina oboljelih je koristila proizvode dobivene iz nelegalnih (s ulice) ili neformalnih (npr. prijatelji i članovi obitelji) izvora.[6,28] Drugi su bolesnici izvijestili o korištenju komercijalno dostupnih proizvoda e-cigareta (tj. boca, uložaka ili kapsula) uz dodavanje tekućine pripremljene u kućnoj radinosti u prethodno korištene uloške ili kapsule. Dok je većina koristila proizvode u obliku aerosola, neki su kapali tvar na grijaći element (zvano „kapanje", engl. „*dripping*"), a drugi su koristili visoko koncentrirani nikotin ili THC pripremljen u tvari sličnoj vosku i pušili u luli (zvano „tapkanje", engl. „*dabbing*"). Moguće je da proces miješanja i zagrijavanja aktivnih i neaktivnih komponenti može dovesti do stvaranja novih toksičnih supstanci.[26]

Klinička slika

Bolesnici s ozljedom pluća povezanom s korištenjem e-cigareta ili proizvoda za *vaping* (EVALI) mogu imati širok raspon simptoma, od respiratornih poput kašlja, bolova u prsima, otežanog disanja (kratkoća daha), gastrointestinalnih poput bolova u trbuhu, mučnine, povraćanja, proljeva do općih simptoma kao što su vrućica, zimica ili gubitak težine. Detaljna anamneza ključna je za postavljanje dijagnoze s fokusom na težinu simptoma.[2,3,15,27,29,34–38] Preporučuje se uzimanje detaljne anamneze koja uključuje i detaljne informacije o vrsti korištenog uređaja za *vaping*, vrsti korištene tvari, učestalosti *vapinga* i gdje su e-cigareta ili proizvodi za vaping nabavljeni. Većina bolesnika navodi korištenje proizvoda iz neformalnih izvora, uključujući prijatelje, obitelj, *online* ili osobne trgovce. Poznavanje korištene tvari je važno jer većina EVALI bolesnika navodi da su koristili proizvode koji sadrže THC.

Prosječna dob bolesnika bila je 21 godina; 78% bili su muškarci, a 68% imalo je barem jedan komorbiditet.

Fizikalni pregled treba se usredotočiti na vitalne znakove, pulsnu oksimetriju i detaljan pregled prsnog koša, uključujući auskultaciju. Fizikalnim pregledom vrućica je bila prisutna u 33%, tahikardija u 63%, a tahipneja u 43% oboljelih.[3] Približno 58% bilo je hipoksemično, a u 25% oboljelih saturacija kisikom je bila ≤ 88%.

Česta je progresija do respiratornog zatajenja.

Procijena (evaluacija)

Procjena bolesnika vođena je kliničkom slikom i težinom simptoma. Svi bolesnici s poviješću korištenja proizvoda za *vaping* u zadnjih 90 dana trebali bi napraviti barem rendgensku snimku prsnog koša, čak i ako su simptomi blagi. Osobe koje imaju značajan respiratorni distres i nisku zasićenost kisikom (< 95%) trebaju učiniti kompjutoriziranu tomografiju prsnog koša (CT) ako postoji sumnja na EVALI. Važno je naglasiti da je EVALI dijagnoza isključenja. Stoga je potrebno isključiti druge moguće uzroke oštećenja pluća kao što su virusna upala pluća, izvanbolnička upala pluća i bilo koji kronični upalni proces koji je u tijeku, a koji bi mogao zahvatiti pluća.

Na EVALI treba posumnjati kod bolesnika koji su koristili *vaping* uređaje ili druge proizvode povezane s e-cigaretama i imaju sindrom nalik upali pluća, progresivnu dispneju i/ili pogoršanje hipoksemije.

Specifični koraci u procjeni ovise o težini bolesti, drugim izloženostima (npr. gripa, koronavirusna bolest 2019 [COVID-19], kokcidioidomikoza, putovanja, lijekovi za koje se zna da uzrokuju toksičnost pluća, zanimanja ili druge aktivnosti povezane s hipersenzitivnim pneumonitisom), postojanju osnovne bolesti (npr. zatajenje srca, reumatske bolesti, imunodeficijencije) i prisutnosti zamućenja na radiografskim snimkama.

Laboratorij – laboratorijska obrada treba uključiti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom, ureu i kreatinin, jetrene transaminaze i upalne parametre (npr. brzina sedimentacije eritrocita i C-reaktivni protein). Kod svih oboljelih treba provesti toksikološko testiranje urina, uključujući testiranje na THC. Mikrobiološka analiza uzoraka dišnog sustava temelji se na težini respiratornog oštećenja i mjestu liječenja.

Slikovne pretrage – većina bolesnika (83%) sa sumnjom na EVALI na radiografskim snimkama prsnog koša ima difuzna maglovita zamućenja ili konsolidaciju parenhima.[3,37,39]

Ako je prisutna progresivna dispneja ili hipoksemija, sljedeći korak često je kompjuterizirana tomografija plućnih arterija (CTPA) kako bi se isključila plućna embolija ili CT visoke rezolucije (HRCT) ako ne postoje čimbenici rizika za plućnu emboliju.

Bilateralna zamućenja tipična su za EVALI.[37,40–44] U seriji od 98 bolesnika bilateralna zamućenja zabilježena su u 100% oboljelih, bilo na radiografiji prsnog koša ili na CT-u.[3] CT zamućenja su tipično tipa zrnatog stakla (engl. *ground glass opacities*), ponekad uz poštedu subpleuralnog prostora. Pleuralni izljevi rijetko su prisutni. Ova su radiološka obilježja u skladu s difuznim alveolarnim oštećenjem, kao što se vidi u akutnom respiratornom distres sindromu.

Sporadično su opisani spontani pneumotoraks i pneumomedijastinum.[45,46]

Opisani su i različiti radiografski nalazi koji upućuju na jedan od sljedećih procesa:[40,41,47] difuzno alveolarno oštećenje, akutna eozinofilna pneumonija, hipersenzitivni pneumonitis, organizirajuća pneumonija i lipoidna pneumonija.[34]

Fleksibilna bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža – Fleksibilna bronhoskopija s BAL-om može biti korisna u isključivanju drugih uzroka perzistentnog ili progresivnog pneumonitisa (npr. infekcije i akutne eozinofilne pneumonije) i obično se izvodi u bolesnika s progresivnim ili teškim simptomima. Uzorke BAL tekućine treba poslati na citološku, patološki i mikrobiološku analizu.

Broj stanica u BAL-u kod EVALI-ja je varijabilan, najčešće je nađen povećan broja neutrofila, i u izoliranim slučajevima nađeni su eozinofili. Nalaz lipidima opterećenih alveolarih makrofaga (npr. pozitivno *Oil-red-O* bojenje) čest je, ali nespecifičan nalaz.[3]

Patologija – Svega je nekoliko bolesnika s EVALI-jem podvrgnuto biopsiji pluća ili autopsiji, tako da potpuni opis histopatoloških značajki zahtijeva dalje istraživanje. Opisani nalazi su u skladu s akutnom ozljedom pluća i uključuju akutni fibrinozni pneumonitis, difuzno oštećenje alveola, pjenaste (lipidima opterećene) makrofage i organiziranu upalu pluća.[3,4,20,48]

Dijagnoza

Dijagnostički kriteriji za EVALI za sada nisu opće prihvaćeni, a različiti prikazi bolesnika sugeriraju da EVALI obuhvaća nekoliko različitih oblika ozljede pluća. EVALI je dijagnoza isključenja. Kriteriji koji se koriste u definiranju EVALI-ja razlikuju „vjerojatan slučaj“ ili „potvrđeni slučaj“, a prikazani su u tablici 1.[3,5]

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnu dijagnozu EVALI-ja čine različite bolesti dišnog sustava. U svih bolesnika sa sumnjom na EVALI treba isključiti izvanbolničku upalu pluća (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) i COVID-19, koji su mnogo češći.

- Izvanbolnička upala pluća – važno je isključiti CAP kod sumnje na EVALI jer je brzo i usmjereno antimikrobno liječenje ključno za uspješno liječenje. Klinička slika CAP-a preklapa se s EVALI-jem i kreće se od blage upale pluća s vrućicom i produktivnim kašljem do teške upale pluća s akutnim respiratornim distres sindromom i sepsom. Kao i kod EVALI-ja, gastrointestinalni simptomi česti su kod bolesnika s CAP-om.

Odabir mikrobioloških testova i početak empirijske antibiotske terapije za CAP ovisi o težini bolesti, čimbenicima rizika za rezistentne ili atipične patogene, komorbiditetima i lokalnim obrascima rezistencije na antibiotike.

- COVID-19 – COVID-19, uzročnik CAP-a, ima kliničke značajke slične EVALI-ju, poput kašlja, dispneje, vrućice i proljeva.[49]
- Akutna eozinofilna pneumonija (AEP) – AEP ima sličan vremenski tijek pojave simptoma i obično je povezan s eozinofilijom BAL-a (>25 % eozinofila), pušenjem cigareta i upotrebom duhanskih proizvoda koji se zagrijavaju, ali ne gore (engl. *heat-not-burn*), kao i niza drugih potencijalnih iritansa i toksina.
- Organizirajuća pneumonija – difuzna intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD) koja zahvaća distalne bronhiole, respiratorne bronhiole, alveolarne kanale i alveolarne stijenke, opisana je kod nekoliko bolesnika nakon uporabe e-cigareta. Organizirajuća upala pluća dijagnosticirana je kirurškom biopsijom pluća nakon što su manje invazivne pretrage bile negativne. Poboljšanje je uslijedilo nakon primjene sistemskih glukokortikoida i apstinencije od e-cigareta.
- Lipoidna pneumonija – Lipoidna pneumonija najčešće se javlja nakon aspiracije progutanog mineralnog ulja,[50] ali je prijavljena i nakon *vapinga* proizvoda koja sadrže biljna ulja.[23,24,25,51] Nalazi lipoidne pneumonije na CT-u visoke rezolucije obično uključuju konsolidaciju parenhima, zamućenja tipa zrnatog stakla i ludog popločenja („*crazy paving*“), interlobularno zadebljanje septuma i nodularnu konsolidaciju.[52]
- Difuzna alveolarna hemoragija (DAH) – DAH je diferencijalna dijagnoza EVALI-ja, ali se može javiti i kao posljedica EVALI-ja.
- Hipersenzitivni pneumonitis (HP) – HP može se javiti kao posljedica *vapinga* iako je u literaturi rijetko opisan.[40,53]
- Respiratorni bronhiolitis ILD (RBILD) – RBILD je općenito povezan s kroničnim udisanjem duhanskog dima.[54]
- Pneumonitis divovskih stanica – pneumonitis divovskih stanica, obično povezan s izloženošću teškim metalima, opisan je kod bolesnika s progresivnom ILD-om tijekom šestomjesečnog razdoblja pušenja.

Tablica 1. Predloženi kriteriji za EVALI (Prilagođeno i modificirano prema [3, 10])
Table 1. Proposed criteria for EVALI (based on [3, 10])

Potvrđen slučaj / Confirmed case
Korištenje e-cigareta („*vaping*“) ili „tapkanje“ (engl. „*dabbing*“) u prethodnih 90 dana / Use of an e-cigarette (“vaping”) or “dabbing” in the previous 90 days
Zamućenja pluća na radiografiji ili kompjutoriziranoj tomografiji prsnog koša / Lung opacities on chest radiograph or computed tomography
Isključivanje infekcije pluća na temelju: / Absence of pulmonary infection on initial workup: Negativan PCR ili brzi test na SARS-CoV-2 i influencu (osim ako nije izvan sezone) / Negative SARS-CoV-2 and influenza PCR or rapid test (unless out of season) Negativan respiratorni virusni panel / negative respiratory viral panel Negativno testiranje na klinički indicirane respiratorne infekcije (npr. test antigena u urinu na *Legionellu* i *Streptococcus pneumoniae*, hemokulture, kulture sputuma i bronhoalveolarnog lavata ako su uzete) / Negative testing for clinically-indicated respiratory infections (eg. urine antigen test for *Legionella* and *Streptococcus pneumoniae*, blood cultures, sputum cultures if producing sputum, and bronchoalveolar lavage if performed) Negativno testiranje na oportunističke respiratorne infekcije povezane s HIV-om (ako je prikladno) / Negative testing for HIV-related opportunistic respiratory infections (if appropriate)
Nedostatak prihvatljive alternativne dijagnoze (npr. kardiološke, onkološke, reumatološke) / Absence of a plausible alternative diagnosis (eg, cardiac, neoplastic, rheumatologic)
Vjerojatan slučaj / Probable case
Korištenje e-cigarete („*vaping*“) ili „*tapkanje*“ (engl. „*dabbing*“) u prethodnih 90 dana / Use of an e-cigarette (“vaping”) or “dabbing” in the previous 90 days
Zamućenja pluća na radiografiji prsnog koša (difuzna maglovita zasjenjenja ili konsolidacija) ili kompjutoriziranoj tomografiji (uzorak zrnatog stakla ili konsolidacija parenhima) / Lung opacities on chest radiograph (diffuse hazy or consolidative opacities) or computed tomography (ground glass or consolidative opacities)
Infekcija utvrđena kulturom ili PCR-om, ali klinički tim vjeruje da ova infekcija nije jedini uzrok podležeće ozljede pluća / Infection identified via culture or PCR, but clinical team believes this infection is not the sole cause of the underlying lung injury ILI / OR Minimalni kriteriji za isključivanje plućne infekcije nisu ispunjeni (testiranje nije provedeno) i klinički tim vjeruje da infekcija nije jedini uzrok podležeće ozljede pluća / Minimum criteria to rule out pulmonary infection not met (testing not performed) and clinical team believes infection is not the sole cause of the underlying lung injury
Nedostatak prihvatljive alternativne dijagnoze (npr. kardiološka, onkološka, reumatološka) / Absence of a plausible alternative diagnosis (eg, cardiac, neoplastic, rheumatologic)

EVALI – ozljeda pluća povezana s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda / e-cigarette or vaping product use-associated lung injury; PCR – lančana reakcija polimerazom / polymerase chain reaction; SARS-CoV-2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 / severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; HIV – virus humane imunodeficijencije / human immunodeficency virus

Biopsija pluća otkrila je pneumonitis divovskih stanica za koji se smatra da je posljedica izloženosti kobaltu iz *vape* olovke koju je oboljeli koristio. [40]

Liječenje

Optimalno liječenje EVALI-ja nije poznato. Najvažniji korak u pristupu liječenju jest isključiti CAP i COVID-19, budući da su infektivne upale pluća mnogo češće od EVALI-ja. Preporučuje se hospitalizacija svakog bolesnika sa sumnjom na EVALI koji ima respiratorni distres, smanjenu zasićenost kisikom (<95% na sobnom zraku), značajan komorbiditet koji ugrožava rezervu pluća i/ili suboptimalan pristup praćenju unutar 24 do 48 sati.[55] Bolesnike koji nisu hospitalizirani treba upozoriti na rizik od brzog pogoršanja i uputiti ih na prekid korištenja cigareta i javljanje liječniku u slučaju pogoršanja simptoma. Osnova liječenja ozljede pluća povezane s korištenjem e-cigareta ili *vaping* proizvoda (EVALI) je suportivna njega.

Empirijski antibiotici – za većinu bolesnika s EVALI-jem antibiotici se uvode empirijski te su usmjereni na vjerojatne uzročnike CAP-a, do prispijeća rezultata laboratorijskih i mikrobioloških pretraga i odgovora na terapiju. U nekim slučajevima prikladna je antivirusna terapija (npr. COVID-19, gripa).

Sistemski glukokortikoidi – sistemski glukokortikoidi korišteni su kod većine bolesnika s EVALI-jem,[3,25,34,55] iako njihova učinkovitost nije dokazana. Čini se da EVALI odražava spektar odgovora na ozljedu pluća, te je moguće da različiti oblici EVALI-ja različito reagiraju na terapiju glukokortikoidima.

Odluka o započinjanju terapije glukokortikoidima jest izazovna i zahtijeva individualizirani pristup.[2,3,20] Ne savjetuje se rutinska primjena glukokortikoida. Međutim, s obzirom na potencijalno životno ugrožavajuću prirodu EVALI-ja, predlaže se početak primjene sistemskih glukokortikoida za bolesnike koji ispunjavaju kriterije za EVALI i imaju progresivno po-

goršanje simptoma i/ili hipoksemije. Kod bolesnika s blažim simptomima ne preporučuje se uvoditi glukokortikoide zbog veće vjerojatnosti infektivnog uzroka bolesti.

Iznimke su bolesnici s dokazanom akutnom eozinofilnom pneumonijom ili kriptogenom organiziranom pneumonijom čija je dijagnoza postavljena slikovnim pretragama, BAL-om ili biopsijom, a koje treba liječiti sistemskim glukokortikoidima prema smjernicama za liječenje tih dijagnoza.

Ako se donese odluka o primjeni glukokortikoida, daje se prednost kratkotrajnoj primjeni, počevši s dozom ekvivalentnom 0,5 do 1 mg/kg metilprednizolona dnevno; postupno smanjujući dozu tijekom 5 do 10 dana, ovisno o kliničkom tijeku.[2,3,25] Uobičajena je primjena 40 do 60 mg prednizona u periodu od tri dana do dva tjedna.[37]

Potporna njega – Oko 95% bolesnika s EVALI-jem zahtijeva hospitalizaciju.[14] Potporna njega u početku se sastoji od suplementacije kisika s ciljnom saturacijom O_2 od 88 do 92%. Ako nosna kanila nije dovoljna za postizanje ciljne saturacije, visoki protok kisika može se osigurati preko maske za lice ili nosne kanile visokog protoka (HFNC, od engl. *high-flow nasal cannula*). Ako se hipoksemija pogorša pristupa se liječenju akutnoga respiratornog distres sindroma. U najvećoj seriji bolesnika s EVALI-jem mehanička ventilacija je bila potrebna u otprilike 26% bolesnika; rijetko je bila potrebna izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO).[3,34]

Otpust i praćenje – Zbog mogućnosti recidiva bolesti, uz povlačenje simptoma bolesti preporučuje se da su 24 do 48 sati prije otpusta stabilni vitalni znakovi, saturacija kisikom i tolerancija napora.[56] Preporučuje se kontrolni pregled unutar 48 sati od otpusta, a u slučaju pogoršanja i ranije. Ponovnu hospitalizaciju zahtijevalo je 2,7% bolesnika otpuštenih nakon epizode EVALI-ja, a sedam bolesnika je umrlo.[56] Bolesnicima s EVALI-jem savjetuje se izbjegavanje *vapinga* u budućnosti.

Prognoza

EVALI je ozbiljna respiratorna bolest.[3,12,13,14] Do 18. veljače 2020. godine u Sjedinjenim Američkim Državama više od 2.800 bolesnika je hospitalizirano, a 68 od njih je umrlo.[5] Među 1.604 bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja, 36% je zahtijevalo intubaciju i mehaničku ventilaciju, a 7% ECMO; većina bolesnika (93%) preživjela je do otpusta.[55]

Udio smrtnih slučajeva bio je veći među bolesnicima starijim od 35 godina i među onima s komorbiditetima (astma, kardiološke bolesti, poremećaji mentalnog zdravlja).[57] Među umrlima 52% je bilo pretilo.

Prevencija

Dok se ne sazna više o specifičnom uzroku EVALI-ja, CDC savjetuje potpuno izbjegavanje e-cigareta ili proizvoda za *vaping* koji sadrže tetrahidrokanabinol (THC).[12] Savjetuju mladima, mladim odraslim osobama, trudnicama i odraslim osobama koje ne koriste duhanske proizvode izbjegavanje svih e-cigareta ili proizvoda za *vaping*.

Za one koji žele nastaviti s korištenjem e-cigareta koji sadrže duhan kao pomoć u procesu prestanka pušenja, smatra se sigurnijim korištenje komercijalno pripremljenih proizvoda nego kupnja neautoriziranih proizvoda, iako i legalno kupljeni proizvodi mogu sadržavati potencijalno štetne tvari.

Zaključno, aerosoli iz e-cigareta nisu samo „vodena para“, kako se često tvrdi u promidžbenim materijalima, već predstavljaju i ozbiljnu opasnost za zdravlje, posebno djece, adolescenata i trudnica. S druge strane, kao zamjena za konvencionalne cigarete i druge duhanske proizvode, za pušače e-cigarete ipak predstavljaju manje toksičnu varijantu, premda razina smanjenog rizika za sada još uvijek nije poznata.

LITERATURA

1. *Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R.* What are the respiratory effects of e-cigarettes? BMJ. 2019;366:l5275.
2. *Triantafyllou GA, Tiberio PJ, Zou RH, Lamberty PE, Lynch MJ, Kreit JW i sur.* Vaping-associated Acute Lung Injury: A Case Series. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(11):1430–1.
3. *Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW i sur.* Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. N Engl J Med. 2020;382(10): 903–16.
4. *Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H i sur.* Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. Radiology. 2020;294(3):491–505.
5. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. [pristupljeno 2022 Dec 06]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information
6. *Sood AK, Kesic MJ, Hernandez ML.* Electronic cigarettes: One size does not fit all. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(6): 1973–82.
7. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Elektroničke cigarete.* 2017 Jul [pristupljeno 2022 Dec 28]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/elektronicke-cigarete/
8. *Kaur G, Muthumalage T, Rahman I.* Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. Toxicol Lett. 2018;288:143–55.
9. *Vreeke S, Peyton DH, Strongin RM.* Triacetin Enhances Levels of Acrolein, Formaldehyde Hemiacetals, and Acetaldehyde in Electronic Cigarette Aerosols. ACS Omega. 2018;3(7): 7165–70.

10. *Bansal M, Sharma M, Bullen C, Svirskis D.* A Stability Indicating HPLC Method to Determine Actual Content and Stability of Nicotine within Electronic Cigarette Liquids. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):1737.
11. *Kučić GD, Bićanić I, Čavarović N, Pohanić P, Ocelić Bulatović V.* Konvencionalne cigarete vs. alternativni uređaji – štetnost po zdravlje čovjeka i ekosustav. Kem. Ind. 2019;68(11–12): 591–8.
12. *Schier JG, Meiman JG, Layden J, Mikosz CA, VanFrank B, King BA i sur.* Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use – Interim Guidance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(36):787–90.
13. *Hswen Y, Brownstein JS.* Real-Time Digital Surveillance of Vaping-Induced Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2019;381 (18):1778–80.
14. *Chatham-Stephens K, Roguski K, Jang Y, Cho P, Jatlaoui TC, Kabbani S i sur.* Characteristics of Hospitalized and Nonhospitalized Patients in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States, November 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68 (46):1076–80.
15. *Jonas AM, Raj R.* Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. Chest. 2020;158(4):1555–65.
16. *Casanova GS, Amaro R, Soler N, Sánchez M, Badía JR, Barberà JA i sur.* An imported case of e-cigarette or vaping associated lung injury in Barcelona. Eur Respir J. 2020;55(2):1902076.
17. *Villeneuve T, Prevot G, Le Borgne A, Colombat M, Collot S, Ruiz S i sur.* Diffuse alveolar haemorrhage secondary to e-cigarette "vaping" associated lung injury (EVALI) in a young European consumer. Eur Respir J. 2020;56(1):2000143.
18. *Marlière C, De Greef J, Gohy S, Hoton D, Wallemacq P, Jacquet LM i sur.* Fatal e-cigarette or vaping associated lung injury (EVALI): a first case report in Europe. Eur Respir J. 2020;56 (1):2000077.
19. *Gonsalves CL, Zhu JW, Kam AJ.* Diagnosis and Acute Management of E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury in the Pediatric Population: A Systematic Review. J Pediatr. 2021;228:260–70.
20. *Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ i sur.* Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. N Engl J Med. 2019;381(18):1780–1.
21. *Thota D, Latham E.* Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. J Emerg Med. 2014;47(1):15–7.
22. *Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R.* Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. Case Rep Pulmonol. 2018;2018:9724530.
23. *Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI.* Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018224350.
24. *McCauley L, Markin C, Hosmer D.* An unexpected consequence of electronic cigarette use. Chest. 2012;141(4):1110–13.
25. *Davidson K, Brancato A, Heetderks P, Mansour W, Matheis E, Nario M i sur.* Outbreak of Electronic-Cigarette-Associated Acute Lipoid Pneumonia – North Carolina, July–August 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68(36):784–6.
26. *Christiani DC.* Vaping-Induced Acute Lung Injury. N Engl J Med. 2020;382(10):960–2.
27. *Perrine CG, Pickens CM, Boehmer TK, King BA, Jones CM, DeSisto CL i sur.* Characteristics of a Multistate Outbreak of Lung Injury Associated with E-cigarette Use, or Vaping – United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019; 68(39):860–4.
28. *Ghinai I, Pray IW, Navon L, O'Laughlin K, Saathoff-Huber L, Hoots B i sur.* E-cigarette Product Use, or Vaping, Among Persons with Associated Lung Injury – Illinois and Wisconsin, April-September 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(39):865–9.
29. *Heinzerling A, Armatas C, Karmarkar E, Attfield K, Guo W, Wang Y i sur.* Severe Lung Injury Associated With Use of e-Cigarette, or Vaping, Products-California, 2019. JAMA Intern Med. 2020;180(6):861–9.
30. *Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M i sur.* Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. N Engl J Med. 2020;382(8):697–705.
31. *Blount BC, Karwowski MP, Morel-Espinosa M, Rees J, Sosnoff C, Cowan E i sur.* Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – 10 States, August–October 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(45):1040–1.
32. *Wu D, O'Shea DF.* Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(12):6349–55.
33. *Cherian SV, Kumar A, Estrada-Y-Martin RM.* E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury: A Review. Am J Med. 2020;133(6):657–63.
34. *Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, Keenan LM, Pirozzi CS, Raman SM i sur.* Pulmonary Lipid-Laden Macrophages and Vaping. N Engl J Med. 2019;381(15):1488–9.
35. *Blagev DP, Harris D, Dunn AC, Guidry DW, Grissom CK, Lanspa MJ.* Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. Lancet. 2019; 394(10214):2073–83.
36. *Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA i sur.* E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. Lancet Respir Med. 2019;7(12):1017–26.
37. *Aberegg SK, Cirulis MM, Maddock SD, Freeman A, Keenan LM, Pirozzi CS i sur.* Clinical, Bronchoscopic, and Imaging Findings of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Among Patients Treated at an Academic Medical Center. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2019176.
38. *Reddy A, Jenssen BP, Chidambaram A, Yehya N, Lindell RB.* Characterizing e-cigarette vaping-associated lung injury in the pediatric intensive care unit. Pediatr Pulmonol. 2021;56 (1):162–70.
39. *Kligerman SJ, Kay FU, Raptis CA, Henry TS, Sechrist JW, Walker CM i sur.* CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. Chest. 2021;160(4):1492–511.
40. *Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ.* Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. N Engl J Med. 2019;381(15):1486–7.
41. *Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, Mann H, Sechrist JW, Kanne JP.* Imaging Findings of Vaping-Associated Lung Injury. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(3):498–505.
42. *Conuel EJ, Chieng HC, Fantauzzi J, Pokhrel K, Goldman C, Smith TC i sur.* Cannabinoid Oil Vaping-Associated Lung Injury and its Radiographic Appearance. Am J Med. 2020;133 (7):865–7.
43. *Wang KY, Jadhav SP, Yenduri NJS, Lee SA, Farber HJ, Guillerman RP.* E-cigarette or vaping product use-associated lung

injury in the pediatric population: imaging features at presentation and short-term follow-up. Pediatr Radiol. 2020;50(9): 1231–9.

44. *Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD i sur.* Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(5):1057–64.
45. *Ashraf O, Nasrullah A, Karna R, Alhajhusain A.* Vaping associated spontaneous pneumothorax – A case series of an enigmatic entity! Respir Med Case Rep. 2021;34:101535.
46. *Adhikari R, Manduva D, Malayala SV, Singh R, Jain NK, Deepika K i sur.* A Rare Case of Vaping-Induced Spontaneous Pneumomediastinum. Cureus. 2021;13(8):e17166.
47. *Thakrar PD, Boyd KP, Swanson CP, Wideburg E, Kumbhar SS.* E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury in adolescents: a review of imaging features. Pediatr Radiol. 2020;50(3):338–44.
48. *Reagan-Steiner S, Gary J, Matkovic E, Ritter JM, Shieh WJ, Martines RB i sur.* Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): a case series. Lancet Respir Med. 2020;8(12): 1219–32.
49. *Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, Guidry DW, Dean NC, Lanspa MJ i sur.* Diagnosing EVALI in the Time of COVID-19. Chest. 2020;158(5):2034–7.
50. *Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Irion KL, Daltro PA, Hochhegger B.* Lipoid pneumonia in 53 patients after aspiration of mineral oil: comparison of high-resolution computed tomography findings in adults and children. J Comput Assist Tomogr. 2010;34(1):9–12.
51. *Alzghoul BN, Innabi A, Mukhtar F, Jantz MA.* Rapid Resolution of Severe Vaping-induced Acute Lipoid Pneumonia after Corticosteroid Treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 202(2):e32–e33.
52. *Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ.* Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. AJR Am J Roentgenol. 2010; 194(1):103–9.
53. *Nair N, Hurley M, Gates S, Davies P, Chen IL, Todd I i sur.* Life-threatening hypersensitivity pneumonitis secondary to e-cigarettes. Arch Dis Child. 2020;105(11):1114–6.
54. *Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D.* Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. Respirol Case Rep. 2017;5(3):e00230.
55. *Hayes D Jr, Board A, Calfee CS, Ellington S, Pollack LA, Kathuria H i sur.* Pulmonary and Critical Care Considerations for e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. Chest. 2022;162(1):256–64.
56. *Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, Pollack LA, Currie DW, Njai R i sur.* Characteristics of Patients Experiencing Rehospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;68(5152):1183–8.
57. *Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P i sur.* Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. N Engl J Med. 2020;382(17):1589–98.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:123–127
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-18

Pregled | Review

Inhalacijska terapija u djece

Inhalatory therapy of children

Ivan Bambir[1]✉, Nevenka Cigrovski[1], Drago Ćaleta[1], Dalibor Šarić[1], Andrea Vukić Dugac[2,3]

[1] Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
[2] Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb
[3] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Ključne riječi
INHALACIJSKA TERAPIJA; AEROSOL; INHALATOR; TLAČNI DOZNI INHALER; INHALER SUHOG PRAŠKA

SAŽETAK. Inhalacijska terapija jedan je od stupova liječenja plućnih bolesti. Na dostavu lijeka u pluća utječu anatomija dišnog sustava, fizikalno-kemijska svojstva samog lijeka te čimbenici prijenosa lijeka (sredstva za dostavljanje lijeka, tehnika disanja i njihova interakcija). Tijekom vremena osmišljeni su razni načini provođenja inhalacijske terapije, kao na primjer: inhalatori, tlačno-dozni inhaleri (engl. *pressurised metered-dose inhalers* – pMDI) i inhaleri suhih prašaka (*dry-powder inhalers* – DPI). Svaki od navedenih načina provođenja inhalacijske terapije ima svoje prednosti i mane, koje je potrebno poznavati kako bi se mogle zadovoljiti potrebe pacijenta.

Keywords
INHALATION THERAPY; AEROSOL; INHALER; PRESSURIZED METERED-DOSE INHALERS; DRY POWDER INHALER

SUMMARY. Inhalation therapy is one of pillars of respiratory disease therapy. Main factors that influence drug delivery to lungs are respiratory system anatomy, physical and chemical characteristics of drug and drug transfer factors (inhalation therapy modalities, breathing techniques and its' interactions). Various inhalation therapy modalities were invented: nebulizers, pressurised metered-dose inhalers – pMDI and dry-powder inhalers – DPI. Each one of them has its' advantages and flaws, which one has to be acquinted with in order to be able to choose the optimal modality for patient.

Jedan od glavnih ciljeva bilo kojeg oblika terapije jest da ostvaruje što veći učinak na ciljanom mjestu, a što manje sistemskih nuspojava. Inhalacijska terapija se po tom kriteriju čini idealnim oblikom terapije: djeluje na ciljanom organu, a sistemska apsorpcija lijeka u većini je slučajeva minimalna.

Povijest inhalacijske terapije je impresivna. Prva zabilježena korištenja datiraju prije 4000 godina, u Indiji. Prva suvremena korištenja inhalacijske terapije počinju u 18. i 19. stoljeću pomoću zemljanih inhalatora koji su korišteni za stvaranje inhalacija od biljnih pripravaka. Sredinom 19. stoljeća izmišljeni su prvi inhalatori koji bi bili usporedivi s današnjim.[1] Daljnji razvoj bio je šarolik: od zapaljivih prašaka i cigareta za liječenje astme pa sve do svih danas dostupnih načina provođenja inhalacijske terapije.

Osnove inhalacijske terapije

Inhalacijska terapija je liječenje dostavom lijekova u obliku plina ili aerosola u pluća putem disanja. Aerosol može nastati raspršivanjem otopine, suspenzije ili krutih čestica u plinu koji služi kao nosač. Lijekovi koji se koriste u inhalacijskoj terapiji raznovrsni su: od steroida, mukolitika, bronhodilatatora, antimikrobnih lijekova (antimikotika i antibiotika) koji su uobičajeni za korištenje neovisno o životnoj dobi, pa sve do prostaglandina, antiproteaza i antikarcinoidnih lijekova koji su u većini slučajeva registrirani za odraslu populaciju.

Uspješnost dostava lijeka u pluća ovisi o slijedeća tri čimbenika:

- anatomiji dišnog sustava
- fizikalno-kemijskim svojstva samog lijeka
- načinu na koji se lijek prenosi u dišni put (o uređaju za prenošenje lijeka, tehnici disanja i njihovoj interakciji).

U građi gornjega dišnog puta postoje anatomske prepreke (nos, glasnice, druga suženja i devijacije...) koje otežavaju dostavu lijeka inhalacijom. Također, promjene i na donjim dišnim putovima (npr. suženje bronha, bronhomalacija, kongestija malih putova...) uzrokovat će centraliziraniju distribuciju lijeka, odnosno taloženje lijeka u velikim dišnim putovima.

Fizikalno-kemijska svojstva lijeka imaju posebno značajnu ulogu. Veličina čestica igra krucijalnu ulogu u određivanju gdje će čestica završiti. *Mass median aerodynamic diameter* (MMAD), tj. medijan promjera čestica jest promjer čestice od koje je 50% čestica većeg promjera, a 50% čestica manjeg promjera. U prosjeku je za dobru distribuciju čestica unutar pluća potrebno da MMAD bude 1 um do 5 um, dok bi idealan bio između 1 i 3 um. Čestice čiji je MMAD veći od 5 um

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ivan Bambir, spec. ped., https://orcid.org/0000-0002-1257-1092,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ibambir@kbc-zagreb.hr

završit će na stijenki velikih dišnih putova, dok kod čestice koje su manje od 1 um neće doći do depozicije na stijenku dišnog puta, već će biti izdahnute.

Uz navedeno posebno važnu ulogu imaju uređaji kojima se lijek prenosi u dišne putove (o kojima će biti riječi kasnije), kao i način disanja, odnosno tehnika disanja. Ako želimo postići periferniju distribuciju lijeka, poticat ćemo pacijenta da udiše minimalno tri, a optimalno pet sekundi. Treba nastojati da udisaj bude miran i ravnomjeran te da se na kraju udisaja kratko zadrži udah kroz nekoliko sekundi, kako bi se postigla što veća depozicija lijeka. U tom smislu važna je edukacija bolesnika i roditelja prije uvođenja terapije. Trajanje i tehnika disanja utječu više na djelotvornost protuupalnih lijekova nego bronhodilatatora. Razlog tomu je relativno centraliziranija raspodjela receptora vezanih uz bronhodilataciju.[3]

U načelu ne postoje kontraindikacije za primjenu aerosola inhalacijama kao načina liječenja. Glavne komplikacije inhalacijske terapije jesu povećani rizik od infekcija ako su sredstva za terapiju kontaminirana bakterijama, odnosno općenito povećan rizik od infekcije te bronhospazam.[4]

Premda bi se terapija kisikom i drugim plinovima (npr. NO, helij...) mogla klasificirati u inhalacijsku terapiju, u ovom pregledu koncentrirat ćemo se samo na terapiju aerosolom.

Uređaji za provođenje inhalacijske terapije mogu se podijeliti u tri skupine:

1. inhalatore
2. tlačne dozne inhalere (engl. *pressurised metered-dose inhalers* – pMDI)
3. inhalere suhih prašaka (engl. *dry-powder inhalers* – DPI).

Inhalatori

Inhalator je aparat koji pretvara tekućinu u aerosol pogodan za inhalaciju, a koji korisnik sam puni ljekovitom tvari neposredno prije korištenja. Razlikujemo mlazni (engl. *jet*), ultrazvučni i mrežasti (engl. *mesh*) inhalator. Prednosti su im što se mogu koristiti u svakoj životnoj dobi te manje ovise o tehnici disanja, dok su im mane cijena i dulje trajanje inhalacijske terapije.[5]

Mlazni (*jet*) inhalatori djeluju pomoću potiska plina koji kompresor velikom brzinom šalje u komoru gdje je lijek. Zbog razlike u brzini kretanja plina i lijeka sitne kapljice lijeka odvajaju se od matične mase te se tako stvara aerosol.[6] S obzirom na razliku u brzinama postoji rizik od degradacije, razgradnje lijekova kompleksnije strukture (npr. proteini), koji se trgaju pri prolasku plina visoke brzine, zbog čega se može smanjiti količina aktivne supstancije.[7] Čestice aerosola koje pritom nastaju prevelike su za adekvatnu inhalaciju. Stoga su mlazni inhalatori konstruirani tako da prvostvorene čestice aerosola udaraju o prepreke na daljnjem putu, te pritom postaju sve manje.[8] S obzirom na proces nastanka aerosola, u kojemu se zbog razlike u brzinama lijek odvaja u manje čestice aerosola, ovaj tip inhalatora bolje je koristiti za lijekove koji su u obliku suspenzija, jer je manja vjerojatnost za stvaranje čestica bez lijeka, što je mana inhalatora druge tehnologije.[9]

Ultrazvučni inhalatori koriste tehnologiju piezoelektričnih kristala koji vibriraju visokim frekvencijama od 1 – 3 MHz. Postoje dva tipa ultrazvučnih inhalatora: jedan, u kojemu je tekućina u direktnom kontaktu s piezoelektričnim kristalom (teško se dezinficira, više zagrijava lijek) i drugi, u kojemu je voda medij u kojemu se nalazi kristal, a lijek je u drugom rezervoaru te se valovi prenose putem medija na rezervoar s lijekom. U oba slučaja stvaraju se čestice aerosola različite veličine: one veće ili padaju natrag u primarni volumen lijeka ili se hvataju za stijenke rezervoara i tako vraćaju u primarni volumen lijeka, dok male čestice izlaze van, spremne za inhalaciju.[10] Prednosti suvremenih ultrazvučnih inhalatora jesu veličina i mobilnost. Mane su im veliki ostatni volumen lijeka, to što nisu pogodni za inhalacije suspenzija i jako viskoznih otopina, kao i stvaranje relativno većih čestica u usporedbi s mlaznim inhalatorima. Uz navedeno, dolazi i do zagrijavanja lijeka tijekom inhalacije, zbog čega može doći do inaktivacije aktivne supstance u termolabilnih lijekova, npr. rhDNaze.[2,11]

Zadnji koje valja izdvojiti jesu tzv. *mesh* ili mrežasti inhalatori. Razlikujemo statički *mesh* inhalator s visokom frekvencijom kojom se potiskuje tekući lijek kroz statičnu mrežu i tako stvara aerosol promjera 3 um. U dinamičkom *mesh* inhalatoru tekući lijek dolazi na opnu s konusnim porama koje vibriraju visokom frekvencijom i onda se tako stvara aerosol, koji izlazi kao spora izmaglica. Prednosti su tih inhalatora visoka efikasnost (smanjeni rezidualni volumen, značajno odlaganje lijeka u pluća, čak 30 – 80%) i tišina rada uređaja, dok su mane poteškoće u održavanju i čišćenju uređaja.[2,10]

Mnogi inhalatori danas, tzv. „pametni" inhalatori, imaju mogućnost usklađivanja s disanjem pacijenta, pri čemu se u inspiriju otpušta lijek, a u ekspiriju ne. Na taj način se smanjuje gubitak lijeka te povećava odlaganje u plućima na čak 60 – 80%.

S obzirom na raznolikost u tehnologiji inhalatora i broj proizvođača, razlike u dostavi aerosola mogu biti i veće od deset puta. Na to mogu utjecati količina volumena lijeka (i otapala) u rezervoaru, sama učinkovitost inhalatora u stvaranju aerosola te rezidualni volumen koji zaostaje u rezervoaru nakon inhalacija (prosječno od 0,5 do 1,5 ml). Kako bismo standardizirali informacije o svakom inhalatoru i olakšali usporedbu uređaja, u budućnosti će se od svakog proizvođača koji bude distribuirao svoje inhalatore u Europskoj Uniji

tražiti da testiraju svoje uređaje referentnom otopinom po Europskom standardu (prEN13544-1).[12]

Lijekovi koji se češće primjenjuju putem inhalatora jesu fiziološke i hipertone otopine soli te inhalacijski antibiotici.

Tlačno-dozni inhaleri (engl. *pressurised metered-dose inhalers* – pMDI)

Tlačno-dozni inhaleri najčešći su oblik primjene inhalacijskih lijekova za astmu te su tako i najčešći oblik inhalacijske terapije uopće (čine 80% svjetskog tržišta inhalacijske terapije). Njihova upotreba počela je 50-ih godina 20. stoljeća. Osobitost pMDI-ja jest da se na svaki potisak dostavi točno određena i uvijek ista količina lijeka. Konstruirani su tako da se u rezervoaru nalazi lijek u obliku otopine ili suspenzije pomiješan s plinom tzv. propelentom (kloroflorokarbon ili ozon poštedniji hidrofluoroalkan). Po aktiviranju pMDI-ja lijek je nošen propelentom i izlazi velikom brzinom iz rezervoara. S obzirom na brzinu kojom se otpušta aerosol iz rezervoara, potrebno je ili da pacijent uvježba tehniku pritiska – udaha ili da koristi jednu od zadržajnih komora, tj. volumnih pomagala.[2]

Tehnika pritiska – udaha dosta je izazovna za pacijente. Istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazalo je da je samo 9% zdravstvenih djelatnika znalo pravilno primijeniti tehniku potiska – udaha.[13] Tehnika zvuči jednostavno: usnama obujmiti usnik, jezik staviti ispod usnika, započeti spori i duboki udisaj te istovremeno pritisnuti pMDI kako bi se izbacio aerosol, na kraju udaha zadržati dah 5 – 10 sekundi i onda polako izdahnuti.[14] Ipak, u praksi je korisniku velik izazov izvesti koordinaciju udisaja i pritiska pMDI-ja. Stoga je jedna od glavnih komplikacija veliko odlaganje lijeka na ždrijelo, uz moguće lokalne komplikacije poput lokalne kandidijaze u npr. inhalacijskih kortikosteroida, te smanjena dostava lijeka u pluća. Kako bi se smanjio problem oko tehnike pritisak – udah, napravljeni su pMDI koji se mogu aktivirati udahom (engl. *breath-actuated pMDI*), i na taj način potaknu otpuštanje lijeka.

Ako postoje poteškoće oko izvođenja tehnike pritisak – udah, obično se preporučuje korištenje volumnih pomagala, tj. zadržajne komore sa zalistkom (engl. *valved holding chamber* – VHC). Kod korisnika starih tri godine i manje preporučuje se da se na VHC stavi maska koja pokriva i nos i usta te da tako udišu lijek. Stariji korisnici koji su suradljivi mogu koristiti VHC tako da usnik stave direktno u usta i u potpunosti ga obujme usnama. Ranije opisana tehnika disanja od iznimne je važnosti.

Kod VHC-a održavanje ima važnu ulogu. Potrebno ih je redovno prati. Najbolje ih je oprati u vodi u kojoj je razrijeđen deterdžent za posuđe ili sapun. Prilikom pranja ne smije se trljati unutarnja strana komore. Po pranju treba komoru ostaviti da se osuši, bez brisanja i trljanja unutarnje strane. Prednost ovakvog pranja jest to što će stijenke VHC-a ostati obložene deterdžentom ili sapunicom i na taj način minimizirati statički elektricitet, koji što je jači više povećava odlaganje lijeka na stijenke VHC-a, čime je smanjena dostava lijeka u pacijenta. Plastični VHC zbog istog razloga ne trebali biti odlagani u plastičnim vrećicama ili omotima.[5]

Pri odabiru VHC-a, prednost treba dati onima veće zapremnine, a opet dovoljno malima da su prigodni za transport. Daljnja prednost jest oblik stošca ili kruške te da imaju ugrađene jednosmjerne zaliske, kao i da su izgrađeni od antistatičkih i antibakterijskih materijala.[15]

Prednost pMDI-ia jest to što su jeftini i lako prijenosni, te ako se pritom koristi VHC, primjereni su za svaku dob. Manjkavost im je značajna ovisnost o tehnici korištenja i neprimjenjivost za dob od šest godina i manje ako se nema VHC. Među lijekove koje koristimo putem pMDI-ja treba navesti lijekove za astmu, bronhodilatatore (beta2 agonisti, antikolinergici) i kortikosteroide.[5]

Inhaleri suhih prašaka (engl. *dry-powder inhalers* – DPI)

Inhaleri suhih prašaka oblik su inhalacijske terapije koji kompenzira uspješno nedostatke pMDI-ja: izbjegava problem tehnike pritisak – udah te koristi zračnu komoricu (VHC) uz sigurnost za okoliš zbog nekorištenja propelenta.

DPI je mješavina čvrstih čestica, u kojima je lijek u obliku malih čestica koje su vezane na veće čestice praškastog nosača, što sprječava agregaciju lijeka i usporava degradaciju lijeka.[15] Prednosti su mu mala cijena, dobra efikasnost, manja ovisnost o tehnici korištenja (što ga čini praktičnijim za korištenje i povećava adherenciju pacijenata) uz laku prijenosnost. Mane DPI-ja su što se ne može koristiti u djece ispod šest godina života, što je potrebna odgovarajuća plućna funkcija, u većini slučajeva potreban je protok udaha 60 l/min te veliko orofaringealno odlaganje, zbog čega je važno isprati usta poslije korištenja.

Među lijekove koje koristimo putem DPI-ja ubrajaju se lijekovi koje koristimo za liječenje astme (npr. kortikosteroidi i bronhodilatatori) i antibiotici (npr. kolistin i tobramicin).

Najčešće korišteni inhalacijski lijekovi u pedijatriji

Bronhodilatatori

Bronhodilatatori služe za dilataciju bronha, odnosno uzrokuju relaksaciju glatkih mišića stijenke bronha. Najčešće se koriste lijekovi iz skupine beta-2 agonista i antikolinergici. Glavna primjena im je u liječenju astme.

Beta-2 agonisti dijele se u kratkodjelujuće (engl. SABA – *short acting beta-2 agonist*) sa svojim glavnim predstavnikom *salbutamolom* i dugodjelujuće (engl. LABA – *long acting beta-2 agonist*), npr. *salmeterol, formoterol* i drugi.

Djelovanje *salbutamola* počinje za oko 10 do 15 minuta nakon inhalacije, a maksimalni učinak postiže za 30 minuta, dok sam učinak traje dva do šest sati.[16] Kratkotrajni beta-2 agonisti trebaju se koristiti samo za olakšavanje akutnih simptoma bronhokonstrikcije. Ne treba ih koristiti kao samostalnu terapiju astme jer kao monoterapija mogu povećavati rizik od egzacerbacija te smanjuju plućnu funkciju.[17] Učestalo korištenje dovodi do tahifilaksije, tj. smanjenog odgovora organizma na istu dozu lijeka. Najčešći oblici korištenja salbutamola su pMDI s VHC-om ili otopina za inhalatore.[18]

Formoterol, iako LABA, ima svojstva i SABA-e i LABA-e. Početak djelovanja je za svega nekoliko minuta, a maksimalni učinak postiže za dva sata, dok mu je trajanje učinka 12 sati. Zbog navedenih osobina koristi se i kao „terapija olakšavanja" u akutnim zbivanjima, ali i kao terapija održavanja.[19] *Salmeterol* je pseudoagonist čiji učinak nastupa za 30 do 45 minuta i traje 10 do 12 sati.[20] *Formoterol i salmeterol* najčešće se koriste kao pMDI i DPI.

Ipratropij je najpoznatiji predstavnik antikolinergika. Kratkog je djelovanja (engl. SAMA – *short acting muscarinic antagonist*). Slabijeg je učinka od *salbutamola*, a često se dodaje uz terapiju *salbutamola*, jer imaju različite mehanizme djelovanja, s idejom pojačavanja bronhodilatacijskog učinka.[20] Koristi se u obliku otopine za inhalator ili pMDI s VHC-om.

Postoje pMDI koji sadrže zajedno *ipratropij* i *salbutamol*.

Kortikosteroidi

Najčeša indikacija za inhalacijske kortikosteroide u djece jest astma. Daju se nakon *salbutamola* u slučaju pogoršanja samostalno u terapiji – prevenciji bronhoopstrukcije, astme. Često se daju u kombinaciji s LABA-om, npr. *formoterolom*, za postizanje bolje kontrole astme.[17]

Jedan od čestih inhalacijskih kortikostroida jest *flutikazon*. Već nakon jednog dana korištenja moguće je poboljšanje *peak-expiratory flow* (PEF-a) i subjektivno poboljšanje kvantificirano kroz mjerne upitnike o simptomima astme. Nakon tjedan dana primijeti se značajno poboljšanje FEV1 (engl. *forced expiratory volume in 1 second*), a nakon dva tjedna zamjetno smanjenje potrebe za *salbutamolom*. Nakon tri tjedna najizraženije je povećanje vrijednosti PEF i FEV1.[21] *Flutikazon* se koriti u obliku pMDI-ja s VHC-om i DPI-jem.

Drugi, također često korišteni inhalacijski kortikosteroidi jesu *budezonid*, *beklometazon* te *ciklezonid*.

Na tržištu su dostupne i razne kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i bronhodilatatora dugog djelovanja.

Antibiotici

Inhalacijski antibiotici u pedijatrijskoj su populaciji svoju ulogu našli primarno u liječenju cistične fibroze. *Tobramicin, kolistin, aztreonam lizin i levofloksacin* jesu inhalacijski antibiotici koji se primarno koriste za liječenje infekcije *Ps. aeruginosa*.[22]

Inhalacijski antibiotici koriste se u obliku otopina za inhalatore ili DPI. U Hrvatskoj su za liječenje cistične fibroze registrirani inhalacijski *tobramicin* i *kolistin*, dok se za druge indikacije (npr. bronhiekazije, primarna cilijarna diskinezija…) znaju koristiti antibiotici koji nisu primarno predviđeni za inhalaciju (tzv. „*off label*" primjena), kao npr. amikacin, gentamicin, ceftazidim...

Mukolitici

Uz inhalacijske antibiotike, važnu ulogu u cističnoj fibrozi igra i inhalacijska mukolitička terapija. Najčešće je korištena *hipertona otopina natrij-klorida*, koncentracije 3% do 7%. Cilj ove terapije jest uspostaviti osmotski gradijent i navući vodu u gustu sluz, koja se pritom razrijedi i omogući bolji rezultat cilijarnog klirensa. Nekim pacijentima hipertona otopina soli može djelovati iritativno i uzrokovati bronhokostrikciju, zbog čega je moguće prethodno dati inhalacije *salbutamola* kako bi se prevenirala bronhokonstrikcija.

Jedan suvremeniji mukolitik jest rekombinantna ljudska rhDNaza (*dornaza alfa*), koja djeluje tako da razgrađuje polimerizirane lance DNA u sluzi, koji nastaju razaranjem neutrofila.[23]

Važno je poslije svake mukolitičke terapije provesti drenažne vježbe, odnosno fizikalnu terapiju grudnog koša, kako bi se omekšani i razrijeđeni sekret dišnog puta lakše iskašljao.

Zaključak

Inhalacijska terapija ima za cilj dostaviti lijek na mjesto gdje je potrebno da djeluje, tj. u dišne putove, uz minimalne sistemske nuspojave. Prednosti takve terapije mogu se to bolje iskoristiti uz poznavanje farmakoloških osobitosti inhalacijskih lijekova, kako njihovih oblika tako i tehnike njihove primjene.

Važno je da svaki liječnik koji propisuje inhalacijsku terapiju bude upoznat s tim principima, kako bi poučio bolesnike u svrhu postizanja što boljega terapijskog učinka.

LITERATURA

1. *Anderson PJ.* History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. Respir Care. 2005;50(9):1139–49.

2. *Eber E, Midulla F, ur.* ERS Handbook of Pediatric Respiratory Medicine. 1. izd. European Respiratory Society; 2013.
3. *Van Holsbeke C, De Backer J, Vos W, Marshall J; The FFLUID study – Fluticasone propionate/Formoterol and improving our understanding of lung deposition study.* Ther Adv Respir Dis 2018, Vol. 12: 1–15
4. *Ari A, Restrepo RD; American Association for Respiratory Care.* Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. Respir Care. 2012;57(4):613–26.
5. *Taussig LM, Landau L, Le Souef P, Martinez FD, Morgan WJ, Sly P.* Pediatric Respiratory Medicine. 2. izd. Philadelphia: Mosby International, 2008.
6. *Martin AR, Finlay WH.* Nebulizers for drug delivery to the lungs. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(6):889–900.
7. *Hertel SP, Winter G, Friess W.* Protein stability in pulmonary drug delivery via nebulization. Adv Drug Deliv Rev. 2015; 93:79–94.
8. *Lelong N, Vecellio L, Sommer de Gélicourt Y, Tanguy C, Diot P, Junqua-Moullet A.* Comparison of numerical simulations to experiments for atomization in a jet nebulizer. PLoS One. 2013;8(11):e78659.
9. *Najlah M, Parveen I, Alhnan MA, Ahmed W, Faheem A, Phoenix DA i sur.* The effects of suspension particle size on the performance of air-jet, ultrasonic and vibrating-mesh nebulisers. Int J Pharm. 2014;461(1–2):234–41.
10. *Vecellio L.* The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. Breathe. 2006;2(3):253–60.
11. *Arzu Arı.* Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. Eurasian J Pulmonol, 2014;16:1–7.
12. *Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B i sur.* European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001;18(1):228–42.
13. *Baverstock M, Woodhall N, Maarman V.* Do healthcare professionals have sufficient knowledge of inhaler techniques in order to educate their patients effectively in their use? Thorax. 2010;65(Suppl 4):A117–A118.
14. *Gerald LB, Dhand R.* Patient education: Inhaler techniques in adults (Beyond the Basics). [pristupljeno Feb 2023]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/inhaler-techniques-in-adults-beyond-the-basics/print.
15. *Sanders M, Bruin R.* A Rationale for Going Back to the Future: Use of Disposable Spacers for Pressurised Metered Dose Inhalers. Pulm Med. 2015;2015:176194.
16. *Ullmann N, Caggiano S, Cutrera R.* Salbutamol and around. Ital J Pediatr. 2015;41(Suppl 2):A74.
17. *Global Initiative for Asthma: Global strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update).* Dostupno na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf
18. *Sellers WF.* Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma. Br J Anaesth. 2013;110(2): 183–90.
19. *Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL.* Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. Drugs. 1991;42(1): 115–37.
20. *Mardešić D i sur.* Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
21. *Szefler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A i sur.* Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1999;103 (5 Pt 1):780–8.
22. *Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, Messore B, Carnovale V, Cimino G i sur.* Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. Antibiotics (Basel). 2021;10(3):338.
23. *Mall MA, Elborn SJ, ur.* Cystic Fibrosis. European Respiratory Society Monograph 2014. European Respiratory Society; 2014. doi: 10.1183/1025448x.erm6414.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:128–132
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-19

Pregled | Review

Gastroezofagealni refluks kao uzrok respiratornih problema

Gastroesophageal reflux as a cause of respiratory problems

Kristina Baraba Dekanić[1]✉, Goran Palčevski[1]

[1]Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet u Rijeci

Ključne riječi
GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS; LARINGOFARINGEALNI REFLUKS; DJECA; STIL ŽIVOTA

SAŽETAK. Gastroezofagealni refluks je fiziološki proces, no u situacijama kada izaziva značajne tegobe i/ili uzrokuje komplikacije, riječ je o gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti (GERB). Tegobe povezane uz GERB mogu biti tipične, vezane uz probavni sustav, ili atipične, vezane uz druge organske sustave. Laringofarinegalni refluks (LPR) uzrokovan je djelovanjem refluksata na larinks i farinks. U većini slučajeva bolesnici s LPR-om nemaju tipične tegobe. U postavljanju dijagnoze ključnu ulogu imaju anamneza i klinički pregled, a od dijagnostičkih postupaka impedancija s 24-satnom pH-metrijom jest metoda izbora, premda uz ograničenja koja je prate. Temelj liječenja GERB-a i LPR-a jest promjena životnih navika, a lijekovi imaju ograničenu ulogu. Alginati imaju učinka u svim dobnim skupinama, a blokatori protonske crpke imaju učinka samo u slučaju kiselog refluksa. Sve se više pažnje obraća na nuspojave lijekova, o čemu treba voditi računa kod odluke o farmakološkom liječenju.

Keywords
GASTROESOPHAGEAL REFLUX; LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX; CHILDREN; LIFESTYLE

SUMMARY. Gastroesopgaheal reflux is physiologic process, but if it causes troublesome symptoms and/or complications, it is gastroesophageal reflux disease. Symptoms related to GERD can be typical, gastrointestinal, or atypical, connected to other organs. Laryngopharyngeal reflux is caused by effect of refluxate on larynx and pharynx. The majority of patients with LPR don't have typical symptoms. History and clinical examination are the most important for diagnosing the disease, and combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring is the most useful diagnostic method, although with known limitaitons. The most efficient therapy for GERD and LPR is lifestyle change, with limited effect of pharmacological treatment. Alginates are effective in all ages, and proton pump inhibitors are useful only in acid reflux. When choosing pharmacological treatment, potential side effect must be considered.

Gastroezofagealni refluks (GER) je normalan fiziološki proces koji se dešava više puta tijekom dana u svim dobnim skupinama. On obuhvaća prolaz sadržaja želuca u jednjak s regurgitacijom i/ili povraćanjem ili bez njih.[1] Tijekom i neposredno nakon obroka ima zaštitnu ulogu u smislu dekompresije rastegnutog želuca.[2] Refluksat koji je u tim situacijama prisutan u jednjaku brzo biva uklonjen zaštitnim fiziološkim mehanizmima u smislu anterogradne peristaltike prema želucu i retrogradne peristaltike prema ustima ili hipofarinksu, tzv. regurgitacije.[2]

U slučaju kada GER uzrokuje tegobe i/ili kada se razviju komplikacije, govorimo o gastroezofagealnorefluksnoj bolesti (GERB, engl. *gastroesophageal reflux disease*, GERD).[1,3] Budući da su tegobe koje GERB uzrokuje vrlo raznolike u prezentaciji i stupnju izraženosti, iznimno je teško razlučiti kada prestaje fiziološki refluks, a počinje bolest. U tom kontinuumu od fiziološkog prema patološkom važnu ulogu imaju osjetljivost i percepcija svake osobe, a dodatno komplicira razlikovanje i činjenica da o tegobama u dojenčadi i male djece izvještavaju roditelji ili skrbnici.[3]

U dijagnostici GERB-a u djece ne postoji dijagnostički „zlatni standard", što dodatno otežava postavljanje dijagnoze.[1]

Simptomi i znakovi

Simptomi i znakovi GERB-a su vrlo raznoliki. Postoje oni tzv. tipični koji su vezani uz probavni sustav, ali i oni atipični koji zahvaćaju druge organe i organske sustave. U tipične simptome ubrajamo regurgitaciju, povraćanje, žgaravicu, disfagiju, hematemezu, bol u trbuhu ili retrosternalno. Endoskopske promjene jednjaka tipične za GERB jesu ezofagitis, strikture jednjaka i Barrettov jednjak.[1,2] U atipičnim prezentacijama zahvaćen je često dišni sustav, kako gornji, tako i donji. Stoga se u ovom slučaju javljaju promuklost, kronični sinusitis, laringitis, upala srednjeg uha, rekurentni bronhitisi i pneumonije, kronični kašalj, sipnja, opstruktivna apneja u spavanju, itd.[1,2,4–8] Uz GERB se povezuju i tegobe koje zahvaćaju više organa, a neke su i nespecifične. Ovdje spadaju poremećaji sna, konvulzije, Sandiferov sindrom, neumoran plač i iritabilnost u dojenčadi, nenapredovanje i gubitak na tjelesnoj masi te epizode prestanka disanja, promjene mišićnog tonusa i boje kože u dojenčadi (BRUE, engl. *brief,*

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Kristina Baraba Dekanić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2720-6845
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,
e-pošta: k.baraba.dekanic@gmail.com

resolved, unexplained event i ALTE, engl. *apparent life-threatening event*).[1,2,7,9] Pregledno su simptomi i znakovi GERB-a prikazani u tablici 1.

Djeca rođena s atrezijom jednjaka, ona s oštećenjima središnjega živčanog sustava te ona s kroničnim problemima dišnog sustava (cistična fibroza, astma) imaju vrlo često kronični refraktorni GERB.[1]

Epidemiologija

Premda je GERB vrlo čest, literaturni su podatci o njegovoj prevalenciji vrlo raznoliki. U odrasloj dobi na tipične se simptome GERB-a žali do 40% stanovnika Sjedinjenih Američkih Država, a oko 4% svih odlazaka liječniku primarne zdravstvene zaštite upravo je zbog GERB-a.[6] Zamijećena je i različita geografska rasprostranjenost, tako da je GERB najrjeđi u istočnoj Aziji uz prevalenciju u Kini oko 2,5%, dok je prevalencija GERB-a u SAD-u, Australiji i zapadnoj Europi 8,8% do čak 51,2% u Grčkoj.[10] Malo je podataka o incidenciji GERB-a, no u Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD-u u odraslih je ona 5 na 1000 osoba/godina, dok je u djece u Ujedinjenom Kraljevstvu 0,84 u dobi 1 – 17 godina.[10]

Singendonk i suradnici[3] detaljnije prikazuju epidemiološke podatke u djece. Tako je prevalencija GERB-a u dojenčadi 26,9% uz jasan pad učestalosti s porastom dobi djeteta (25,5% u dobi od 1 mjeseca i 2,9% u dobi od 6 mjeseci). GERB je značajno učestaliji u dojenčadi rodne mase ispod 2500 g. Dojenčad hranjena majčinim mlijekom ima značajno nižu pojavnost GERB-a, što upućuje da dojenje djeluje protektivno na razvoj GERB-a. U djece ispod 10 godina života prevalencija GERB-a je oko 3%, dok je u onih starijih oko 10%. Štoviše, simptomi GERB-a su na dnevnoj bazi prisutni u više od 10% djece te čak u četvrtine djece na mjesečnoj bazi.

U svim dobnim skupinama jasna je povezanost debljine, pušenja i konzumacije alkoholnih pića s GERB-om.[3]

Dijagnoza

Budući da ne postoji dijagnostički zlatni standard u postavljanju dijagnoze GERB-a, postavljanje ove dijagnoze počiva na kliničkoj evaluaciji. Detaljna anamneza tegoba uz poseban osvrt na pojavnost i učestalost simptoma i eventualnih komplikacija u mnogo su slučajeva dovoljni za postavljanje dijagnoze.[2] Diferencijalna je dijagnoza vrlo široka i obuhvaća brojne bolesti svih organskih sustava (infekcije probavnog i dišnog sustava, anatomske malformacije probavnog sustava, alergijske bolesti, akutna abdominalna kirurška zbivanja, funkcijske tegobe, metaboličke bolesti, neurološke i neuromišićne bolesti, srčane bolesti itd.)[1] te su detaljna anamneza i klinički pregled od iznimne važnosti. Radiološke pretrage (pasaža crijeva uz Gastrografin ili barijevu kašu), utrazvučni pregled abdomena i scintigrafija imaju vrlo nisku osjetljivost i specifičnost u do-

Tablica 1. Simptomi i znakovi
Table 1. Symptoms and signs

Gastrointestinalni / Gastrointestinal
regurgitacija / regurgitation
povraćanje / vomiting
žgaravica / heartburn
disfagija / dysphagia
odinofagija / odynophagia
hematemeza / hematemesis
bol u trbuhu / abdominal pain
retrosternalna bol / retrosternal pain
ezofagitis / esophagitis
striktura jednjaka / esophageal stricture
Barrettov jednjak / Barrett's esophagus
erozije zubi / dental erosions
Gornji respiratorni / Upper respiratory
promuklost / hoarseness
problemi s glasom / voice problem
laringitis / laryngitis
upala srednjeg uha / otitis media
faringitis / pharyngitis
grlobolja / sore throat
laringospazam / laryngospasm
osjećaj stranog tijela u grlu / sensation of foreign body in the throat
pročišćavanje grla / throat clearing
postnazalno slijevanje / postnasal drip
Donji respiratorni / Lower respiratory
kronični kašalj / chronic cough
sipnja / wheezing
astma / asthma
recidivni bronhitisi / recurrent bronchitis
recidivne pneumonije / recurrent pneumonia
rekurentne desaturacije / recurrent desaturations
kronična opstruktivna bolest pluća / chronic obstructive lung disease
Ostalo / Other
poremećaj sna/ disturbed sleep
Sandiferov sindrom / Sandifer syndrome
neumoran plač/iritiabilnost dojenčadi / inconsolable crying/irritability in infants
nenapredovanje/gubitak na TM / failure to thrive/weight loss
odbijanje obroka / feeding refusal
konvulzije / seizures
BRUE / ALTE

kazivanju GERB-a te su prvenstveno važne u isključivanju drugih dijagnoza.[1,2] Endoskopijom gornjeg dijela probavne cijevi uz biopsiju sluznice dobiju se važne informacije o makroskopskom i mikroskopskom izgledu pregledanog dijela probavne cijevi, no nema dokaza koji bi podupirali endoskopiju u dijagnostici GERB-a. Njena je važnost u traganju za komplikacijama GERB-a (erozivni ezofagitis, strikture, Barrettov jednjak) te u isključenju drugih bolesti koje se prezentiraju slično GERB-u.[1] Pokus liječenja GERB-a blokatorom protonske crpke u djece se ne preporučuje, niti u dojenčadi niti u bolesnika s tzv. „atipičnim" simptomima GERB-a. U starije djece uz kliničku sliku koja snažno podupire dijagnozu GERB-a može se pokušati s uvođenjem blokatora protonske crpke tijekom 4 – 8 tjedana te se, uz jasno kliničko poboljšanje, može postaviti dijagnoza GERB-a.[1]

Impedancija s 24-satnom pH-metrijom metoda je superiorna 24-satnoj pH-metriji u evaluaciji GERB-a.[1,11] Ova metoda ima višu osjetljivost u otkrivanju epizoda refluksa u odnosu na 24-satnu pH-metriju, osobito u djece s tzv. „atipičnim" simptomima.[12] Ovom metodom može se utvrditi kiseli, slabo kiseli i nekiseli refluks, sastav refluksata (tekući, plinoviti i miješani) i visina dosega refluksata u jednjaku, a razlikuje i retrogradni i anterogradni smjer refluksata i bolusa.[12,13] Budući da nije etički opravdano provoditi ispitivanje u zdrave djece, i dalje ne postoje jasne referentne vrijednosti za djecu; dodatno, pretraga je skupa, nije dostupna u svim centrima, a analiza rezultata je vrlo kompleksna i zahtijeva iskustvo što se ograničava njenu širu uporabu.[1,12,13] Bez obzira na navedeno, vrlo je važna u postavljanju dijegnoze GERB-a[12], u evaluaciji djece s kroničnim kašljem[4], epizodama prestanka disanja, promjene mišićnog tonusa i boje kože u dojenčadi (BRUE)[9] i laringofaringealnog refluksa.[14]

Laringofaringealni refluks

Promuklost, kašalj, kronično čišćenje i suhoća grla te mnogi drugi simptomi koji se mogu vezati uz gornji dio dišnoga puta vrlo su česti u svim dobnim skupinama.[15] Laringofaringealni refluks (LPR) kao jedan od uzroka gore navedenih tegoba u kliničkoj je praksi prisutan već desetljećima, a označava povrat želučanog sadržaja u larinks, orofarinks i nazofarinks.[16] Noviji podatci ukazuju da je LPR izuzetno čest te da od njega boluje oko dvije milijarde ljudi; gotovo 37% ispitanika u dobnoj skupini 21 do 30 godina ima LPR.[17] Važno je istaknuti da samo oko 1/3 oboljelih ima tzv. „tipične" simptome GERB-a.[18]

Sluznica larinksa je osjetljivija na djelovanje refluksata od sluznice jednjaka[15,18], što može objasniti laringealne tegobe u odsutnosti GERB-a. U literaturi se oštećenje dišnog puta najčešće objašnjava direktnim utjecajem gastro-duodenalnog refluksata koji sadrži kiselinu, pepsin, žučne kiseline i tripsin.[8,14,15,18] Pepsin je preko svojih receptora vezan na stanice laringealnog epitela, a kiselina iz refluksata i/ili konzumacija kisele hrane i pića može reaktivirati vezani pepsin što, udruženo uz djelovanje same kiseline, direktno oštećuje sluznicu jednjaka.[17–19] U sluznici larinksa nedostaje karboanhidraza III, enzim koji aktivno sudjeluje u lučenju bikarbonata i time neutralizira kiselinu iz refluksata, a kiselina prisutna u larinksu direktno smanjuje ekspresiju E-kadherina, transmembranskog glikoproteina koji ima važnu ulogu u očuvanju integriteta sluznice. Navedeni mehanizmi potenciraju štetni učinak kiseline na sluznicu larinksa.[18,19] Aktivirani pepsin također smanjuje ekspresiju E-kadherina i karboanhidraze III, što pojačava njegov štetan učinak na sluznicu; uz to, dokazana je njegova uloga u indukciji kronične upale koja vodi formiranju polipa na glasnicama, upali srednjeg uha, rekurentnoj papilomatozi, laringofaringealnim tumorima i drugim bolestima.[19] Žučne kiseline složenim putevima utječu na razvoj kronične upale laringofarinksa i nezavisni su čimbenik rizika za razvoj karcinoma larinksa.[19] Disfunkcija donjeg sfinktera jednjaka (LES, engl. *lower esopgaheal sphincter*) ima važnu ulogu u patofziologiji LPR-a. Tripsin prisutan u refluksatu aktivira proteinazom aktiviran receptor 2 (PAR-2, engl. *proteinase-activated receptor-2*) koji utječe na funkciju LES-a i time potencira nastanak LPR-a.[19] Premda je uloga gore navedenih tvari u nastanku LPR-a jasna, a njihova detekcija relativno jednostavna, njihova upotreba u dijagnostici LPR-a još uvijek je samo eksperimentalna.[1,19]

Postoje istraživanja koja objašnjavaju drugačiji mehanizam nastanka LPR-a, tzv. refleksna teorija. Naime, pretpostavlja se da laringealne simptome može izazvati zakiseljavanje distalnog dijela jednjaka putem vagalnog refleksa.[18] U prilog tomu govore istraživanja u kojima je refluks isključivo u donjem dijelu jednjaka dovoljan da izazove simptome poput kašlja.[20]

Zbog prirode tegoba bolesnici s LPR-om najčešće se inicijalno javljaju specijalistu otorinolaringologu i pulmologu, a tek kasnije gastroenterologu. Kako su anamnestički podatci iznimno važni, Belafsky i suradnici su osmislili upitnik s devet karakterističnih simptoma LPR-a (engl. *Reflux Symtom Index,* RSI).[21] Zbroj veći od 13 ukazuje na LPR. Premda nije validiran u djece[14], koristi se u svakodnevnom radu. Njegov je nedostatak i to što ne uzima u obzir ostale simptome koji se često javljaju u LPR-u, poput odinofagije, grlobolje i neugodnog zadaha iz usta.[17]

Fleksibilnom transnazalnom laringoskopijom opisane su tipične promjene za LPR[17], što je prikazano u tablici 2. Belafsky i suradnici su razvili skalu od osam specifičnih znakova u upitnik RFS, (engl. *reflux finding score*).[22] RFS skala obuhvaća raspon od 0 (normalan nalaz) do 26 (najgori nalaz), a vrijednost veća od 7 ukazuje na LPR. U djece ova skala nije validirana[14], a prema nekim istraživanjima[14,23,24] čini se da je u djece

Tablica 2. Tipične promjene za LPR viđene fleksibilnom laringoskopijom
Table 2. Typical LPR signs visible with flexible laryngoscpy

Tipični LPR znakovi	Typical LPR signs
Eritem i hiperemija	Erythera and hyperemia
Edem glasnica	Vocal cord edema
Difuzni edem grkljana	Diffuse laryngeal edema
Postkrikoidni edem	Postcricoid edema
Hipertrofija stražnje komisure	Posterior commissure hypertrophy
Ventrikularna obliteracija	Ventricular obliteration
Pseudosulkus	Pseudosulcus
Granulomi/granulacije/ulceracije	Granulomas/granulations/ulcerations
Gusti endolaringealni mukus	Thick endolaryngeal mucus

vrijednost RFS-a koja upućuje na postojanje LPR-a niža nego u odraslih i kreće se oko 5. Ovaj upitnik ne obuhvaća znakove LPR-a izvan grkljana, zbog čega postoji opasnost lažno negativnih rezultata.[17]

Impedancija s 24-satnom pH-metrijom superiorna je u odnosu na 24-satnu pH-metriju u dokazivanju GERB-a[1,12], no njena definitivna uloga u dijagnostici LPR-a nije jasna.[14] Vjeruje se da i nekiseli refluksi uzrokuju LPR.[8] U djece, a osobito u onih najmlađih, velik broj refluksa su nekiseli[7,14], no malo je podataka u literaturi koji takve reflukse povezuju s LPR-om. Istraživanje kolege Pavića i suradnika[14] dokazalo je pozitivnu korelaciju između kiselih i slabo kiselih refluksa i LPR-a te značajnu korelaciju između RSI, RFS-a i broja ukupnih i proksimalnih kiselih i slabo kiselih refluksa. Stoga je jasno da je impedancija s 24-satnom pH-metrijom preporučena dijagnostička metoda u dokazivanju LPR-a.

Liječenje

S obzirom na mnoge zajedničke patofiziološke mehanizme GERB-a i LPR-a, terapijske mjere se značajno preklapaju. U obzir valja uzeti i dob te tako razlikujemo pristup dojenčadi i maloj djeci od pristupa starijoj djeci i adolescentima gdje se terapija preklapa s onom u odraslih.

Promjene životnih navika su temelj liječenja.

U dojenčadi i male djece valja snažno poticati dojenje. Postoje smjernice u liječenju dojenčadi s GERB-om.[1] Potrebno je izbjegavati pretjerano hranjenje budući da ono često pogoršava tegobe djeteta. Ako se dijete hrani mliječnom formulom, vrijedi pokušati uvesti antiregurgitacijsku (AR) formulu kroz 1 – 2 tjedna te nastaviti ako ima učinka. Ako učinak nije postignut, preporučeno je pokušati s bezmliječnom prehranom prema smjernicama za alergiju na proteine kravljeg mlijeka.[25] U određenog broja djece od pomoći mogu biti tzv. „komfort" mliječne formule koje obično sadrže zgušnjivače i manju količinu laktoze te često parcijalne hidrolizate mliječnih proteina. Neki podatci ukazuju da probiotički soj *L. reuteri* DSM 17938 može smanjiti učestalost regurgitacije i spriječiti njeno ponavljanje. Alginati smanjuju simptome i broj refluksnih epizoda te se mogu koristiti u dojenčadi i male djece u kojih konzervativne metode liječenja nisu pokazale učinak.[1]

U veće djece, adolescenata i odraslih promjene životnih navika su opsežnije. Nužno je smanjenje prekomjerne tjelesne mase, prestanak pušenja, izbjegavanje konzumiranja alkohola, izbjegavanje vježbanja neposredno nakon jela kao i izbjegavanje polijeganja 3 – 4 sata nakon obroka, podizanje uzglavlja kreveta, nenošenje uske odjeće te povećanje tjelesne aktivnosti.[17,18] Poznato je da masna, niskoproteinska, slatka i kisela hrana i piće povećavaju refluksne epizode te bi ih trebalo izbjegavati.[26] Premda nema nedvojbenih dokaza, čini se da mediteranska prehrana i alkalna voda smanjuju tegobe vezane uz LPR.[27]

Blokatori protonske crpke dugo su korišteni u liječenju GERB-a i LPR-a u svim dobnim skupinama. Niti jedna studija provedena u dojenčadi nije dokazala da su blokatori protonske crpke bolji od placeba u liječenju tegoba koje se mogu povezati s GERB-om.[1] Nasuprot tomu, sve se više pažnje pridaje brojnim nuspojavama povezanih s ovim lijekovima.[1] Prema smjernicama[1,11] njihova uporaba u liječenju GERB-a u starije djece i adolescenata jest u slučaju tipične prezentacije bez prisutnosti simptoma i znakova koji bi upućivali na drugu dijagnozu nakon što promjena životnih navika nije dala rezultat. Blokator protonske crpke daje se kroz 4 – 8 tjedana, a ako već nakon prva četiri tjedna nema učinka, liječenje se prekida, a dijete upućuje na gastroenterološku obradu. U odraslih se vrlo često rano u liječenju GERB-a i LPR-a koriste blokatori protonske crpke.[17,18] Zbog velike osjetljivosti sluznice larinksa na saržaj refluksata važno je da terapija djeluje tijekom 24 sata. Stoga se obično terapija daje u dvije dnevne doze, 2 x 20 mg, a kod teške kliničke slike 3 – 4 x 20 mg kroz najmanje šest mjeseci.[17] Važno je istaknuti da se kod LPR-a učinak blokatora protonske crpke procjenjuje nakon 2 – 3 mjeseca, a ne već nakon četiri tjedna kako je to kod GERB-a.[18] U slučajevima kada nema odgovora na ovo liječenje, LPR je vrlo izvjesno slabo kiseli ili ne-kiseli te treba odabrati drugi vid liječenja. U ovim su slučajevima indicirani alginati koji stvaraju mehaničku antirefluksnu barijeru u želucu nakon obroka, dobro se podnose i odličnog su sigurnosnog profila.[18]

Kirurško liječenje u vidu laparoskopske fundoplikacije po Nissenu koja je zamijenila operaciju otvorenim putem provodi se u vrlo rijetkim slučajevima. Ono je indicirano u slučajevima teškog, na terapiju rezistent-

nog GERB-a ili u slučaju kada se GERB prezentira životno ugrožavajućim simptomima.[1]

Zaključak

Gastroezofagealna refluksna bolest, GERB, i laringofaringealni refluks, LPR, bolesti su koje dijele mnoge patofiziološke osobine, međutim, postoje i brojne razlike među njima. Osim toga, klinička je prezentacija vrlo varijabilna i, među ostalim, ovisi i o životnoj dobi bolesnika. Premda postoje smjernice kako dijagnosticirati i liječiti oba stanja, mnogo je toga još nepoznato te su potrebna daljnja istraživanja kako bismo unaprijedili brigu o ovim vrlo čestim stanjima.

LITERATURA

1. *Gonzales Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y.* Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019;22:107–21.
2. *Sacco O, Mattioli G, Girosi D, Battistini E, Jasonni V, Rossi GA.* Gastroesophageal reflux and its clinical manifestations at gastroenteric and respiratory levels in childhood: physiology, signs and symptoms, diagnosis and treatment. Expert Rev Respir Med. 2007;1:391–401.
3. *Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M i sur.* Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. JPGN. 2019;68:811–7.
4. *Pavić I, Čepin-Bogović J, Hojsak I.* The Relationship Between Gastroesophageal Reflux and Chronic Unexplained Cough in Children. Clin Pediatr. 2016;55:639–44.
5. *Pavić I, Babić I, Matijašić N, Hojsak I.* Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring should be used to diagnose reflux-related otitis media with effusion in children. Acta Paediatr. 2018;107:1642–7.
6. *Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA.* Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. Chest. 2018;154: 963–71.
7. *Saniasiaya J, Kulasegarah J.* The link between airway reflux and non-acid reflux in children: a review. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;21:S1808-8694(22)00073-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2022.05.002.
8. *Barrett CM, Patel D, Vaezi MF.* Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2020;30:361–76.
9. *Pavić I, Navratil M, Bosanac M, Fureš JS, Jureković II, Hojsak I.* The Role of Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Infants with Brief, Resolved, Unexplained Events. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2021;24: 256–64.
10. *El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63:871–80.
11. *Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F i sur.* Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:516–54.
12. *Hojsak I, Ivković L, Trbojević T, Pavić I, Jadrešin O, Mišak Z i sur.* The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2016;28:1488–93.
13. *Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y; ESPGHAN EURO-PIG Working Group.* Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55: 230–4.
14. *Pavić I, Babić I, Čepin Bogović J, Hojsak I.* The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux. Clin Otolaryngol. 2017;42:544–9.
15. *Barry DW, Vaezi MF.* Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. Cleve Clin J Med. 2010;77:327–34.
16. *Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY.* Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;127:32–5.
17. *Včeva A, Mendeš T, Šestak A, Zubčić Ž, Mihalj H, Kotromanović Ž i sur.* Laringofaringealni refluks: novosti u dijagnostici i liječenju. Liječ Vjesn. 2022;144:402–10.
18. *Snow G, Dhar SI, Akst LM.* How to Understand and Treat Laryngopharyngeal Reflux. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50:871–84.
19. *Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y i sur.* Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279:2743–52.
20. *Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Bredenoord AJ, Tack J i sur.* Determinants of reflux-induced chronic cough. Gut. 2017;66:2057–62.
21. *Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.* Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice. 2002;16:274–7.
22. *Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope. 2001; 111:1313–7.
23. *Simons JP, Rosen CA, Casselbrant ML, Chi DH, Schaitkin BM, Rubinstein EN i sur.* Comparison of Pediatric Voice Outcome Survey, Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score, and esophageal biopsy results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134:837–41.
24. *Saniasiaya J, Kulasegarah J.* Dysphonia and reflux in children: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020; 139:110473. Epub 2020 Oct 28.
25. *Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S i sur.* European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55:221–9.
26. *Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D i sur.* Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277: 511–20.
27. *Min C, Park B, Sim S, Choi HG.* Dietary modification for laryngopharyngeal reflux: systematic review. J Laryngol Otol. 2019;133:80–6.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:133–140
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-20

Pregled | Review

Habitualni i psihogeni kašalj – nova nomenklatura

Habitual and psychogenic cough – new nomenclature

Mario Blekić[1,2]✉, Blaženka Kljaić Bukvić[1,2]

[1] Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Ključne riječi
HABITUALNI KAŠALJ; TIK-KAŠALJ; PSIHOGENI KAŠALJ; KRONIČNI KAŠALJ; DJECA

SAŽETAK. Kašalj je zaštitni refleks kojim se prevenira aspiracija sadržaja u dišne putove i poboljšava njihovo čišćenje. Za održavanje zdravlja dišnog sustava neophodan je učinkoviti kašalj, a u praksi je to jedan od najčešćih simptoma sa značajnim socioekonomskim opterećenjem.[1] Pretjerani i produljeni kašalj, posebno kada je jače izražen, značajno smanjuje kvalitetu života.[2,3] Bez obzira na to je li kašalj akutan[4] ili kroničan[5] kod djece ima velik utjecaj na san, školski uspjeh i igru, djeluje uznemirujuće na roditelje, može ometati spavanje drugih članova obitelji te nastavu, učitelje i vršnjake u razredu. Kašalj se kod djece prezentira značajno drukčije u usporedbi s kašljem odraslih i etiologija mu je drukčija.[2] Dugotrajni (kronični) kašalj kod djece razlikuje se od onoga kod odraslih zbog različite morfologije dišnih putova, višeg stupnja osjetljivosti na štetne podražaje, smanjene kontrole refleksa kašlja i razlike u sazrijevanju neurološkog i imunološkog sustava u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.[2] Postoji mnogo uzroka kroničnog kašlja – većina potječe iz pluća, ali prisutni su i izvanplućni uzroci. Također, većinu uzroka kašlja može se otkriti, ali pojedini uzroci su još kontroverzni. Za opisivanje slučajeva kroničnog kašlja bez jasne plućne ili izvanplućne etiologije u prisutnosti neke sugestivne kliničke karakteristike i/ili povezanosti s psihološkim problemom koriste se razni pojmovi, uključujući kašalj iz navike/habitualni kašalj, psihogeni kašalj i tik-kašalj.[6] S obzirom na terminološku nedosljednost i potrebu usklađivanja s DSM-5 klasifikacijom bolesti (Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje), Ekspertna skupina CHEST-a (engl. *American College of Chest Physicians*) 2015. godine je za definiciju ovih podskupina kroničnog kašlja dala preporuke da se habitualni kašalj naziva tik-kašalj (engl. *tic cough*), a psihogeni kašalj zove se kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima (engl. *somatic cough disorder*).[6] Prema ERS-ovim (engl. *European Respiratory Society*) smjernicama za dijagnostiku i liječenje kroničnog kašlja kod odraslih i djece iz 2020. godine prihvaćena je spomenuta nomenklatura CHEST-a[7].

Keywords
HABITUAL COUGH; TICK-COUGH; PSYCHOGENIC COUGH; CHRONIC COUGH; CHILDREN

SUMMARY. Cough is a protective reflex that prevents aspiration of contents into the respiratory tract and improves its cleaning. An effective cough is necessary to maintain the health of the respiratory system, and in practice it is one of the most common symptoms with a significant socioeconomic burden.[1] Excessive and prolonged coughing, especially when it is more pronounced, significantly reduces the quality of life.[2,3] Regardless of whether the cough is acute[4] or chronic[5] in children, it has a great impact on sleep, school performance and play. Cough in children presents significantly differently compared to adult cough and its etiology is different.[2] Long-term (chronic) cough in children differs from that in adults due to the different morphology of the airways, a higher degree of sensitivity to harmful stimuli, reduced control of the cough reflex and differences in the maturation of the neurological and immune systems in different pediatric age groups.[2] There are many causes of chronic cough – most originate in the lungs, but extrapulmonary causes are also present. Also, most causes of cough can be discovered, but some causes are still controversial. Various terms are used to describe cases of chronic cough without a clear pulmonary or extrapulmonary etiology in the presence of some suggestive clinical characteristic and/or association with a psychological problem, including habitual cough, psychogenic cough, and tic-cough.[6] In view of the terminological inconsistency and the need for harmonization with the DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) disease classification, in 2015 the Expert Group of CHEST (American College of Chest Physicians) made recommendations for the definition of these subgroups of chronic cough that a habitual cough is called a "tic cough", and a psychogenic cough is called "somatic cough disorder".[6] ERS (European Respiratory Society) accepted the nomenclature of CHEST.[7]

Kronični kašalj kod djece

Definicija, etiologija i prevalencija kroničnog kašlja kod djece

Definiranje kroničnog kašlja na temelju dugotrajnosti proizvoljna je paradigma, a temelji se na konsenzusu stručnjaka. Definicija je objavljena u smjernicama Američkog koledža liječnika za bolesti prsnog koša (engl. *The American College of Chest Physicians*, CHEST)[8], Torakalnog društva Australije i Novog Zelanda (engl. *The Thoracic Society of Australia and New*

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Mario Blekić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2779-4651
Odjel za dječje bolesti, OB „Dr Josip Benčević", Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,
e-pošta: blekic1978@yahoo.com

Zealand, TSANZ)[9] i Europskog respiratornog društva (engl. *European Respiratory Society*, ERS)[8]. U smjernicama je kao uvjet za kroničan kašalj usvojeno razdoblje trajanja kašlja od osam tjedana za odrasle[10], a četiri tjedna za djecu[11], premda se kašalj kod djece u trajanju od tri do osam tjedana terminološki često naziva prolongirani akutni kašalj[11, 12]. Obrazloženje za vremenski interval naveden u Smjernicama jest da većina akutnih respiratornih infekcija kod djece prestaje unutar tog intervala. Prag od četiri tjedna odabran je kako bi se omogućila relativno rana dijagnoza ozbiljne bolesti koja je uzrokovala kašalj kao što su npr. bronhiektazije[13] ili neprepoznato strano tijelo u dišnom putu[14], ali i kako bi se spriječile komplikacije i dodatno obolijevanje. Nadalje, ovaj vremenski raspon također omogućuje da se oprezno prate pojedini bolesnici s kroničnim kašljem kada uz kašalj nema drugih (specifičnih) simptoma.[9] Prisutnost kroničnog kašlja može predstavljati tešku osnovnu bolest,[15] ali i kada ju ne predstavlja, značajno narušava kvalitetu života.[16]

Specifični kašalj — odnosi se na kronični kašalj koji se u konačnici može pripisati temeljnoj bolesti (koja je obično, ali ne uvijek, plućnog podrijetla).

Nespecifični kašalj — definira se kao kronični kašalj koji nema prepoznatljiv uzrok nakon razumne procjene. Vjerojatnije je da će kronični kašalj biti nespecifičan ako je suh i ako pri početnoj evaluaciji nisu utvrđene abnormalnosti (tj. nema specifičnih pokazatelja uz kašalj kao npr. piskanje, dispneja, hemoptiza itd.). Etiologiju kašlja nije uvijek lako identificirati čak ni nakon temeljite sustavne istrage, a psihološka i neurološka stanja u diferencijalnoj su dijagnozi i kod djece i odraslih.[17] Za opisivanje slučajeva kašlja bez jasne plućne ili izvanplućne etiologije (kao što je npr. gastroezofagealna refluksna bolest) u prisutnosti neke sugestivne kliničke karakteristike i/ili povezanosti s psihološkim problemom u literaturi u Republici Hrvatskoj korišteni su razni izrazi kao *kašalj iz navike/habitualni kašalj, psihogeni kašalj i tik-kašalj.*[18, 19]

Još jedna kategorija upornog kašlja, koju ne bi trebalo zamijeniti s psihogenim kašljem, jest **neobjašnjivi kašalj**. Termin *neobjašnjivi kašalj* umjesto termina *idiopatski* predložio je CHEST za opisivanje slučajeva u kojima se modifikacijom ponašanja i psihijatrijskom terapijom nije uspjelo riješiti kašalj neutvrđene organske etiologije.[20] Neobjašnjivi kašalj treba uzeti u obzir samo ako se ne uspije pronaći uzrok za kašalj, a modifikacija ponašanja i psihijatrijska terapija nisu uspjele.[20] Potrebna je pažljiva procjena jer neadekvatna dijagnostička obrada može dovesti do pogrešnoga pretjeranog dijagnosticiranja neobjašnjivog kašlja.[21]

Postoji malo epidemioloških podataka za kronični kašalj i njegovu etiologiju uključujući psihogeni i habitualni kašalj. Nema dovoljno podataka o prevalenciji kroničnog kašlja kod djece, a na njezinu točnost značajan utjecaj ima subjektivnost istraživača te roditeljsko prepoznavanje tegoba i upućivanje liječnika u njih.[22] Prevalencija se značajno razlikuje među različitim populacijama i također ovisi o svijesti kliničara o ovoj dijagnozi. Tijekom djetinjstva dišni putovi i živčani sustav prolaze kroz niz anatomskih promjena te fizioloških procesa sazrijevanja koji utječu na refleks kašlja. Uz navedeno i imunološki odgovori prolaze kroz razvojne i memorijske procese koji čine da su infekcije i kongenitalne abnormalnosti kod djece glavni uzroci kašlja.[23] Kada se ispituje predškolsku djecu kašlju li unatrag mjesec dana potvrdan je odgovor kod oko 35% ispitanika.[24] Premda i roditelji kod svoje djece mogu netočno prezentirati podatke o kašlju, istraživanja pokazuju da je prevalencija kašlja u djece (bez prehlade) oko 30%.[12] Prema bolničkim multicentričnim studijama i sustavnom pregledu[13,25,26] te u multicentričnoj studiji u kojoj su ispitana djeca iz primarne zdravstvene zaštite ili hitne pomoći[4] vidljivo je da su astma, produženi bakterijski bronhitis (PBB) i nespecifični kašalj tri najčešća uzroka kroničnog kašlja. Za neke druge dijagnoze (kao što je tuberkuloza) učestalost varira ovisno o regiji.[13,27] Holinger i Sanders[28] dokazali su da je psihogeni kašalj drugi najučestaliji uzrok kroničnog kašlja kod djece između 6 i 16 godina. U studiji pacijenata s uputnom dijagnozom kroničnog kašlja u Australiji, prevalencija tik-kašlja iznosila je 4,3% ukupno i 8% u pulmološkoj klinici u Sydneyu.[26] Etiologija kroničnog kašlja kod djece različita je od one kod odraslih i stoga bi liječnici trebali koristiti pedijatrijske smjernice za kašalj.[8,9] Sindrom kašlja gornjih dišnih putova (ranije nazivan postnazalni drip-sindrom), astma, neastmatični eozinofilni bronhitis i gastroezofagealna refluksna bolest najčešći su uzroci kroničnog kašlja kod odraslih.[29]

Tik-kašalj (habitualni kašalj) i kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima (psihogeni kašalj)

S obzirom na terminološku nedosljednost i potrebu usklađivanja s DSM-5[30] klasifikacijom bolesti, Ekspertna skupina CHEST-a 2015. godine, nakon sistemskog pregleda o zbrinjavanju psihogenog i habitualnog kašlja (koji je učinjen zbog obnavljanja preporuka i sugestija unatoč dokazima niske kvalitete), za definiciju ovih podskupina kroničnog kašlja daje preporuke da se habitualni kašalj naziva tik-kašalj (engl. *tic cough*), a psihogeni kašalj zove se kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima (engl. *somatic cough disorder*). Prema ERS-ovim (*European Respiratory Society*) smjernicama za dijagnostiku i liječenje kroničnog kašlja u odraslih i djece iz 2020. godine podskupina kašlja koja se prije nazivala habitualni kašalj naziva se tik-kašalj, a podskupina psihosomatski kašalj je označena kao kašalj u poremećaju sa somatskim simptomi-

ma (engl. *somatic cough disorder*). Iz toga je vidljivo kako je ERS prihvatio nomenklaturu CHEST-a.[7]

Tik-kašalj (ranije poznat kao habitualni kašalj) opisuje kašalj sa značajkama ponavljanja i navike (habitualnim značajkama) koje su slične vokalnom tiku. Tik je po definiciji ponavljajući pokret ili glas koji uključuje diskretne skupine mišića; tikovi su fragmenti normalnih motoričkih radnji ili vokalizacija koji su pogrešno postavljeni u kontekstu.[31] Temeljne kliničke značajke tikova uključuju supresivnost, distraktibilnost, sugestivnost, varijabilnost i prisutnost predosjećaja.[31] Tik-kašalj i pročišćavanje grla vjerojatno predstavljaju kombinaciju motoričkih i foničkih tikova i imaju navedene značajke tika.

U petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-5)[30] ne spominju se izrazi habitualni poremećaji /poremećaji iz navike, ali se spominju tikovi. Budući da se izraz *habitualni poremećaj* tradicionalno koristio u psihijatriji za označavanje tik-poremećaja, trihotilomaniju, složene motoričke stereotipove i kopanje po koži, pojavila se mogućnost, ali i potreba, spajanja termina habitualnog kašlja i tik-kašlja u jedno ime, a to je **tik-kašalj** (tj. poremećaj koji je već prepoznat po istoj DSM-5 klasifikaciji).[30] Ekspertnom povjerenstvu CHEST-a nije bilo teško zamijeniti pojam habitualnog kašlja u pojam *tik-kašalj* jer se čini da definicija i značajke tik-kašlja obuhvaćaju bit onoga na što kliničari misle kada koriste izraz *habitualni kašalj* (*kašalj iz navike*), tj. navedeno povjerenstvo vjeruje da bi se izraz *habitualni kašalj* trebao napustiti u korist *tik-kašlja*. Prema povjerenstvu netočno je i zbunjujuće, a stoga i problematično, nastaviti koristiti riječ *navika* onako kako se koristi u laičkim terminima, jer laička definicija nije vjerna onome što suvremena psihijatrija ili psihologija vjeruju da je u korijenu poremećaja. U laičkom smislu, pojam *navika* odnosi se na obrasce ponašanja koji se često ponavljaju, poput popodnevnog spavanja. Štoviše, često im se daje pozitivna ili negativna konotacija (npr. pušenje je loša navika, dok je svakodnevna konzumacija voća ili povrća dobra navika). Povjerenstvo također vjeruje da bi definicija tik-kašlja trebala biti kronični kašalj koji dijeli temeljne kliničke značajke tikova i koji se može vidjeti sam (kao kod kroničnog poremećaja vokalnih tikova)[30] ili u kontekstu mnogih tikova kod osoba s Tourettovim sindromom[30] te kod djece osnovnoškolske dobi s visoko funkcionalnim autizmom.[32] Kod mnogih pojedinaca mogu se pojaviti samo pojedinačni tikovi poput treptanja i šmrkanja pa tako i kašalj može biti jedina manifestacija tik-poremećaja i vrlo je čest vokalni tik kod osoba s tik-poremećajem. S obzirom na to da se tik-kašalj kvalificira kao vokalni tik valja očekivati da će farmakološke i bihevioralne terapije, za koje se pokazalo da su korisne za druge vokalne tikove, biti učinkovite za tik-kašalj. Takve terapije[33,34] razlikuju se od onih koje bi bile propisane za konverzijsku reakciju.[35]

Kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima (ranije poznat kao psihogeni kašalj)

Pri dijagnosticiranju mentalnih bolesti psihijatri diljem svijeta najčešće koriste dva sustava klasifikacije – Međunarodnu klasifikaciju bolesti i srodnih zdravstvenih problema[36] (ICD, engl. *International Classification of Diseases*) Svjetske zdravstvene organizacije ili Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje[30] (DSM, engl. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) Američke psihijatrijske udruge. Iako se termini *psihogeni* i *habitualni* ne pojavljuju u sustavu klasifikacije DSM-5[30], termin *psihogeni kašalj*, koji se trenutno koristi u pulmologiji, obično se u psihijatriji odnosi na somatizacijski poremećaj. Somatizacija je prijenos psihološke patnje u tjelesni simptom[35,37], a somatizacijski poremećaji (prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 1992.) označeni su kao „ponavljanje tjelesnih simptoma, praćeno upornim zahtjevima za izradom medicinskih pretraga usprkos ponavljanim negativnim nalazima i uvjeravanjima liječnika da simptomi nemaju tjelesnu osnovu“. Revizijom Smjernica na ekspertnoj skupini CHEST-a zaključeno je da je dijagnozi *psihogeni kašalj* najbliža dijagnoza iz klasifikacije DSM-5 „kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima“ (engl. *somatic cough disorder*)[6,30]. Do dijagnoze se dolazi isključivanjem drugih uzroka kašlja i *tik-kašlja*, a dijete mora ispunjavati kriterije za somatski poremećaj kako je navedeno u DSM-5.[30]

DSM-5 kategorija **Poremećaj sa somatskim simptomima i srodni poremećaji** obuhvaća dijagnoze[30]:

- poremećaj sa somatskim simptomima
- anksiozni poremećaj zbog bolesti
- konverzivni poremećaj (poremećaj s funkcionalnim neurološkim simptomima)
- psihološke čimbenike koji utječu na druga zdravstvena stanja
- umišljeni poremećaj
- drugi specificirani poremećaj i srodni poremećaj
- nespecificirani poremećaj sa somatskim simptomima i srodni poremećaj.

Svi ovi poremećaji u navedenoj DSM-5 kategoriji imaju zajedničku značajku: istaknutost somatskih simptoma povezanih s klinički značajnom patnjom i oštećenjem. Osobe s poremećajima koji imaju istaknute tjelesne simptome obično se susreću u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i drugim medicinskim ustanovama, a rjeđe u psihijatrijskim i drugim ustanovama za psihičko zdravlje.

Poremećaj sa somatskim simptomima kao prva podskupina u navedenoj DSM-5 kategoriji naglašava da je

dijagnoza temeljena na pozitivnim simptomima i znakovima (uznemirujući tjelesni simptomi uz abnormalne misli, osjećaje i ponašanje kao odgovor na ove simptome), više nego na nedostatku medicinskog objašnjenja za somatske simptome. Posebna karakteristika osoba koje imaju ovaj poremećaj nisu somatski simptomi sami po sebi, nego način na koji ih oni iznose i interpretiraju.[30]

Osobe koje boluju od poremećaja sa somatskim simptomima tipično imaju višestruke, stalno prisutne somatske simptome koji dovode do klinički značajne patnje ili do značajnih smetnji u svakodnevnom životu (kriterij A, tablica 1) iako je ponekad prisutan samo jedan ozbiljan simptom, najčešće bol. Simptomi (u ovom radu simptom je kašalj) mogu i ne moraju biti povezani s drugim zdravstvenim stanjem. Dijagnoza poremećaja sa somatskim simptomima i istodobne tjelesne bolesti nisu međusobno isključujuće i one se vrlo često pojavljuju zajedno. Npr. osoba može biti onesposobljena zbog simptoma poremećaja sa somatskim simptomima (u ovom slučaju kašljem) nakon preboljenja bolesti (npr. teške egzacerbacije astme) iako bolest nije uzrokovala trajne posljedice. Ako je prisutno neko zdravstveno stanje ili postoji visok rizik za njegov razvoj (npr. snažna obiteljska anamneza), misli, osjećaji i ponašanja u vezi s tim stanjem su prekomjerni (kriterij B, tablica 1).[30] Osobe koje boluju od ovog poremećaja imaju vrlo visoku razinu zabrinutosti oko bolesti (kriterij B, tablica 1).[30]

Bolesnici procjenjuju svoje tjelesne simptome prijetećima, opasnima i zabrinjavajućima. Često misle najgore o svom zdravlju čak i kad postoje dokazi za suprotno te se neki i dalje, unatoč dokazima, boje zdravstvene ozbiljnosti simptoma. U teškom poremećaju briga za zdravlje može preuzeti središnju ulogu u životu pojedinca. Briga za zdravlje postaje obilježje njegovog identiteta i preuzima dominaciju u vezama i odnosima, a kada je oštećenje veliko i dugotrajno može dovesti do invalidnosti. Vrlo često se koristi visoka razina zdravstvene skrbi, koja rijetko ublažava zabrinutost pojedinca, a pacijent često traži pomoć više liječnika za isti simptom. Osobe s ovim poremećajem često ne reagiraju na medicinske intervencije, nove intervencije mogu pogoršati simptome, a pojedine osobe smatraju da su njihova medicinska procjena i liječenje bili nedostatni. Često su neobično osjetljivi na nuspojave lijekova.[30]

Prisutnost samo jednoga izraženog simptoma češća je kod djece nego kod odraslih. Iako mlađa djeca mogu imati tjelesne simptome, ona rijetko brinu o „bolesti" do puberteta, a važan je odgovor roditelja na simptom. On određuje razinu popratne uznemirenosti jer je roditelj taj koji interpretira simptom te traži pomoć liječnika i/ili dijete izostaje iz škole.[30]

Neuroticizam je prepoznat kao neovisan čimbenik velikog broja somatskih simptoma, a komorbidna anksioznost ili depresija su česti i mogu pogoršati simptome i oštećenja. Poremećaj sa somatskim simptomima češći je kod osoba koje su nedavno doživjele stresne životne događaje te kod osoba nižega socioekonomskog statusa i s manje godina školovanja.[30] Perzistirajući simptomi povezani su i s demografskim značajkama kao što su ženski spol, starija dob i nezaposlenost te anamnezom seksualnog zlostavljanja, traumama u djetinjstvu, kroničnom tjelesnom bolešću ili psihijatrijskim poremećajem, socijalnim stresom i/ili čimbenicima koji im idu u prilog (npr. izostanak s nastave).[30] Također, postoje neke razlike u somatskim simptomima između kultura i etničkih skupina i može biti razlika u traženju medicinske pomoći među njima.[30]

Kada simptomi ispunjavaju dijagnostičke kriterije za poremećaj sa somatskim simptomima ovaj poremećaj treba biti dijagnosticiran, ali s obzirom na to da su istovremeno česti komorbiditeti anksiozni i depresivni poremećaj treba tragati i za njima.[30]

Dijagnoza „poremećaj sa somatskim simptomima" iz zadnje DSM-5 klasifikacije[30] u ICD-11 klasifikaciji[36] Svjetske zdravstvene organizacije naziva se *poremećaj tjelesne patnje* (engl. *bodily distress disorder*, BDD), a definira se kao prisutnost tjelesnih simptoma koji su uznemirujući za pojedinca ili se simptomima daje prevelika pažnja i značaj, što zahtijeva češće odlaske na preglede liječniku. Ako medicinsko stanje uzrokuje simptome ili im pridonosi, stupanj pozornosti uglavnom je pretjeran u odnosu na njegovu prirodu i progresiju. Pretjerana pozornost ne može se ublažiti odgovarajućim kliničkim pregledom i pretragama ni uvjeravanjem. Tjelesni simptomi i pridružena patnja su postojani, prisutni su veći dio dana barem nekoliko mjeseci i povezani su sa značajnim oštećenjem u osobnim, obiteljskim, društvenim, obrazovnim, profesionalnim ili drugim važnim područjima funkcioniranja. Tipično, poremećaj uključuje više tjelesnih simptoma koji mogu varirati tijekom vremena. Najčešći tjelesni simptomi povezani s poremećajem tjelesne patnje uključuju bol (npr. mišićno-koštanu bol, bol u leđima, glavobolju), umor, gastrointestinalne i respiratorne simptome, iako pacijenti mogu patiti od bilo kojih tjelesnih simptoma.[38] Povremeno postoji jedan simptom, obično bol ili umor, ali i kašalj, koji je povezan s drugim značajkama poremećaja.

Prezentacija i dijagnostika kašlja u tik-kašlju i kašlju u poremećaju sa somatskim simptomima

Iako *tik-kašalj* i *kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima* imaju različite definicije ne mogu se uvijek lako klinički razlikovati. Početni pristup liječenju je sličan, osim ako nisu prisutni jasni biljezi somatskog poremećaja. Iako su tipične kliničke karakteristike

Tablica 1. Poremećaj sa somatskim simptomima (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, DSM-5)[30]

Table 1. DSM-5 diagnostic criteria for somatic symptom disorder

Dijagnostički kriteriji / Diagnostic criteria	
A.	Jedna ili više tjelesnih tegoba koje dovode do klinički značajne patnje ili kao posljedicu imaju značajno ometanje svakodnevnog života / One or more somatic symptoms that are distressing or result in significant disruption of daily life
B.	Prekomjerne misli, osjećaji ili ponašanje vezano za tjelesne simptome ili s tim vezane misli koje se očituju u sljedećem: / Excessive thoughts, feelings, or behavio[u]rs related to the somatic symptoms or associated health concerns as manifested by at least one of the following: 1. Nerazmjerne i stalne misli o ozbiljnosti svojih simptoma / Disproportionate and persistent thoughts about the seriousness of one's symptoms 2. Stalna visoka razina anksioznosti zbog zdravlja ili simptoma / Persistently high level of anxiety about health or symptoms 3. Ovim simptomima ili brizi o zdravlju posvećuje se previše vremena ili energije. / Excessive time and energy devoted to these symptoms or health concerns.
C.	Iako pojedini tjelesni simptomi ne moraju biti stalno prisutni, stanje da osoba ima simptome jest dugotrajno (obično dulje od šest mjeseci). / Although any one somatic symptom may not be continuously present, the state of being symptomatic is persistent (typically more than six months).
Odredi ako je: / Specify if:	
S dominirajućom boli (raniji poremećaj osjeta boli): ova odrednica je za pojedince čiji tjelesni simptomi pretežno uključuju bol. / With predominant pain (previously pain disorder): this specifier is for individuals whose somatic symptoms predominantly involve pain.	
Odredi ako je: / Specify if:	
Perzistirajući: perzistirajući tijek koji je karakteriziran ozbiljnim simptomima, znatnim oštećenjem i dugim trajanjem (dulje od šest mjeseci) / Persistent: a persistent course is characterized by severe symptoms, marked by impairment, and long duration (more than six months)	
Odredi sadašnju težinu: / Specify current severity:	
Blaga: ispunjen je samo jedan od simptoma naveden u kriteriju B. / Mild: only one of the symptoms specified in criterion B is fulfilled.	
Umjerena: dva ili više simptoma u kriteriju B su ispunjena. / Moderate: two or more of the symptoms specified in criterion B are fulfilled.	
Teška: dva ili više simptoma u kriteriju B su ispunjena, uz to se osoba žali na brojne tjelesne smetnje (ili jedan jako težak somatski simptom). / Severe: two or more of the symptoms specified in criterion B are fulfilled, plus there are multiple somatic complaints (or one very severe symptom).	

često očigledne pri prvoj konzultaciji, nakon što se procijene drugi mogući uzroci one ostaju dijagnoze isključenja.[6]

U ovim podskupinama kašalj je dosta karakterističan, ali može biti različit među pacijentima:

- može se prezentirati kao kratak, pojedinačan, suh kašalj (tik-kašalj – ovaj oblik kašlja obično nije jako uznemirujuć i roditelji često mogu prepoznati da je kašalj postao navika)
- može biti glasan, grub, iritantan i ponavljajući, nalik lajanju/trubi u prirodi (ometa školski i obiteljski život, donosi određenu sekundarnu dobit za dijete).[39]

Česte osobine ovih tipova kašlja:

- izraženiji su tijekom posjeta ordinaciji i izostaju tijekom spavanja
- često je postojanje prethodne početne bolesti gornjih dišnih puteva u anamnezi i ona može biti okidač za pojavu kašlja[6,23]
- nisu povezani s tjelesnom aktivnošću
- ako se izuzme kašalj, fizikalni pregled je normalan
- tipičan dobni raspon za djecu s ovim poremećajima jest od 4 do 18 godina, s medijanom od 10 godina[40]
- nema očite organske ili fiziološke etiologije
- posljedice su produljeni izostanci iz škole – sekundarna dobit za dijete
- nema odgovora na farmakoterapiju.

Liječenje tik-kašlja i kašlja u poremećaju sa somatskim simptomima

U obradi, ali i liječenju djece s opisanim podvrstama kroničnog kašlja potreban je multidisciplinaran pristup koji uključuje liječnike i suradnike različitih struka (pedijatre različitih užih specijalizacija, otorinolaringologa, psihijatre, psihologe…). Organizacija CHEST, koja inače razvija kliničke smjernice u praksi koje pomažu pacijentima i liječnicima u odlučivanju, provela je sustavni pregled dostupne literature u zbrinjavanju habitualnog kašlja, psihogenog kašlja i tik-kašlja.[41] Budući da je zamjetan nedostatak kontroliranih studija i heterogenost dijagnostičkih termina u

analizu su uključeni svi dizajni studija i deskriptivni dijagnostički termini te je u studiji opisano 223 pacijenata u 18 nekontroliranih istraživanja (od 170 pacijenata kojima je u istraživanju prikazana dob 96% pacijenata su bila djeca). U 90% studija u istoj analizi korišten je termin *psihogeni kašalj.* Primjenu konvencionalne farmakoterapije prije postavljanja dijagnoze psihogenog kašlja (uglavnom kod djece) opisalo je četrnaest istraživanja. Korišteni su antibiotici, antitusici, antihistaminici, bronhodilatatori i steroidi. Većina intervencija u istraživanjima je slabo opisana bez procjene učinkovitosti, ali ih je većina pokazala i nedostatak poboljšanja. Većina istraživanja se fokusirala na nefarmakološke (bihevioralne) intervencije, a najčešće su intervencije bile hipnoza, terapija sugestijom, tješenje i razuvjeravanje.[41] Bihevioralne intervencije za koje se smatra da smanjuju kašalj uključuju terapiju supresije kašlja, govornu terapiju, svjesnost, meditaciju, terapiju sugestijom, *biofeedback* i kognitivnu bihevioralnu terapiju. Najuspješnija terapija za ove vrste kašlja kod djece bila je sugestivna terapija kod koje se koristi distraktor (kao što je pijuckanje tople vode), kao alternativno ponašanje kašlju.[23,40] Djeca s kašljem u poremećaju sa somatskim simptomima, ako ne reagiraju na sugestiju i druge bihevioralne intervencije, zahtijevaju upućivanje psihologu i/ili psihijatru.

Nefarmakološke intervencije

Terapija sugestijom

Terapija sugestijom je tehnika liječenja koja u osnovi ima proces u kojem liječnik uvjerava pacijenta da može kontrolirati kašalj opirući se potrebi za kašljem. Liječnik pacijentu i njegovoj obitelji objasni prirodu kašlja i izrazi uvjerenost da pacijent može zaustaviti kašalj. U terapiji se može koristiti i distraktor (kao što je pijuckanje tople vode, plahta omotana oko prsnog koša ili nebulizirani lidokain i sl.), a uloga distraktora je pomoć pacijentu u kontroli kašlja.

Istraživanja Cartera (1949.), Harfeiza (1980.) i Munforda (1978.) prikazala su uspješno liječenje korištenjem raznih sugestivnih tehnika i poboljšanje od 80 – 90%.[42] U četiri istraživanja iz sistemske analize CHEST-a[41] korišten je ovaj tip terapije, a u dva od ista četiri istraživanja dodatno je prilikom liječenja kao distraktor korištena ili plahta omotana oko prsnog koša ili nebulizirani lidokain razrijeđen fiziološkom otopinom. U navedenoj analizi 52 bolesnika je primilo terapiju, a kašalj je prestao u 96% bolesnika.[41]

Hipnoterapija / samohipnoza

Hipnoza može pomoći u ignoriranju potrebe za kašljem podučavajući djecu kako da se smire, zamisle da okreću kotačić koji kontrolira kašalj ili da otkriju može li neki stresni problem pridonijeti produljenju kašlja i kako se bolje nositi s tim problemom.

Hipnoza se procjenjivala kod 96 pacijenata kojima je pulmolog educiran o hipnozi dao instrukcije za hipnozu. Kašalj je prestao u 78% bolesnika i smanjio se u 5% bolesnika.[41]

Razuvjeravanje, tješenje, upućivanje psihologu i prikladna medikacija

Objašnjenje i uvjeravanje (usmjereno ponajprije na dijete) također mogu biti učinkoviti.[43] Sedam istraživanja u ranije navedenoj CHEST-ovoj sistemskoj analizi koristilo je različite intervencije – razuvjeravanje, tehnike relaksacije tješenjem, upućivanje psihologu, psihoterapiju, prikladnu medikaciju kao što su trankvilizatori, anksiolitici i antidepresivi. Nakon navedenih intervencija 93% pacijenata je pokazalo smanjenje kašlja.[41]

Glasovna terapija i kognitivna psihoterapija

Blager i suradnici pokazali su da su u smanjenju kašlja učinkovite psihoterapija i glasovna terapija kod tri od četiri odrasle osobe. Kognitivna terapija bila je učinkovita u dva slučaja psihogenog kašlja.[42]

Farmakološke intervencije

Injekcija botulin-toksina tipa A u vokalni nabor

Sipp i suradnici[44] liječili su tri bolesnika s iscrpljujućim kašljem injekcijom botulin-toksina tipa A (BTX-A) u vokalni nabor (tiroaritenoidni mišić). Tretman je bio učinkovit kod troje djece u dobi od 11 do 13 godina u prekidanju kašlja, ali se kašalj vratio u vremenskom razdoblju od 10 dana do 2,5 mjeseca. Bihevioralna terapija bila je uspješna u daljnjoj kontroli kašlja[44] te prema istim autorima ostaje prva linija liječenja, ali BTX-A može biti korisna nadopuna bihevioralnoj terapiji kod pacijenata kod kojih standardni tretmani ne daju rezultate ili kod onih s teškim kašljem koji imaju ograničen ili odgođen pristup stručnjacima za mentalno zdravlje.

Prijavljeni su slučajevi **Touretteovog sindroma** koji se manifestira kroničnim kašljem; djecu s drugim vokalnim ili motoričkim tikovima treba dodatno procijeniti na ovaj ili drugi poremećaj prezentiran tikom.[45,46] Ako se tik-kašalj uzme u obzir kao kronični tik-poremećaj (kao npr. Touretteov sindrom ili kronični vokalni tik) postoje dokazi koji podupiru potrebu i za farmakološkom i bihevioralnom terapijom. Tik-kašalj u Touretteovom sindromu je vrlo čest, a strategije liječenja su usmjerene na smanjenje tikova u cjelini kod pojedinaca s tik-poremećajima. Kanadske smjernice utemeljene na dokazima za liječenje tik-poremećaja pronašle su visokokvalitetne dokaze o učinkovitosti pimozida, haloperidola i risperidona kod liječenja tikova, dokaze srednje kvalitete za učinkovitost klonidina i gvanfacina, dokaze niske kvalitete za učinkovi-

tost flufenazina, etoklopramida, aripiprazola, olanzapina, ziprasidona, topiramata, injekcije botulin-toksina i kanabinoida te vrlo nisku kvalitetu dokaza za kvetiapin, baklofen i tetrabenazin.[33]

Kada se uzmu u obzir bihevioralni tretmani postojali su visokokvalitetni dokazi za terapiju odvikavanjem, tj. terapiju preokreta navike, i dokazi niske kvalitete za izloženost i prevenciju odgovora.[34]

Zaključak

Tik-kašalj i kašalj u poremećaju sa somatskim simptomima mogu se uglavnom dijagnosticirati klinički, najčešće putem karakteristične anamneze i urednoga fizikalnog pregleda. Budući da postoji nedostatak specifičnih kliničkih osobina i dijagnostičkih testova kod ovih tipova kašlja dijagnoza se potvrđuje isključivanjem druge etiologije. Postoje samo dokazi niske kvalitete koji podupiru određenu strategiju za definiranje, dijagnosticiranje i liječenje kašlja u poremećaju sa somatskim simptomima i tik-kašlja. Izbor liječenja treba voditi dostupnost potencijalnih terapija, a u obzir treba uzeti pacijentove vrijednosti i sklonosti.

LITERATURA

1. *Morice AH.* Epidemiology of cough. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:253–9.
2. *Chang AB.* Pediatric Cough: Children Are Not Miniature Adults. Lung. 2010;188:33–40.
3. *Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ.* Persistent cough: is it asthma? Arch Dis Child. 1998;79:411–4.
4. *O'Grady KF, Grimwood K, Torzillo PJ, Rablin S, Lovie-Toon Y, Kaus M, Arnold D i sur.* Effectiveness of a chronic cough management algorithm at the transitional stage from acute to chronic cough in children: a multicenter, nested, single-blind, randomised controlled trial. Lancet Child Adolesc Health. 2019;3:889–98.
5. *O'Grady KF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM i sur.* Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. Arch Dis Child. 2017; 102:1044–8.
6. *Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, Feinstein A, Chang AB, Newcombe PA i sur.* Somatic Cough Syndrome (Previously Referred to as Psychogenic Cough) and Tic Cough (Previously Referred to as Habit Cough) in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2015;148:24–31.
7. *Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C i sur.* ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J. 2020;55:1901136.
8. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS.* Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158:303–29.
9. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Weir K, Rubin BK, Irwin RS.* Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: Systematic Reviews. Chest. 2016;149:106–19.
10. *Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV i sur.* ERS guidelines on the assessment of cough. Eur Respir J. 2007;29:1256–76.
11. *Chang AB, Glomb WB.* Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:260s–283s.
12. *Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R.* BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax. 2008;63 Suppl 3: iii1–iii15.
13. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Grant CC, Rubin BK, Irwin RS.* Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2017;152:607–17.
14. *Chang AB, Faoagali J, Cox NC, Marchant JM, Dean B, Petsky HL i sur.* A bronchoscopic scoring system for airway secretions—airway cellularity and microbiological validation. Pediatr Pulmonol 2006;41:887–92.
15. *Wurzel DF, Marchant JM, Clark JE, Masters IB, Yerkovich ST, Upham JW i sur.* Wet cough in children: infective and inflammatory characteristics in broncho-alveolar lavage fluid. Pediatr Pulmonol. 2014;49:561–8.
16. *Chang BA, Gaffney JT, Eastburn MM, Faoagali J, Cox NC, Masters IB.* Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. Respir Res. 2005;6:3.
17. *Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ.* Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? Chest. 2005;127:1710–3.
18. *Vezmar Adžamić N, Baraba Dekanić K, Kosec T, Banac S, Palčevski G.* Habitualni kašalj-uzrok ili posljedica gastroezofagealne refluksne bolesti? Medicina fluminensis. 2016;52: 556–60.
19. *Aberle N, Kljaić Bukvić B, Blekić M.* Kronični kašalj (Chronic cough). Zbornik radova. 4. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije "Sekundarna prevencija u pedijatriji". 2007:65–69.
20. *Irwin RS, Glomb WB, Chang AB.* Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006 Jan; 129(1 Suppl):174S–179S.
21. *Pratter MR.* Unexplained (idiopathic) cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006 Jan;129 (1 Suppl):220S–221S.
22. *Dales RE, White J, Bhumgara C, McMullen E.* Parental reporting of childrens' coughing is biased. Eur J Epidemiol. 1997; 13:541–5.
23. *Weinberger M, Lockshin B.* When is cough functional, and how should it be treated? Breathe (Sheffield, England). 2017; 13:22–30.
24. *Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M.* Over-the-counter medication use among US preschool-age children. Jama. 1994;272:1025–30.
25. *Chang AB, Robertson CF, Paul van Asperen P, Glasgow NJ, Masters IB, Teoh L i sur.* A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. Pediatrics. 2013;131:e1576–e1583.
26. *Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB i sur.* A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. Chest. 2012;142:943–50.

27. *Dani VS, Mogre SS, Saoji R.* Evaluation of chronic cough in children: clinical and diagnostic spectrum and outcome of specific therapy. Indian Pediatr. 2002;39(1):63–9.
28. *Holinger LD, Sanders AD.* Chronic cough in infants and children: an update. Laryngoscope. 1991;101(6 Pt 1):596–605.
29. *Pratter MR.* Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1 Suppl):59S–62S.
30. *Association AP.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1994.
31. *Leckman JF.* Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. Brain Dev. 2003;25 Suppl 1:S24–8.
32. *Mattila ML, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Kielinen M i sur.* Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community- and clinic-based study. J Autism Dev Disord. 2010;40(9):1080–93.
33. *Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billinghurst L, Carroll A i sur.* Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. Can J Psychiatry. 2012;57(3):133–43.
34. *Steeves T, McKinlay BD, Gorman D, Billinghurst L, Day L, Carroll A i sur.* Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. Can J Psychiatry. 2012;57(3):144–51.
35. *Feinstein A.* Conversion disorder: advances in our understanding. CMAJ. 2011;183(8):915–20.
36. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). 2019;2023.
37. *Sirri L, Fava GA.* Diagnostic criteria for psychosomatic research and somatic symptom disorders. Int Rev Psychiatry. 2013 Feb;25(1):19–30.
38. *Gureje O, Reed GM.* Bodily distress disorder in ICD-11: problems and prospects. World Psychiatry. 2016 Oct;15(3):291–2.
39. *Shields MD, Doherty GM.* Chronic cough in children. Paediatr Respir Rev. 2013 Jun;14(2):100-5; quiz 106, 137–8.
40. *Weinberger M, Hoegger M.* The cough without a cause: Habit cough syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2016 Mar;137 (3):930–1.
41. *Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Barrionuevo P, Vertigan AE, Newcombe PA i sur.* Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. Chest. 2014 Aug;146(2):355–72.
42. *Blager FB, Gay ML, Wood RP.* Voice therapy techniques adapted to treatment of habit cough: a pilot study. J Commun Disord. 1988 Sep;21(5):393–400.
43. *Wright MFA, Balfour-Lynn IM.* Habit-tic cough: Presentation and outcome with simple reassurance. Pediatr Pulmonol. 2018 Apr;53(4):512–6.
44. *Sipp JA, Haver KE, Masek BJ, Hartnick CJ.* Botulinum toxin A: a novel adjunct treatment for debilitating habit cough in children. Ear Nose Throat J. 2007 Sep;86(9):570–2.
45. *Tan H, Büyükavci M, Arik A.* Tourette's syndrome manifests as chronic persistent cough. Yonsei Med J. 2004 Feb 29;45(1): 145–9.
46. *Duncan KL, Faust RA.* Tourette syndrome manifest as chronic cough. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002 Aug 1;65(1): 65–8.

SEKCIJA 3 / *SECTION 3*

Minimalno invazivna kirurgija dječje dobi
Minimally invasive surgery for children

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:143–146
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-21

Pregled | Review

Minimalno invazivni pristup liječenju preponske kile u djece: perkutana plastika unutarnjeg otvora preponskog kanala (PIRS)

A minimally invasive approach to the treatment of inguinal hernia in children: Percutaneous Internal Ring Suturing (PIRS)

Zenon Pogorelić[1,2]✉

[1] Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Split, Split
[2] Katedra za Kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

Ključne riječi
PREPONSKA KILA; DJECA; LAPAROSKOPIJA; MINIMALNO INVAZIVNA KIRURGIJA; PIRS

SAŽETAK. Operacijski zahvat zbog preponske kile jedan je od najčešće izvođenih zahvata u dječjoj kirurgiji. Klasični operacijski zahvati dugi niz godina bili su zlatni standard u liječenju preponske kile u djece. Posljednjih godina, razvojem minimalno invazivne kirurgije i instrumentarija koji je prilagođen djeci te edukacijom dječjih kirurga ovakav način liječenja sve više se prihvaća u europskim i svjetskim centrima. Prednosti minimalno invazivne kirurgije opće su poznate i uključuju manji intenzitet boli, brži oporavak, manju potrošnju analgetika, kraći boravak u bolnici, brži povratak svakodnevnim aktivnostima i značajno bolji kozmetički učinak. Metodu perkutanog zatvaranja unutarnjeg otvora preponskog kanala (PIRS) prvi je opisao dječji kirurg iz Poljske Dariusz Patkowski i od tada je stekla veliku popularnost među dječjim kirurzima zbog jednostavnosti i relativno brze krivulje učenja. Metoda se sastoji od perkutanog zatvaranja unutarnjeg otvora preponskog kanala pod kontrolom laparoskopa i uključuje dvije male incizije od po 2 – 3 mm. Prednosti ove metode nad klasičnim kirurškim zahvatima uključuju istovremeno saniranje bilateralnih kila (bez potrebe za dodatnim rezovima i drugim kirurškim zahvatima), bolju vizualizaciju peritonealne šupljine, manju mogućnost ozljeda sjemenog snopa te mogućnost otkrivanja drugih abdominalnih abnormalnosti. U rukama iskusnog operatera prosječno vrijeme trajanja operacijskog zahvata kod unilateralnih kila iznosi 10 minuta, dok za bilateralne iznosi oko 15 minuta. Zaključno možemo kazati da je PIRS jednostavna, sigurna i učinkovita kirurška tehnika liječenja preponske kile u djece s izvrsnim ishodima liječenja i estetskim rezultatima te niskom učestalošću komplikacija i recidiva.

Keywords
INGUINAL HERNIA; CHILDREN; LAPAROSCOPY; MINIMALY INVASIVE SURGERY; PIRS

SUMMARY. Inguinal hernia surgery is one of the most frequently performed procedures in pediatric surgery. Classical surgical procedures have been the gold standard in the treatment of inguinal hernias in children for many years. In recent years, with the development of minimally invasive surgery and instruments adapted to children and the training of pediatric surgeons, this type of treatment has become increasingly popular in European and worldwide centers. The advantages of minimally invasive surgery are well known: less pain intensity, faster recovery, less consumption of analgesics, shorter hospital stay, faster return to daily activities, and a much better cosmetic result. The method of percutaneous closure of the internal inguinal canal (PIRS) was first described by the Polish pediatric surgeon Dariusz Patkowski and has since become very popular among pediatric surgeons due to its simplicity and relatively quick learning curve. The method consists of percutaneous closure of the internal ring of the inguinal canal under laparoscope control and includes two small incisions of 2-3 mm each. The advantages of this method over classic surgical procedures include the simultaneous repair of bilateral hernias (without the need for additional incisions and other surgical procedures), better visualization of the peritoneal cavity, less possibility of injury to the spermatic cord, and the possibility of detecting other abdominal abnormalities. In the hands of an experienced operator, the average duration of surgery for unilateral hernia is 10 minutes, while for bilateral hernias it is about 15 minutes. In conclusion, we can say that PIRS is a simple, safe and effective surgical technique for the treatment of inguinal hernia in children with excellent treatment and aesthetic results and a low frequency of complications and recurrence.

Preponska kila je stanje u kojem sadržaj trbušne šupljine ulazi u preponski kanal, bilo indirektno kroz unutarnji otvor kanala ili direktno sa dna istoimenog kanala. Pri prolazu iz trbušne šupljine ovi organi, najčešće omentum ili vijuga tankog crijeva, potiskuju ispred sebe parijetalni peritoneum koji ih oblaže i tako tvore kilnu vreću. Kao i kod ostalih hernija tako se i kod preponske mogu razlikovati: kilni otvor u trbušnoj stijenci, kilna vreća, kilne ovojnice i kilni sadržaj.[1] *Annulus inguinalis profundus* je najčešći otvor kroz koji se ispupčuje kilna vreća tvorena od parijetalnog

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1517-720X, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: zpogorelic@kbsplit.hr

peritoneuma. S obzirom na mehanizam nastanka razlikujemo indirektne i direktne kile. Indirektna preponska kila je najčešća u odnosu na druge kile. Kilni otvor čini unutrašnji ingvinalni prsten kroz koji prolazi, probijajući unutarnju trbušnu fasciju, *funiculus spermaticus* u dječaka, a u djevojčica *ligamentum rotundum*.[1] Ove strukture prolaze prema vanjskom preponskom prstenu, na čijem donjem rubu leže. Postoje i direktne preponske kile, a primarna preponska kila direktnog tipa u djece i mladih vrlo je rijetka. Riječ je o kili koja nastaje u području medijalne preponske udubine i medijalno od donje epigastrične arterije. Pred sobom potiskuje slabi dio stražnje stijenke preponskog kanala i prolazi izravno kroz površinski prstenasti otvor. Neka stanja mogu biti povezana s nastankom preponske kile. Najčešći uzrok je povećan intraabdominalni tlak kao posljedica ventrikuloperitonealne drenaže, ascites, stražnja valvula uretre, podizanje tereta i kronični kašalj zbog plućne bolesti. Ostali uzroci mogu biti i poremećaj rasta, malnutricija, bolesti vezivnog tkiva i ekstrofija mokraćnog mjehura.[2]

Epidemiologija

Incidencija nastanka preponske kile različito se procjenjuje. Uglavnom se u izvješćima susreće procjena učestalosti u djece od 0,8 % do 4,4%.[1] U djece s prematuritetom češće nastaje nego u donošene djece, kao i u onih niže porođajne težine.[2,3] Oko šest puta je češća u dječaka nego u djevojčica i, prema izvješćima iz literature, incidencija se kreće u omjeru od 3:1 do 10:1.[1-3] Ova kila nastaje češće na desnoj nego na lijevoj strani. Obično se navodi da u bolesnika s unilateralnom kilom u 60% slučajeva nastaje na desnoj, a u 30% na lijevoj strani, dok se u 10% bolesnika očituje bilateralno. Ovakav omjer zastupljenosti strana susreće se otprilike i u muških i u ženskih osoba.[1,3]

Klinička slika

U kliničkoj slici u bolesnika s preponskom kilom dominira oteklina u području vanjskog otvora preponskog kanala koja se može protezati sve do u skrotum u dječaka pa poprimiti i veće dimenzije, a izraženija je pri napinjanju i kašljanju djeteta. Moguća je i pojava boli u preponskoj regiji koja se pojačava pri stajanju, hodanju i fizičkoj aktivnosti uopće. Valja napomenuti da su nelagoda i bol potpuno individualni pa tako ponekad preponska kila može biti asimptomatska i dijagnosticirati se sasvim slučajno.[1-3] Ako kila nije ukliještena, oteklina je mekana, a sadržaj reponibilan (slika 1).

U najvećeg broja osoba s preponskom kilom i abdominalnim sadržajem u njoj, unutrašnji i vanjski otvor preponskog kanala, kao i sam kanal, dovoljno su široki da sadržaj kilne vreće u određenom posturalnom položaju sam sklizne natrag u trbušnu šupljinu. U drugom trenutku pod povećanim intraabdominalnim tlakom ponovno biva utisnut u kilnu vreću prema skrotumu. Takvu kilu nazivamo reponibilnom. U određenom trenutku nastaje spazam trbušnih mišića u području ingvinalnog prstena koji stisne crijevne vijuge, jajnik ili jajovod tako snažno da nastaje pritisak na krvne žile tih struktura. To može nastaviti do potpune opstrukcije protoka krvi žilama tih organa koji se tada nalaze u kilnoj vreći, pa i do njihove nekroze. Tako nastala stanja nazivamo ukliještenom ili inkarceriranom kilom. Tako nastaje stanje opasno po ukliješteni organ, ali i po život, ako se hitno kirurški ne intervenira. Ukliještenje preponske kile najčešće nastaje u dojenačkoj dobi.[3,4]

Slika 1. Ukliještena lijevostrana preponska kila u dvogodišnjeg dječaka
Figure 1. Incarcerated left inguinal hernia in a two-year-old boy

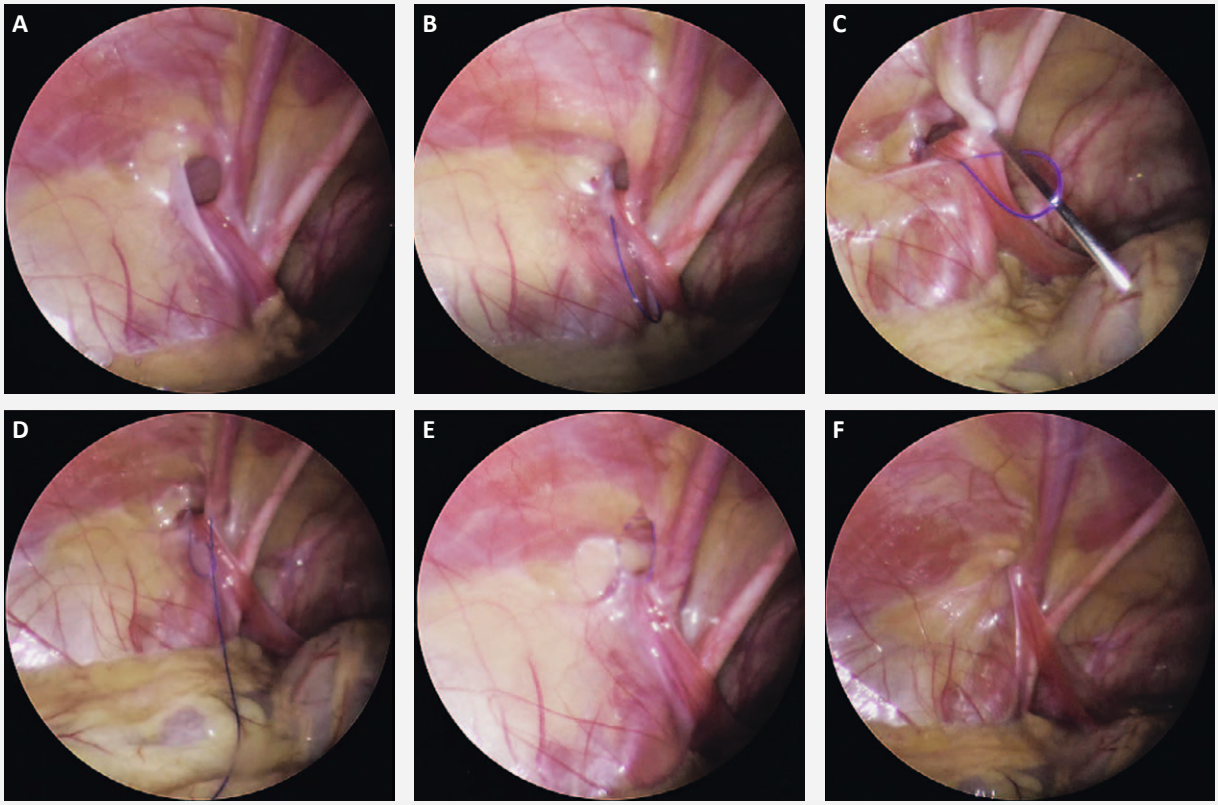
Obično dijete ili roditelji primijete karakterističan intermitentni otok u preponama. U starije djece otok je obično prisutan na kraju dana, pa idućeg jutra više nije tako očit. Ipak, ustajanjem, napinjanjem i kašljanjem, nemanifestna se kila očituje, a manifestna povećava. Ako se nakon stajanja dijete polegne, manifestna se kila najčešće povlači. Uz navedene simptome može se pojaviti i nelagoda u preponama odnosno bol.

Liječenje

Liječenje preponske kile je kirurško. Ranije se operacija odgađala do druge godine života. Današnje je mišljenje da je kilu potrebno operirati čim se ustanovi, osim u slučaju kontraindikacije.

Klasični operacijski postupci

Većina otvorenih operacijskih tehnika svodi se na visoko podvezivanje i eksciziju kilne vreće. U našoj je



Slika 2. PIRS tehnika: (A) otvoreni unutarnji ingvinalni prsten; (B) uvođenje omče; (C) uvođenje igle s druge strane unutarnjeg prstena; (D) igla i konac provučeni kroz prethodno uvedenu omču; (E) omča izvučena i šav postavljen oko unutarnjeg prstena; (F) zatvoren unutarnji prsten.

Figure 2. PIRS technique: A – Open internal inguinal ring; B – Introduction of a nylon loop; C– Introduction of the needle on the other side of the internal ring; D – Needle and suture passed through the previously introduced loop; E – The loop drawn out and the knot passed around internal ring; F – Closed internal ring.

ustanovi popularna operacijska tehnika po Marciyu, prilikom koje nakon visoke ligacije kilne vreće slijedi sužavanje unutarnjeg ingvinalnog prstena postignuto pojedinačnim šavovima na transverzalnu fasciju, ostavljajući mali dio otvoren za normalan prolaz *funiculusa spermaticusa*.[1] Fergusonova metoda operacije ne mijenja poziciju *funiculusa spermaticusa*, već se preko njega *musculus transversus* i *musculus internus* pojedinačnim šavovima sjedinjuju s ingvinalnim ligamentom.[1,4]

Minimalno invazivno liječenje preponske kile

Otvorena herniotomija nosi potencijalnu opasnost od ozljede *vas deferensa*, stvaranja hematoma, infekcije rane, iatrogenog podizanja testisa, njegove atrofije i recidiva kile. Nadalje, nosi i potencijalni rizik od oštećenja jajovoda ili jajnika.[5] Iz prethodno navedenih razloga laparoskopski pristup sve više dobiva na popularnosti, s obzirom na mnoge studije koje potvrđuju njegovu sigurnost i djelotvornost.[5-7] Prednosti laparoskopske kirurgije preponskih kila jesu odlična vidljivost, mogućnost evaluacije kontralateralne strane, minimalno oštećenje tkiva i izbjegavanje traume nastale standardnim pristupom.[5,7-9] Također, iskustvom se postiže kraće operativno vrijeme od otvorene herniotomije. Međutim, u istraživanjima nije nađena značajna razlika u pojavi recidiva. Recidivi nakon otvorene herniotomije pojavljuju se u 0,8–3,8% slučajeva[1], dok je kod laparoskopske herniotomije taj postotak od 0,7% to 4,5%.[5-10]

Laparoskopsko liječenje ingvinalne kile u djece može se izvesti intraperitonealno ili perkutano. Kod laparoskopskih zahvata nema klasičnog reza u ingvinalnoj regiji. U intraperitonealnom pristupu, nakon postizanja odgovarajućeg pneumoperitoneuma Veressovom iglom, kroz trbušnu stijenku uvode se tri troakara i laparoskopskim instrumentima izvodi se intraperitonealno šivanje unutarnjega ingvinalnog prstena. Kod perkutanog pristupa zahvat se može izvesti samo s jednom incizijom i iglom kroz koju se uvodi šav. Dječji kirurg iz Poljske Datiusz Patkowski prvi je opisao perkutano šivanje unutarnjega ingvinalnog prstena za liječenje preponske kile u djece (engl. *percutaneous internal ring suturing* – PIRS).[10] PIRS je kirurška tehnika u kojoj se pod kontrolom laparoskopa koji se postavlja iznad pupka perkutano zatvara unutarnji ingvinalni prsten, na način kako je prikazano na slici 2.[10]

Tehnika je postupno postala vrlo popularna među dječjim kirurzima. Stopa komplikacija u rukama vještog kirurga vrlo je niska. Prilikom uvođenja metode u kliničku praksu stopa recidiva iznosila je 4,5%, no nove studije i metaanalize pokazuju značajno manje stope recidiva od 0,5 – 0,7%, što je gotovo identično stopama recidiva kod otvorene kirurgije.[7,8,10] Također, u rukama iskusnog kirurga operacijsko vrijeme je kraće u odnosu na otvorenu operaciju i iznosi oko 10 minuta za unilateralnu herniju i oko 15 minuta za obostranu kilu.[7] Prosječno operacijsko vrijeme u otvorenoj kirurgiji je 25 do 30 minuta.[1,4] U djevojčica je zahvat znatno lakši, jer u dječaka treba biti izuzetno oprezan kako bi se izbjegle ozljede sjemenovoda, ali i sjemenih krvnih žila. Za početnike se preporučuje započeti sa zahvatom u djevojčica, a nakon stjecanja iskustva metoda se može sigurno izvoditi i u dječaka.

Krivulja učenja za perioperativne i poslijeoperacijske komplikacije, recidive i stope konverzije doseže plato nakon što kirurg obavi najmanje 30 zahvata.[11] Nakon tog PIRS je siguran i učinkovit kirurški pristup za liječenje preponske kile u djece. Kirurg s naprednom razinom iskustva u pedijatrijskoj laparoskopskoj kirurgiji lakše usvaja tehniku i ima značajno bržu krivulju učenja.[11]

Također, manja djeca do dvije godine nisu prikladna za početnika, zbog rastezljivosti peritoneuma i otežane manipulacije zbog malog prostora. Ozljede epigastričnih krvnih žila, nastanak hidrokele, recidiv ili stvaranje granuloma najčešće su opisane komplikacije u literature.[2,7,9] Kod perkutanog pristupa koristimo samo jednu malu inciziju iznad pupka, kroz koju se uvodi laparoskop, a nakon što se postigne pneumoperitoneum i vizualizira hernija, kilni otvor se perkutano zatvara uvođenjem konca kroz spinalnu iglu.

Prednost PIRS-a je mogućnost istovremenog saniranja bilateralnih kila (bez potrebe za dodatnim rezovima i drugim kirurškim zahvatima), bolja vizualizacija peritonealne šupljine, mogućnost otkrivanja drugih abdominalnih abnormalnosti i kontralateralna reparacija ingvinalne kile.[7,8,10-12] Također, stopa atrofije testisa ili jatrogene retencije znatno je niža u odnosu na otvorenu kirurgiju, tj. gotovo da i ne postoji.[7] Ostale prednosti odnose se na opće dobrobiti minimalno invazivne kirurgije kao što su smanjenje boli, brži oporavak, manja potrošnja analgetika, kraći boravak u bolnici, brži povratak svakodnevnim aktivnostima i značajno bolji kozmetički učinci.[7,8,10-13] Pokazalo se da ova metoda ne utječe na perfuziju testisa, što je u početku bio jedan od glavnih problema. Provedena istraživanja u kojima je mjeren testikularni protok krvi u djece u koje je učinjeno perkutano zatvaranje unutarnjeg otvora ingvinalnog kanala pokazala su da nema utjecaja na perfuziju testisa u dječaka.[14,15] Također, dokazano je da ova metoda uzrokuje značajno manji kirurški stres, a time i značajno nižu poslijeoperacijsku bol u odnosu na otvorenu metodu liječenja ingvinalne kile u djece.[12] Nedavno objavljena studija pokazala je da se ova metoda s visokom stopom sigurnosti i učinkovitosti osim u djece može koristiti i u adolescenata.[16]

LITERATURA

1. *Pogorelić Z, Rikalo M, Jukić M, Katić J, Jurić I, Furlan D i sur.* Modified Marcy repair for indirect inguinal hernia in children: a 24-year single-center experience of 6826 pediatric patients. Surg Today. 2017;47:108-13.
2. *Pogorelić Z, Anand S, Križanac Z, Singh A.* Comparison of recurrence and complication rates following laparoscopic inguinal hernia repair among preterm versus full-term newborns: A systematic review and meta-analysis. Children (Basel). 2021;8:853.
3. *Sacks MA, Neal D, Pairawan S, Tagge EP, Hashmi A, Islam S i sur.* Optimal timing of inguinal hernia repair in premature infants: An NSQIP-P study. J Surg Res. 2022;283:690-8.
4. *Ahmad HM, Naumeri F, Saud U, Butt G.* Comparison of Ferguson and Gross herniotomy with Mitchell Banks' herniotomy in boys older than two years. Pak J Med Sci. 2021;37:40-4.
5. *Shalaby R, Ibrahem R, Shahin M, Abdelaziz Y, Abdalrazek M, Alsayaad I i sur.* Laparoscopic hernia repair versus open herniotomy in children: a controlled randomized study. Minim Invasive Surg. 2012;2012:484135.
6. *Schier F.* Laparoscopic inguinal hernia repair-a prospective personal series of 542 children. J Pediatr Surg. 2006;41:1081-4.
7. *Pogorelić Z, Čohadžić T, Jukić M, Nevešćanin Biliškov A.* Percutaneous internal ring suturing for the minimal invasive treatment of pediatric inguinal hernia: A 5-year single surgeon experience. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2021; 31:150-4.
8. *Suttiwongsing A, Khorana J, Ruangwongroj P, Niruttiwat K.* Laparoscopic extraperitoneal technique versus open inguinal herniotomy in children: historical controlled intervention study. World J Pediatr Surg. 2022;5:e000436.
9. *Leng S, Jackson T, Houlton A, Dumitriu E, Pacilli M, Nataraja R.* Laparoscopic versus open inguinal hernia repair in infants: an initial experience. ANZ J Surg. 2022;92:2505-10.
10. *Patkowski D, Czernik J, Chrzan R, Jaworski W, Apoznański W.* Percutaneous internal ring suturing: a simple minimally invasive technique for inguinal hernia repair in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2006;16:513-7.
11. *Pogorelić Z, Huskić D, Čohadžić T, Jukić M, Šušnjar T.* Learning curve for laparoscopic repair of pediatric inguinal hernia using percutaneous internal ring suturing. Children (Basel). 2021;8:294.
12. *Jukić M, Pogorelić Z, Šupe-Domić D, Jerončić A.* Comparison of inflammatory stress response between laparoscopic and open approach for pediatric inguinal hernia repair in children. Surg Endosc. 2019;33:3243-3250.
13. *Pogorelić Z.* Advances and future challenges of minimally invasive surgery in children. Children (Basel). 2022;9(12):1959.
14. *Pogorelic Z.* Effects of laparoscopic hernia repair by PIRS (Percutaneous Internal Ring Suturing) technique on testicular artery blood supply. J Invest Surg. 2019;32:348-9.
15. *Tanriverdi HI, Senel U, Ozmen Z, Aktaş F.* Does the percutaneous internal ring suturing technique impair testicular vascularization in children undergoing inguinal hernia repair? J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25:951-3.
16. *Pogorelić Z, Batinović T, Jukić M, Šušnjar T.* Percutaneous internal ring suturing is a safe and effective method for inguinal hernia repair in young adolescents. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2022;32:452-7.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:147–150
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-22

Pregled | Review

Minimalno invazivno liječenje primarnoga opstruktivnog megauretera u djece

Minimally invasive treatment of primary obstructive megaureter in children

Ana Bosak Veršić[1,2]✉

[1] Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Katedra za dječju kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Ključne riječi
CISTOSKOPIJA; DILATACIJA; URETER

SAŽETAK. Primarni megaureter uzrok je hidronefroze u gotovo četvrtine pedijatrijskih pacijenata. Primarni opstruktivni megaureter zapravo je funkcionalni poremećaj uretera karakteriziran dilatacijom njegovog lumena. S afirmacijom prenatalnog ultrazvuka kao standardom sve je veća incidencija prenatalno detektiranih megauretera. Bilo da je dijagnoza postavljena prenatalno ili postnatalno, po rođenju slijedi detaljna nefrološko-urološka evaluacija. Velik udio primarnih opstruktivnih uretera jest tranzitoran te dolazi do spontane rezolucije u čak 80% slučajeva. U onih u kojih je liječenje ipak potrebno, konvencionalno kirurško liječenje sve se više zamjenjuje minimalno invazivnom metodom – endoskopskom balon dilatacijom i postavljanjem JJ stenta. Iako su podatci o dugoročnim rezutatima oskudni, trenutni izvještaji potvrđuju balon dilataciju kao dobru metodu prvog izbora u liječenju primarnog opstruktivnog megauretera.

Keywords
CYSTOSCOPY; DILATATION; URETER

SUMMARY. Primary megaureter is the main cause of hydronephrosis in almost a quarter of patients. Primary obstructive megaureter is a functional disorder of the ureter characterized by dilation of its lumen. With the establishment of prenatal ultrasound as the gold standard, there is an increasing incidence of prenatally detected megaureters. Whether the diagnosis has been established prenatally, or postnatally, thorough nephrological-urological evaluation should follow. Almost 80% of primary obstructive megaureters are transitory. In patients with no spontaneous resolution, conventional surgical treatment is recently often being replaced with a minimally invasive method – endoscopic baloon dilatation and JJ stenting. Even though currently deficient in long term results, current reports confirm baloon dilatation as a good method of first choice of treatment in patients with primary obstructive megaureter.

Naziv „megaureter“ prvi je uveo Caulk 1923. godine.[1] Sam pojam megaureter zapravo je opis izgleda uretera i njegovog lumena, a ne govori o njegovoj funkciji niti o glavnom uzroku patologije.[2] Prema literaturnim izvorima postoji više graničnih vrijednosti dimenzija ureteralnog lumena, no većinom se megaureterom smatra svaki ureter dimenzija većih od 7 mm u promjeru u fetusa iznad 30. tjedna gestacije i djeteta mlađeg od 12 godina.[3] Gotovo u četvrtine djece upućene dječjem urologu zbog opstruktivne uropatije u podlozi patologije nađe se megaureter.[2] Smith je megauretere podijelio u četiri kategorije: opstruktivni, refluksni, refluksni opstruktivni i nerefluksni neopstruktivni. King je kasnije sve kategorije podijelio još na primarne i sekundarne, ovisno o osnovnom uzroku[4] (tablica 1). Iako radiološki nalazi megauretera znaju biti vrlo impresivni, glavni izazov za dječjeg urologa predstavlja odluka o načinu liječenja – konzervativno praćenje ili aktivno kirurško liječenje.

Primarni opstruktivni megaureter

Megaureter je prema literaturi uzrok opstrukcije mokraćnog sustava u djece u otprilike 23% pacijenata.[2] Primarni megaureter drugi je najčešći uzrok hidronefroze u djece, a njegova je incidencija 0,36 na 1000 novorođenih.[5]

Primarni opstruktivni megaureter (POM) zapravo je rezultat intrinzične kongenitalne prevezikalne opstrukcije i smatra se funkcionalnim poremećajem, a ne pravom anatomskom opstrukcijom.[6] Mnogo je teorija o mogućem uzroku. Smatra se da postoji adinamični jukstavezikalni segment uretera koji ometa ureteralnu peristaltiku, time i normalan tok urina. Postoje i histološki izvještaji o povećanoj koncentraciji kolagena tipa I i III koji uzrokuju fibrozu i posljedičnu opstrukciju.

Kako je veliki udio POM-a tranzitoran (i do 80%) i ne zahtijeva liječenje, već samo praćenje, postoje i teorije maturacije po kojima je zapravo osnovni uzrok u preranom početku stvaranja urina prije završnog sazrijevanja i konačnog formiranja uretera.[2,6–8]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4257-2456,
Klinika za dječju kirurgiju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,
e-pošta: anabosak@yahoo.com

Tablica 1. Klasifikacija megauretera
Table 1. Classification of megaureter

Refluksni Refluxing	Opstruktivni Obstructive	Nerefluksni/neopstruktivni Nonrefluxing/nonobstructive	Refluksni opstruktivni Refluxing obstructive
Primarni / Primary: Primarni refluksni megaureter / Primary refluxing megaureter Prune Belly sindrom / Prune Belly syndrome	Primarni / Primary: Intrinzična opstrukcija / Intrinsic obstruction Adinamični segment / Adynamic segment	Primarni / Primary: Fetalna poliurija / Fetal poliury	Primarni / Primary: Ektopija uretera / Ectopic ureter
Sekundarni / Secondary: Neurogeni mokraćni mjehur / Neurogenic bladder	Sekundarni / Secondary: Valvula stražnje uretre / Posterior urethral valves	Sekundarni / Secondary: Endotoksini/Endotoxins Dijabetes insipidus / Diabetes insipidus Intoksikacija litijem / Lithium intoxication	Sekundarni / Secondary: Valvula stražnje uretre / Posterior urethral valges Neurogeni mokraćni mjehur / Neurogenic bladder

Klinička prezentacija

Megaureteri se u današnje vrijeme detektiraju prenatalno. Zahvaćena novorođenčad većinom je asimptomatska, urednoga općeg i lokalnog statusa, laboratorijskih parametara. Ako anomalija nije detektirana prenatalno dijete s megaureterom obično se prezentira simptomatskom ili asimptomatskom uroinfekcijom, hematurijom, bolovima u abdomenu ili lumbalno, palpabilnom abdominalnom masom ili uremijom ili se dijagnosticira akcidentalno prilikom obrade drugih stanja ili sistematskim pregledom.

Dijagnostika

S prenatalnim ultrazvukom kao standardom sve je veća incidencija prenatalno detektiranih megauretera. Bilo da je dijagnoza postavljena prenatalno ili postnatalno, po rođenju slijedi detaljna nefrološko-urološka evaluacija. Osnovni je cilj razlučiti opstruktivne od neopstruktivnih uretera. Ultrazvuk je jednostavna, neškodljiva i bezbolna metoda kojom se može procijeniti izgled parenhima i kanalnog sustava bubrega, no ne daje dovoljno informacija o renalnoj funkciji i drenaži. Sljedeći korak je isključivanje refluksa. Nekad je pretraga izbora bila MCUG, danas je zlatni standard ceVUS, ultrazvučna pretraga s kontrastom. Ako se isključi refluks, scintigrafijom se procjenjuje opstruktivna nefropatija. Ona pruža podatak o brzini izlučivanja urina koja korelira sa stupnjem opstrukcije, a također daje uvid u moguće oštećenje parenhima. Bubrežna funkcija može se procijeniti i pretragom fMRU (*functional magnetic resonance urography*) koja je superiorna u odnosu na scintigrafiju zbog boljeg uvida u anatomiju.[9]

Diferencijalna dijagnoza

Važno je u diferencijalnoj dijagnozi razlučiti POM od sekundarnih uzroka megauretera te od dilatacije gornjih dijelova mokraćnog sustava. Tako slikovnim pretragama, ako postoji sumnja, treba isključiti opstrukciju pijeloureteralnog vrata (ponekad ekstremna dilatacija bubrežne nakapnice može imitirati dilatirani ureter), valvule stražnje uretre (važno je pri ultrazvučnoj procjeni evaluirati i mokraćni mjehur koji je kod izoliranog POM-a urednog izgleda, dok je kod valvula stražnje uretre najčešće hipertrofične stijenke i ponekad nepravilnog, bizarnog oblika) te ureterocelu.

Liječenje

Pacijenti s antenatalno detektiranim unilateralnim POM-om imaju dobru prognozu. Potrebno je samo prenatalno UZV praćenje u uobičajenim intervalima. U fetusa s obostranim POM-om potrebno je opreznije praćenje. Ako se detektira oligohidramnion razmatra se intervencija u specijaliziranim centrima.

U liječenju djece mlađe od godine dana još uvijek ne postoji konsenzus. Konzervativno liječenje moguće je u većine djece s POM-om.[10] Kriteriji koji indiciraju aktivno kirurško liječenje jesu pogoršanje dilatacije, smanjenje renalne funkcije i bubrežno oštećenje te recidivne uroinfekcije.

Klasično kirurško liječenje podrazumijeva resekciju opstruiranog segmenta uretera, ponekad remodelaciju uretera i reimplantaciju uretera antirefluksnim tehnikama. Navedeno je moguće otvorenom kirurškom tehnikom ili u vještih operatera i laparoskopski.

Stentiranje uretera JJ sondom također je opcija, no uspješnost nije velika.[11]

Anges i suradnici 1998. su prvi put opisali svoja iskustva s balon dilatacijom prevezikalnog stenotičnog segmenta uretera.[12] Uslijedili su višestruki pozitivni izvještaji o uspješnosti ove minimalno invazivne metode.[6,8,10,13–28] Prema dostupnim izvještajima uspješnost metode je 85 – 100%.[16] Metoda se izvodi cistoskopski. Postupak varira ovisno o preferenciji operatera, može se izvoditi bez praćenja dijaskopski ili uz pomoć kontrasta i dijaskopa. Kroz radni kanal cistoskopa uvede se vodilica preko koje se u distalni segment uretera uvede balon kateter (3 – 5 Fr). Po pozicioniranju balon

katetera balon se napuše (većinom na 12 – 18 atm) te pričeka dvije minute. Po izvlačenju balon katetera i vodilice u ureter se može postaviti JJ stent koji se ekstrahira nakon 6 – 8 tjedana. Sve više autora navodi kako uvođenje JJ stenta nije nužno po izvođenju postupka.[29]

Postoperativno praćenje po balon dilataciji

Tri mjeseca po učinjenom zahvatu učinak postupka procjenjuje se scintigrafijom. Zabilježeni su slučajevi pojave refluksa po balon dilataciji, no u većini slučajeva refluks je bio tranzitoran i spontano se razriješio. Uspješnost metode je 85 – 100%, a osnovna prednost je mogućnost ponavljanja postupka.[16] Ukoliko kontrola potvrdi uspješnost metode dovoljne su povremene kontrole urina uz jednogodišnje ultrazvučno praćenje.

Komplikacije

Perioperativne komplikacije nisu zabilježene.[16] Postoperativno se može javiti vezikoureteralni refluks koji je obično tranzitoran.[30] Od ostalih komplikacija opisani su ruptura, edem i prolazno blokiranje ušća.

Zaključak

U otprilike 20% primarnih opstruktivnih megauretera opstrukcija se razriješi spontano. U ostalih 80% u kojih je liječenje ipak potrebno endoskopska balon dilatacija je sigurna alternativa klasičnom kirurškom liječenju s visokom učinkovitošću i niskom stopom komplikacija. Iako za sada oskudni, trenutno dostupni dugoročni izvještaji svakako potvrđuju ovu metodu kao prvi izbor u liječenju POM-a.

LITERATURA

1. *Caulk JR.* Surgery of the ectopic kidney. Ann Surg. 1923; 78(1):65e74.
2. *Hodges SJ, Werle D, McLorie G, Atala A.* Megaureter. ScientificWorldJournal. 2010;10:603–12. doi: 10.1100/tsw.2010.54.
3. *Cussen LJ.* Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. Invest Urol. 1967;5(2):164–78.
4. *Farrugia MK, Hitchcock R, Radford A, Burki T, Robb A, Murphy F; British Association of Paediatric Urologists.* British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the primary obstructive megaureter. J Pediatr Urol. 2014;10(1):26–33. doi: 10.1016/j.jpurol.2013.09.018.
5. *Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B, Sauvage P.* Risk factors in internal urinary system malformations. Pediatr Nephrol. 1990;4(4):319.
6. *Destro F, Selvaggio G, Marinoni F, Pansini A, Riccipetitoni G.* High-pressure balloon dilatation in children: our results in 30 patients with POM and the implications of the cystoscopic evaluation. Pediatr Med Chir. 2020;42(1). doi: 10.4081/pmc.2020.214.
7. *Manzoni C.* Megaureter. Rays. 2002;27(2):83–5.
8. *García-Aparicio L, Rodo J, Krauel L, Palazon P, Martin O, Ribó JM.* High Pressure Balloon Dilation of the Ureterovesical Junction – First Line Approach to Treat Primary Obstructive Megaureter? J Urol. 2012;187(5):1834–8. doi:10.1016/j.juro.2011.12.098.
9. *Viteri B, Calle-Toro JS, Ballester L, Darge K, Furth S, Khrichenko D i sur.* Potential benefits of functional magnetic resonance urography (fMRU) over MAG3 renal scan in children with obstructive uropathy. J Pediatr Urol. 2021;17(5):659.e1–659.e7. doi:10.1016/j.jpurol.2021.07.005.
10. *Torino G, Collura G, Mele E, Garganese MC, Capozza N.* Severe primary obstructive megaureter in the first year of life: preliminary experience with endoscopic balloon dilation. J Endourol. 2012;26(4):325–9. doi: 10.1089/end.2011.0399.
11. *Awad K, Woodward MN, Shalaby MS.* Long-term outcome of JJ stent insertion for primary obstructive megaureter in children. J Pediatr Urol. 2019;15(1):66.e1–66.e5. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.09.011.
12. *Angulo JM, Arteaga R, Rodríguez Alarcón J, Calvo MJ.* Papel de la dilatación endoscópica y derivación con catéter doble "J" en el megauréter obstructivo en la infancia [Role of retrograde endoscopic dilatation with balloon and derivation using double pig-tail catheter as an initial treatment for vesico-ureteral junction stenosis in children]. Cir Pediatr. 1998; 11(1):15–8.
13. *Casal Beloy I, Somoza Argibay I, García González M, García Novoa MA, Míguez Fortes LM i sur.* Endoscopic balloon dilatation in primary obstructive megaureter: Long-term results. J Pediatr Urol. 2018;14(2):167.e1–167.e5. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.10.016.
14. *Romero RM, Angulo JM, Parente A, Rivas S, Tardáguila AR.* Primary obstructive megaureter: the role of high pressure balloon dilation. J Endourol. 2014;28(5):517–23. doi: 10.1089/end.2013.0210.
15. *Stehr M, Schäfer FM.* Der Primär Obstruktive Megaureter (POM) – Eine Domäne konservativer Therapie [Primary obstructive megaureter: a domain of conservative treatment]. Aktuelle Urol. 2020;51(2):127–31. German. doi: 10.1055/a-1010-3697.
16. *Bujons A, Saldaña L, Caffaratti J, Garat JM, Angerri O, Villavicencio H.* Can endoscopic balloon dilation for primary obstructive megaureter be effective in a long-term follow-up? J Pediatr Urol. 2015;11(1):37.e1–6. doi: 10.1016/j.jpurol.2014.09.005.
17. *Smeulders N, Yankovic F, Chippington S, Cherian A.* Primary obstructive megaureter: cutting balloon endo-ureterotomy. J Pediatr Urol. 2013;9(5):692.e1–2. doi: 10.1016/j.jpurol.2013.04.010.
18. *Ortiz R, Parente A, Perez-Egido L, Burgos L, Angulo JM.* Long-Term Outcomes in Primary Obstructive Megaureter Treated by Endoscopic Balloon Dilation. Experience After 100 Cases. Front Pediatr. 2018;6:275. doi: 10.3389/fped.2018.00275.
19. *Chiarenza SF, Bleve C, Zolpi E, Battaglino F, Fasoli L, Bucci V.* Endoscopic balloon dilatation of primary obstructive megaureter: method standardization and predictive prognostic factors. Pediatr Med Chir. 2019;41(2). doi: 10.4081/pmc.2019.219.
20. *Contini G, Mele E, Capozza N, Castagnetti M.* Endoscopic balloon dilatation for the treatment of primary obstructive megaureter <24 months of age: Does the size of the balloon influence results? J Pediatr Urol. 2022:S1477-5131(22)00536-8. doi: 10.1016/j.jpurol.2022.11.021.

21. *Capozza N, Torino G, Nappo S, Collura G, Mele E.* Primary obstructive megaureter in infants: our experience with endoscopic balloon dilation and cutting balloon ureterotomy. J Endourol. 2015;29(1):1–5. doi: 10.1089/end.2013.0665.
22. *Doudt AD, Pusateri CR, Christman MS.* Endoscopic Management of Primary Obstructive Megaureter: A Systematic Review. J Endourol. 2018;32(6):482–487. doi: 10.1089/end.2017.0434.
23. *Torino G, Roberti A, Brandigi E, Turrà F, Fonzone A, Di Iorio G.* High-pressure balloon dilatation for the treatment of primary obstructive megaureter: is it the first line of treatment in children and infants? Swiss Med Wkly. 2021;151:w20513. doi: 10.4414/smw.2021.20513.
24. *Kassite I, Renaux Petel M, Chaussy Y, Eyssartier E, Alzahrani K, Sczwarc C i sur.* High Pressure Balloon Dilatation of Primary Obstructive Megaureter in Children: A Multicenter Study. Front Pediatr. 2018;6:329. doi: 10.3389/fped.2018.00329.
25. *Romero RM.* Management of Primary Obstructive Megaureter by Endoscopic High-Pressure Balloon Dilatation. IDEAL Framework Model as a New Tool for Systematic Review. Front Surg. 2019;6:20. doi: 10.3389/fsurg.2019.00020.
26. *Angerri O, Caffaratti J, Garat JM, Villavicencio H.* Primary obstructive megaureter: initial experience with endoscopic dilatation. J Endourol. 2007;21(9):999–1004. doi: 10.1089/end.2006.0122.
27. *García-Aparicio L, Blázquez-Gómez E, Martin O, Palazón P, Manzanares A, García-Smith N i sur.* Use of high-pressure balloon dilatation of the ureterovesical junction instead of ureteral reimplantation to treat primary obstructive megaureter: is it justified? J Pediatr Urol. 2013;9(6 Pt B):1229–33. doi: 10.1016/j.jpurol.2013.05.019.
28. *Christman MS, Kasturi S, Lambert SM, Kovell RC, Casale P.* Endoscopic management and the role of double stenting for primary obstructive megaureters. J Urol. 2012;187(3):1018–22. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.168.
29. *Faraj S, Loubersac T, Graveleau A, Alliot H, Camby C, Leclair MD.* Postoperative JJ stent is not necessary after balloon high-pressure endoscopic dilatation of primary obstructive megaureter. J Pediatr Urol. 2022;18(3):369.e1–369.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2022.03.028.
30. *García-Aparicio L, Blázquez-Gómez E, de Haro I, Garcia-Smith N, Bejarano M, Martin O i sur.* Postoperative vesicoureteral reflux after high-pressure balloon dilation of the ureterovesical junction in primary obstructive megaureter. Incidence, management and predisposing factors. World J Urol. 2015;33(12):2103–6. doi: 10.1007/s00345-015-1565-9.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:151–153
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-23

Kratko priopćenje | Short communication

Inicijalni rezultati laparoskopske pijeloplastike u djece

Initial results of laparoscopic pyeloplasty in children

Miram Pasini[1]✉, Ivana Sabolić[1], Dino Papeš[1,2], Stanko Ćavar[1,2], Anko Antabak[1,2], Tomislav Luetić[1,2]

[1] Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
LAPAROSKOPIJA;
OPSTRUKCIJA PIJELOURETERIČNOG VRATA;
PIJELOPLASTIKA; DJECA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Predstaviti naše inicijalno iskustvo s laparoskopskom pijeloplastikom u djece, procijeniti sigurnost i kratkoročni ishod. *Ispitanici i metode:* Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija sve djece koja su u trogodišnjem periodu od 2019. do 2022. godine laparoskopski operirana zbog opstrukcije pijeloureteričnog vrata u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. *Rezultati:* Ukupno desetoro djece, dobi od 10 mjeseci do 17 godina (medijan 4,3 godine) operirano je laparoskopski. Četiri djevojčice i šest dječaka. U osmero bolesnika se radilo o lijevom bubregu, a kod dvoje o desnom. Prosječni promjer pijelona je iznosio 35 mm i prosječna separatna funkcija zahvaćenog bubrega je bila 40%. Intrizična stenoza kao uzrok opstrukcije našla se kod osmero djece, a kod dvoje se radilo o aberantnim krvnim žilama za donji pol bubrega. Prosječno vrijeme trajanja operacije bilo je 190 minuta (raspon 120 – 240 min) dok je prosječno vrijeme hospitalizacije bilo 3,2 dana (raspon 2 – 6 dana). Kod dvoje djece stavljen je abdominalni dren. Nije bilo konverzije u otvoreni zahvat, kao ni intraoperativnih i ranih postoperativnih komplikacija. Peroralni unos je započet 4 – 10 sati nakon operacije. Praćenje pacijenata je bilo od 2 do 40 mjeseca (prosječno 7,8). Prosječni postoperativni promjer pijelona u djece kod kojih je prošlo više od 6 mjeseci od operacije bio je 9,5 mm. *Zaključak:* Laparoskopska pijeloplastika je sigurna i učinkovita metoda u liječenju djece s opstrukcijom pijeloureteričnog vrata.

Key words
LAPAROSCOPY;
URETERO-PELVIC JUNCTION OBSTRUCTION;
PYELOPLASTY; CHILDREN

SUMMARY. *Objectives:* To present our initial experience with laparoscopic pyeloplasty in children, to evaluate the safety and short-term outcome. *Materials and methods:* A retrospective analysis of medical records of all children undergoing a dismembered pyeloplasty for uteropelvic junction obstruction at the University Hospital Center Zagreb in a three-year period from 2019 to 2022. *Results:* A total of 10 children, aged 10 months to 17 years (median 4.3 years) underwent laparoscopic pyeloplasty. Four girls and 6 boys. In 8 patients affected was the left kidney, and in two right kidney. The average diameter of the pyelon was 35mm and the average separate function of the affected kidney was 40%. Intrinsic stenosis as a cause of obstruction was found in eight children, and in two there were aberrant blood vessels for the lower pole of the kidneys. The average duration of surgery was 190 minutes (range 120–240 min.) while the average hospitalization time was 3.2 days (range 2–6 days). In two children, an abdominal drain was placed. There was no conversion into an open procedure, as well as intraoperative and early postoperative complications. Oral intake was started 4–10 hours after surgery. Patient follow-up was from 2 to 40 months (an average of 7.8). The average postoperative diameter of pyelon in children who had passed more than 6 months since surgery was 9.5mm. *Conclusion:* Laparoscopic pyeloplasty is a safe and effective option in the treatment of children with pyeloureteric junction obstruction.

Otvorena diskontinuitetna pijeloplastika kakvu su prvi 1949. godine izveli Andreson i Hynes godinama je bila zlatni standard u liječenju prirođene i stečene opstrukcije pijeloureteričnog vrata (OPUV) u djece.[1] Otvorena pijeloplastika (OP), bez obzira radi li se dorzalnom lumbotomijom, bočnom ili prednjom incizijom, ima visoku stopu dugoročne uspješnosti od 95%.[2] Alternativni načini liječenja OPUV-a u djece su retrogradna dilatacija i endopijelotomija sa značajno manjom stopom uspješnosti u usporedbi s OP-om.[3] Prva laparoskopska pijeloplastika (LP) u sedmogodišnjeg dječaka učinjena je 1995. godine.[4] Budući da se radi o tehnički zahtjevnoj operaciji s dužom krivuljom učenja, a k tome je oporavak djece kod OP-a u odnosu na odraslu populaciju brži, trebao je vremenski odmak da LP stekne veću popularnost i rasprostranjenost, poglavito kod dojenčadi.[5] Prva robotski asistirana dječja pijeloplastika izvedena je 2002. godine, a njena zastupljenost u razvijenim zemljama u liječenju OPUV-a danas je 10 – 12%.[6] Visoka cijena robotske kirurgije,

Postupci provedeni u ovom radu sukladni su etičkim standardima Kliničkoga bolničkog centra Zagreb te u skladu s Helsinškom deklaracijom.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Miram Pasini, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0256-1330,
Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: miram.pasini@gmail.com

njezina mala rasprostranjenost i upotreba širih instrumenata danas čini LP manje invazivnom i lako dostupnom. U Hrvatskoj je 2012. godine urolog prof. dr. sc. Nikola Knežević u 17-godišnje bolesnice napravio prvu dječju LP. U ovom radu prikazujemo naša prva iskustva s LP-om u djece.

Metode

Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti sve djece koja su u trogodišnjem periodu od 2019. do 2022. godine operirana zbog OPUV-a u KBC-u Zagreb. Preoperativna obrada se sastojala od ultrazvuka urinarnog trakta (UZV) i diuretske MAG 3 scintigrafije bubrega, a u slučaju inkonkluzivnog nalaza učinjena je i funkcionalna magnetska urografija. Indikacije za operaciju bile su: simptomatska djeca s bolovima, rekurentne urinarne infekcije, progresivna hidronefroza na serijskim nalazima UZV-a, masivna hidronefroza >30 mm u anteriorno-posteriornom promjeru pijelona, opstrukcija na scintigrafiji bubrega nakon intravenskog davanja diuretika i razlika u separatnoj funkciji bubrega veća od 10%.

Operacijska tehnika

Sva djeca su u općoj anesteziji nakon postavljanja urinarnog katetera stavljena u polubočni položaj, uz rub operacijskog stola. Kod dojenčadi je prvi troakar stavljen otvorenim putem kroz transumbilikalnu inciziju, a kod veće djece pneumoperitoneum je postignut preko Veress igle incizijom kraniolateralno od pupka. Ovisno o anatomskim odnosima s okolnim organima koristili smo još dva ili tri radna troakara (3 ili 5 mm) te transperitonealni pristup na pijelon. Nakon oslobađanja pijeloureteričnog spoja (PU), kroz trbušnu stijenku postavljen je podržni šav na pijelon, radi stabilizacije, potom je reseciran donji dio pijelona, a kroz njega uzdužno otvorimo ureter. Na taj način tijekom špatuliranja uretera i formiranja anastomoze, hvatalicom se drži samo resecirani dio pijelona koji se kasnije resecira i izbjegava hvatanje te traumatiziranje proksimalnog uretera. Prvo je šivana stražnja stijenka uretera za pijelon, nakon čega anterogradno uvedemo dvostruku J-protezu kroz instrument za sukciju. Položaj stenta u mjehuru provjerimo instiliranjem razrijeđenog metilenskog modrila u mjehur te pojavom plavila na kranijalni kraj proteze. Prednja strana anastomoze šivana je isto produžnim poliglaktinskim šavom 5-0 u sve djece. Dvostruka J-proteza izvađena je nakon četiri tjedna.

Rezultati

Ukupno desetoro djece dobi od 10 mjeseci do 17 godina (medijan 4,3 godine) operirano je laparoskopski. Četiri djevojčice i šest dječaka. U osmero bolesnika radilo se o lijevom bubregu, a kod dvoje o desnom. Prosječni promjer pijelona iznosio je 35 mm i prosječna separatna funkcija zahvaćenog bubrega bila je 40%. Intrizična stenoza kao uzrok opstrukcije našla se kod osmero djece, a kod dvoje se radilo o aberantnim krvnim žilama za donji pol bubrega. Prosječno vrijeme trajanja operacije bilo je 190 minuta (raspon 120 – 240 min) dok je prosječno vrijeme hospitalizacije bilo 3,2 dana (raspon 2 – 6 dana). Kod dvoje djece stavljen je abdominalni dren. Nije bilo konverzije u otvoreni zahvat, kao ni intraoperativnih i ranih postoperativnih komplikacija. Peroralni unos je započet 4 – 10 sati nakon operacije. Dvoje se djece prije vađenja stenta javilo u hitni prijem radi simptoma iritacije od stenta s urednim nalazima urina i UZV-a urotrakta. Praćenje pacijenata trajalo je od 2 do 40 mjeseci (prosječno 7,8). Prosječni postoperativni promjer pijelona u djece kod kojih je prošlo više od šest mjeseci od operacije bio je 9,5 mm.

Diskusija

OPUV je najčešći uzrok hidronefroze u djece, a pedijatrijska pijeloplastika je relativno čest zahvat u dječjoj urologiji. Uvođenje LP-a u djece vremenski je zaostalo u usporedbi s odraslom urologijom. Razlog tomu su manja zastupljenost laparoskopije s obzirom na to da se u dječjoj urologiji znatno više koriste rekonstruktivni zahvati koji su kompleksniji, tehnički zahtjevnije ručno intrakorporalno šivanje šavom manjih dimenzija te činjenica da dojenčad i mala djeca imaju manji postoperativni morbiditet, što je negativno utjecalo na uvođenje minimalno invazivnih procedura.[7] OP je pokazala visoku stopu uspješnosti i zbog toga je isprva nevoljno implementirana nova tehnika koja bi mogla biti manje učinkovita.[8] Prednosti LP-a su smanjeni morbiditet, kraći boravak u bolnici uz manje ožiljke, a na račun duljeg vremena trajanja operacije.[9] Kod sve djece koristili smo transperitonealni pristup, što nam u komparaciji s retroperitonealnim pristupom omogućuje više radnog prostora, posebice kod male djece. Randomizirana studija Badawyja i suradnika pokazala je prednosti retroperitonealnog pristupa kod djece u kraćem vremenu potrebnom do oralnog unosa (10 vs 16 sati), kraćem vremenu operacije (129 vs 150 min) i trajanju hospitalizacije (24 vs 48 sati) uz jednaku stopu učinkovitosti i komplikacija.[10] U naših pacijenata nije bilo odgođenoga peroralnog unosa, vrijeme trajanje operacije bilo je slično ili kraće kao u prethodnim studijama koje su tek uvodile LP.[9,11] Tri su ključna koraka tijekom LP-a koji određuju duljinu trajanja operacije: prvo je uzdužno otvaranje uretera s lateralne strane, što nam je bilo izazovno kod dojenčadi, potom formiranje pijeloureterične anastomoze na malim ureterima i treće: anterogradno uvođenje JJ-proteze. Korišten je produžni šav za prednju i stražnju stranu anastomoze, što omogućuje za urin nepropusniju anastomozu uz kraće vrijeme šivanja.

Dosadašnji sustavni pregledi i metaanalize nisu pokazali prednost pojedinačnog šivanja kod pijeloplastike.[12] Kod prvih dvaju pacijenta stavljen je abdominalni dren, dok kod ostalih nije, za razliku od OP-a u istom periodu kod kojih je uvijek dreniran retroperitoneum. Nakon prestanka hematurije izvađen je urinarni kateter i pacijenti su otpušteni kući. Sedam LP-a je učinjeno u 2022. godini, što čini praćenje većine naših pacijenata kratkim i ukazuje na potrebu za dugoročnom analizom naših rezultata. Kod sve djece u praćenom intervalu došlo je do smanjenja širine pijelona, a sam pijelon nije reduciran ni u jednog pacijenta. Najveća razlika je zamijećena kod 11-godišnjeg dječaka koji je operiran zbog obostrane hidronefroze, desno je rađena OP, a lijevo LP. Kod otvorene operacije boravio je 8 dana u bolnici uz znatno veću potrebu za analgeticima i nakon otpusta, dok je nakon LP-a otpušten nakon 48 sati sa znatno bržim povratkom svakodnevnim aktivnostima. Krivulja učenja za LP iznosi 13 do 30 operacija, ovisi o iskustvu operatera s endoskopskim operacijama, kao i cijeloga kirurškog tima, ali i vremenskog okvira unutar kojega se postigne veći broj operacija.[9,13] Plato krivulje učenja još nismo postigli, ali imamo silazni trend trajanja operacija. Ograničenja naše analize jesu: mali broj pacijenata, retrospektivna narav studije, kratki vremenski period praćenja bolesnika te analiza temeljena na iskustvu jednog kirurga.

Zaključak

Laparoskopska pijeloplastika je sigurna i učinkovita metoda u liječenju djece s opstrukcijom pijeloureteričnog vrata.

LITERATURA

1. *Anderson JC, Hynes W.* Retrocaval ureter; case diagnosed preoperatively and treated successfully by plastic operation. Brit J Urol. 1949;21:209.
2. *O'Reilly PH, Brooman PJ, Mak S, Jones M, Pickup C, Atkinson C i sur.* The long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty. BJU Int. 2001;87(4):287–9.
3. *Ahmed S, Crankson S, Sripathi V.* Pelviureteric obstruction in children: conventional pyeloplasty is superior to endo-urology. Aust N Z J Surg. 1998;68:641–2.
4. *Peters CA, Schlussel RN, Retik AB.* Pediatric laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol. 1995;153:1962.
5. *Mei H, Pu J, Yang C, Zhang H, Zheng L, Tong Q.* Laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. J Endourol. 2011;25:727–36.
6. *Kearns JT, Gundeti MS.* Pediatric robotic urology surgery – 2014. J Indian assoc Pediatr Surg. 2014;19:123–8.
7. *Peters CA.* Laparoscopy in pediatric urology. Curr Opin Urol. 2004;14:67–73.
8. *Sweeney DD, Ost MC, Schneck FX, Docimo SG.* Laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011;21:261–5.
9. *Piaggio LA, Franc-Guimond J, Noh PH, Wehry M, Figueroa TE, Barthold J i sur.* Transperitoneal laparoscopic pyeloplasty for primary repair of ureteropelvic junction obstruction in infants and children: comparison with open surgery. J Urol. 2007;178(4 Pt 2):1579–83.
10. *Badawy H, Zoajer A, Ghoneim T, Hanno A.* Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic pyeloplasty in children, Randomized clinical trial. J Pediatr Urol. 2015;11:122e1–6.
11. *Braga LH, Pippi-Salle J, Lorenzo AJ, Bagli D, Khoury AE, Farhat WA.* Pediatric laparoscopic pyeloplasty in a referral centrer: lessons learned. J Endourol. 2007;21:738–42.
12. *Kim JK, Lee MJ, Gao B, Yadav P, Ming JM, Rickard M i sur.* Comparison of continuous and interrupted suture techniques in pyeloplasty: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2022;38(9):1209–15.
13. *Andolfi C, Lombardo AM, Aizen J, Recabal X, Walker JP, Barashi NS i sur.* Laparoscopic and robotic pyeloplasty as minimally invasive alternatives to the open approach for the treatment of uretero-pelvic junction obstruction in infants: a multi-institutional comparison of outcomes and learning curves. World J Urol. 2022;40(4):1049–56.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:154–157
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-24

Pregled | Review

Minimalno invazivna metoda liječenja ljevkastih prsa po Nussu

Minimally invasive Nuss procedure for repair of pectus excavantum

Tomislav Šušnjar[1,2]✉, Miro Jukić[1,2], Zenon Pogorelić[1,2], Klaudio-Pjer Milunović[1,2], Jakov Todorić[1,2], Tin Čohadžić[1,2]

[1] Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Split
[2] Katedra za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi
LJEVKASTA PRSA; DJECA; NUSSOV POSTUPAK; MINIMALNO INVAZIVNA KIRURGIJA

SAŽETAK. *Uvod: Pectus excavatum*, stečeno ili kongenitalno udubljenje prednje stijenke prsnog koša, najčešći je deformitet stijenke prsnog koša. Ljevkasta prsa zajedno s kokošjim prsima najčešći su deformiteti prsnog koša (oko 90%) s učestalosti od 1:400 novorođene djece. Ti pacijenti doživljavaju bitne psihosocijalne poteškoće i moguće fiziološke poremećaje s kardiopulmonalne strane. Liječenje ljevkastih prsa može biti provedeno na dva načina: kiruškim pristupom i nekirurškim. Tradicionalna procedura popravka ljevkastog prsnog koša izvodi se velikom otvorenom operacijom po Ravitchu i njegovim modifikacijama. Od 1998. dr. Donald Nuss publicirao je minimalno invazivnu tehniku operacije ljevkastih prsa koja koristi torakoskopsku vizualizaciju s malim postraničnim rezovima i privremeno postavljanje modelirane metalne šipke iza prsne kosti. Ova tehnika je bila brzo prihvaćena od mnogih kirurga, što je rezultiralo značajnim porastom broja operacija. Minimalno invazivni pristup za popravak ljevkastih prsa prihvaćen je u mnogim centrima kao metoda izbora, prvenstveno zbog povećane svijesti pacijenta i dobroga dugoročnog ishoda. U početku je ova procedura pokazala moguće rizike i komplikacije te su napravljene važne tehničke modifikacije koje su umanjile rizik i poboljšale ukupni rezultat. Cilj ovog rada je prikazati metodu liječenja minimalno invazivne kiruške korekcije ljevkastih prsa u pedijatrijskih bolesnika po Nussovoj metodi. Kod nekirurškog liječenja ljevkastih prsa koristi se vakuum zvono koje se postavi na prednju stijenku prsnog koša i uz pomoć pumpice učini vakuum koji prednju stijenku prsnog koša izvlači prema naprijed. *Zaključci:* Procedura po Nussu je uspješna metoda kiruškog liječenja ljevkastih prsa u djece i odraslih. Operacijsko liječenje ljevkastih prsa po Nussovoj metodi daje uglavnom odlične estetske rezultate te subjektivno zadovoljstvo pacijenta.

Keywords
PECTUS EXCAVATUM; NUSS PROCEDURE; CHILDREN; MINIMALLY INVASIVE SURGERY

SUMMARY. *Introduction: Pectus excavatum*, an acquired or congenital malformation of the anterior chest wall, is the most common deformity of the chest wall. Pectus excavatum together with pectus carinatum are the most common chest deformities (about 90%) with a frequency of 1:400 in the newborns. These patients experience significant psychosocial difficulties and possible physiological disturbances like cardiopulmonary malfunctions. The treatment of pectus excavatum can be carried out in two ways: surgical and non-surgical. The traditional procedure of funnel chest repair is performed by large open surgery according to Ravitch and his modifications. Since 1998, Dr. Donald Nuss has published a minimally invasive funnel chest surgery technique that uses thoracoscopic visualization with small side incisions in the axillary line and early placement of a modeled metal rod behind the sternum. This technique was quickly adopted by many surgeons, resulting in a significant increase in the number of operations. The minimally invasive approach for funnel chest repair is accepted in many centers as the method of choice, primarily due to increased patient awareness and good long-term outcome. Initially, this procedure showed possible risks and complications, so important technical modifications were made that reduced the risk and improved the overall result. The aim of this paper is to present the treatment method of minimally invasive surgical correction of pectus excavatum in pediatric patients according to the Nuss method. In the non-surgical treatment of funnel-shaped chest, a vacuum bell is used, which is placed on the front wall of the chest and with the help of a pump creates a vacuum that pulls the front wall of the chest forward. *Conclusions:* The Nuss procedure is a successful method of surgical treatment for pectus excavatum in children and adults. Operative treatment of funnel-shaped chest according to the Nuss method gives mainly excellent aesthetic results and subjective satisfaction of the patient.

Anatomija prsnog koša

Prsni koš sastoji se od površinskih struktura prsnog zida (kože, dojke i mišića) te prsne šupljine. Prsni zid čine prsna kost, dvanaest rebara s pripadajućim hrskavicama, dvanaest kralježaka i mišića.[1] Prsna kost se može podijeliti u tri dijela: vršak prsne kosti (lat. *processus xyphoideus*), trup (lat. *corpus sterni*) i držak (lat. *manubrium*). Držak (lat. *manubrium sterni*) ima četverokutni oblik. Najdulji dio prsne kosti jest trup prsne kosti (lat. *corpus sterni*) na koji se rebrene hrskavice uzglobljuju od trećeg do sedmog para rebara na udubljenjima uz bok prsne kosti. Najdistalniji dio je vršak prsne kosti (lat. *processus xyphoideus*) koji je trokutastog oblika.[1]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. mr. sc. Tomislav Šušnjar, dr. med.,
Klinika za dječju kirurgiju, KBC Split, Spinčićeva ul. 1, 21000 Split,
e-pošta: tomislav.susnjar@optinet.hr

Prsna šupljina odvojena je od trbušne šitom (lat. *diaphragma*), a kranijalno komunicira s bazom vrata.[2] Prvenstveno to je šupljina sredoprsja i poplućnice. U stražnjem i gornjem sredoprsju pozicionirane su velike krvne žile koje uključuju aortu, gornju i donju šuplju venu te plućnu arteriju i plućnu venu.[2] Površinski i duboki mišići prsnog zida funkcioniraju pri disanju te u pokretu ramenog pojasa i prsnog zida.[2] Parasimpatičku inervaciju opskrbljuje živac „lutalica" (lat. *n. vagus*), a simpatički živčani sustav tijela čine jedan postganglijski i dva preganglijska neurona od T1 do L2.

Deformiteti prsnog koša

Najčešći defekt prsnog koša jesu ljevkasta prsa (lat. *pectus excavatum*). Drugi najčešći defekt jesu kokošja prsa (lat. *pectus carinatum*). Ova deformacija se očituje pomicanjem prsne kosti i rebrenih hrskavica prema van.[3] Nepotpuno spajanje hrskavičnih dijelova prsne kosti dovodi do šupljine u prsnoj kosti (lat. *foramen sterni*). Jedna od varijacija anomalije prsnog koša jest rascijepljeni vršak prsne kosti (lat. *processus xyphoideus bifidus*). Rascjep prsne kosti je urođeni nedostatak prednjeg zida prsnog koša koji se može pojaviti i s drugim malformacijama te može biti cjelovit ili nepotpun. To je rezultat neuspjelog spajanja prsne kosti u srednjoj koštanoj liniji.[3] Po život opasna pukotina ili rupa prsne kosti ostavlja velike krvne žile i srce kompletno izloženima i nezaštićenima.[4] Ljevkasta prsa imaju karakterističnо udubljenje prsne kosti prema kralježnici. Najčešće se radi o udubljenju donjeg dijela prsne kosti s pripadajućim rebrima i najizraženijim udubljenjem u području ksifoida. Lijevak može biti plići (tanjurasti oblik) ili dublji (čašasti oblik) te simetričan ili asimetričan.[5]

Epidemiologija

Ljevkasta prsa (lat. *pectus excavatum*) i kokošja prsa (lat. *pectus carinatum*) obuhvaćaju do 90% urođenih anomalija prsnog zida. Učestalost ljevkastih prsa je od 1:400 do 1:1000 u novorođene djece.[6] Ljevkasta prsa se češće pojavljuju kod muškog spola u odnosu na ženski te je odnos 3:1, a značajno je učestaliji u bijele rase (oko 94%) u odnosu na crnu rasu.[5] Po učestalosti nakon ljevkastih prsa slijede kokošja prsa (5–7%). Ljevkasta prsa imaju jače izraženo udubljenje kod asimetričnih poremećaja koje se češće prikazuje na desnoj strani. Prsna kost može biti manje ili više rotirana te je obično smanjenog promjera u anteroposteriornom dijelu.[7] Oko 40% bolesnika s ljevkastim prsima imaju učestale kronične bolesti dišnih putova. Marfanoidni izgled ljevkastih prsa ima oko 24% bolesnika, a skoliozu ima 20–28% bolesnika.[5,7,8]

Klinička slika

Mnogi bolesnici dođu liječniku u ranoj adolescenciji iako se ljevkasta prsa mogu otkriti pri samom rođenju.[8] Deformitet može biti simetričan ili asimetričan, što podrazumijeva rotaciju prsne kosti. Nakon dijagnoze ljevkastih prsa mora se učiniti detaljna analiza vezana uz Marfanov sindrom. Za završnu potvrdu se može učiniti genetsko testiranje.[9] Mjerenjem same dubine defekta ljevkastih prsa ne možemo procijeniti učinak na kardiopulmonalnu funkciju.[8] Dijagnostičkom snimkom možemo otkriti pomak srca u prsnom košu, a auskultacijom možemo otkriti šum.[10] Prilikom bavljenja tjelesnim aktivnostima bolesnici mogu pokazivati simptome kao što su zaduha i slaba izdržljivost. Katkada se zna javiti bol u prsima s tahikardijom i umorom. Infekcije gornjega respiratornog trakta su učestale. Gubitak izdržljivosti, nesvjestice, vrtoglavice i anksioznost utječu na psihosomatsko stanje pacijenta.[8] Na njihovo stanje također može utjecati psihološki stres i trauma od vršnjačkog nasilja.[10] Kod odraslih bolesnika simptomatika je znatno izraženija jer se kompenzacijski mehanizmi prsnog zida smanjuju.[8,10]

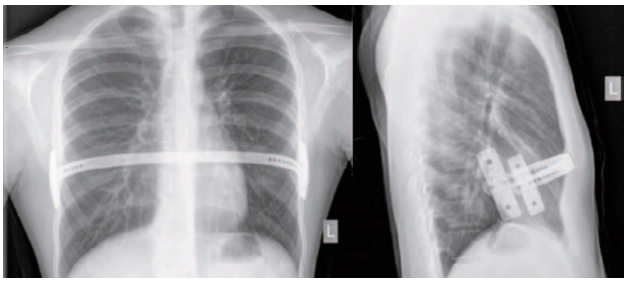
Dijagnostika

Kako bi se krenulo u samo liječenje deformiteta, bolesnici s ljevkastim prsima zahtijevaju sveobuhvatnu kliničku dijagnostiku. Početak dijagnostičkih pretraga trebao bi uključivati vizualizaciju promjena na srcu, srčani pomak ili jačinu pritiska na plućno stablo. Potrebno je uključiti snimanje računalnom tomografijom ili magnetskom rezonancijom.[11] Tomografske slike trebaju biti očitane prilikom srednjeg udaha.[11] Veličina deformiteta ljevkastih prsa izračunava se pomoću Hallerovog indeksa. Širina prsa podijeli se s udaljenosti između prednje površine kralježnice i stražnje površine prsne kosti čija je normalna vrijednost 2,5 do 2,7.[12] Bolji prikaz veličine deformiteta prikazuje korekcijski indeks (CI) koji se izračunava po jednadžbi $(b - a) / b \times 100$, gdje je **a** najmanja udaljenost između prednje kralježnice i stražnje površine prsne kosti, a **b** udaljenost između prednje kralježnice i prednjeg ruba rebra na mjestu najvećeg udubljenja. To pokazuje postotak udubljenja deformiteta u odnosu na normalnu vrijednost koja je prihvatljiva do 10%.[9] Kod bolesnika s ljevkastim prsima trebao bi biti napravljen 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Zabilježene abnormalnosti na elektrokardiograma najčešće su blok snopa desne grane, sinusne aritmije i znakovi zadebljanja pretklijetki i klijetki.[13] Za bolesnike na koje se sumnja da imaju kliničku sliku Marfanovog sindroma mora se učiniti ehokardiografija. Ovom dijagnostičkom pretragom imamo uvid u dimenzije aorte i funkciju bikuspidalnog zaliska.[9] Zabilježene su morfološke promjene desne klijetke te anatomske abnormalnosti bikuspidalnog zaliska.[10] Desnostrani pritisak na srce može biti povezan sa smanjenim odljevom krvi i dijastoličkom disfunkcijom srca.[8,10] Nakon kirurškog zahvata korekcije ljevkastih prsa odljev iz desne i lijeve klijetke može se značajno povećati.[13] Pritisak na unutarnje organe može biti razlog za povišenje laktat dehi-

drogenaze koja se nakon učinjene korekcije deformiteta smanjuje.[14] Kardiopulmonalnim testiranjem u naporu dokazujemo stupanj abnormalnosti pri kojem ljevkasta prsa utječu na sposobnost bolesnika da troši kisik. Tijekom tjelovježbe prikažemo abnormalno niski maksimalni anaerobnim volumen kisika (VO_2) za vrijeme testiranja.[14] Prilikom velikog intenziteta vježbanja dokazalo se kako bolesnici s ljevkastim prsima nisu mogli dosegnuti količinu udarnog volumena kontrolnih bolesnika te su imali smanjen srčani volumen.[14] U većine bolesnika s ljevkastim prsima plućna funkcija je uredna.[11]

Liječenje

Ljevkasta prsa se mogu liječiti na konzervativan i kirurški način. Kirurške procedure koje se primjenjuju podijeljene su u dvije osnovne skupine. To je klasični, otvoreni pristup po Ravitchu i njegove modifikacije te minimalno invazivni postupak po Nussu (slika 1) koji je danas standard u kirurškom liječenju ljevkastih prsa.



Slika 1. Postupak po Nuss-u
Figure 1. Procedure according to Nuss

Konzervativno liječenje

Kod bolesnika s ljevkastim prsima primjenjuje se i nekirurško liječenje vakuumskim zvonom. Vakumsko zvono se sastoji od visokokvalitetnog silikona i prozirnog dijela na koji je priključena ručna pumpica za stvaranje podtlaka. Korištenje se provodi na svakodnevnoj razini nekoliko sati do dvije godine. Nakon terapije vakumskim zvonom možemo očekivati korekciju deformiteta i uzdizanje prsnog koša.[8,10,14]

Kirurško liječenje

Optimalno vrijeme za kirurško liječenje preporučuje se nakon završetka ubrzanog rasta. Objektivniji kriteriji za indikaciju operacije su Hallerov indeks veći od 3,25 ili korekcijski indeks veći od 20%.[12] Klinička indikacija za operaciju je kardiopulmonalna insuficijencija.[8,11] Najčešća indikacija za operaciju ljevkastih prsa jest narušen estetski izgled (oko 90%) koji može dovesti do velikih psihosocijalnih problema, gubitka samopoštovanja i samopouzdanja.

U prošlosti, ali i danas u pojedinim ustanovama kirurško liječenje ljevkastih prsa provodilo se Ravitchevom procedurom.[15] Danas je metoda izbora minimalno invazivna procedura po Nussu.[15] Naime, Donald Nuss je 1998. godine promovirao endoskopsku metodu korekcije ljevkastoga prsnog koša koristeći korekcijsku ploču koja se postavlja retrosternalno bez resekcije rebrenih hrskavica (slika 1).[15] Zbog toga je postupak po Nussu postao metoda izbora za mlađe bolesnike s ljevkastim prsima (slike 2 i 3).[15] Istraživanja također navode uspješnost korekcije pomoću Nussovog postupka u starijih bolesnika dobi od 30 do 70 godina.[8,15]

Slika 2. – Figure 2. a) Pectus excavatum prije zahvata; b) nakon zahvata / a) Pectus excavatum before surgery; b) after surgery

Kirurška tehnika

U općoj endotrahealnoj anesteziji najprije namjestimo bolesnika tako da su obje ruke abducirane u ramenu oko 90 stupnjeva tako da su slobodne bočne strane prsnog koša. Nakon pripreme operacijskog polja markiramo mjesta najvećeg udubljenja na prsnoj kosti i u toj ravnini označimo mjesta najvećeg izbočenja na rebrenim grebenima, za jedan centimetar medijalnije, koja označavaju mjesta ulaska i izlaska vodilice. U istoj ravnini na bočnim stranama između prednje i srednje aksilarne linije obilježimo mjesta incizije. Potom učinimo mjerenje za duljinu korekcijske ploče u razmaku od srednjih aksilarnih linija i modeliramo posebnim instrumentom za modeliranje ploče. Učinimo incizije s obje strane prsnog koša koje smo već označili i u supkutanom dijelu formiramo prostor gdje će naknadno biti postavljeni stabilizatori. Također formiramo kanal ispod prsnih mišića do mjesta ulaska i izlaska vodilice odnosno korekcijske ploče. S desne strane, ispod incizije, kroz mali rez uvedemo 5-milimetarski troakar, insufliramo CO_2 da bismo stvorili dovoljan

Slika 3. – Figure 3. (a) Pectus excavatum prije operacijskog zahvata i (b) nakon operacije / a) Pectus excavatum before surgery and b) after surgery

prostor za vizualizaciju prolaska vodilice između prsne kosti i osrčja. Nakon pozicioniranja kamere s desne strane uvedemo vodilicu u desni prsni koš i lagano dovedemo do sredoprsja koje pod kontrolom kamere prepariramo, između prsne kosti i osrčja, do suprotne strane, do mjesta izlaska. Nakon što smo vodilicu dovoljno izvukli na lijevu stranu, kroz otvor na vršku vodilice svežemo dvije pamučne vrpce i izvučemo na desnu stranu. Iste prerežemo i svežemo za lijevu stranu korekcijske ploče koju, uz pomoć vrpci i manualne kontrole s konveksitom prema srcu, izvučemo na lijevu stranu. Okretačima korekcijsku ploču okrenemo za 180 stupnjeva i krajeve podvučemo u već formirani prostor između potkožja i mišića gdje se pozicioniraju stabilizatori koje učvrstimo s po jednim vijkom za korekcijsku ploču, a stabilizatore višekratnim, polifilamentnim, neresorptivnim šavovima za mišiće. Nakon što okrenemo ploču u jednom trenutku dobije se jasno vidljiv kozmetski efekt. Kroz troakar uvedemo dren, kroz koji u suradnji s anesteziologom uz pozitivan tlak evakuiramo cijeli ili veći dio CO2 iz oba prsišta. U dosta slučajeva može zaostati manja količina pneumotoraksa i emfizem, što ne predstavlja klinički problem jer se kroz nekoliko dana resorbira. Neki operateri u pojedinim jače izraženim udubljenjima izvana odižu prsnu kost zbog lakše disekcije sredoprsja i manjeg rizika od perikardijalne ili kardijalne perforacije. Odizanje prsne kosti može se izvoditi pomoću tehnike *Park's Crane*, vakuumskog zvona ili različitim uvodnicima koji drže prsnu kost uzdignutu.[16]

Pri kraju operacije započne se s kontinuiranom opijatskom (morfij) analgezijom koju nastavljamo u jedinici intenzivnog liječenja djece s postupnim smanjivanjem i uvođenjem drugih analgetika (paracetamol, ibuprofen i sl.). Također nastavimo s antibiotskom terapijom (cefalosporini treće generacije) koju smo započeli prijeoperacijski. Prvoga poslijeoperacijskog dana započinju vježbe disanja, a dan poslije postupna mobilizacija i vertikalizacija.

Uklanjanje korekcijske ploče radi se između druge i četvrte godine nakon operacije te se čini u općoj endotrahealnoj anesteziji. Stabilizatori se oslobode od konaca, ožiljaka i nerijetko koštanog kalusa, a šipku se izravna instrumentom za izravnavanje. Kada je ploča dovoljno ravna da se izvuče, prvo se kontrolirano povlači lijevo-desno pa zatim izvuče van.[17]

LITERATURA

1. *Hussain A, Burns B.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [citirano 10. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535414/
2. *Stoddard N, Heil JR, Lowery DR.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [citirano 10. lipnja 2021.]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539819/
3. *Powar RS, Prabhu A, Prabhu M.* Isolated complete cleft. Ann Thorac Surg. 2012;94:1733–5.
4. *Kirum GG, Munabi IG, Kukiriza J, Tumusiime G, Kange M, Ibingira C i sur.* Anatomical variations of the sternal angle and anomalies of adult human sterna from the galloway osteological collection at Makerere University Anatomy Department. Folia Morphol (Warsz). 2017;76:689–94.
5. *Williams AM, Crabbe DC.* Pectus deformities of the anterior chest wall. Pediatr Resp Rev. 2003;4:237–42.
6. *Brochhausen C, Turial S, Müller FK, Schmitt VH, Coerdt W, Wihlm JM i sur.* Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;14:801–6.
7. *Townsend CM.* Chest wall. U: Sabiston textbook of surgery. 17. izd. Amsterdam: Elsevier; 2004, str. 1711–14.
8. *Colombani PM.* Preoperative assessment of chest wall deformities. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009;21:58–63.
9. *Koumbourlis AC.* Pectus deformities and their impact on pulmonary physiology. Paediatr Respir Rev. 2015;16:18–24.
10. *Mocchegiani R, Badano L, Lestuzzi C, Nicolosi GL, Zanuttini D.* Relation of right ventricular morphology and function in pectus excavatum to the severity of the chest wall deformity. Am J Cardiol. 1995;76:941–6.
11. *Kelly RE JR.* Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. Semin Pediatr Surg. 2008;17:181–93.
12. *Haller JA JR, Kramer SS, Lietman SA.* Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report. J Pediatr Surg. 1987;22:904–6.
13. *Krueger T, Chassot PG, Christodoulou M, Cheng C, Ris HB, Magnusson L.* Cardiac function assessed by transesophageal echocardiography during pectus excavatum repair. Ann Thorac Surg. 2010;89:240–3.
14. *Neviere R, Montaigne D, Benhamed L, Catto M, Edme JL, Matran R i sur.* Cardiopulmonary response following surgical repair of pectus excavatum in adult patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40:e7782.
15. *Nuss D, Kelly RE JR, Croitoru DP, Katz ME.* A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. J Pediatr Surg. 1998;33:545–52.
16. *Park HJ, Kim KS, Lee S, Jeon HW.* A next generation pectus excavatum repair technique: new devices make a difference. Ann Thorac Surg. 2015;99:455–61.
17. *Nuss D, Obermeyer RJ, Kelly RE.* Nuss bar procedure: past, present and future. Ann Cardiothorac Surg. 2016;5:422–33.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:158–165
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-25

Pregled | Review

Otpust unutar 24 sata nakon laparoskopske apendektomije za nekomplicirani apendicitis u djece

The same day discharge after laparoscopic appendectomy for simple appendicitis in pediatric patients

Miro Jukić[1,2]✉, Alexander Tesch[2], Jakov Todorić[1], Tomislav Šušnjar[1], Klaudio-Pjer Milunović[1], Tomislav Barić[1], Zenon Pogorelić[1,2]

[1] Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Split, Split
[2] Katedra za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

Ključne riječi
AKUTNI APENDICITIS; OTPUST UNUTAR 24 SATA; KOMPLIKACIJE; DJEČJA KIRURGIJA; DJECA; LAPAROSKOPSKA APENDEKTOMIJA; OTPUST ISTI DAN

SAŽETAK. *Uvod:* Jednodnevna kirurgija danas je naširoko prihvaćena za brojne elektivne laparoskopske postupke u djece. Cilj ove studije jest procijeniti sigurnost i učinkovitost otpuštanja iz bolnice unutar 24 sata kod djece koja su apendektomirana laparoskopskim putem zbog nekompliciranoga akutnog apendicitisa. *Ispitanici i metode:* U ovu prospektivnu studiju uključeno je ukupno 180 djece od 1. ožujka 2021. do 1. svibnja 2022. koji su otpušteni s bolničkog liječenja unutar 24 sata nakon laparoskopske apendektomije zbog nekompliciranog apendicitisa. Primarni ishod bila je sigurnost otpusta unutar 24 sata nakon laparoskopske apendektomije zbog nekompliciranog apendicitisa, kao i zadovoljstvo roditelja ovim protokolom. Sekundarni ishodi uključivali su stopu ponovnog prijma ili neplanirani povratak u operacijsku salu, stopu komplikacija i analizu isplativosti. Za svakog ispitanika zabilježeni su demografski podatci, prijeoperacijska evaluacija (fizikalni pregled, laboratorijski podatci, slikovne pretrage), trajanje operacije, intraoperativne i poslijeoperacijske komplikacije, trajanje boravka u bolnici i razina boli, kao i zadovoljstvo roditelja. *Rezultati:* Medijan dobi ispitanika je 11 godina [interkvartilni raspon (IQR) 10,14]. Većina ispitanika (63,8%) bili su muškog spola. Medijan trajanja boravka u bolnici nakon operacije bio je 15 sati (IQR 12,19). Najveću razinu zadovoljstva otpustom iskazala je većina ispitanika (n=155; 86,1%), dok je preostalih 25 (13,9%) izrazilo umjerenu razinu zadovoljstva. Medijani za razinu boli, prema vizualnoj analognoj ljestvici za sve poslijoperacijske dane, bili su niski (raspon 0–4). U četiri bolesnika (2,2%) zabilježen je neplanirani ponovni prijam prije sedmoga poslijoperacijskog dana zbog intraabdominalnog apscesa. Svi bolesnici s apscesom liječeni su konzervativno. Većina roditelja (n=175; 97,2%) iskazala je najveću razinu zadovoljstva sedmoga poslijeoperacijskog dana pri kontrolnom pregledu u poliklinici. *Zaključci:* Otpust unutar prvog dana nakon laparoskopske apendektomije zbog jednostavnog apendicitisa u djece siguran je i provediv. Zadovoljstvo roditelja ovim protokolom bilo je vrlo visoko. Uz pravilan protokol i edukaciju roditelja, djeca koja su podvrgnuta laparoskopskoj apendektomiji zbog nekompliciranoga akutnog apendicitisa mogu se uspješno liječiti na ovaj način.

Keywords
ACUTE APPENDICITIS; ONE-DAY DISCHARGE; COMPLICATIONS; PEDIATRIC SURGERY; CHILDREN; LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY; SAME-DAY DISCHARGE

SUMMARY. *Introduction:* One-day surgery has been widely adopted for many elective laparoscopic procedures in pediatric patients. Study aimed to evaluate the effectiveness and safety of hospital discharge within 24h in children who received laparoscopic appendectomy (LA) for uncomplicated acute appendicitis (uAA). *Materials and Methods:* From March 1st 2021 to May 1st 2022, 180 patients, who were discharged within 24h after LA for uAA, were included in this prospective. Primary outcomes were the safety of discharge from hospital within 24h after LA for uAA, as well as the parental satisfaction with this protocol. Secondary outcomes included the rate of unplanned return to the operating room, readmissions, complication rate and the cost-effectiveness analysis. For each patient, demographic data, preoperative evaluation (physical examination, laboratory data, imaging), surgery duration, postoperative and intraoperative complications, hospitalization time and pain levels, as well as parental satisfaction with this protocol, were recorded. *Results:* The median age was 11 years [interquartile range (IQR) 10, 14]. The majority of the patients (63.8%) were males. The median length of hospital stay after surgery was 15 h (IQR 12,19). The highest satisfaction level, at discharge, was recorded in most of the parents (*n*=155; 86.1%), while the remaining 25 (13.9%) expressed mediocre satisfaction levels. The median pain levels according to a visual analogue scale for all postoperative days were low (range 0–4). There was unplanned readmission, before the seventh postoperative day, in four patients (2.2%), cause of postoperative intraabdominal abscess. All were treated conservatively. Majority of the respondents (*n*=175; 97.2%) expressed the highest satisfaction level, on the seventh postoperative day, in outpatient follow-up examination. *Conclusions:* Same-day discharge after LA for uAA in children is safe and feasible. Parental satisfaction with this protocol was very high. With correct protocol and parent education, children who are operated for uAA by laparoscopy may be successfully treated this way.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Miro Jukić, dr. med. spec., https://orcid.org/0000-0002-8853-4335, Klinika za dječju kirurgiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: mirojukic.mefst@gmail.com

Akutni apendicitis (AA) ili akutna upala crvuljka jedan je od najčešćih uzroka bolova u trbuhu u djece. Zapravo, najčešća je žurna kirurška intervencija u bolesnika pedijatrijske dobi.[1] U usporedbi s odraslima, u djece postoji povećan rizik za komplicirani AA, što dovodi do produljenog boravka u bolnici. Procjenjuje se da je učestalost upale crvuljka u pedijatrijskoj populaciji najveća u dobi od 12 do 17 godina.[2] Životni rizik od AA procjenjuje se na 8,6% kod muškog spola i 6,7% kod ženskog, s cjeloživotnom vjerojatnošću apendektomije od 12% za bolesnike muškog spola i 23% ženskog.[3,4]

Dok ruralna područja bilježe nešto manju incidenciju, podatci iz novoindustrijaliziranih zemalja upućuju na nagli porast incidencije AA. Učestalost nekomplicirane AA progresivno opada u cijelom svijetu, dok se incidencija komplicirane AA čini bez značajnijih promjena, tj. konstantnija.[5] U djece, ako se dijagnoza AA ne otkrije i ne liječi, u 35 – 47% slučajeva dovodi do perforacije, s najvišom stopom u djece mlađe od pet godina.[6]

Bolesnici se mogu javiti u različitim stadijima AA. Preciznije rečeno, AA obuhvaća niz bolesti koje se u najranijoj fazi nazivaju nekompliciranom, a u kasnijoj fazi kompliciranom AA, koja je često obilježena perforacijom ili apscesom. Tijekom ranog nekompliciranog AA crvuljak se može makroskopski prikazati bez značajnijih upalnih znakova. Općenito, komplicirana AA zahtijeva dulje bolničko promatranje i liječenje.[7] Gomes i suradnici predložili su intraoperacijski sustav bodovanja koji ocjenjuje upalu crvuljka u pet skupina. Tablica 1 prikazuje sveobuhvatno gradiranje prema intraoperacijskim nalazima.[7]

Tablica 1. Intraoperacijsko gradiranje apendicitisa
Table 1. Intraoperative appendicitis grading

Nekomplicirani akutni apendicitis / Uncomplicated acute appendicitis	
Gradus 0 / Grade 0	Makroskopski normalan/patohistološki endoapendicitis / Macroscopically normal/histological Endoappendicitis
Gradus I / Grade I	Inflamirani crvuljak (hiperemija, edem ± fibrin) / Inflamed Appendix (Hyperemia, Edema ± Fibrin)
Kompliciran akutni apendicitis / Complicated acute appendicitis	
Gradus II / Grade II	Nekroza / Necrosis Segmentalna / Segmental Zahvaća bazu crvuljka / Involving the base
Gradus III / Grade III	Perforirano-inflamirana tumorska masa / Perforated – Inflammatory tumor s flegmonom / With phlegmon s <5 cm apscesom / With <5cm abscess s >5 cm apscesom / With >5cm abscess
Gradus IV / Grade IV	Perforirano s difuznim peritonitisom / Perforated with diffuse peritonitis

Tijekom kasnog 20. stoljeća primjena laparoskopske tehnike u operacijskoj dvorani za liječenje AA najavila je novu eru pristupa bolesti.[8] Od tada se hospitalizacija nakon laparoskopske apendektomije skratila na samo dva dana.[9,10] Tijekom proteklih godina ambulantno su se izvodili različiti kirurški zahvati, uključujući i laparoskopske intervencije, što bi se moglo prevesti u laparoskopske apendektomije.[11] U tom kontekstu i zahvaljujući dobrom iskustvu s brzim kirurškim protokolima rodila se ideja o otpustu istog dana (engl. *same day discharge* – SDD) nakon laparoskopske apendektomije za AA u djece.[11,12] U ovoj studiji SDD ili jednodnevni otpust definiran je kao otpust iz bolnice unutar 24 sata nakon laparoskopske operacije. Jednodnevni protokoli otpusta za laparoskopsku apendektomiju evaluirani su od početka 2010.-ih; ipak, točna definicija se može razlikovati. Provedba takvih protokola utječe na sve razine bolničke skrbi i zahtijeva dobro komuniciran put od prijma do otpuštanja pacijenta. Jednom kada se primijeni, SDD može minimizirati bolničke resurse za ovu bolest velikog volumena, smanjiti stopu bolničkih infekcija i pozitivno utjecati na ishode zadovoljstva bolesnika i obitelji.[12] Stres kod djece zbog hospitalizacije temeljito je istražen. Uočene su poslijeoperacijske promjene ponašanja, uključujući tjeskobu odvajanja, napade bijesa, strah od stranaca, probleme s prehranom, noćne more, noćne strahove i mokrenje. Ove promjene mogu trajati čak i cijelu godinu. Mlađa dob, prethodno negativno iskustvo s bolnicama ili medicinskom njegom, hospitalizacija, poslijeoperacijska bol, roditeljska anksioznost i određene osobine osobnosti djeteta glavni su čimbenici rizika za poslijeoperacijske probleme i poteškoće u ponašanju, a time i ishod liječenja.[13] Skraćivanje radnog vremena za posjete i stroža politika za posjetitelje u bolnicama diljem svijeta zbog pandemije COVID-19 mogu dodatno pojačati ove učinke. Roditeljska anksioznost utječe na razinu distresa hospitaliziranog djeteta, koja se može nastaviti u razdoblju nakon hospitalizacije i, povremeno, može čak produljiti poslijeoperacijsko vrijeme oporavka.[14] Opisano je da roditelji kao i njihova djeca navode da se ne osjećaju dobro educiranima i emocionalno pripremljenima za izvanbolničko kirurško okruženje.[15] Roditeljsko savjetovanje treba biti temeljito, budući da je ovo novi pristup i roditelji bi mogli biti krivo upućeni i isprepadani drugim zdravstvenim radnicima o sigurnosti ovog protokola.[12] Standardiziranje uputa putem obučenoga i educiranoga zdravstvenog osoblja poboljšava i razumijevanje kod roditelja.[16] Stručnjaci za dječji život ovdje mogu odigrati ključnu ulogu u pripremi obitelji za kirurško iskustvo. Na taj se način roditelji mogu pozitivno uvjeriti u strategiju liječenja i mogu biti opremljeni znanjem za podršku svom djetetu tijekom kirurškog zahvata i procesa oporavka,

kako u bolnici, tako i u izvanbolničkim uvjetima.[17] Za SDD kod laparoskopske apendektomije, Aguyao i suradnici opisali su tri faze savjetovanja s roditeljima: prvi put – u trenutku kada je postavljena dijagnoza AA; drugi put – u prijeoperacijskoj pripremi; i posljednji put – neposredno poslijeoperacijski po nadležnom kirurgu.[18] Za liječenje kod kuće, kontrola boli korištenjem paracetamola naizmjenično s ibuprofenom po rasporedu uspješno je prikazana u dvije studije koje su ispitivale zadovoljstvo roditelja.[19,20] Ngo i suradnici dodatno su ukazali na potrebu edukacije roditelja o mogućoj poslijeoperacijskoj konstipaciji djeteta i kako je spriječiti.[20] Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti sigurnost i učinkovitost otpusta iz bolnice unutar 24 sata u bolesnika pedijatrijske dobi koji su operirani laparoskopskim putem zbog nekompliciranog AA. Dodatno, ispitano je zadovoljstvo roditelja ovim protokolom.

Ispitanici i metode

Ispitanici

Ova prospektivna kohortna studija obuhvatila je 180 operirane djece, s medijanom dobi od 11 godina [interkvartilni raspon (IQR) 10, 14], u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split zbog nekompliciranog AA u razdoblju od 1. ožujka 2021. do 1. svibnja 2022. U istraživanje su uključena djeca obaju spolova, u dobi od 6 do 17 godina, koji su bili podvrgnuti laparoskopskoj apendektomiji zbog nekompliciranog AA i otpušteni unutar 24 sata nakon operacije. Bolesnici izvan spomenutog raspona godina, oni operirani zbog komplicirane AA, ispitanici koji su bili u bolnici >24 sata nakon operacije i pacijenti koji su bili podvrgnuti otvorenoj operacijskoj tehnici zbog AA bili su isključeni iz studije. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo naše bolnice (referentni broj 500-03/21-01/151; datum odobrenja: 28. veljače 2021.).

Ishodi istraživanja

Primarni ishod ove studije bio je sigurnost otpusta iz bolnice unutar 24 sata nakon laparoskopske apendektomije zbog nekompliciranog apendicitisa, kao i zadovoljstvo roditelja ovim protokolom. Sekundarni ishodi uključivali su stopu ponovnog prijma ili neplanirani povratak u operacijsku salu, stopu komplikacija i analizu isplativosti.

Opis istraživanja

Ispitanici koji su se javili s kliničkom slikom AA u kirurškom žurnom prijmu prošli su dijagnostički algoritam (klinički pregled, laboratorijski markeri akutne upale, ultrazvuk abdomena) i procijenjeni su korištenjem ocjenske ljestvice AIR (engl. *appendicitis inflammatory response*).[21] Intraoperacijsku odluku o uključivanju donio je ordinirajući kirurg, prema intraoperacijskom nalazu, a roditelji su obaviješteni o mogućnosti sudjelovanja u ovoj studiji te se od njih zatražila privola. Prije otpusta roditelji su savjetovani o liječenju boli i kućnoj njezi djeteta. Upitnik na dvije stranice uručen je roditeljima s uputama za korištenje. Upitnik je osmišljen kako bi se ispitale moguće promjene u ponašanju i razini boli djeteta pomoću vizualne analogne ljestvice (engl. *visual analogue scale* – VAS) mjerenja od 0 do 10. Ovim upitnikom zabilježeno je liječenje boli kod kuće. Roditelji s operiranim djetetom bili su naručeni na ambulantni pregled sedmoga poslijeoperacijskog dana gdje su predali ispunjene upitnike. Komplikacija je definirana kao bilo koje poslijeoperacijsko stanje koje zahtijeva hitan posjet, ponovni prijam ili povratak u operacijsku dvoranu. Poslijeoperacijske komplikacije ispitanika evaluirane su korištenjem klasifikacije Clavien-Dindo.[22]

Operacijska tehnika

Standardni postupak u našoj Klinici uključuje laparoskopski pristup s tri porta. Ovisno o dobi i težini bolesnika uspostavlja se pneumoperitoneum (kapnoperitoneum) pomoću CO_2 na 6 – 12 mmHg. Supraumbilikalno postavlja se 5-milimetarski troakar kroz koji se uvodi laparoskop (*Olympus*, Tokyo, Japan) i obavlja prva inspekcija trbušne šupljine. Drugi troakar, promjera 5 mm, postavlja se ispod desnoga rebrenog luka, a treći, 10-milimetarski, radni troakar postavlja se ili u lijevi donji kvadrant ili suprapubično. Skeletiranje i preparacija crvuljka izvodi se longitudinalnim (*Ultracision™*, *Ethicon Endo-surgery*, Cincinnati, OH, SAD) ili torzijskim harmoničnim skalpelom (*Lotus™*, *BOWA-electronic GmbH*, Gomaringen, Njemačka).[23] Baza crvuljka opskrbi se polimerskom kopčom/klipsom (*Ligating Clips XL*; *Grena*, Brentford, UK)[24] ili ponovljenim primjenama harmoničnog skalpela na stepenički način[25]. U apendektomiji harmoničnim skalpelom lumen baze crvuljka obliterira opetovanom uporabom harmoničnog skalpela. Uzorak se zatim odstrani kroz 10-milimetarski troakar u endoskopskoj vrećici (*Ecosac EMP 70*, *Espiner Medical Ltd*., Measham, UK). Trbušna šupljina se ispere normalnom toplom fiziološkom otopinom, a bataljak se provjerava na eventualno curenje prije odstranjenja svih troakara i zatvaranja kože pojedinačnim najlonskim šavovima (*Surgipro™* II; polipropilen 3/0; *Covidien*, Dublin, Irska).

Poslijeoperacijski tijek i praćenje

Nakon kirurškog zahvata bolesnici su nekoliko sati promatrani u jedinici intenzivne njege dok se nisu potpuno razbudili. Neposredno poslijeoperacijski započeta je intravenska primjena kristaloidnih tekućina (5% glukoze + 0,45% NaCl) u dozi ovisno o tjelesnoj težini djeteta i dnevnim potrebama. Peroralno uzima-

nje tekućine započeto je dva sata nakon operacije. Ako je bolesnik dobro podnosio tekućinu, bez mučnine, dva sata nakon uzimanja tekućine ordinirana je peroralna poslijeoperacijska dijeta. Za analgeziju je korišten paracetamol (*Perfalgan*, *Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals limited*, Bristol, UK) u dozi od 10 – 15 mg/kg. Afebrilni bolesnici, bez mučnine i povraćanja, unutar 12 – 20 sati i potpunog podnošenja oralnih obroka otpuštani su iz bolnice ovisno o odluci ordinirajućeg kirurga. Kontrolni pregled je obavljen ambulantno sedmoga dana po otpustu/operaciji.

Niti jedan bolesnik nije primao antibiotike perioperacijski, prijeoperacijski, intraoperacijski niti poslijeoperacijski, osim četiriju pacijenata koji su imali neplanirani ponovni prijam i liječeni su kombinacijom antibiotika (*Gentamicin* i *Metronidazol*) 5 – 8 dana, ovisno o kliničkoj slici, ultrazvučnom smanjenju apscesa i poboljšanju laboratorijskih parametara.

Statistička obrada podataka i analiza

Za analizu podataka korišten je softver SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD). Medijani i interkvartilni rasponi (IQR) korišteni su za izražavanje distribucije kvantitativnih podataka, dok su apsolutni brojevi i postotci korišteni za opisivanje kategoričkih podataka.

Rezultati

Demografski podatci bolesnika sažeti su u tablici 2. Ukupno 90 bolesnika (75,6%) imalo je pozitivan nalaz ultrazvukom. Lažno negativan ultrazvučni nalaz zabilježen je u 29 bolesnika (24,4%).

Tablica 2. Demografski i klinički podatci ispitanika
Table 2. Demographic and clinical data of the patients

Demografski podatci / Demographic data	Vrijednost / Value
Dob (godine); medijan (IQR) / Age (years); median (IQR)	11 (10, 14)
Spol; *n* (%) / Gender; n (%)	
Muški / Male	115 (63,8)
Ženski / Female	65 (46,2)
BMI (kg/m^2) (IQR)	18,2 (15,5, 20,6)
Trajanje simptoma (h); medijan (IQR) / Symptom duration (h); median (IQR)	24 (18, 32,5)
AIR vrijednost; medijan (IQR) / AIR score; median (IQR)	8 (IQR 7, 9)
UZV ukupno; *n* (%) / US total; *n* (%)	119 (100)
UZV pozitivno; *n* (%) / US positive; *n* (%)	90 (75,6)

IQR – interkvartilni raspon / Interquartile range; BMI – indeks tjelesne mase / Body mass index; AIR – ljestvica / appendicitis inflammatory risk; UZV / US – ultrazvuk / Ultrasound.

Ishodi liječenja

Intraoperacijski nalaz bio je pozitivan na AA u većini slučajeva (n = 164, 91,1%). Među 164 bolesnika s patohistološki potvrđenim AA, po učestalosti, najčešći nalaz je govorio u prilog flegmonoznog AA (n = 110, 67%), a potom gangrenoznog (n = 50, 30,5%). Identificirana su četiri slučaja inicijalno upaljenih kataralnih apendiksa (2,5%). Za opskrbu baze crvuljka najčešće je korišten harmonični skalpel (n = 155, 86,1%), dok je za ostatak korištena polimerna klipsa (n = 25, 13,9%). Medijan operacijskog vremena bio je 20 min (IQR 16, 25). Medijan duljine poslijeoperacijskog boravka (engl. *length of stay* – LOS) bio je 15 sati (IQR 12, 19). Podatci o ishodu liječenja sažeti su u tablici 3.

Tablica 3. Ishodi liječenja
Table 3. Outcomes of treatment

Ishod / Outcome	Vrijednost / Value
Trajanje zahvata (min); medijan (IQR) / Duration of surgery (min); median (IQR)	20 (16, 25)
Duljina hospitalizacije (h); medijan (IQR) / Length of stay (h); median (IQR)	15 (12, 19)
Zbrinjavanje baze crvuljka; n (%) / Appendiceal base closure; n (%)	
Harmonični ultrazvučni rezač / Harmonic scalpel	155 (86,1)
Polimerska klipsa / Polymeric clip	25 (13,9)
Komplikacije; *n* (%) / Complications; *n* (%)	
Intraoperacijske / Intraoperative	0
Poslijeoperacijske / Postoperative	4 (2,2)
Ponovni prijam; *n* (%) / Readmissions; *n* (%)	4 (2,2)

IQR – interkvartilni raspon / interquartile range.

Komplikacije

Nije bilo registriranih neposrednih intraoperacijskih komplikacija. Četiri bolesnika (2,2%) neplanirano su ponovno primljena prije sedmoga poslijeoperacijskog dana. Prema klasifikaciji Clavien-Dindo sva četiri bolesnika ocijenjena su kao II. stupanj i liječeni su konzervativno antibioticima zbog minimalnog stvaranja apscesa (tablica 4). Niti jedan pacijent nije se neplanirano vratio u operacijsku dvoranu. Drugih žurnih prijma i posjeta liječniku nije bilo.

Zadovoljstvo roditelja

Ukupno 155 roditelja (86,1%) u trenutku otpusta ocijenilo je protokol najvišom ocjenom zadovoljstva, dok je 25 roditelja (13,9%) izjavilo osrednje zadovoljstvo (tablica 5). Od 25 roditelja s osrednjim rezultatom na dan ambulantnog pregleda 20 roditelja (80%) promijenilo je mišljenje u najvišu ocjenu, a samo 5 rodite-

Tablica 4. Clavien-Dindo klasifikacija poslijeoperacijskih komplikacija
Table 4. The Clavien-Dindo classification of postoperative complications.

Stupanj Grade	n (%) (n = 4)	Ukupno / Total (n = 180)
I	0	0
II	4 (100)	4 (2.2)
III a	0	0
III b	0	0
IV a	0	0
IV b	0	0
V	0	0

Tablica 5. Evaluacija zadovoljstva roditelja
Table 5. Parental satisfaction evaluation

Zadovoljstvo roditelja Parental satisfaction	n (%)
Uoči otpusta / Time of discharge	
Najviše / Highest	155 (86,1)
Osrednje / Mediocre	25 (13,9)
Loše / Bad	0
Prvi ambulantni kontrolni pregled / Outpatient appointment	
Najviše / Highest	175 (97,2)
Osrednje / Mediocre	5 (2,8)
Loše / Bad	0

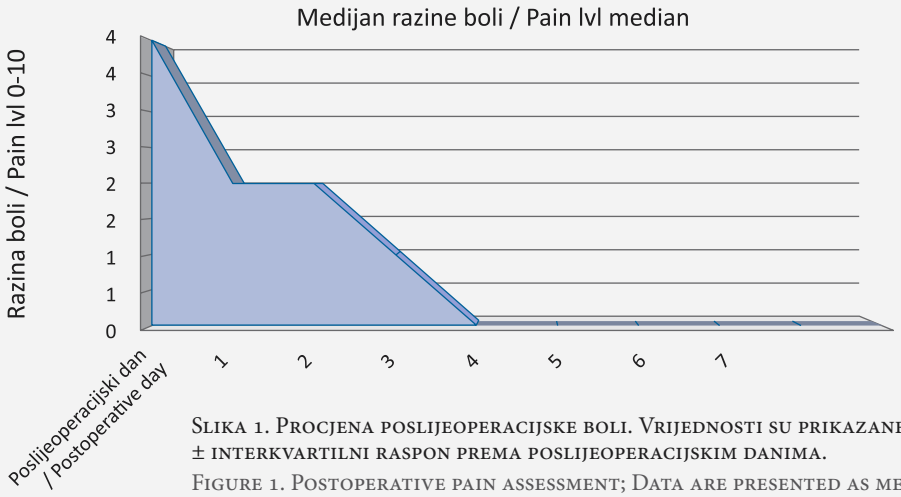
lja (20%) zadržalo je osrednji rezultat koji je bio pri otpustu.

Medijani razine boli prema VAS-u za sve poslijeoperacijske dane bili su niski: 4 (IQR 4, 6), 2 (IQR 2, 5), 2 (IQR 0, 4), 1 (IQR 0, 2), 0 (IQR 0, 2) i 0 (IQR 0, 0) za prvi, drugi, treći, četvrti, peti, odnosno šesti i sedmi poslijeoperacijski dan (slika 1). U najvećem broju slučajeva za analgeziju je korišten paracetamol prvoga poslijeoperacijskog dana.

Rasprava

Akutni apendicitis jedan je od vodećih uzroka hitnih kirurških zahvata u pedijatrijskoj populaciji.[1] Iako je još uvijek u tijeku rasprava o zlatnom standardu terapijskog pristupa, pokazalo se da rezultati laparoskopskoga operacijskog liječenja imaju superiorne rezultate. Djeca se oporavljaju i otpuštaju nakon kratkog boravka u bolnici.[26] Hospitalizacija je povezana s odvajanjem od roditelja i roditeljske skrbi, što može izazvati dodatni stres, ne samo djetetu već i cijeloj obitelji.[14,17] Tijekom pandemije COVID-19 posjeti bolnicama bili su još ograničeniji, što je dovelo do mogućega nepotrebnog odvajanja djece od roditelja i u ranijoj dobi.[27] Već prije pandemije COVID-19 primijenjeni su protokoli liječenja za laparoskopske apendektomije za nekompliciranu AA i otpust s bolničkog liječenja istoga dana, pokazujući obećavajuće rezultate u pogledu sigurnosti i isplativosti.[19]

Veličina uzorka ove studije i medijan dobi bolesnika usporedivi su s postojećom prospektivnom literaturom.[12,19,28] Od najveće je važnosti pri primjeni novog protokola liječenja isključiti sve moguće nove štetne čimbenike za bolesnika u usporedbi s utvrđenim standardnim postupkom. U ovoj studiji samo su četiri bolesnika (2,2%) neplanirano primljena u bolnicu unutar prvih sedam poslijeoperacijskih dana. Sva četiri pacijenta u našem istraživanju liječena su antibioticima zbog minimalne formacije periapendikularnog apscesa. Prethodno ocjenjivanje kvalitete kirurškog zahvata u Klinici za dječju kirurgiju naše ustanove tijekom trogodišnjeg razdoblja pokazalo je neplanirane



Slika 1. Procjena poslijeoperacijske boli. Vrijednosti su prikazane kao medijani ± interkvartilni raspon prema poslijeoperacijskim danima.
Figure 1. Postoperative pain assessment; Data are presented as median ± interquartile range

povratke u operacijsku dvoranu od 0,47% i stope ponovnog prijma ispod 1%. Ovi rezultati uključuju elektivne operacije, a autori su otkrili da su stope neplaniranog povratka u operacijsku dvoranu za hitne operacije bile 4,5 puta veće, a ponovni prijmi za hitne slučajeve 3,2 puta veći u odnosu na elektivne. Najčešći razlog u objema studijama bila je apendektomija.[29,30] Ovaj je rezultat u skladu s prethodnim studijama koje pokazuju stope ponovnog prijma do 2,5% za skupine otpuštenih pacijenata.[12,18,31] Kairo i suradnici objavili su, u velikoj retrospektivnoj kohortnoj studiji, ponovne prijme za protokole jednodnevnog otpusta do 1,89%. Također su otkrili da nema razlika u razlozima za ponovni prijam u usporedbi sa skupinom konvencionalne hospitalizacije.[32] Nedavno, 2022., Lo i suradnici pokazali su da nema razlika u ponovnom prijmu ili hitnim posjetima u 30-dnevnom poslijeoperacijskom razdoblju nakon primjene protokola ranog otpusta za apendektomiju u djece.[33] U usporedbi s literaturom, rezultati ovog istraživanja pokazuju sigurnost provedbe jednodnevnog protokola otpusta.

Prema saznanjima autora, do sada je bilo samo nekoliko istraživanja o zadovoljstvu roditelja i otpustu unutar 24 sata od laparoskopske apendektomije za nekomplicirani AA. Ishodi ove studije u skladu su s prethodnim istraživanjima koja pokazuju visoko zadovoljstvo nakon provođenja dobrih konzultacija s roditeljima za kućnu njegu nakon otpusta iz bolnice unutar 24 sata od operacije. Evaluacija upitnika od dvije stranice pokazala je da je velika većina roditelja izrazila najveće zadovoljstvo ovim protokolom liječenja već pri otpustu. Samo je manjina izrazila osrednji stupanj zadovoljstva. U vrijeme prvoga ambulantnog pregleda (sedmoga poslijeoperacijskog dana) stupanj najvišeg zadovoljstva roditelja porastao je na sveukupno 97,2%. U literaturi se do sada prikupljanje podataka provodilo pomoću upitnika ili naknadnoga telefonskog poziva.[12,19,20,28] Kritični dio uspjeha ove vrste protokola liječenja ovisi o dobroj edukaciji i povjerenju roditelja.[12,20,28,31] Ngo i suradnici izvijestili su da je 81,6% roditelja bilo zadovoljno prijevremenim otpustom, a samo 7% roditelja ne bi ponovno odabralo prijevremeni otpust.[20] Alkhoury i suradnici izvijestili su da je 87% roditelja zadovoljno poslijeoperacijski s ranijim i ekspeditivnijim otpustom. Kasnije su definirali povećanje stupnja zadovoljstva roditelja (92%), kada su ponovno ispitani retrospektivno.[12] Yu i suradnici izvijestili su o visokom zadovoljstvu roditelja (88%).[28] Gee i suradnici u svojoj su studiji izvijestili o blagom povećanju konzultacija u vezi s kontrolom boli u skupini koja je otpuštala bolesnike u usporedbi s njihovom usporednom skupinom.[19] Ova studija pokazuje da je medijan poslijeoperacijske boli prema VAS-u (0 – 10) iznosio čak 4 prvog dana i brzo pao na 0 petog poslijeoperacijskog dana uz minimalnu potrebu za analgeticima.

Hospitalizacija je povezana s nekoliko negativnih psiholoških ishoda za djecu, koji uključuju tjeskobu odvajanja, napade bijesa, strah od stranaca, probleme s prehranom, noćne more i noćno mokrenje. Skraćivanjem boravka u bolnici može se spriječiti doživljavanje tih negativnih učinaka u djece.[13] Medijan duljine boravka u bolnici u ovoj studiji bio je 15 sati. U postavkama ove studije djeca su primljena na odjel nakon što su se oporavila u jedinici za intenzivnu njegu iste Klinike. Otpust je bio dopušten kada je dijete pilo bistru tekućinu i jelo prvi poslijeoperacijski obrok, bez povraćanja ili mučnine, te je moglo hodati do toaleta uz normalno mokrenje. Druge studije pokazale su prosjek boravka u bolnici nakon operacije 5 – 8,8 h.[12,18,31,34] Utvrđeno je da je boravak u bolnici ove studije dvaput dulji nego što je navedeno u spomenutim studijama i literaturi. Dulji boravak može se pripisati činjenici da su neka istraživanja izvijestila o otpuštanju bolesnika bez zaprimanja pacijenta na odjel dječje kirurgije.[12] Štoviše, ispitanici ovog istraživanja u kojih je apendektomija obavljena u ranijim satima dana pokazali su usporedivu poslijeoperacijsku duljinu boravka u bolnici, dok je bilo vrlo malo vjerojatno da će bolesnici koji su se javili na žurni prijam tijekom večernjih i noćnih sati biti otpušteni istoga dana. Ovo je ranije opisano u literaturi.[18] Noćni otpusti iz bolnice u ovom trenutku nisu izvedivi ni u Klinici u kojoj je istraživanje provedeno.

Akutni apendicitis je učestali entitet i zbog toga je potrebna učinkovita raspodjela resursa. Skraćivanje boravka u bolnici može smanjiti troškove pružatelja skrbi. Točan trošak za ovu ustanovu nije moguće izračunati, ali Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) plaća bolnici iznos od 73,05 eura za „trim dan“ nakon apendektomije. Khan i suradnici objavili su 2013. godine studiju usporedbe troškova u kojoj su pedantno popisali troškove kirurških intervencija i bolničkih boravaka. Utvrđeno je da su usporedivi s onima u našoj ustanovi, dajući prosječni trošak za laparoskopsku apendektomiju od 1.183,27 € (EUR) (Omani Rial – 479 OMR) i trošak za boravak u bolnici po danu od 29,64 € (12 OMR).[35] U skladu s bolničkom politikom, politikom Klinike za dječju kirurgiju i medijanom duljine boravka u bolnici od tri dana[36], smanjenje troškova po pacijentu procjenjuje se na najmanje 146,10 € kada se koristi jednodnevni protokol otpusta. Kad se to uzme u jednogodišnji model za Kliniku dječje kirurgije s procijenjenih 160 laparoskopskih apendektomija za nekomplicirani AA, može se postići ukupno smanjenje od približno 23.372,62 €. Yu i suradnici uključili su 185 ispitanika u svoj protokol otpusta i izvijestili o smanjenju troškova za njihovu ustanovu od 351 $ (engl. *United States Dollar* – USD $) po slučaju i procijenjenom ukupnom smanjenju troškova tijekom jednogodišnjeg razdoblja studije od

64.584 $.[28] Gee i suradnici otkrili su u svojoj jednogodišnjoj studiji 2016. znatno niže prosječne troškove boravka za 382 otpuštena pacijenta od 5.677 $ po pacijentu, što se može preračunati na godišnju prosječnu uštedu troškova od više od 2 milijuna $.[19] Cheng i suradnici otkrili su u svojoj studiji provedenoj tijekom 28 mjeseci sveukupno veće bolničke naknade za 75 pacijenata iz skupine koja nije otpuštena do 4000 $ po pacijentu.[34] U Hrvatskoj je laparoskopska apendektomija, kao i svaka druga apendektomija, još uvijek obvezno vezana uz hospitalizaciju dulju od 24 sata. Rezultati ove studije, u smislu medicinske sigurnosti i ekonomske koristi, mogu biti kamen temeljac u reorganizaciji standarda postupka za nekomplicirani AA koji se liječi laparoskopskom apendektomijom.

Na kraju, važno je naglasiti i ponoviti da pojam „otpust istoga dana" može zavarati, te bi možda za ovu vrstu otpusta ispravniji izraz bio „otpust unutar 24 sata nakon operacije".

Ova studija prikazuje uspjeh u provedbi protokola otpusta istog dana, ali postoji i nekoliko ograničenja. Rezultati istraživanja temeljenog na jednoj instituciji obično su ograničeni za opću primjenjivost. Potrebno je više kliničkih istraživanja i multicentrični tip protokola istraživanja kako bi se bolje protumačile korelacije među ishodima u većim skupinama. Unatoč tomu, rezultati mogu predstavljati opću populaciju, jer se nalazi nadovezuju na postojeće dokaze da je jednodnevni protokol otpusta nakon laparoskopske apendektomije siguran u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Štoviše, veličina uzorka pokazuje dovoljan broj pacijenata da bi bio općenito primjenjiv. Iako nalazi odražavaju rezultate drugih studija, nedostatak usporedne skupine krije rizik donošenja pogrešnih zaključaka o rezultatima ove studije. Dodatno, sedmodnevno poslijeoperacijsko razdoblje praćenja može biti prekratko za utvrđivanje ukupnog broja komplikacija povezanih s kirurškim zahvatom, iako bi sve neposredne i rane komplikacije trebale biti prikazane unutar prvih šest dana nakon operacije. Naposljetku, samo trećina dječjih kirurga ove ustanove odlučila je provoditi 24-satni protokol liječenja u vrijeme ovog istraživanja. To jest svojevrsni bias. Ostali kirurzi Klinike bili su skeptični u pogledu sigurnosti ovog protokola liječenja te se nisu odlučili za njegovo provođenje u tom trenutku. Bez obzira na to, uključivanje je jasno definirano standardiziranim intraoperacijskim ocjenjivanjem AA i nije zabilježeno odustajanje u skupini pacijenata tijekom praćenja, što pojačava dosljednost rezultata ove studije.

Zaključci

Ova prospektivna kohortna studija pokazala je da je otpust unutar 24 sata nakon laparoskopske apendektomije za nekompliciranu AA u djece siguran i izvediv. Roditelji su visoko zadovoljni ovim protokolom liječenja. Ranim otpuštanjem iz bolnice smanjuju se stope hospitalizacija i mogući psihološki problemi djece i roditelja. Osim toga, vjerojatna su smanjenja troškova za institucije. Uz odgovarajući algoritam i edukaciju roditelja, nekomplicirani AA trebao bi se voditi na ovaj način.

LITERATURA

1. *Pogorelić Z, Lukšić B, Ninčević S, Lukšić B, Polašek O.* Hyponatremia as a predictor of perforated acute appendicitis in pediatric population: A prospective study. J Pediatr Surg. 2021;56:1816–21.
2. *Hansen GL, Kleif J, Jakobsen C, Paerregaard A.* Changes in incidence and management of acute appendicitis in children-a population-based study in the period 2000–2015. Eur J Pediatr Surg. 2021;31:347–52.
3. *Snyder M, Guthrie M, Cagle S.* Acute appendicitis: Efficient diagnosis and management. Am Fam Physician. 2018;98: 25–33.
4. *Wente M, Waleczek H.* Strategien zur Vermeidung negativer Appendektomien. Der Chirurg. 2009;80:588–93.
5. *Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW i sur.* The global incidence of appendicitis: A systematic review of population-based studies. Ann Surg. 2017;266: 237–41.
6. *Pogorelić Z, Domjanović J, Jukić M, Poklepović Peričić T.* Acute appendicitis in children younger than five years of age: Diagnostic challenge for pediatric surgeons. Surg Infect. 2020; 21:239–45. doi: 10.1089/sur.2019.175.
7. *Gomes CA, Sartelli M, Di Saverio S, Ansaloni L, Catena F, Coccolini F i sur.* Acute appendicitis: Proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. World J Emerg Surg. 2015;10:60.
8. *Bhattacharya K, Kurt Semm: A laparoscopic crusader.* J Minim Access Surg. 2007;3:35–6.
9. *Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, Russell TR i sur.* Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. Arch Surg. 2010;145:886–92.
10. *Stilling N, Fristrup C, Gabers T, Qvist N, Rasmussen L.* Acceptable outcome after laparoscopic appendectomy in children. Dan Med J. 2013;60:A4564.
11. *Wilmore D, Kehlet H.* Management of patients in fast track surgery. Br Med J. 2001;322:473–6.
12. *Alkhoury F, Burnweit C, Malvezzi L, Knight C, Diana J, Pasaron R i sur.* A prospective study of safety and satisfaction with same-day discharge after laparoscopic appendectomy for acute appendicitis. J Pediatr Surg. 2012;47:313–6.
13. *Cohen-Salmon D.* Perioperative psychobehavioural changes in children. Ann Fr Anesth Reanim. 2010;29:289–300.
14. *Kampouroglou G, Velonaki V, Pavlopoulou I, Drakou E, Kosmopoulos M, Kouvas N i sur.* Parental anxiety in pediatric surgery consultations: The role of health literacy and need for information. J Pediatr Surg. 2020;55:590–6.
15. *Frisch A, Johnson A, Timmons S, Weatherford C.* Nurse practitioner role in preparing families for pediatric outpatient surgery. Pediatr Nurs. 2010;36:41–7.
16. *Isaacman D, Purvis K, Gyuro J, Anderson Y, Smith D.* Standardized instructions: Do they improve communication of

discharge information from the emergency department? Pediatrics. 1992;89:1204–8.

17. *Brewer S, Gleditsch S, Syblik D, Tietjens M, Vacik H.* Pediatric anxiety: Child life intervention in day surgery. J Pediatr Nurs. 2006;21:13–22.
18. *Aguayo PAH, Desai A, Fraser J, Peter SDS.* Initial experience with same day discharge after laparoscopic appendectomy for nonperforated appendicitis. J Surg Res. 2014;190:93–7.
19. *Gee K, Ngo S, Burkhalter L, Beres A.* Same-day discharge vs. observation after laparoscopic pediatric appendectomy: A prospective cohort study. Transl Gastroenterol Hepatol. 2021; 6:45.
20. *Ngo SGK, Burkhalter L, Beres A.* Parental satisfaction with same-day discharge after laparoscopic appendectomy for uncomplicated appendicitis. Paediatr Child Health. 2019;24: 318–22.
21. *Pogorelić Z, Mihanović J, Ninčević S, Lukšić B, Elezović Baloević S, Polašek O.* Validity of Appendicitis Inflammatory Response score in distinguishing perforated from non-perforated appendicitis in children. Children. 2021;8:309.
22. *Dindo D, Demartines N, Clavien P.* Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240:205–13.
23. *Mihanović J, Šikić NL, Mrklić I, Katušić Z, Karlo R, Jukić M i sur.* Comparison of new versus reused Harmonic scalpel performance in laparoscopic appendectomy in patients with acute appendicitis-a randomized clinical trial. Langenbecks Arch Surg. 2021;406:153–62.
24. *Pogorelić Z, Kostovski B, Jerončić A, Šušnjar T, Mrklić I, Jukić M, Jurić I.* A comparison of endoloop ligatures and nonabsorbable polymeric clips for the closure of the appendicular stump during laparoscopic appendectomy in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017;27:645–50.
25. *Pogorelić Z, Beara V, Jukić M, Rashwan H, Šušnjar T.* A new approach to laparoscopic appendectomy in children-clipless/sutureless harmonic scalpel laparoscopic appendectomy. Langenbecks Arch Surg. 2022;407:779–87.
26. *Esposito C, Calvo A, Castagnetti M, Alicchio F, Suarez C, Giurin I, Settimi A.* Open versus laparoscopic appendectomy in the pediatric population: A literature review and analysis of complications. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012; 22:834–9.
27. *Pogorelić Z, Anand S, Žuvela T, Singh A, Križanac Z, Krishnan N.* Incidence of complicated appendicitis during the COVID-19 pandemic versus the pre-pandemic period: A systematic review and meta-analysis of 2782 pediatric appendectomies. Diagnostics. 2022;12:127.
28. *Yu Y, Smith C, Ceyanes K, Naik-Mathuria B, Shah S, Vogel A, Carberry KE i sur.* A prospective same day discharge protocol for pediatric appendicitis: Adding value to a common surgical condition. J Pediatr Surg. 2018;53:36–41.
29. *Jukić M, Antišić J, Pogorelić Z.* Incidence and causes of 30-day readmission rate from discharge as an indicator of quality care in pediatric surgery. Acta Chir Belg. 2021:1–5.
30. *Jukić M, Biuk I, Pogorelić Z.* The incidence and causes of unplanned reoperations as a quality indicator in pediatric surgery. Children. 2022;9:106.
31. *Cash C, Frazee R, Smith R.*, Davis M, Hendricks J, Childs E i sur. Outpatient laparoscopic appendectomy for acute appendicitis. Am Surg. 2012;78:213–5.
32. *Cairo S, Raval M, Browne M, Meyers H, Rothstein D.* Association of same-day discharge with hospital readmission after appendectomy in pediatric patients. JAMA Surg. 2017;152: 1106–12.
33. *Lo H, Yang C, Rettig R, Chung J, Shaul D, Sydorak R.* Same day discharge after pediatric laparoscopic appendectomy in community hospitals. J Pediatr Surg. 2022;57:1242–8.
34. *Cheng O, Cheng L, Burjonrappa S.* Facilitating factors in same-day discharge after pediatric laparoscopic appendectomy. J Surg Res. 2018;229:145–9.
35. *Khan SY, Al-Balushi ZN, Bhatti KM, Ehsan T, Mandhan P.* Cost comparison between laparoscopic and open appendectomies in children. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13: 275–9.
36. *Pogorelic Z, Buljubasic M, Susnjar T, Jukić M, Pericic TP, Juric I.* Comparison of open and laparoscopic appendectomy in children: A 5-year single center experience. Indian Pediatr. 2019;56:299–303.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:166–170
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-26

Pregled | Review

AutoCart – minimalno invazivna metoda liječenja osteohondralnih lezija u djece i adolescenata

AutoCart – minimally invasive method of treatment osteochondral lesions in children and adolescents

Klaudio Pjer Milunović[1], Jakov Meštrović[1,2,3], Tomislav Barić[1], Davor Todorić[1,2], Miro Jukić[1,2], Jakov Todorić[1], Zenon Pogorelić[1,2]

[1] Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Split
[2] Katedra za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split
[3] Odjel zdravstvenih studija sveučilišta u Splitu, Split

Ključne riječi
AUTOCART; OSTEOHONDRALNA LEZIJA; DJECA; ARTROSKOPIJA

SAŽETAK. *Uvod: AutoCart* je novija metoda liječenja osteohondralnih lezija lokomotornog sustava. Cilj ovoga preglednog članka jest prikazati indikacije i rezultate ishoda liječenja ovom metodom kod pedijatrijske populacije. *Ispitanici i metode:* U ovom članku prikazano je šest pacijenata liječenih *AutoCart* metodom u razdoblju od ožujka 2022. do siječnja 2023. godine. Svi pacijenti su imali simptomatske lezije koljena i talusa trećeg i četvrtog stupnja. Lezije na koljenu su operirane artroskopskim putem, a lezije talusa klasičnim, otvorenim načinom. Rezultat liječenja je procijenjen putem upitnika kojim se ocjenjivala kvaliteta života prije i nakon operacije. Također je procijenjena skala boli prije i nakon operacije kao važan pokazatelj uspješnosti ove metode liječenja. *Rezultati:* Prosječna dob bolesnika je bila 13,6 godina. Trojica bolesnika (50%) bila su muškog spola, a tri (50%) ženskog. Kod troje bolesnika (50%) bila je lezija talusa kao i kod lezije koljena (50%). Kod četvoro pacijenta postojao je jasan mehanizam ozljede (66%), a kod dvoje bez jasnog mehanizma (33%). Medijan vremena od simptoma do operacijskog zahvata je bio 6,6 mjeseci za koljeno, a 7,3 mjeseca za talus. Kvaliteta života kod pacijenata prije operacije bila je 7,67, a nakon operacije 1,00. *Zaključci:* Ova metoda liječenja kod pravilno postavljene indikacije pokazuje značajno kliničko i subjektivno poboljšanje. Također daje odličan *cost benefit* u odnosu na metodu transplantacije uzgojene hrskavice, jer se provodi u jednom aktu. Budući da je riječ o novoj metodi liječenja, ipak treba vremena za detaljniju evaluaciju ove kirurške metode.

Keywords
AUTOCART; OSTEOHONDRAL LESION; PEDIATRIC; ARTROSCOPIC

SUMMARY. *Introduction:* AutoCart is a new method of treating osteochondral lesions of the musculosceletal system. The purpose of this review article is to present the indications and results of this method in treatment of the pediatric population. *Materials and methods:* This article presents six patients treated with the AutoCart in the period from March 2022. to January 2023. All patients had symptomatic lesions of the third and fourth degree of the knee and talus. Lesions on the knee were treated arthroscopically, and lesions on the talus were operated with open method. The results of the treatment were evaluated by a questionnaire that assessed the quality of life before and after the operation. The pain scale before and after surgery was also evaluated as an important indicator of the success of this treatment method. *Results:* The average age of the patients was 13.6. year. Three patients (50%) were male, and three (50%) were female. Three patients (50%) had a talus lesion as well as a knee lesion (50%). In four patients there was a clear mechanism of injury (66%), and two patients were without a clear mechanism (33%). The median time from symptoms to surgery was 6.6 months for the knee and 7.3 months for the talus. The quality of life in patients before surgery was 7.67, and after surgery was 1.00. *Conclusions:* This treatment method with a properly set indication shows significant clinical and subjective improvement. It also provides an excellent cost benefit compared to the transplant of cultured cartilage because it is performed in one act. Considering this being new treatment method, more time is needed for a more detailed evaluation of this surgical method.

Osteohondralne lezije kod djece u sve su većem porastu. Najčešće zahvaćene anatomske regije jesu koljeno i nožni zglob. Dva su osnovna uzroka ovih lezija u djece: osteohondralna fraktura i osteohondritis disekans.

Traumatski uzrok lezija je u rasponu od jednostavne kontuzije zglobne hrskavice i subhondralne kosti do prijeloma koji zahvaća samo hrskavicu ili hrskavicu i subhondralnu kost zajedno. Mehanizmi ozljede su sile zbijanja, smicanja ili avulzija fragmenta.[1,2]

Osteohondritis disekans (OCD) je žarišno oštećenje zglobne hrskavice i pripadajuće subhondralne kosti nejasne etiologije. Nastanak OCD-a danas se najčešće tumači kombinacijom ponavljajućih mikrotrauma,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. Klaudio Pjer Milunović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2650-531X, Klinika za dječju kirurgiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska, e-pošta: mklaudiopjer@yahoo.com

biomehaničke neusklađenosti i oskudne vaskularizacije zahvaćene kosti.[3,4] Zapravo je ponekad teško razlučiti u svakodnevnoj praksi je li riječ o traumatskoj leziji ili o osteohondritisu disekansu. Od simptoma kojima se prezentira subhondralna lezija dominantni su bol, ograničenost funkcije te povremeni edem oko zahvaćenog zgloba.[2]

Dijagnostika osteohondralnih lezija trebala bi uključivati običan rendgenski pregled koji podrazumijeva anteriorno-posteriorni, bočni i kosi prikaz zgloba. Za naprednu dijagnozu koriste se CT i MR. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke. CT omogućuje dobru vizualizaciju koštanog dijela lezija, njihovu lokalizaciju i oblik.[5] MR bolje pokazuju koštanu srž pokazujući edem koštane srži kao početni stadij lezija. Nadalje, MR-om jasno detektiramo hrskavične promjene, a važna je prednost da ne zračimo bolesnike.[6]

Tradicionalne kirurške tehnike za liječenje oštećenja hrskavice uključuju mikrofrakture, osteohondralnu autolognu transplantaciju (OATS) te transplantaciju uzgojene hrskavice (TUH).[7] U usporedbi s drugim oblicima terapije, TUH je skup postupak zbog uzgoja stanica u laboratorijskim uvjetima, a odvija se u dvije faze za razliku od prethodnih. Također treba napomenuti da je, uz skupoću, uzgoj hrskavičnih stanica ograničen na određeni broj zemalja. Nedostaci OATS-a jesu da je pogodan za relativno ograničene defekte zbog ograničenosti mjesta uzimanja, također ovim postupkom oštećujemo mjesto uzimanja transplantata, a postoji problem i s usklađivanjem oblika i veličine same lezije.[7,8]

Jedna od novijih tehnika transplantacije hrkavice jest autologni mljeveni hrskavični implantatat (*Auto-Cart*) obogaćen plazmom bogatom trombocitima (PRP). Ovaj postupak može se obaviti u cijelosti artroskopski u jednom aktu.[9]

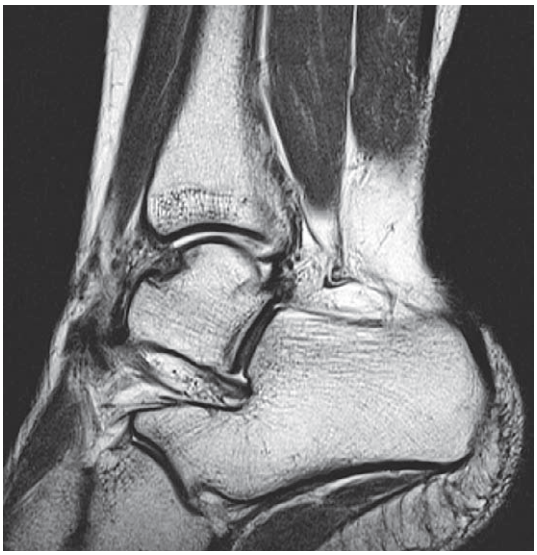
Stanice se uklanjaju aparatom za brijanje (*shaverom*). Uklonjeno tkivo hrskavice koje uzimamo s rubnih dijelova lezije ili eventualno s negazne površine fragmentira se oštricama brijača. Dokazano je da fragmentacija hrskavice oštrim oštricama smanjuje smrt stanica u tkivu i potiče stvaranje izvanstaničnog matriksa potrebnog za stabilnost hrskavice.[10] Kako bi se prikupili fragmenti hrskavice dobiveni aparatom za brijanje, adapter (adapter za graft-mrežu) spojen je na ručni dio aparata za brijanje. Paralelno s ovim intraartikularnim zahvatom uzima se krv od pacijenta kako bi se proizvela plazma bogata trombocitima (PRP). U sastavu trombocita nalaze se različite granule na kojima su pohranjeni čimbenici rasta kao što su TGF-β, VEGF ili PDGF, koji pozitivno utječu npr. na sintezu kolagena i diferencijaciju stanica te tako podupiru integraciju hrskavične mase.[11,12] Za fiksiranje hrskavične mase u defektu koristi se autologni fibrinski materijal, a u tu svrhu koristi se i dobivena plazma. Dio PRP-a stavlja se u tzv. trombinator kako bi se fibrinogen prisutan u PRP-u pretvorio u fibrin prema kaskadi koagulacije.[13]

Ispitanici i metode

U razdoblju od ožujka 2022. do siječnja 2023. *Auto-Cart* metodom liječili smo šest pacijenata s osteohondralnim defektom hrskavice koljena i talusa. Indikaciju za operacijski zahvat postavili smo na temelju kliničke slike (otok, bol i ograničena funkcija zgloba), radiološke (slika 1) i MR obrade (slike 2 i 3). Operirani su pacijenti sa simptomima i u kojih su ustanovljene osteohondralne lezije trećeg i četvrtog stupnja. Paci-

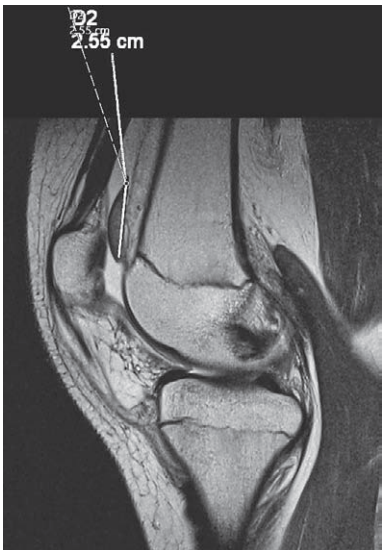
Slika 1. RTG snimka gležnja gdje je vidljiva osteohondralna lezija talusa

Figure 1. Ankle X-ray with thalar osteohondral lesion



Slika 2. MR snimka gležnja gdje se vidi osteohondralna lezija talusa III. stupnja

Figure 2. Ankle MR with thalar osteohondral lesion (gr. III)



Slika 3. MR snimka koljena s osteohondralnom lezijom patele (IV. stupnja) sa slobodnim zglobnim fragmentom
Figure 3. Knee MR with patelar osteohondral lesion (gr. IV) with free intraarticular fragment

Tablica 1. Upitnik kvalitete života
Table 1. Quality of life questionary

1. Koliko često osjećate bol? / How often do you feel the pain?
   - 0 - Nikad / Never
   - 1 - Mjesečno / Monthly
   - 2 - Tjedno / Weekly
   - 3 - Dnevno / Daily
   - 4 - Uvijek / Always
2. Koliko često prilagođavate aktivnosti kako bi izbjegli bol? / How often do you adjust activities to avoid pain?
   - 0 - Nikad / Never
   - 1 - Rijetko / Rarely
   - 2 - Umjereno / Moderately
   - 3 - Često / Often
   - 4 - Uvijek / Always
3. Koliko bol utječe na Vašu kvalitetu života? / To what extent does pain affect your quality of life?
   - 0 - Nimalo / Never
   - 1 - Malo / Somewhat
   - 2 - Umjereno / Moderately
   - 3 - Poprilično / Pretty much
   - 4 - Jako / Severely

Ukupno / In total /12

jenti s lezijama na koljenskom zglobu operirani su artroskopski, a oni s lezijama talusa klasičnom metodom. Pacijenti su prije i nakon operacije (nakon završene rehabilitacije) ispunjavali kratki upitnik o kvaliteti života (tablica 1). Također je bodovana skala boli (0 – 10) kod pacijenata prije i nakon operacije (tablica 2).

Tablica 2. Procjena skale boli prije i nakon operacije
Table 2. Pain scale assessement before and after treatment

Subjektivni osjećaj boli 0-10 / Pain score 0-10			
prije operacije / before surgery		poslije operacije / after surgery	
		u mirovanju / at rest	pri sportskoj aktivnosti / at sport activity
bez ozljede / without injury	3,5	0	0
ozljeda / injury	7,5	0	0,5

Operacijska tehnika

Operacijsko liječenje *AutoCart* metodom može se obaviti minimalno invazivnim pristupom – artroskopski ili otvorenim pristupom. Kod ozljeda koljena u naših pacijenata svi su operacijski zahvati učinjeni artroskopski, dok smo ozljede u području gležnja odnosno talusa liječili otvorenim pristupom. Operacijski zahvat se radi u blijedoj stazi koju postižemo Esmarhovom poveskom. Prvi korak je uzimanje i oštro usitnjavanje hrskavice posebnim 3 mm *shaverom* ili skalpelom s mjesta negazne površine ili s rubova mjesta osteohondralnog defekta ili od slobodnoga zglobnog osteohondralnog fragmenta. Bitno je usitniti uzorak u što manje komadiće (preporučena veličina < 1 mm^3) oštro, *shaverom* ili skalpelom, a ne gnječiti uzorak hrskavice. Ovim načinom ostane što više hondrocita vitalno, dok gnječenjem propada velik broj hondrocita koji su osnova za transplantaciju. Nakon što se usitni hrskavica bilo *shaverom* (uzorak se prikuplja u mali cilindar koji je spojen direktno na *shaver*) bilo skalpelom izvan koljena dobije se bjelkasta masa nalik pasti koja se pomiješa s PRP-om prethodno dobivenim centrifugiranjem krvi pacijenta. PRP u sebi sadrži brojne faktore rasta koji potiču proliferaciju i diferencijaciju hondrocita, tj. njihovo umnožavanje. Nakon što smo prethodno obradili *shaverom* ili kohleom (kod otvorenog pristupa) te posušili mjesto osteohondralnog defekta, smjesu usitnjene hrskavice i PRP-a apliciramo na mjesto defekta. Potom daljnom obradom pacijentove plazme u trombinatoru dobijemo trombin i fibrin te istim pripravcima poštrcamo mjesto smjese hrskavice i PRP-a. Na taj način fiksiramo smjesu hrskavice. Slijedi šivanje incizijskih rana te imobilizacija zgloba sadrenom longetom minimalno kroz iduća 24 sata.

Poslijeoperacijski tijek

Poslijeoperacijski u prva 24 sata imobiliziramo zglob sadrenom longetom. Bolesnika idućih šest tjedana rasteretimo uz pomoć potpazušnih štaka bez oslonca na operiranu nogu. Bolesnik nosi ortozu s ograničenjem fleksije do 20 stupnjeva. Slijedi postupno oslanjanje na ozlijeđenu

nogu uz pomoć obje štake s postupnim podizanjem opterećenja. Čitavo vrijeme provodi se fizikalna terapija u smislu izometričnih vježbi snaženja natkoljenične muskulature. Nakon osam tjedana od operacijskog zahvata pacijenti najčešće mogu hodati bez pomagala i bez ikakvih tegoba. Šest mjeseci nakon ozljede uputno je učiniti kontrolni MR kako bi se procijenilo stanje zglobne hrskavice.

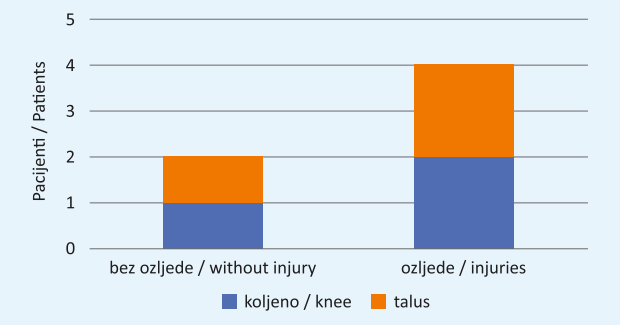
Rezultati

Demografski podatci i kliničke značajke bolesnika prikazani su u tablici 3. Od toga je troje pacijenata bilo muškog spola, a troje ženskog. U troje pacijenta učinjena je navedena metoda kod osteohondralne lezije talusa, a kod troje zbog osteohondralne lezije koljena. Što se tiče lokalizacije ozljede, kod dvoje pacijenata radilo se o lijevoj strani (1. ozljeda talusa i koljena), a kod četvero pacijenta o desnoj strani (2. ozljede koljena i talusa). U jednog od troje pacijenata liječenih zbog osteohondralne lezije koljena radilo se o osteohondralnoj leziji patele, a u preostala dva pacijenta o osteohondralnoj leziji medijalnog kondila bedrene kosti. Prosječna dob pacijenata je 13,6 godina, a prosječno vrijeme proteklo od ozljede do dijagnostike i operacijskog liječenja jest 6,6 mjeseci za koljeno, a 7,3 mjeseca za talus. U četvero ispitanika postojao je mehanizam ozljede tipa distorzije gležnja i koljena, dok u dva pacijenta nije postojao jasan mehanizam ozljede. Što se tiče pridruženih ozljeda, u dva slučaja se radilo o slobodnom zglobnom tijelu, a u jednom o rupturi meniska (slika 4). Procjena skale boli prije operacije bila je 7,5 u pacijenata s ozljedom, a 3,5 u pacijenata bez ozljede. Nakon operacije, tj. nakon rehabilitacije skala boli u pacijenata s ozljedom bila je 0 u mirovanju, a 0,5 prilikom sportske aktivnosti. U pacijenata bez ozljede poslijeoperacijski je skala boli bila 0 i u mirovanju i prilikom sportske aktivnosti (tablica 2). Kvaliteta života u pacijenata prije operacije bila je 7,67, a nakon operacije tj. rehabilitacije 1,00 (slika 5).

Tablica 3. Demografski podatci i kliničke značajke bolesnika

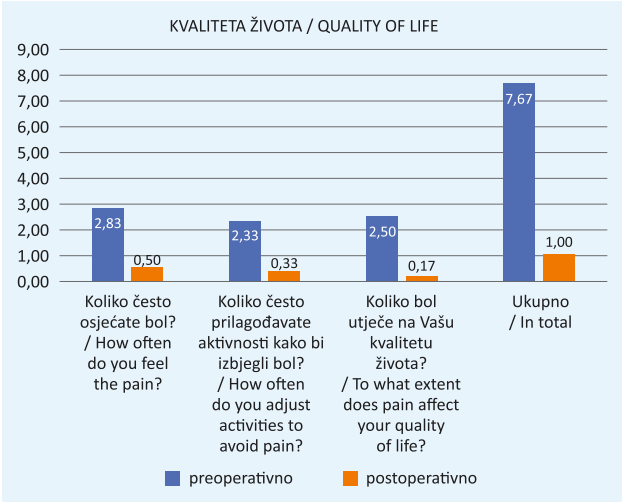
Table 3. Demographic data and patients clinical features

	Koljeno / Knee	Talus / Talus
prosječna dob (godine) / average age (year)	13,6	13,6
spol (M:F) / seks (M:F)	2:1	1:2
trajanje simptoma (mjeseci) / duration of symptoms (months)	6,6	7,3
pridružene ozljede / associated injuries	2	0



Slika 4. Prikaz mehanizma nastanka lezije

Figure 4. Mechanism of lesion



Slika 5. Kvaliteta života prije i nakon operacije

Figure 5. Quality of life before and after procedure

Rasprava

Specifičnosti dječje dobi uključuju veći biološki potencijal, aktivniju regeneraciju kosti i hrskavice te su važni čimbenici kod odluke o konzervativnom liječenju. Odluka o kirurškom liječenju donosi se kod kroničnih osteohondralnih lezija trećeg i četvrtog stupnja s izraženom simptomatologijom, kod svježih osteohondralnih lezija četvrtog stupnja i kod neuspjeha konzervativnog liječenja. Odluka o vrsti zahvata (mikrofrakture, refiksacija slobodnog fragmenta, osteohondralna autologna transplantacija, retrogradni „*driling*“) ovisi o vrsti osteohondralne lezije (osteohondralna fraktura ili OCD).[1] Zlatni standard za kirurško liječenje osteohondralnih lezija bila bi metoda koja omogućava stvaranje zamjenskog tkiva na defektu koje je najbliže hrskavičnom tkivu, a samim time osigurava najbolji klinički rezultat. Najbolja metoda po tome bi bila transplantacija uzgojene hrskavice (TUH). Međutim, ova metoda je vrlo skupa i nije dostupna u svim zemljama, a i riječ je o proceduri koja se provodi u dva akta.[7,8,16,17] *AutoCart* je najbolja alternativa gore navedenoj. Animalni modeli pokazuju da se artikularni hondrociti implantiraju u mjesto defekta i sposobni

su migrirati iz okolnog matriksa te stvoriti novi matriks na mjestu defekta, tj. transplantirana mješavina hondrocita i matriksa bez problema se inkorporira na mjesto lezije.[18,19] Nakon *AutoCarta* zglob je ispunjen koktelom anaboličkih, upalnih i kataboličkih citokina koji potiču proliferaciju hondrocita na mjestu lezije.[20] Rezultati u ovom preglednom članku pokazali su funkcionalno i subjektivno poboljšanje naših pacijenata, na što ukazuje provedeni upitnik i procjena skale boli prije i nakon operacije. Iako je ovo mala serija pacijenata, ipak treba uzeti u obzir da je riječ o relativno novoj metodi koja se primjenjuje otprilike zadnje tri godine pa i nema tako velikih serija pacijenata.[15] Nedostatak ovog članka je mali broj pacijenata i kratko praćenje bolesnika (manje od deset mjeseci).

Zaključak

Ova metoda liječenja kod ove serije pacijenata ukazala je na značajno subjektivno i funkcionalno poboljšanje u relativno kratkom periodu. Na temelju kratkoročnih kliničkih studija smatramo da je *AutoCart* sigurna kirurška tehnika koja je najbolja alternativa skupoj tehnici transplantacije uzgojene hrskavice (TUH). Današnji je stav da je za lezije veće od 1,5 cm indiciran *AutoCart*, a za manje prednost treba dati mikrofrakturama. Potrebne su dugoročne studije na većem broju pacijenata da bi se u potpunosti procijenila vrijednost ove kirurške metode.

LITERATURA

1. *Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P.* Articular Cartilage Repair of the Knee in Children and Adolescents. Orthop J Sports Med. 2018;6(3):23259671187 60190.
2. *Ghahremani S, Griggs R, Hall T, Motamedi K, Boechat MI.* Osteochondral lesions in pediatric and adolescent patients. Semin Musculoskelet Radiol. 2014;18(5):505–12.
3. *Zengerink M, Szerb I, Hangody L, Dopirak RM, Ferkel RD, van Dijk CN.* Current concepts: treatment of osteochondral ankle defects. Foot Ankle Clin. 2006;11(2):331–59, vi.
4. *Hintermann B, Regazzoni P, Lampert C, Stutz G, Gächter A.* Arthroscopic findings in acute fractures of the ankle. J Bone Joint Surg Br. 2000;82(3):345–51.
5. *Van Bergen CJ, Gerards RM, Opdam KT, Terra MP, Kerkhoffs GM.* Diagnosing, planning and evaluating osteochondral ankle defects with imaging modalities. World J Orthop. 2015. 18;6(11):944–53.
6. *Strickland CD, Ho CK, Merkle AN, Vidal AF.* MR Imaging of Knee Cartilage Injury and Repair Surgeries. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2022;30(2):227–39.
7. *Bauer KL.* Osteochondral Injuries of the Knee in Pediatric Patients. J Knee Surg. 2018;31(5):382–91.
8. *Gudas R, Simonaityte R, Cekanauskas E, Tamosiūnas R.* A prospective, randomized clinical study of osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondritis dissecans in the knee joint in children. J Pediatr Orthop. 2009;29(7):741–8.
9. *Schneider S, Ossendorff R, Holz J, Salzmann GM.* Arthroscopic Minced Cartilage Implantation (MCI): A Technical Note. Arthrosc Tech. 2021;10(1):e97–101.
10. *Redman SN, Dowthwaite GP, Thomson BM, Archer CW.* The cellular responses of articular cartilage to sharp and blunt trauma. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(2):106–16.
11. *Shah P, Keppler L, Rutkowski J.* A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. J Oral Implantol. 2014;40(3):330–40.
12. *Redman SN, Dowthwaite GP, Thomson BM, Archer CW.* The cellular responses of articular cartilage to sharp and blunt trauma. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(2):106–16.
13. *Sproul EP, Hannan RT, Brown AC.* Controlling Fibrin Network Morphology, Polymerization, and Degradation Dynamics in Fibrin Gels for Promoting Tissue Repair. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2018;1758:85–99.
14. *Salzmann GM, Ossendorff R, Gilat R, Cole BJ.* Autologous Minced Cartilage Implantation for Treatment of Chondral and Osteochondral Lesions in the Knee Joint: An Overview. CARTILAGE. 2021;13(1_suppl):1124S–1136S.
15. *Massen FK, Inauen CR, Harder LP, Runer A, Preiss S, Salzmann GM.* One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up. Orthopaedic Journal of Sports Medicine. 2019.1; 7(6):232596711985377.
16. *DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC i sur.* Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. The Knee. 2016;23(3):344–9.
17. *Niemeyer P, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M i sur.* [Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU)]. Z Orthop Unfall. 2013;151(1):38–47.
18. *Frisbie DD, Lu Y, Kawcak CE, DiCarlo EF, Binette F, McIlwraith CW.* In vivo evaluation of autologous cartilage fragment-loaded scaffolds implanted into equine articular defects and compared with autologous chondrocyte implantation. Am J Sports Med. 2009;37 Suppl 1:71S–80S.
19. *Lind M, Larsen A.* Equal cartilage repair response between autologous chondrocytes in a collagen scaffold and minced cartilage under a collagen scaffold: an in vivo study in goats. Connect Tissue Res. 2008;49(6):437–42.
20. *Schmal H, Mehlhorn AT, Dovi-Akue D, Pestka JM, Südkamp NP, Niemeyer P.* Correlation of synovial cytokine expression with quality of cells used for autologous chondrocyte implantation in human knees. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2014; 24(8):1563–70.

SEKCIJA 4 / *SECTION 4*

Neurologija
Neurology

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:173–183
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-27

Pregled | Review

Parasomnije: diferencijalno dijagnostički pristup i značaj polisomnografije

Parasomnias: differential diagnostic aproach and importance of polysomnography

Romana Gjergja Juraški[1,2,3]✉, Matilda Kovač Šižgorić[1], Feodora Stipoljev[2,4]

[1] Dječja bolnica Srebrnjak, Odjel neuropedijatrije, Odjel za poremećaje spavanja, Zagreb
[2] Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[3] Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci
[4] Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za ginekologiju i opstetriciju, Odjel za laboratorijsku citogenetiku

Ključne riječi
PARASOMNIJA; EPILEPSIJA; POREMEĆAJI SPAVANJA; DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA; CJELONOĆNA POLISOMNOGRAFIJA

SAŽETAK. Parasomnija je poremećaj spavanja s visokom prevalencijom u općoj populaciji. Bez obzira na to što je parasomnija većinom benigne naravi, najčešće predstavlja vrlo neugodan i nepoželjan fenomen u spavanju u djece i odraslih, snižava kvalitetu života, a može biti krivo protumačena i liječena kao epilepsija. Diferencijalna dijagnostika je posebice izazovna u osoba s napadajima s predominantnim kompleksnim motoričkim ponašanjem koji nastaju tijekom hipermotorne epilepsije s noćnim napadajima, kada može dovesti do nepotrebnih i skupih pretraga te neuspješnog liječenja. Koegzistencija parasomnije i epilepsije u istoj obitelji i/ili u iste osobe upućuje na zajedničke neurofiziološke temelje. U ovom preglednom radu opisane su kliničke i neurofiziološke osobitosti najčešćih parasomnija, genetske osnove te pouzdani elementi u diferencijalnoj dijagnostici parasomnija i noćnih epileptičkih napadaja. Prikazana je dijagnostička vrijednost anamnestičkih podataka, video EEG polisomnografije i dijagnostičkih skala. U djece s epilepsijom i parasomnijama, pogotovo u djece koja imaju noćne napadaje, ne smije se zanemariti postojanje dnevne pospanosti i poteškoća spavanja. Svaku osobu s epilepsijom i s dnevnom pospanošću ili sumnjom i na neepileptogene noćne događaje treba poslati na cjelonoćnu polisomnografiju. Liječenje komorbiditeta koji pogoršavanju spavanje u osoba s epilepsijom i kronofarmakologija epilepsije osiguravaju bolji uspjeh liječenja epilepsije. Pravovremeno prepoznavanje postojanja parasomnije omogućava pravilnu procjenu njezinoga zdravstvenog značenja za osobu i utjecaja na kvalitetu života. Uvođenje medicine spavanja u kurikulume diplomskog i poslijediplomskog obrazovanja omogućava adekvatno obrazovanje zdravstvenih radnika i stjecanje potrebnih vještina za rad u specijaliziranim laboratorijima i odjelima za poremećaje spavanja.

Keywords
EPILEPSY; PARASOMNIAS; SLEEP DISORDERS; DIFFERENTIAL DIAGNOSIS; OVERNIGHT POLYSOMNOGRAPHY

SUMMARY. Parasomnias are sleep disorders with a high prevalence in the general population. Regardless of the fact that parasomnia is mostly benign in nature, it often represents a very unpleasant and undesirable phenomena during sleep in children and adults, lowering the quality of life, and can be misinterpreted and treated as epilepsy. Differential diagnosis is especially challenging in people with seizures with dominant complex motor behavior that occur during hypermotor epilepsy with nocturnal seizures when it can lead to unnecessary and expensive examinations and unsuccessful treatment. The coexistence of parasomnia and epilepsy in the same family and/or in the same person points to the common neurophysiological foundation. This review paper describes the clinical and neurophysiological features of the most common parasomnias, their genetic basis, and reliable elements in the differential diagnosis of parasomnias and nocturnal epileptic seizures. The diagnostic value of anamnestic data, video EEG polysomnography and diagnostic scales is presented. In children with epilepsy and parasomnias, especially in children who have nocturnal seizures, daytime sleepiness and difficulty sleeping should not be ignored. Any person with epilepsy and with daytime sleepiness or suspicion of non-epileptogenic nocturnal events should be sent for overnight polysomnography. Treatment of comorbidities that worsen sleep in people with epilepsy and chronopharmacology of epilepsy ensure better success in the treatment of epilepsy. Timely recognition of the existence of parasomnia allows a proper assessment of its health significance and its impact on the quality of life. The introduction of sleep medicine into the curricula of the graduate and postgraduate education enables adequate education of health workers and the acquisition of the necessary skills for working in specialized laboratories and units for sleep disorders.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. doc. dr. sc. Romana Gjergja Juraški, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2908-9048,
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, e-pošta: rgjergja@bolnica-srebrnjak.hr

Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (od engl. *International Classification of Sleep Disorders*, ICSD-III)[1], poremećaji spavanja se dijele u sedam glavnih kategorija: nesanica, poremećaji disanja povezani sa spavanjem, centralni poremećaji hipersomnolencije, poremećaji cirkadijurnog ritma budnosti i spavanja, parasomnije, poremećaji pokreta povezani sa spavanjem i ostali poremećaji spavanja koji nisu obuhvaćeni prethodnim kategorijama.

Parasomnije se najčešće definiraju kao klinički poremećaji koji sami po sebi nisu abnormalnosti procesa odgovornih za spavanje i budnost, ali su nepoželjni fizički fenomeni koji se javljaju tijekom spavanja, s prevalencijom u populaciji 1 – 11%.[2] Parasomnije se najčešće javljaju u djetinjstvu, ali nije neuobičajen niti početak u odrasloj životnoj dobi. Točni uzroci parasomnija nedovoljno su prepoznati. Pretpostavke govore u prilog promjena u mehanizmu probuđivanja koje su onda pokretači disocijacije motoričke komponente budnog stanja i električne aktivnosti vidljive na elektroencefalografiji (EEG).[3]

Epidemiološka istraživanja otkrila su obiteljsko javljanje parasomnija (mjesečarenje, noćni strahovi, noćne more i enureza u snu) i istodobnu pojavu više parasomnija (mjesečarenje s noćnim morama i sl.) u više članova obitelji, što podupire hipotezu da NREM parasomnije dijele zajedničku genetsku predispoziciju bez jasnog načina nasljeđivanja.[4] Istraživanja blizanaca pokazuju veću podudarnost za mjesečarenje kod jednojajčanih blizanaca.[5] Postoji preklapanje u genetskoj predispoziciji za mjesečarenje te u manjoj mjeri i za noćne strahove. Lecendreux i suradnici[6] pronašli su povezanost između mjesečarenja i podtipova humanoga leukocitnog antigena (HLA) DQB1*0501, posebno u obiteljskim oblicima, otkrivajući tako prvi čimbenik genetske osjetljivosti za ovu parasomniju. Prvi genetski lokus za AD mjesečarenje pronađen je na kromosomu 20q12-q13.12.[7] NREM i REM parasomnije zamijećene su u Anti-IgLON5 encefalopatiji, neurološkom poremećaju s kaskadom neurodegenerativnih, neuroimunoloških poremećaja, poremećaja spavanja i pokreta, uz povezanost s HLA-DRB1*10:01 i HLA-DQB1*05:01 i pozitivna antitijela na protein IgLON5 (od engl. *immunoglobulin-like cell adhesion molecule* 5, IgLON5).[8]

Parasomnije treba smatrati benignim događajima, bez dugoročno štetnog utjecaja na kvalitetu i kvantitetu sna, ali ih je važno pravovremeno i pravilno prepoznati i dijagnosticirati, budući da predstavljaju vrlo neugodno i nepoželjno stanje, osobito kad se događe izvan sigurnog okruženja. Ponekad se parasomnije tumače kao psihički poremećaj, s obzirom na to da se u nekim tipovima parasomnija osoba može ponašati agresivno, a potencijalno i ugroziti nekoga iz obitelji. Parasomnije se mogu pogrešno dijagnosticirati kao epileptički napadaji, što dovodi do nepotrebnih i skupih pretraga te dugotrajnog i neuspješnog liječenja epilepsije koja to zapravo nije.

Stoga je važno poznavati kliničke i neurofiziološke značajke češćih parasomnija i najpouzdanije elemente koji razlikuju parasomnije od npr. hipermotorne epilepsije povezane sa spavanjem (od engl. *sleep related hypermotor epilepsy*, SHE). Važno je napomenuti i mogućnost istovremenog događanja epilepsije i parasomnije u istoj obitelji, pa i u istog bolesnika, što sugerira postojanje zajedničke neurofiziološke osnove ovih događaja.

Cjelonoćna polisomnografija u dijagnostici parasomnija

Cjelonoćna polisomnografija (PSG) je metoda za dijagnostiku poremećaja spavanja koja se uobičajeno provodi tijekom noći, u posebno opremljenim laboratorijima za poremećaje spavanja, uz prisutnost educiranog tehničara. Tijekom snimanja PSG-a koriste se različite elektrode, senzori i kamera: elektroencefalografija (EEG) – minimalno 6 kanala (2 frontalna, 2 centralna, 2 okcipitalna, ili više), elektrookulogram (EOG) te elektromiografska (EMG) aktivnost ispod brade, kako bi se mogle odrediti faze spavanja, tj. prepoznati mogući poremećaj strukture i organizacije spavanja, respiratorna induktivna pletizmografija, nosni tlačni i toplinski senzor te senzor saturacije hemoglobina kisikom za evaluaciju disanja, mikrofon za audiozapis (hrkanje i druge vokalizacije), površinski EMG na prednjem tibijalnom mišiću za evaluaciju pokreta nogu, II. odvod elektrokardiograma (EKG-a) za mjerenje srčanog ritma, senzor za položaj tijela, infracrvena kamera (pokreti, ponašanje u spavanju). Ponekad je ključno monitorirati i tlak CO2 na kraju ekspirija za evaluaciju hipoventilacije.

Laboratoriji za poremećaje spavanja uobičajeno koriste pravila Američke akademije za medicinu spavanja (od engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) za određivanje događaja u spavanju.[9] Ta ASSM pravila idu u povremene revizije i potrebno ih je sve izvanredno poznavati. Svaka PSG snimka sadrži komercijalni program koji početno obrađuje podatke za hipnogram, disanje i ostale parametre. Međutim, svaku takvu snimku tehničar mora detaljno pregledati i urediti. Pravila za određivanje događaja u spavanju razlikuju se u djece i u odraslih te je izuzetno važna kontinuirana edukacija. Svaku PSG snimku pedijatrijskog pacijenta dodatno evaluira liječnik specijalist pedijatar educiran za medicinu spavanja te ispisuje PSG nalaz u cijelosti i završno komentira nalaz. Ponekad se u pacijenta s uputnom dijagnozom parasomnija postavi neka druga specifična dijagnoza ili komorbiditet, npr. poremećaj disanja u spavanju, poremećaj pokreta, pa i epilepsija. U pacijenata s epilepsijom po-

trebno je detaljno komentirati EEG promjene te video i tonski zapis, pa su i vještine iz pedijatrijske epileptologije nužne.

Klinička i polisomnografska obilježja parasomnija

Parasomnije uključuju nekoliko kliničkih obilježja i manifestiraju se aktivacijom središnjega živčanog sustava, uz promjene autonomnoga živčanog sustava i aktivnosti skeletnih mišića. Parasomnije se dijele na NREM parasomnije i REM parasomnije. NREM parasomnije, koje se inače nazivaju poremećaji probuđivanja (tj. epizode koje proizlaze iz NREM faza spavanja) uključuju smetenu probuđenost, noćne strahove i mjesečarenje. REM parasomnije (tj. epizode koje proizlaze iz REM faze spavanja) uključuju poremećaje ponašanja u REM fazi spavanja (RBD, od engl. *REM sleep beheavior disorder*), noćne more i paralizu sna.[1] Ostale parasomnije uključuju disocijativne poremećaje povezane sa spavanjem, enurezu u snu, stenjanje povezano sa snom (katatrenija), sindrom eksplodirajuće glave, halucinacije povezane sa spavanjem, poremećaj prehrane povezan sa spavanjem, nespecificiranu parasomniju, parasomniju uzrokovanu lijekom ili supstancom i parasomniju uzrokovanu medicinskim stanjima.

NREM parasomnije (poremećaji probuđivanja)

NREM parasomnije, tj. poremećaji probuđivanja uključuju smetenu pobuđenost, noćne strahove i mjesečarenje, a svaki od njih odražava različite stupnjeve motoričke, emocionalne i autonomne aktivacije. Poremećaji probuđivanja nastaju uslijed oštećenja u načinu buđenja iz najdubljeg stadija NREM spavanja koje je tada rapidno i potpuno, obično u prvoj trećini noći. Poremećaji probuđivanja mogu biti potaknuti različitim čimbenicima kod osjetljivih pojedinaca, kao što su febrilna bolest, tjelesna aktivnost, emocionalni stres, deprivacija sna, alkohol ili lijekovi. Prisilna buđenja iz sporovalnog sna u prvom dijelu noći također mogu ubrzati ovakve epizode. Noćni strahovi javljaju se u 1 – 6% predpubertetske djece, s najvećom incidencijom u dobi od 5 – 7 godina; mjesečarenje doseže vrhunac nekoliko godina kasnije (u dobi od 8 do 12 godina), dok općenito poremećaji probuđivanja postaju rjeđi s godinama i na kraju eventualno prestaju.[10] Prevalencija NREM parasomnija u odraslih je nepoznata, ali one su uglavnom nastavak epizoda parasomnije tijekom adolescencije, ponekad i nakon nekoliko godina bez simptoma. Epidemiološke studije u nasumično odabranih mladih odraslih osoba (18 godina i starije) pokazale su životnu prevalenciju konfuznih probuđivanja od 18,5% i stvarnu prevalenciju (u prethodnim mjesecima) od 6,9%. Za mjesečarenje te su prevalencije bile 22,4% i 1,7%, a za strahove od spavanja bile su 10,4% i 2,7%.[11]

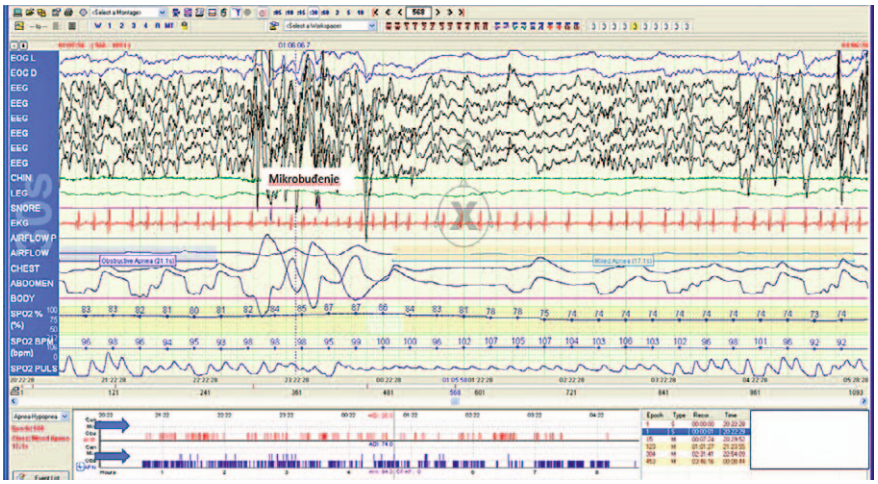
Smetena probuđenost. Smetene probuđenosti su djelomična buđenja u kojima stanje svijesti ostaje narušeno nekoliko minuta bez popratnih većih poremećaja ponašanja ili ozbiljnih autonomnih odgovora[12]; osoba može pritom imati više ili manje složene pokrete u krevetu, ali bez hodanja ili ustrašenog ponašanja, uslijed minimalne aktivacije motorike i središnjega živčanog sustava.[13] Smetene probuđenosti su česte u zdrave djece od 5 – 7 godina[14], a obično se javljaju ujutro prilikom buđenja ili rjeđe tijekom probuđivanja iz dubokog sna. U djece su to česti fiziološki događaji, dok kod odraslih mogu predstavljati nefiziološko stanje povezano s nedostatkom sna, lijekovima ili promijenjenim cirkadijurnim obrascem spavanja i buđenja. Neki autori smetene probuđenosti u odraslih nazivaju tzv. pijanstvom u snu[14] ili inercijom sna, što uključuje stanje zbunjenosti i automatizirano ponašanje nakon buđenja.

Noćni strahovi. Noćni strahovi su dramatični događaji koji se sastoje od iznenadnih probuđivanja s različitim stupnjevima motoričke aktivnosti, poput vrištanja, nesuvisle i intenzivne verbalizacije, neutješnog plača, često i straha te ekstremne emocionalne i autonomne aktivacije (tahikardija, tahipneja, crvenilo, znojenje i midrijaza). Djeca tada ne prepoznaju roditelje pa pokušaji utjehe mogu samo produljiti ili pojačati stanje zbunjenosti. Bolesnici obično ne napuštaju krevet, a epizode traju do pet minuta. Ako se dijete probudi nakon epizode, ne sjeća se strukturiranog sna, već govori o nejasnim osjećajima straha ili opasnosti.

Mjesečarenje. Mjesečarenje je obilježeno nizom složenih ponašanja koja proizlaze iz sporovalnog sna, a kulminiraju hodanjem uokolo s izmijenjenim stanjem svijesti i oštećenjem rasuđivanja.[12] Epizoda traje 15 – 30 minuta, tijekom kojih osoba ponekad odgovara na pitanja ili slijedi sugestije. Ako je sputan, pacijent može reagirati agresivno, iako su ozljede neuobičajene jer pacijent obično izbjegava prepreke ili opasne situacije. Nakon epizode mjesečarenja pacijent se može vratiti u krevet i ujutro se malo ili nimalo ne sjeća epizode, ali se može prisjetiti fragmenata, bljeskova ili nejasnih dojmova samog događaja.[15] Mnogi pacijenti imaju obiteljsku anamnezu noćnih strahova, mjesečarenja ili oboje, što podupire hipotezu da NREM parasomnije dijele zajedničku genetsku predispoziciju.[16]

Polisomnografske značajke NREM parasomnija

Polisomnografske snimke u NREM parasomnijama pokazuju da ovi događaji proizlaze većinom iz III. faze NREM spavanja, uz pravilan, ritmički, ponekad hipersinkroni uzorak delta aktivnosti na EEG zapisu, uz izraženo povišenje mišićnog tonusa, broja otkucaja



Slika 1. Primjer dvominutnog epoha iz cjelonoćne polisomnografije tijekom III. faze NREM spavanja u djevojčice s uputnom dijagnozom mjesečarenja kod koje je putem cjelonoćne polisomnografije otkriven i sindrom opstruktivne apneje težeg stupnja, uslijed povećanih adenoida, kronične upale nosa i sinusa i povećane tjelesne mase. Operativnim ORL liječenjem riješena je opstruktivna apneja u spavanju i smanjen je značajno broj epizoda parasomnije (vlastiti izvor).

Figure 1. An example of two-minute epoch of overnight polysomnography during the phase III of NREM sleep i na girl with somnambulism. Using overnight polysomnography the obstructive sleep apnea syndrome was revealed, due to enlarged adenoids, chronic rhinosinusitis and high body mass index (personal source). After adenotomy, the obstructive sleep apnea was resolved and the number parasomnia episodes was also significantly reduced (personal source).

srca i brzine disanja. Pojava hipersinkronih ritmičkih delta valova neposredno prethodi epizodi parasomnije. Ova hipersinkrona delta aktivnost (HDA) prije buđenja dugo se smatrala mogućim dijagnostičkim znakom NREM parasomnije. Intracerebralna EEG snimanja pokazuju aktivaciju motornog i cingularnog korteksa tijekom konfuznih probuđivanja, pa taj dio korteksa pokazuje istu aktivnost kao tijekom budnosti, dok frontoparijetalni i asocijativni korteks pokazuju pojačanu delta aktivnost karakterističnu za spavanje.[17] Putem cjelonoćne polisomnografije potvrdi se postojanje NREM parasomnije u oko 60% slučajeva[18], a nerijetko se dokaže i postojanje nekog drugog poremećaja spavanja osim NREM parasomnije; dosadašnja iskustva pokazuju da se to događa u 16% slučajeva.[18] Na slici 1 je primjer dvominutnog epoha iz cjelonoćne polisomnografije tijekom III. faze NREM spavanja u djevojčice s uputnom dijagnozom mjesečarenja kod koje je pomoću cjelonoćne polisomnografije otkriven i sindrom opstruktivne apneje težeg stupnja, uslijed povećanih adenoida, kronične upale nosa i sinusa i povećane tjelesne mase. Operativnim liječenjem adenoida riješena je opstruktivna apneja u spavanju i značajno je smanjen broj epizoda parasomnije (vlastiti izvor).

Polisomnografija uz korištenje svih respiratornih parametara indicirana je uvijek kada postoji sumnja na istodobnu apneju u spavanju i parasomniju. Kombinacija makroobilježja i mikroobilježja spavanja s događajima na videu može značajno poboljšati dijagnostičku točnost u NREM parasomnija. Indeks fragmentacije sporovalnog spavanja (SWSFI, od engl. *slow wave sleep fragmentation index*) kombinira mikrorazbuđivanja, dulja buđenja i HDA povezana s mišićnom aktivnosti. Kada je prisutan barem jedan događaj NREM parasomnije video PSG studija ima poboljšanu senzitivnost od 95% i specifičnost od 82% za dijagnozu NREM parasomnije.[19] Drugi nalaz na video PSG-u koji ima relativno visoku senzitivnost i specifičnost za NREM parasomniju jest prisutnost barem dviju epizoda otvaranja očiju za vrijeme III. faze NREM spavanja, ali to se također vidi i u pacijenata sa SHE, pa treba i sva ostala klinička obilježja pažljivo razmotriti.[20,21,22]

REM parasomnije

REM parasomnije uključuju poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja, noćne more i paralizu spavanja. REM spavanje razlikuje se od NREM spavanja po karakterističnoj moždanoj aktivnosti, a od budnosti po sniženom antigravitacijskom tonusu mišića. REM stvaraju kompleksni neuralni krugovi koji stvaraju različite fiziološke fenomene: paralizu mišića, brze pokrete očiju, akitivaciju cerebralnog korteksa i drugo. U ljudi se REM spavanje definira s tri parametra: mišićna atonija mjerena EMG-om na bradi, brzi pokreti očima vidljivi na EOG-u koji mjeri električni potencijal između korneje i retine te pojačana kortikalna aktivnost potvrđena na EEG-u.[23] Još uvijek je nejasno jesu li ovi raznoliki fiziološki fenomeni uzrok ili posljedica REM spavanja. Funkcionalna uloga REM spavanja pomalo se otkriva putem humanih i animalnih modela, uz pokušaje interpretacije karakteristične aktivnosti mozga za vrijeme REM spavanja u kontekstu funkcije memorije i ranog razvoja mozga.[24]

Poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja. O poremećaju ponašanja u REM fazi spavanja (engl. *REM sleep behavioral disorder*, RBD) prvi su izvijestili Schenck i suradnici 1986. godine.[25] Riječ je o epizodama motoričke agitiranosti različitog intenziteta tijekom REM spavanja, povezane s odsutnošću fiziološke mišićne atonije REM spavanja, što je i uzrok tzv. od-

glumljivanja snova.[25] Snovi su popraćeni snažnim i nasilnim ponašanjem u snu koje izaziva napad ili obrambenu reakciju. Pacijenti i partneri u krevetu često su ozlijeđeni; napadi mogu uzrokovati modrice, razderotine i prijelome, a nasilnost ponašanja često nije u skladu s osobnošću u budnom stanju.[26] RBD pacijenti imaju jedan ili više događaja kratkog trajanja i brzo se bude, što im omogućuje da ispričaju san koji odgovara opaženom ponašanju. Događaji se zbivaju usred noći ili rano ujutro. RBD je češći u muškaraca iznad 50 godina (muškarci i žene: omjer 9:1).[27] Akutni oblik RBD-a gotovo je uvijek izazvan lijekovima, najčešće antidepresivima (triciklički antidepresivi, posebno inhibitori za ponovnu pohranu serotonina) ili je povezan s prekidom uzimanja lijekova (alkohol, barbiturati ili meprobamat).[28] Kronični oblik RBD-a je obično idiopatski ili pak povezan s poremećajem središnjega živčanog sustava, osobito sinukleinopatijama, odnosno Parkinsonovom bolesti ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima[29], pri čemu RBD može biti prva manifestacija ovih stanja, godinama prije nastupa drugih simptoma.

Paraliza spavanja. Paraliza spavanja je nemogućnost izvođenja voljnih pokreta nakon buđenja iz sna, s epizodama koje traju između nekoliko sekundi i nekoliko minuta. Osjećaj paraliziranosti uzrokuje intenzivnu tjeskobu. Paraliza spavanja može se pojaviti kao izolirani događaj u 15 – 40% populacije, posebno mlađih od 30 godina, a može se ponavljati i kod članova iste obitelji. Epizode paralize spavanja javljaju se i tijekom narkolepsije, uz minimalnu motoričku aktivnost, vokalizaciju i blagu autonomnu aktivnost. Spavač se obično lako razbuđuje; kada se probudi, pokazuje punu budnost i može se odmah prisjetiti svega.[26]

Noćne more. Noćne more su uznemirujuća mentalna iskustva koja se općenito javljaju tijekom REM faze sna i koja često rezultiraju buđenjem.[12] Karakterizira ih iznenadno buđenje iz sna, obično sredinom ili u drugoj polovici noći, praćeno intenzivnim strahom, tjeskobom, neugodom, gađenjem i drugim negativnim osjećajima. Noćne more su češće u manje djece, vrhunac im je u dobi od tri do šest godina, a nakon toga se smiruju.[30] Osim što zahvaćaju i do 8% opće populacije, noćne more su jedan od najčešćih simptoma u traumatiziranih osoba. To može biti značajan čimbenik u liječenju posttraumatskog poremećaja, uz jaku prediktivnu i prognostičku vrijednost. Noćne more zahtijevaju ciljanu intervenciju, pogotovo u slučaju posttraumatskog poremećaja. Danas je najbolja tehnika liječenja kognitivna bihevioralna terapija, tzv. IRT (od engl. *imagery rehearsal therapy*).[31]

Polisomnografske značajke REM parasomnija

Polisomnografska obilježja RBD-a uključuju prekomjerno pojačanje elektromiografskog (EMG) tonusa brade ili pretjerano EMG trzanje brade ili udova. Jedna noć snimanja općenito je dovoljna za dijagnozu, jer obično postoje polisomnografske abnormalnosti REM spavanja, čak i kada se ne javi epizoda ponašanja. Polisomnografija sa svim respiratornim parametrima uvijek je indicirana ako postoji sumnja na istodobnu apneju u spavanju i REM parasomniju.

Osobe s noćnim morama na PSG studiji pokazuju duga, često isprekidana REM razdoblja spavanja sa sjećanjem na dugi zastrašujući san i s jasnom orijentacijom pri buđenju. Nemaju poteškoća s disanjem i možda neće biti nikakvih ili će biti samo manjih autonomnih simptoma, poput palpitacija.

Druge parasomnije

Ostale parasomnije uključuju disocijativne poremećaje povezane sa spavanjem, enurezu u snu, stenjanje povezano sa snom (katatrenija), sindrom eksplodirajuće glave, halucinacije povezane sa spavanjem, poremećaj prehrane povezan sa spavanjem, nespecificiranu parasomniju, parasomniju uzrokovanu lijekom ili supstancom i parasomniju uzrokovanu medicinskim stanjima.

Ječanje/stenjanje povezano sa spavanjem (katatrenija) karakterizirano je neobičnim zvukom tijekom izdisaja, bez respiratornog distresa ili motoričkih fenomena. Arterijska saturacija kisikom ostaje normalna. Poremećaj se javlja gotovo svake noći, pretežno ili isključivo tijekom REM faze spavanja. Zvuk obično traje od pet do pedesetak sekundi, često se ponavlja u skupinama i ponavlja mnogo puta tijekom noći. Trajanje buke i odsutnost bilo kakvih popratnih abnormalnih motoričkih fenomena razlikuju ovaj izdisajni fenomen od zvuka tijekom epileptičkog napadaja. Patofiziologija i dugoročne posljedice ovoga kroničnog poremećaja nisu poznate.[32] Katatrenija je na polisomnografiji karakterizirana dubokim udisajem bez ikakvog zvuka, nakon čega slijedi produljeni izdisaj uz stenjanje, bez dokaza respiratornoga mišićnog napora ili desaturacije kisika.

U djece je važno napomenuti parasomniju tipa enureze u snu koja nije rijetka u dječaka iznad šest godina. Obično u obiteljskoj anamnezi ima članova sa sličnim tegobama u djetinjstvu. Važno je razlikovati ovu parasomniju od drugih noćnih događaja kao su npr. cerebralni događaji, te je koristan cjelonoćni video EEG zapis te bilježenje vremena pojavljivanja parasomnije, a to je najčešće tijekom III. faze NREM spavanja. Pravilnim postavljanjem dijagnoze izbjeći će se nepotrebne pretrage i liječenja.

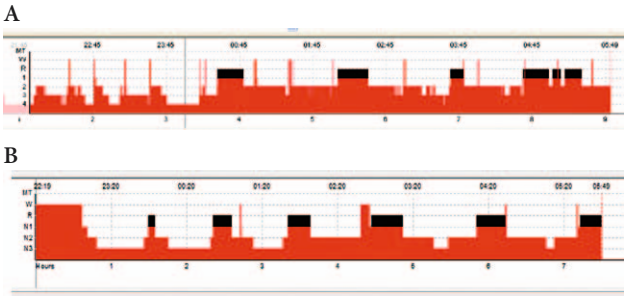
Diferencijalna dijagnoza parasomnija i epileptičkih napadaja

Diferencijalno-dijagnostičke poteškoće nastaju zbog vrlo sličnih obrazaca ponašanja tijekom NREM i REM

parasomnija i SHE-a te zbog realne mogućnosti za istovremeno postojanje i parasomnije i epilepsije u istog bolesnika.[33] Još uvijek ne postoji jedinstven i pouzdan dijagnostički postupak (uključujući video EEG polisomnografiju, VEPSG) za apsolutno razlikovanje parasomnije i SHE-a. Dobar odgovor pacijenta na antiepileptik ne podržava nužno dijagnozu SHE-a. Dijagnoza SHE-a je elektroklinička, temeljena na semiologiji iktalnog ponašanja, polisomnografskim obilježjima, uz odgovarajući klinički kontekst. U dijagnostici i pobližem definiranju dodatno mogu pomoći neuroslikovne i neurogenetičke pretrage, ali koje također mogu biti i normalnih nalaza. Osjetljivost VEPSG-a kao metode i dalje je ispod 100%, posebice u djece s rijetkim napadajima. Specifičnost je također niža, pogotovo ako se više stručnjaka ne usuglasi s interpretacijom učinjenog VEPSG nalaza.[34] Videosnimanje je skupo, zahtijeva noćni boravak u bolnici i ne bilježi uvijek događaj u snu tijekom snimanja jedne noći.[34,35,36] Metodologija video-EEG i VPSG snimanja različita je u raznim ustanovama, a za mnoge pacijente pretraga nije dostupna. Interiktalni, pa i iktalni EEG zapisi često pokazuju neepileptiformne abnormalnosti kod pacijenata sa SHE-om[37], ali se mogu pojaviti i u nekih parasomnija, npr. u RBD-u (do 26%).[38]

Kad VEPSG nije dostupan, kućno videosnimanje može pomoći u dijagnozi, osobito zato što članovi obitelji često snimaju napadaje na kućnu videosnimku ili kameru mobitela.

Dijagnoza SHE-a u većini slučajeva više se temelji na iktalnoj semiologiji (simptomi, znakovi i ponašanje), na podatcima iz heteroanamneze ili iz snimljenih događaja, a ne na samom EEG zapisu.[39] Uzimanje anamneze pomaže razlikovati poremećaje probuđivanja od epileptičkih napadaja, osobito hipermotornih napadaja u SHE-u. U poremećaju probuđivanja dob početka je ranija, epizode su rijetke i dugo traju, rijetke su više od jedne epizode po noći i imaju tendenciju nestajanja u odrasloj dobi. Nasuprot tomu, SHE počinje u dobi između 10 i 20 godina, s napadajima koji traju u odrasloj dobi i javljaju se vrlo često, ponekad svake noći i više puta tijekom iste noći. Poremećaji probuđivanja ne pokazuju distone ili diskinetske položaje tipične za SHE napadaje, a motorička narav događaja nije stereotipna u pojedinog bolesnika kao što je to slučaj kod epileptičkih napadaja.[40] Polisomnografijom se objektivno može pratiti poboljšanje mikroarhitekture i makroarhitekture spavanja kada je antiepileptička terapija u SHE-u učinkovita. Na slici 2 su hipnogrami u djevojčice s hipermotornom epilepsijom povezanom sa spavanjem i NREM parasomnijama tipa smetene probuđenosti. A – hipnogram prije uvođenja terapije, B – hipnogram tijekom terapije okskarbazepinom i lakozamidom. Smanjio se broj i neepileptčkih i epileptičkih noćnih događaja (vlasititi izvor).



Slika 2. Hipnogrami u djevojčice s hipermotornom epilepsijom povezanom sa spavanjem i NREM parasomnijama tipa smetene probuđenosti.
A – hipnogram prije uvođenja terapije,
B – hipnogram tijekom terapije okskarbazepinom i lakozamidom. Smanjio se broj i neepileptčkih i epileptičkih noćnih događaja (vlasititi izvor).
Figure 2. Hypnograms in the girl with sleep related hypermotor epilepsy and NREM parasomnia, confusional arousual type.
A – hypnogram before the therapy,
B – hypnogram during the therapy with oxcarbazepine and lacosamide. The number of nonepileptic and epileptic nocturnal events was reduced (personal source).

Pacijenti s RBD-om obično su stariji od onih sa SHE-om, RBD epizode su kratke, a vrijeme epizoda tijekom spavanja odražava REM vrijeme spavanja i često su u drugoj polovici noći. Sjećanje na razmišljanje o snu koje odgovara ponašanju, zajedno s potpunom budnošću i orijentacijom pri buđenju, pomaže razlikovati RBD od SHE-a.[40] Iako rijetki slučajevi idiopatskog RBD-a pokazuju interiktalne epileptiformne abnormalnosti na rutinskom EEG-u[38], dijagnoza je obično jednostavna. U sumnjivim slučajevima dijagnoza se postavlja video-EEG praćenjem tijekom noćnog sna, uz bilježenje kontinuirane EMG aktivnosti, povremenog gubitka REM atonije ili pretjeranoga faznog trzanja mišića na submentalnom EMG-u ili EMG-u ekstremiteta tijekom REM faze spavanja.

Noćne more obično se javljaju u drugom dijelu noći kada je sklonost REM fazi visoka, dok se SHE javlja iz bilo kojega noćnog razdoblja. Motoričko ponašanje tijekom epizoda noćnih mora, odsutnost konfuznog probuđivanja, zajedno s detaljnim sjećanjem o snovima, pomažu razlikovati noćne more od noćnih napadaja. Polisomnografija pokazuje nagla buđenja iz REM faze sna i desinkronizaciju tijekom epizoda.[40]

Derry i suradnici[35] razvili su ljestvicu epilepsije frontalnog režnja i parasomnije (FLEP) kako bi ustanovili koliko pouzdano značajke iz povijesti bolesti mogu razlikovati epilepsiju od parasomnija. Provjerom ove ljestvice kod pacijenata s utvrđenom dijagnozom pokazali su njezinu vrijednost za razlikovanje različitih poremećaja spavanja; izveli su granične rezultate kako bi stratificirali vjerojatnost da će noćna paroksizmalna epizoda biti ili epilepsija ili parasomni-

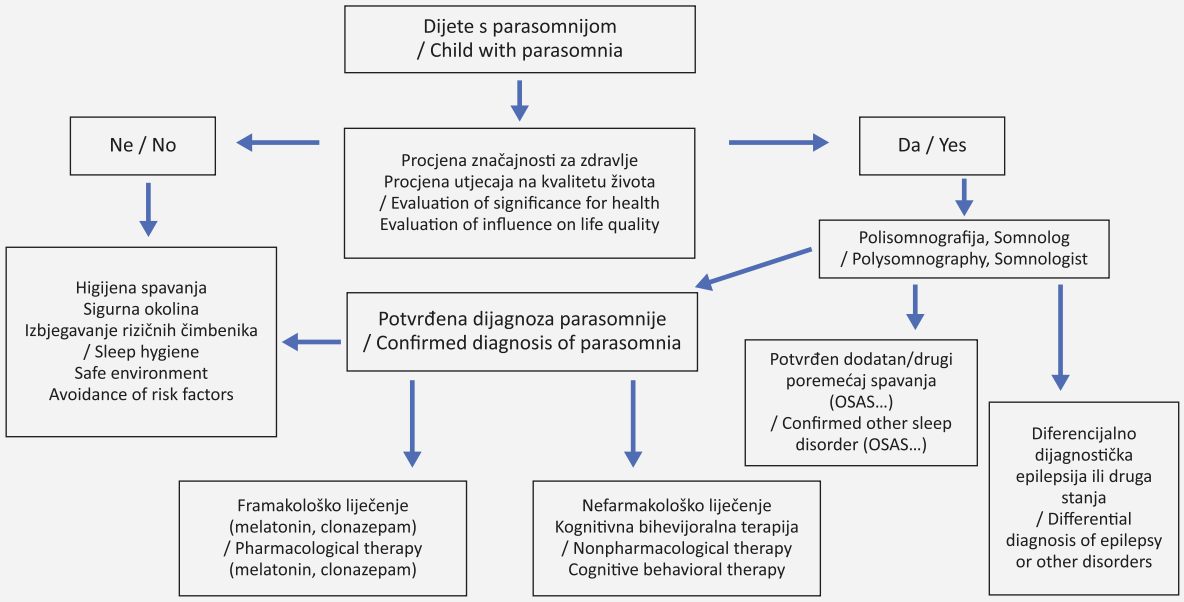
Tablica 1. Odabrana obilježja važna za diferencijalnu dijagnostiku noćnih napadaja u hipermotornoj epilepsiji povezanom sa spavanjem (SHE), poremećaju probuđivanja (NREM parasomnijom) i poremećaju ponašanja u REM fazi spavanja

Table 1. Selected features for the differential diagnosis of nocturnal seizures in hypermotor sleep related epilepsy (SHE), disorder or arousal (NREM parasomnia) and REM sleep behavioral disorder

Odabrana obilježja Selected features	Hipermotorna epilepsija povezana sa spavanjem Sleep related hypermotor epilepsy	Poremećaj probuđivanja (NREM parasomnija) Arousal disorder (NREM parasomnia)	Poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja REM sleep behavioral disorder
Dob početka javljanja / Age at onset	Različita, većinom u djetinjstvu i adolescenciji / Different, mostly during childhood and adolescence	Djetinjstvo / Childhood	Iznad 50 godina / Above the age of 50 years
Doba noći / Time of night	Bez posebnog pravila / No evident rule	Obično unutar 90 minuta od usnivanja / Usually within 90 minutes from sleep onset	Barem 90 minuta od usnivanja, češće u drugoj polovici noći / At least 90 minutrs from sleep onset, mostly during second half of the night
Faza spavanja / Sleep phase	NREM I. ili II. NREM I. or II.	NREM III.	REM
Specifičnosti noćnih događaja / Specifics of night events	Stereotipije, nesvrsishodnost / Stereotypies, purposeless	Bez stereotipija, raznolikost, kompleksnost / Non-stereotypic, diverse, complex	Kompleksnost, nasilnost / Complex, violent
Učestalost / Frequency	Više puta tijekom svake noći / More times during the each night	Nekoliko puta tjedno / Few times per week	Raznoliki, mogu biti svaku noć / Diverse, can be each nightz
Trajanje / Duration	Kraće od 2 minute / Less than 2 minutes	1–30 minuta / 1–30 minutes	Manje od 10 minuta / Less than 10 minutes
Prisjećanje sna / Dream recolection	Ne / No	Rijetko / Rarely	Da / Yes
Oči za vrijeme događaja / Eyes during the event	Otvorene / Opened	Otvorene / Opened	Većinom zatvorene / Mostly closed
Pozitivna obiteljska anamneza / Family history	Česta / Frequent	Česta / Frequent	Rijetko / Rarely
Dnevni događaji / Diurnal events	Ponekad / Sometimes	Ne / No	Ne / No

ja. Međutim, Manni i suradnici su 2008. godine osporili korisnost ljestvice nakon proučavanja populacije tercijarnih centara spavanja[41] gdje je FLEP ljestvica u nekih pacijenata s epilepsijom epizode noćnog lutanja krivo protumačila kao parasomnije probuđivanja, što je odražavalo nižu osjetljivost. Nadalje, ljestvica je pogrešno dala dijagnozu epilepsije u jedne trećine pacijenata s parasomnijom, uglavnom iz RBD skupine – što odražava nižu specifičnost. Razlike u sastavu serije pacijenata, točnije visoka učestalost RBD-a u talijanskoj kohorti, mogu djelomično objasniti razlike između dviju studija. Autori su istaknuli neadekvatnost nekih stavki na ljestvici i potrebu za analizom pouzdanosti čestica na ljestvici FLEP.[41] Imajući na umu ograničenja, FLEP ljestvica nam može biti korisna, jer otkriva kliničke podatke koji ukazuju na potrebu za video polisomnografskim snimanjem.[41] Analizom točnosti anamnestičkih značajki u dijagnozi SHE-a identificirana su dva glavna anamnestička obrasca (tj. distono držanje ili hiperkinetičko ponašanje) za dijagnozu SHE-a, s visokom specifičnošću, ali nezadovoljavajućom osjetljivošću, i četiri manje značajke koje mogu povećati specifičnost ovih kliničkih stavki kada su povezane s jednim od dva glavna obrasca.[42] Ove kliničke značajke daju standardiziranu jezgru anamnestičkih podataka pod nazivom Strukturirani intervju za noćnu epilepsiju frontalnog režnja (SINFLE). SINFLE pomaže liječnicima da tijekom kliničkog razgovora razlikuju SHE od parasomnija ili drugih poremećaja spavanja. Štoviše, SINFLE je otkrio moguće elemente za razvoj budućih zajedničkih dijagnostičkih kriterija, specifičnih za SHE. Ova je studija potvrdila slabosti anamnestičkih podataka u razlikovanju SHE-a od parasomnija, a vezano uz osobitosti ovih poremećaja spavanja (tablica 1).

Sve je više istraživanja intrinzičke povezanosti SHE-a i nekih parasomnija, pa se tako istražuje povezanost sličnosti u motoričkom ponašanju u SHE-a i parasomnija uslijed aktivacije tzv. centralnih generatora uzoraka (od engl. *central pattern generators*,



Slika 3. Algoritam za dijagnostiku i terapiju parasomnija u djece i adolescenata

Figure 3. Algorithm for diagnosis and therapy od parasomnias in children and adolescents

CPGs).[43,44] CPGs su skupine konektiranih neuronskih stanica u leđnoj moždini, moždanom deblu i drugim subkortikalnim regijama koje aktiviraju različite motorne neurone u određenoj sekvenci i intenzitetu da bi generirale sterotipne motoričke odgovore kao što je npr. kretanje. U novorođenčadi su temeljne motorne funkcije (protektivni refleksi kao pedaliranje, ciklički pokreti nogama...) provedene pomoću CPGs-a. U odraslih su ova motorička ponašanja pod kontrolom neokorteksa. I fiziološka (kao što je san) i patološka (kao što su napadaji) stanja mogu dovesti do prolaznog gubitka kontrole neokorteksa s manjkom inhibicije CPGs-a.[43,45,46] Razbuđivanja tijekom spavanja su okidači za oslobađanje ili facilitaciju već kodiranih fiksnih novorođenačkih motoričkih ponašanja. Dokazan je velik broj mikrobuđenja i u SHE-a i u NREM parasomnija.[47,48] Nestabilno spavanje obilježeno je ponavljajućim buđenjima koja su početni izvor za NREM parasomnije.[49] SEEG studije su pokazale da epileptiformna izbijanja mogu biti okidač za povećanje mikrobuđenja i nestabilnog spavanja i tako pojačati i modulirati učestalost motoričkih događaja (epileptičkih ili neepileptičkih) ili drugih poremećaja spavanja.[47,50,51,52]

S druge strane, nestabilnost spavanja facilitira epileptiformna izbijanja i tako potiče konvulzivnu aktivnost[47,50,51,52] pa odstranjivanje epileptogene zone kirurgijom epilepsije može ne samo eliminirati epizode epilepsije, već i poboljšati kvalitetu spavanja i arhitekturu spavanja.[51] Studije s cikličkim alternirajućim uzorkom na PSG studiji (od engl. *cyclic alternating pattern*, CAP) također su pružile slične zaključke.[53,54] CAP je fiziološka komponenta NREM spavanja koja je funkcionalno povezana s oscilacijama probuđivanja, a mjera je nestabilnosti NREM spavanja.[49,56] CAP se sastoji od faze A (K-kompleksi, EEG aruzali, polimorfni delta ili alfa valovi, verteks valovi) i faze B (pozadinska aktivnost između dvije A faze).[49] Faza A je EEG marker cerebralne aktivacije i nestabilnosti faza spavanja, uključujući kortikalni aruzal, pa se smatra potencijalnim okidačem somatomotornih aktivnosti.[49] U ranijim studijama, duljim motoričkim epizodama (10 – 60 s) u pacijenata sa SHE-om prethodio je produljeni CAP kao dugotrajno stanje kontinuirane nestabilnosti probuđivanja.[53,56] Probuđivanje ima ključnu ulogu u oslobađanju motoričke aktivnosti, od fizioloških pokreta tijela pa do noćnih napadaja ili NREM parasomnija. Hoće li motorički ishod biti normalna ili patološka motorička epizoda ovisit će o nizu čimbenika kao što su stadij spavanja, osjetljivost pacijenta, priroda pretpostavljene temeljne lezije te lokacija i opseg uključenih neuralnih krugova.[53] Mutacije u ACh receptoru identificirane su kod nekih pacijenata s ADSHE-om. Prethodne studije su otkrile povećanu gustoću nAChR-a u gornjem području epitalamusa i malog mozga u bolesnika s ADSHE-om[57] i povećanu gustoću nAChR-a u epitalamusu i interpedunkularnoj jezgri u bolesnika s poremećajem spavanja.[58] Povećan acetilkolin može sudjelovati u regulaciji stabilnosti spavanja, osobito mikrobuđenja, aktiviranjem hiperaktivacije kolinergičkog puta koji ide od moždanog debla.[59,60] Trenutno se smatra da je abnormalan kolinergički su-

stav probuđivanja moguć patofiziološki mehanizam intrinzične veze između SHE-a i parasomnija.

Za kliničara je važno da u djece s epilepsijom i parasomnijama, pogotovo u djece koja imaju noćne napadaje (npr. SHE), ne zanemari dnevnu pospanost i poteškoće spavanja. Svaku osobu s epilepsijom s dnevnom pospanošću ili sumnjom na apneju u spavanju treba poslati na cjelonoćnu polisomnografiju. Liječenje komorbiditeta koji pogoršavanju spavanje u osoba s epilepsijom i kronofarmakologija epilepsije osiguravaju bolji uspjeh liječenja epilepsije.

Postupnik za dijagnostiku i terapiju parasomnija u djece i adolescenata

Izrada i slijeđenje postupnika pruža mogućnost pravilnog i pravovremenog donošenja odluka.

Na slici 3 predložen je jednostavan algoritam za dijagnostiku i terapiju parasomnija u djece i adolescenata, prvenstveno da bi se ukazalo na važnost procjene utjecaja parasomnije na zdravlje djeteta i na kvalitetu života. Adekvatna procjena parasomnije omogućava i adekvatnu terapiju, koja je ipak najčešće nefarmakološka. Pedijatri ili neuropedijatri ne trebaju svako dijete s parasomnijom slati na polisomnografiju, već je važna individualizirana procjena. Terapijski se vrlo često podcjenjuje važnost higijene spavanja i izbjegavanja rizičnih čimbenika u djece i adolescenata s parasomnijom, i od strane pedijatara i od strane pacijenata.

Liječenje parasomnija

Većina parasomnija tijekom NREM spavanja u zdrave djece i adolescenata obično ne zahtijeva liječenje, već određene postupke iz higijene spavanja. Roditelje treba poučiti da izbjegavaju buđenje djece za vrijeme parasomnije, već da ih polako isprate u krevet. Preporučuje se izbjegavati događaje ili stanja koja mogu izazvati parasomnije probuđivanja kao što su: buka, svjetlost, bol, noćna mokrenja, pretjerano i kasno vježbanje, ekstremni umor, emocionalni ili situacijski stres. Farmakoterapija se razmatra kada su epizode parasomnije izrazito česte, duljeg trajanja, nasilne, pa time i opasne za dijete ili druge. U slučajevima mjesečarenja ili nasilnih parasomnija, roditelji trebaju učiniti okolinu što sigurnijom (osiguranje prozora, uklanjanje prepreka, ugradnja alarma) kako bi se izbjegle ozbiljne ozljede. Treba razmotriti terapiju ako epizode uzrokuju neželjene sekundarne posljedice, kao što je prekomjerna dnevna pospanost, ili uzrokuju uznemirenost pacijenta ili obitelji. Najčešće propisivana terapija u adolescenata i odraslih, a rjeđe u manje djece s poremećajima probuđivanja jest klonazepam (0,5 – 2 mg prije spavanja). Učinkovitost klonazepama odnosi se na inhibiciju probuđivanja ili lokomotorne aktivnosti, a ne na farmakološku supresiju faze III. NREM spavanja. Liječenje RBD-a prvenstveno se sastoji od prevencije potencijalno opasnih situacija koje mogu izložiti pacijenta ozljedama. Prva linija farmakološkog liječenja RBD-a jest klonazepam u niskim dozama u vrijeme za spavanje, ali se motoričko ponašanje često vraća nakon prestanka uzimanja[3]; melatonin (3 mg, pa i do 12 mg prije spavanja), pramipeksol (0,18 – 0,72 mg)[61] ili levodopa u odraslih također su učinkoviti.

Zaključak

Pravovremeno i adekvatno prepoznavanje postojanja parasomnije omogućava pravilnu procjenu njezinoga zdravstvenog značenja za osobu i utjecaja na kvalitetu života. Uvođenje medicine spavanja u kurikulume diplomskog i poslijediplomskog obrazovanja omogućava adekvatno obrazovanje zdravstvenih radnika i stjecanje potrebnih vještina za rad u specijaliziranim laboratorijima i odjelima za poremećaje spavanja. Time se adekvatno određuje potreba za dijagnostikom putem polisomnografije te potreba za određenim načinom liječenja parasomnije. Pravilna dijagnostika parasomnije smanjuje broj nepotrebnih, skupih i ponekad neugodnih pretraga, ali i nepotrebne farmakoterapije. Slijeđenje algoritama dijagnostike i terapije parasomnija skraćuje vrijeme dijagnostike i smanjuje troškove liječenja.

LITERATURA

1. *Sateia MJ.* International Classification of Sleep Disorders – Third Edition. Chest. 2014;146(5):1387–94. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970
2. *Partinen M, Hublin C.* Epidemiology of sleep disorders. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC (ur.). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2000, str. 558–79.
3. *Mahowald MW, Schenck CH.* Insights from studying human sleep disorders. Nature. 2005;43:1279–85.
4. *Hublin C, Kaprio J.* Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. Sleep Med Rev. 2003;7:413–21.
5. *Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M.* Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. Neurology. 1997;48:177–81.
6. *Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M.* HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. Mol Psychiatry. 2003;8:114–7.
7. *Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA.* Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. Neurology. 2011;76:49–52.
8. *Nissen MS, Blaabjerg M.* Anti-IgLON5 Disease: A Case With 11-Year Clinical Course and Review of the Literature. Front Neurol. 2019;10:1056. doi:10.3389/fneur.2019.01056.
9. *Berry RB, Albertario CL, Harding SM i sur.* The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5. Darien, American Academy of Sleep Medicine, 2018. [Pristupljeno: 3 January 2023]. Dostupno na: https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/

10. *Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG.* Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. J Clin Psychiatry. 1999;60:268–76.
11. *Bjorvatn B, Grønli J, Pallesen S.* Prevalence of different parasomnias in the general population. Sleep Med. 2010;11: 1031–4.
12. *ASDA, American Academy of Sleep Medicine.* The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2005, 2nd ed. Ed. A.S.D. Association. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL.
13. *Broughton RJ.* Sleep disorders: disorders of arousal? Science. 1968;159:1070–8.
14. *Stores G.* Confusional arousals. U: Thorpy MJ, Plazzi G (ur.). The parasomnias and other sleep-related movement disorders. New York: Cambridge University Press; 2010, str. 99–108.
15. *Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare MA, Brion A, Arnulf I.* Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. Sleep. 2009;32:1621–7.
16. *Hublin C, Kaprio J.* Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. Sleep Med Rev. 2003;7:413–21.
17. *Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Didato G, Rustioni V, LoRusso G i sur.* Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. Sleep. 2009;32:409–12.
18. *Fois C, Wright MAS, Sechi GPP, Walker MC, Eriksson SH.* Utility of polisomnography for the diagnosis of NREM parasomnias: an observational study over 4 years of clinical practice. J Neurol. 2015;262:385–93.
19. *Lopez R, Shen Y, Chenini S, Rassu AL, Evangelista E, Barateau L i sur.* Diagnostic criteria for disorders of arousal: a video-polysomnographic assessment. Ann Neurol. 2018;83:341–51. doi:10.1002/ana.25153.
20. *Meurling IJ, Leschziner G, Drakatos P.* What respiratory physicians should know about parasomnias. Breathe (Sheff). 2022;18(3):220067. doi:10.1183/20734735.0067-2022. Epub 2022 Sep 13. Erratum in: Breathe (Sheff). 2022;18(3):225067.
21. *Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L i sur.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016;86:1834–42.
22. *Barros A, Uguccioni G, Salkin-Goux V, Leu-Semenescu S, Dodet P, Arnulf I.* Simple behavioral criteria for the diagnosis of disorders of arousal. J Clin Sleep Med. 2020;16:121–8. doi: 10.5664/jcsm.8136.
23. *Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC.* What Is REM Sleep? Curr Biol. 2020;30(1):R38–R49. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.045.
24. *Mukai Y, Yamanaka A.* Functional roles of REM sleep. Neurosci Res. 2022 Dec 23:S0168-0102(22)00299-1. doi: 10.1016 /j.neures.2022.12.009.
25. *Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW.* Chronic behavioral disorders of REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep. 1986;9:293–308.
26. *Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Vignatelli L, Plazzi G, Vetrugno R i sur.* Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. Sleep Med Rev. 2007;11:255–67.
27. *Olson EJ, Boeve BF, Silber MH.* Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain. 2000;123:331–9.
28. *Plazzi G, Montagna P, Meletti S, Lugaresi E.* Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. Sleep Med. 2002;3:279–82.
29. *Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G i sur.* Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. Sleep Med. 2004;5:21–30.
30. *Leung AK, Robson WL.* Nightmares. J Natl Med Assoc. 1993; 85:233–5.
31. *Albanese M, Liotti M, Cornacchia L, Mancini F.* Nightmare Rescripting: Using Imagery Techniques to Treat Sleep Disturbsnces in Post-traumatic Stress Disorder. Front Psychiatry. 2022;13:866144. doi: 10.3389/fpsyt.2022.866144.
32. *Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Vignatelli L, Lugaresi E, Montagna P.* Catathrenia (nocturnal groaning): a new type of parasomnia. Neurology. 2001;56:681–3.
33. *Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Provini F, Plazzi G, Licchetta L i sur.* Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: a common mechanism? Epilepsia. 2010;51:1852–60.
34. *Vignatelli L, Bisulli F, Provini F, Naldi I, Pittau F, Zaniboni A i sur.* Interobserver reliability of video recording in the diagnosis of nocturnal frontal lobe seizures. Epilepsia. 2007;48: 1506–11.
35. *Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF.* Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. Epilepsia. 2006a;47:1775–91.
36. *Nobili L.* Nocturnal frontal lobe epilepsy and non-rapid eye movement sleep parasomnias: differences and similarities. Sleep Med Rev. 2007;11:251–4.
37. *Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF.* NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. Sleep. 2009;32:1637–44.
38. *Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E.* REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity. Epilepsia. 2006;47:78–81.
39. *Wan H, Wang X, Chen Y, Jiang B, Chen Y, Hu W i sur.* Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: Etiology, Electro-Clinical Features, and Therapeutic Strategies. Nat Sci Sleep. 2021;13:2065–2084. https://doi.org/10.2147/NSS.S330986
40. *Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Vignatelli L, Plazzi G, Vetrugno R i sur.* Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. Sleep Med Rev. 2007;11:255–67.
41. *Manni R, Terzaghi M, Repetto A.* The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. Epilepsia. 2008;49:1581–5.
42. *Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Pittau F, Provini F, Plazzi G i sur.* Diagnostic accuracy of a structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy (SINFLE): a proposal for developing diagnostic criteria. Sleep Med. 2012;13:81–7.
43. *Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M i sur.* Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. Neurological Sci. 2005; 26(S3):s225–32. doi:10.1007/s10072-005-0492-8.
44. *Tassinari CA, Cantalupo G, Högl B, Cortelli P, Tassi L, Francione S i sur.* Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: the same central pattern generators for the same behaviours. Rev Neurol (Paris). 2009;165(10):762–8. doi:10.1016/j.neurol.2009.08.002.
45. *Howell M.* Parasomnias: an updated review. Neurotherapeutics. 2012;9(4):753–75.

46. *Crompton D, Berkovic S.* The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. Lancet Neurol. 2009;8(4):370–81. doi:10.1016/S1474-4422(09)70059-6.
47. *Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG.* CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. Sleep Med Rev. 2006;10(4):267–85. doi:10.1016/j.smrv.2005.12.004.
48. *Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J.* Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. Sleep. 2000;23(6):755–60. doi:10.1093/sleep/23.6.1d.
49. *Rodriguez C, Foldvary-Schaefer N.* Clinical neurophysiology of NREM parasomnias. Handb Clin Neurol. 2019;161:397–410.
50. *Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M, Pigorini A, Sarasso S, Lo Russo G i sur.* Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: insights from stereo-EEG. Sleep Med Rev. 2016;25:4–20. doi:10.1016/j.smrv.2015.05.002.
51. *Nobili L.* Nocturnal frontal lobe epilepsy and non-rapid eye movement sleep parasomnias: differences and similarities. Sleep Med Rev. 2007;11(4):251–4. doi:10.1016/j.smrv.2007.03.009.
52. *Pincherle A, Proserpio P, Didato G, Freri E, Dyljgeri S, Granata T i sur.* Epilepsy and NREM-parasomnia: a complex and reciprocal relationship. Sleep Med. 2012;13(4):442–4. doi:10.1016/j.sleep.2011.09.011.
53. *Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG.* CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. Sleep Med Rev. 2006;10(4):267–85. doi:10.1016/j.smrv.2005.12.004.
54. *Provini F, Plazzi G, Montagna P, Lugaresi E.* The wide clinical spectrum of nocturnal frontal lobe epilepsy. Sleep Med Rev. 2000;4(4):375–86. doi:10.1053/smrv.2000.0109.
55. *Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L i sur.* Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. Brain. 2007;130(Pt 2):561–73. doi:10.1093/brain/awl322.
56. *Terzano M, Parrino L, Spaggiari M.* The cyclic alternating pattern sequences in the dynamic organization of sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1988;69(5):437–47. doi:10.1016/0013-4694(88)90066-1.
57. *Picard F, Bruel D, Servent D, Saba W, Fruchart-Gaillard C, Schöllhorn-Peyronneau MA i sur.* Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. Brain. 2006;129:2047–60. doi:10.1093/brain/awl156.
58. *Nauta W.* Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. Brain. 1958;81(3):319–40. doi:10.1093/brain/81.3.319
59. *Léna C, Popa D, Grailhe R, Escourrou P, Changeux JP, Adrien J.* Beta2-containing nicotinic receptors contribute to the organization of sleep and regulate putative micro-arousals in mice. J Neurosci. 2004;24(25):5711–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.3882-03.2004.
60. *Halasz P, Kelemen A, Szucs A.* The role of NREM sleep microarousals in absence epilepsy and in nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2013;107(1–2):9–19. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.06.021.
61. *Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J.* The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. Neurology. 2003:61(10):1418–20; DOI:10.1212/WNL.61.10.1418.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:184–198
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-28

Pregled | Review

Epileptički status u pedijatriji – dijagnostički i terapijski postupci

Management of pediatric status epilepticus – diagnostic and therapeutic procedures

Nina Barišić[1]✉, Filip Rubić[2],
Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ)

[1] Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb
[2] Zavod za intenzivno liječenje, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Ključne riječi
EPILEPTIČKI STATUS; DIJAGNOSTIKA; TERAPIJA; RAZINE ZBRINJAVANJA; PREPORUKE; DJECA; NOVOROĐENČAD

SAŽETAK. Epileptički status je najčešće neuropedijatrijsko hitno stanje u hitnim ambulantama i čini 1% od svih hitnih stanja. Cilj rada je racionalizacija dijagnostičkih preporuka i terapijskih postupaka za epileptički status u pedijatriji prema dobi i okolnostima. Motorički generalizirani epileptički status trajanja duljeg od četiri minute potrebno je prekinuti optimalno unutar 5 – 20 minuta trajanja epileptičkog statusa (ES), primarno intravenski (i.v.) primjenom diazepama (0,2 mg/kg), a u novorođenčeta fenobarbitona i.v. 20 mg/kg u bolničkim uvjetima. U izvanbolničkim uvjetima primjenjuju se benzodiazepini: midazolam bukalno (za starije od 3 mjeseca) ili midazolam intramuskularno (i.m.) ili klizmu diazepama (rektalno) za djecu >12 mjeseca, maksimalno dvije doze s razmakom od 5 minuta ako ES ne prestaje. Ako je ES refrakteran (RSE) primjenjuje se od 20. minute trajanja levetiracetam 40 mg/kg i.v. zbog mogućnosti brze pripreme ili fenobarbiton, uz B6 100 mg i.v. u novorođenčeta. U superrefrakternom statusu primjenjuju se anestetici: midazolam u infuziji ili ketamin i.v. u infuziji. Epileptički status do najdulje 10 minuta od početka trajanja zbrinjava se na mjestu događaja ili u I. razini, nakon kliničkog pregleda i anamneze, prekidanjem napadaja. Potom se dijete transportira u II., a novorođenče i dojenče optimalno u III. razinu zbrinjavanja. Benzodiazepini su efikasni u zaustavljanju 80 – 90% epileptičkih napada u fazi prijetećeg prije razvoja ustanovljenog ES-a (5 – 10 min). Nema statistički značajne razlike u učinkovitosti između antiepileptičkih lijekova druge linije. Nema dovoljno dokaza za preporuku anestetika iz 3. linije liječenja ES-a. U novorođenčadi, dojenčadi i djece s ES-om potrebno je isključiti infekciju središnjega živčanog sustava (SŽS), ishemiju, intrakranijalne hemoragije, intoksikacije, strukturne abnormalnosti i provesti metaboličku i genetsku obradu. Neuroslikovni prikaz MR-a mozga indiciran je u svakog bolesnika s epileptičkim statusom. Video EEG monitoring neophodan je u dijagnostici ES-a, ponajprije nekonvulzivnog, koji je česti nastavak konvulzivnog ES-a, i bezuvjetan u praćenju učinkovitosti terapije ES-a antiepileptičkim lijekovima i anesteticima.

Key words
STATUS EPILEPTICUS; DIAGNOSIS; THERAPY; LEVELS OF CARE; RECOMMENDATIONS; CHILDREN; NEWBORNS

SUMMARY. Status epilepticus is the most common neuropediatric emergency in emergency departments, accounting for 1% of all emergencies. The aim of the manuscript is the rationalization of diagnostic recommendations and therapeutic procedures for status epilepticus in pediatrics according to age and circumstances. Motor generalized epileptic status lasting longer than 4 minutes should be terminated optimally within 5–20 minutes of (epileptic status) ES duration, primarily i.v. using diazepam (0.2 mg/kg), and in the newborn, phenobarbitone intravenous (i.v.) 20 mg/kg in hospital conditions. In outpatient settings, benzodiazepines are used, buccal midazolam, (for infants older than 3 months), or midazolam intramuscular (i.m.) or diazepam rectal tube for children >12 months, maximum 2 doses with an interval of 5 minutes if ES does not stop. If ES is refractory, 20 minutes after onset levetiracetam 40mg/kg i.v. is used or phenobarbitone, with B6 100 mg i.v in the newborn. In super-refractory status, anesthetics are used: midazolam in infusion – or ketamine i.v. in infusion. Status epilepticus for a maximum of 10 minutes from the beginning of the duration, is treated out of hospital in Level I, after a clinical exam and history, by stopping the seizure. Child is transported afterward to 2nd, and the newborn and infant optimally to 3rd level of care if feasible. Benzodiazepines are effective in stopping 80–90% of epileptic seizures in the impending phase before the development of established status SE. There is no statistically significant difference in efficacy between second-line antiepileptic drugs. Levetiracetam i.v. is the drug of the first choice from the second line due to the possibility of quick preparation. There is not enough evidence to recommend anesthetics from the 3rd line of treatment for SE. In newborns, infants and children with ES, is necessary to rule out infection of the central nervous system (CNS), ischemia, intracranial hemorrhages, structural abnormalities and to carry out metabolic and genetic investigations. Brain MR imaging is indicated in each patient with status epilepticus. Video EEG monitoring is necessary in the diagnosis of primarily nonconvulsive ES, which is a frequent continuum of convulsive ES, and mandatory in monitoring the effectiveness of ES therapy with antiepileptic drugs and anesthetics.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Nina Barišić, prim. dr. med., Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, e-pošta: barisic.nina@gmail.com

Uvod

Epileptički status (ES) prema definiciji *International League against epilepsy* (ILAE) jest stanje uzrokovano poremećajem mehanizama potrebnih za zaustavljanje napada ili inicijalno mehanizama koji uzrokuju genezu epileptičkog napada, što je uzrok prolongiranih napada (trajanja > t1) i uključuje dugoročne teške posljedice (trajanja>t2). Kriteriji za definiciju ES-a primjenjuju se neovisno o dobi.

ES je najčešće hitno stanje u pedijatrijskoj neurologiji u hitnim ambulantama.

Anamneza i opis napada od neprocjenjivog je značenja za dijagnozu epileptičkih napada i razlikovanje epileptičkih od neepileptičkih napadaja, uz klinički pregled.

Cilj rada je identifikacija, definicija i procjena postupaka: dijagnostičkih pretraga i racionalnog terapijskog izbora uključujući razine zbrinjavanja[1–5, Suplement] – u izvanbolničkim uvjetima i timski intrahospitalni pristup u epileptičkom statusu, u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 0 – 18 godina.

Metode

Pretragom baze *PubMed* od 1990. do 2022. ustanovljeno je da su publicirana ukupno 2.353 rada, u zadnjih pet godina 871, s temom epileptičkog statusa za dob od 0 – 18 godina, uglavnom preglednih članaka (tablica A, Suplement).

Do sada je objavljeno 11 postupnika za epileptički status u pedijatrijskoj populaciji. Oko 85% su terapijski, a 15% dijagnostički, dok se 15% odnosi na postupke za zbrinjavanje bolesnika, a svega 1,6% na procjenu kakvoće postupaka.[6] Mišljenje eksperata, stav skupine stručnjaka ili pregled literature često se predlaže za preporuke, tako da je razina dokaza i klase (GRADE razina 2 B i C, i razina 3) niže značajnosti za podatke vezane za pedijatrijsku populaciju među postupnicima međunarodnih društava za neurologiju i urgentnu medicinu.[5,6]

Provedeno je pretraživanje bazirano na preporukama za dijagnostiku i/ili terapiju epileptičkog statusa u febrilnom ili afebrilnom stanju, za dob od 0 – 18 godina, uključujući ES u novorođenčadi: *International League Against Epilepsy* (ILAE), *American Academy of Pediatrics* (AAP), *American College of Emergency Physicians* (ACEP), *American Academy of Neurology* (AAN), *Child Neurology Society* (CNS), postupnici AAN-a i CNS-a te *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) za epileptički status u djece. Za procjenu preporuka primijenjena je klasifikacija *American Academy of Neurology* (AAN) klase I.–IV. i *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) sustav (1 A-C tzv. jake preporuke i 2 A-C slabe) prema prilogu (7 – 9, v. Suplement, tablica A).

Epileptički status (ES): Definicije, klasifikacija i etiologija

Definicija. U praksi i prema klasifikaciji i definiciji ILAE od 2015. godine prema semiologiji razlikuju se ES s dominantno motoričkim znakovima koji se dijagnosticiraju klinički (bez EEG-a) i nemotorni SE, generalizirani ili žarišni, s poremećajem svijesti ili bez njega, i zahtijevaju EEG za dijagnozu. Generalizirani motorni toničko-klonički epileptički napadaj, koji traje najmanje pet ili više od pet minuta ili dva ili više kratka napadaja između kojih bolesnik ne dolazi k svijesti, treba smatrati epileptičkim statusom i adekvatno ga liječiti.[10] Navedeni kriteriji za definiciju ES-a primjenjuju se i u novorođenčadi. 10% do čak 40% prvih konvulzivnih generaliziranih napada u trajanju epileptičkog statusa, tj. dulji od pet minuta, čine 1 – 2% svih hitnih stanja u pedijatriji. ILAE definira dva različita vremena t1 (t1 = operativno vrijeme kada treba započeti s prekidanjem napada benzodiazepinima): t1 za generalizirani motorni ES jest 5 minuta, za žarišni je 10 minuta, a za nemotoroni napad tipa apsansa t1 iznosi dulje od 10 do 15 minuta; t2 je nepoznato za nekonvulzivni napad. T2 je tzv. kritično vrijeme kada nastaju teške posljedice: smrt neurona i oštećenje sinapsi, predstavlja granicu do koje je potrebno i poželjno prekinuti napad: t2 vrijeme za generalizirani napad jest 30 minuta, a za žarišni motorni 60 minuta.[10,11]

Klasifikacija ES-a temeljem vremena trajanja i operativno vrijeme (trajanja ES) t1 za motorni ES (generalizirani toničko-klonički) u kojemu preba primjeniti terapiju: 1. faza – trajanje napada 5 – 10 min je tzv. prijeteći ES; 2. faza je ustanovljeni ES od 10 – 30 minuta: vrijeme u kojem treba započeti s prekidanjem ES-a je u 5. minuti, a motorni status treba biti prekinut prije razvoja ireverzibilnih promjena neurona, dakle prije 30. minute, optimalno unutar 20 minuta od početka napada.

Refrakterni ES (RES) jest onaj koji traje 60 minuta i dalje, do 120 minuta, unatoč primjeni dva ili tri antiepileptika (javlja se u 20 – 40% djece s ES-om).

Superrefrakterni status prema definiciji traje dulje od 24 sata i nakon prekidanja primjene anestetika ponovno se pojavljuje i nastavlja.[10,11]

Temelj klasifikacije ES-a obuhvaća četiri osovine: a) semiologiju, b) etiologiju, c)EEG i d) dob.

Etiologija ES-a obuhvaća strukturne abnormalnosti, infektivne, autoimune, metaboličke, genetske uzroke i intoksikacije.

Najčešće je ES simptomatski, udružen s različitim bolestima, kao što su: infekcije središnjega živčanog sustava, hipoksija ili hipoperfuzija ili/i ishemija mozga,

strukturna abnormalnost, trauma, različiti metabolički poremećaji (poremećaji glikemije, ionske i acidobazne ravnoteže) ili otrovanja lijekovima (npr. antidepresivima) te genetski epileptički sindromi (Dravet, Alpers).

Epidemiologija. Incidencija konvulzivnog statusa u pedijatriji je od 5 – 25/100.000 do 15 – 35/100.000, u prosjeku 18/100.000 djece na godinu; 5 % ES-a predstavlja vitalnu ugrozu za dijete. Najviša je incidencija ES-a u novorođenčadi i dojenčadi 51 – 135/100.000, pri čemu je u 80% riječ o febrilnom epileptičkom statusu.[13] Uzrok je nezrelost mozga i sklonost podržavanju kontinuirane epileptogene aktivnosti. Kratkoročni mortalitet iznosi 2,5 – 5%, u novorođenčadi s ES-om iznosi do 26%; viši je u bolesnika u jedinicima intenzivnog liječenja, od 5 – 8%; neurološke komplikacije zaostaju u 10 – 20%.[14]

Generalizirani dominantno motorni ES. Konvulzivni dominantno motorni ES (generalizirani toničko-klonički ili žarišni do bilateralni) s generaliziranim napadajima očituje se toničko-kloničkim napadima i značajnim poremećajima svijesti. ES s generaliziranim motornim napadima pojavljuje se u encefalopatijama različite etiologije; praćen je dubokim poremećajima svijesti i povezan je s obostranim epileptogenim izbijanjima u EEG-u. Generalizirani motorički ES obuhvaća mioklonički ES (s komom ili bez kome), tonički i hiperkinetski ES.[11]

Žarišni motorički (konvulzivni) ES. Žarišni motorički ES udružen s očuvanom svijesti ili je svjesnost minimalno reducirana. Žarišni motorički ES uključuje ponavljajuće žarišne motoričke napade (Jacksonovog tipa, *epilepsia partialis continua* (Koževnikov), adverzivni, okulokloničkі i žarišni inhibitorni ES (iktalne pareze).[11] U EEG-u kontinuirana asimetrija upućuje na žarišni ili žarišni do bilateralni motorički toničko-klonički ES.

Nekonvulzivni (bez izraženih motoričkih znakova) ES uključuje podjelu temeljem stupnja poremećaja svijesti druge skupine: udruženi s komom (koji predstavljaju vitalnu ugrozu) i bez kome. Semiološki se razlikuju generalizirani, najčešće apsans ES (tipični ili atipični ili mioklonički) sa značajnim poremećajem svijesti ili žarišni ES (ranije psihomotorni) (tablica 1) koji uključuje auru kontinuu, s autonomnim, vizualnim, slušnim, senzornim, okusnim i olfaktornim, emotivnim/psihičkim simptomima, zatim afazični i žarišni ES s poremećajem svjesnosti.[11]

Novorođenački i dojenački ES. Novorođenački ES prema predloženoj definiciji jest svaka elektrografski registrirana epileptogena aktivnost za vrijeme snimanja novorođenčeta s epileptičkim napadima ukupnog trajanja dulje od 50% cjelokupnog trajanja snimanja u bilo kojem elektrografskom zapisu trajanja 1 epohe (epoha = najčešće 1 sat), u trajanju >10 minuta kontinuiranog snimanja.[15,16] Za sada jasna i čvrsta definicija motoričkog ES-a u novorođenčadi nije dostupna.

Novorođenački napadi i novorođenački ES su simptomatski, žarišni konvulzivni i nekonvulzivni (elektrografski) – dokazani samo EEG-om, bez kliničkih znakova, elektroklinički ili isključivo klinički (bez EEG korelata), stereotipije, patološki položaji, autonomni i s arestom ponašanja, u pravilu su provocirani (prigodni). Epileptički napadi se pojavlju s učestalošću 1 – 5 na 1.000 živorođene djece.[10,15,17,18]

Febrilni epileptički status definicija (FES) odgovara definiciji febrilnoga epileptičkog napada: FES je epileptički napad provociran vrućicom bez prethodne anamneze o afebrilnim epileptičkim napadajima i u kojeg je isključena akutna infekcija središnjega živčanog sustava (SŽS), pri čemu je početak vrućice unutar 24 h prije početka napadaja ili čija se vrućica prepoznaje tek nakon početka napadaja, trajanja duljeg od 30 minuta. Febrilni ES kao i febrilne konvulzije najčešće se pojavljuju u djece mlađe od dvije godine.[19] Febrilni ES rijetko spontano regredira, prekidanje FES-a u 70% djece zahtijeva više od dva antiepileptička lijeka (AEL) druge linije; može dovesti do razvoja oštećenja hipokampusa, pri čemu se može registrirati fokalno usporenje na EEG-u oko 72 sata nakon febrilnog ES.[19,20,21] Febrilni ES je najčešći uzrok prve epizode ES-a i superrefraktornog ES-a (u 50%). U cerebrospinalnom likvoru (CSL) pleocitoza se nalazi u 33%. Febrilni ES su tipični i za neke genetske epilepsije: generalizirana genetska epilepsija s febrilnim epileptičkim napadima (GEFS+) odnosno epileptička encefalopatija i Dravet sindrom.

Epileptički status u febrilitetu ili afebrilnom stanju koji se prvi put pojavljuje u bolesnika koji ne boluje od epilepsije naziva se **novonastali refrakterni epileptički status** (engl. *new-onset refractory epileptic status* – NORSE). Predstavlja kliničku prezentaciju, a ne dijagnozu/određenu bolest, u bolesnika bez aktivne epilepsije, bez (preegzistentnih) neuroloških bolesti, bez strukturnih, metaboličkih ili toksičnih uzroka.[22,23]

Epileptički sindrom povezan s febrilitetom uzrokovanim infekcijom (engl. *febrile infection-related epilepsy syndrom* – FIRES) podvrsta je NORSE; vrlo je rijetka: 1 : 1.000.000 djece i teška neencefalitička encefalopatija s akutnim eksplozivnim početkom trajanja refrakternog i superrefrakternog ES-a, najčešće u školskoj dobi, nakon prethodne febrilne infekcije u periodu dva tjedna do 24 sata ranije, koja uzrokuje značajno neurološko oštećenje, epilepsiju i visok rizik mortaliteta uz nedovoljno razjašnjenu etiologiju.

Infekcije su najčešći pokretač i NORSE-a u djece. Etiologija infekcija središnjega živčanog sustava može se potvrditi tzv. metagenomičkim sekvenciranjem (višestruki ciljevi: tip – *shotgun*)[24] slijedeće generacije uzoraka seruma, likvora i bioptata moždanog tkiva.

Tablica 1. Postupci i terapija u djeteta u epileptičkom statusu u funkciji vremena [30,31,43,44,45,70,71]
Table 1. Procedures and therapy in a child with status epilepticus as a function of time [30,31,43,44,45,70,71]

Vrijeme / Time	Intervencije u hitnoj službi ili u izvanbolničkim uvjetima / Interventions in the emergency department or in out of hospital setting
0 – 5 min Faza stabilizacije / Stabilisation phase	1. Stabilizacija bolesnika (dišni put, disanje, cirkulacija, neurološki pregled) /Stabilization of the patient (airway, breathing, circulation, neurologic exam) 2. Mjeriti vrijeme od početka napada i vitalne parametre / Measure the time from the beginning of the seizure and vital parameters 3. Primijeniti zrak/kisik preko maske, razmotriti intubaciju ako je indicirana / Administer air/oxygen via mask, consider intubation if indicated 4. EKG/ECG 5. GUK iz prsta (0,5 g/kg i.v. glukoza za GUK<3mmol/l): 25% G 2 ml/kg ili 10% G 5 ml/kg i.v. / Glucose level (from the finger) (0.5 g/kg glucose for G<3mmol/l) 25% G 2 ml/kg or 10% G 5 ml/kg 6. Postavi i.v. put / enable intravenous access
5–20 min 1. linija benzodiazepini / 1st line benzodiazepine	**Diazepam i.v.** 0,15 – 0,2 mg/kg (rizik/risk: apnea – AMBU !!) ili/or u izvanbolničkoj ustanovi / out of hospital: midazolam i.m. 0,2 mg/kg = 5 mg do/up 40 kg, 10 mg i.m. za/for>40 kg TM/BW ili/or midazolam 0,3 – 0,5 mg/kg bukalno za dob/buccal for age >3 m – 11 m: 2,5 mg, 1 do 4 godina / 1 to 4 y: 5 mg, 5 – 9 godina/y: 7,5 mg, 10 – 17 godina/y 10 mg; ili/or: 5 mg (doza za TM / dosis for BW 15 – 40 kg), 10 mg (doza za TM / dosis for BW >40 kg) 10 mg = maksimalna doza/maximal dose; klizma diazepama (rektalno): 0,5 mg/kg/doza (>11 m do 5 godina), 0,3 mg/kg (6 – 11 godina), 0,2 mg/kg (> 12 godina)/ diazepam tube (rectal) 0.5 mg/kg/dose (>11 m up to 5 y), 0.3 mg/kg (6 – 11 years), 0.2 mg/kg (12 and > y) ili midazolam 0,2 mg/kg intranazalno/intranasal
20–40 min Druga terapijska linija antiepileptici / 2nd line antiseizure medication	1. levetiracetam (LEV) 40 mg/kg i.v./15 min, održavanje: 20 mg/kg/d u 2 doze i.v. (za <6 mj) 25 mg/kg/d u 2 doze / (dob 0,5 – 4 g), 30 mg/kg u 2 doze/dan (dob 4 – 16 g)/ maintenance LEV: 20 mg/kg/day in 2 doses i.v. (for <6 months); 25 mg/kg in 2 doses (age 0.5 – 4 y), 30 mg/kg in 2 doses/day (age 4 – 16 g) ili/or 2. difetoin/diphetoin 20 mg/kg kroz/during 20 min i.v., < 1 mg/kg/min ili/or fenobarbiton 20 mg/kg, i.v. /phenobarbitone 20 mg/kg/i.v. ili/or valproat (VPA) 40 mg/kg i.v. (u infuziji od 2,8 mg/kg/min), kontraindiciran u mitohondrijskim bolestima (POLG mutacije), nuspojava NH4 ↑ / VPA 20–40 mg/kg i.v. (5–10 min) and continues in the infusion of 2.8 mg/kg/h min single dose, contraindicated in mitochondrial diseases (POLG gene mutations), a side effect : NH4 ↑, ili/or lakozamid i.v. 5 – 10 mg/kg kroz 15 – 30 min (maks. 200 mg/15 min), održavanje 13 mg/kg/d u 2 doze / lacosamide i.v. 5 – 10 mg/kg over 15 – 30 min (max 200 mg/15 min), maintenance 13 mg/kg/d in 2 doses edem mozga – 20%-manitol 0,5 g/kg po dozi 3 – 4 puta na dan, furosemid u dozi 0,5 – 1 mg/kg intravenski te/ brain oedema – 20%-mannitol 0.5 g/kg per dose 3 – 4 times a day, furosemide in a dose of 0.5 – 1 mg/kg intravenously and deksametazon 0,15 mg/kg/dozi 3 – 4 puta na dan uz nadzor elektrolita / dexamethasone 0.15 mg/kg/dose 3 – 4 times a day with attention on electrolyte balance **brza sekvenca za indukciju anestezije:** tiopental: 4 mg/kg i.v. ili propofol 1 – 1,5 mg/kg ili: / rapid sequence for induction of anesthesia: thiopental: 4 mg/kg i.v. or propofol 1 – 1.5 mg/kg or: kombinacija propofol 1,5 mg/kg + ketamin 1 – 2 mg/kg uz ronkuronij (1x), u pripravnosti antidot – sugammadex / the combination of propofol 1.5 mg/kg + ketamine 1 – 2 mg/kg with roncuronium (1x), in stand by for the antidote – sugammadex sukcinilholin (u slučaju superrefrakternog ES-a) / succinylcholine (in case of super-refractory ES)
40 – 60 min Treća linija (faza) terapije anestetici / The 3rd line therapy anesthetics	Ako nema povoljnog odgovora / If there is no favourable treatment response midazolam u infuziji: u početnoj dozi – bolus od 0,2 mg/kg i.v., potom u infuziji – 1 – 2 mcg/kg/min/15 min / midazolam infusion (in an initial dose of 0.2 mg/kg i.v., then in infusion – 1 – 2 mcg/kg/min/15 min postupno povećavajući (u slučaju refrakternog statusa) u infuziji: doza 2 – 10 μg/kg/min, 0,05 – 0,2 mg/kg/h do maksimalno 3,3 mg/kg/h / gradually increasing (in refractory SE) in infusion 2 – 10 μg/kg/min, or 0.05 – 0.2 mg/kg/hour up to 3,3 mg/kg/h u slučaju neučinkovitosti infuzije midazolama: /in case of midasolam inefficiency: ketamin – inicijalno 0,5 – 2,5 mg/kg, prosjek 1,5 mg/kg kroz 5 min, max 3 mg/kg infuzija 5 – 10 mcg/kg/min) / ketamine initially 0.5 – 2.5 mg/kg, average 1.5 mg/kg over 5 min, max 3.5 mg/kg infusion 5 – 10 mcg/kg/min, max 1–3 mg/kg/h ketamin kao 1. anestetik 3. linije od 1 – 3 mg/kg/h do 5 dana ili / ketamine as 1st anesthetic of the 3rd line 1–3 mg/kg/h up to 5 days or tiopental inicijalno bolusi 1 – 2 mg/kg svakih 3 – 5 min, max 0,5 – 5 mg/kg/h dok napadi ne prestanu, ili / thiopental initially boluses 1 – 2 mg/kg every 3 – 5 min, max 0.5 – 5 mg/kg/h until seizures stop, or propofol inicijalno bolusi od 1 – 2 mg/kg svakih 3 – 5 min do 3 mg/kg, max u infuziji 2 – 4 mg/kg/h, 20 (– 66) mcg/kg/min / propofol initially boluses of 1 – 2 mg/kg every 3 – 5 min, max 3 mg/kg, infusion max 4 mg/kg/h, oprez za doze > 4 mg/kg/h – opasnost od propofol sindroma (PRIS) / danger of propofol related infusion syndrom (PRIS), pentobarbital 5 mg/kg i.v. bolus, infuziju početi s 0,5 mg/kg/h (povećavajući za 0,5 mg/kg/h svakih 15 – 20 min) do max 3 mg/kg/h / pentobarbital 5 mg/kg i.v. bolus, infusion start with 0.5 mg/kg/h (increasing by 0.5 mg/kg/h every 15 – 20 min) up to a maximum of 3 mg/kg/h, titriranje do prestanka napada uz kontinuirani EEG monitoring / titration until the seizures stop and continuous EEG monitoring

Legenda / Legend: LEV – levetiracetam / levetiracetame, AEL – antiepileptički lijek / antiepileptic drug, TM/BW – tjelesna masa / body weight, m – mjesec / months, d – dan / day, G – glukoza / glucose, NH4 – amonijak u krvi / blood ammonia level, PRIS – propofol related infusion syndrom / propofol related infusion syndrom, mg – miligram, mcg – milicentigram, kg – kilogram, μg – mikrogram / microgram, h – sat / hour

Nekonvulzivni ES. Nekonvulzivni status može trajati i danima. Može biti popraćen poremećajima ponašanja, poremećajima hoda (pseudoataksija), govora (afazija) i viših moždanih funkcija (pseudodemencija) te minimalnom motoričkom aktivnošću: nistagmus, devijacija pogleda, diskretni repetitivni pokreti lica ili može biti udružen s komom. Nekonvulzivni elektrografski napad može se detektirati pomoću elektroencefalograma (EEG) pri čemu se pojavljuju **ritmičko izbijanje** šiljaka ili šiljak valova/sporih delta valova uz evoluciju u amplitudi (>/= 2 μV) i frekvenciji (>2,5Hz) ili ritmička delta/theta aktivnost u EEG-u ili lokalizaciji i morfologiji, trajanja >10 sekundi, pri čemu je značajan dokaz elektrografskog napada/ES-a prekid izbijanja i normalizacija kliničkih znakova uz primjenu benzodiazepina i.v.[25,26,18]

Nekonvulzivni, elektrografski i elektroklinički ES registrira se u 7 – 48% djece s akutnom encefalopatijom kao komplikacija teškog stanja u jedinicama za intenzivno liječenje. Povezan je s lošim ishodom, lošom kvalitetom života i razvojem epilepsije. Neophodno je EEG monitoriranje u trajanju minimalno 24 – 48 h u svakoga encefalopatskog ili komatoznog bolesnika u JIL-u, u djece nakon konvulzivnoga epileptičkog statusa, recentnih neurokirurških zahvata, subarahnoidalne hemoragije nakon rupture aneurizme, srednje teške i teške traume mozga, nakon srčanog ili respiratornog aresta, sa primjenom hipotermije ili bez nje, encefalopatije u okviru sepse te u tijeku infekcije središnjega živčanog sustava (SŽS-a), u tijeku i nakon primjene ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO-a), u globalnoj hipoksiji, metaboličkim poremećajima, intoksikacijama (npr. cefipim) i neurodegenerativnim bolestima. Elektrografski napadi i elektrografski ES pojavljuju se i u okviru epilepsije (akutne ili nedijagnosticirane); mogu biti simptomatski: a) povezani sa strukturnom abnormalnosti ili b) simptomatski bez strukturne abnormalnosti.[27]

Preporuke *Neurocritical Care Society* iz 2012. upućuju da je potrebno liječenje u petoj minuti trajanja i elektrokliničkog i elektrografskog NES-a.[28]

Elektrografski ES (engl. *EEG only* – tj. uočljiv samo EEG-om) ili elektroklinički ES je epileptički napad koji traje dulje od deset minuta kontinuirano ili ukupnog trajanja >20% u bilo kojem periodu snimanja trajanja 60 min i dulje.[26] Može biti žarišni ili generalizirani. Nekonvulzivni status udružen s komom često evoluira u refrakterni i superrefrakterni.

Funkcionalni (psihogeni) neepileptički status. Osim epileptičkih statusa u JIL-u česti su **neepileptički ili funkcionalni (psihogeni) statusi:** hipermotorni, minimalno motorni ili nemotorni koji su dugotrajni, mogu trajati više desetaka sati. Iktalni EEG zbog artefakata pokreta vrlo često je interpretiran kao patološki, zbog čega se u bolesnika sa psihogenim napadima primjenjuje u terapiji i anestetici. Intubacija i mehanička ventilacija provodi se čak češće u psihogenim ES nego u slučaju motornoga epileptičkog statusa (1 od 6 bolesnika); pritom se primjenjuju visoke doze antiepileptika i anestetika i imaju lošiji ishod nego neintubirani, uz česte komplikacije i ponovne hospitalizacije, čak do ugradnje stimulatora *n. vagusa* (VNS).[29]

Epileptički status u definiranih elektrokliničkih sindroma. Najčešći je uzrok neadekvatna terapija: karbamazepin u juvenilnoj mioklonoj epilepsiji (JME) ili Dravet sindromu (DS) ili difetoin u progresivnoj mioklonoj epilepsiji (PME) ili nagli prekid antiepileptičke terapije (AET), neredovito uzimanje propisane AET te intoksikacija lijekovima (psihotropni, neurostimulansi).[13]

Posttraumatski epileptički status češći je u djece nego u odraslih (22% : 16%); osobito su česti u djece mlađe od pet godina i pojavljuju se neposredno nakon traume, nerijetko minimalne, bez znakova oštećenja na nalazu magnetske rezonancije (MR); zahtijevaju brzu primjenu terapije i u pravilu u djece imaju dobru prognozu za razliku od prognoze u odraslih.

Dijagnostika

Dijagnoza konvulzivnog ES-a postavlja se prije svega temeljem kliničkih znakova, a za nekonvulzivni temeljem EEG-a i zahtijeva hitnu dijagnostičku procjenu neuroslikovnim i laboratorijskim pretragama i postupcima radi razjašnjenja etiologije i racionalnoga terapijskog pristupa u ustanovama druge ili optimalno treće razine, optimalno u jedinicama za intenzivno liječenje pedijatrijskih bolesnika.

Preporuke. U bolesnika s ES-om potrebno je HITNO primarno isključiti: 1. infekciju središnjega živčanog sustava, 2. strukturnu abnormalnost mozga (intrakranijalno krvarenje ili ishemiju, traumu), 3. metabolički poremećaj ravnoteže elektrolita (natrija [Na], kalija [K], magnezija, kalcija), glikemije, acidobaznog statusa, hiperamonijemiju, 4. poremećaj srčanog ritma, 5. intoksikacije i razinu antiepileptika ukoliko je bolesnik s epilepsijom i od ranije na terapiji AEL-om. U bolesnika s epileptičkim statusom, ako su isključeni gore navedeni poremećaji i uzroci, potrebno je učiniti osnovne pretrage za nasljedne poremećaje metabolizma u serumu, likvoru (po stabilizaciji bolesnika) i urinu, i isključiti autoimunu i genetsku etiologiju.

Laboratorijske pretrage trebaju započeti već kod samog prijema; u prvih pet minuta treba odrediti glukozu u krvi (uzorak iz prsta) (GRADE 3, razina C). Potrebno je svakako odrediti koncentraciju antiepileptika koji bolesnik uzima ako je poznat i/ili toksikološku analizu (GRADE 2, razina B).[13] Ako se radi o djevojci u generativnoj dobi (adolescentici) potrebno je učiniti i test na trudnoću.

U 32% djece s ES-om koja od ranije boluju od epilepsije nađena je niska koncentracija AEL-a (iako to nije uvijek i jedini uzrok ES-a), a u 7 – 10% da je lijek prekinut naglo.[13]

Direktni i indirektivni testovi za infektivne bolesti. U bolesnika s ES-om potrebno je isključiti infekciju središnjega živčanog sustava mikrobiološkim, virusološkim i mikološkim pretragama na infektivne uzročnike (hemokulture), molekularnim testovima, PCR pretragom seruma i po mogućnosti likvora, panelom na neurotropne viruse ili panelom na meningoencefalitis, non-polio enteroviruse i respiratorne viruse te serološkim testovima.[30]

Imunološki testovi za autoimune bolesti. Potrebno je učiniti panel na autoimuni encefalitis (posebno u superrefrakternim ES), paraneoplastične uzroke, isključiti autoimuni tiroiditis te učiniti dodatno antinuklearna antitijela (ANA), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA), anti-mijelinska oligodendrocitna glikoproteinska (MOG) antitijela.

Metaboličke pretrage. Indicirane su i pretrage koje uključuju probir na metaboličke bolesti, posebno u novorođenčeta i dojenčeta: seruma (laktat, aminokiseline, amonijak), urina (organske kiseline i aminokiseline) i likvora (glukoza, laktat, aminokiseline) (razina B, GRADE 2). Od ukupno 563 djece nasljedni poremećaj metabolizma nađen je u 4,2% djece.[13]

Nema dovoljno dokaza niti za niti protiv da se metabolički probir provede u svakog djeteta s ES-om kao niti za molekularne testove u djece s ES-om. Svakom djetetu je potrebno individualno pristupiti u procjeni testova, a svakako su indicirani ako prethodno provedenim pretragama nije nađen uzrok (GRADE 2).

Genetski testovi. U dojenčadi s ES-om unutar 48 sati nakon primjene primovakcinacije DTPer-om (*difteria-tetanus-pertusis*) i u refrakternim i superrefrakternim statusima indiciran je panel gena na epilepsije (posebno) mutacije gena SCN1 A (DS). Osim Dravet sindroma češći uzrok ES-a su Alpersov sindrom (mutacije gena POLG1), Angelmanov sindrom, ring kromosom 20, Rettov i fragilni X sindrom.[31]

Lumbalnu punkciju (LP) i pregled cerebrospinalne tekućine (CSL) treba obvezno učiniti: ako temeljem kliničkog pregleda i anamneze postoji sumnja na infekciju SŽS-a (u meningoencefalitisu, uzrok ES-a je potvrđen u CSL-u u 6 – 26% ES, u hemokulturi u 2,8%) i posebno u slučaju febrilnoga epileptičkog statusa ili ako postoji sumnja na subarahnoidalno krvarenje te u sve novorođenčadi i dojenčadi (ako to kliničko stanje dopušta). Lumbalnu punkciju treba **uvijek** učiniti u slučaju da su izraženi pozitivni meningitički znakovi (GRADE 1).

Lumbalnom punkcijom u likvoru u ES-u se najčešće nalazi normalan nalaz ili blaga pleocitoza st. 2–42, osim u slučaju infekcije SŽS-a. U pravilu nema oligoklonskih vrpci osim u autoimunim bolestima SŽS-a.[12,13,30]

Preporuka. Ako je bolesnik u ES-u nestabilan treba dati antibiotik (cefalosporin treće generacije) i aciklovir prije LP-a, s obzirom na visoku učestalost encefalitisa uzrokovanog HSV1, pa tek kad se u bolesnika stabiliziraju vitalne funkcije učiniti i LP. Razlikovanje simptomatskog RES-a uzrokovanog infekcijom SŽS-a i febrilnog ES-a u malog djeteta vrlo je zahtjevno i terapijski značajno.[31]

Preporuke. CT ili MR: Slikovne pretrage imaju za cilj otkriti strukturnu abnormalnost koja uzrokuje ES; nalaz ponajprije MR mozga značajno utječe na različite modalitete liječenja (razina C, GRADE 3). **Hitna neuroslikovna pretraga i odabir provođenja (UZV/CT/MR).** Sukladno neurološkom i kliničkom statusu i anamnezi indicirana je u sve djece, novorođenčadi i nedonoščadi (osobito u ekstremno nezrele) s epileptičkim statusom, posebno s prvim ES-om, ali i recidivirajućim, uključujući i u Dravet sindromu (DS) i poremećajima svijesti duljeg trajanja. MR mozga je superiorna slikovna metoda u odnosu na CT mozga (ako su zadovoljeni kriteriji) u djece i neophodna za konačnu dijagnostiku (klasa I, GRADE 1A). CT je dostupniji, ne zahtijeva (uvijek) opću anesteziju i opravdan je u slučaju kontraindikacija za izvođenje pretrage MR-om.[30,32,33,34] Nema dovoljno dokaza više razine da neuroslikovna pretraga nije indicirana, tj. da se ne pristupi slikovnoj pretragi u sve djece koja su imala ES.[13,34]

Prikaz s kontrastom koristi se u slučaju upale/infekcije, arterio-venske AV malformacije ili tumora.[31,34] Znakovi povišenoga intrakranijalnog tlaka prije svega mogu ukazivati na encefalitis ili meningitis, a u djeteta s anamnezom o traumi na intrakranijalno krvarenje.

MR mozga je u 50% normalnog nalaza te treba učiniti pretragu kontrastom, MR angiografiju i venografiju. MR FLAIR/T2 (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) može pokazivati hiperintenzitete u limbičkim/periinsularnim regijama, kasnije se razvija atrofija hipokampusa.[33] MR mozga može u akutnoj fazi pokazati kortikalni edem, edem talamusa i temporalno *flair*, kasnije se u 50% razvija atrofija: temporomezijalna ili difuzna, ventrikulomegalija, hiperintenziteti PV bijele tvari, a biopsija mozga može pokazivati gliozu bez upale. Problem u interpretaciji MR-a predstavlja razlikovanje vazogenog edema: hiperintenziteti u T2 i FLAIR (koji može biti povezan s etiologijom) od citotoksičnog (restrikcija difuzije) koji je rezultat oštećenja integriteta neurona u RES-u, posebno u korpus kalozumu i dubokoj sivoj tvari, međutim nerijetko je citotoksični i vazogeni edem odraz učinka terapije, npr. vigabatrinom.[33,34,35,36] Neophodna je kontrolna pretraga MR mozga radi praćenja evolucije navedenih promjena. Dijagnostički je uz negativan MR u bolesnika s refrakternim ili čestim ES informativan stereo EEG i

PET (pozitronska emisiona tomografija) ili SPECT (engl. *single photon emission tomography*).

EEG. Asimetrija u EEG-u u statusu tipična je za žarišni ES. Morfologija grafoelemenata obuhvaća: oštri šiljak, broj faza (trifazični) te spore valove. EEG je za vrijeme neepileptičkih napadaja normalan ili pokazuje sporu visokovoltažnu aktivnost ili artefakte pokreta.

Iktalni EEG je značajan posebno za dijagnostiku nekonvulzivnog (nemotornog) ES-a te pseudoepileptičkog (tj. neepileptičkoga funkcionalnog statusa). EEG je značajan u cilju praćenja učinka antiepileptika u tijeku ES-a kao i za evoluciju konvulzivnog u nekonvulzivni (nemotorni) ES.[37]

EEG se mijenja tijekom trajanja ES-a tako da u statusima dugog trajanja prevladavaju neepileptiformne promjene periodičnog ili ritmičkog tipa. Promjene u EEG-u nisu prihvaćene u smislu kriterija za razlikovanje epileptičkog statusa.

EEG u FIRES-u pokazuje spore delta valove (engl. *extreme delta brushes*, EDB), tj. kombinaciju delta i beta aktvnosti: delta (1 – 3 Hz) + beta (20 – 30 Hz). Elektrografski napadi se također registriraju u FIRES-u: brza beta aktivnost (žarišna), pomaci s jedne hemisfere na drugu.[38]

U bolesnika u komi nakon subarahnoidalne hemoragije povećava se frekvencija paroksizmalnih izbijanja kako se smanjuje oksigenacija. EEG monitoring ranije otkriva odgođenu ishemiju područja *a. carotis interna* od neurološkog pregleda (žarišno usporenje ili alfa delta varijabilnost – asimetrija); vrijedno je uključiti alarm za detekciju supresije u bolesnika u komi.[26,39]

Značajno je svakog bolesnika s ES-om (trajanja >20 min) i obvezno u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL-u) s poremećajem svijesti ili svjesnosti priključiti na kontinuirani EEG monitoring (minimum 48 sati) koji detektira nekonvulzivne napade u roku od 30 – 60 min.

Standardni video EEG osjetljiviji je za detekciju patoloških promjena od amplitudno integriranog EEG-a, koji je jednostavniji (dostupniji) za primjenu, ali ima ograničenu vrijednost za interpretaciju i zbrinjavanje napada u novorođenčadi, posebno za elektrografske napade. Kontinuirano snimanje višekanalnim (s bipolarnim elektrodama u razmještaju 10 – 20) video EEG-om zlatni je standard monitoringa, ponajprije rizične novorođenčadi, pri čemu je potrebno snimati barem 24 sata nakon prestanka napada ili kad su snimljena barem 3 – 4 napada.

Biopsija mozga je indicirana isključivo ako je na MR-u prisutna žarišna lezija, a etiologija superrefrakternog ES-a nije razjašnjena.

Terapija – postupci

U tijeku epileptičkog napada bolesnike je potrebno postaviti u bočni položaj ili na trbuh s glavom u stranu (radi uspostavljanja prohodnosti dišnih puteva), spriječiti njihovo ozljeđivanje.

Farmakoterapija ES-a započinje tek nakon procjene i primjene *airway* (A), *breathing* (B), *circulation* (C) i *disability* (D) postupaka.

Tiskani postupnik ili plan zbrinjavanja za svakog bolesnika s lijekovima prve i druge linije u vremenskim okvirima u ambulantama za hitni prijem značajno skraćuje vrijeme do primjene prve doze lijekova prve linije benzodiazepina i do početka primjene antiepileptičke terapije druge i treće linije.[12,40,41,42]

Zbrinjavanje ES-a obuhvaća istovremeno: liječenje, tj. prekidanje ES-a, prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija, utvrđivanje i zbrinjavanje etiologije.

Prva linija terapije ES-a. Farmakoterapijski pristup započinje primjenom **benzodiazepina (prva linija)**, vrijeme od početka napada 5 do maksimalno 20 minuta. Kriterij za benzodiazepin prvog izbora: najbrža moguća primjena.

Ako epileptički napad traje pet minuta ili dulje (epileptički status) u bolničkim uvjetima daje se diazepam 0,2 mg/kg i.v. (tablica 1).[43,44]

U izvanbolničkim uvjetima i ako nema i.v. pristupa može se primijeniti midazolam i.m. (u djece do 40 kg 0,2 mg/kg, 5 mg maks.), ili 10 mg i.m. (u djece >40 kg) (tablica 1) ili midazolam bukalno (za starije od 3 mj.) (tablica 1), ili diazepam klizma rektalno (za >11 mj.). Druga (sukcesivna) doza benzodiazepina može se primijeniti pet minuta nakon prve, ukoliko ES i dalje traje, kroz 15 – 30 sekundi. Midazolam za intranazalnu primjenu (raspršivač) još nije odobren u RH.

Potrebno je odrediti glikemiju. Ukoliko se u bolesnika ustanovi hipoglikemija <3 mmol/l i manje istu treba liječiti glukozom, 0,5 g/kg i.v. ili glukagonom 0,02 mg/kg i.m. ako je hipoglikemija rezistentna na terapiju glukozom.

Antipiretici. U febrilitetu se primjenjuju antipiretici. Paracetamol se primjenjuje u dozi 10 – 15 mg/kg i.v. (ili oralno) svakih 4 – 6 sati ili antireumatik ibuprofen 5 – 10 mg/kg peroralno svakih 6 – 8 sati.

Hiponatrijemija manje od 125 mmol/l liječi se 3-postotnom otopinom NaCl 3 ml/kg.

Nije potrebno prekidati napad koji traje tri minute ili kraće od četiri minute i nije potrebno primjenjivati terapiju ako je napad spontano prestao; u febrilnog bolesnika potrebno je primijeniti antipiretske mjere.

Primjena lorazepama prije pete minute trajanja motornog napada provedena u 171 ispitanika (odrasli) u 25% je uzrokovala nestabilnost vitalnih funkcija, a bez primjene lorazepama samo u 1,4%. Akutni konvulzivni napadi imaju visoku učestalost spontane regresije i ne zahtijevaju prekidanje napada medikamentima, već suportivnim osnovnim mjerama.

Često se primjenjuju: a) premale ili (rjeđe) b) prevelike doze benzodiazepina u izvanbolničkim uvjetima, što uzrokuje: a) prijam na odjele za intenzivno liječenje ili b) respiratorni arest.

Preporuka. Liječenje ES-a započinje na mjestu gdje se ES desio. U izvanbolničkim uvjetima uvijek treba primjeniti benzodiazepine: midazolam intramuskularno, bukalno ili diazepam rektalno/ili midazolam intranazalno. Postavljanje i.v. puta oduzima dragocjeno vrijeme za prekidanje napada. U **bolničkim uvjetima** treba primjeniti i.v. diazepam (i.v. lorazepam) ili midazolam i.m. Pritom se naglašava da midazolam primijenjen i.m. djeluje jednako brzo i efikasno kao diazepam i.v. ili lorazepam i.v. (razina A, GRADE 1). Midazolam primijenjen bukalno ili intranazalno u izvanbolničkim uvjetima preporučuje se radi efikasnosti u usporedbi s diazepamom rektalno koji ima slabiji učinak, odnosno dulje vrijeme je potrebno za prekidanje napada i sprječavanje recidiva.[45]

U slučaju neuspjeha prve linije liječenje ES-a (ukupno dvije doze benzodiazepina *per os* ili rektalno ili i.m.) treba obvezno nastaviti provoditi u bolničkim uvjetima, koji omogućavaju intenzivno liječenje i nadzor EEG-om (odjeli/jedinice za intenzivno liječenje), **antiepileptičkim lijekovima druge** (2.) linije (levetiracetam, valproat, fenitoin, fenobarbiton) u razdoblju od 20 – 40 minuta od početka napada[45] (tablica 1).

U drugoj liniji se primjenjuje **1. levetiracetam** i.v. u dozi od 40 mg/kg i.v. zbog brže mogućnosti pripreme i manje nuspojava od ostalih AEL-a. U slučaju neuspjeha može se primijeniti 2. fenitoin 20 mg/kg (ako nije od ranije na terapiji fenitoinom) ili fenobarbiton (PB) i.v. (20 mg/kg po dozi) (ako je od ranije na fenitoinu) ili, u slučaju neuspjeha prethodnih AEL-a, podjednako je učinkovit kao i svi ostali AEL 2. linije (levetiracetam, valproat [VPA] i fenitoin) u epileptičkom statusu refrakternom na diazepam (tablica 1) prema studiji EcLIPSE.[28,46]

Razmaci između dva benzodiazepina prve linije, zatim između prve i druge linije ne bi smjeli biti dulji od deset minuta, optimalno pet minuta.

Svako dijete koje prima i.v. terapiju AEL-ima treba obvezno monitorirati EEG-om, u protivnom ne može se primjenjivati i.v. terapija antiepilepticima druge linije.

U drugoj liniji AEL-a za liječenje ES-a primjenjuje se i lakozamid i.v. 50 – 400 mg (200 mg/15 min) u slučaju refrakternosti prethodno primijenjenog AEL-a, međutim nema dovoljno dokaza za preporuku lakozamida i.v. u 2. liniji liječenja ES-a niti brivaracetama i.v.[46] U slučaju rezistencije na primjenu LEV-a ili/i difetoina, ili VPA u 2. liniji, najefikasniji je PB i.v. te se stoga preporučuje za situaciju neučinkovitosti liječenja drugom linijom AEL-a (GRADE 3).[47]

Preporuka. Učinkovitost druge linije AEL-a u prekidanju ES-a (44%) manja je od učinkovitosti benzodiazepina iz prve linije (66%) (razina C).[42] **Pristup sekvencijske primjene dvaju AEL-a iz druge linije:** ako ne uslijedi prekid napada na LEV, tada se primjenjuje fenitoin i.v. ili obrnutim nizom, čime se odgađa faza primjene 3. linije i potreba intubacije prema studiji Concept.[38,48] Češće se registrira intubacija ako je korišten fenitoin (studija ESETT). Drugim riječima, ako je ES rezistentan na benzodiazepine (dvije doze), tada treba primjeniti prvo LEV i.v. i nakon toga fenitoin i.v. ili PB.[48]

Liječnik iz jedinice za intenzivno liječenje ili anesteziolog treba biti prisutan u slučaju rezistencije ES-a na AEL 2. linije i prije primjene, tj. u fazi pripreme drugog AEL-a iz druge linije. Potreban je nadzor kontinuiranim EEG-om i EKG monitoring. Brza sekvenca indukcije anestezije (propofol, ketamin i intubacija) treba (u principu) uslijediti ako ES nije prekinut nakon drugog AEL-a iz druge linije i ukoliko stanje bolesnika ne zahtijeva raniju primjenu brze sekvence indukcije.[49]

U **refrakternom i superrefrakternom ES-u nakon 40. minute** treba započeti primjenom treće (3.) linije (midazolam u infuziji, anestetici tiopental, propofol, ketamin) u slučaju neuspjeha druge linije uz video EEG monitoring u jedinicama intenzivnog liječenja.

3. faza/linija liječenja ES-a. Obuhvaća prema preporukama[12] primjenu midazolama u infuziji u početnoj dozi od 0,2 mg/kg do 10 mg po dozi, povećavajući za 0,2 mg/kg/sat svakih 15 – 20 minuta u fazi titracije do supresije izbijanja u EEG-u, nakon čega se nastavlja u infuziji[31] (u slučaju refrakternog statusa) ili se primjenjuju intravenski opći anestetici na prvom mjestu (nakon midazolama): **ketamin, te potom pentobarbital** ili propofol, tzv. treća linija lijekova u ES-u), uz mehaničku ventilaciju u jedinicama za intenzivno liječenje (tablica 1).

Ketamin, antagonist N-metil-diaspartatnih (NMDA) receptora u dozi od 1,5 mg/kg i.v. može se primijeniti za superrefrakterni status, potom u infuziji (tablica 1) i u hemodinamski nestabilnog bolesnika, ili se primjenjuje inhalacija anestetika (izoflurana). Prije ukidanja anestetika (nakon 24 – 48 sati) uvodi se antiepileptik i.v. Tijekom ES-a povećava se broj NMDA receptora u sinapsi te je stoga opravdan u liječenju RES-a. Ne izaziva značajnu hipotenziju kao ostali anestetici.

Propofol povećava GABA-ergičku inhibitornu funkciju, djeluje na GABA-A receptore. Primjenjuje se u u bolusu 3 mg/kg i potom u infuziji do maksimalno 4 mg/kg/h. Može inducirati nuspojave, tzv. PRIS sindrom (engl. *propofol related infusion syndrome*) u višim dozama u infuziji s acidozom, bradiaritmijom, hemodinamskom nestabilnošću refrakternom na farmakološku terapiju, može izazvati rabdomiolizu, hepatomegaliju i lipemiju, mogu se pojaviti i mioklo-

Tablica 2. Terapija ES u novorođenčadi i dojenčadi [52,54]
Table 2. Treatment of status epilepticus in newborns and infants [52,54]

Farmakoterapija / Pharmacotherapy	Doza / Dosis	Način primjene / Administration	Dijagnostički postupak / Diagnostic procedures
1. linija novorođenčad /1st line newborns fenobarbiton /phenobarbitone	20 mg/kg inicijalna doza / initial dose 5 mg/kg/d doza održavanja / maitenance 5 mg/kg/day	i.v.	Anamneza i pregled / Medical history and clinical exam UZV mozga/MR / brain US/MR EEG LP
1. linija dojenčad midazolam ili diazepam	0,2 mg/kg/dozi	i.v.	
2. linija/ 2ndline midazolam ili/or	0,25 mg/kg	Infuzija / Infusion	Metaboličke pretrage / Metabolic tests Laktat, amonijak / Lactate, blood ammonia Organske kiseline / Organic acids Aminokiseline (serum, urin, likvor) / Amminoacids (serum, urine, cerebrospinal fluid CSL) Pretrage likvora citološki, biokemijski i AK / CSL investigations:citologic, biochemistry and amminoacids Komparativna genomska hibridizacija / Comparative genomic hybridisation Biotinidaza / Biotinidase Panel gena na epilepsije / Epilepsy genes panel Sekvenciranje cijelog egzoma / Whole exome sequencing
levetiracetam	30 – 40 mg/kg/doza incijalno / initially/dosis 5 – 10 mg/kg/dan doza održavanja / maitenenace dosis/day	Nedostaju podatci o sigurnosti primjene i učinkovitosti / Lack of safety and efficiency evidence	
piridoksin / piridoxyin	100 mg/doza – 500 mg /d /day	i.v.	
Refrakterni epileptički status (ES) / Refractory SE			
3. linija / 3 rd line midazolam ili/or	bolus 0,1 – 0,3 mg/kg i.v. / push. 0,06 – 1,5 mg/kg/h / 1 – 30 mcg/kg/min	Infuzija / Infusion	
ketamin ketogena dijeta (uz deficit GLUT1) / ketogenic diet (for GLUT1 deficiency)	0,9 – 1,5 mg/kg/h	Infuzija / Infusion	
piridoksin piridoksal fosfat folna kiselina / folinic acid	100 mg 10 mg/kg/dozu svakih 8 sati 2–3 mg/kg/d, nastaviti /continue 5 mg/kg / dan/day ili/or 2,5 mg i.v. za SE lječiv s foliničnom kiselinlinom/for SE folinic acid responisve	i.v., nastaviti u dozi / continue at the dose 30 mg/kg/d 3 dana / 3 days per os	Primijeniti svu terapiju uključujući i piridoksin do dolaska očekivanih nalaza / Apply all therapy, including pyridoxine, until the expected findings are reached
Biotin	5 – 20 mg/dan, nastaviti 10 mg per os dnevno u slučaju deficita biotina / 5 – 20 mg/day, continue 10 mg per os daily in case of biotin deficiency		

ničke diskinezije koje sliče epileptičkim napadima. U tom se slučaju može primijeniti hemodiafiltracija ili EKMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) uz agresivne farmakološke metode i elektrostimulaciju srca. U slučaju hiperkarbije propofol povećava cerebrovaskularni tonus i smanjuje cerebralni protok. Pri i.v. primjeni u tijeku 30 – 60 sekundi postiže sedaciju i utječe na promjene u EEG-u. Može se brzo titrirati i brzo ukinuti, t1/2 i pri dugoj primjeni iznosi samo 140 minuta. Mnoge studije ne preporučuju primjenu propofola u djece mlađe od 16 godina u RES-u.[31]

Midazolam u infuziji u studiji klase III bio je gotovo jednako učinkovit (86%) kao infuzija diazepama 0,01 – 0,1 mg/kg/min (u 89%) u liječenju RES-a. Ako se napadi nastavljaju uz infuziju potrebni su ponovni bolusi midazolama. Doza se povećava da se spriječi razvoj tahifilaksije.

Tablica 3. Terapijski postupnik za FIRES*[22, 23, 52 55,56,57, 58]
Table 3. Therapeutic procedures in FIRES[22, 23, 52 55,56,57, 58]

Terapije prve faze – inicijalna terapija ES-a – benzodiazepin/ midazolam / First line therapy – benzodiazepine/midazolam
Refrakterni ES – antiepileptici druge faze: LEV, fenobarbiton / Refractory SE – second line ASM: levetiracetam, phenobarbiton
Superrefrakterni SE: midazolam u infuziji, ketamin, propofol / Superrefractory SE: midazolam infusion, ketamin, propophol
Antivirusni: aciklovir – HSV1 encefalitis + ceftriakson (inicijalno u prva 24 sata) / Antiviral: acyclovir (HSV1) + cephtriaxone (in the first 24 hours)
U sljedećih 48 sati imunoterapija 1. linije /Next 48 hours – first line immunotherapy
i.v. metilprednisolon 10 – 30 mg/kg 3 – 5 dana + IVIG 5 dana 2 g/kg / i.v. methylprednisolone 10 – 30 mg/kg 3 – 5 days + IVIG 5 days 2 g/kg
U sljedećih 7 dana – ketogena dijeta barem 3 mjeseca / In the next 7 days – ketogenic diet for at least 3 months Pretrage prije početka ketogene dijete: / Investigations before starting the ketogenic diet: elektroliti, amilaze, jetrene probe, lipaze, amonijak, piruvat aminokiseline, organske kiseline, karnitin, acil karnitin, beta hidroksi butirat / electrolytes, amylases, liver tests, lipases, ammonia, pyruvate amino acids, organic acids, carnitine, acyl carnitine, beta hydroxy butyrate
Imunoterapija 2. linije: anti IL1 (anakinra) 3 – 9 mg/kg/d (uz ketogenu dijetu) / Immunotherapy 2nd line: anti IL1 (anakinra) 3 – 9 mg/kg/day along with ketodiet U slučaju neuspjeha dolazi u obzir anti IL6 (tocilizumab) ili canakinumab (IL 1 beta inhibitor) / In case of failure – 3rd line immunotherapy: anti IL6 (tocilizumab) or canakinumab (IL 1 beta inhibitor with a ketogenic diet Anti CD19-rituksimab u slučaju autoimunog encefalitisa / Anti CD19-rituximab in case of autoimmune encephalitis

Legenda / Legend: FIRES – sindrom epilepsije povezan s febrilnom infekcijom / febrile infection related epilepsy syndrome, SE – epileptički status / status epilepticus, LEV – levetiracetam / levetiracetame, ASM – lijek protiv napadaja / antiseizure medication, IVIG – i.v. imunoglobulin / i.v. immunoglobulin

Primjena pentobarbitala povezana je s razvojem hipotenzije koji često zahtijeva primjenu dugotrajne mehaničke ventilacije i vazopresora.

Superrefraktorni status, npr. FIRES (engl. *febrile infection related epilepsy syndrome*) (tablica 3) može trajati danima, mjesecima, godinama. Upotreba anestetika koji se primjenjuju u jedinicama intenzivnog liječenja (midazolam, ketamin, tiopental, propofol) povezana je s povećanim rizikom infekcija (do četiri puta) i smrtnog ishoda (do tri puta veći rizik) ili dulje hospitalizacije ili čak sedam puta povećanim rizikom neurološkog oštećenja. Terapijska koma, ako je kraćeg trajanja (do dva dana) i dublja može biti povezana i s kraćom hospitalizacijom i boljim ishodom.

U djeteta u tijeku epileptičkog statusa potrebno je pomno i uporno procjenjivanje A, B, C, D, primijeniti kisik (tablica 1), aspirirati dišne putove odnosno intubirati sukladno kriterijima i mehanički ventilirati u slučaju primjene anestetika u terapijskim dozama za vrijeme ES-a.

Potrebno je monitorirati vitalne znakove (frekvenciju, RR, saturaciju kisikom i CO2) te odrediti pH. U literaturi nema jasnih kriterija kada treba intubirati dijete u ES-u (osim ako je neophodna MR pretraga); u pravilu se rukovodi kliničkim statusom i nalazima plinova u krvi. Intubacija je neophodna ako dijete pokazuje znakove respiratorne depresije u tijeku ES-a, primarno u slučaju apneje, posebno često u slučaju primjene visokih doza benzodiazepina, 2. AEL-a iz druge linije ili anestetika 3. linije po principu brze sekvence indukcije anestezije. Primjena kisika povećava rizik desaturacije, stoga treba primijeniti kisik preko nosnih nastavaka ili maski (engl. *non rebreather*) koje omogućuju apnoičku oksigenaciju (engl. *apneic oxigenation*).

U slučaju hipoksemije i razvoja intrakranijalne hipertenzije odnosno edema mozga potrebna je intubacija već u prvih 10 minuta od početka napada, a potom u 15. minuti primjena vazopresora ako je potrebno.[42,43,45]

Hiperkapnija se pojavljuje u generaliziranom motornom epileptičkom napadu i prestaje po prekidanju napada bez potrebe intubacije, uz primjenu kisika na nosne nastavke ili na masku do 15 l/min i/ili prodisavanja na masku balonom.

Hipoksija i niske saturacije kisikom nerijetko su povezani s nekonvulzivnim epileptičkim statusom, hipoventilacijom i poremećajem funkcije, posebno moždanog debla.

U liječenju edema mozga primjenjuje se 20-postotni manitol 0,5 g/kg po dozi 3 – 4 puta na dan, furosemid u dozi 0,5 – 1 mg/kg intravenski, te deksametazon 0,15 mg/kg po dozi 3 – 4 puta na dan uz pažljivu brigu o ravnoteži tekućine i elektrolita.

Odlaganje prekidanja napada s prvom linijom benzodiazepinima, tj. kašnjenje za svaku minutu od početka statusa povećava vjerojatnost za 5% da će status trajati dulje od 60 minuta, tj. da će postati refrakteran, ili kašnjenje svake 2,7 minute povećava trajanje ES-a za 1,3 minute.

Vrijeme trajanja napada je bitno jer se mijenja tip napada i time terapijski pristup (npr. žarišni tijekom trajanja može se razviti u obostrani [generalizirani] konvulzivni i potom u nekonvulzivni status i komu).[42]

Epileptički napadaji trajanja ES-a u novorođenčadi se prekidaju prvom linijom primjenom fenobarbitona i.v. u dozi 20 mg/kg do ukupno 40 mg/kg/dan.[50] Postoji suglasnost između neonatologa, neurologa i pedijatara u svezi s fenobarbitonom i.v. kao terapijom izbora i za nedonoščad i terminski rođenu novorođenčad.

Preporuka. Nakon zbrinjavanja i/ili prekidanja napadaja u novorođenčeta u I. razini, optimalno je da se

(ako je moguće) novorođenče transportira u ustanovu III./IV. razine zbrinjavanja radi daljnje dijagnostike i liječenja, u protivnom potreban je transport i daljnje zbrinjavanje u II. razini, pogotovo ako zbrinjavanje u II. razini provodi specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz pedijatrijske neurologije.

Napadaji u novorođenčadi su čak u 50% refrakterni na medikaciju, stoga treba brzo primijeniti visoke doze antiepileptika i po mogućnosti analizirati napade uz EEG. U hipoksijskoj encefalopatiji u novorođenčadi liječene hipotermijom osobito su česti u fazi zagrijavanja.

Ako nakon primjene fenobarbitona i dalje traje ES, tada **treba primijeniti u drugoj liniji** (tablica 1) levetiracetam 40 mg/kg po dozi, a u slučaju neuspjeha i piridoksin (B6) 50 – 100 mg/dozi i.v. uz EEG monitoring i nadzor liječnika, do maksimalno 500 mg ukupno zbog mogućeg razvoja prolazne kome u slučaju deficijencije B6 nakon prekida napada. Levetiracetam i.v. je efikasan u novorođenčadi s refrakternim napadima i postupno istiskuje fenobarbiton iz terapije ES-a u novorođenčeta.[50] U 34 – 86% novorođenčadi postiže se kontrola ES-a levetiracetamom, ali podjednako i s fenobarbitonom (44 – 83%) u prvom satu od početka primjene (tablica 2).

U trećoj liniji efikasnost liječenja elektrografskog RES-a midazolamom u infuziji (srednja doza 0,25 mg/kg/h) iznosila je 56 – 64% na midazolamu uz bolus i u kontinuiranoj infuziji. Hipotermija koja se koristi u liječenju hipoksično-ishemijske encefalopatije učinkovita je i u kontroli ES-a i epileptičkih napada u novorođenčadi. U slučaju rezistencije ES-a na benzoidazepine/infuziju midazolama može se primijeniti kao 1. anestetik ketamin u infuziji novorođenčetu ili djetetu s RES-om i SRES-om uz dokazanu učinkovitost od 74% (klasa U, GRADE 4) uz ukidanje midazolama, posebno u slučaju hipotenzije.[46,50,51,52]

Terapija se treba ukinuti prije otpusta ako je jedan AEL bio dovoljan za uspostavu kontrole napada/ES-a unutar 1 – 2 dana, u protivnom ako je korišteno >2 AEL treba nastaviti barem s jednim po otpustu.[52] GABA-ergički lijekovi (engl. *gamma aminobutyric acid*, GABA) manje su efikasni jer su ovisni o maturaciji transportera natrij kalij klorida (N K CCL1).

Zaključak. U literaturi postoji značajan nedostatak znanstvenih dokaza povezanih s terapijom novorođenačkih napada koja se primarno bazira na mišljenju eksperata, tradicionalnom pristupu ili dogovoru ekspertne skupine stručnjaka (razina 4). Uglavnom se radi o malim, nerandomiziranim i nekontroliranim studijama.

Nakon pete minute trajanja konvulzivnog statusa započinje internalizacija GABA-receptora (prelaze u citoplazmu sa sinapsi), dolazi do razvoja rezistencije na GABA-ergičke lijekove (npr. benzodiazepine), pri čemu hiperkalijemija doprinosi depolarizaciji GABA-A receptora i inhibiciji inhibitorne uloge GABA-e.

Započinje eksternalizacija NMDA receptora – premještaju se u sinapsu – stoga treba na vrijeme započeti s terapijom ES-a, tj. prije prijma u bolnicu. U tijeku prvih 30 minuta trajanja napada antiepileptički potencijal benzodiazepina smanjuje se 20 puta i predstavlja dokaz farmakorezistencije ovisne o vremenu trajanja napada.

U novorođenčadi, dojenčadi i male djece do tri godine s epileptičkim statusom bez ustanovljenog uzroka, uz normalan nalaz MR-a mozga treba primjeniti B6 100 mg i.v., također i ako se nakon inicijalne kontrole napada antiepilepticima pojavljuju česti napadi i epizode ES-a u dojenčadi i male djece, uz monitoring EEG-om, saturaciju kisikom te vitalne znakove. Doza se može ponavljati svakih 5 – 10 minuta do maksimalno 500 mg.

Kombinacija benzodiazepina i ketamina ili fenobarbiton uz ketamin i valproat sa sinergističkim učinkom efikasniji su u liječenju refrakternih ES-a. Terapijska ili farmakološka koma postiže se primjenom midazolama: bolus 0,2 mg/kg (maksimalno 10 mg), nastavak u infuziji 0,1 mg/kg/h ili i pentobarbital 5 mg/kg u bolusu i nastavak u infuziji 0,5 mg/kg/sat ili izofluran optimalno kraće od 48 sati.[30,53]

Preporuka. Kašnjenje u primjeni benzodiazepina dulje od 30 minuta opravdava primjenu kombinacije benzodiazepina i nebenzodiazepinskog antiepileptika tzv. rane politerapije prve linije[53], što će biti vjerojatni sadržaj buduće smjernice.

Terapija nekonvulzivnoga epileptičkog statusa ista je kao i konvulzivnog ES-a. Liječenje elektrografskog (engl. *EEG only*) ES-a valja započeti na vrijeme po principima liječenja za konvulzivni ES benzodiazepinima u bolusu uz EEG monitoring, pri čemu je poboljšanje nalaza u EEG-u (vezano za amplitudu, frekvenciju i grafoelemente) i dokaz nekonvulzivnoga elektrografskog ES-a.[31]

Diskusija

Uspješnost i učinkovitost primjene prve linije terapije ES-a (vrijeme unutar najdulje 5 – 20 minuta od početka napada) ili incijalne doze benzodiazepina jest 65%, daleko iznad uspjeha primjene druge ili treće linije u jedinicama intenzivnog liječenja uz brzu sekvencu indukcije anestezije (22%).[60]

Kašnjenje u primjeni inicijalne doze benzodiazepina i primjene lijekova 2. faze (nebenzodiazepinski AEL) u prosjeku iznosi 60 minuta. Dvije i više doza benzodiazepina povezani su s rizikom razvoja respiratorne depresije, a kašnjenje s razvojem refrakternog i superrefrakternog statusa koji zahtijeva liječenje na odjelima za intenzivno liječenje. Rana primjena prve doze benzodiazepina na terenu u pravilu je povezana s primjenom dodatne druge doze, moguće zbog česte hipodoziranosti prve doze. Značaj primjene incijalne doze benzodiazepina

unutar 5 – 20 minuta od početka ES-a smanjuje potrebu za transferom bolesnika s ES-om u jedinice intenzivnog liječenja od 39% na 9%.[45,60,61]

Nema dovoljno dokaza za preporuku anestetika iz 3. linije za liječenje refrakternog i superrefrakternog ES-a ketogenom dijetom ili VNS-om i kroničnom terapijom perampanelom (razina U, klasa IV).[51,62] Prema našem (skromnom) iskustvu primjena deksmedetomidina u indikaciji superrefrakternog ES-a pokazala se učinkovitom, nedostaju randomizirane studije.[63]

Nema dovoljno dokaza učinkovitosti hipotermije u novorođenčadi s ES-om i hipoksijsko-ishemijskom encefalopatijom (razina U, klasa IV).[64]

U načelu, liječnik treba uvijek nastojati postaviti venski put i primijeniti i.v. diazepam. Ako to nije moguće može se primijeniti midazolam i.m. ili bukalno ili diazepam rektalno. Prilikom primjene benzodiazepina i.v. treba biti spreman na mogućnost razvoja respiratornog aresta koji se pojavljuje u 4,5% bolesnika u napadu, pa treba uvijek biti dostupan ambu s balonom i maskom za prodisavanje.

Cilj terapije refrakternog i superrefrakternog ES-a (tablica 3) jest prekidanje napadaja i postizanje supresivnih izbijanja u EEG-u i katkad potpune supresije cerebralne aktivnosti u EEG-u; tada se doza anestetika smanjuje i postupno ukida. EEG monitoring potrebno je provoditi 24 – 48 stati prije početka ukidanja anestetika. Mogu se dodatno primijeniti imunomodulacija, ketogena dijeta, stimulacija *n. vagusom* i hipotermija, a također i elektrokonvulzivna terapija.

U tijeku su komparativne studije učinkovitosti ketamina, midazolama i propofola u liječenju RES-a u djece i u odraslih.

Studije pokazuju da je ketamin jednako efikasan u infuziji kao i midazolam, u pedijatrijskom refrakternom ES-u i tiopental uz manje nuspojava i ranije otpuštanje kući.

Terapijska koma (barbituratna ili uz midazolam ili anestetike) primjenjuje se u trajanju 1 – 2 dana i opravdana je u liječenju generaliziranoga konvulzivnog statusa ili nekonvulzivnog statusa u bolesnika u komi, rijetko u žarišnom ES-u, uz povoljniji ishod u bolesnika s RES-om s kraćom i dubljom komom.

Neurokirurško liječenje i stimulacija *n. vagusa* (VNS) opisuje se kao djelotvorno uključujući i hipotermiju od 32° – 35°C u malog broja ispitanika s refrakternim i superrefrakternim ES-om. U superrefrakternom statusu opisana je učinkovitost dubokih elektroda bilateralno centromedijalnoj jezgri u talamus u liječenju oko 40 djece s refrakternim epilepsijama i superrefrrakternim ES-om (FIRES).[57,58] DBS je uspješniji u liječenju generaliziranih multifokalnih super RES-a, a neurostimulacija (RNS) za žarišne SRES. Hipotermija se može primijeniti u trajanju do tri dana, uz farmakološki induciranu barbituratnu komu ili ketamin (no, nije sigurno što je zapravo od primjenjenih postupaka djelotvorno).[65]

Testiranje mentalnih sposobnosti (Bayley ljestvica) kao i govor (*Peabody vocabulary*) pokazuje regresiju nakon godinu dana od febrilnog ES-a čije je ishodište epileptogeneze u hipokampusu.[66]

Eksplozivni početak epilepsije s epileptičkim statusom nije čest. ES se inicijalno pojavljuje najčešće u FIRES-u. U bolesnika s epileptičkim statusom u okviru autoimunog i paraneoplastičnog encefalitisa rijetko kasnije dolazi do razvoja autoimune epilepsije. 50% djece sa žarišnim ES-om razvit će epilepsiju, u 2/3 su farmakorezistentni, 28 – 29% razvija kognitivni deficit i recidivne statuse. Žarišni ES ima veći rizik smrtnog ishoda nego nekonvulzivni ili bilateralni, superrefrakterni 17 – 43%.[67,68] U novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom godinu dana nakon ES-a pet puta je povećan rizik od razvoja epilepsije za svakih 10 minuta duljeg trajanja ES-a, više od 10 napada povećava rizik 30 puta u odnosu na novorođenče bez napada.[69]

Zaključak

Ako napad traje četiri (4) minute ili dulje (epileptički status), u izvanbolničkim uvjetima preporučuje se primjena benzodiazepina (ako nije moguć i.v. pristup), midazolam bukalno ili midazolam 0,2 mg/kg i.m. ili diazepam klizma rektalno. Druga doza benzodiazepina treba uslijediti nakon pet minuta ako napad i dalje traje. Liječenje epileptičkog statusa treba početi na primarnoj razini zbrinjavanja i nastaviti ga u jedinicama za intenzivno liječenje antiepileptičkim lijekovima druge linije: 1. levetiracetam 40 mg/kg i.v., i zatim u slučaju perzistiranja ES-a drugim antiepileptikom iz druge linije (fenobarbiton ili difetoin i.v.). Ako ES traje > 40 min unatoč primjeni dvaju antiepileptika druge linije, terapiju treba nastaviti primjenom treće linije: prvo midazolam u anestezijskim dozama ili ketamin i.v., a nakon toga u slučaju perzistiranja RES-a i tzv. superrefrakternog drugim anestetikom (pentobarbital, tiopental, propofol) u slučaju neuspjeha prvog anestetika. U novorođenčadi se primjenjuje fenobarbiton i.v. 20 mg/kg; ako ES dalje traje, terapija se nastavlja u ustanovi III. razine uz primjenu piridoksina i.v. i levetiracetama ili midazolama u infuziji. Dijagnostički i terapijski postupci u zbrinjavanju ES-a temelje se na dokazima i načelima dobre kliničke prakse, sukladno objavljenim podatcima u literaturi.

ZAHVALA

Zahvaljujem dr. Heleni Markulin, Središnja medicinska knjižnica, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, za cjelovitu pretragu baze podataka *PubMed* i rezultate dobivene pretragom ključnih riječi članka.

Dodatak A. Suplement

Članovi Povjerenstva za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ):

Prim. Katarina Bošnjak-Nađ Katarina, dr. med.; prim. dr. Dunja Čokolić-Petrović; doc. dr. sc. Delin Sanja; izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, prim. dr. med.; doc. dr. sc. Romana Gjergja -Juraški Romana; prim. Tomislav Gojmerac, dr. med.; prim. Matilda Kovač-Šižgorić Matilda, dr. med.; prof. dr. sc. Maša Malenica Maša, dr. med.; prim. Marija Meštrović, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.; prof. dr. sc. Nina Barišić, prim. dr. med.

Klasifikacija preporuka[7–9] *(AAN practice parameters. Quality of the research)*

Klasa I. Dobro dizajnirana randomizirana klinička studija u populaciji, uzorak je analiziran uniformno u vremenu evaluacija ishoda, procjenjuje se neovisno (slijepo) u odnosu na kliničku prezentaciju. Svi bolesnici imaju istu dijagnozu, isti dijagnostički ili terapijski postupak.

Klasa II. Statistički uzorak bolesnika randomizirani nepopulacijski > 80% imaju istu dijagnozu, isti dijagnositčki ili terapijski postupak, procjena ishoda (slijepa) u odnosu na bolesnikov klinički prikaz.

Klasa III. Selektivni uzorak, hospitalizirani bolesnici praćeni tijekom trajanja bolesti, neki od bolesnika podvrgnuti su (određenom) istom dijagnostičkom ili terapijskom postupku. Procjenu ishoda provodi liječnik koji ne liječi bolesnika.

Klasa IV. Mišljenje eksperta, prikaz bolesnika različit od klase I. – III.

Snaga praktičnih preporuka temeljena na analiziranoj literaturi

Razina A: utvrđeno djelotvorna, nedjelotvorna ili štetna ili kao korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina B: vjerojatno djelotvorna, nedjelotvorna, ili kao štetna ili korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina C: moguće djelotvorna, nedjelotvorna, ili kao štetna ili korisna, prediktivna ili nekorisna neprediktivna

Razina U: podatci neadekvatni, konfliktni, terapija, test ili prediktor nedokazan

Procjena razine dokaza (GRADE)[7–9]

1a: Metaanaliza randomiziranih kontroliranih ispitivanja

1b: Randomizirano kontrolirano ispitivanje

2a: Nerandomizirano kontrolirano ispitivanje, skupine

2b: Kvazi-eksperimentalna studija: sustavni pregledi ili studije kontrolirane slučajem

3: Neeksperimentalna deskriptivna studija: prikazi slučajeva, serije slučajeva

4: Stručno mišljenje

Procjena preporuka

Procjena preporuka	Razina dokaza
Grade A	1 a, 1 b
Grade B	2 a, 2 b
Grade C	2 b, 3
Grade D	4

Tablica A. – Table A. Pretraga baze Medline 2017. – 2022. / Medline database search (2017–2022)

	Epileptički status Status epilepticus (SE)	Prvi epileptički napad First epileptic seizure	Novorođenački ES Neonatal SE	Konvulzivni ES Convulsive SE	Nekonvulzivni ES Nonconvulsive SE	Refraktorni ES Refractory SE
Klinička ispitivanja / Clinical trials CTR)	20	0	0	9	0	5
Metaanaliza / Meta-analysis	8	0	0	3	0	2
Randomizirana KI / Randomised (CTR)	15	0	0	9	0	3
Pregledni članci / Review articles	62	0	7	5	0	28
Sistematični pregled / Systematic review	13	0	0	3	0	3
Preporuke	0	0	0	0	0	0
Ukupno radova / Total number of articles	571	2	47	112	1	147

Definicija razina zbrinjavanja

* Razine zbrinjavanja djece s epilepsijom. Prema međunarodnim propisima prvu razinu zbrinjavanja čini primarna zdravstvena zaštita, specijalisti pedijatri i specijalisti obiteljske opće medicine. Druga razina zbrinjavanja obuhvaća dijagnostiku neepileptičkih napada, febrilnih konvulzija i epilepsije i migrena. Treća razina zbrinjavanja uključuje liječenje epilepsije novorođenčadi i dojenčadi, refrakternih epilepsija, genetiku epilepsija. Četvrta razina zbrinjavanja obuhvaća multidisciplinarni tim (neuropedijatar, neuropsiholog, neurofiziolog, neuroradiolog, neuropatolog, neurokirurg) i neurokirurško liječenje epilepsija.

LITERATURA

1. A National Model of Care for Paediatric Healthcare Services in Ireland Chapter 34: Paediatric Neurology and Epilepsy. https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/paediatric-neurology.pdf
2. *Nash KB, Josephson SA, Sun K, Ferriero DM.* 'Should there be pediatric neurohospitalists?' Neurology. 2013;80:957–62.
3. *Barišić N.* Najčešća neurološka kazuistika u pedijatrijskoj praksi – razine zbrinjavanja i smjernice u pedijatrijskoj neurologiji. Paediatr Croat. 2014;58 (Suppl 2):33–40.
4. *Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P i sur.* Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE. Commission of Pediatrics, Working Group. Epilepsia. 2015;56:1185–97.
5. *Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović Šojat Lj, Gjergja Juraški R, Pavliša G.* Epileptički napadaji – dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. Paediatr Croat. 2016;60 (Suppl 3):52–66.
6. *Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C.* The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. Epilepsia. 2016;57:13–23.
7. *Atkins D, Best D, Briss PA.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1490.
8. *Edlund W, Gronseth G, So Y (ur.).* Clinical practice guideline process manual. St Paul, MN: American Academy of Neurology; 2004.
9. *Gronseth G, French J.* Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. Neurology. 2008;71:1639–43.
10. *Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, O Rossetti A, Scheffer I, Shinnar Sh, Shorvon S i sur.* A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015 Oct;56(10):1515–23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4.
11. *Trinka E, Kälviäinen R.* 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure. 2017;44:65–73.
12. *Treating status epilepticus (SE), repeated or cluster seizures, and prolonged seizures, 7.* pogl. U: Epilepsies in children, young people and adults, National Institute for Health and Care excellence (NICE guideline NG217); izd. 27 April 2022, str. 73–154. https://www.nice.org.uk/guidance
13. *Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K i sur.* Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006;67:1542–50.
14. *Sofou K, Kristjansdottir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P.* Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. J Child Neurol. 2009;24:918–26.
15. *Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ i sur.* Contemporary profile of seizures in neonates: A prospective cohort study. J Pediatr 2016;174:98-103.e1.
16. *Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE i sur.*; American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. American Clinical Neurophysiology Society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. J Clin Neurophysiol. 2013;30(2):161–73. doi:10.1097/WNP. 0b013e3182872b24.
17. *Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L.* Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: Clinical findings and outcome. Neurology. 2007;69:2177-85.
18. *Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P i sur.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia. 2021;62:615–28. https:// doi.org/10.1111/epi.16815.
19. *Loddenkemper T.* Febrile status epilepticus: time is of the essence. Epilepsy Curr. 2014;14(6):345–7. https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.6.345.
20. *Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC i sur.* Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. Epilepsia. 2014;55(3):388–95. https://doi.org/10.1111/epi.12526.
21. *Kazl C, LaJoie J.* Emergency seizure management. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2020 Nov;50(11):100892. doi: 10.1016/j.cppeds.2020.100892. Epub 2020 Nov 9.
22. Consensus Conference Salzburg 2017 – NORSE Institute (http://www.norseinstitute.org)
23. *Sculier C, Barcia Aguilar C, Gaspard N.* Clinical presentation of new onset refractory status epilepticus in children (the pSERG cohort). Epilepsia. 2021;62:1629–42.
24. *Hoelz H, Herdl C, Gerstl L, Tacke M, Vill K, von Stuelpnagel C, Rost I i sur.* Impact on Clinical Decision Making of Next-Generation Sequencing in Pediatric Epilepsy in a Tertiary Epilepsy Referral Center. Clin EEG Neurosci. 2020 Jan;51(1): 61–9. doi: 10.1177/1550059419876518. Epub 2019 Sep 2.
25. *Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W i sur.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classifi cation and Terminology, 2005–2009. Epilepsia. 2010;51:676–85.
26. *Hirsch L, Fong M, Leitinger M, La Roche S, Benicky S, Abend N i sur.* American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology 2021 Version. Clin Neurophysiol. 2021 Jan 01;38(1):1–29. doi:10.1097/WNP.0000000000000806.
27. *Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG I sur.* Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, Part I: Indications. J Clin Neurophysiol. 2015;32:87–95.
28. *Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T i sur.* Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17:3–23.
29. *Agarwal R, Gathers-Hutchins L, Stephanou H.* Psychogenic non-epileptic seizures in children. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2021;51:101036.
30. *Abend N, Loddenkamper T.* Pediatric status epilepticus management. Curr Opin Pediatr. 2014;26:668–74.
31. *Samanta D, Garrity L, Arya R.* Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. Indian Pediatr. 2020 Mar 15;57(3): 239–53. doi: 10.1007/s13312-020-1759-0.
32. *Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S I sur.* Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2007;69:1772–80.
33. *Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J I sur.* MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. Neurology. 2012;79:871–7.
34. *Trofimova A, Milla SS, Ryan ME, Pruthi S, Blount JP, Desai NK i sur.* The American College of Radiology Appropriateness Criteria Seizures-Child. Expert Panel on Pediatric Imaging. J Am Coll Radiol. 2021 May;18(5S):S199–S211. doi: 10.1016/j.jacr.2021.02.020.
35. *Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L i sur.* Guidelines for imaging infants and children with recent onset epilepsy. Epilepsia. 2009;50:2147–53.
36. *Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J i sur.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. Epilepsia 2018 Apr;59(4):745–52. doi: 10.1111/epi.14022. Epub 2018 Feb 24.

37. *Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM I sur.* Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults. A retrospective multicenter study. J Pediatr. 2014;164:339.
38. *Dericioglu N, Arsava EM, Topcuoglu MA.* Time to Detection of the First Seizure in Patients with Nonconvulsive Status Epilepticus in the Neurological Intensive Care Unit Clinical EEG and Neuroscience. 2020;51(1):70–3.
39. *Guo Y, Fang S, Wang J, Wang C, Zhao J, Gai Y.* Continuous EEG detection of DCI and seizures following aSAH: a systematic review. Br J Neurosurg. 2020 Oct;34(5):543–8. doi: 10.1080/02688697.2019.1630547. Epub 2019 Jun 17.
40. *Sculier C, Gaınza-Lein M, Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T.* Long-term outcomes of status epilepticus: a critical assessment. Epilepsia. 2018;59:155–69.
41. *Trau SP, Sterrett E, Feinstein L, Tran L, Gallentine W, Tchapyjnikov D.* Institutional Pediatric Convulsive Status Epilepticus Protocol Decreases Time to First and Second Line Anti-Seizure Medication Administration Seizure. 2020 Oct;81: 263–8. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.011. Epub 2020 Aug 15.
42. *Sánchez Fernández I, Abend N, Amengual-Gual M, Anderson A, Arya R, Barcia Aguilar C i sur.* Association of guideline publication and delays to treatment in pediatric status epilepticus. Neurology. 2020 Sep 1;95(9):e1222–e1235. doi: 10.1212 /WNL.0000000000010174. Epub 2020 Jul 1.
43. *Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J i sur.* Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016 Jan–Feb;16(1):48–61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
44. *Pediatric Status Epilepticus Algorithm Translating Emergency Knowledge for Kids (TREKK) – April 2022, TREKK and EIIC.* Published: April 2022. Version: 4.0 Review date: 2024 For more tools visit trekk.ca or emscimprovement.center
45. *McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN.* Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. Paediatr Child Health. 2021;26:50–7. doi:10.1093/pch/pxaa12.
46. *Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H i sur.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre open-label, randomised trial. Lancet. 2019;393: 2125–34. doi:10.1016/S0140-6736(19)30724-X43.
47. *Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T.* Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. Neurology. 2019;92: e2339–48. doi:10.1212/WNL.0000000000007503.
48. *Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S i sur.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2019;393:2135–45. doi:10.1016/S0140-6736(19)30722-644.
49. *Bacon M, Appleton R, Bangalore H, Brand C, Brownin J, Chin RM i sur.* Review of the new APLS guideline (2022): Management of the convulsing child. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2022;0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2021- 323351. Epub ahead of print: [06 01 2022].
50. *Wickstrom R1, Hallberg B, Bartocci M.* Differing attitudes toward phenobarbital use in the neonatal period among neonatologists and child neurologists in Sweden. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17:55–63.
51. *Jacobwitz M, Mulvihill C, Kaufman M, Gonzalez AK, Resendiz K, MacDonald J i sur.* Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. Neurology 2022 Sep 20;99(12):e1227–e1238. doi: 10.1212/WNL.0000000000200889. Epub 2022 Jul 11.
52. *Farmania R, Garg D, Sharma S.* Status Epilepticus in Neonates and Infants. Ann Indian Acad Neurol. 2020 Nov–Dec;23(6): 747–54. doi: 10.4103/aian.AIAN_189_20. Epub 2020 Dec 18.
53. *Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS.* Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. Seizure. 2019;68:79–88. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.004.
54. *Hashish M, Bassiouny MR.* Neonatal seizures: stepping outside the comfort zone. Clin Exp Pediatr. 2022;65:521–8. https: //doi.org/10.3345/cep.2022.00115.
55. *van Baalen A, Vezzani A, Hausler M, Kluger G.* Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. Neuropediatrics. 2017;48:5–18.
56. *Specchio N, Pietrafusa N.* New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. Dev Med Child Neurol. 2020;62:897–905.
57. *Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kaliakatsos M i sur.* Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. Epilepsia Open. 2021;6:62–72. https:// doi.org/10.1002/epi4.12447.
58. *Arya R, Rotenberg A.* Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. Seizure. 2018. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018. 09.002.
59. *Bravo P, Vaddipart A, Hirsch LJ.* Pharmacotherapy for Nonconvulsive Seizures and Nonconvulsive Status Epilepticus. Drugs. 2021 May;81(7):749–70. doi: 10.1007/s40265-021-01502-4. Epub 2021 Apr 8.
60. *Sathe AG, Underwood E, Coles LD, Elm JJ, Silbergleit R, Chamberlain JM i sur.* Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. Epilepsia. 2021 Mar;62(3):795–806.
61. *Alansari K, Barkat M, Mohamed AH, Al Jawala SA, Othman SA.* Intramuscular versus buccal midazolam for pediatric seizures: a randomized double-blinded trial. Pediatr Neurol. 2020;109:28–34. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.01123.
62. *Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler D.* Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus: A Review. Epilepsy Curr. 2021 Mar 10;21(6): 1535759721999670. doi: 10.1177/1535759721999670. Online ahead of print.
63. *Gupta BK, Pandey AR, Singh S, Singh MK.* Dexmedetomidine as an antiepileptic in super refractory status epilepticus. Anaesth. pain & intensive care. 2019;23(1):75–7.
64. *Messahel Sh, Bracken L, Appleton R.* Optimal Management of Status Epilepticus in Children in the Emergency Setting: A Review of Recent Advances. Open Access Emerg Med. 2022 Sep 17;14:491–506. doi: 10.2147/OAEM.S293258. eCollection 2022.
65. *Hect JL, Fernandez LD, Welch WP, Abel T.* Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of FIRES. Epilepsia Open. 2022 Mar;7(1):187–93. doi: 10.1002/epi4.12568. Epub 2021 Dec 13.
66. *Naik AA, Sun H, Williams C, Weller D, Zhu J, Kapur J.* Mechanism of seizure-induced retrograde amnesia. Prog Neurobiol. 2021 May;200:101984N.
67. *Specchio N, Pietrafusa N, Bellusci M, Trivisano M, Benvenga A, de Palma L i sur.* Pediatric status epilepticus: Identification of prognostic factors using the new ILAE classification after 5 years of follow-up. Epilepsia. 2019;60:2486–98.
68. *Gaínza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, Chapman KE, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M i sur.* Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. Epilepsia. 2021;62:2190–204.
69. *Fox CK, Mackay MT, Dowling MM, Pergami P, Titomanlio L, Deveber G.* Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk. Dev Med Child Neurol. 2017;59:38–44.
70. *Thomas N.* Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, str. 486.
71. *Marino's The ICU Book Fourth Edition.* Lippincott Williams and Wilkins; 2013, str. 862–4.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:199–204
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-29

Pregled | Review

Vrtoglavice u djece

Vertigo in children

Dunja Čokolić Petrović[1]✉, Duška Markov-Glavaš[2], Nina Barišić[2]

[1] Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju
[2] Dječja Bolnica Srebrnjak, Zagreb

Ključne riječi
DIJETE; VRTOGLAVICA; POREMEĆAJ RAVNOTEŽE; ETIOLOGIJA; POSTUPNIK

SAŽETAK. Vrtoglavica je subjektivni osjećaj stanja okretanja ili stanje gubitka ravnoteže u prostoru, često udruženo s mučninom, glavoboljom i povraćanjem, nesigurnošću i zanošenjem u hodu. Vrtoglavica ukazuje na oštećenje centralnoga ili perifernoga vestibularnog sustava. Gubitak sluha i tinitus uz vrtoglavicu najčešće ukazuju na periferno oštećenje koje zahvaća unutarnje uho (labirint). Vestibulospinalni sustav omogućuje orijentaciju u prostoru, kontrolu ravnoteže kretanja, stabilizaciju i fiksaciju slike predmeta u očima. Centralno (intrakranijalno) oštećenje vestibularnog sustava povezano je s disartrijom, disfagijom, diplopijama i hemiparezom. Najčešći uzroci centralnog oštećenja su neurovaskularni, demijelinizirajuće bolesti, ozljede glave te tumori mozga. Najčešći uzrok centralnog vertiga je vestibularna migrena. Vrtoglavica udružena s izraženim autonomnim simptomima poput povraćanja, znojenja, bljedila i mučnine upućuju ponajprije na oštećenje perifernoga vestibularnog sustava. Benigni paroksizmalni vertigo (BPV) i labirintitis najčešći su uzroci periferne vrtoglavice i povezani su s perifernim oštećenjem vestibularnog sustava. Akutna vrtoglavica povezana je s vestibularnim neuritisom, demijelinizirajućom bolesti, moždanim udarom, infekcijom središnjeg živčanog sustava (SŽS) i traumom glave. Subakutni i kronični vertigo pojavljuju se u ekspanzivnim intrakranijalnim procesima stražnje lubanjske jame te u okviru toksičnog oštećenja vestibularnog sustava. Racionalni dijagnostički pristup djetetu s vrtoglavicom periferne i centralne etiologije temelji se ponajprije na detaljnim anamnestičkim podatcima i detaljnom neurološkom statusu. Predloženi su dijagnostički algoritmi/postupnici (diferencijalno-dijagnostički pristup) koji omogućuju racionalizaciju pretraga u djece s perifernim i centralnim uzrocima vrtoglavice.

Key words
CHILD; VERTIGO; IMBALANCE; ETIOLOGY; GUIDELINE

SUMMARY. Vertigo is a subjective feeling of spinning or a state of loss of balance in space, often associated with nausea, headache and vomiting, uncertainty and drifting while walking. Vertigo indicates damage to the central or peripheral vestibular system. Hearing loss and tinnitus with vertigo usually indicate peripheral damage affecting the inner ear (labyrinth). The vestibulospinal system enables orientation in space, control of movement balance, stabilization and fixation of the image of objects in the eyes. Central (intracranial) damage to the vestibular system is associated with dysarthria, dysphagia, diplopia and hemiparesis. The most common causes of central damage are neurovascular, demyelinating diseases, head injuries, and brain tumors. The most common cause of central vertigo is vestibular migraine. Dizziness associated with pronounced autonomic symptoms such as vomiting, sweating, pallor and nausea point primarily to damage to the peripheral vestibular system. Benign paroxysmal vertigo (BPV) and labyrinthitis are the most common causes of peripheral vertigo and are associated with peripheral damage to the vestibular system. Acute vertigo is associated with vestibular neuritis, demyelinating disease, stroke, CNS infection, and head trauma. Subacute and chronic vertigo appear in expansive intracranial processes of the posterior cranial fossa and in the context of toxic damage to the vestibular system. A rational diagnostic approach to a child with vertigo of peripheral and central etiology is primarily based on detailed anamnestic data and a detailed neurological status. Diagnostic algorithms/procedures and a differential diagnostic approach are proposed, which enable the rationalization of examinations in children with peripheral and central causes of vertigo.

Vrtoglavica (vertigo) je subjektivan osjećaj stanja okretanja ili vrtnje ili osjećaj da se predmeti pomiču ili vrte, obično praćen mučninom, povraćanjem, glavoboljom ili gubitkom ravnoteže u prostoru. Vrtoglavica može trajati samo nekoliko sekundi, a može se nastavljati satima i čak danima. Osoba s vrtoglavicom ponekad se osjeća bolje kada mirno leži; međutim, vrtoglavica se može nastaviti čak i u potpunom mirovanju.[1] Poremećaj ravnoteže manifestira se nesigurnošću i zanošenjem, čestim padovima u stojećem stavu i u hodu.

Uzroci

Uzroci su brojni. Detaljna anamneza, klinički i neurološki status neophodni su u cilju razjašnjenja etiologije kada ispred sebe u hitnoj pedijatrijskoj ambulanti imamo pacijenta s vrtoglavicom. Glavne epidemiološ-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dunja Čokolić Petrović, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-1999-0852
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek,
e-pošta: dunja.cokolic@gmail.com

Tablica 1. Centralno oštećenje – „neurološki" vertigo
Table 1. Central lesions – neurologic vertigo

Neurovaskularni poremećaji / Neurovascular disorders
Migrena – najčešći uzrok centralnog vertiga, često udružena i s mučninom u vožnji (intolerancija na kretanje) – oblik vertiga koji je udružen s migrenom (MAV) / Migraine – the most common cause of central vertigo, often associated with motion sickness (motion intolerance) – a form of vertigo associated with migraine (MAV)
Tumori mozga / Brain tumors
Demijelinizirajuće bolesti (centralnog i perifernog živčanog sustava) / Demyelinating disorders (central and peripheral nervous system)
Kontuzije glave ili druge ozljede glave i vrata (posebno trzajna povreda vratne kralježnice – u prometu ili sportu) / Head contusion and other brain injuries (whiplash cervical injury in traffic or sport)
Epileptički napad / Epileptic seizure
Genetske i neurodegenerativne bolesti (lizosomske bolesti, ataksije…) / Genetic and neurodegenerative diseases (lysosomal diseases, ataxia…)

Tablica 2. – Table 2. Ostali uzroci / Others

Autoimune bolesti – DM tipa I, juvenilni artritis / Autoimmune diseases – DM type 1, juvenile arthritis
Vidni poremećaji – kongenitalni poremećaji očnih pokreta / Visual disturbances – congenital disorders of eyes' movements
Lijekovi – acetilsalicilna kiselina i drugi antiinflamatorni lijekovi, diuretici, antihipertenzivi, benzodiazepini, barbiturati / Drugs – acetylsalicylic acid and other anti-inflammatory drugs, diuretics, antihypertensives, benzodiazepines, barbiturates
Emotivni i funkcionalni (psihogeni) uzroci / Emotional and functional (psychogenic) causes[7]

ke studije pokazuju prevalenciju vrtoglavice u djetinjstvu od 0,45% do 15%[1,2,3,4]; ovaj široki raspon je moguć zbog razlike u dizajnu studije, načinu prikupljanja podataka te kriterijima uključivanja i isključivanja. Istovremeno, evidentna je značajna razlika između djece i odraslih u pogledu različite patologije, npr. benigni paroksizmalni položajni vertigo (BPPV) najčešće je uzrok vrtoglavice u odraslih, ali nije čest u djece. Ovisno o dobi, mijenja se i prevalencija pojedinih stanja. Somatoformni poremećaji i vestibularna migrena češći su u adolescenciji nego u dječjoj dobi.[2]

Etiološki vrtoglavice se mogu klasificirati u neneurološke i neurološke, ili u otogene i ekstraotogene, ili prema lokalizaciji oštećenja vestibularnog sustava u periferne (unutarnje uho: sakulus, utrikulus, semicirkularni kanali te vestibularni živac) i centralne (vestibularni aparat u moždanom deblu, mali mozak) – oštećenja motoričkog sustava i osobito oštećenje senzoričkog sustava, posebno perifernih živaca, oštećenja vida te ostale.[3] Klasifikacija vrtoglavica na „periferne" i „ centralne" nije striktna i često se neka stanja preklapaju. Važno je prepoznati koja vrtoglavica s „+" simptomima zahtijeva hitnu hospitalizaciju i neuroradiološku obradu. Vestibularne jezgre u moždanom deblu i retikularna formacija integriraju informaciju vestibularnih receptora, vidnih i proprioceptivnih puteva (za dodir i duboki osjet) kralježnične moždine i malog mozga i čine vestibulospinalni sustav. Informacije iz vestibularnih jezgara prosljeđuju se u mali mozak, na spinalnu razinu (važno za ravnotežu), autonomne bulbomotorne jezgre, u temporalni režanj i koru parijetotemporalne regije odgovorne za percepciju kretanja i prostornu orijentaciju. Ravnoteža se održava kontrakcijom antigravitacijskih mišića (vestibulospinalni refleks). Prema sistematskom pregledu[4] iz baze podataka analizirane su 22 studije koje su ukupno uključivale 2.762 djece od 2 mjeseca do 19 godina s vrtoglavicom; četiri najučestalije dijagnoze bile su vestibularna migrena (23,8%), benigni paroksizmalni vertigo u djetinjstvu (13,7%), idiopatski ili neidentificirani uzroci (11,7%), labirintitis/vestibularni neuronitis (8,47%) – sve zajedno oko 57%, dok su rjeđi bili Menierova bolest i tumori središnjega živčanog sustava.[4] Rekurentni vertigo u djetinjstvu (engl. *recurrent vertigo of childhood*, RVC) nedavno je zamijenio izraz „benigni paroksizmalni vertigo u djetinjstvu" – (engl. *benign paroxysmal vertigo of childhood*, BPV). Definiran je kao ponavljajući napadi vrtoglavice bez dokaza vestibularne migrene u djetinjstvu (engl. *vestibular migraine of childhood*, VMC). RVC i VMC smatraju se najčešćim uzrocima vrtoglavica u djece mlađe od 18 godina. Dijagnoza može biti izazovna jer se kliničke značajke RVC-a i VMC-a mogu preklapati.[5]

Razlike između periferne i centralne vrtoglavice

Mučnina, povraćanje i znojenje te problemi s ušima uobičajeni su simptomi uz vrtoglavicu kod oštećenja perifernoga vestibularnog sustava. Vrtoglavica koja počinje bez upozorenja i jednako brzo prestaje vjerojatnije je da će biti periferna vrtoglavica. Također, moguća je i pojava nistagmusa.[6] Dok epizode periferne vrtoglavice imaju tendenciju brzog prestanka, centralna vrtoglavica često dolazi bez upozorenja i može trajati dugo. Epizode su općenito mnogo intenzivnije od perifernih i često bolesnik ne može hodati i stajati bez pomoći. Glavobolje, slabost ili problemi s gutanjem uobičajeni su kod vrtoglavice centralne etiologije. Nevoljni pokreti očiju – nistagmus javljaju se kod obje etiologije, no kod centralne traje tjednima i mjesecima tijekom epizoda vrtoglavice, te nije moguće fokusiranje pogleda u jednu točku. Moždani udar, infekcija SŽS-a ili trauma mogu uzrokovati ne samo akutnu ili subakutnu vrtoglavicu, već i dizartriju (nejasan govor), ataksiju (probleme s kretanjem), slabost i obamrlost/trnce.[6] Centralna je etiologija najčešća u gotovo 70% uzroka vrtoglavice.

Algoritam obrade i pristup te u konačnici liječenje bolesnika bit će usmjereni temeljem anamneze i kliničkog statusa (slika 1).

Uzroci perifernog vertiga

Upale srednjeg uha: akutna upala i serozni otitis.

Upale unutarnjeg uha, uključujući labirintitis, hidrops, infarkt labirinta i vestibularni neuritis.

Menierova bolest – rijetko se javlja u djece; učestalost je 0,4 – 7,0% u odnosu na odrasle. Obično se manifestira jakom vrtoglavicom koja traje od 20 minuta do 24 sata, fluktuirajućim gubitkom sluha i osjećajem punoće ili pritiska u uhu. Djeca također mogu osjetiti neravnotežu i zujanje u ušima. Nastaje zbog poremećaja mikrocirkulacije u labirintu uha zbog poremećaja produkcije ili resorpcije endolimfe. Vestibularni labirint sastoji se od tri polukružna kanala ispunjena endolimfom. U unutarnjem uhu dolazi do povećanja volumena i tlaka endolimfe.

Poremećaj položaja otolita u endolimfi labirinta u srednjem uhu može nastati kao posljedica kontuzije ili infekcije.

Benigni paroksizmalni vertigo u djetinjstvu (BPV) – uključuje iznenadne atake vrtoglavica udružene s brzim očnim pokretima – nistagmusom; smjer nistagmusa se mijenja s položajem tijela, često u djece prethodi kroničnoj migreni, a nastaje kada otolit uđe u jedan od polukružnih kanalića.

Simptomi

Simptomi vrtoglavice razlikuju se od djeteta do djeteta, a ovise o uzroku i težini vrtoglavice. Vrtoglavicu dijete ovisno o dobi može opisivati, na primjer kao da je sišlo s vrtuljka, da mu se soba vrti ili naginje, ima mučninu dok se kreće, poput ljuljanja na brodu. Vrtoglavica može biti izazvana promjenom položaja (okretanjem) glave ili kod naglog ustajanja, no takve vrtoglavice obično su tranzitorne i prolaze kroz nekoliko sekundi ili minuta. Svako dijete koje uz vrtoglavicu djeluje konfuzno, ima kronične ili dugotrajne tegobe, zujanje u ušima, glavobolju i povraća zahtijeva neuropedijatrijsku obradu[1,7] (slika 2).

Simptomi i znakovi koji se javljaju uz vrtoglavicu navedeni su u tablici 3.

Tablica 3. Simptomi i znakovi koji se javljaju uz vrtoglavicu
Table 3. Symptoms and signs occurring with vertigo/dizziness

Poremećaj ravnoteže / Balance disorder
Mučnina / Nausea
Povraćanje / Vomiting
Nistagmus / Nystagmus
Potreba za mirovanjem u ležećem položaju / Need for rest in a lying position
Poremećaj koordinacije / Coordination disorder
Zbunjenost / Confusion
Sinkopa / Syncope
Znojenje / Sweating
Bljedoća / Pale
Tinitus, bol u uhu / Tinitus, otalgia
Migrena / Migraine
Gubitak sluha / Hearing loss

Pregled najčešćih uzroka

a) Oštećenje perifernoga vestibularnog sustava

Predloženi algoritam pretraga, koji isključuje neurološka stanja i genetske bolesti, temeljen je na seriji od 37 djece kojima je učinjen kompletan klinički pregled i audiovestibularna obrada.[8] Sve su dijagnoze postavljene temeljem aktualnih dijagnostičkih smjernica. Najčešća etiologija vrtoglavice je vestibularna migrena – kao primjer centralnog vertiga (38%), a zatim akutni labirintitis/neuritis (16%) i somatoformni vertigo (16%). Benigni paroksizmalni vertigo dijagnosticiran je u 4 bolesnika (11%), a paroksizmalni tortikolis dijagnosticiran je u jednogodišnjeg djeteta. U 8% (3 bolesnika) slučajeva vrtoglavica je bila posttraumatskog podrijetla: jedna kanalolitijaza stražnjega polukružnog kanala i dva labirintna potresa mozga. Menièreova bolest dijagnosticirana je u dva slučaja. Obostrano vestibularno zatajenje nepoznatog podrijetla uzrokovalo je kroničnu omaglicu u jednog bolesnika. Predloženi algoritam je dobar za usmjeravanje kliničke sumnje na ispravnu dijagnostičku procjenu kod djece s vrtoglavicom kod kojih je isključena neurološka („centralna“) etiologija. Algoritam ima samo nekoliko jednostavnih koraka, koji se uglavnom temelje na dva aspekta koja treba rano istražiti: vremenske značajke vrtoglavice i prisutnost oštećenja sluha. Za slučajeve u kojima se sumnja na traumatsko podrijetlo predložen je drugačiji algoritam. Vestibularna migrena (VM), benigni paroksizmalni vertigo i vestibularni neuritis najčešći su uzroci vrtoglavice u djece i adolescenata.

Benigni paroksizmalni vertigo u djetinjstvu (BPVC). U djetinjstvu, najčešći uzroci vrtoglavice su BPVC i MAV, iako učestalosti variraju među različitim studijama. BPVC karakteriziraju ponavljajući kratki napadi vrtoglavice koji se javljaju bez upozorenja i spontano nestaju u inače zdrave djece. Dijagnostički kriteriji uključuju najmanje pet epizoda vrtoglavice povezanih s najmanje jednim od sljedećeg: nistagmus, ataksija, povraćanje, bljedilo, strah; osim toga, neurološki status je normalan kao i audiometrijske i vestibularne funkcije između napada. Treba isključiti tumore stražnje jame, epileptičke napadaje i vestibularne poremećaje. BPVC ima povoljnu prognozu: simptomi imaju tendenciju nestajanja nakon 6 – 12 mjeseci. To je paroksizmalni, epizodni sindrom koji se povezuje s migrenom zbog česte povezanosti s glavoboljom, s pozitivnom obiteljskom poviješću migrene, sličnim sociodemografskim karakteristikama s pacijentima s migrenom i većom prevalencijom migrene u bolesnika s BPVC-om.[9]

Vestibularni neuritis manifestira se brzim razvojem vrtoglavice praćene intenzivnom mučninom, povraćanjem, otežanim hodom i ataksijom. Akutni jednostrani gubitak sluha uz prethodno navedene znakove i simptome ukazuje na labirintitis. MR mozga je apsolutno indiciran u djece s akutnom vrtoglavicom, posebno ako je progresivnog tijeka.

b) Centralno oštećenje – „neurološki" vertigo

U smislu fizikalnog pregleda obvezno je procijeniti prisutnost nistagmusa koji može biti horizontalan, iscrpljujući, inhibiran fiksacijom i pogoršan tresenjem glave u perifernim oštećenjima, dok je obično okomit ili rotatoran u centralnim oštećenjima.[6,11] Epileptički napadi, ponajprije iz parijetalnog režnja, mogu biti praćeni vrtoglavicom; mogu biti vrlo kratkotrajni – do 15 sekundi ili u serijama kratkih epizoda (tablica 1).

Neurovaskularni uzroci

Arteriovenske malformacije koje se manifestiraju simptomima vrtoglavice češće su u pedijatrijskoj populaciji (35%) nego u odraslih (6%), a simptomi su povezani s kompresijom vestibularnog živca ili jezgrama moždanog debla. Među neurovaskularnim poremećajima, moždani udar područja stražnje cirkulacije predstavlja približno 3% djece s vrtoglavicom, obično sekundarnom zbog disekcije cerviko-cerebralne arterije. Druge vaskularne bolesti odgovorne za centralni vertigo jesu infarkt malog mozga, krvarenje, okluzija bazilarne arterije i disekcija vertebralne arterije. Wallenbergov sindrom je također poznat kao lateralni medularni infarkt.

Vestibularna migrena (engl. *vestibular migraine*, VAM). Dijagnostički kriteriji za VM su vrtoglavica, glavobolja, fonofobija i fotofobija te vizualna aura. Prevencija napadaja je terapija za djecu i adolescente s VM, kao što se preporučuje za migrenu s aurom ili bez aure. Stoga su nefarmakološke mjere opcija prve linije; kada ove mjere ne uspiju ili su dnevne aktivnosti značajno ometene, primjenjuju se difenhidramin, dimenhidrinat. Psihološka procjena i kognitivno-bihevioralna terapija također su važne terapijske mjere u ovoj skupini pacijenata. Još uvijek nema dovoljno istraživanja o VM-u u djece i adolescenata; potrebne su buduće studije o kliničkom prikazu, razvoju i specifičnom liječenju.[9,10]

Tumori mozga

Nisu čest uzrok vrtoglavice kod djece. Tumori stražnje lubanjske jame rijetko počinju vrtoglavicom u pedijatrijskoj populaciji (< 1%). Češće se javljaju glavoboljom, vestibularnim simptomima ili dodatnim neurološkim deficitima zbog kompresije ili zahvaćenosti obližnjih jezgri i vlakana. Iako rijetki, zabilježeno je da meduloblastom i tumori pontocerebelarnog kuta (švanomi, meningeomi) i drugi cerebelarni tumori uzrokuju kroničnu vrtoglavicu kod djece.

Demijelinizirajuće bolesti

Vrtoglavica koja obično traje danima ili tjednima prijavljena je kao početni znak multiple skleroze (MS) u 20 – 50% bolesnika. Akutna manifestacija vrtoglavice u MS-u spada u dvije kategorije: akutni vestibularni sindrom kao središnji oblik i BPPV kao periferni oblik. U slučaju atipičnih znakova centralnoga vestibularnog sindroma diferencijalna dijagnoza je vrlo složena. Kohleo-vestibularna disfunkcija s vrtoglavicom također je izražena u kroničnoj upalnoj demijelinizirajućoj neuropatiji i u bolesnika s manjkom vitamina B12. Vertigo i oštećenje dubokog osjeta uzrokovani su i akutnim i kroničnim poliradikuloneuritisom.

Toksični učinak aminoglikozida može uzrokovati kronični poremećaj ravnoteže, ali s tendencijom poboljšanja po prekidu terapije.

I oštećenje labirinta i oštećenja dubokog osjeta dovode do izostanka stabilizacije slike predmeta na mrežnici, antigravitacijske kontrole estenzora i fleksora i gubitka ravnoteže u prostoru te iritacije autonomnoga živčanog sustava.

Kontuzije glave i druge ozljede

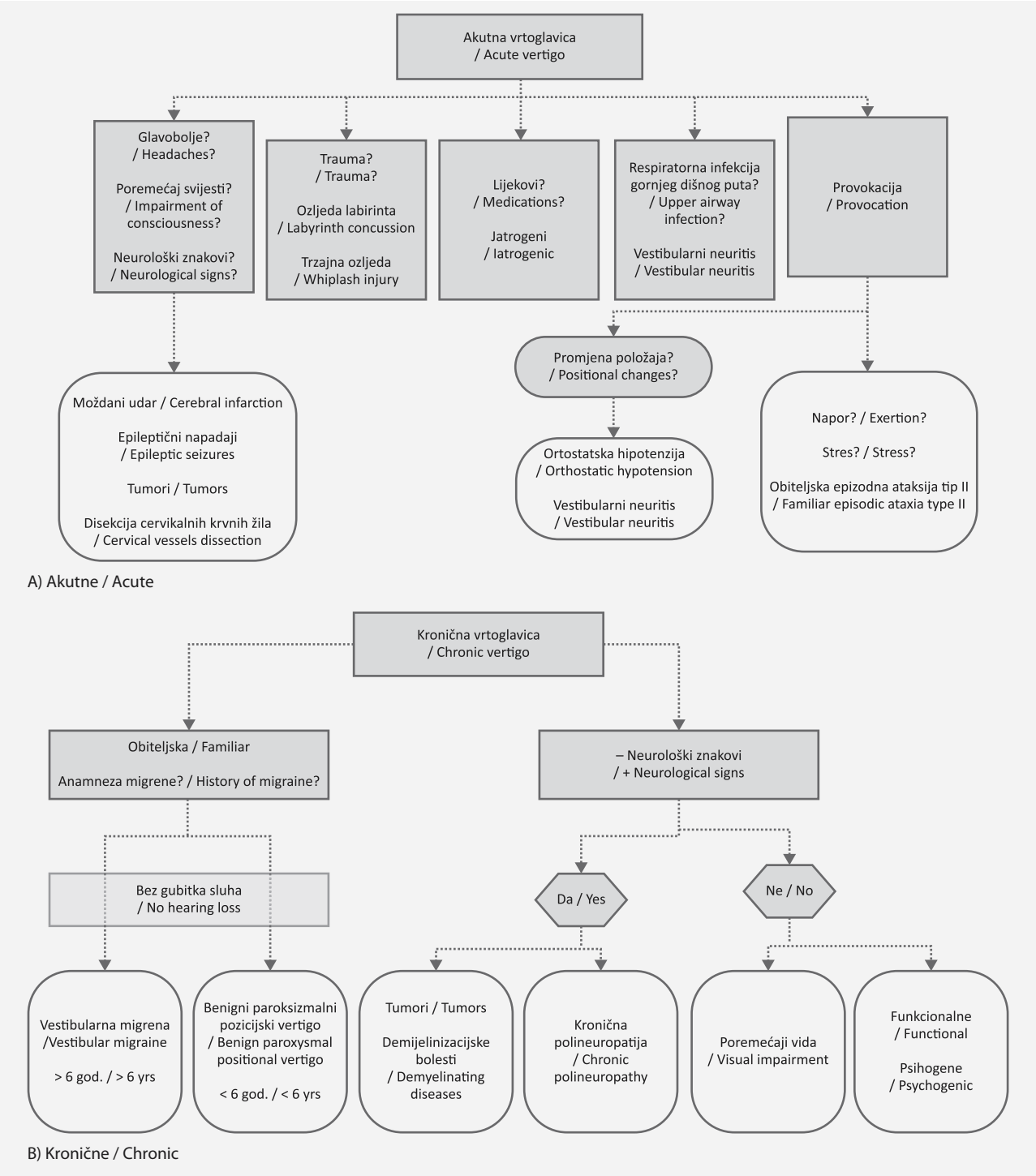
Trauma glave uslijed pada i trzajne ozljede mogući su uzrok vrtoglavice kod djece, zbog kontuzije i komocije labirinta ili razvoja perilimfatične fistule. Djeca s posttraumatskom vrtoglavicom pokazuju abnormalne rezultate vestibularnih testova u gotovo polovice slučajeva. Slikovna pretraga je obvezna za otkrivanje mogućih prijeloma lubanje (CT s koštanim prozorom) ili lezija krvnih žila i mozga (MR mozga i cervikalnog segmenta s angiografijom).

Genetske i degenerativne bolesti

Obiteljska epizodna ataksija tipa II rijedak je autosomno dominantni poremećaj karakteriziran vrtoglavicom koja traje nekoliko minuta do nekoliko sati i ataksijom, obično izazvanom sportom, stresom i alkoholom. Ova bolest nastaje zbog mutacije u genu CACNA1A, koji kodira podjedinicu P/Q kalcijevog kanala, a počinje u djetinjstvu ili adolescenciji; u terapiji se primjenjuje inhibitor karboanhidraze (acetazolamid). Slične epizode zabilježene su u bolesnika s hemiplegičkom migrenom, osobito zbog mutacija ATP1A2.[1,6,11,12]

c) Ostalo

Vaskulitis povezan s reumatološkim poremećajima kao što je Wegenerova granulomatoza, sistemski eritematozni lupus i juvenilni reumatoidni artritis može uzrokovati vrtoglavicu povezanu s oštećenjem vertebrobazilarne cirkulacije. Moya-Moya bolest, karakterizirana stenozom intrakranijalnih karotidnih arterija i bazalnih kolaterala, može biti povezana s vrtoglavicom pri stajanju[12] (tablica 2).



Slika 1. – Figure 1. Neurološka etiologija vrtoglavice / Neurological etiology of vertigo

Neurološki znakovi

Znakovi (intrakranijalnog) centralnoga vestibularnog oštećenja:

dvoslike, disartrija, disfagija, hemipareza

Znakovi perifernoga vestibularnog oštećenja:

Nistagmus: smjer nistagmusa sukladan osjećaju smjera rotacije pri zatvorenim očima (ZO) – označuje lokalizaciju perifernoga vestibularnog oštećenja koje je suprotno u odnosu na smjer rotacije.

Lateropulzija – u akutnom vestibularnom oštećenju, padanje pri stojećem i sjedećem stavu i s otvorenim i sa zatvorenim očima:

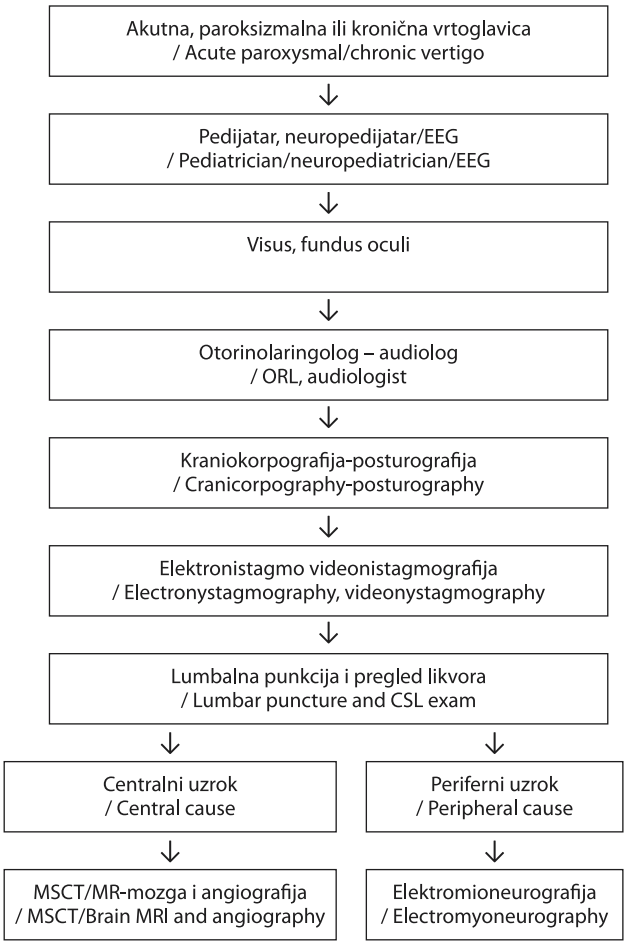
– ipsilateralno pri oštećenju labirinta, kohlee, lateralne *medullae oblongatae* i VIII. kranijalnog živca

– kontralateralno pri oštećenju moždanog debla, talamusa i bazalnih ganglija
– pozitivan Rombergov znak (pri zatvorenim očima) – znak oštećenja perifernih živaca i dubokog senzibiliteta[1].

Dijagnostička obrada i neurološki pregled

Neurološki pregled – ispitivanje vestibulospinalnih refleksa (VSR):

– test ispruženih ruku (TIR)
– test stajanja ispruženih ruku (Rombergov test)
– test hodanja na mjestu (pokus po Unterbergeru-Fukudi)
– test hodanja po crti
– test stajanja na jednoj nozi 30 sekundi zatvorenih očiju.



Slika 2. Dijagnostički postupnik u djece s vrtoglavicom[1]
Figure 2. Diagnostic guidelines in children with vertigo[1]

Zaključak

Iako najčešći uzroci vrtoglavice uključuju vestibularnu migrenu i benigni paroksizmalni vertigo u dojenačkoj dobi, etiologija je vrlo heterogena. Dijete s vrtoglavicom zahtijeva detaljnu anamnezu o trajanju simptoma i tzv. „+“ znakova i temeljit neurološki pregled, a u slučaju žarišnih neuroloških ispada, poremećaja stanja svijesti te brze progresije simptoma svakako valja učiniti hitnu neuroradiološku obradu, a ovisno o tijeku i po isključenju centralnih uzorka akutnog vertiga temeljem kliničkih neuroloških znakova diferencijalno-dijagnostički postupiti prema predloženom algoritmu.

ZAHVALA

Zahvaljujemo dr. Igoru Bereckom na tehničkoj podršci i grafičkoj obradi priloga u tekstu članka.

LITERATURA

1. *Barišić N, Gortan V.* Otoneurologija, poglavlje 28. U: Barišić N, ur. Pedijatrijska neurologija: udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2009, str. 889–915.
2. *Jahn K, Langhagen T, Schroeder AS, Heinen F.* Vertigo and dizziness in childhood – update on diagnosis and treatment. Neuropediatrics. 2011;42(4):129–34. doi: 10.1055/s-0031-1283158. Epub 2011 Jul 15.
3. https://www.uptodate.com/contents/causes-of-dizziness-and-vertigo-in-children-and-adolescents
4. *Davitt M, Delvecchio MT, Aronoff SC.* The Differential Diagnosis of Vertigo in Children: A Systematic Review of 2726 Cases. Pediatr Emerg Care. 2020;36(8):368–71. doi: 10.1097/PEC.0000000000001281.
5. *Dunker K, Schnabel L, Grill E, Filippopulos FM, Huppert D.* Recurrent Vertigo of Childhood: Clinical features and prognosis. Front Neurol. 2022;13:1022395. doi: 10.3389/fneur.2022.1022395.
6. *Pellegrino N, Di Stefano V, Rotondo E, Graziosi A, Rispoli MG, Torrente A i sur.* Neurological vertigo in the emergency room in pediatric and adult age: systematic literature review and proposal for a diagnostic algorithm. Ital J Pediatr. 2022;48(1):125. doi: 10.1186/s13052-022-01313-7.
7. https://www.chop.edu/conditions-diseases/vertigo-dizziness
8. *Casani AP, Dallan I, Navari E, Sellari Franceschini S, Cerchiai N.* Vertigo in childhood: proposal for a diagnostic algorithm based upon clinical experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2015;35(3):180–5.
9. *Batu ED, Anlar B, Topçu M, Turanlı G, Aysun S.* Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19(2):226–32. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.12.009. Epub 2014 Dec 18.
10. *Langhagen T, Landgraf MN, Huppert D, Heinen F, Jahn K.* Vestibular Migraine in Children and Adolescents. Curr Pain Headache Rep. 2016;20(12):67. doi: 10.1007/s11916-016-0600-x.
11. https://www.webmd.com/brain/types-of-vertigo
12. *Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Houkin K.* Novel insights into symptomatology of moyamoya disease in pediatric patients: Survey of symptoms suggestive of orthostatic intolerance. J Neurosurg Pediatr. 2017;20:485–8.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:205–213
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-30

Pregled | Review

Izvanbolničko liječenje motoričkih epileptičkih napadaja u djece

Pre-hospital treatment of convulsive seizures in children

Igor Prpić[1,a,c,2]✉, Arijan Verbić[1,b], Ivana Kolić[1,a,c], Jelena Radić Ništević[1,a,c,2]
i Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ)*

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
[a] Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju
[b] Zavod za intenzivno liječenje i neonatologiju
[c] Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi
[2] Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za pedijatriju

Ključne riječi
DJECA; EPILEPSIJA; EPILEPTIČKI NAPADAJ; EPILEPTIČKI STATUS; IZVANBOLNIČKO LIJEČENJE

SAŽETAK. Rano suzbijanje, prekidanje epileptičkih napadaja središnji je stup u strategiji njihova liječenja. Većina epileptičkih napadaja događa se izvan medicinske ustanove, najčešće u kućnom okruženju. Stoga smo izradili i predložili ovaj algoritam zbrinjavanja motoričkih/konvulzivnih epileptičkih napadaja u izvanbolničkom okruženju, prvenstveno s ciljem pružanja uniformne informacije i edukacije roditelja/skrbnika te za olakšavanje snalaženja liječnicima primarne zdravstvene zaštite i timovima hitne medicinske pomoći. Za potrebe pisanja ovog rada analizirali smo i sintetizirali postojeće smjernice u cilju preporuke jednostavnog, razumljivog i racionalnog terapijskog algoritma koji savjetujemo i primjenjujemo kao službeni algoritam preporuka naše ustanove. U njegovoj izradi usmjerili smo se na svjetske i nacionalne preporučene algoritme kao i dostupne studije koje su, koliko je to moguće, temeljene na dokazima. Prema našim saznanjima ovo je prvi pisani nacionalni algoritam takve vrste te do sada nisu postajale pisane smjernice/upute za liječenje epileptičkih napadaja, produljenih epileptičkih napadaja i epileptičkog statusa u izvanbolničkom okruženju uzimajući u obzir dostupnost, racionalnost i primjenjivost pojedinih lijekova u izvanbolničkim uvjetima, uvažavajući kliničku praksu u Republici Hrvatskoj. Sukladno navedenom, primjena benzodiazepina (BZD), vremenski jasno definirana, smatra se prvom linijom liječenja epileptičkog napadaja. Izvanbolnička primjena BZD-a, prvenstveno midazolama za orkomukuznu primjenu ili diazepama za rektalnu primjenu, povezana je s kraćim trajanjem generaliziranih konvulzivnih napadaja, smanjenjem vjerojatnosti ponavljajućih napadaja i smanjenjem broja posjeta hitnoj pomoći. Ukoliko napadaj potraje >3 minuta, svakako je potrebno žurno primijeniti jedan od BZD-a, pod pretpostavkom da ga se posjeduje (midazolam oromukozno – prednost! ili diazepam rektalno), te isto ponoviti u slučaju daljnjeg trajanja napadaja duljeg od pet minuta te pozvati/alarmirati sustav hitne medicinske pomoći. Uz provođenje mjera održavanja vitalnih funkcija potrebno je inzistirati na intravaskularnom pristupu za ponovljenu primjenu BZD-a, no doza BZD-a može se ponoviti intramuskularno. U rijetkim slučajevima može se primijeniti fenobarbiton intramuskularno, kao i levetiracetam intravenozno, a u slučaju izostanka njihova učinka započeti s primjenom midazolama u trajnoj infuziji. Dostupnost primjerenih oblika BZD-a, sukladno smjernicama, u izvanbolničkom okruženju kao i njihova pravilna uporaba – pravodobna primjena i odgovarajuće doziranje početkom napadaja – dva su ključna koraka prema poboljšanju cjelokupne zdravstvene skrbi u djece s visokim rizikom za pojavu epileptičkih napadaja i djece s epilepsijom. Navedeno ujedno predstavlja i pravovremeno suzbijanje produljenih epileptičkih napadaja i prevenciju epileptičkog statusa.

Key words
CHILDREN; EPILEPSY; SEIZURES; OUTPATIENTS; STATUS EPILEPTICUS; TREATMENT

SUMMARY. Early suppression, termination of seizures is a central pillar in their treatment strategies. The majority of seizures occur outside of a medical facility, most often in the home environment. Therefore, we created and proposed this algorithm for the management of motor/convulsive seizures in an outpatient setting, primarily with

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9000-7684, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Krešimirova ul. 42, 51000 Rijeka,
e-pošta: igor.prpic@medri.uniri.hr

*** Članovi Povjerenstva za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) – abecednim redom:**

Prof. dr. sc. Nina Barišić, prim. dr. med – Hrvatsko društvo za dječju neurologiju HLZ-a; Katarina Bošnjak-Nađ, prim. dr. med. – Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama Goljak; Dunja Čokolić-Petrović, prim. dr. med. – Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju; doc. dr. sc. Sanja Delin, dr. med. – Opća bolnica Zadar, Odjel za pedijatriju; izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, prim. dr. med.– Klinika za dječje bolesti Zagreb; doc. dr. sc. Romana Gjergja –Juraški, dr. med. – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb; Tomislav Gojmerac, prim. dr. med. – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb; Matilda Kovač-Šižgorić, prim. dr. med – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb; izv. prof. dr. sc. Maša Malenica, dr. med. – Klinički bolnički centar Sestara Milosrdnica Zagreb, Klinika za pedijatriju; Marija Meštrović, prim. dr. med. – Klinički bolnički centar Split, Klinika za pedijatriju; prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med. – Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju

the aim of providing uniform information and education to parents/caregivers, and to facilitate guidance for primary care physicians and emergency medical system (EMS). For the purposes of writing this paper, we analyzed and synthesized the existing guidelines in order to recommend a simple, understandable and rational therapeutic algorithm, which we advise and apply as the official recommendation algorithm of our institution. In creating it, we focused on world and national recommended algorithms as well as available studies that are, as far as possible, evidence based. According to our knowledge, this is the first written national algorithm of its kind, and until now there have been no written guidelines/instructions for the treatment of convulsive seizures, prolonged convulsive seizures, and status epilepticus in an outpatient setting, taking into account the availability, rationality and applicability of individual drugs in outpatient settings, respecting clinical practice in Republic Croatia. Accordingly, the use of benzodiazepines (BZD), clearly defined in time, is considered the first line of treatment for convulsive seizures. Outpatient administration of BZDs, primarily midazolam for oromucosal administration or diazepam for rectal administration, is associated with a shorter duration of generalized convulsive seizures, a reduction in the likelihood of recurrent seizures, and a reduction in the number of visits to the emergency room. If the seizure lasts >3 minutes, it is definitely necessary to urgently apply one of the BZD, assuming that it is available (oromucosal midazolam – an advantage! or diazepam rectally), and repeat the same in case the seizure continues for more than 5 minutes, and call/alert the EMS. Along with measures to maintain vital functions, it is necessary to insist on intravascular access for repeated BZD administration, but the dose of BZD can also be repeated intramuscularly. In rare cases, phenobarbital can be administered intramuscularly, as well as levetiracetam intravenously, and in the absence of the same effect, the administration of midazolam in continuous infusion can be started. The availability of appropriate forms of BZD, in accordance with the guidelines, in the outpatient setting as well as their correct use – timely application and appropriate dosage at the onset of seizures – are two key steps towards improving overall health care in children with high-risk for convulsive seizures and children with epilepsy. The above mentioned also presents the timely suppression of prolonged convulsive seizures and prevention of epileptic status.

Epileptički napadaji – epileptički status najčešća su neurološka hitna stanja u djece.[1,2] Ako se pravovremeno ne prepoznaju i ne započne liječenje mogu dovesti do ugrožavanja života ili do ireverzibilnih oštećenja mozga.[3,4,5]

U ovom prikazu predložit ćemo pristup izvanbolničkog liječenja epileptičkih napadaja s dominantnim motoričkim simptomima i poremećajem svijesti (motorički epileptički napadaji) koji se mogu klasificirati kao konvulzivni napadaji, nasuprot nekonvulzivnim oblicima napadaja. Koristit ćemo također termin „konvulzije" iako je taj pojam ponekad dvojben u znanstvenoj komunikaciji jer obično predmnijeva samo motoričke napadaje, no u ovoj prilici pojam „konvulzivan" je primjeren i predstavlja „epizode prekomjerne abnormalne mišićne kontrakcije, uglavnom bilateralno, koje mogu biti kontinuirane ili isprekidane, prouzročene patološkom, abnormalnom pretjeranom i sinkronom aktivnošću moždanih stanica – neurona".

Kliničke dvojbe o pravovremenom početku liječenja epileptičkog napadaja, osobito generaliziranoga motoričkog epileptičkog – konvulzivnog napadaja dovele su i do promjena u definiciji epileptičkog statusa.[6] Prema Internacionalnoj ligi protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) iz 2015. godine definirane su dvije važne vremenske točke: početna vremenska točka (t1 – nakon vremenskog razdoblja od pet minuta) određuje trajanje epileptičkog napadaja nakon kojega postoji mala vjerojatnost da će se napadaj spontano zaustaviti, a druga vremenska točka (t2 – nakon vremenskog razdoblja od 30 minuta) jest ona nakon koje su moguće trajne neurološke posljedice zbog duljine trajanja napadaja.[6]

Odgođena primjena terapije povezana je s odgođenim odgovorom na liječenje i učestalijim nepovoljnim ishodom. Štoviše, postoji velik rizik da će epileptički napadaj koji traje više od pet minuta trajati vrlo vjerojatno 30 minuta ili dulje.[7,8]

Pravovremeno započinjanje liječenja – primjena antikonvulzivnih lijekova (AKL) smatra se najvažnijim čimbenikom u sprječavanju oštećenja neurona i dugoročnih negativnih posljedica epileptičkih napadaja. Nažalost, vrijeme primjene lijeka ostaje značajna prepreka uspješnog liječenja unatoč prepoznavanju potrebe za hitnom primjenom AKL-a u liječenju epileptičkih napadaja.[9] Većina istraživanja potvrdila je činjenicu da u kliničkoj praksi, bez obzira na jasne smjernice u liječenju epileptičkih napadaja/statusa, postoji značajno kašnjenje u primjeni preporučene terapije.[10,11,12] U nedavnom istraživanju djece s epileptičkim statusom prva doza AKL-a – benzodiazepina (BDZ-a) primijenjena je prosječno 28 minuta nakon početka napadaja, druga doza BDZ-a nakon prosječno 40 minuta, a treća doza lijeka (prvi lijek nakon BDZ-a), nakon prosječno 59 minuta od početka napadaja – sve dulje od preporučenog pristupa.[12]

Prema dosadašnjim saznanjima razdoblje od pet minuta odgovara vremenu u kojemu treba započeti hitno liječenje. Smjernice Američkog epileptološkog udruženja (engl. *American Epilepsy Society*) iz 2016. u liječenju epileptičkog napadaja predlažu započinjanje

AKL-a u napadaja koji traju ≥ 5 minuta.[13] U većini ostalih smjernica nije jasno definirano vrijeme početka primjene AKL-a ili se predlaže početak primjene AKL-a unutar prvih pet minuta od početka napadaja.[14–30]

Stoga za sada još uvijek nema jasnih smjernica niti je jasno definirano koje je to točno vrijeme „unutar pet minuta od početka napadaja" kada bi trebalo započeti primjenu AKL-a. Ostaje otvoreno pitanje treba li liječenje epileptičkog napadaja započeti istovremeno s njegovim početkom, nakon prve ili nakon treće minute ili tek nakon pete minute trajanja, što bi onda sukladno ILAE smjernicama i vremenu t1 već predstavljalo epileptički status.

Stoga se u medicinskoj literaturi uvriježio termin „produljeni epileptički napadaj" (engl. *prolonged (convulsive) seizures*). Iako još uvijek nedovoljno definiram termin, odgovarao bi epileptičkom napadaju koji spontano ne prestaje nakon treće minute od početka. Budući da je dokazano da epileptički napadaj u oboljelih od epilepsije traje u prosjeku od jedne do dvije minute[7] i spontano prestaje u velike većine oboljelih, svaki napadaj trajanja nakon treće minute predstavljao bi „iznimku od prosjeka" i može se okvalificirati kao produljeni epileptički napadaj. U preglednom radu o liječenju akutnoga konvulzivnog epileptičkog napadaja ističe se da većina epileptičkih napadaja u djece spontano prestane nakon jedne do dvije minute te da liječenje treba započeti odmah ako napadaj traje dulje od dvije minute.[31] Navedeno je izuzetno važno iz praktičkog razloga pružanja uputa za početak – vrijeme primjene AKL-a u liječenju epileptičkog napadaja, pogotovo u izvanbolničkim uvjetima.

Većina epileptičkih napadaja događa se upravo izvan medicinske ustanove, najčešće u kućnom okruženju, te je izuzetno važno primijeniti lijek koje je jednostavan za primjenu, učinkovit, siguran, ekonomičan i lako dostupan.[32,33] Primjerena primjena učinkovitog lijeka sprječava ponavljanje napadaja, umanjuje potrebu za daljnjim invazivnim postupcima i smanjuje troškove cjelokupnog liječenja. Dodatno, oboljeli i njihovi roditelji/skrbnici stječu osjećaj sigurnosti, povjerenja i moguću kontrolu u liječenju napadaja u kućnim uvjetima.

Sukladno svim smjernicama, benzodiazepini (BZD) se smatraju najprikladnijim lijekovima prve linije u liječenju epileptičkih napadaja.[14–30] Odabir najprikladnijeg BZD-a s obzirom na mehanizam djelovanja i način primjene u izvanbolničkom okruženju trenutno je predmet rasprave.[33] Odluka koji od BZD-a primijeniti ovisi o njihovim obilježjima poput farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava – brzini djelovanja, poluživotu, bioraspoloživosti, učinkovitosti kod suzbijanja napadaja, nuspojavama, jednostavnosti pripreme i primjene, kao i o biološkim obilježjima oboljelih (dob, uzrok napadaja, postavljena sindromska dijagnoza epilepsije, primjena kronične terapije).[33]

Najviše iskustva u liječenju epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima postoji u primjeni diazepama (DZP-a) rektalno i midazolama (MDZ-a) orkomukozno (bukalno) i u novije vrijeme intranazalno. Od novih načina primjene BZD-a prikladnih za izvanbolničku primjenu spominje se primjena DZP-a intranazalno, klonazepama (CZP-a) za sublingvalnu i intranazalnu primjenu te lorazepama (LZP-a) intranazalno, koje su tek u začetku.[33]

Komercijalno je DZP za rektalnu primjenu odobren 1990. godine s vrlo dobrom učinkovitošću u suzbijanju epileptičkih napadaja dokazanom u više studija klase dokaza I.[13] Donedavno je rektalna primjena DZP-a bila jedina dostupna terapija u liječenju epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima. Izazov u primjeni DZP-a rektalno jest njegova primjena u suzbijanju napadaja na javnim mjestima kao i u osoba koje koriste invalidska kolica. Općenito, primjena DZP-a rektalno uvijek je izazovna u starije djece i adolescenta. S obzirom na njegovu bioraspoloživost, DZP primijenjen rektalno može se nepravilno apsorbirati uz promjenjivu koncentraciju u plazmi i s produljenim vremenom postizanja vršne koncentracije. Visoka topljivost DZP-a u lipidima rezultira brzom redistribucijom u periferna tkiva, što može također dovesti do brzog smanjenja koncentracije u mozgu s kraćim trajanjem kliničke učinkovitosti.[33]

Zbog društvenih i pravnih izazova u rektalnoj primjeni DZP-a istraživači su nastavili tražiti alternativni lijek primjeren za izvanbolničko liječenje epileptičkih napadaja. Na prvo mjesto je iskočio midazolam – MDZ zbog svoje povoljnije topljivosti u lipidima, učinkovitosti, bržeg početka djelovanja od DZP-a. Europska agencija za lijekove odobrila je 2011. godine MDZ za oromukoznu (bukalnu) primjenu (doze od 2,5; 5,0; 7,5 i 10 mg) za liječenje produljenih epileptičkih napadaja u djece oboljele od epilepsije.[34,35] Registrirani lijek zaštićenog imena za oromukoznu primjenu MDZ dostupan je u Europi i u Hrvatskoj za liječenja produljenog, akutnog, konvulzivnoga epileptičkog statusa (motoričko-toničkog/kloničkog/toničko-kloničkog/miokloničkog) u dojenčadi, djece i adolescenata oboljelih od epilepsije u dobi od tri mjeseca do navršene 18. godine života sukladno nacionalnim i međunarodnim smjernicama u liječenju produljenog, akutnog, konvulzivnog epileptičkog statusa djece i adolescenata.[36]

U proteklom vremenu provedeno je više prospektivnih i retrospektivnih studija, kontroliranih dvostruko slijepih istraživanja kao i metaanaliza o učinkovitosti i sigurnosti liječenja/suzbijanja konvulzivnih (motoričkih) epileptičkih napadaja oromukoznom primjenom midazolama u usporedbi s rektalnom primjenom dia-

zepama.[37,38] Učinkovitost i sigurnost u oromukoznoj primjeni midazolama naspram rektalnoj primjeni diazepama ispitivana je u randomiziranom istraživanju McIntyrea i suradnika koje je uključivalo ukupno 177 djece i 219 epizoda produljenoga epileptičkog napadaja. Oromukoznom primjenom midazolama terapijski učinak je postignut u 56% djece, a diazepamom rektalno u 27% djece. Midazolam primijenjen oromukozno doveo je do bržeg zaustavljanja napadaja (8 minuta, za razliku od rektalnog diazepama – 15 minuta). Nije bilo razlike u respiratornim poteškoćama. Oromukozna primjena midzolama dokazala se kao učinkovita i sigurna u liječenju epileptičkih napadaja u djece.[37]

Prema posljednjoj Cochraneovoj analizi iz 2018. godine koja je obuhvaćala 18 randomiziranih istraživanja s ukupno 2199 djece analiziran je i uspoređivan odabir lijekova, doze i način primjene lijeka (rektalno, oromukozno, intramuskularno i intravenski) u liječenu akutnog toničko-kloničkog napadaja uključujući konvulzivni epileptički status u djece. Jedan od zaključaka autora jest da oromukozna primjena midazolama ili rektalna primjena diazepama predstavljaju prvi odabir u liječenju konvulzivnoga epileptičkog napadaja trajanja minimalno pet minuta u slučaju nemogućnosti uspostavljanja venskog puta.[27] Autori nisu uzimali u obzir vrijeme potrebno za oromukoznu primjenu lijeka, koje je zasigurno kraće nego li kod rektalne primjene, pogotovo u djece i adolescenata.

Oromukozna primjena MDZ-a može biti izazovna zbog grča mišića lica i zahtjevnog umetanja štrcaljke između desni i obraza te zbog hipersalivacije. Prigodom eventualne primjene u usnu šupljinu može doći do odgođenog početka djelovanja.[38] Ostali, manji nedostatci uključuju neugodan okus, rizik od aspiracije, mogućnost ozljede njegovatelja (npr. ugriz prsta).

Bez obzira, prednosti primjene midazolama oromukozno, što se ističe u svim provedenim istraživanjima, jest upravo jednostavnost, praktičnost, brzina, pouzdanost i društvena prihvatljivost u njegovoj primjeni, naspram diazepama rektalno. Stoga se oromukozna primjena midazolama preporučuje i u gotovo svim recentnim, prije citiranim smjernicama za liječenje epileptičkih napadaja u djece i adolescenata u izvanbolničkim uvjetima.[39,40]

Intranazalna primjena (IN) MDZ-a privlačan je alternativni put primjena BZD-a zbog neinvazivnosti, mogućnosti izravnog prijenosa u mozak, dobre prokrvljenosti nosne sluznice, relativno velikog apsorpcijskog područja i izbjegavanja metabolizma prolaska kroz jetru.[41] Suvremena verzija IN MDZ-a odobrena je za primjenu u Sjedinjenim Američkim Državama 2019. godine za djecu dobi ≥ 12 godina s klasterima napadaja.[42]

Korištenje BZD-a za neintravensku primjenu u liječenju epileptičkih napadaja pokazala se kao vrlo isplativa opcija s ekonomske točke gledišta, unatoč potrebi daljnjih istraživanja. Prema dobivenim rezultatima oromukozna primjena MDZ-a dovela je do smanjenja troškova uz poboljšanu kvalitetu života oboljelih, bez obzira što je cijena MDZ-a za oromukoznu primjenu 10 – 20 puta veća od DZP-a za rektalnu primjenu u većini europskih zemalja.[43]

Od ostalih lijekova primjerenih za liječenje epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima spominju se intranazalna primjena diazepama, oralna primjena klonazepama te intranazalna i sublingvalna primjena lorazepama.[33] Svi navedeni lijekovi, tj. njihov način primjene ukazuju na određenu učinkovitost, no u tijeku su dodatna istraživanja o njihovoj kliničkoj primjeni u djece. Dodatni, alternativni način primjene AKL-a u liječenju epileptičkih napadaja jest intrapulmonalna primjena, a početna istraživanja provode se u odraslih oboljelih.[33]

Prednosti i izazovi liječenja epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima zaokupljaju sve više pažnje roditelja, učitelja i drugih skrbnika.[44,45] Europska retrospektivna opservacijska studija temeljena na istraživanju u vezi s uporabom lijekova u kućnom okruženju (uglavnom oromukozna primjena MDZ-a i rektalna primjena DZP-a) dokazala je da je primjena navedenih lijekova dovela do značajnog smanjenja duljine trajanja napadaja.[44] Isto tako je dokazano da jedna trećina oboljelih nije primila lijek unutar pet minuta. Gainza-Lein i suradnici dokazali su da će u oboljelih od epilepsije s prosječnim napadajima duljim od 30 sekundi i prethodnim epileptičkim statusom biti izglednija primjena lijekova za izvanbolničko liječenje napadaja.[45] Otprilike tri četvrtine obitelji preferira nerektalnu primjenu lijekova, i to u većem udjelu u oboljelih s urednim psihomotričkim razvojem. Dodatno, iako su lijekovi za kućno liječenje epileptičkih napadaja bili propisani kod >85% bolesnika, samo njih oko dvije trećine prošlo je obuku za primjenu lijekova, a manje od polovice imalo je jasne upute (akcijski plan) kada i kako primijeniti lijek. Ostala zapažanja autora odnosila su se na neprimjereno doziranje, uglavnom poddoziranje, zbog straha od neželjenih pojava više doze lijeka. Autori zaključuju da jednostavne preporuke u smislu čitanja uputa o lijeku i/ili gledanje *online* videa nije dovoljno za pripremu pacijenata i roditelja/skrbnika.[45] Valja istaknuti da se primjena navedenih lijekova uvijek događa u situacijama hitnog zbrinjavanja i povezana je s velikom emocionalnom uznemirenošću. Praktična ponavljajuća obuka roditelja/skrbnika s ciljanim povratnim informacijama o pogrješkama dokazano može značajno smanjiti pogrješke u primjeni navedenih lijekova u kućnom okruženju.[45,46]

Ne smije se zanemariti činjenica da korištenje lijekova za liječenje epileptičkih napadaja u izvanbolničkim uvjetima uključuje i njihovu primjenu u školama,

što je dodatni izazov koji uključuje složena pravna pitanja, manjkavost znanja i nedostatak obuke nastavnika u svezi epilepsije, epileptičkih napadaja i primjene lijekova za hitno liječenje napadaja.

Epileptički napadaj koji potencijalno vodi ka produljenom epileptičkom napadaju i epileptičkom statusu, kako je već navedeno, jedno je od najozbiljnijih hitnih stanja u dječjoj dobi, s potencijalno značajnim komplikacijama, morbiditetom i mortalitetom. Navedena spoznaja zahtijeva strukturiran – osmišljen, sustavan i cjelovit pristup temeljen na suvremenim algoritmima zbrinjavanja hitnih stanja u djece. To iziskuje kompetencije i poznavanje postulata naprednog održavanja života prema suvremenom pristupu: **A** (*airway* / dišni put), **B** (*breathing* / disanje), **C** (*circulation* / cirkulacija), **D** (*disability* – brza neurološka procjena uzroka stanja), **E** (*exposure* / razodijevanje i cjelovit pregled pacijenta). Stoga je prilikom pristupa pacijentu s motoričkim epileptičkim napadajem uputno pridržavati se najnovijih smjernica izdanih 2021. godine od strane Europskog društva za reanimaciju.[47] Cilj zbrinjavanja je održavanje sigurnoga dišnog puta, primjerenog disanja, cirkulacije, te u bolničkim uvjetima otkrivanje hipoglikemije ili drugih potencijalnih elektrolitskih i metaboličkih poremećaja, zajedno s istovremenim i što žurnijim započinjanjem specifične farmakoterapije u svrhu prevencije primarne i sekundarne moždane ozljede.[48]

Tijekom strukturiranog i sistematičnog pristupa i procjene djeteta s motoričkim epileptičkim napadajem potrebno je simultano započinjanje specifične farmakoterapije, prema jasnim smjernicama. Njezini ciljevi su: na što kvalitetniji i sigurniji način zaustaviti konvulzije, spriječiti progresiju prema refraktornom konvulzivnom epileptičkom statusu te samim time prevenirati neposredno oštećenje neurona kao posljedicu izravnoga ekscitotoksičnog učinka uslijed električnih izbijanja te sekundarne ozljede uslijed hipoksije, poremećaja cirkulacije i edema koji su direktno proporcionalni s duljinom trajanja konvulzivnoga epileptičkog napadaja.[48]

U modernoj literaturi postoji više, u svojoj osnovi veoma sličnih, algoritama liječenja kovulzivnih epileptičkih napadaja u djece.[13–31,35,39,40] Nažalost, u dostupnim studijama nema randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja bi jasno uspoređivala korist i moguće prednosti jednog od njih s visokom kvalitetom dokaza. Stoga smo za potrebe pisanja ovog rada odlučili napraviti sintezu postojećih smjernica i preporučiti jednostavan, razumljiv i racionalan terapijski algoritam koji savjetujemo i primjenjujemo kao službeni algoritam preporuka naše ustanove. U njegovoj izradi usmjerili smo se na navedene svjetske i nacionalne preporučene algoritme, uključivši aktualne preporuke Radne skupine Hrvatske lige protiv epilepsije i Hrvatskoga neurološkog društva, kao i dostupne studije koje su, koliko je to moguće, temeljene na dokazima.[13–31,35,39,40]

Iako je većina epileptičkih napada samolimitirajuća i kratkotrajna, u mnogobrojnim istraživanjima dokazano je da odgađanje primjene odgovarajućih početnih mjera liječenja konvulzivnih epileptičkih napadaja, odnosno medikamentozne terapije, uvelike otežava liječenje, zaustavljanje statusa i produžava njegovo trajanje, što dovodi do značajno višeg morbiditeta.

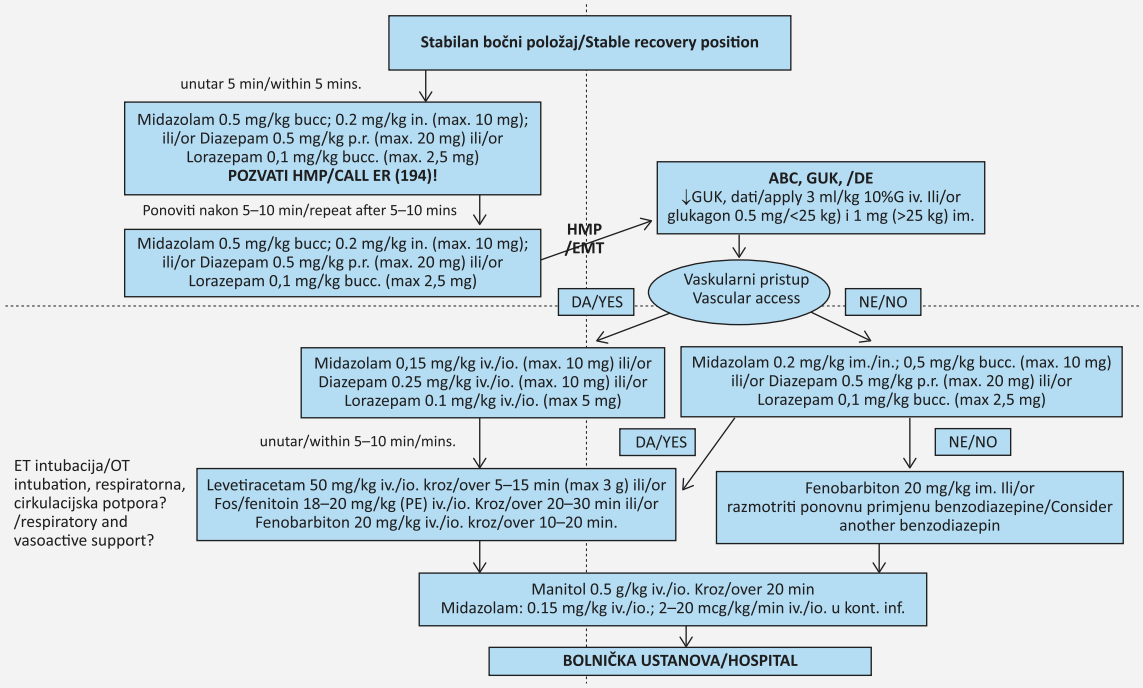
Izuzetno je važno poznavanje algoritma zbrinjavanja djece s razvojem epileptičkog statusa do dolaska u zdravstvenu ustanovu, gdje je moguće pružiti napredan terapijski pristup. Prvenstveno se to odnosi na sve osobe koje su u prvom kontaktu s djecom na samom početku epileptičkog napadaja, najčešće roditelji/skrbnici djece oboljele od epilepsije, odnosno liječnici primarne zdravstvene zaštite (pedijatri, liječnici obiteljske medicine) i timovi hitne medicinske pomoći.

U nastavku donosimo algoritam zbrinjavanja konvulzivnih epileptičkih napadaja, produljenog epileptičkog napadaja i epileptičkog statusa od strane roditelja/skrbnika, liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timova hitne medicinske pomoći (slika 1). U tablici 1 navedeni su lijekovi i prikladne doze za primjenu u izvanbolničkim uvjetima.

Terapijski pristup je podijeljen u nekoliko niže opisanih koraka i linija farmakoterapije, u kojima se preporučuju lijekovi koji bi u najvećoj mjeri trebali biti dostupni na razinama od primarne, sekundarne do tercijarne zdravstvene zaštite u široj regiji (tablica 1). Iako preporučeni algoritam zastupa i zagovara određeni lijek prema koraku, svatko od medicinskog osoblja potiče se da koristi one lijekove koji su mu dostupni, s kojima ima iskustva te poznaje njihov učinak, terapijsku širinu, specifičnosti primjene kao i moguće nuspojave. Naravno, progresija i dugotrajnost epileptičkog napadaja unatoč odgovarajućoj primjeni terapijskih mjera zahtijeva premještaj u ustanovu više razine, koja ima opremljenost, specifična znanja, kompetencije i iskustvo u liječenju refraktornog konvulzivnoga epileptičkog statusa.

U tekstu su objašnjene i strukturirane preporuke po koracima, s preporukom upoznavanja s trenutačnim spoznajama i aktualnim preporukama doziranja, kao i istaknute specifičnosti potrebne za sigurno korištenje pojedinih lijekova u praksi.

U slučaju započinjanja napadaja u djeteta koje boluje od epilepsije u vlastitom domu, potrebno je educirati roditelje o potrebi postavljanja djeteta u stabilan bočni položaj i samim time održavanja dišnog puta. Ukoliko napadaj potraje >3 minute, svakako je potrebno žurno primijeniti jedan od BZD-a, pod pretpostavkom da ga se posjeduje (MDZ oromukozno – prednost! ili OR/DZP klizmu), te isto ponoviti u slučaju



Pokrate/Abbreviations:
bucc. – bukalno-oromukozno/buccal | im. – intramuskularno/intramuscular | in. – intranazalno /intranasal | io. – intraosealno/intraoseal | iv. – intravaskularno/intravascular | p.r. – rektalno/rectal | mcg – mikrogram/microgram

Slika 1. Algoritam zbrinjavanja konvulzivnoga epileptičkog napadaja od strane roditelja, skrbnika, liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timova hitne medicinske pomoći

Figure 1. Algorithm for the treatment of convulsive epileptic seizures by parents, guardians, doctors in primary health care and emergency medical teams

daljnjeg trajanja napadaja duljeg od pet (deset) minuta te pozvati/alarmirati sustav hitne medicinske pomoći.

Primjena specifične antikonvulzivne terapije dostupne roditeljima/skrbnicima u kućnim uvjetima, no isto tako i zdravstvenim djelatnicima, liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timovima hitne medicinske pomoći uključuju midazolam za oromukoznu primjenu i diazepam za rektalnu primjenu. Oba lijeka prvi su odabir u liječenju konvulzivnoga epileptičkog napadaja do uspostavljanja venskog puta. Lijekove je potrebno primijeniti unutar pet minuta od početka napadaja. Naše su preporuke da se započne liječenje ako napadaj traje dulje od tri minute, što bi značilo da se radi o produljenom epileptičkom napadaju.

Po dolasku tima HMP-a, preporučuje se aplicirati još jednu odgovarajuću dozu BZD-a, prema mogućnosti drugačijim putem primjene u odnosu na onu koja je već učinjena, kako bismo bili sigurni da je dijete dobilo odgovarajuću dozu BZD-a na jedan od poželjnih i sigurnih načina primjene. Svakako je bitno, uz naprijed navedene „ABCDE“ mjere, inzistirati na postavljanju intravaskularnog pristupa (ako nije moguć primijeniti intraosealni pristup!) i potom slijediti navedeni algoritam liječenja (slika 1). Ako pak ni na koji način nije moguće pravovremeno uspostavljanje vaskularnog pristupa, a nismo sigurni u resorpciju i primijenjenu dozu BDZ-a dosadašnjim načinima apliciranja lijeka, doza BDZ-a može se ponoviti intramuskularno.

U rijetkim slučajevima može se pak prijeći i na drugu liniju primjenom fenobarbitona (PB) intramuskularno. S obzirom na očekivan sporiji učinak djelovanja intramuskularnim putem primjene, potrebno je pričekati učinak PB-a te i nadalje pokušati uspostaviti intravaskularni pristup.

U slučaju uspješne uspostave vaskularnog pristupa, racionalno je primijeniti dozu zasićenja levetiracetamom intravenozno, a u slučaju izostanka njegova učinka započeti s primjenom MDZ-a u trajnoj infuziji. Uobičajeno je da se navedeni lijekovi primjenjuju u bolničkim uvjetima, no oba navedena lijeka pokazala su se dovoljno sigurnim za primjenu u izvanbolničkim uvjetima od strane zdravstvenih djelatnika te korist nadmašuje eventualne rizike i nuspojave koji se mogu očekivati.

U slučaju neuspješne uspostave vaskularnog pristupa unatoč svim nastojanjima i pokušajima, može se ponoviti i. m. doza PB-a.

S obzirom na protok vremena, potrebno je dijete transportirati u najbližu tercijarnu ustanovu s mogućnošću

Tablica 1. Lijekovi u konvulzivnom epileptičkom statusu
Table 1. Convulsive status epilepticus medications

Midazolam 0,15 mg/kg iv./io. (max. doza 10 mg) 0,3 mg/kg in./im. (max. doza 10 mg) 0,5 mg/kg bucc. (max. doza 10 mg)
Diazepam 0,25 mg/kg iv./io. bolus (max. doza 10 mg) 0,5 mg/kg p.r. (max. doza 20 mg)
Lorazepam 0,1 mg/kg iv./io. (max. doza 5 mg) 0,1 mg/kg bucc. (max. doza 2,5 mg)
Levetiracetam 40 – 60 mg/kg iv./io. kroz 5–15 min (max. doza 3 g)
Fos/fenitoin/Phenytoin: 18 mg/kg (PE) iv./io. kroz 20 – 30 min (brzina/speed <1 mg/kg/min; max. doza 1 g)
Fenobarbiton/Phenobarbital 20 mg/kg iv./io. kroz 10 – 20 min (brzina/speed <1 mg/kg/min, max. doza 40 mg/kg)
Midazolam 0,3 mg/kg iv./io. bolus; 2 mcg/kg/min u kont. inf. (titrirati do max. doze/titrate to max dose 20 mcg/kg/min)
Antiedematozna terapija prema indikaciji /Cerebral edema therapy Manitol/Mannitol: 0,5 – 1 g/kg iv./io. kroz 20 – 30 min; 3% NaCl: 5 ml/kg iv./io. bolus; Deksametazon/Dexsamethasone: 0,15 mg/kg iv./io.

Pokrate/Abbreviations:
bucc. – bukalno-oromukozno/buccal | im. – intramuskularno/intramuscular | in. – intranazalno /intranasal | io. – intraosealno/intraoseal | iv. – intravaskularno/intravascular | p.r. – rektalno/rectal | mcg – mikrogram/microgram

nostima intenzivnog liječenja i općim anesteticima, uz kontinuirani intenzivan nadzor bolesnika i provođenje visoko specifične dijagnostike i terapije. Sve do tada učinjene mjere uvelike će olakšati liječenje (ili otežati u slučaju njihova neprovođenja) i dovesti do boljeg konačnog ishoda u pacijenata.

Svakako se potiče edukacija svih članova medicinskog tima o odgovarajućim dozama, razrjeđenjima, vrsti primjene i brzini primjene svih lijekova koji se mogu koristiti u zaustavljanju epileptičkog napadaja, produljenog epileptičkog napadaja i epileptičkog statusa, kao i redovito vježbanje mogućih scenarija. Edukacija roditelja/skrbnika djece oboljele od epilepsije nezaobilazan je čimbenik u smanjenu pojave epileptičkog statusa i svih njegovih posljedica.

Rano suzbijanje, prekidanje epileptičkog napadaja središnji je stup u strategiji njihova liječenja. Brza, vremenski jasno definirana primjena benzodiazepina (BZD-a) kao prve linije liječenja potkrijepljena je dokazima klase I[13] i izuzetno je bitan korak, neovisan o mjestu početka napadaja. S obzirom na to da većina napadaja započinje izvan bolnice, pravodobna primjena BZD-a u izvanbolničkom okruženju može spriječiti produljeno trajanje napadaja i otkloniti i ublažiti morbiditet i mortalitet.[49,50] Izvanbolnička primjena BZD-a, prvenstveno midazolama za orkomukoznu primjenu i diazepama za rektalnu primjenu, povezana je s kraćim trajanjem generaliziranih konvulzivnih napadaja, smanjenjem vjerojatnosti ponavljajućih napadaja i smanjenjem broja posjeta hitnoj pomoći.[51]

Dostupnost primjerenih oblika BZD-a, sukladno smjernicama, u izvanbolničkom okruženju kao i njihova pravilna uporaba – pravodobna primjena i odgovarajuće doziranje početkom napadaja dva su ključna koraka prema poboljšanju cjelokupne zdravstvene skrbi u djece s epilepsijom i visokim rizikom za pojavu epileptičkih napadaja.[52] Navedeno ujedno predstavlja i pravovremeno suzbijanje produljenih epileptičkih napadaja i prevenciju epileptičkog statusa.

Stoga smo izradili i predložili ovaj algoritam zbrinjavanja motričkih/konvulzivnih epileptičkih napadaja u izvanbolničkom okruženju, prvenstveno s ciljem pružanja uniformne informacije i edukacije roditeljima/skrbnicima, te za olakšavanje snalaženja liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timovima hitne medicinske pomoći.

Prema našim saznanjima ovo je prvi pisani nacionalni algoritam takve vrste te do sada nisu postajale pisane smjernice/upute liječenja epileptičkih napadaja, produljenih epileptičkih napadaja i epileptičkog statusa u izvanbolničkom okruženju uzimajući u obzir dostupnost, racionalnost i primjenjivost pojedinih lijekova u izvanbolničkim uvjetima, uvažavajući kliničku praksu u Republici Hrvatskoj.

LITERATURA

1. *Mitchell C, Chatterton Dickson L, Ramsay A, Mesalles-Naranjo O, Leonard P, Brand C i sur.* Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study. Dev Med Child Neurol. 2021;63(9):1075–84.
2. *Sánchez S, Rincon F.* Status epilepticus: Epidemiology and public health needs. J Clin Med. 2016;5:71.
3. *Prashanthi M, Dudipala SC, Shankar R, Reddy RV, Ch AK.* A Prospective Hospital-Based Study on the Clinico-Etiological Profile of the First Episode of a Seizure in Children. Cureus. 2022;14(11):e31242. doi: 10.7759/cureus.31242.
4. *Chin RFM.* The outcomes of childhood convulsive status epilepticus. Epilepsy Behav. 2019;12:106286.
5. *Gaínza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, Chapman KE, Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M i sur.* Pediatric Status Epilepticus Research Group. Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. Epilepsia. 2021;62(9):2190–204.
6. *Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S i sur.* A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515–23.
7. *Dobesberger J, Ristić AJ, Walser G, Kuchukhidze G, Unterberger I, Höfler J i sur.* Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-

clonic seizures – A video-EEG analysis. Epilepsy Behav. 2015; 49:111–7.

8. *Sánchez Fernández I, Jackson MC, Abend NS, Arya R, Brenton JN, Carpenter JL i sur.* Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus. Neurology. 2017;88:386–394.
9. *Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Brenton JN i sur.* Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. Neurology. 2015; 84:2304–11.
10. *Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC.* Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. Lancet Neurol. 2008;7:696–703.
11. *Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL i sur.* Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). Seizure. 2014;23:87–97.
12. *Cohen NT, Chamberlain JM, Gaillard WD.* Timing and selection of first antiseizure medication in patients with pediatric status epilepticus. Epilepsy Res. 2019;149:21–25. doi: 10.1016 /j.eplepsyres.2018.10.014.
13. *Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J i sur.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016;16(1):48–61.
14. *Tobias JD, Berkenbosch JW.* Management of status epilepticus in infants and children prior to pediatric ICU admission: deviations from the current guidelines. South Med J. 2008;101 (3):268–72.
15. *Stredny CM, Abend NS, Loddenkemper T.* Towards acute pediatric status epilepticus intervention teams: do we need "Seizure Codes"? Seizure. 2018;58:133–40.
16. *Uppal P, Cardamone M, Fonseca B, Briggs N, A Lawson J.* The need for improved management of status epilepticus in children in Australia: Time from seizure onset to treatment is consistently delayed. J Paediatr Child Health. 2021. Epub ahead of print.
17. *Hanhan UA, Fiallos MR, Orlowski JP.* Status epilepticus. Pediatr Clin North Am. 2001;48:683–94.
18. *Panayiotopoulos CP.* A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. 2nd ed. London: Springer; 2010.
19. *Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M.* Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia. 2013;54:23–34
20. *National Clinical Guideline Centre (UK).* The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
21. *Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM, Fuchs SM i sur.* An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management Using GRADE Methodology. Prehosp Emerg Care. 2014;18(1):15–24.
22. *Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović-Šojat LJ, Gjerga-Juraški R, Novak M i sur.* Epileptički napadaji – dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. Paediatr Croat. 2016;60:52–66.
23. *Hoffmann F, Schmalhofer M, Lehner M, Zimatschek S, Grote V, Reiter K.* Comparison of the AVPU Scale and the Pediatric GCS in Prehospital Setting. Prehosp Emerg Care. 2016;20: 493–8.
24. *Verrotti A, Ambrosi M, Pavone P, Striano P.* Pediatric status epilepticus: improved management with new drug therapies? Expert Opin Pharmacother. 2017;18:789–98.
25. *Barcia Aguilar C, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T.* Status Epilepticus-Work-Up and Management in Children. Semin Neurol. 2020 Dec;40(6):661–74.
26. *Zimmern V, Korff C.* Status epilepticus in children. J Clin Neurophysiol. 2020;37:429–33.
27. *McTague A, Martland T, Appleton R.* Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1.
28. *Meštrović M, Malenica M.* Konvulzije. U: Meštrović J, Polić B, Markić J. Hitna stanja u pedijatriji, treće, promijenjeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2021, str. 400–9. (u tisku)
29. *Epilepsy-guidelines and pathways for children and young people.* [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno na: https://media.starship.org.nz/epilepsy-guideline-2017-/Epilepsy_Guideline_Mar_21_.pdf
30. *Wilfong A.* Management of convulsive status epilepticus in children. UpToDate, Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA. [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children?search=Management%20of%20convulsive%20status%20epilepticus%20in%20children.&source=search_result&selectedTitle=1~28&usage_type=default&display_rank=1
31. *Lagae L.* Clinical practice: the treatment of acute convulsive seizures in children. Eur J Pediatr. 2011;170(4):413–8.
32. *Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T.* Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. CNS Drugs. 2020;34: 47–63.
33. *Debopam S.* Rescue Therapies for Seizure Emergencies: Current and Future Landscape. Neurol Sci. 2021;42(10):4017–27.
34. *Tomlin S.* Medicines tailored for children-the introduction of buccal midazolam. Pharmaceutical Journal. 2011;287 (7665):161.
35. *Lagae L.* Paediatric status epilepticus: finally, some evidence-based treatment guidance, but still a long way to go. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4:351–2.
36. *Sažetak opisa svojstava lijeka – Buccolam.* [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_hr.pdfBuccolam hrv
37. *McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B i sur.* Safety and effcacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9481): 205–10.
38. *Schwagmeier R, Alincic S, Striebel H.* Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(3):203–206.
39. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).* The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, clinical guideline 137. Issued January 2012, last modifed January 2015.

40. *Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment of BUCCOLAM® 2012.* [Pristupljeno 14.01.2023.] Dostupno: athttps://www.scottishmedicines.org.uk/fles/advice/midazolam_Buccolam_FINAL_Jan_2012_Amended_310112_for_website.pdf. Last accessed 19 November 2015.
41. *Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA*. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. J Controlled Release. 2016;237:147–59.
42. Prime BUCB announces NAYZILAMÂ®(midazolam) nasal spray now approved by FDA to treat intermittent, stereotypic episodes of frequent seizure activity in people living with epilepsy in the US.
43. *Lee D, Gladwell D, Batty AJ, Brereton N, Tate E.* The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: An approach when trial evidence is limited. Pediatric Drugs. 2013;15(2):151–62.
44. *Vigevano F, Kirkham FJ, Wilken B, Raspall-Chaure M, Grebla R, Lee D i sur.* Effect of rescue medication on seizure duration in noninstitutionalized children with epilepsy. European Journal of Paediatric Neurology. 2018;22(1):56–63.
45. *Gaínza-Lein M, Benjamin R, Stredny C, McGurl M, Kapur K, Loddenkemper T.* Rescue medications in epilepsy patients: A family perspective. Seizure. 2017;52:188–94.
46. *Schumacher PM, Kaune A, Merkenschlager A, Bernhard MK, Kiess W, Neininger MP i sur.* Optimizing parents' performance in anticonvulsant rescue medication administration. Epilepsy & Behavior. 2018;84:37–43.
47. *Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation. 2021; 161:327–87.
48. *Fontaine C, Jacq G, Perier F, Holleville M, Legriel S.* The role of secondary brain insults in status epilepticus: A systematic review. J Clin Med. 2020;9:E2521.
49. *Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC i sur.* Emergency management of febrile status epilepticus: Results of the FEBSTAT study. Epilepsia. 2014;55(3):388–95.
50. *Alldredge BK, Pharm D, Wall DB, Ferriero DM.* Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. Pediatric Neurology. 1995;12(3):213–6.
51. *Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP.* Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. Seizure. 2019;68:22–30.
52. *Jackson MC, Vasquez A, Ojo O, Fialkow A, Hammond S, Stredny CM, Antonetty A, Loddenkemper T.* Identifying Barriers to Care in the Pediatric Acute Seizure Care Pathway. International Journal of Integrated Care. 2022;22(1):28,1–19.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:214–218
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-31

Pregled | Review

Izazovi diferencijalne dijagnoze hipotonije u dojenačkoj dobi

The Floppy Infant : Evaluation of Hypotonia

Radenka Kuzmanić Šamija[1,2]✉, Nina Barišić[3]

[1] Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci
[3] Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Ključne riječi
HIPOTONIJA; DOJENČE;
MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP;
DIJAGNOSTIČKI POSTUPNIK

SAŽETAK. Hipotonija u novorođenčadi i dojenčadi predstavlja dijagnostički izazov za neonatologe i pedijatre, budući da je to klinički simptom koji upućuje na dobroćudna, ali i ozbiljna stanja. Diferencijalna dijagnoza neonatalne i dojenačke hipotonije jest opsežna, a metodičan pristup pomaže u lokalizaciji problema na određeni dio živčanog sustava i formuliranju diferencijalne dijagnoze. Postavljanje dijagnoze pomaže u planiranju liječenja i informiranju roditelja o prognozi. Ovaj pregledni članak predstavlja strukturirani pristup koji naglašava početnu procjenu, pregled i liječenje novorođenčeta i dojenčeta s generaliziranom hipotonijom.

Key words
HYPOTONIA; INFANT;
MULTIDISCIPLINARY APPROACH;
DIAGNOSTIC PROCEDURE

SUMMARY. Hypotonia in newborns and infants represents a diagnostic challenge for neonatologists and pediatricians, since it is a clinical symptom that points to benign as well as serious conditions. The differential diagnosis of neonatal and infant hypotonia is extensive, and a methodical approach helps in localizing the problem to a specific part of the nervous system and formulating a differential diagnosis. Establishing a diagnosis helps in planning treatment and informing parents about the prognosis. This review article presents a structured approach that emphasizes the initial assessment, examination, and management of the neonate and infant with generalized hypotonia.

Hipotonija u novorođenčadi i dojenčadi predstavlja dijagnostički izazov za kliničare. To je klinički simptom koji može ukazivati na sistemsku bolest ili neurološki problem na razini središnjega ili perifernoga živčanog sustava. Važno je poznavati različite oblike hipotonije i imati znanje o dijagnostičkom pristupu koji zahtijeva multidisciplinarni pristup.[1]

Patogeneza i etiologija

Hipotonija je stanje oslabljenoga mišićnog tonusa s posljedično smanjenom posturalnom kontrolom i otežanim antigravitacijskim pokretima. Kao posljedica toga hipotonična dojenčad tijekom života imaju lošu kontrolu kretanja i odgođene motoričke sposobnosti. Važno je razlikovati hipotoniju od slabosti. Slabost je smanjena maksimalna snaga koju mišić može generirati. Slabost je uvijek povezana s hipotonijom, ali hipotonija može postojati i bez slabosti.[2]

Održavanje normalnog tonusa mišića zahtijeva netaknutu koordinaciju mozga, leđne moždine, živaca, neuromišićnog spoja i mišića. Mišićno vreteno je senzorna citoskeletna struktura koja osjeća rastezanje i šalje impulse kroz osjetilni živac do prednjeg roga leđne moždine. Ove informacije se prenose na alfa motorni neuron, a zatim na mišić pod kontrolom središnjega živčanog sustava. Poremećaj na bilo kojoj razini ovog puta može uzrokovati hipotoniju. Ako je hipotonija uzrokovana oštećenjem središnjega živčanog sustava (lezija mozga i leđne moždine prije sinapse na stanicama prednjeg roga leđne moždine), koristi se izraz „centralna hipotonija". Oštećenje između prednjeg roga leđne moždine i mišića naziva se „periferna hipotonija" (tablica 1).[3]

Klinička slika i dijagnostički pristup djetetu s hipotonijom

Početna evaluacija počinje detaljnom anamnezom, koja bi trebala uključivati obiteljsku anamnezu, prenatalnu i perinatalnu anamnezu. Treba obratiti pozornost na prisutnost hipotonije kod članova obitelji s poznatim uzrokom kao što su bolesti mišića, genetski poremećaji i krvno srodstvo. Prenatalna i perinatalna povijest uključuje pojedinosti o pokretima fetusa, prezentaciji pri rođenju, količini amnionske tekućine tijekom trudnoće i komplikacijama tijekom poroda. Vrlo su važne pojedinosti o majčinoj izloženosti toksinima/lijekovima, svim infekcijama tijekom trudnoće, načinu poroda, gestacijskoj dobi i Apgar rezultatu. Podatci o

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0003-4152-7653
Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinika za pedijatriju,
Klinički bolnički centar Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,
e-pošta: dadakuzmanicsamija@gmail.com

Tablica 1. Uzroci sindroma hipotoničnog dojenčeta: bolesti središnjega i perifernoga živčanog sustava
Table 1. The causes of floppy infant syndrome: disorders affecting central and periferal nervous system

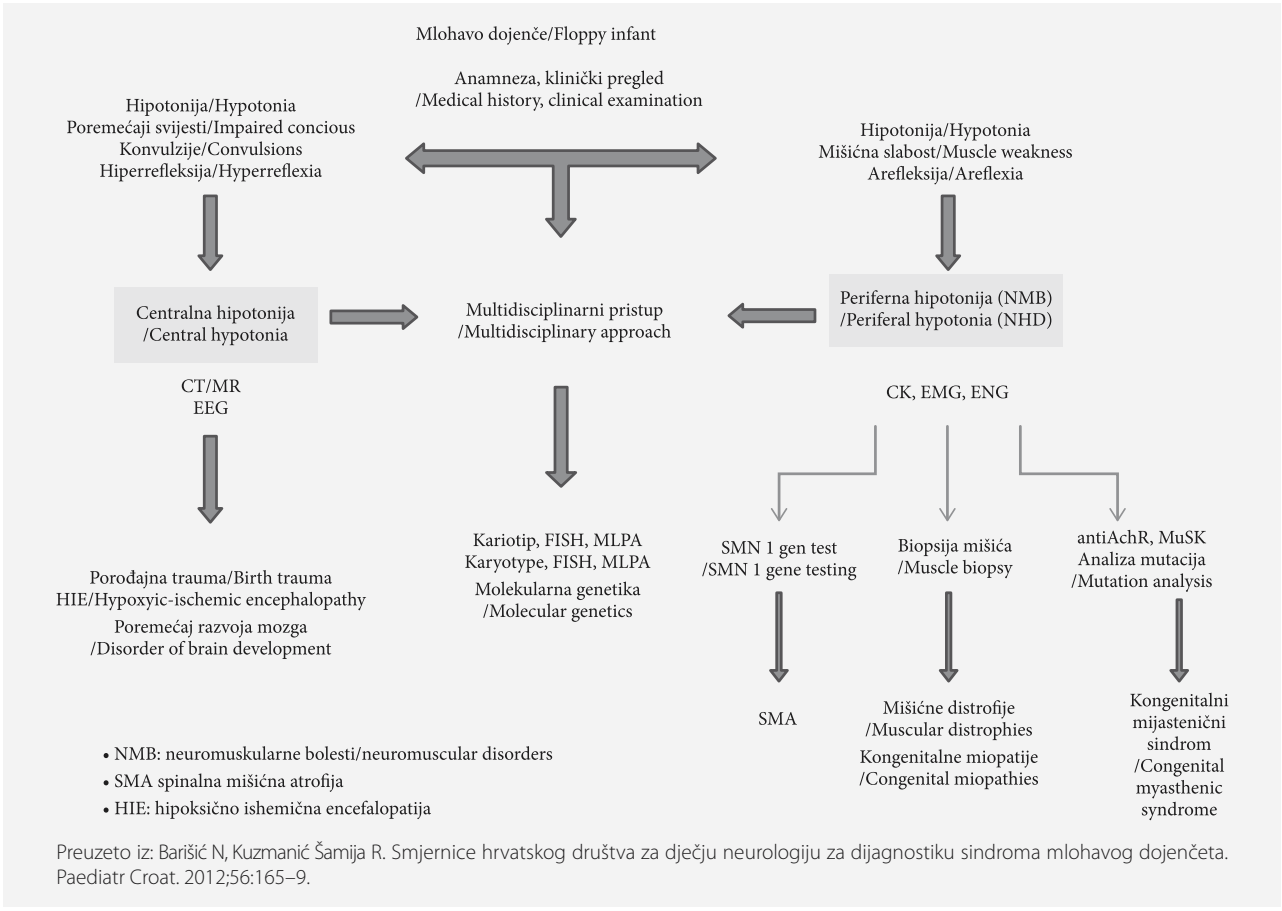
Centralna hipotonija / Central hypotonia	Periferna hipotonija / Peripheral hypotonia
Akutne encefalopatije / Acute Encephalopathies Hipoksično-ishemijska encefalopatija / Hypoxic ischaemic encephalopathy Hipoglikemija / Hypoglycaemia Intrakranijalno krvarenje / Intracranial haemorrhage **Kronične encefalopatije / Chronic Encephalopathies** Cerebralne malformacije / Cerebral malformations Prirođene greške metabolizma (mukopolisaharidoze, aminoacidurije, organske acidurije, lipidoze, bolesti skladištenja glikogena, Menkesov sindrom) / Inborn errors of metabolism (mucopolysaccharidoses, aminoacidurias, organic acidurias, lipidoses, glycogen-storage diseases, Menkes syndrome) Kromosomski poremećaji (Prader-Willijev sindrom, trisomija 21) / Chromosomal disorders (Prader-Willi syndrome, Trisomy 21) Peroksisomalni poremećaji (neonatalna adrenoleukodistrofija, Zellwegerov sindrom) / Peroxisomal disorders (neonatal adrenoleukodystrophy, Zellwegers syndrome) Endokrini (hipotireoza) / Endocrine (hypothyroidsm)	**Prednji rog – donji motoneuron / Anterior horn – motor neurons** Spinalne mišićne atrofije tipa 1 i 2 / Spinal muscular atrophy type 1 and 2 **Bolesti neuromišćne spojnice / Disorders of neuromuscular junction** Kongenitalni mijastenični sindrom / Congenital myastenic syndrome Neonatalna mijastenija / Neonatahal myasthenia Botulizam / Botulism **Neuropatije / Disorders of peripheral nerves** Kongenitalna hipomijelinizacijska neuropatija / Congenital hypomyelination neuropathy Kongenitalna aksonska neuropatija / Congenital axonal neuropathy Nasljedna senzorna i autonomna neuropatija tip III / Hereditary sensory and autonomic neuropathy type III Guillain-Barréov sindrom / Guillain-Barré syndrome **Mišićni poremećaji / Muscular disorders** Kongenitalne mišićne distrofije (KMD) (Walker-Warburg, Fukuyama, bolest mišići-oko-mozak, merozin-pozitivna KMD) / Congenital muscular dystrophies (CMD) (Walker-Warburg, Fukuyama, Muscle-eye-brain disease, merosin-positive CMD) Kongenitalne miopatije (miopatija nemalinskog štapića, miotubularne miopatije, bolest središnje jezgre, bolest *minicore*) / Congenital myopathies (nemaline rod myopathy, myotubular myopathies, central core disease, minicore disease) Kongenitalna miotona distrofija / Congenital myotonic dystrophy **Metaboličke miopatije / Metabolic myopathies** Glikogenoza tipa II, III / Glycogenosis type I and II Mitohondrijske bolesti / Mitochondrial disorders

Tablica 2. Kliničke karakteristike centralne i periferne hipotonije i slabosti
Table 2. Clinical characteristics of central and peripheral hypotonia and weakness

Hipotonija centralnog podrijetla – *„floppy strong“* / Hypotonia upper motor neuron lesion	Hipotonija perifernog podrijetla – *„floppy weak“* / Hypotonia lower motor neuron lesion
Uredni antigravitacijski pokreti / Normal antigravity movements	Slabost antigravitacijskih mišića / Weakness of antigravity movements
Normalni do pojačani tetivni refleksi / Normal or brisk deep tendon reflexes	Hiporefleksija ili arefleksija / Absence of deep tendon reflexes
Promjena stanja svijesti, konvulzije / Impairment in level of consciousness, seizures	Socijalna interakcija primjerena dobi / Alert look
Iritabilnost, plač visokog tonaliteta / Irritability +/– loud cry	Slabašan plač / Weak cry
Aksijalna slabost / Axial hypotonia	Paradoksalni pokreti prsnoga koša / Paradoxical breathing pattern
Dismorfične crte lica / Dysmorphic features	Miopatski izraz lica / Myopathic face
Usporen psihomotorni razvoj / Developmental delay	Fascikulacije jezika / Tongue fasciculations

trenutku pojavi hipotonije i kliničkom tijeku također mogu pomoći u određivanju etiologije. Na primjer, hipotonija pri rođenju s lošim Apgar rezultatom može ukazivati na hipoksičko-ishemijsku encefalopatiju, dok slab mišićni tonus koji se razvija 12 – 24 sata nakon rođenja može ukazivati na metabolički poremećaj. Dojenčad sa središnjom hipotonijom obično ima veću prevalenciju kognitivnih oštećenja.[4]

Detaljan neurološki pregled može razlučiti je li hipotonija središnjeg podrijetla, tj. lokalizirana na mozgu ili leđnoj moždini, u odnosu na onu perifernog podrijetla koja je lokalizirana na prednji rog leđne moždine, neuromišićni spoj i mišić (tablica 2).[3,4] Ponekad lokalizacija oštećenja nije uvijek moguća, posebno ako se simptomi preklapaju, u situacijama kad je podjednako zahvaćen središnji i periferni živčani sustav (leukodistrofije, Pelizeus-Merzbacherova bolest). Klinička procjena uključuje detaljnu neurološku procjenu kojom se ispituju tonus, snaga mišića i refleksi, posebno u odgovarajućim položajnim reakcijama koje dovode dijete u antigravitacijski položaj, poput pokusa trakcije, vertikalne i ventralne suspenzije. Kod hipotoničnog dojenčeta spontana motorika je oskudna, s neobičnim položajem udova u odnosu na trup (polo-



Preuzeto iz: Barišić N, Kuzmanić Šamija R. Smjernice hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku sindroma mlohavog dojenčeta. Paediatr Croat. 2012;56:165–9.

Slika 1. Algoritam obrade mlohavog dojenčeta
Figure 1. Diagnostic algorithm in floppy infant

žaj žabe). Hipotonično dojenče/dijete u supinaciji zauzima položaj maksimalne abdukcije i vanjske rotacije udova, uz odsutnost antigravitacijskih pokreta te zaostajanje glave u odnosu na liniju trupa u trakciji. Hipotonija je uglavnom povezana s hiperekstenzibilnim zglobovima te oslabljenim tetivnim refleksima ili njihovim izostankom. Potreban je pregled svih organskih sustava jer to može pomoći u postavljanu dijagnoze.

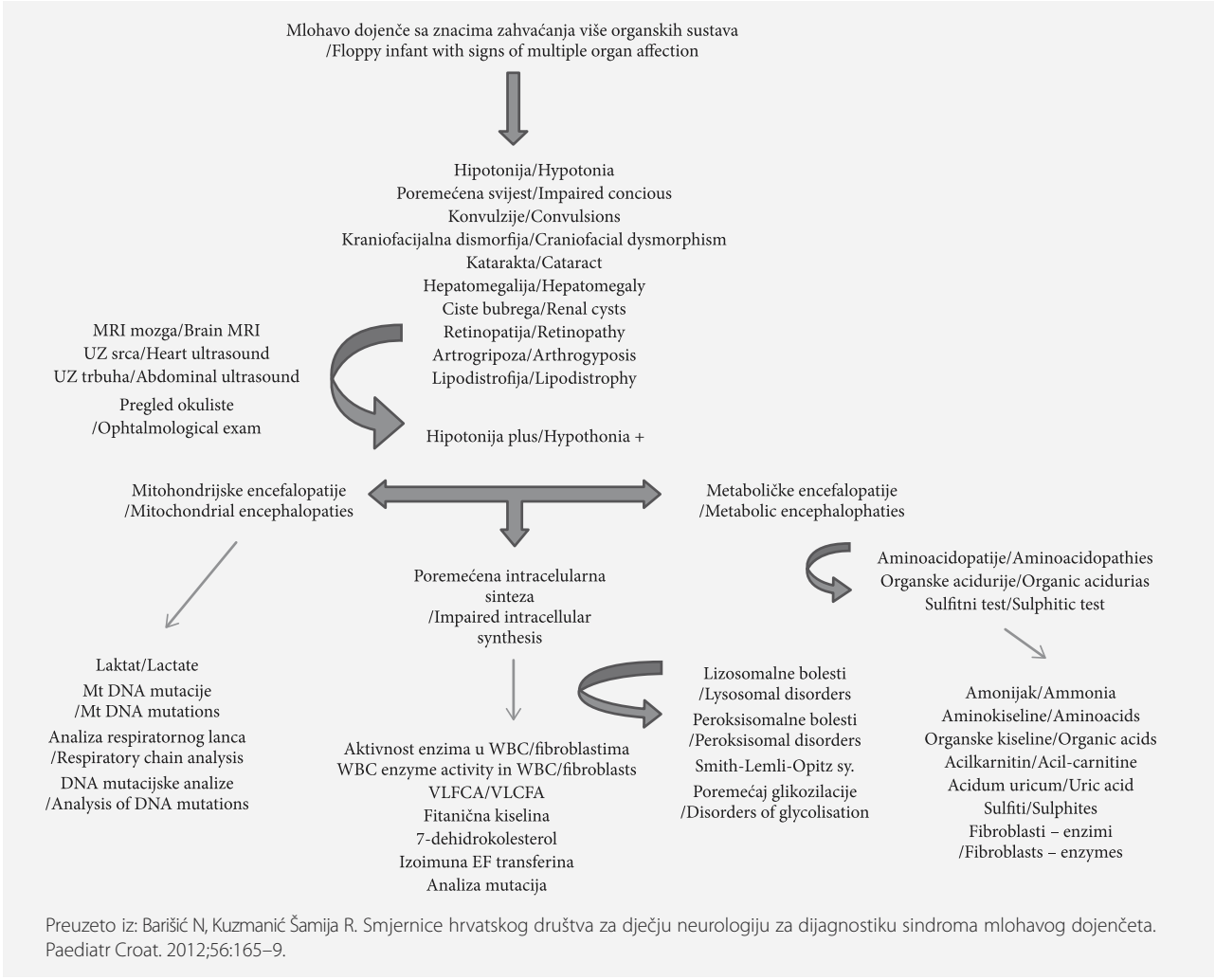
Procjena stanja svijesti, kognitivnog razvoja, uočavanje dismorfičnih crta lica, fascikulacije jezika, postojanje kontraktura zglobova, pregled očiju u cilju pronalaženja katarakte, retinopatije, dislokacije leća, pridonose lakšoj diferencijaciji dijagnoze.[3]

Kod hipotonog novorođenčeta neophodno je sustavno postupati kako bi se postigla točna dijagnoza. Početna procjena je usmjerena na isključivanje sistemskih poremećaja. Ispitivanje abnormalnosti dubokih tetivnih refleksa i labavosti ligamenata pomaže u razmatranju perifernih uzroka (slika 1).[3]

Ako se kod hipotonog dojenčeta posumnja na sepsu, sepsa se mora isključiti kulturama krvi, urina i cerebrospinalne tekućine. Dodatno dobivanje kompletne krvne slike, nespecifičnih parametara upale i sveobuhvatnog metaboličkog profila olakšava postavljanje dijagnoze. Ultrazvučnom dijagnostikom glave i drugih organskih sustava isključuje se postojanje kalcifikacija i hepatosplenomegalije, što može upućivati na kongenitalne infekcije. Ako se posumnja na kongenitalnu infekciju potrebno je odrediti titar toksoplazmoze, rubeole, citomegalovirusa, herpesa simplexa i virusa humane imunodeficijencije (TORCH).

Za procjenu središnjih uzroka hipotonije potrebno je napraviti i analize kako bi se isključile genetske i metaboličke bolesti kao uzrok. U prisutnosti dismorfnih značajki ili kongenitalnih malformacija analiza kromosoma s rutinskom kariotipizacijom ili specifičnim testiranjem za fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) može pomoći u dijagnozi određenih bolesti kao što su Downov sindrom i Prader-Willijev sindrom.[5]

Ako klinički pregled ukazuje na bolest koja zahvaća više organskih sustava treba napraviti dodatne pretrage, uključujući obradu na nasljedne metaboličke bolesti (slika 2).[3] Ovisno o kliničkoj slici i diferencijalnoj dijagnozi, najčešće pretrage koje se koriste jesu: određivanje koncentracija amonijaka i laktata u krvi, aminokiselina u plazmi i urinu, analiza profila acilkarniti-



Preuzeto iz: Barišić N, Kuzmanić Šamija R. Smjernice hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku sindroma mlohavog dojenčeta. Paediatr Croat. 2012;56:165–9.

Slika 2. Algoritam pretraga mlohavog dojenčeta s multiorganskim simptomima
Figure 2. Diagnostic algorithm in floppy infant with complex multisystem involment

na u plazmi i organskih kiselina u urinu. Dodatne pretrage, kao što su analiza masnih kiselina vrlo dugih lanaca u plazmi, mjerenje aktivnosti nekih lizosomskih enzima i druge, provode se ako na pojedine bolesti upućuju klinička slika ili rezultati laboratorijske obrade.[6]

Kod sumnje na perifernu hipotoniju potrebno je odrediti razinu kreatin kinaze (CK). CK je glavni biokemijski pokazatelj oštećenja mišićne stanice, povišena je u bolestima poput kongenitalne mišićne distrofije, metaboličkih miopatija te u nekim tipovima kongenitalnih miopatija. U pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) CK je uredan ili blaže povišen. U mlohavog novorođenčeta i dojenčeta analizom DNA se potvrđuje SMA (tip 0 i 1) te kongenitalne miotone distrofije (DM1).[7]

Mlohavom dojenčetu potrebno je napraviti elektromiografiju (EMG) te motornu i senzornu neurografiju. Korelacija nalaza EMNG-a i ultrazvuka mišića upućuje na to da se nalazi podudaraju s konačnom dijagnozom u 90 – 100% slučajeva u slučaju neurogene lezije, ali kod miopatija senzitivnost je značajno manja u dojenčadi, naime, nije moguće interpretirati regrutiranje (engl. *recruitment*) novih motornih jedinica, postoji disproporcija između broja motornih jedinica i snage aktivacije, karakteristike aktiviranih mišićnih potencijala (amplituda, broj, oblik) u dojenčadi veoma su slične potencijalima u miopatijama i mnoge mišićne bolesti ne dovode do promjena u električnom signalu, većina kongenitalnih miopatija imaju normalan EMNG profil.[8]

Potrebno je svakako učiniti elektrokardiografiju (EKG) te ultrazvuk srca. S obzirom na to da je u neke djece s kongenitalnom hipotonijom izražena simptomatologija povezana sa središnjim živčanim sustavom, obrada uključuje elektroencefalografiju (EEG), slikovne pretrage mozga (ultrazvuk mozga, kompjuteriziranu tomografiju [CT] i magnetsku rezonanciju [MR] uz psihometrijska ispitivanja) (slika 1 i 2).[3] Strukturne promjene, defekti migracije, defekti moždanog debla

(Joubertov sindrom) i abnormalni signalni defekti u bijeloj tvari i moždanom deblu mogu se vidjeti na slikovnim pretragama mozga (engl. *neuroimaging*). Spektrometrija magnetske rezonancije može biti korisna u dijagnosticiranju određenih metaboličkih poremećaja.[9]

Nerijetko se u dojenčeta kliničkim pregledom ustanovi hipotonija udružena s hipermobilnošću zglobova, u čijoj se podlozi usprkos opsežnoj dijagnostičkoj obradi ne nađe etiologija i koja uz adekvatnu fizikalnu terapiju postupno regredira; tada je riječ o benignoj idiopatskoj hipotoniji.[3,5]

Terapija i liječenje

Općenito, liječenje je potporno i većinu vremena ima prednost pred pronalaženjem temeljnog uzroka. Prilagođeno je simptomima dojenčeta i može ovisiti o temeljnom uzroku. Mutidisciplinarni timski pristup dovodi do boljih ishoda za pacijente. Moraju se osigurati rehabilitacija, prehrana i respiratorna potpora. U slučajevima središnje hipotonije, osim hipoksično-ishemične encefalopatije, neophodna je uključenost stručnjaka za metabolizam i genetičara. Radna, govorna i fizikalna terapija pokazale su se korisnima i igraju ključnu ulogu u maksimiziranju mišićne funkcije te također igraju važnu ulogu u prevenciji sekundarnih anatomskih deformacija. Prehrambena potpora vrlo je važna kod ovih pacijenata jer su često pothranjeni i imaju različite nedostatke makro/mikronutrijenata. Njihovi se zahtjevi mogu povećati tijekom bolesti i to se mora tretirati. U teškim slučajevima sa slabošću mišića prsnog koša za prehranu su potrebne nazogastrične ili perkutane gastrostomije, te postoji potreba za respiratornom potporom.

Specifično liječenje može se pružiti u određenim slučajevima kao što je Pompeova bolest, gdje rana enzimska nadomjesna terapija može značajno poboljšati ishod. Odnedavno je od medicinskih agencija za hranu i lijekove odobreno nekoliko lijekova za SMA, iako su oni među najskupljim dostupnim tretmanima. Spinraza je genska terapija koja popravlja gen SMN2. Zolgensma zamjenjuje nedostajući ili neispravan gen SMN1. Dok se Spinraza i Zolgensma daju intratekalno, odnosno intravenozno, Risdiplam je nedavno odobren kao oralna terapija.[10,11]

Genetičko savjetovanje mora se obaviti sa roditeljima. Prenatalno testiranje i testiranje za rizične rođake mora se ponuditi kad god je to moguće. Roditelji moraju biti aktivno uključeni od samog početka i trebaju biti educirani o bolesti.

LITERATURA

1. *Barišić N.* Pedijatrijska neurologija. 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. *Peredo DE, Hannibal MC.* The floppy infant: evaluation of hypotonia. Pediatr Rev. 2009;30(9):e66–76.
3. *Barišić N, Kuzmanić Šamija R.* Smjernice hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku sindroma mlohavog dojenčeta. Paediatr Croat. 2012;56:165–9.
4. *Harris SR.* Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment. Dev Med Child Neurol. 2008;50(12):889–92.
5. *Lisi EC, Cohn RD.* Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. Dev Med Child Neurol. 2011; 53(7):586–99. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03918.
6. *Barić I.* Metabolički pristup hipotoničnom djetetu. U: Barić I, ur. Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja : Nasljedne metaboličke bolesti 2010. : Česti pedijatrijski problemi – metabolički pristup. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 41–6.
7. *Prasad AN, Prasad C.* Genetic evaluation of the floppy infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(2):99–108.doi: 10.1016/j.siny.2010.11.002.
8. *Cetin E, Cuisset JM, Tiffreau V, Vallée L, Hurtevent JF, Thevenon A.* The value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers. Ann Phys Rehabil Med. 2009;52(7–8):546–58.
9. *Kline MW, ur. Rudolph's Pediatrics, 23e.* McGraw Hill; 2018.
10. *Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group.* Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. Pediatrics. 2017;140(Suppl 1):S24–S45. doi: 10.1542/peds.2016-0280E.
11. *Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J.* Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. J Neuromuscul Dis. 2020;7(1):1–13. doi: 10.3233/JND-190424.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:219–225
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-32

Pregled | Review

Neurorazvojni poremećaji: izazovi i mogućnosti

Neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities

Maja Tomasović[1]✉, Irena Mišetić[1], Ana Skelin Glavaš[1], Ivana Jelovina[1]

[1]Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi
NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI; RANA DETEKCIJA; RANI RAZVOJ MOZGA; ETIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA; RANA INTERVENCIJA

SAŽETAK. Neurorazvojni poremećaji su česti u pedijatrijskoj populaciji; bolesnici se manifestiraju heterogenim spektrom kliničkih dijagnoza i potencijalno zahtijevaju doživotnu specijaliziranu potporu. Usprkos značajnom napretku u razumijevanju bioloških mehanizama neurorazvojnih poremećaja, ne postoje biomedicinski markeri te se dijagnoza postavlja isključivo na temelju ponašajnih odstupanja. Izazov rane detekcije je primjena rane intervencije s ciljem pozitivnog preusmjeravanja atipičnih obrazaca u vremenski ograničenom razdoblju visoke razvojne aktivnosti mozga, u razdoblju između nastanka oštećenja i postavljanja dijagnoze neurorazvojnog poremećaja. Sadržaj i način provođenja rane intervencije treba biti individualiziran, strukturiran i koordiniran prema rizičnom profilu pojedinog djeteta. Preduvjeti uspješnog tretmana jesu timski pristup, odnos povjerenja s obitelji, prihvaćanje dijagnoze od strane roditelja i njihovo aktivno sudjelovanje u rješavanju tegoba. Najuspješnije su intervencije koje su prilagođene obitelji, djetetu i njihovoj interakciji. Cilj je ovoga rada kroz pregled literature o teorijskom razumijevanju i cjelovitom kliničkom pristupu neurorazvojnim poremećajima predstaviti metode rane detekcije, dijagnostički proces i modele rane intervencije u svjetlu spoznaja razvojne neuroznanosti.

Keywords
NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS; EARLY DETECTION; EARLY BRAIN DEVELOPMENT; ETIOLOGICAL DIAGNOSIS; EARLY INTERVENTION

SUMMARY. Neurodevelopmental disorders are common in the pediatric population, patients manifest with a heterogeneous spectrum of clinical diagnoses and potentially require lifelong specialized support. Despite significant progress in understanding the biological mechanisms of neurodevelopmental disorders, there are no biomedical markers, and the diagnosis is made solely on the basis of behavioral deviations. The challenge of early detection is the initiative of early intervention with the aim of positively redirecting atypical patterns in a time-limited period of high brain development activity, in the period between the onset of damage and the diagnosis of a neurodevelopmental disorder. The content and method of conducting early intervention should be individualized, structured and coordinated according to the risk profile of an individual child. Preconditions for successful treatment are team approach, a relationship of trust with the family, acceptance of the diagnosis by parents and their active participation in problem solving. The most successful interventions are those adjusted to the family, the child and their interaction. The aim of this paper is to present the methods of early detection, diagnostic process and early intervention models in the light of the knowledge of developmental neuroscience through a review of the literature on the theoretical understanding and comprehensive clinical approach to neurodevelopmental disorders.

Neurorazvojni poremećaji (NRP) su poremećaji u kojima oštećenja mozga u razvoju, od oplodnje nadalje, rezultiraju heterogenim spektrom kliničkih dijagnoza i potencijalno zahtijevaju doživotnu specijaliziranu podršku.[1]

Heterogenost NRP-a je prisutna na razini uzroka, kliničkih fenotipova i neuralnih supstrata na neuroslikovnim pretragama.[2] Poveznica svih NRP-a je rani neurorazvojni uzrok koji remeti složeni slijed tipičnog razvoja mozga.[3]

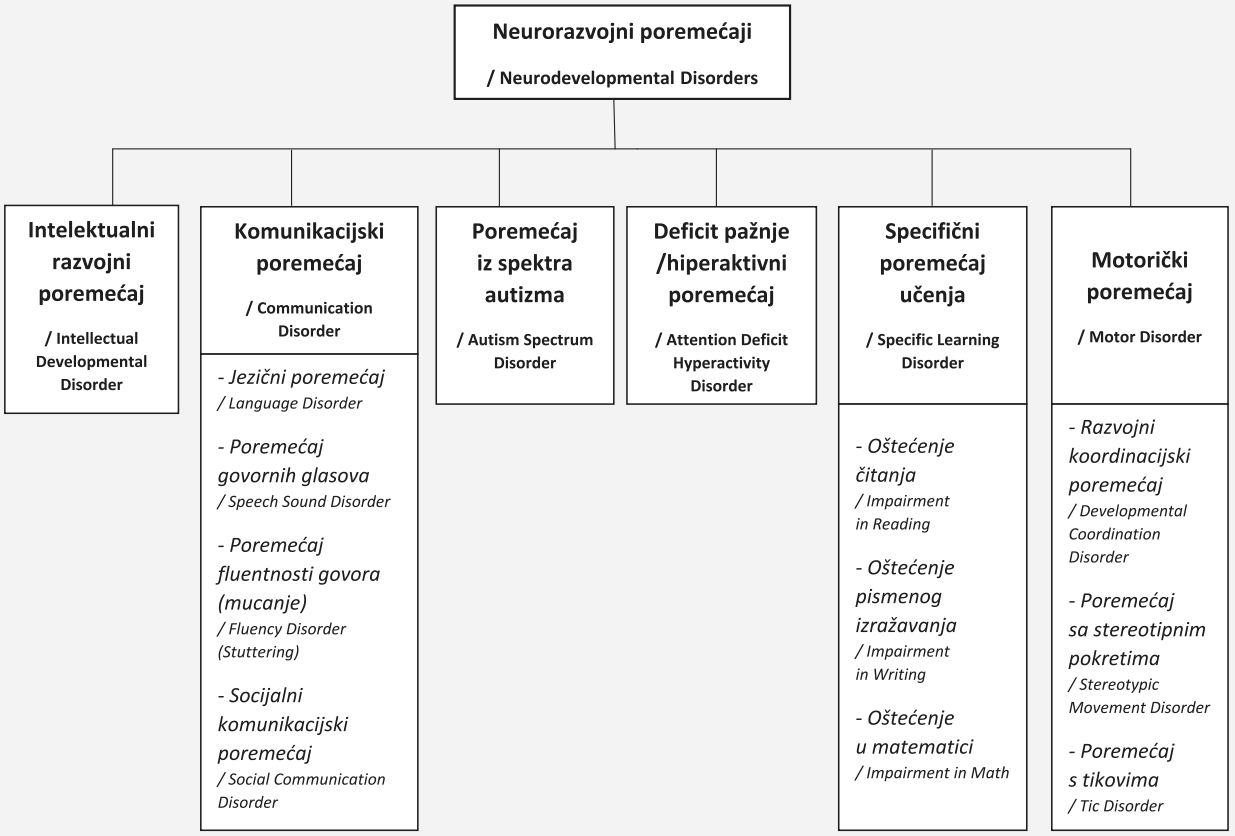
Izvještaji o globalnoj prevalenciji djece s NRP-om jasno pokazuju visoku prevalenciju i povezanost s lošim zdravstvenim i akademskim ishodom. Svako deseto dijete i adolescent pogođeno je NRP-om, a procjenjuje se da u svijetu preko 53 milijuna djece mlađe od pet godina ima NRP, od kojih više od 90% njih živi u siromašnim zemljama.[4] Mnoga djeca s NRP-om ne dobiju potrebnu podršku ni školovanje.

Za prepoznavanje djece s NRP-om i za donošenje odluka o ranoj intervenciji obično se koriste dijagnostički kriteriji na temelju ponašajnih odstupanja koji pružaju organizacijski okvir i koji bi trebali odražavati stvarnost u podlozi poteškoća.[1,5,6,7,8,9,10]

Iako postoji duga tradicija u prepoznavanju i konceptualizaciji NRP-a, tek je 2013. godine Američka psihijatrijska asocijacija u posljednjoj reviziji DSM-5 uvrstila dijagnostičku kategoriju NRP. Primjeri klasifikacijskih shema za NRP su ICD-11, DSM 5 ili MKB (slike 1 i 2).

Klasifikacija NRP-a u uskoj je vezi s konceptualizacijom NRP-a i rezultirala je s dva glavna pristupa. Prvi

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. mr. sc. Maja Tomasović, dr. med.,
Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Spinčićeva ul. 1, 21000 Split,
e-pošta: maja.tomasovic@gmail.com



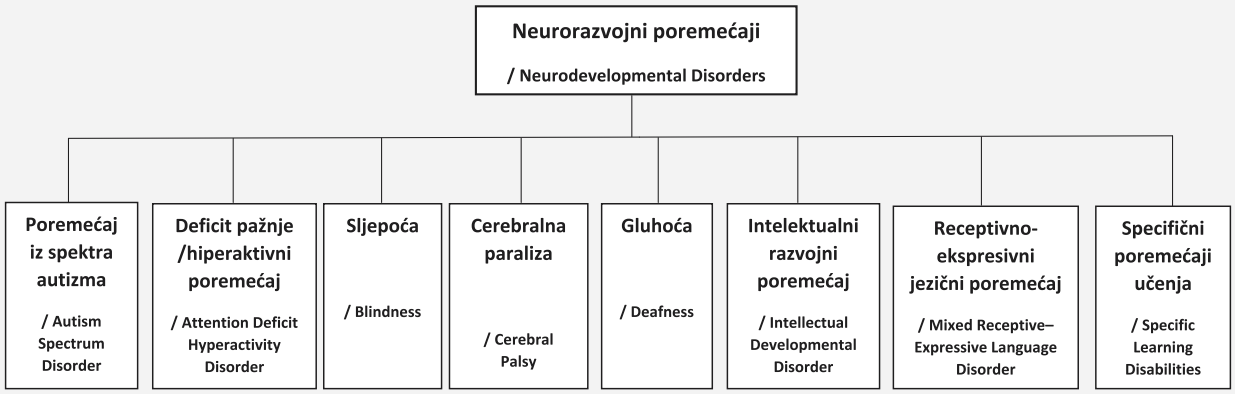
Slika 1. Neurorazvojni poremećaji prema DSM 5
Figure 1. Neurodevelopmental disorders according to DSM 5

pristup je dijagnostički i temelji se na medicinskom modelu koji sagledava poremećaj kao oštećenje tjelesne strukture i funkcije tijela, posljedični deficit i abnormalnost. Ovaj pristup uključuje identificiranje djece sa specifičnim poremećajima prema ICD ili DSM 5 (slike 1 i 2). No, upotreba dijagnoze kako bi se odredilo koje osobe zaslužuju pružanje usluge nailazi na kritike zbog moći koja se time daje medicinskim stručnjacima.[11,12] Drugi model je povezan s biopsihosocijalnim modelom poremećaja koji je razvijen da bi nadoknadio nedostatke medicinskog modela u prepoznavanju psihološke, socijalne i ponašajne dimenzije medicinskog stanja i prihvaćen je kao okvir WHO ICF klasifikacije.

Širi okvir u teorijskom razumijevanju i kliničkom pristupu NRP-a pruža pristup neuroznanosti sustava pokušavajući pored atipičnih razvojnih putanja otkriti i razvojne potencijale na višestrukim razinama (molekularnoj, genetskoj, neuronalnoj, kognitivnoj, ponašajnoj, okolišnoj) prospektivnim longitudinalnim praćenjem od dojenačke dobi.[13,14]

Iz perspektive neuroznanosti sustava glavni izazovi u području NRP-a jesu: 1. nepostojanje jednostavne mehanicističke uzročne putanje atipičnog razvoja, 2. potreba korištenja i kategorijalne i dimenzionalne prirode NRP-a, 3. nužnost određene razine redukcionističkih objašnjenja u izboru primjerene razine pretraga i 4. otkrivanje zaštitnih i osnažujućih čimbenika koji bi mogli spriječiti ili barem modificirati atipične razvojne putove. Iz te perspektive klinička slika NRP-a može se promatrati kao sjecište višedimenzionalnih prostornih stanja u kojima se individualne varijacije pojavljuju direktno iz genetskih varijacija i indirektno iz nelinearnih razvojnih zbivanja.[13,15]

Zaštitni čimbenici su genetski i okolišni čimbenici koji djeluju istodobno s rizičnim čimbenicima ili kasnije tijekom razvoja, ublažavajući njihov učinak. Tradicionalni primjeri zaštitnih čimbenika jesu ženski spol, intelektualno funkcioniranje, obrazovanje majke, obiteljsko ozračje, dojenje i podrška društva. U posljednje vrijeme aktualna su istraživanja specifičnih moždanih sustava (prefrontalni korteks) koji bi mogli kompenzirati ili reducirati atipičnost ranih mreža u razvoju.[13] Zaštitni, osnažujući i rizični čimbenici najbolje se mogu razlučiti prospektivnim longitudinalnim praćenjem kroz njihove interakcije tijekom razvoja. Rigorozno traženje zaštitnih i rizičnih čimbenika u pojedinca zahtijeva etiološku obradu.



Slika 2. Neurorazvojni poremećaji prema *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood*[30]
Figure 2. Neurodevelopmental disorders according to *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood*[30]

Rano otkrivanje neurorazvojnih poremećaja

Produljeno sazrijevanje i visoka razvojna aktivnost mozga u kritičnom/senzitivnom razdoblju do treće godine istodobno znače i posebnu osjetljivost na štetne čimbenike i potencijal za pozitivno preusmjeravanje u slučaju atipičnog razvoja na svim područjima, što predstavlja izazov za ranu detekciju i potom ranu intervenciju. Neuroplastičnost može rezultirati „prerastanjem" disfunkcije ili „urastanjem" u disfunkciju, te pruža izazov i priliku za optimiziranje funkcionalnog ishoda u djece s NRP-om ranom intervencijom (RI).[16]

Oštećenje mozga u podlozi NRP-a nastaje rano tijekom razvoja, a za kliničku ekspresiju specifičnog NRP-a potrebno je vrijeme pa tako pojava ranih znakova NRP-a korelira sa sazrijevanjem određenoga razvojnog područja. Motorički poremećaji manifestiraju se nakon trećeg mjeseca života, kada iščezava *subplate zona* (SPZ) u primarnom motornom, somatosenzornom i vidnom korteksu, čime nestaju prolazni obrasci ponašanja dojenčeta i nastupa razvoj ciljanih, voljnih i svrsishodnih pokreta.[17] Rani znakovi poremećaja spektra autizma (PSA) manifestiraju se oko prve godine života, kada postupno iščezava SPZ u kortikalnim asocijativnim regijama uključujući prefrontalne i parijetotemporalne regije te se tada pojavljuju tipično ljudske kognitivne funkcije.[18]

Spoznaja da je dijete rizično za NRP i rani znakovi NRP-a nisu dovoljni za dijagnozu specifičnog NRP-a, ali su dovoljni za RI.[16,19]

Rani razvoj mozga djeteta

S neurobiološkog aspekta rani razvoj djeteta je funkcionalna ekspresija sazrijevanja mozga. Psihomotorni razvoj djeteta nije kontinuirano uzlazan, već prolazi kroz predvidljiva razdoblja organizacije i reorganizacije.[20] Ni razvoj mozga nije kontinuirano uzlazan, već prolazi kroz vremenski i prostorno precizno regulirana razdoblja progresivnih i „regresivnih" (reorganizacijskih) zbivanja u kontinuiranoj dinamičkoj interakciji gena i okoliša, aktivnosti i iskustava.[17,21,22,23]

Najintenzivnije promjene u razvoju mozga djeteta odvijaju se prije rođenja i u prve tri godine nakon rođenja, a 90% razvoja mozga dovršeno je do pete godine. Osobito intenzivno razdoblje ranog razvoja mozga jest druga polovina trudnoće i prvo tromjesečje nakon rođenja, što korelira s vrhuncem razvoja i potom iščezavanjem najprominentnijeg prolaznoga fetalnog sloja, *subplate zone* (SPZ), koja ima ključnu ulogu u razvoju moždane kore, plastičnosti i patogenezi NRP-a.[21,22,24,25]

Uloga privremene i prolazne, a najprominentnije fetalne zone, SPZ-a, jedna je od ključnih istraživačkih tema u području razvojne neuroznanosti. Funkcionalna i morfogenetska uloga SPZ-a nalikuje višenamjenskoj skeli u arhitekturi i služi produženom razvoju tipično ljudskih područja moždane kore. Rano rođeni i diferencirani *subplate* neuroni (SPN), aferentni aksonalni pleksusi, sinaptičke i nesinaptičke veze, uronjene u izvanstaničnim matriksom bogati milje čine jedinstveni tangencijalni *subplate* neksus (TSN) ispod kortikalne ploče. Neuroni SZ-a imaju tri ključne funkcije: 1. stvaranje najranije nesinaptičke spontane aktivnosti, čime su glavni medijator fetalnog ponašanja, 2. sudjelovanje u kortikalnim evociranim potencijalima nakon 24. tjedna trudnoće i 3. moguća uloga u ranim fMRI potencijalima mirovanja.[21]

Kvalitativno i kvantitativno praćenje promjena SPZ-a indirektni je pokazatelj procesa normalnog razvoja moždane kore i njezinih aksonskih putova i veza. Različiti skupovi aksona urastaju u SPZ točno određenim slijedom: prvo se nakupljaju u „čekaonici" SPZ-a, a potom njihovo urastanje navode brojne specifične molekule koje kodiraju SPZ – specifični geni: CplX3, Nurr- 1/Nr 4a2, Mox D1, CTGF, F-spondin.[21]

Obrasci ponašanja fetusa i dojenčeta u ranim stadijima razvoja odraz su aktivnosti SPZ-a s istodobnim postojanjem privremenih, prolaznih krugova usmjerenih na SPZ i nezrelih trajnih krugova usmjernih na kortikalnu ploču.

Opsežne studije transkriptoma prostorno-vremenske ekspresije gena obećavajuće su za istraživanje SPZ-a i vjerojatno će pomoći otkriti kako su TSN i morfogenetska funkcija regulirani.[26] Pitanje je kako međuigra genetskih i okolišnih čimbenika utječe na promjene u *subplate* krugovima uključujući njeno iščezavanje, osobito nakon ranog oštećenja, uzrokujući neurorazvojne poremećaje konektiviteta (poremećaj spektra autizma, kognitivne poremećaje, shizofreniju).[21,27]

Najdramatičnije neurorazvojne promjene odvijaju se u prve dvije godine života i u tom razdoblju mozak je iznimno osjetljiv na vanjske čimbenike koji mogu trajno preoblikovati moždanu strukturu i funkciju u pozitivnom ili negativnom smjeru.

Rana detekcija NRP-a

Rano prepoznavanje NRP-a omogućuje: 1. ranu intervenciju, 2. dugoročno planiranje, 3. prilagodbu obitelji djetetovu NRP-u i 4. istraživanje etiologije. Metode ranog prepoznavanja NRP-a jesu probir, registri i izvještaji roditelja.[18,28]

Probir na NRP manje je učinkovit u odnosu na primjerice metabolički probir. Registri neurorizične djece temeljeni na anamnestičkim čimbenicima rizika nisu se pokazali učinkovitima, jer većina djece nema stanje za koje je rizično, a većina koja imaju određeno stanje ne dolaze iz rizične grupe. Očiti primjer su nedonoščad koja, iako imaju deset puta veći rizik za cerebralnu paralizu (CP) od opće populacije, s obzirom na nisku učestalost CP (2 promila) u 94% slučajeva neće je razviti.[29]

Najrelevantnije kliničke metode rane detekcije dojenčadi s neurorazvojnim rizikom jesu snimanje magnetskom rezonancijom (MRI) na terminu, procjena spontanih pokreta, HINE i SINDA.[19] Rana detekcija PSA je teška. Najbolje su validirani rezultati MCHAT.[34]

Rezultati pokazuju da se rana detekcija NRP-a značajno poboljšava iščezavanjem faze dvostrukih krugova, nakon što trajne strukture zamijene privremene.

Dinamičke razvojne promjene u prve dvije godine života zahtijevaju dobno specifičnu procjenu. Neurorazvojna zbivanja u mozgu djeteta mogu inducirati promjene u djetetovoj izvedbi kao i način ekspresije NRP-a pa je u predviđanju neurorazvojnog ishoda u ranoj dobi potreban oprez.[18]

Ako se pokaže da je dijete rizično za NRP, to ne znači sigurnu dijagnozu oštećenja, nego zahtijeva tri akcije: 1. daljnju dijagnostiku kojom se pokušava osvijetliti uzrok odstupanja, 2. informiranje i potporu obitelji u suočavanju s neizvjesnošću i upućivanje kako se trebaju ophoditi sa svojim djetetom i 3. primjenu rane intervencije.[19,28]

Etiološka evaluacija neurorazvojnih poremećaja

I suvremeni holistički koncepti bazirani na neuroznanosti sustava priznaju nužnost korištenja redukcionističkih objašnjenja pri izboru primjerene razine dijagnostičkih pretraga i rigorozno traženje zaštitnih i rizičnih čimbenika NRP-a koji bi mogli spriječiti ili barem modificirati atipične razvojne puteve.

NRP je po definiciji posljedica oštećenja mozga u razvoju na bilo kojoj razini. Etiološka dijagnoza daje uvid u biološke mehanizme poremećene funkcije i mogućnost ciljane terapije, usmjerava traženje pridruženih odstupanja, olakšava prognozu i omogućuje informiranje roditelja o rizičnosti u sljedećim trudnoćama. Otkrivanje uzroka NRP-a često ublažava roditeljsku krivnju da se nekim njihovim ponašanjem poremećaj mogao izbjeći.[30,31]

Potraga za etiološkom dijagnozom treba biti strukturirana. Prvo pitanje je: što roditelji žele? Nekim roditeljima je etiologija najvažniji problem, nekima nije. Drugo je pitanje upućuju li anamneza i klinički pregled na određenu dijagnozu i potom pitanje o kojem se tipu NRP-a radi. Slijedi dijagnostička obrada prema kliničkim smjernicama za određeni tip NRP-a (globalno zaostajanje, PSA, ADHD, poremećaj motoričkog razvoja).[32,33,34,35,36]

Prvi i temeljni korak u traženju etiologije ostaje opsežna strukturirana anamneza i sveobuhvatan dobno specifičan klinički pregled,[19,28,37] a tek potom slijede konzultacije drugih medicinskih i nemedicinskih stručnjaka, neuroslikovne i genetske pretrage, prema kliničkoj indikaciji za pojedinog pacijenta.[38]

Lista uzroka NRP-a (genetskih, metaboličkih, infekcijskih, traumatskih, hipoksičko-ishemičkih, imunoloških, toksičkih) jest beskonačna, kao i broj pretraga koje je moguće obaviti. Besciljne i beskonačne procjene koje nisu vođene kliničkim stanjem pojedinog djeteta rezultiraju brojnim nepotrebnim testovima i riskiraju promašaj.

Rana intervencija

RI obuhvaća multidisciplinarne službe za djecu od rođenja do pete godine s ciljem poticanja zdravlja i blagostanja djeteta, osnaživanja nastajućih kompetencija, minimiziranja zaostajanja, preoblikovanja postojećih ili nastajućih odstupanja, sprječavanja funkcionalnog propadanja, poticanja prilagodbe roditelja i općeg funkcioniranja obitelji.[39]

Dobar sveobuhvatni program RI ima jasne prioritete, koordiniranu skrb i individualiziran je.[30] U svim programima RI ključna je uloga obitelji koja je glavno djetetovo okružje i čiji su članovi ključne osobe koje utječu na djetetov razvoj u svakodnevnim interakcijama kroz skrb i igru.

Detalji pristupa RI ovise o prirodi djetetove neurorazvojne rizičnosti: 1. djeca s perinatalnim komplikacijama bez značajnog oštećenja mozga, 2. djeca sa značajnim oštećenjima mozga ili neurološkim znacima značajnog oštećenja, 3. djeca s obiteljskim rizikom za PSA.

Za prvu grupu djece postoje broji učinkoviti programi RI.[40] Dokazan je povoljan učinak senzitivnog i odgovornog odnosa roditelji – dijete na blagostanje obitelji i djetetov razvoj.[16]

Manje je dokaza učinkovitosti RI u djece sa značajnim oštećenjem mozga. Najvažniji čimbenici učinkovitosti programa RI jesu: 1. uključenost obitelji, 2. naglasak na djetetov potencijal, a ne na oštećenje, 3. rano uvođenje pomagala koja potiču aktivnosti i sudjelovanje djeteta te sprječavaju kontrakture i deformitete, 4. naglasak na aktivnosti i participaciju obitelji i djeteta. Programi koji to uključuju jesu GAME, Program malih koraka, *COPing with and CAring for infants with special needs* (COPCA) i *Baby constraint-induced movement therapy* (Baby-CIMT).[41,42,43,44] Svi ovi programi potiču djecu da metodom pokušaja i pogreške istražuju vlastite spontane pokrete i fizički i društveni svijet oko sebe.[16]

Znanje o učinkovitim metodama RI u djece s rizikom za PSA jest ograničeno jer je većina studija rađena u djece s dijagnozom PSA, dakle u dobi od oko 2,5 godine. Posljednje studije ukazuju, ali ne dokazuju da je u djece s PSA najbolji učinak razvojnog pristupa, i to na socijalnu komunikaciju. Rijetki izvještaji o učinku RI u dojenčadi s rizikom za PSA pokazuju da roditeljske socijalno-komunikacijske intervencije imaju učinak na poboljšanje pozornosti i socijalne komunikacije.[45,46] Rane psihosocijalne intervencije oblikovane su na takav način da pružaju priliku za učenje kroz dnevne aktivnosti. Obitelji ih smatraju zahtjevnima jer ih treba primjenjivati 20–40 sati tjedno kroz dvije godine. Prozor za intervenciju u PSA traje do sedme godine, što je slično prozoru plastičnosti za ambliopiju. Optimalna dob za RI je 3,8 godina, a to je dob razvoja socijalne kognicije.[18]

Odgovarajuća RI utire put za školovanje djeteta poboljšanjem stavova, svjesnosti, znanja i vještina obitelji i zajednice, ranom primjenom asistivne tehnologije i optimiziranjem djetetovih motoričkih, kognitivnih, komunikacijskih i socioemocionalnih vještina.[45,46,47,48,49] Učinci RI temelje se na empirijskim i znanstvenim dokazima.[50]

Mogućnosti specifičnog liječenja neurorazvojnih poremećaja

Usprkos napretku u razumijevanju genoma, transkriptoma i konektoma u podlozi NRP-a, klinička terapija NRT-a i dalje ostaje pretežno simptomatska jer precizni molekularni mehanizam i tijek u većini NRP-a nisu poznati.[51]

Iako specifičnog liječenja nema, genetska dijagnoza omogućuje bolje informiranje roditelja i stvaranje grupa podrške pacijenata. Obiteljske grupe povezane specifičnim genetskim subtipom mogu se mobilizirati da se međusobno podupiru, dijele iskustva i surađuju s kliničarima i istraživačima u projektima.

Pokušaji personalizirane medicine i genetski ciljane terapije su u razvoju, pa postupci RI i dalje ostaju realnija terapijska opcija.[52,53]

Zaključak

NRP se često javljaju u pedijatrijskoj populaciji. Usprkos značajnom napretku u razumijevanju bioloških mehanizama i pokušaja personalizirane medicine, nema jedinstvenih biomarkera niti standardiziranih metoda liječenja te se dijagnoza postavlja na temelju ponašajnih odstupanja, a liječenje ostaje simptomatsko. Širi okvir u teorijskom razumijevanju i kliničkom pristupu NRP-u pruža pristup neuroznanosti sustava s pokušajem odgonetanja atipičnih razvojnih putanja i razvojnih potencijala na višestrukim razinama (molekularnoj, genetskoj, neuronalnoj, kognitivnoj, ponašajnoj, okolišnoj) prospektivnim longitudinalnim praćenjem od dojenačke dobi.

U razumijevanju i tretmanu NRP-a ključno je poznavanje i pozitivno preusmjeravanje atipičnih obrazaca u vremenski ograničenom razdoblju visoke razvojne aktivnosti mozga, između nastanka oštećenja i dijagnoze neurorazvojnog poremećaja. U izboru primjerene razine dijagnostičke obrade ostaje klasični redukcionistički pristup i rigorozno traženje zaštitnih i rizičnih čimbenika NRP-a koji bi mogli spriječiti ili barem modificirati atipične razvojne putove. Preduvjeti uspješnog tretmana jesu timski pristup, odnos povjerenja s obitelji, prihvaćanje dijagnoze od strane roditelja i njihovo aktivno sudjelovanje u rješavanju tegoba. Najuspješnije su intervencije koje su prilagođene obitelji, djetetu i njihovoj interakciji.

LITERATURA

1. *Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA.* Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. Dialogues Clin Neurosci. 2020 Mar;22(1):65–72. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq.
2. *An JY, Claudianos C.* Genetic heterogeneity in autism: From single gene to a pathway perspective. Neurosci Biobehav Rev. 2016;68:442–53.

3. *Ernst C.* Proliferation and differentiation deficits are a major convergence point for neurodevelopmental disorders. Trends Neurosci. 2016;39(5):290–9.
4. *Olusanya BO, Wright SM, Nair MKC, Boo NY, Halpern R, Kuper H i sur.* Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments. Pediatrics. 2020 Jul;146(1):e20192623. doi: 10.1542/peds.2019–2623.
5. *Gillberg C.* The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. Research in developmental disabilities. 2010 Nov 1;31(6):1543–51.
6. *Patel DR, Greydanus DE, Calles JL Jr, Pratt HD.* Developmental disabilities across the lifespan. Dis Mon. 2010 Jun;56(6): 304–97. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.02.001.
7. *Cloet E, Jansen A, Leys M.* Organizational perspectives and diagnostic evaluations for children with neurodevelopmental disorders. Dev Med Child Neurol. 2022 Jan;64(1):88–94. doi: 10.1111/dmcn.15009. Epub 2021 Aug 11.
8. *Astle DE, Holmes J, Kievit R, Gathercole SE.* Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. J Child Psychol Psychiatry. 2022 Apr;63(4): 397–417. doi: 10.1111/jcpp.13481. Epub 2021 Jul 23.
9. *Stevanović D.* Neurorazvojni poremećaji u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 11. izdanje (MKB – 11): pregled. Engrami. 2021;43(1).
10. *Cepanec M, Šimleša S, Stošić J.* Rana dijagnostika poremećaja iz autističnog spektra – teorija, istraživanja i praksa. Klinička psihologija [Internet]. 2015 [pristupljeno 11.02.2023.];8(2): 203–224. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/169751
11. *Haegele JA, Hodge S.* Disability discourse: Overview and critiques of the medical and social models. Quest. 2016;68: 193–206.
12. *Odom SL, Horner RH, Snell ME, Blacher J, ur.* The Construct of Developmental Disabilities: In Handbook of Developmental Disabilities. New York, NY, USA: Guilford Press; 2007, str. 3–14.
13. *Johnson MH, Charman T, Pickles A, Jones EJ.* Annual research review: anterior modifiers in the emergence of neurodevelopmental disorders (AMEND) – a systems neuroscience approach to common developmental disorders. J Child Psychol Psychiatry. 2021;62:610–30. doi: 10.1111/jcpp.13372.
14. *Varcin KJ, Nelson CA.* A developmental neuroscience approach to the search for biomarkers in autism spectrum disorder. Current Opinion in Neurology. 2016;29: 123–9.
15. *Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS.* The limits of reductionism in medicine: Could systems biology offer an alternative? PLoS Medicine. 2006;3:e208.
16. *Hadders-Algra M.* Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders – Age-Dependent Challenges and Opportunities. J Clin Med. 2021;10:861. https://doi.org/10.3390/jcm10040861.
17. *Hadders-Algra M.* Early human brain development: Starring the subplate. Neurosci Biobehav Rev. 2018;92:276–90.
18. *Hadders-Algra M.* Emerging signs of autism spectrum disorder in infancy: Putative neural substrate. Dev Med Child Neurol. 2022 Nov;64(11):1344–50. doi: 10.1111/dmcn.15333. Epub 2022 Jul 8.
19. *Hadders-Algra M, Tacke U, Pietz J, Philippi H, ur.* SINDA: Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment – An Instrument for Early Detection of Neurodevelopmental Disorders. London: Mac Keith Press, 2022.
20. *Brazelton T.* How to Help Parents of Young Children: The Touchpoints Model. J Perinatol. 1999;19(Suppl 1):S6–S7. https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200248.
21. *Kostović I.* The enigmatic fetal subplate compartment forms an early tangential cortical nexus and provides the framework for construction of cortical connectivity. Prog Neurobiol. 2020 Nov;194:101883. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101883. Epub 2020 Jul 11.
22. *Kanold PO.* The first cortical circuits: Subplate neurons lead the way and shape cortical organization. Neuroforum. 2019 Feb 1;25(1):15–24. doi: 10.1515/nf-2018-0010.
23. *Tristao RM, Oliveira AC, Barreto NF, Aucélio CN, Fernandes GM, Costa KN i sur.* Subplate neurons: their biopsychosocial role in cognitive and neurodevelopmental disorders, nociception and stress. J Neurol Stroke. 2020;10(5):158–64. doi: 10.15406/jnsk.2020.10.00431.
24. *Kanold PO.* Subplate neurons: crucial regulators of cortical development and plasticity. Front Neuroanat. 2009 Aug 20; 3:16. doi: 10.3389/neuro.05.016.2009.
25. *Kinney HC, Volpe JJ.* Organizational Events. U: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, ur. Volpe's Neurology of the Newborn, 6. izd. Amsterdam: Elsevier; 2018, str. 145–75.e9.
26. *Molnár Z, Clowry GJ, Šestan N, Alzu'bi A, Bakken T, Hevner RF i sur.* New insights into the development of the humen cerebral cortex. J Anat. 2019;235:432–51.
27. *Kwan KY, Lam MM, Krsnik Z, Kawasawa YI, Lefebvre V, Sestan N.* SOX5 postmitotically regulates migration, postmigratory differentiation, and projections of subplate and deep-layer neocortical neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 2008 Oct 14;105(41):16021–6. doi: 10.1073/pnas.0806791105. Epub 2008 Oct 7.
28. *Hadders-Algra M, Tacke U, Pietz J, Rupp A, Philippi H.* Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment developmental and socio-emotional scales: reliability and predictive value in an at-risk population. Dev Med Child Neurol. 2020 Jul;62(7):845–53. doi: 10.1111/dmcn.14423. Epub 2019 Dec 13.
29. *Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T.* An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013 Jun;55(6):509–19. doi: 10.1111/dmcn.12080. Epub 2013 Jan 24. Erratum in: Dev Med Child Neurol. 2016 Mar;58(3):316.
30. *Arzimanoglou A, O'Hare A, Johnston M, Ouvrier R.* Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood, 4. izd. London: Clinics in Developmental Medicine Mac Keith Press; 2018, str. 1368–72.
31. *Accardo J, Shapiro BK.* Neurodevelopmental disabilities: beyond the diagnosis. Semin Pediatr Neurol. 2005;12:242–9.
32. *Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D i sur.* Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003 Feb 11;60(3):367–80. doi: 10.1212/01.wnl.0000031431.81555.16.
33. *Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S.* Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2011;77:1629–35.
34. *Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G i sur.* Practice parameter: screening and diagnosis

of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2000;55:468–79.

35. *Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management; Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM i sur.* ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011;128:1007–22.
36. *Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel.* Motor delays: early identification and evaluation. Pediatrics. 2013;131:e2016–27.
37. *Hadders-Algra M.* Neurological Examination of the Child with Minor Neurological Dysfunction, 3. izd. London: Mac Keith Press; 2010.
38. *Olaniran A, Smith H, Unkels R, Bar-Zeev S, van den Broek N.* Who is a community health worker? – A systematic review of definitions. Glob Health Action. 2017;10:1272223. doi: 10.1080/16549716.2017.1272223.
39. *Shonkoff JP, Meisels SJ.* Handbook of Early Childhood Intervention. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
40. *Puthussery S, Chutiyami M, Tseng PC, Kilby L, Kapadia J.* Effectiveness of early intervention programs for parents of preterm infants: A meta-review of systematic reviews. BMC Pediatr. 2018;18:223. doi:10.1186/s12887-018-1205-9.
41. *Morgan C, Novak I, Dale RC, Badawi N.* Optimising motor learning in infants at high risk of cerebral palsy: a pilot study. BMC Pediatr. 2015;15:30. doi: 10.1186/s12887-015-0347-2.
42. *Holmström L, Eliasson AC, Almeida R, Furmark C, Weiland AL, Tedroff K i sur.* Effificacy of the small step program in a randomized controlled trial for infants under 12 months old at risk of cerebral palsy (CP) and other neurological disorders. J Clin Med. 2019;8:pii:E1016. doi: 10.3390/jcm8071016.
43. *Blauw-Hospers CH, Dirks T, Hulshof LJ, Bos AF, Hadders-Algra M.* Pediatric physical therapy in infancy: from nightmare to dream? A two-arm randomized trial. Phys Ther. 2011; 91:1323–38. doi: 10.2522/ptj.20100205.
44. *Eliasson AC, Nordstrand L, Ek L, Lennartsson F, Sjöstrand L, Tedroff K i sur.* The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral cerebral palsy; an explorative study with randomized design. Res Dev Disabil. 2018;72:191–201. doi: 10.1016/j.ridd.2017.11.006.
45. *French L, Kennedy EMM.* Annual research review: early intervention for infants and young children with, or at-risk of, autism spectrum disorder: a systematic review. J Child Psychol Psychiatry. 2018;59:444–56. doi:10.1111/jcpp.12828.
46. *Brian J, Drmic I, Roncadin C, Dowds E, Shaver C, Smith IM i sur.* Effectiveness of a parent-mediated intervention for toddlers with autism spectrum disorder: evidence form a large community implementation. Autism. 2022;26:1882–97. doi: 10.1177/13623613211068934.
47. *Smythe T, Almasri N, Moreno Angarita M, Berman BD, Kraus De Camargo O, Hadders-Algra M i sur.* The role of parenting interventions in optimizing school readiness for children with disabilities in low and middle income settings. Front Pediatr. 2022;10:927678. doi: 10.3389/fped.2022.927678.
48. *Rodgers M, Marshall D, Simmonds M.* Interventions based on early intensive applied behaviour analysis for autistic children: a systematic review and cost-effectivenesss analysis. Health Technol Assess. 2020;24:1–306.
49. *Fuller EA, Kaiser AP.* The effects of early intervention on social communication outcomes for children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. J Autism Dev Disord. 2020; 50:1683–1700. doi:10.1007/s10803-019-03927-z.
50. *Vaivada T, Lassi ZS, Irfan O, Salam RA, Das JK, Oh C i sur.* What can work and how? An overview of evidence-based interventions and delivery strategies to support health and human development from before conception to 20 years. Lancet. 2022 May 7;399(10337):1810–1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02725-2. Epub 2022 Apr 27.
51. *Chen GT, Geschwind DH.* Challenges and opportunities for precision medicine in neurodevelopmental disorders. Adv Drug Deliv Rev. 2022 Dec;191:114564. doi: 10.1016/j.addr.2022.114564. Epub 2022 Sep 29.
52. *Hall DA, Berry-Kravis E.* Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor ataxia syndrome. Handb Clin Neurol. 2018; 147:377–391. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00025-7.
53. *Sestan N, State MW.* Lost in Translation: Traversing the Complex Path from Genomics to Therapeutics in Autism Spectrum Disorder. Neuron. 2018 Oct 24;100(2):406–23. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.015.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:226–235
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-33

Pregled | Review

Akutni poremećaj svijesti

Acute disturbance of consciousness

Marija Meštrović[1], Edita Runjić[1]✉

[1]Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi
SVIJEST; KOMA;
ASCENDENTNI RETIKULARNI AKTIVACIJSKI SUSTAV;
PERZISTENTNO VEGETATIVNO STANJE;
MINIMALNO SVJESNO STANJE; MOŽDANA SMRT

SAŽETAK. Poremećaji stanja svijesti djece uzrokovani su različitim poremećajima, od hipoglikemije do traumatskih intrakranijalnih krvarenja. Mogu trajati od nekoliko sekunda, poput sinkope, nekoliko dana i tjedana, pa sve do doživotnog stanja s protrahiranim poremećajima svijesti kao što su minimalno svjesno stanje ili perzistentno vegetativno stanje. Dobro poznavanje neuroanatomije i dobra vještina primjene tog znanja na ispitivanje neurološkog statusa omogućuje međusobno razlikovanje različitih stanja poremećaja svijesti te rano prepoznavanje uzroka. Ascendentni retikularni aktivacijski sustav moždanog debla, koji sadrži glavne strukture za regulaciju budnosti i spavanja, smješten je blizu jezgara čija se funkcija može klinički ispitati čak i u djece bez svijesti, što omogućuje lokalizaciju lezije i procjenu oštećenja. Radiološke, laboratorijske i elektrofiziološke pretrage služe daljnjem prepoznavanju različitih uzroka poremećaja svijesti. Ovaj rad ima za cilj dati kratak pregled uzroka poremećaja stanja svijesti, patofiziologije oštećenja koja stvaraju, specifičnosti kliničke prezentacije na osnovi kojih se mogu razlikovati i temeljna načela dijagnostičkog i terapijskog pristupa djetetu s akutnim poremećajem stanja svijesti.

Keywords
CONSCIOUSNESS; COMA;
ASCENDING RETICULAR ACTIVATING SYSTEM;
PERSISTENT VEGETATIVE STATE;
MINIMALLY CONSCIOUS STATE; BRAIN DEATH

SUMMARY. Disturbances of consciousness in children can be caused by various disorders, from hypoglycemia to traumatic intracranial hemorrhages. The duration of periods of impaired consciousness varies from less than a minute, such as syncope, days and weeks, to a lifetime of disordered consciousness in certain patients, such as a minimally conscious state or a persistent vegetative state. A knowledge of neuroanatomy and its skilful application enables properly differentiating between these states and recognizing their causes. The ascending reticular activating system of the brainstem, the main pathway regulating wakefulness and sleep, lies in close proximity to certain nuclei whose function can be clinically tested even in unconscious patients, allowing for localization of a potential focal lesion and assessment of damage. Neuroimaging, laboratory testing and electrophysiological studies can further identify different levels and causes of consciousness disorders. This paper aims to give a brief overview of the causes of disorders of consciousness, the pathophysiology of the damage they cause, the specifics of the clinical presentation that can be used to differentiate between them, and the basic principles of the diagnostic and therapeutic approach to a child with an acute disorder of the state of consciousness.

Svijest je definirana kao „spoznaja o vlastitom postojanju i okruženju“ ili kao „ukupno psihičko doživljavanje i raspoloživost psihičkih sadržaja u određenom trenutku“. Osoba pri svijesti ima otvorene oči, reagira na upite i spontano se ophodi s okolinom. Klinička definicija svijesti je „sposobnost pojedinca da adekvatno odgovara na podražaje“.[1,2]

Fiziološko, reverzibilno sniženje razine svijesti jest spavanje koje se po cirkadijanom ritmu izmjenjuje sa stanjem budnosti.[2] Aktivan je proces, odvija se radom jezgara u mozgu specijaliziranih za promoviranje spavanja.

Strukture u medijalnom tegmentumu moždanog debla, ispunjenom raštrkanim jezgricama sive tvari nazvane retikularna formacija, održavaju mozak budnim. Put kojim aktivacijski signali iz tog područja dospijevaju do mozga nazivamo **ascendentni retikularni aktivacijski sustav (ARAS).** ARAS čine uzlazni putovi iz anatomski, fiziološki i farmakološki raznolikih jezgara.[3,4] Dio uzlaznih putova neurona dolazi do talamusa, oni prave sinapse s talamičkim neuronima i neizravno utječu na moždanu koru preko talamokortikalnih veza, osnovnih izvora električnih podražaja za moždanu koru. Drugi dio ARAS-a nakon uspona tegmentumom moždanog debla prolazi kroz lateralni hipotalamus i izravno se, bez sinapsi s talamičkim neuronima, difuzno projicira po moždanoj kori.

Neuronske mreže su rasprostranjene široko po korteksu i povezane su brojnim vezama. Neuroni imaju brojne kolaterale, komuniciraju s drugim putovima, povratno s vlastitom jezgrom, dijelovima talamusa, hipotalamusa i mediobazalnim telencefalonom, modulirajući učinak cjelokupnog sustava tako da fiziološke promjene stanja svijesti teku koordinirano i glatko.[5] Za navedeno je nužan integritet i struktura moždanog

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Edita Runjić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3032-4279
Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: editarunjic@gmail.com

debla, hipotalamusa i mediobazalnog telencefalona.[4] Funkcionalna integracija između talamusa i kore gubi se ako postoje i oštećenja bijele tvari mozga.[6]

Skupine neurona uključene u ARAS možemo definirati neurotransmiterima koji luče acetilkolin, serotonin, noradrenalin, histamin, dopamin ili neuropeptide. Glutaminergični neuroni iz osjetnih puteva pridonose moždanoj aktivaciji. Hipotalamus sadrži neurone koji luče peptidne neurotransmitere, oreksin koji se luči u REM fazi spavanja i povezuje se s patofiziologijom narkolepsije, i melanin-koncentrirajući hormon.[7,8]

Konačni učinak svih struktura uključenih u ARAS jest promjena razine aktivacije moždane kore.

Tablica 1. AVPU ljestvica
Table 1. AVPU scale

A (alert)	Budan / Awake
V (verbal)	Reakciju izazivamo govornom stimulacijom / Reaction on verbal stimulation
P (pain)	Reagira na bolni podražaj / Reaction on painful stimulation
U (unresponsive)	Ne reagira na vanjski podražaj / Unresponsive on stimulation

Patofiziologija

Poremećaji svijesti nastaju kada je fiziološka ravnoteža regulacije budnosti i spavanja narušena zbog oštećenja, ometanja funkcije ili neadekvatne komunikacije nekog od dijelova mozga zaduženih za svijest. Koma nastaje kao posljedica oštećenja obostranoga cerebralnog korteksa, oštećenja aktivacijskog retikularnog ascedentnog sustava ili oštećenja obje razine.

Procjena stanja svijesti

Razlikujemo dva osnovna aspekta svijesti.[9,10] *Razina svijesti* koju nazivamo budnost (engl. *wakefullnes*) kvantitativna je komponenta, objektivno se može odrediti.[9] *Sadržaj svijesti* koji nazivamo svjesnost (engl. *awareness*) kvalitativna je komponenta, subjektivna, bez mogućnosti određivanja na jednostavnoj ljestvici te se podudara s filozofskim definicijama stanja svijesti kao „subjektivnog iskustva postojanja".

Kvantitativni poremećaj svijesti označava sniženu razinu budnosti, ocjenjuje se pregledom i može se ocijeniti na ljestvici. Sukladno nalazu definira se kao potpuna budnost, zanesena svijest, somnolencija, sopor i koma.[5]

Tablica 2. – Table 2. Glasgovska ljestvica kome / Glasgow Coma Scale

Glasgovska ljestvica kome / Glasgow coma score	GCS za djecu do 4 godine / GCS for children up to 4 years	GCS za djecu od 4 do 15 godina / GCS for children from 4 to 15 years
Otvaranje očiju / Eye opening	4 = spontano / spontaneous	4 = spontano / spontaneous
	3 = na govor / to speech	3 = na dozivanje / to verbal call
	2 = na bolni podražaj / to painful stimulation	2 = na bolni podražaj / to painful stimulation
	1 = ne otvara oči / no eye opening	1 = ne otvara oči / no eye opening
Verbalni odgovor / Verbal response	5 = govori ili guguće kao uvijek / talks or coos as always	5 = orijentiran / oriented
	4 = govori manje, spontani iritabilni plač / talk less, spontaneous irritable crying	4 = smušen / confused
	3 = plače na bolni podražaj / cries on painful stimulation	3 = nesuvisao / inappropriate words
	2 = stenje na bolni podražaj / moaning on painful stimulation	2 = nerazumljiv / incompressible sound
	1 = nema odgovora / no response	1 = nema odgovora / no response
Motorički odgovor / Motor response	6 = izvršava naloge, spontana motorika / obeys commands, spontaneous motor activity	6 = izvršava zapovijedi / obeys commands
	5 = lokalizira bol ili se povlači na dodir / localizes pain or withdraws to touch	5 = lokalizira bol / localizes pain
	4 = povlačenje na bolni podražaj / withdrawal to a painful stimulation	4 = povlačenje na bolni podražaj / withdrawal to a painful stimulation
	3 = abnormalna fleksija (dekortikacijski položaj) / abnormal flection (decortication position)	3 = abnormalna fleksija / abnormal flection
	2 = abnormalna ekstenzija (decerebracijski položaj) / abnormal extension (decerebration position)	2 = abnormalna ekstenzija / abnormal extension
	1 = ne reagira na bolni podražaj / no response to pain	1 = ne reagira na bolni podražaj / no response to pain

Tablica 3. FOUR ljestvica
Table 3. FOUR scale

FOUR ljestvica / FOUR scale	
Odgovor očiju / Eye response	4 = oči otvorene i prate ili trepću na zapovijed / eyelids open and tracking, or blinking to command
	3 = oči otvorene, ali ne prate / eyelids open but not tracking
	2 = oči zatvorene, ali se otvaraju na dozivanje / eyelids closed but open to calling
	1 = oči zatvorene, ali se otvaraju na bolni podražaj / eyelids closed but open to pain
	0 = oči zatvorene i nakon bolnog podražaja / eyelids remain closed after painful stimulation
Motorički odgovor / Motor response	4 = na zapovijed pokazuje palce gore, "V" ili stišće šaku / on command shows thumbs-up, fist, or peace sign
	3 = lokalizira bol / localizing pain
	2 = abnormalna fleksija na bol / abnormal flexion to pain
	1 = ekstenzija na bol / abnormal extension to pain
	0 = bez odgovora na bolni podražaj ili generalizirani mioklonus / no response to pain or generalized myoclonus
Moždano deblo / Brainstem reflexes	4 = uredan zjenični i kornealni refleks / normal pupil and corneal reflexes
	3 = jedna zjenica proširena i nereaktivna / one pupil wide and fixed
	2 = odsutan zjenični ili kornealni refleks / absent pupil or corneal reflex
	1 = odsutan zjenični i kornealni refleks / absent pupil and corneal reflexes
	0 = odstuan zjenični, kornealni i faringealni refleks / absent pupil, corneal, and pharyngeal reflexes
Disanje / Respiration	4 = nije intubiran, pravilan obrazac disanja / not intubated, regular breathing pattern
	3 = nije intubiran, Cheyne-Stokesovo disanje / not intubated, Cheyne-Stokes breathing pattern
	2 = nije intubiran, nepravilan obrazac disanja / not intubated, irregular breathing pattern
	1 = intubiran, ali frekvencija disanja iznad postavke ventilatora / intubated, bur breathes above ventilatory rate
	0 = frekvencija disanja na razini postavke ventilatora ili apneja / breathes at ventilator rate or apnea

- **Zanesena svijest ili stanje smušenosti** – dijete je nezainteresirano za okolinu, otežano održava kontakt s okolinom uz pospanost i smanjenje spontanih kretnji.
- **Patološka pospanost ili somnolencija** – dijete je prekomjerno pospano, ali se može probuditi glasnim pozivom i blažim bolnim podražajem.
- **Pretkomatozno stanje ili sopor** – stanje nalik na san, uz nepotpuno buđenje na jake povike i bolne podražaje.
- **Nesvjesno stanje ili koma** – stanje u kojem nema odgovora na podražaje, dijete se ne može razbuditi.

Kvalitativni poremećaji svijesti imaju očuvanu budnost, ali je poremećena neka komponenta sadržaja svijesti: delirij koji karakteriziraju halucinacije, uznemirenost, hiperekscitabilnost, tremor i sklonost konvulzijama, te demencija koju obilježavaju dezorijentacija o mjestu, vremenu i osobama, promjene u ponašanju i osobnosti djeteta. Posljedica su oštećenja viših kortikalnih funkcija (pamćenje, shvaćanje, mišljenje, prosuđivanje).

Najjednostavnija ljestvica za procjenu stanja svijesti jest **AVPU ljestvica** (engl. *alert, vocal, pain, unresponsive*, AVPU) koja procjenjuje dubinu poremećaja svijesti, a temelji se na odgovoru bolesnika na vanjski podražaj (tablica 1).

Najčešće i najduže primjenjivana jest **Glasgovska ljestvica kome** (engl. *Glasgow coma scale*, GSC), koja je prilagođena i za djecu do četiri godine (tablica 2). Ocjene se donose bilježeći funkcije i reakcije u tri kategorije: otvaranje očiju, verbalni odgovor i motorički odgovor. Boduje se najbolji odgovor koji se uspije ostvariti u svakoj od tri skupine. Maksimalan broj bodova koji označava punu svijest je 15, a minimalni broj bodova 3. Rezultat od 13 do 14 bodova veže se uz blagu ozljedu mozga, od 9 do 12 uz srednje teško ozljedu mozga, a 3 do 8 uz tešku ozljedu mozga. Za dijete koja ima ispod 8 bodova možemo reći da je u komi.

Novija ljestvica za opisivanje poremećaja stana svijesti je **FOUR ljestvica** (engl. *full outline of unresponsiveness*, FOUR). Ocjenjuju se četiri kategorije: pokreti očiju, motorički odgovor, refleksi moždanog debla i disanje. U svakoj kategoriji se dodjeljuje 0 – 4 boda (tablica 3). FOUR ima prednosti u odnosu na GCS jer ne zahtijeva verbalnu komunikaciju, primjenjiva je za intubiranu djecu i u ocjenu se uključuje funkcija moždanog debla, što joj daje bolju dijagnostičku i prognostičku vrijednost u odnosu na GCS.

Uzroci poremećaja stanja svijesti

Uzroci akutnih poremećaja stanja svijesti u djece mogu se podijeliti u dvije velike skupine: strukturni i metaboličko-toksični (tablica 4).

Tablica 4. Uzroci akutnih poremećaja stanja svijesti
Table 4. Causes of acute disorders of consciousness

Uzroci akutnih poremećaja stanja svijesti / Causes of acute disorders of consciousness	
Strukturalni / Structural	Metaboličko-toksični / Metabolic and toxic
A. Trauma / Trauma • Potres mozga / Brain concussion • Kontuzija mozga / Brain contusion • Epiduralni hematom / Epidural hematoma • Subduralni hematom / Subdural hematoma • Intracerebralni hematom / Intracerebral hematoma • Difuzna aksonalna ozljeda / Diffuse axonal injury	A. Hipoksija-ishemija / Hypoxia-ischemia • Šok / Shock • Zatajenje srca ili pluća / Heart or lung failure • Utapljanje / Drowning • Trovanje ugljičnim monoksidom / Carbon monoxide poisoning • Strangulacija / Strangulation
B. Neoplazme / Neoplasms	B. Bolesti metabolizma / Metabolic disorders • Poremećaj metabolizma karnitina / Carnitine Inborn Errors of Metabolism • Hipoglikemija / Hypoglycemia • Acidoza / Acidosis • Dijabetička ketoacidoza / Diabetic ketoacidosis • Organska acidemija / Organic acidemia • Amino acidemija / Amino acidemia • Hiperamonijemije / Hyperammonemia • Hepatička encefalopatija / Hepatic encephalopathy • Reye-sindrom / Reye syndrome • Bolesti ciklusa ureje / Urea cycle disorders • Encefalopatija uzrovana valproatom / Valproate-induced encephalopathy • Bolesti metabolizma masnih kiselina / Fatty-acid metabolism disorder • Uremija / Uremia • Poremećaj metabolizma vode i elektrolita / Disorder of fluid and electrolyte metabolism • Dehidracija, Na, Ca, Mg, P / Dehydration, Na, Ca, Mg, P • Endokrine bolesti / Endocrine diseases • Štitnjača / Thyroid disorders • Hipoparatireoidizam / Hypoparathyroidism • Adrenalna insuficijencija / Adrenal insufficiency • Hipertenzivna encefalopatija / Hypertensive encephalopathy • Hipovitaminoza (tiamin, piridoksin, niacin) / Hypovitaminosis (thiamine, pyridoxine, niacin) • Mitohondrijske bolesti / Mitochondrial diseases
C. Vaskularne bolesti / Vascular diseases • Infarkti mozga / Cerebral infarction • Tromboze / Thrombosis • Embolije / Embolism • Cerebralna krvarenja / Cerebral hemorrhages • AV malformacije / AV malformations • Aneurizme / Aneurysms • Nasljedne vaskularne displazije / Hereditary vascular dysplasia • Vaskulitisi / Vasculitis • Nasljedne vaskularne malformacije / Hereditary vascular malformations • Trauma karotida ili vertebralnih arterija / Carotid or vertebral artery trauma	
D. Žarišne infekcije / Local infections • Cerebritis / Cerebelitis • Empijem (subduralni, epiduralni) / Empyema (subdural, epidural) • Apsces / Abscess	C. Egzogeni toksini i otrovi / Exogenous toxins and poisons • Narkotici, neuroleptici, antidepresivi, Mao-inhibitori, antiepileptici, psihostimulansi / Narcotics, neuroleptics, antidepressants, Mao-inhibitors, antiepileptics, psychostimulants • Industrijski toksini (organski fosfati, teški metali, cijanidi) / Industrial toxins (organic phosphates, heavy metals, cyanides) • Heroin, alkohol, kokain, amfetamin / Heroin, alcohol, cocaine, amphetamine • Münchhausenov sindrom – otrovanje / Münchhausen syndrome – poisoning
E. Hidrocefalus / Hydrocephalus	D. Infekcije / Infections • Bakterije / Bacteria • Virusi / Viruses • Rikecije / Ricketius • Akutni diseminirani encefalomijelitis / Acute disseminated encephalomyelitis
	E. Paroksizmalne bolesti / Paroxysmal diseases • Epilepsije / Epilepsy • Migrene / Migraine

Strukturni uzrok podrazumijeva izravno fizičko oštećenje ili razaranje moždanih struktura zbog traume, tumora, vaskularnih bolesti, infekcija i hidrocefalusa u području ARAS-a moždanog debla, obostrane lezije u području diencefalona ili obostrana oštećenja velikih dijelova moždanih hemisfera.[2] Može biti po-

sljedica i neizravnih oštećenja zbog povišenoga intrakranijskog tlaka, kompresije, pomaka moždanih struktura uz hernijaciju na mjestima najmanjeg otpora. Poremećaji svijesti uzrokovani strukturnim patoanatomskim oštećenjem mozga praćeni su i fokalnim neurološkim ispadima.

Metaboličko-toksični uzroci poremećaja svijesti uzrokuju poremećaj funkcije mozga difuznim djelovanjem na cijeli mozak, a bez strukturnih oštećenja. Najčešće su to stanja s posljedicom manjka supstrata za moždani metabolizam zbog ishemije, hipoksije, hipoglikemije, poremećaja acidobazne ravnoteže, elektrolita. Uzroci metaboličko-toksičnih poremećaja svijesti su infekcije SŽS-a, paroksizmalne bolesti SŽS-a, trovanja egzogenim tvarima (lijekovi, otrovne tvari koje se koriste u poljoprivredi i domaćinstvima), trovanja endogenim tvarima (zatajenja jetre, bubrega, pluća), poremećena funkcija endokrinih organa, sistemske bolesti sa zatajenjem cirkulacije, sepsa. Poremećaj svijesti bez fokalnih neuroloških ispada uz uredne slikovne pretrage mozga najčešće je uzrokovan metaboličko-toksičnim poremećajem. Prepoznavanje zahtijeva hitnu detaljnu obradu i hitno liječenje zbog reverzibilnosti velikog broja navedenih stanja.

Uzroci akutnog poremećaja svijesti u djece mogu biti i strukturni i metaboličko-toksični. Djeca s poremećajem osmolalnosti plazme, hiponatrijemijom, hipernatrijemijom i dijabetičkom ketoacidozom mogu imati strukturalnu komplikaciju poput intrakranijskog krvarenja, moždanog udara ili tromboze venskih sinusa. Cerebralni edem javlja se kao komplikacija liječenja dijabetičke ketoacidoze s pogoršanjem poremećaja svijesti ili hernijacijom.

Dijagnostički i terapijski pristup

Potreba za pojedinom pretragom procjenjuje se sukladno kliničkoj slici. Anamnezom doznajemo moguću etiologiju, a kliničkim pregledom i neurološkim testovima određujemo anatomsku lokalizaciju.

Pristup djetetu s poremećajem svijesti zahtijeva pridržavanje temeljnih načela (slika 1)[11]:

1. Procjena **dišnog puta (A)** i njegovo osiguravanje. Ako dijete ima P ili U stupanj na AVPU ljestvici, odnosno 8 i manje bodova na GCS ljestvici ili ako nema refleks kašlja, dišni put je ugrožen i treba biti osiguran uporabom pomagala (intubacija).

2. Procjena **disanja (B)** i zbrinjavanje. Sva djeca s poremećajem stanja svijesti trebaju dobiti 100-postotni kisik preko maske uz održavanje saturacije krvi kisikom više od 95% na pulsnom oksimetru. U slučaju hipoventilacije potrebno je prodisavati balonom.

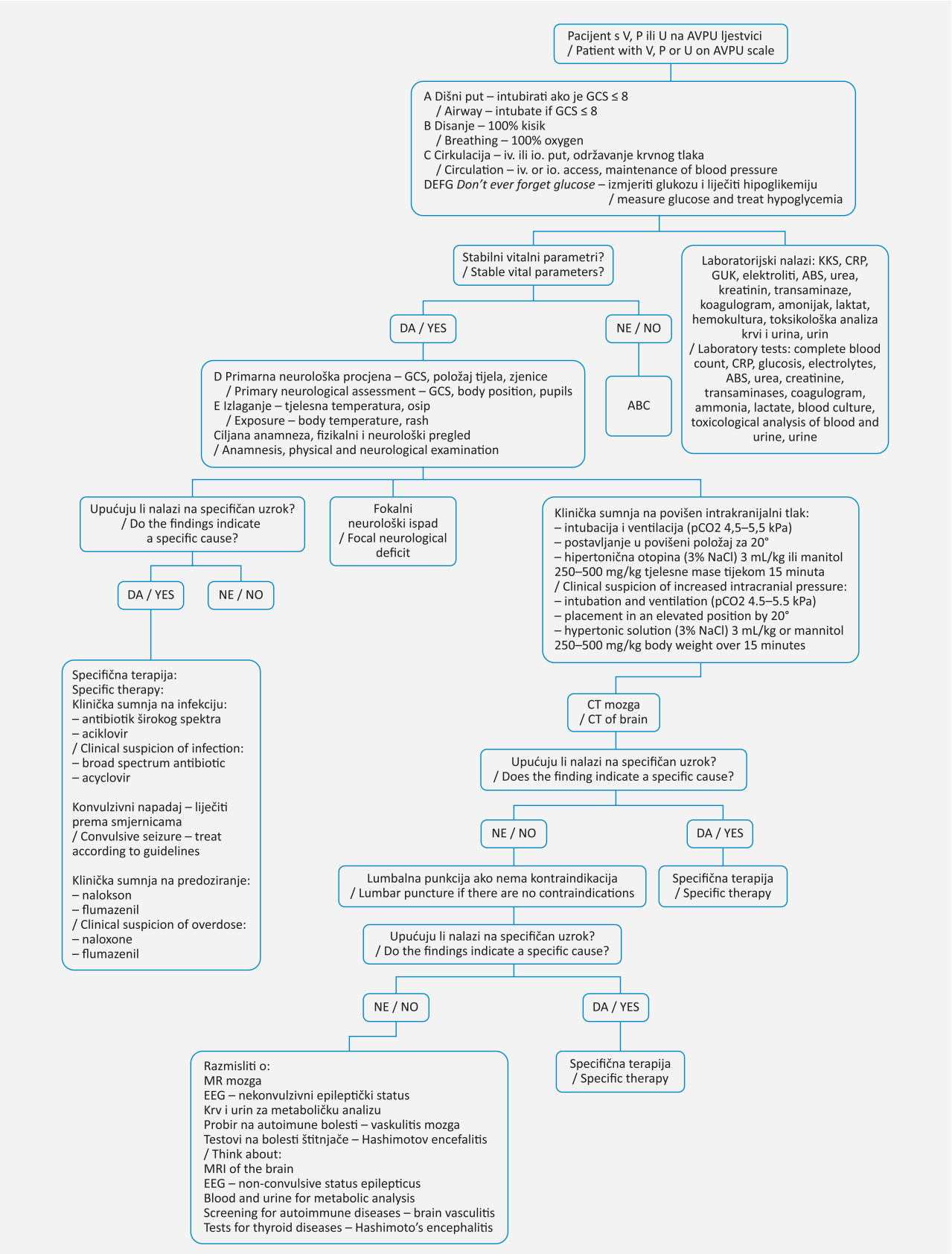
3. Procjena **cirkulacije (C)** i zbrinjavanje. Sva bi djeca morala imati osiguran intravenski ili intraosealni pristup uz održavanje dobre perfuzije, dobrog arterijskog tlaka i pulsa. Treba izbjegavati prekomjernu primjenu tekućine. U slučaju šoka potrebno je primijeniti bolus kristaloida 10 – 20 mL/kg, a u slučaju znakova traume primijeniti 10 mL/kg.

4. Izmjeriti **glukozu u krvi** (DEFG, engl. *don't ever forget glucose*) te liječiti hipoglikemiju ako postoji. U slučaju sumnje ili kada test nije dostupan sigurnije je postupiti kao da je hipoglikemija prisutna.

5. Nakon osiguranja venskog puta potrebno je uzeti krv za osnovne **laboratorijske pretrage** – kompletna krvna slika, upalni parametri, glukoza, elektroliti, acidobazni status, ureja, kreatinin, transaminaze, koagulogram, amonijak, laktat, hemokultura, urin te toksikološka analiza krvi i urina.

6. Primarna **neurološka procjena (D)** – procjena stanja svijesti prema AVPU ili GCS ljestvici, procjena položaja tijela (patološki su položaji dekortikacijski – flektirane ruke, ekstendirane noge i decerebracijski – ekstendirane ruke i noge) te procjena veličine i reaktivnosti zjenica.

Ako su životni znakovi stabilni, a stanje svijesti se ne pogoršava, potrebno je učiniti detaljan pregled kojim utvrđujemo narav, razinu i brzinu napredovanja procesa koji je uzrokovao oštećenje mozga.[12] Vrućica sugerira sepsu, meningitis, encefalitis, intrakranijski apsces, dok hipotermija sugerira otrovanje lijekovima. Ubrzana srčana akcija mogući je znak hipovolemije, šoka, sekundarnog učinka vrućice ili poremećaja srčanog ritma. Usporena srčana akcija kasni je učinak hipoksije, povišenoga intrakranijskog tlaka ili ozljede miokarda. Ubrzano disanje poremećaj je oksigenacije zbog astme, embolije pluća, povišenoga intrakranijskog tlaka ili acidoze u tijeku dijabetičke ketoacidoze. Usporeno, nepravilno disanje može biti uzrokovano intoksikacijom lijekovima. Hipotenzija je simptom šoka, sepse, intoksikacije lijekovima, oštećenja miokarda ili adrenalne insuficijencije. Hipertenzija primarno upućuje na hipertenzivnu encefalopatiju, ali može biti kompenzacijski mehanizam slabije perfuzije mozga u djece s povišenim intrakranijskim tlakom ili u djece s moždanim udarom. Cijanoza upućuje na lošu oksigenaciju, a žutica kože na bolesti jetre ili hemolizu. Izraženo bljedilo kože može biti znakom anemije i šoka. Koža boje crvene trešnje upućuje na trovanja ugljičnim monoksidom. Kefalhematom, neravno područje areala vlasišta ili krvarenja u području vlasišta upućuju na traumu glave. Krvarenje iz nosa i uha s likvorejom znak su frakture baze lubanje. Različiti osipi se povezuju s infektivnim uzrocima poremećaja svijesti poput meningokoksemije ili bolesti uzrokovane rikecijama. Na neurokutane lezije, tuberoznu sklerozu posumnjat ćemo kod depigmentacije kože. Generalizirano tamnije pigmentirana koža upućuje na Addisonovu bolest ili adrenoleukodistrofiju. Miris izdahnutog zraka djeteta može uputiti na alkoholnu in-



Slika 1. Osnovni pristup djetetu s akutnim poremećajem svijesti

Figure 1. Basic approach to a child with an acute disorder of consciousness

toksikaciju, dijabetičku ketoacidozu (slatko voće, aceton), uremiju (miris urina) ili hepatičnu komu (miris plijesni). Kardiovaskularnim testovima dijagnosticirat ćemo kongenitalne srčane greške ili endokarditis koji često imaju ozbiljne intrakranijske simptome. Blijeda, napeta trbušna stijenka znak je intraabdominalnog krvarenja i šoka.

7. U **sekundarnu neurološku procjenu** ubrajaju se pregled očiju (zjenice i bulbomotorika, očna pozadina, znakovi oftalmoplegije), duboki tetivni refleksi, patološki motorički obrasci uz znakove lateralizacije i patološki obrasci disanja. Obratiti pozornost na ukočen vrat i napetu fontanelu koji upućuju na meningitis te tragati za konvulzivnim pokretima koji mogu biti jedva primjetni.

Očuvanost zjeničnog refleksa jedan od najboljih znakova razlikovanja strukturnih od metaboličkih uzroka poremećaja svijesti.[13] Anizokorija (nejednaka veličina zjenica) i smanjena reakcija na svjetlost najčešće je povezana sa strukturnim oštećenjima mozga.[14] U toksičnim i metaboličkim oštećenjima zjenice će biti sužene, ali simetrične i očuvane reaktivnosti. Hutchinsonova zjenica je unilateralno midrijatična i reflektorno nereaktivna zjenica, a znak je unkalne hernijacije.[12] Mezencefaličkim ozljedama nastaju nereaktivne, blago anizokorične zjenice koje mogu biti u središnjem položaju ili midrijatične.[13] Oštećenja na razini ponsa imaju iznimno miotične zjenice široke 1 – 2 mm.

Pasivni otpor fleksiji vrata znak je meningealne iritacije, hernijacije ili kraniocervikalne traume. Otpor fleksiji vrata s ekstenzijom nogu ili fleksijom (pozitivan Kerinigov znak ili Brudzinskijev znak) znak su generalizirane iritacije moždanih ovojnica.

Kornealni refleks se sastoji od zatvaranja oka na dodirni podražaj bulbusa. Gubitak kornealnog refleksa jedan je od znakova oštećenja ponsa i kraniokaudalnog napredovanja hernijacije.

Kod djece poremećene svijesti treba proučiti položaj i ponašanje bulbusa u mirovanju. Spori, lutajući spontani pokreti očnih jabučica, kakvi se ponekad mogu primijetiti i u normalnom spavanju, znak su očuvanog integriteta moždanog debla i vjerojatnog metaboličkog uzroka kome.[13] Konjugirana, tonička devijacija očiju u jednu stranu, osobito uz prisutnost hemiplegije suprotne strane tijela, znak je velike, destruktivne hemisferalne lezije. Na pogled utječe i refleksna aktivnost vestibularnog sustava, koji je zadužen za usklađivanje pokreta glave s pokretima očiju, kako se pri pomicanju glave ne bi izgubila linija pogleda. Vestibularni organ, registrirajući akceleraciju glave u nekom smjeru, šalje signal da se oči kompenzatorno okrenu suprotno.[12] Okulocefalički refleks se izaziva tako da se djetetu glava pasivno rotira u jednu, a zatim u drugu stranu. Normalan odgovor na takav podražaj je konjugirani pokret očiju suprotno od smjera okretanja glave, a temelji se pokušajima vestibularnog sustava da neutralizira utjecaj rotacije glave na vid i ravnotežu. Prije ispitivanja potrebno je isključiti ozljedu vratne kralježnice.[13] Odsutnost konjugiranih pokreta očiju znak je oštećenja moždanog debla.

Nepčani refleks i ždrijelni refleks odvijaju se putem IX. i X. moždanog živca, *n. glossopharyngeus* i *n. vagus*, čija se specijalna motorička jezgra (lat. *nucl. ambiguus*) nalazi u području produljene moždine. Ispituje se podraživanjem špatulom lateralne stijenke nepčanih lukova s obje strane. Očekivani odgovor je simetrično odizanje mekog nepca i uvule.

Pri ispitivanju motoričkih funkcija potrebno je promatrati spontane kretnje, tonus, reflekse i reakciju na nociceptivne podražaje. Kod djece s plićim poremećajima svijesti očekuje se određena spontana motorička aktivnost i znak je očuvanih viših kortikalnih centara.[15] Potrebno je obratiti pažnju na simetričnost, tražeći znakove fokalnih lezija kortikospinalnog puta. U djece koja ne izvršavaju zapovijedi i nemaju spontane kretnje, primjenjujemo test bolnog podražaja. Adekvatan je odgovor da dijete lokalizira bolni podražaj i reagira smislenom kretnjom. Znak je to očuvanih osjetnih i motoričkih puteva barem do razine diencefalona.[15] Važno je razlikovati ih od refleksa povlačenja koji izgledaju slično, ali se odvijaju na spinalnoj razini. Refleks povlačenja, dekortikacijska i decerebracijska rigidnost spadaju u neadekvatne odgovore. Stereotipni su i ostaju očuvani i kod teških moždanih oštećenja.[13] Dekortikacijska rigidnost ili abnormalna fleksija znak je lezije koja je smještena na prijelazu diencefalona u mezencefalon.[16] Pojačanje tonusa nastaje kada je kortikospinalni put narušen, dok je rubrospinalni put očuvan. Decerebracijska rigidnost ili abnormalna ekstenzija ukazuje na leziju ispod razine *nucleus ruber,* koja prekida i rubrospinalni put te dominira vestibulospinalni put, koji pojačava tonus ekstenzora. Loš je prognostički znak, osobito kod djece s komom nakon traumatske ozljede glave. Potpuna mlohavost i izostanak bilo kakve reakcije na podražaj znak je spinalnog šoka, periferne denervacije s razaranjem medulopontine retikularne formacije.[5]

8. Potražiti znakove **povišenog intrakranijskog tlaka**.[17] Apsolutni znakovi su edem papile vidnog živca, pulsirajuća fontanela i nedostatak pulsacije retinalnih vena.

Znakovi koji upućuju na povišen intrakranijski tlak u djeteta koje ima poremećaj svijesti jesu:

- povećan opseg glave, napeta fontanela, razmaknuti šavovi, povraćanje, pogled zalazećeg sunca kod dojenčadi
- glavobolja, povraćanje, neurološki ispadi kod veće djece
- patološki položaj tijela – dekortikacijski ili decerebracijski

- patološki odgovor zjenica – unilateralna ili bilateralna dilatacija
- patološki obrazac disanja – nekoliko obrazaca disanja koji variraju od hiperventilacije, Cheyne-Stokesova disanja do apneje
- Cushingov trijas – bradikardija, povišen arterijski tlak i poremećaj disanja koji su kasni znak povišenoga intrakranijalnog tlaka
- patološki okulocefalični refleks – nema pokreta očiju pri pokretanju glave u stranu ili pri fleksiji glave.

U slučaju povišenoga intrakranijskog tlaka potrebno je primijeniti terapiju[17]:

- endotrahealna intubacija i ventilacija uz održavanje pCO2 od 4,5 do 5,5 kPa (34 –41 mmHg)
- postavljanje djeteta glavom i gornjim dijelom tijela u povišeni položaj za 20 stupnjeva
- hipertonična otopina (3% NaCl) 3 mL/kg uz nastavak kontinuirane infuzije 0,1 – 1 ml/kg/h iste otopine ili manitol 250 – 500 mg/kg tjelesne mase tijekom 15 minuta
- deksametazon se može primijeniti kod edema koji okružuje leziju 0,5 mg/kg svakih 6 sati.

9. **Slikovne pretrage** mozga indicirane su kod svih akutnih poremećaja svijesti nerazjašnjenog uzroka, osobito ako su praćeni fokalnim neurološkim ispadima ili znakovima povišenoga intrakranijalnog tlaka. Pretragu treba učiniti odmah nakon stabilizacije djeteta te je **kompjuterizirana tomografija (CT)** zbog dostupnosti i brzine snimanja najčešće primjenjivana u hitnim stanjima. CT je metoda izbora za dijagnozu intrakranijalnih krvarenja (gotovo 100% senzitivnosti za subarahnoidno krvarenje i intracerebralno krvarenje) i za prepoznavanje akutnog hidrocefalusa, tumora, edema i velikih ishemijskih moždanih udara. Okluzija bazilarne arterije ili tromboze venskih sinusa neće se vidjeti na CT-u pa klinički uočeni znakove strukturne lezije pomažu lažno negativni nalaz pravilno protumačiti i dijete pravodobno uputiti na prikladniju pretragu – **CT angiografiju**.[12] CT angiografija je dobra metoda za dijagnozu okluzije intrakranijalnih i ekstrakranijalnih krvnih žila. Uključuje intravensku primjenu kontrasta tijekom CT snimanja i rekonstrukciju 3D slike moždanog krvotoka iz rezultata. Ima prednost što se, u usporedbi s drugim oblicima angiografije, može relativno brzo i jednostavno učiniti uz minimalan rizik i nelagodu za dijete.

Magnetna rezonancija (MR) mnogo je senzitivnija od CT-a za akutnu ishemiju, oštećenja bijele tvari i upalna zbivanja poput herpesa encefalitisa ili ADEM-a. Manje je dostupna od CT-a i dugo traje, zbog čega nije sasvim prikladna u hitnim stanjima, ali indicirana je kod djece kojima nakon ostale obrade nije pronađeno objašnjenje za poremećaj svijesti.[12]

UZV mozga može se primijeniti u djece s otvorenom velikom fontanelom.

10. Potrebu za **lumbalnom punkcijom (LP)** treba oprezno razmotriti uzimajući u obzir moguću korist i rizik. Primjenjuje se za potvrdu dijagnoze meningitisa ili encefalitisa te izolaciju uzročnika, kao i kod djece sa sumnjom na subarahnoidalno krvarenje (SAH) koja imaju negativan nalaz CT-a. Izvodi se tek nakon dobivenih nalaza CT-a ili pregleda očne pozadine kako bi se najprije isključio povišeni intrakranijalni tlak, ekspanzivna lezija i pomak[17], imajući u vidu da obje pretrage pri povišenom intrakranijalnom tlaku mogu biti uredne. Lumbalna punkcija u djece s poremećajem svijesti u pravilu se izvodi u ležećem položaju. Relativne kontraindikacije za lumbalnu punkciju jesu prolongirani ili žarišni konvulzivni napadaji, fokalni neurološki ispadi, GCS <13, dilatacija zjenica, patološki položaj tijela, Cushingov trijas, patološki okulocefalički refleks, edem papile vidnog živca, purpura, trombocitopenija ili koagulopatija te arterijska hipertenzija.

Nalaz likvora zbog traumatske punkcije može ukazivati na SAH. SAH je vjerojatniji ako se izvade tri epruvete likvora i u svima se izmjeri podjednaka količina eritrocita. Na preboljeli SAH upućuje i ksantokromija (žućkasta obojenost likvora zbog razgradnih produkata krvi) i oštećen izgled eritrocita pod mikroskopom na razmazu likvora.

11. **Elektroencefalografija (EEG)** primjenjuje se u obradi epileptičkih napadaja. Posebno je korisna za dijagnozu nekonvulzivnoga epileptičkog statusa. Nekonvulzivni epileptički status može se javljati uz tipične znakove nekonvulzivnih epileptičnih napadaja kao što su orofacijalni automatizmi (mljackanje, žvakanje, treptanje), uz diskretne znakove kao što su nistagmoidni pokreti očiju, devijacija bulbusa ili sitni mioklonički trzajevi prstiju, ali moguće je i da poremećaj svijesti bude jedini simptom.[12] EEG je pretraga kojom se pomoću elektroda postavljenih na meki oglavak bilježi električna aktivnost uzrokovana postsinaptičkim potencijalima kortikalnih neurona. Uređaj moždanu aktivnost zapisuje u obliku valova koji se razlikuju frekvencijom, amplitudom i sinkronizacijom s drugim odvodima. Po izgledu valova razlikujemo nekoliko osnovnih EEG ritmova koji su tipični za dob djeteta, različite faze budnosti ili spavanja. Koristan je za prepoznavanje psihogenih poremećaja svijesti, kada EEG nalaz pokazuje potpuno budan mozak.[18] Difuzna sinkronizacija i usporenje ritma može biti znak toksične ili metaboličke encefalopatije, dok izrazita lateralizacija aktivnosti upućuje na strukturnu leziju.

12. U djeteta s poremećajem stanja svijesti često nije moguće postaviti dijagnozu unutar prvog sata, stoga je glavni cilj primarnog zbrinjavanja **održavanje homeostaze** i liječenje lječivog. Potrebno je postaviti nazogastričnu sondu uz održavanje normoglikemije, elektrolitske ravnoteže i tjelesne temperature te adekvatnu primjenu tekućine.

13. **Specifično liječenje**
- Pri sumnji na infekciju treba primijeniti antibiotik širokoga spektra (cefotaksim ili ceftraikson), razmisliti o ranoj primjeni aciklovira ako se sa sigurnošću ne može isključiti encefalitis uzrokovan virusom herpes simpleks. Odgađanje primjene antibiotika ili antivirusnih lijekova znatno smanjuje preživljenje, iako će to poremetiti nalaze kulture likvora.[19] Za ciljano liječenje mogu poslužiti nalazi hemokulture, a na ostale parametre koje ispitujemo u likvoru (stanice, proteini, glukoza, protutijela) antimikrobni lijekovi neće posebno utjecati.[20]
- Tijekom dugotrajnoga konvulzivnog napadaja može nastati dodatno moždano oštećenje zbog razvoja moždanog edema. Zbog toga je potrebno liječiti konvulzije prema algoritmu.
- Pri sumnji na predoziranje opijatima dati nalokson. U djece je opijatna koma rijetkost, ali terapija naloksonom uključuje vrlo nizak terapijski rizik i nalokson treba dati. Od drugih češćih antidota važni su flumazenil u liječenju predoziranjem benzodiazepinima i fizostigmin u liječenju otrovanja antikolinergičnim lijekovima.
- Pri dokazanim izravnim fizičkim oštećenjima moždanih struktura zbog traume, tumora, vaskularnih bolesti i hidrocefalusa konzultirati neurokirurga radi neurokirurškog liječenja.

Prognoza i ishod

Akutni poremećaj stanja svijesti u djece najčešće je privremeno, prolazno stanje koje kratko traje uz spontani oporavak, ili oporavak nakon učinkovite dijagnostičke i terapijske intervencije. Pravilno zbrinjavanje djeteta prije i nakon etiološki utvrđenog uzroka omogućava najbolji mogući ishod. Djeca s težim poremećajima stanja svijesti, GCS<8 i teškom ozljedom mozga imaju lošiju prognozu. Mali broj djece ostaju u komi dulje od 10 – 14 dana.[21] Najčešći ishod je oporavak i povratak djeteta k svijesti uz više ili manje rezidualnih fokalnih neuroloških ispada. Druga opcija je smrt djeteta. Treća opcija je da dijete iz stanja kome prijeđe u jedno od protrahiranih stanja snižene svijesti. Ta stanja predstavljaju djelomičan oporavak struktura ARAS-a, ali bez oporavka kortikalnih struktura odgovornih za sadržaj svijesti. Dva osnovna protrahirana stanja snižene svijesti koja razlikujemo jesu vegetativno stanje i minimalno svjesno stanje.

Osnovna razlika između kome i **vegetativnog stanja** (VS) jest to što djeca u vegetativnom stanju spontano otvaraju oči, imaju pravilne cikluse izmjenjivanja razdoblja otvorenih očiju i razdoblja zatvorenih očiju koja nalikuju ciklusima budnosti i spavanja. Također, imaju jednostavnu refleksnu i stereotipnu motoričku aktivnost, smiješe se i ispuštaju glasove. Ne pokazuju naznake da razumiju govor te ne pokazuju nikakve naznake spoznajnih funkcija. Vegetativno stanje smatra se perzistentnim ako traje dulje od mjesec dana, a permanentnim ako traje više tri mjeseca uz netraumatski uzrok ili godinu dana uz traumatski uzrok.

Minimalno svjesno stanje (engl. *minimally conscious state*, MCS) je stupanj iznad vegetativnog stanja na povratku svjesnosti. Bolja je prognoza nego VS. Djeca s MCS-om pokazuju znakove smislenog ponašanja i donekle su sposobni komunicirati s okolišem. Djeca mogu ponekad voljno pratiti pogledom što se zbiva oko njih i izvršavati jednostavne verbalne zapovijedi. Idealno bi bilo svako dijete objektivno obraditi funkcionalnim neuroradiološkim pretragama. Pozitronska emisijska tomografija i funkcijska MR potvrđuju kod pacijenata s MCS-om kortikalnu integraciju i složenu aktivaciju na podražaje koja je kod VS-a odsutna te su dobre metode za diferencijaciju tih stanja.

***Locked-in* sindrom** nije poremećaj svijesti, već predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem. Radi se o stanju kada je moždano deblo oštećeno ispod razine ključnih struktura ARAS-a i bez zahvaćanja centara za vitalne funkcije produljene moždine, ali uz transekciju kortikospinalnih puteva i oštećenja motoričkih jezgara moždanih živaca *ponsa* i produljene moždine. Rezultat je dijete koje je potpuno svjesno, ali je toliko opsežno paralizirano da može pomicati samo očne mišiće. Najčešći uzrok stanja je krvarenje u bazi *ponsa.*[22] *Locked-in* sindrom često se zamijeni s perzistentnim vegetativnim stanjem, minimalnim svjesnim stanjem ili čak s moždanom smrti. Najjednostavniji način objektivnog prepoznavanja *locked-in* sindroma je EEG jer će, za razliku od svih stanja na koja nalikuje, imati uredan do minimalno promijenjen nalaz.

Moždana smrt je potpun i ireverzibilan gubitak moždanih funkcija, uključujući i one odgovorne za vitalne funkcije.[23] Moždana smrt se može utvrditi ako se uklone čimbenici zabune koji mogu imitirati kliničku sliku moždane smrti, poput hipotermije ili intoksikacije lijekovima koji deprimiraju disanje i krvotok.[24] Neurološkim pregledom nužno je utvrditi odsutnost moždanih funkcija. Dijete je u stanju duboke kome, zjenice su medioponirane i bez reakcije na svjetlo. Odsutni su kornealni, mandibularni, okulovestibularni, faringealni refleks i refleks kašlja nakon bronhalne aspiracije. Potpuna je odsutnost motoričke aktivnosti, bez reakcija na bol. Pozitivan je test apneje. Nakon pozitivnih svih testova za moždanu smrt, potrebno je pričekati šest sati za konačnu dijagnozu moždane smrti. U djece s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom potrebno je pričekati 24 sata.

Za potvrdu dijagnoze moždane smrti može se učiniti i niz dodatnih pretraga. Zlatni standard je digitalna subtrakcijska angiografija koja pokazuje izostanak protoka od karotidne bifurkacije nadalje. Nedostatak joj je invazivnost, zbog čega su CT angiografija i MR

angiografija prihvatljive alternative.[25] SPECT (engl. *single photon emission computed tomography*) s heksametilpropilenaminoksimom (HMPAO) obilježenim radioaktivnim tehnecijem kao radiofarmakom ima vrlo visoku senzitivnost i specifičnost. Očekujemo nalaz „prazne lubanje", izostanak ulaska radioaktivnog HMPAO-a u moždani parenhim.[26] Odsutnost protoka kroz velike krvne žile mozga na transkranijskom *doppleru* (TCD) ima 70,5% senzitivnosti i 97,4 – 100% specifičnosti za dijagnozu moždane smrti.[26] Nalaz izostanka aktivnosti na EEG-u pojačane osjetljivosti tijekom 30 minuta jest koristan, ali ne pokazuje rezidualnu aktivnost moždanog debla. Somatosenzorni evocirani potencijali dobar su pokazatelj funkcije moždanog debla.[27]

LITERATURA

1. *Saper CB.* Brain Stem Modulation of Sensation, Movement, and Consciousness. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, ur. Principles of Neural Science. Amsterdam: Elsevier; 2000, str. 890–909.
2. *Pathophysiology of signs and symptoms of coma.* U: Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F, ur. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. New York: Oxford University Publishing; 2007, str. 3–37.
3. *Robbins T, Everitt B.* Arousal systems and attention. Biol Psychol. 1995;45:57–71.
4. *Zernicki B, Gandolfo G, Glin L, Gottesmann C.* Cerveau isole and pretrigeminal rats. Acta Neurobiol Exp. 1984;44:159–77.
5. *Brinar V.* Svijest i poremećaj svijesti. U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009, str. 99–109.
6. *Adams JH, Graham DI, Jennett B.* The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. Brain. 2000;123: 1327–38.
7. *Lee MG, Hassani OK, Jones BE.* Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle. J Neurosci. 2005;25:6716–20.
8. *Bittencourt JC, Frigo L, Rissman RA, Casatti CA, Nahon JL, Bauer JA.* The distribution of melanin-concentrating hormone in the monkey brain (Cebus apella). Brain Res. 1998; 804:140–3.
9. *Zeman A.* What do we mean by "conscious" and "aware"?. Neuropsychol Rehabil. 2006;16:356–76.
10. *Baars BJ, ur.* A Cognitive Theory of Consciousness. San Diego: Cambridge University Press; 1988, str. 73–117.
11. *The child with a decreased conscious level.* U: Samuels M, Wieteska S, ur. Advanced Paediatric Life Support. Malden: Blackwell Publishing; 2017, str. 89–98.
12. *Brain Injury and Disorders of Consciousness.* U: Kenneth FS, Stephen A, ur. Pediatric Neurology Principles and Practice. Amsterdam: Mosby; 1999, str. 768–80.
13. *Examination of the comatose patient.* U: Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F, ur. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. New York: Oxford University Publishing; 2007, str. 38–87.
14. *Tokuda Y, Nakazato N, Stein GH.* Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. Postgrad Med J. 2003;79:49–51.
15. *Nelson D.* Coma and altered level of consciousness. U: Fleisher G, Ludwig S, Henretig F, ur. Textbook of Pediatrics Emergency Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, str. 854–65.
16. Uloga silaznih putova iz moždanog debla u održavanju stava tijela i mišićnog tonusa. U: Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997, str. 338–47.
17. *Marušić E.* Poremećaji svijesti. U: Meštrović J, ur. Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str. 356–63.
18. *Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM.* Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet. 2014;384:2064–76.
19. *Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN.* Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. J Infect. 2008;57:449–54.
20. *Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ.* Community-acquired bacterial meningitis: Risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med. 1998;129:862–9.
21. Prognosis in Coma and Related Disorders of Consciousness, Mechanisms Underlying Outcomes, and Ethical Considerations. U: Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F, ur. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. New York: Oxford University Publishing; 2007, str. 341–85.
22. *Bekinschtein, T.* Emotion processing in the minimally conscious state. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004:75:788–92.
23. *León-Carrión J, van Eeckhout P, Domínguez-Morales MDR, Pérez-Santamaría FJ.* The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. Brain Inj. 2002;16:571–82.
24. *Markand ON.* Electroencephalogram in "locked-in" syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1976;40:529–34.
25. *Nelson D.* Coma and altered level of consciousness. U: Fleisher G, Ludwig S, Henretig F, ur. Textbook of Pediatrics Emergency Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, str. 854–65.
26. *Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, Cengiz M, Balkan S, Ramazanoglu A.* Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. Transplantation. 2004;77:71–5.
27. *Facco E, Munari M, Gallo F, Volpin SM, Behr AU, Baratto F i sur.* Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. Clin Neurophysiol. 2002;113:1855–66.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:236–240
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-34

Pregled | Review

Nove smjernice za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija u Hrvatskoj

New guidelines for diagnosis and treatment of febrile seizures in Croatia

Jelena Radić Ništević[1,2]✉, Ivana Kolić[1], Igor Prpić[1,2] i Povjerenstvo za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ)*

[1] Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Ključne riječi
FEBRILNE KONVULZIJE; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Febrilne konvulzije najčešći su konvulzivni poremećaj u djetinjstvu, zbog čega bi liječnici trebali biti upoznati s pravilnom procjenom i liječenjem ovoga uobičajenog stanja. Definira se kao bilo koji napadaj popraćen vrućicom, bez infekcije središnjega živčanog sustava, koji se javlja kod djece između šest mjeseci i pet godina. U upotrebi je pet kriterija prema kojima se klasificiraju kao jednostavne ili složene febrilne konvulzije. Ova klasifikacija nudi drugačije smjernice za kliničku praksu, poglavito odluku o provođenju lumbalne punkcije kako bi se isključila intrakranijalna infekcija. Hrvatsko društvo za dječju neurologiju izradilo je 2012. godine prve smjernice za racionalnu dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija koje su trebale biti izvedive u svim bolničkim ustanovama u Republici Hrvatskoj. Iako su smjernice bile od velike pomoći mnogim kliničarima, dobivanjem novih medicinskih dokaza i razumijevanjem kliničkih entiteta koju se prezentiraju febrilnim konvulzijama, a variraju od samolimitirajućeg poremećaja bez dugoročnih posljedica preko samoograničavajućih i medikamentima kontroliranih entiteta pa sve do teških epileptičkih encefalopatija, nove smjernice pridonose postavljanju dijagnoze u hitnoj ambulanti, uključuju preporuke o hospitalizaciji, primjeni elektroencefalografije, neuroslikovnih pretraga, profilaksi diazepamom i antipireticima. Iako nove smjernice sadrže nove kliničke preporuke, ostavljaju neka neriješena pitanja na koja buduća klinička istraživanja trebaju ponuditi odgovore.

Key words
FEBRILE SEIZURES; GUIDELINES; CROATIA

SUMMARY. Febrile seizures are the most common childhood convulsive disorder, which is why doctors should familiarize with the proper assessment and treatment of this common condition. It is defined as any seizure accompanied by fever, without central nervous system infection, occurring in children between 6 months and 5 years of age. Five criteria have been used to classify as simple or complex febrile seizures. This classification offers different guidelines for clinical practice, especially the decision to perform a lumbar puncture to rule out intracranial infection. In 2012, the Croatian Society for Pediatric Neurology created the first guidelines for the rational diagnosis and therapy of febrile convulsions, which were performed in all hospitals in Croatia. Although the guidelines have been of great help to many clinicians, new medical evidence and understanding the clinical entities that present with febrile seizures, which vary from a self-limiting disorder without long-term consequences, through self-limiting and drug-controlled entities to severe epileptic encephalopathies, the new guidelines contribute to setting diagnoses in the emergency clinic, include recommendations on hospitalization, use of electroencephalography, neuroimaging tests, prophylaxis with diazepam and antipyretics. Although the new guidelines contain new clinical recommendations, they leave some unresolved questions that future clinical research should offer.

Uvod

Febrilne konvulzije (FK) rezultat su posebne osjetljivosti dječjeg mozga na vrućicu, imaju izrazitu genetsku predispoziciju i gotovo uvijek imaju benigni ishod.[1] Jedan su od najčešćih razloga prijema djece u pedijatrijske hitne ambulante u svijetu.[2] Definirani su

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Jelena Radić Ništević, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-5935-9566
Zavod za neurologiju i dječju psihijatriju, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Krešimirova ul. 42, 51000 Rijeka, e-pošta: jelena.radic.nisevic@uniri.hr

*** Članovi Povjerenstva za dijagnostičke i terapijske preporuke Hrvatskog društva za dječju neurologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ):**
Prim. Katarina Bošnjak-Nađ, dr. med. – Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama Goljak
Prim. dr. Dunja Čokolić-Petrović, dr. med. – KBC Osijek
Doc. dr. sc. Sanja Delin, dr. med. – OB Zadar
Izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, prim. dr. med. – Klinika za dječje bolesti Zagreb
Doc. dr. sc. Romana Gjergja-Juraški, dr. med.; prof. dr.sc. Nina Barišić, prim. dr. med.; prim. Tomislav Gojmerac, dr. med.; prim. Matilda Kovač-Šižgorić, dr. med. – Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb
Prof. dr. sc. Maša Malenica, dr. med. – KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
Prim. Marija Meštrović, dr. med. – KBC Split

kao bilo koji napadaj povezan s vrućicom od >38°C, ali bez infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS), u djeteta u dobi od šest mjeseci do pet godina (American Academy of Pediatrics, 2011).[3] Dobni raspon je donekle proizvoljan, a neki autoriteti predlažu dva mjeseca kao nižu granicu.[4] Febrilni napadaji javljaju se i kod starije djece, ali vrlo rijetko. Hrvatsko društvo za dječju neurologiju izradilo je 2012. godine smjernice za racionalnu dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija koje su trebale biti izvedive u svim bolničkim ustanovama u Republici Hrvatskoj.[5] Napretkom u razumijevanju kliničkih entiteta koji se prezentiraju febrilnim konvulzijama, a variraju od samolimitirajućeg poremećaja bez dugoročnih posljedica preko samoograničavajućih i medikamentima kontroliranih entiteta pa sve do teških epileptičkih encefalopatija, osvježene smjernice pridonose postavljanju dijagnoze koja zauzvrat nudi informacije o terapijskoj paradigmi, indiciranoj dijagnostičkoj obradi i anticipacijskoj edukaciji roditelja.

Metode

U izradi smjernica služili smo se dostupnom literaturom iz područja medicine temeljene na činjenicama koja je postala nezaobilazna pomoć u kliničkoj praksi i čija primjena mora uvijek biti u ravnoteži između koristi i mogućih štetnosti navedenih preporuka.

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU FEBRILNIH KONVULZIJA

Dijagnoza FK postavlja se na temelju heteroanamnestičkih podataka, a klinički pregled i laboratorijska obrada usmjereni su na traženje izvora infekcije/vrućice. Zbog razlike u prognozi i dijelom u indiciranim dijagnostičkim pretragama, febrilne konvulzije podijeljene su na temelju pet kriterija u dvije glavne skupine, tj. jednostavne i složene febrilne konvulzije.[6]

Jednostavne febrilne konvulzije

Kratki generalizirani napadaj, u trajanju <15 min, koji se ne ponavlja unutar 24 sata tijekom febrilne epizode, a koja nije uzrokovana akutnom bolešću živčanog sustava, u djeteta u dobi od šest mjeseci do pet godina, bez neuroloških teškoća (tj. bez prenatalnog, perinatalog ili postnatalnog oštećenja mozga, s normalnim psihomotornim razvojem i bez prethodnih afebrilnih napadaja).[6] Vrućica se ne mora otkriti prije napadaja, ali mora biti prisutna barem u neposrednom postakutnom razdoblju i biti simptom pedijatrijske bolesti.[5,6]

Složene febrilne konvulzije

Žarišni ili generalizirani i produljeni napadaj, koji traje dulje od 15 minuta, ponavlja se više od jednom u 24 sata i/ili povezan je s postiktalnim neurološkim abnormalnostima poput postiktalne pareze (Toddova pareza) ili s prethodnim neurološkim teškoćama kod djeteta.[6,7] Treba naglasiti da dijete s produljenim napadajem zaustavljenim antikonvulzivnom terapijom (tj. diazepamom) prije 15. minute treba klasificirati u ovu skupinu, a složene febrilne konvulzije trajanja duljeg od 30 minuta ili s kraćim serijskim napadajima bez povratka svijesti u interiktnom stanju klasificirati u febrilni epileptički status.[7]

Diferencijalna dijagnoza

Uključuje aseptički ili bakterijski meningitis, encefalitis, toničko-klonički napadaj ili nepileptičke paroksizmalne poremećaje poput sinkope tijekom febrilne bolesti i/ili abnormalne motorne manifestacije poput tresavice ili distoničkih napadaja.[4,8]

PREPORUKE ZA HOSPITALIZACIJU

1. Jednostavne febrilne konvulzije

1.1. Dob > 18 mjeseci: ako je pacijent klinički stabilan, bez znakova ili simptoma koji zahtijevaju dijagnostičku obradu, hospitalizacija je nepotrebna, a roditelje je potrebno primjereno educirati (razina dokaza I).[3,4]

1.2. Dob < 18 mjeseci: predviđena hospitalizacija radi opservacije i mogućeg izvođenja lumbalne punkcije (razina dokaza I).[3,9]

1.3. Prethodne jednostavne febrilne konvuzije: hospitalizacija je nepotrebna, edukacija roditelja se mora potvrditi (razina dokaza I).[4,8] Treba također naglasiti da anamneza jednostavnih febrilnih konvulzija ne isključuje mogućnost da napadaj koji je u tijeku može biti simptom neke druge bolesti, kao što je infekcija SŽS-a.

2. Složene febrilne konvulzije

2.1. Hospitalizacija je potrebna radi opservacije obzirom na veliku varijabilnost etiologije koja uvjetuje ovakav događaj (razina dokaza I).[4,10] Febrilne konvulzije zaustavljene farmakološkom terapijom unutar prvih 15 minuta, u smislu indikacija za hospitalizaciju, treba smatrati složenim febrilnim konvulzijama.

3. Febrilne konvulzije u djece bez pouzdanog konteksta: hospitalizacija se preporučuje (razina dokaza I).[4,10]

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU FEBRILNIH KONVULZIJA

Dijagnoza FK općenito je temeljena na kliničkom pregledu i anamnestičkim podatcima (vidi definiciju).[3,4,8–13]

1. Jednostavne febrilne konvulzije

1.1. Rutinski laboratorijski nalazi: nisu preporučeni. Odluka o uzorkovanju temelji se isključivo na identifikaciji uzroka febriliteta (razina dokaza I).[3,4]

1.2. Rutinski elektroencefalogram: nije preporučen radi ograničene dijagnostičke vrijednosti kod djeteta s

prvim jednostavnim febrilnim konvulzijama (razina dokaza I).[4,11]

1.3. Rutinska neuroslikovna pretraga: nije preporučena (razina dokaza I).[3,4]

1.4. Lumbalna punkcija

- U slučaju prisutnih meningealnih znakova: mora se izvesti(razina dokaza I).[3,9]
- Kod djeteta na antibiotskoj terapiji nekoliko dana prije FK radi mogućeg maskiranja znakova i simptoma meningitisa (razina dokaza I).[4]
- U djeteta dobi < 18 mjeseci: dokazana je korisnost rutinske lumbalne punkcije.[9] Međutim, u ovoj dobi klinički znakovi i simptomi meningitisa mogu biti minimalni. Potrebna je pažljiva opservacija bolesnika najmanje 24 sata.
- U djeteta > 18 mjeseci: lumbalna punkcija ne treba biti rutinski postupak jer se klinički znakovi infekcije SŽS-a obično mogu prepoznati.[3,9]

2. Složene febrilne konvulzije

2.1. Utvrđivanje uzroka febriliteta: preporučeno (razina dokaza I).[3,4]

2.2. Uzorkovanje laboratorijskih nalaza: preporučeni laboratorijski nalazi u odnosu na kliničko stanje pacijenta (razina dokaza I).[4,8]

2.3. Dijagnostika moguće podležeće lezije mozga: preporučuje se kako bi se razlikovali simptomatski oblici od onih koji se temelje na genetskoj predispoziciji.

2.4. Elektroencefalogram: preporučuje se, što je ranije moguće, zbog visoke dijagnostičke vrijednosti koju može imati za neke virusne encefalitise. Učinjen rutinski, niske je senzitivnosti i niske prediktivne vrijednosti za razvoj epilepsije među zdravom djecom s prvom epizodom složenih febrilnih konvulzija (razina dokaza II).[14]

2.5. Neuroslikovna pretraga: kompjuterizirana tomografija (CT) i/ili magnetska rezonancija (MR) vrlo su preporučljivi (razina dokaza II).[4,13]

2.6. Lumbalna punkcija: Preporučuje se kod djece s mogućom infekcijom SŽS-a (razina dokaza I).[4,10]

PREPORUKE ZA TERAPIJU FEBRILNIH KONVULZIJA

Terapija jednostavnih febrilnih konvulzija sastoji se u farmakološkom liječenju mogućih dugotrajnih napadaja te u prevenciji mogućih recidiva. U većini slučajeva spontano prestaju unutar 2 – 3 minute i ne zahtijevaju liječenje. Povremeno mogu trajati duže od tri minute, kada se preporučuje farmakološko liječenje.[4,14]

1. Liječenje prolongiranih konvulzija u bolničkim uvjetima

- pripremiti venski put
- monitoriranje vitalnih parametara (puls, SaO2, krvni tlak, frekvencija disanja)
- primijeniti kisik (SaO2 90%)
- primijeniti intravenski bolus diazepama 0,2 mg/kg (doza se može ponoviti ako je potrebno nakon 10 minuta); potrebno je oko 10 sekundi da dostigne potrebnu koncentraciju u mozgu
- ako napadaj ne prestane, obratiti se specijalistu (anesteziologu, neurologu) za liječenje.

2. Liječenje prolongiranih konvulzija u vanbolničkim/kućnim uvjetima (vidi: Edukcija roditelja i anticipativno vođenje)

Prevencija i rizik ponavljanja

Generalni rizik ponavljanja febrilnih konvulzija procijenjen je na oko 30 – 40%.[15] Rizični čimbenici za ponavljanje, slični za jednostavne i složene febrilne konvulzije jesu: [15,16]

- ranija dob pojave (< 15 mjeseci)
- epilepsija srodnika u prvom koljenu
- febrilne konvulzije srodnika u prvom koljenu
- česte febrilne bolesti
- niski febrilitet u početku febrilnih konvulzija.

Učestalost recidiva je 10% u bolesnika bez rizičnih čimbenika; 25 – 50% u prisutnosti 1 – 2 čimbenika rizika; 50 – 100% u prisutnosti tri ili više čimbenika rizika.[15] Rizik od epilepsije procjenjuje se na oko 1 – 1,5% u bolesnika s jednostavnim febrilnim konvulzijama, tek je neznatno viši od učestalosti u općoj populaciji koja iznosi oko 0,5%.[17] Rizik od epilepsije kod osoba sa složenim febrilnim konvulzijama procjenjuje se između 4 i 15%.[16,17]

Nema dokaza da primijenjena farmakoterapija sprječava naknadnu epilepsiju.[4,15,18] Nekoliko studija, uključujući i metaanalize, pokazale su učinkovitost kontinuirane primjene fenobarbitona i valproata u prevenciji recidiva jednostavnih febrilnih konvulzija.[3,4,18] Međutim, kontraindikacije za primjenu ovih lijekova, uglavnom potencijalne nuspojave, značajno premašuju dobrobit liječenja.[18]

Intermitentna rektalna ili oralna profilaksa dizepamom primijenjena na početku vrućice učinkovita je u sprječavanju recidiva. Međutim, i u tom slučaju nuspojave su neizbježne (prolazna blaga ataksija, hiperaktivno ponašanje ili letargija, u rijetkim slučajevima depresija disanja, bradikardija ili hipotenzija).[19,20]

Stoga, s obzirom na benignu prognozu jednostavnih febrilnih konvulzija koje ne uzrokuju trajna oštećenja i imaju tendenciju spontanog nestanka s godinama, uzimajući u obzir nuspojave antikonvulzivne terapije, ne preporučuje se profilaksa za recidive jednostavnih febrilnih konvulzija.[4,8,15] Kod male skupine pacijenata s jednostavnim febrilnim konvuzijama kod kojih se napadaji smatraju „neprihvatljivima“ zbog visoke učestalosti, profilaksa može biti indicirana. Tada treba uzeti u obzir dva moguća scenarija:[4,15]

- Pacijenti s jednom ili više epizoda jednostavnih febrilnih konvulzija i pouzdani roditelji: aktivni nadzor, po principu „*wait and see*"; u ovim slučajevima preporučuje se izbjegavanje primjene antikonvulzivne terapije; educirati roditelje iscrpnim informacijama uključujući upute o primjeni diazepama u slučaju produljenih napadaja uz praćenje prirodne evolucije napadaja.[21]
- Pacijenti s najmanje jednim od sljedećih stanja: (1) Česti napadaji u kratkom vremenskom razdoblju (tri ili više tijekom šest mjeseci, četiri ili više u jednoj godini); (2) Recidivni napadaji dulji od 15 minuta koji zahtijevaju farmakološku terapiju za prekid. U tim slučajevima intermitentna terapija rektalnim diazepamom (prvi izbor) ili oralna primjena diazepama može se smatrati hitnom primjenom i dati na početku vrućice, u dozi 0,5 mg/kg, koju treba ponoviti drugi put ako vrućica perzistira nakon osam sati. Primjena diazepama trebala bi biti ograničena na dvije doze, iako specifična klinička stanja mogu zahtijevati treću dozu nakon najmanje 24 sata od prve primjene (razina dokaza I).[21,22]

Treba napomenuti da se febrilne konvulzije javljaju u 98% slučajeva unutar prva 24 sata od početka vrućice, zbog čega nije opravdano produljiti terapiju nakon tog razdoblja. U slučaju neuspjeha, a posebno kada roditelji ne mogu prepoznati početak pojave vrućice, preporučena je kontinuirana antikonvulzivna terapija fenobarbitonom ili valproatom.[21,22]

Cochrane sustavni pregled iz 2021. godine pokazao je da intermitentni diazepam značajno smanjuje recidiv FK do 48 mjeseci u usporedbi s placebom ili bez liječenja, dok je kontinuirana primjena fenobarbitona smanjila recidiv FK u usporedbi s placebom do 24 mjeseca praćenja.[21] Učestalost nuspojava fenobarbitona iznosila je 30% (poremećaj pažnje, hiperaktivnost, kognitivne teškoće), a nuspojave diazepama 36%.[21] U usporedbi s placebom, intermitentni oralni levetiracetam značajno reducira recidiv FK tijekom 12 mjeseci, uz dobar sigurnosni profil; stoga se može preporučiti u slučajevima gdje roditeljska anksioznost nadilazi mogući rizik recidiva FK, naglašavajući potrebu dodatnih istraživanja (razina dokaza II).[21] Drugi antikonvulzivni lijekovi poput karbamazepina i fenitoina nisu učinkoviti u prevenciji recidiva FK.[22]

Potrebno je ponovno naglasiti da American Academy of Pediatrics (AAP) ne preporuča kontinuiranu profilaksu fenobarbitonom niti valproatom u prevenciji recidiva FK budući da ne smanjuju rizik pojave epilepsije.[3,23]

Valja pretpostaviti da ibuprofen i paracetamol smanjuju rizik od FK slabljenjem učinka vrućice kao okidača konvulzija. Cochrane sustavni pregled nije utvrdio nikakvu korist antipiretika u cilju smanjena rizika FK.[21] Međutim, nedavno japansko randomizirano istraživanje 423 djece s FK pokazalo je da rektalno primijenjen paracetamol svakih šest sati tijekom prva 24 sata značajno smanjuje vjerojatnost kratkoročnog recidiva u usporedbi s placebom.[24]

Terapija složenih febrilnih konvulzija

Kao što je rastumačeno u odjeljku o definiciji, termin složene febrilne konvulzije jest entitet s različitom etiologijom, semiologijom i prognozom. Složene febrilne konvulzije mogu nastati kao rezultat akutnog poremećaja SŽS-a ili mogu biti početak specifičnoga epileptičkog sindroma (Dravet sindrom), ili jednostavno mogu biti prolongirani febrilni napadaj s istom prognozom kao i jednostavne febrilne konvulzije. Stoga se akutno liječenje primjenjuje kao i kod jednostavnih febrilnih konvulzija, međutim daljnje liječenje ovisi o etiologiji i nozologiji entiteta, što prelazi cilj ovog postupnika.

Edukacija roditelja i anticipacijske smjernice

FK mogu biti izuzetno zastrašujući i emocionalno traumatičan događaj za roditelje.[25,26] Stanje može uzrokovati nepotrebnu tjeskobu i paniku roditeljima, koji mogu biti pod dojmom da bi njihovo dijete moglo umrijeti tijekom napadaja, a oštećenje mozga neizbježno ako dijete preživi.[26] Anticipacijske smjernice za roditelje trebale bi se usredotočiti na opisivanje incidencije, dobne povezanosti, izostanka oštećenja mozga, razlike od epilepsije, prognoze za sociopsihološki razvoj, naglašavajući benignu prirodu FK i ukupnu izvrsnu prognozu, čak i ako se napadaji ponavljaju.[22] Ovakva edukacija će pomoći roditeljima da prihvate činjenicu da se FK ne liječe, a ako je potrebna kontinuirana profilaksa, potrebno je rastumačiti nužnost antikonvulzivne terapije kao i moguće nuspojave.

Liječnici također mogu roditeljima dati smjernice o početnom liječenju FK, poput zaštite djeteta od ozljeda tijekom napadaja, zabrane nasilnog otvaranja usta, mjerenja vremena i primjene rektalnog diazepama (u slučaju prolongiranog napadaja trajanja 2 – 3 minute, diazepam u dozi 0,5 mg/kg, koji nakon rektalne primjene za oko tri minute dostigne potrebnu koncentraciju u mozgu). Bukalni midazolam (0,5 mg/kg) barem je jednako učinkovit kao rektalni diazepam u akutnom liječenju napadaja, međutim u Hrvatskoj je registriran za liječenje epileptičkog statusa u djece oboljele od epilepsije.[27] Davanje putem usta društveno je prihvatljivije i prikladnije, zbog čega u budućnosti može postati preferirani način terapije prolongiranih napadaja FK.

Tijekom edukacije roditelja potrebno je provjeriti usvojeno znanje o davanju antipiretika, uputiti ih na

poziv broja 112 ako dođe do recidiva FK koji traje dulje od pet minuta, a kasnije o tome obavijestiti nadležnog pedijatra.

LITERATURA

1. *Camfield P, Camfield C.* Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). Epileptic Disord. 2015; 17(2):124–33.
2. *Fetveit A.* Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr. 2008; 167:17–27.
3. *American Academy of Pediatrics.* Pediatrics. Subcommittee on Febrile Seizures. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. 2011;127:389–94.
4. *Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F.* Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. Epilepsia. 2009; 50:2–6.
5. *Cvitanović Šojat Lj, Gjergja Juraški R, Prpić I, Barišić N.* Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija. Paediatr Croat. 2012; 56:171–5.
6. *Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR.* Febrile seizures. Pediatr Ann. 2013;42:249–54.
7. *Knudsen FU.* Febrile seizure: treatment and prognosis. Epilepsia. 2000;41:2–9.
8. *Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M i sur.* New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev. 2017;39:2–9.
9. *Carroll W, Brookfield D.* Lumbar puncture following febrile convulsion. Arch Dis Child. 2002;87:238–40.
10. *Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association.* Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ. 1991;303:634–6.
11. *Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K.* Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. Iran J Pediatr. 2013;23:389–95.
12. *Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M.* Febrile seizures. BMJ. 2015;351.
13. *Maytal J, Krauss JM, Novak G, Nagelberg J, Patel M.* The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in emergency department. Epilepsia. 41;950–4.
14. *Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, de Carvalho RM, An S, Bergin AM i sur.* Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. Epilepsy Behav. 2015;52:200–4.
15. *Knudsen FU.* Febrile seizure: treatment and prognosis. Epilepsia. 2000;41:2–9.
16. *Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME i sur.* Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997; 151:371–8.
17. *Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U.* Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. Brain Dev. 2000;22:484–6.
18. *Baumann RJ, Duffner PK.* Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. Pediatr Neurol. 2000;23:11–7.
19. *Pavlidou E, Tzitiridou M, Panteliadis C.* Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. J Child Neurol. 2006;21: 1036–40.
20. *Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D i sur.* Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. Eur J Paediatr Neurol. 2004;8:131–4.
21. *Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, Vraka K.* Prophylactic drug management for febrile seizures in children. Cochrane Database Syst Rev. 2021;16:6.
22. *Smith DK, Sadler KP, Benedum M.* Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. Am Fam Physician. 2019;99: 445–50.
23. *Millichap JJ.* Treatment and prognosis of febrile seizures. U: Post TW, ur. UpToDate. Waltham, MA. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-febrile-seizures#!
24. *Murata S, Okasora K, Tanabe T, Ogino M, Yamazaki S, Oba C i sur.* Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. Pediatrics. 2018;42(5).
25. *Sajadi M, Khosravi S.* Mothers' experiences about febrile convulsions in their children: a qualitative study. Int J Community Based Nurs Midwifery. 2017;5:284–91.
26. *Westin E, Sund Levander M.* Parent's experiences of their children suffering febrile seizures. J Pediatr Nurs. 2018;38:68–73.
27. *McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B i sur.* Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:205–10.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:241–255
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-35

Pregled | Review

Paroksizmalni neepileptički poremećaji u dječjoj i adolescentnoj dobi

Paroxysmal non-epileptic disorders in children and adolescents

Sanja Delin[1,2]✉, Filip Sabol[3], Zlatko Sabol[4]

[1] Odjel za pedijatriju, Opća bolnica Zadar, Zadar
[2] Odjel za psihologiju, Sveučilište u Zadru, Zadar
[3] Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Poliklinika za dječje bolesti „Dr. Sabol", Zagreb

Ključne riječi
NEEPILEPTIČKI PAROKSIZMALNI DOGAĐAJI; EPILEPTIČKI NAPADAJI; DJETINJSTVO; ADOLESCENCIJA

SAŽETAK. *Cilj i metode rada:* opsežnim pregledom literature opisati paroksizmalne neepileptičke napadaje (PNEP) u djetinjstvu i adolescentnoj dobi s naglaskom na semiologiju i razlikovne kliničke značajke poremećaja u odnosu na epileptičke napadaje te dati opće smjernice liječenja. *Rezultati:* PNEP-i se javljaju kao iznenadni, brzi napadaji koji mogu često recidivirati i mogu biti praćeni gubitkom svijesti ili bez gubitka svijesti. Imaju podrijetlo u *cerebralnoj disfunkciji različitog uzroka*, ali nikad u poremećaju biolektrične kortikalne aktivnosti. PNEP-i su česti u dječjoj populaciji i javljaju se u bilo kojoj dobi djeteta, od novorođenačke do adolescentne. Oni uključuju *anoksično/hipoksične* paroksizmalne poremećaje, *psihogene* paroksizmalne napadaje, paroksizmalne napadaje *u tijeku spavanja*, atake sa *stereotipnim promjenama pokreta i položaja tijela ili predstavljaju fiziološke oblike ponašanja.* Procjenjuje se da oko 10% djece opće populacije ima nekonvulzivne atake. Nalazimo ih u čak 60% dojenčadi sa sumnjom na epileptičke napadaje, 60% djece s određenim stupnjem intelektualnih teškoća i u 20%–25% djece s urednim psihomotornim razvojem. Oko 15% pacijenata upućenih u tercijarne centre za epilepsiju zapravo imaju PNEP. Značajan broj ovih događaja ne zahtijeva specifično liječenje i tijekom vremena spontano regredira. *Zaključak:* Pedijatri bi trebali identificirati paroksizmalne neepileptičke događaje, izbjegavajući pogrješnu dijagnozu epilepsije i njezine implikacije kao što su nepotrebne pretrage, dugotrajna farmakoterapija te negativne psihosocijalne posljedice za bolesnika (ograničenja, stigmatizacija) i njegovu obitelj. U kliničkoj procjeni i dijagnosticiranju ovih poremećaja treba uzeti u obzir: dob djeteta, kliničku sliku napadaja i rezultate dijagnostičke obrade. Dijagnostička metoda izbora je video EEG poligrafija. U dvojbenim slučajevima najprimjerenije je ove poremećaje klasificirati kao nejasne paroksizmalne napadaje. Kliničko praćenje i ponovna procjena napadaja/događanja/stanja dovest će do ispravne dijagnoze.

Key words
NON-EPILEPTIC PAROXYSMAL EVENTS; EPILEPTIC SEIZURES; CHILDHOOD; ADOLESCENCE

SUMMARY. *Aim and methods:* Through an extensive review of the literature, to describe paroxysmal non-epileptic seizures(PNEP)in childhood and adolescence, with the emphasis on the semiology and distinguishing clinical features of the disorder in relation to epileptic seizures, and provide general treatment guidelines. *Results:* PNEPs occur as sudden onset rapid seizures which can frequently recur and may be accompanied by or without loss of consciousness.Their origin is in *cerebral dysfunction of various causes* but never in disorders of cortical bioelectrical activity. PNEPs are frequent in children and occur at any time in children, from newborns to adolescents. They include *anoxic/hypoxic* paroxysmal disorders, *psychogenic* paroxysmal seizures, paroxysmal seizures *during sleep*, attacks with *stereotypical changes in movement and body posture, or represent physiological forms of behaviour.* It is estimated that about 10% of children in the general population have non-convulsive attacks.We find them in as many as 60% infants with suspicion of epileptic attacks, 60% of children with a certain degree of intellectual difficulties, and in 20% to 25% of children with normal psychomotor development. About 15% of patients referred to tertiary centres for epilepsy actually have PNEP.A significant number of these events do not require specific treatment and regress spontaneously over time. *Conclusion:* Paediatricians should identify paroxysmal non-epileptic events, avoiding the mistaken diagnosis of epilepsy and its implications, as unnecessary tests, long-term pharmacotherapy and the negative psycho-social consequences for the patients (restrictions, stigmatization) and their families. In the clinical assessment and diagnosis of these disorders, the following should be taken into account: the child's age, the clinical picture of the seizure, and the results of diagnostic workup.The diagnostic method of choice is video EEG polygraphy.In case of doubt, it is most appropriate to classify these disorders as paroxysmal events of unclear origin. Clinical monitoring and repeat assessment of the seizures/events/status will lead to the correct diagnosis.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Sanja Delin, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4388-7249, Odjel za pedijatriju, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-pošta: delinsanja@gmail.com

Tablica 1. Paroksizmalni neepileptički događaji/poremećaji prema dobi (<18 godina) (modificirano prema *Leibetseder A i sur.*)[1]

Table 1. Paroxysmal non-epileptic events/disorders according to age (<18 years) modified according to *Leibetseder A et al.*)[1]

Novorođenačka dob Neonatal age	Razdoblje dojenaštva i djetinjstva The period of infancy and childhood	Adolescentna dob/odrasli Adolescent age/adults
Benigni neonatalni mioklonus spavanja / Benign neonatal sleep myoclonus	Respiratorne afektivne krize ili napadaji zadržavanja daha / Respiratory affective crises or Breath-holding spells	Sinkope / Syncope
Novorođenački nemir/razdražljivost / Newborn restlessness/Jitteriness	Samozadovoljavanje ili samostimulacija / Self-gratification or self-stimulation	Poremećaji spavanja / Sleep disorders
Hiperekpleksija / Hyperekplexia Apneja / Apnea	Napadi drhtanja/jeze / Shuddering/shivering attacks Sandiferov sindrom / Sandifer syndrome *Spasmus nutans* / Spasmus nutans Stereotipije / Stereotypes Tikovi / Tics Benigni paroksizmalni tortikolis / Benign paroxysmal torticollis Benigni paroksizmalni vertigo / Benign paroxysmal vertigo Benigni paroksizmalni tonički pogled prema gore / Benign paroxysmal tonic upward gaze Poremećaji spavanja / Sleep disorders	Psihogeni neepileptični napadaji / Psychogenic non-epileptic events Tikovi / Tics Migrena / Migraine

Paroksizmalni neepileptički poremećaji (PNEP) u dječjoj dobi čine složenu skupinu poremećaja koji uključuju ponavljajuće intermitentne motoričke pokrete, promjene ponašanja i somatske simptome. Mogu biti povezani s različitim znakovima i simptomima poput gubitka tonusa, gubitka svijesti, glavobolje, povraćanja, vrtoglavice, bolova u trbuhu, nepravilnog disanja, poremećaja spavanja te emocionalnih i psihijatrijskih problema.[1] Ti se napadaji obično ponavljaju i imaju iznenadan početak i završetak. Mogu trajati nekoliko sekundi ili minuta i općenito se javljaju u određenoj dobi, a što je najvažnije, mogu se pogrešno dijagnosticirati kao epilepsija i nepotrebno liječiti. Dakle, u dijagnostičkom procesu paroksizmalnih neuroloških zbivanja u bolesnika bilo koje dobne skupine važno je odgovoriti na pitanje: „Je li to epileptički napadaj ili nije?“ Prema Međunarodnoj ligi protiv epilepsije (ILAE), epileptički napadaj (EN) definiran je kao „prolazna pojava znakova/simptoma koji nastaju zbog abnormalne prekomjerne ili sinkrone neuronske aktivnosti u mozgu”.[2] PNEP imaju podrijetlo u cerebralnoj disfunkciji različitog uzroka, ali nikad u paroksizmalnom poremećaju biolektrične kortikalne aktivnosti.[3] Klinička prezentacija EN-a je raznolika i ovisi o zahvaćenoj regiji moždane kore. Semiološke značajke uključuju motoričke i nemotoričke simptome (senzorne, autonomne, promjene ponašanja, kognitivne, emocionalne) s poremećajem svijesti ili bez njega.[4] U razlikovanju EN-a od drugih entiteta procjenjuju se karakteristike semiologije, uključujući znakove koji prethode događaju, početak/završetak napadaja, trajanje, učestalost, vrsta, slijed i kontinuitet iktalnog ponašanja.[5] Također treba obratiti pozornost na precipitirajuće čimbenike, kao što su emocije, ljutnja, umor, sreća, slušna/senzorna stimulacija, okolnosti napada (npr. u spavanju ili u budnom stanju) te određeni položaj tijela (uspravni/ležeći, sjedenje, hodanje). Treba obratiti pozornost i na okidače koji uzrokuju prestanak napadaja. Prisutnost ili odsutnost prodroma i postiktalnog razdoblja mogu pomoći u razlikovanju epileptičkih od neepileptičkih napadaja.[6]

Prvi i najvažniji korak u postavljanju dijagnoze epilepsije sastoji se od pažljivog uzimanja anamneze od pacijenata i očevidaca. Ovisno o kliničkoj procjeni indicirat će se daljnja dijagnostička obrada, uključujući elektroencefalogram (EEG) i magnetnu rezonanciju (MR) mozga. Pogrješna dijagnoza neepileptičkih događaja kao epilepsije ne samo da može odgoditi ispravnu dijagnozu i liječenje, nego predstavlja i dodatni rizik za nepotrebno propisivanje antiepileptičkih lijekova. S druge strane, propuštanje dijagnoze epilepsije podrazumijeva rizik za ponavljanje napadaja, nastup epileptičkog statusa i mogućih ozljeda ili iznenadne smrti osobe s epilepsijom – SUDEP (engl. *sudden unexpected death in epilepsy*). U djece/adolescenata diferencijalna dijagnoza EN-a uključuje brojna stanja *paroksizmalnih neepileptičkih događaja* koja su navedena prema dobi u tablici 1. Naš cilj je prepoznati semiologiju napadaja i naučiti razlikovati epileptičke od neepileptičkih manifestacija. Ove ključne kompetencije relevantne su za sve kliničare koji sudjeluju u dijagnosticiraju i liječenju osoba s epilepsijom.

Novorođenačka/rana dojenačka dob

Benigni neonatalni mioklonus u spavanju

Benigni neonatalni mioklonus u spavanju prvi su opisali Coulter i Allen 1982. godine.[7] Klinički je obilje-

žen ponavljajućim, ritmičkim, miokloničkim trzajevima visoke frekvencije koji zahvaćaju jedan ili više ekstremiteta, ali mogu zahvatiti i lice i aksijalnu i abdominalnu muskulaturu.[3] Mogu biti sinkroni ili asinkroni i trajati nekoliko sekundi ili minuta.[1] Mioklonički trzajevi se mogu pojaviti u svim fazama spavanja (najčešće tijekom mirnog sna) i tijekom prijelaza iz sna u buđenje. Ponekad su tako jaki da razbuđuju dijete, a prekidaju se spontano ili u tijeku buđenja.[8,9] Incidencija se procjenjuje na 0,8 – 3/1000 donošene novorođenčadi.[10] Obično počinju nekoliko dana nakon rođenja i spontano nestaju u dobi od četiri do šest mjeseci. Patofiziologija je nepoznata, ali se smatra da je povezana s *nezrelom mijelinizacijom silaznih inhibicijskih putova* i *genetskom predispozicijom.*[1,11] Liječenje nije nužno, štoviše, antiepileptici povećavaju intenzitet, učestalost i trajanje mioklonusa.[1] Diferencijalna dijagnoza prema *miokloničkim epileptičkim napadajima* i *fokalnim kloničkim napadajima* obično nije teška. Iako je EEG normalan, u zapisu se mogu uočiti verteks i centralni oštri valovi.[3] Poligrafska analiza pokazuje da ti valovi slijede miokloničke trzaje, a ne prethode im, te odgovaraju evociranim potencijalima koji se mogu pogrješno interpretirati kao epileptički.[12] Ključni elementi za njihovo razlikovanje prema epileptičkim napadajima jesu javljanje u površnom spavanju, prestanak nakon buđenja, uredan neurološki status, uredan iktalni i interiktalni EEG.[3]

Novorođenački nemir/razdražljivost

Novorođenački nemir/razdražljivost novorođenčeta jest izraz koji se koristi za opisivanje serije *ponavljajućih tremoroznih pokreta* u novorođenčadi i dojenčadi. Tremor definiraju *nevoljni, ritmički, oscilatorni pokreti jednake amplitude.* Može biti „*fini*" kada je frekvencija visoka (> 6 Hz) i amplituda niska (niža od 3 cm) ili „*grubi*" kada je frekvencija niska(< 6 Hz), a amplituda visoka (viša od 3 cm).[13] U neonatalnom razdoblju tremor se vidi u *oko 2/3 zdrave novorođenčadi* i obično se javlja kod preplašenosti, plača ili uznemirenosti, a zaustavlja se pasivnom fleksijom ili nježnim obuzdavanjem ekstremiteta „koji trza".[14] Pokreti očiju ili promjene autonomnog živčanog sustava (npr. hipertenzija, apneja) obično ne prate tremor, ali bi njihova prisutnost mogla upućivati na epileptičku prirodu poremećaja.[1,3] Diferencijalna dijagnoza uključuje *miokloničke* ili *kloničke napadaje*. Epileptički trzajevi kod kloničkih napadaja obično su sporiji s frekvencijom od 2 – 3/sekundi za razliku od tremora koji se javlja s većom frekvencijom od 5 – 6/sekundi.[1] Patofiziologija novorođenačkog nemira odnosno razdražljivosti jest nepoznata. Stanje može biti benigno ili povezano s *hipoglikemijom, hipokalcijemijom, sepsom, hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, intrakranijskim krvarenjem, hipotermijom, hipertireozom,* a javlja se i kod *sindroma ustezanja* od lijekova ili droga.[15,16] Ponekad uznemirenost/pojačani tremor u novorođenačkoj/ranoj dojenačkoj dobi može biti najraniji znak manjka vitamina D.[17]

Hiperekpleksija ili sindrom krutog novorođenčeta/dojenčeta

Hiperekpleksija je rijedak autosomno-dominantni nasljedni poremećaj, obilježen iznenadnom, pretjeranom reakcijom na neočekivane *slušne, taktilne, vizualne* i *vestibularne* podražaje ili *snažne emocije* te generaliziranom ukočenošću mišića.[1] Poznata je i kao „bolest iznenađenja" (engl. „*startle disease*").[18] Hiperekpleksija je uzrokovana *poremećajem u inhibitornoj neurotransmisiji posredovanoj glicinom* zbog mutacija u genima koji kodiraju *podjedinice receptora glicina* ili *povezanih proteina.*[1] Najčešće je mutiran gen koji kodira *alfa-1podjedinicu glicinskog receptora GLRA1* (engl. *glycine receptor alpha-1 subunit gene*) na 5. kromosomu, 5q33.2 – q33.3 u mozgu i spinalnim živcima, ali bolest mogu uzrokovati i mutacije drugih gena (*SLC6A5*, *GLRB*, *GPHN* i *ARHGEF9*).[19,20] Hiperekpleksija se može u novorođenačkoj/ranoj dojenačkoj dobi prezentirati iznenadnom reakcijom iznenađenja izazvanom *taktilnom stimulacijom glabele* ili *vrha nosa* nakon čega se jave *dugotrajne generalizirane kontrakcije* koje zahvaćaju cijelo tijelo (ekstremitete, trup i lice) do rigiditeta.[3] Zato se još naziva sindromom ukočenog djeteta (engl. „*stiff-baby syndrome*"). Mogući je *laringospazam, apneja* i *kardiorespiratorno zatajenje*, što povećava rizik od *iznenadne smrti dojenčeta.*[21,22] Diferencijalna dijagnoza uključuje *toničke epileptičke napadaje* s *generaliziranim toničkim kontrakcijama,* ali i *miokloničke napadaje*, zbog mogućnosti spontanih miokloničkih trzajeva.[23] Također treba uzeti u obzir *neonatalnu tetaniju* ili *intoksikaciju fenotiazinom.*[1] Epizode se postupno povlače tijekom prvih mjeseci života. U terapiji su se korisnim pokazale niske doze *benzodiazepina, valproatne kiseline* i *levetiracetama.*[22] U slučajevima dugotrajne ukočenosti poznato je da jednostavni posturalni manevar tzv. „*Vigevano manevar*" koji se sastoji od *nježne fleksije glave i trupa* može spasiti život djeteta.[23]

Apneja novorođenčeta

Apneja novorođenčeta, ili prestanak disanja u vremenu duljem od 15 – 20 sekundi, obično nije vezana za epileptički napadaj, pogotovo ako se javlja kao izolirani klinički znak.[3] Uzroci apneje mogu biti periferni (opstrukcija dišnih puteva zbog obilnog sekreta) ili centralni (posredovani hipoventilacijom).[24] Češće se javlja u nedonoščadi (tzv. „*apneja prematuriteta*"), pogotovo u tijeku aktivnog spavanja. Smatra se da je uzrokovana nezrelošću središnjega živčanog sustava (moždanog debla) i u pravilu je praćena bradikardi-

jom.[24] Međutim, apneja se javlja i u tijeku drugih patoloških stanja i poremećaja (*hipoksičko-ishemijska encefalopatija, intrakranijsko krvarenje, infekcija, hipoglikemija*).[25] U slučaju da je apneja udružena s drugim znacima kao što su otvorene oči, devijacija bulbusa, strerotipni pokreti ustima ili ekstremitetima, tahikardija i dr. trebalo bi razmotriti mogućnost konvulzivnog napadaja.[26]

Refleksni tonički napadaji rane dojenačke dobi

Refleksni tonički napadaji jesu neepileptički poremećaji koji se javljaju u prva tri mjeseca života, a prvi put su opisani od Vigevanoa i Lispija 2001. godine.[27] Klinički se prezentiraju generaliziranim toničkim grčem i ekstenzijom svih četiriju ekstremiteta praćenim apnejom i cijanozom u trajanju do 10 sekundi bez poremećaja svijesti.[24] Javljaju se u budnosti, pri držanju djeteta u uspravnom položaju. Interiktalni i iktalni EEG je uredan. Spontano nestaju nakon dva mjeseca od prvog javljanja.[3]

Dojenačka, rana dječja i predškolska dob

Benigni mioklonus dojenčeta ili benigni neepileptički infantilni spazmi

Benigni mioklonus dojenčeta prvi put su opisali Lombroso i Fejerman 1977. godine i nazvali ga „*benigni mioklonus rane dječje dobi*“.[28] Zbog sličnosti s infantilnim spazmima (IS) Charlotte Dravet i sur. 1986. nazvali su ga „*benigni neepileptički infantilni spazmi*“ (BNIS).[29] Poremećaj se javlja u dobi od 3 do 15 mjeseci, a klinički se prezentira kao iznenadni *brzi kratkotrajni tonički grč aksijalne muskulature*, češće kao fleksija nego ekstenzija ili fleksija ručica i ekstenzija nožica, što je praćeno klimanjem glavice.[3] Javlja se u budnosti, u uspravnom položaju, a može biti provociran uzbuđenjem. Javlja se u serijama koje se ponavljaju tijekom dana. Tijekom vremena smanjuju se učestalost i intenzitet mioklonizama i oni potpuno nestanu do druge godine života djeteta.[30,31,32] BNIS je teško razlikovati od pravih IS-a u *Westovom sindromu*, ali mioklonizmi u IS-ima su intenzivniji. Benigni spazmi mogu trajati duže od epileptičkih IS-a, ali vremenski razmak između pojedinih spazama u jednoj seriji je duži, a ukupan broj spazama u seriji manji.[29] Psihomotorni razvoj u IS-u, osobito u simptomatskim slučajevima s ranim (prenatalnim, perinatalnim i postnatalnim) oštećenjem mozga obično je poremećen i prije nastupa prvih napadaja.[3] Ključ razlikovanja epileptičkih od neepiletičkih IS-a je uredan EEG i uredan psihomotorni razvoj djece s neepileptičkim IS-ima (33). U diferencijalno-dijagnostičkoj procjeni ove atake mogu biti krivo interpretirane kao *miokloni epileptički napadaji*. Diferencijalno-dijagnostički treba misliti i na mioklone epilepsije rane dojenačke dobi. U *benignoj mioklonoj epilepsiji rane dječje dobi* pojedinačni mioklonizmi mogu se ponavljati tijekom dana, ali su rjeđi nego u infantilnim spazmima i traju kraće (5 – 10 sekundi). Iktalni EEG je patološki promijenjen u vidu generaliziranih izbijanja poli-šiljak valova frekvencije >3 Hz.[3] Prestaju u periodu od godine dana od početka napadaja i imaju dobru prognozu. Psihomotorni razvoj u većine te djece je uredan.[34] U *teškoj mioklonoj epilepsiji rane dječje dobi (Dravetin sindrom)* prvi napadaji obično su povezani s febrilitetom, a kasnije djeca mogu imati različite vrste napadaja. EEG je uvijek patološki promijenjen, a sva djeca imaju određeni stupanj psihomotornog zaostajanja.[35]

Napadi drhtanja/jeze

Napadi drhtanja/jeze ili drhtavice (engl. *shuddering attacs*) benigni su neepileptički događaji koji obično počinju u dojenačkoj dobi, od četvrtog do šestog mjeseca života.[36] Klinički se prezentiraju vrlo naglim i brzim drhtanjem glave, ramena i povremeno trupa „kao da je dijete poliveno vodom po leđima!“.[3,24] Događaji su obično kratki, ne duži od nekoliko sekundi, s učestalošću više od 100 dnevno.[37] Iako se u većini slučajeva dijagnoza postavlja klinički, ponekad može zahtijevati *poligrafsko video-EEG snimanje* kako bi se potvrdila neepileptička priroda ovih događaja budući da mogu oponašati *miokloničke, toničke, atoničke napadaje* ili *epileptičke spazme*.[1,38] Patofiziologija napadaja drhtanja ostaje nepoznata iako su ih neki autori povezivali s *esencijalnim tremorom* u nezrelom mozgu.[37] Najvažnije je razgovarati s roditeljima i objasniti im samoograničavajući karakter zbivanja te da liječenje nije potrebno.

Sandiferov sindrom

Sandiferov sindrom je rijetka komplikacija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a). Prvi put su ga opisali Kinsbourne i Warrington, 1964. godine.[39] Klinički se prezentira epizodama *spazmodične torzijske distonije* s *izvijanjem leđa* i *opistotoničnim držanjem* i/ili *spastičnim tortikolisom*.[1] Smatra se da takav položaj olakšava bol i nelagodu uzrokovanu refluksom želučane kiseline, ali patofiziologija zapravo ostaje nepoznata.[24] Zbog sličnosti ovih događaja i epileptičkih napadaja, kao što su *tonički napadaji*, pacijenti se mogu podvrgnuti dugotrajnim, skupim i nepotrebnim neurološkim pretragama.[40] To može dovesti do kašnjenja u ispravnoj dijagnozi i odgovarajućem liječenju ili čak do upotrebe neprikladnih lijekova.

Respiratorne afektivne krize ili napadaji zadržavanja daha

Respiratorne afektivne krize (RAK) ili napadaji zadržavanja daha (engl. *breath-holding spells*) povezani su s gubitkom svijesti i javljaju se u 0,1 – 4,6% djece u dobi od šest mjeseci do pet godina.[41] U gotovo 20 – 30% roditelja djece s RAK-om postoji pozitivna obi-

teljska anamneza sličnih epizoda.[1] Smatra se da je njihova etiopatogeneza multifaktorska i uključuje *disregulaciju autonomnog živčanog sustava*, *inhibiciju rada srca posredovanu vagalnim putem*, *odgodu mijelinizacije moždanog debla* i *sideropenijsku anemiju*.[42] Postoje dva različita fenotipa RAK-a: *cijanotični i blijedi* tip.[43] Obično djeca imaju samo jedan fenotip, ali manji broj djece može doživjeti oba. *Cijanotični tip* je najčešći i obično je potaknut podražajima poput ljutnje, straha, boli, iritacije i frustracije.[44] Štoviše, smijeh također može predstavljati okidač.[45] Epizode su općenito obilježene plačem, grčevitim udahom i apnejom, tj. zadržavanjem daha u ekspiriju, što rezultira *cijanozom* (crvena ili plavo-ljubičasta boja kože, osobito oko usana), *gubitkom mišićnog tonusa* i *svijesti*.[1,3] Krize mogu trajati nekoliko sekundi, a dijete se brzo oporavlja uz udah i nestanak cijanoze.[3] *Blijede krize* uglavnom su potaknute boli ili strahom koji mogu izazvati izraženu *vagalnu aktivaciju* koja pogoduje prolaznoj *asistoliji*. Tijekom blijedih kriza plač može biti odsutan ili minimalan, a koža blijeda i znojna. Trajanje apneje je kraće nego kod cijanotičnog tipa, iako je razvoj događaja sličan. Dulje epizode i cijanotičnih i blijedih kriza mogu biti obilježene decerebriranim držanjem, tremoroznim pokretima ruku i devijacijom očiju prema gore (zbog fenomena oslobađanja refleksa moždanog debla) što se može pogrešno dijagnosticirati kao epileptički napadaj.[1,46] U rijetkim slučajevima prolongirana asistolija (>20 sek.) može izazvati *anoksično-hipoksični napadaj* s *konvulzijama*.[47] Za postavljanje konačne dijagnoze RAK-a bit će dovoljni podatci o okolnostima u kojima se napadaji javljaju, precipitirajućim čimbenicima i vremenskom slijedu događanja. Kod RAK-a, EEG snimke ne pokazuju epileptička izbijanja, već usporavanje i postupno izravnavanje pozadinske cerebralne aktivnosti. Za oba tipa RAK-a roditelje je potrebno informirati da epizode nisu opasne za dijete i obično nestaju spontano unutar pete godine života.[1] Međutim, kod djece s čestim i dugotrajnim epizodama asistolije potrebno je učiniti kardiološku obradu kako bi se procijenio rizik životno-ugrožavajućih događaja te potreba ugradnje elektrostimulatora srca.[48] Kod RAK-a korisnim se pokazala profilaksa/liječenje sideropenije preparatima željeza čak i u djece bez manifestne anemije, jer željezo ublažuje disregulaciju autonomnoga živčanog sustava.[49] Svakako, kod većine ove djece i roditelja bit će potrebno psihologijsko savjetovanje u cilju otkrivanja poremećaja u obiteljskoj dinamici i interakciji roditelj – dijete te pronalaženja mogućih rješenja kako ih otkloniti.[3,24]

Samozadovoljavanje

Spolno samozadovoljavanje ili samostimulacija može se pojaviti u bilo kojoj dobi djeteta, a češće je kod djevojčica predškolske dobi. Tipično se manifestira pritiskanjem, istezanjem ili privlačenjem nogu u sjedećem ili ležećem položaju, uz ritmičku fleksiju kukova.[1] Brzina disanja se povećava i dijete može imati „odsutan izraz" s crvenilom lica, nakon čega slijedi opuštanje, bljedilo, znojenje i ponekad „tonjenje" u san.[1,3] Epizode općenito traju nekoliko minuta i mogu se prekinuti intervencijom izvana, npr. promjenom položaja tijela.[3] Kratke epizode mogu se zamijeniti s fokalnim napadajima s poremećajem svijesti.[50] Međutim, njihova pojava samo u određenim uvjetima (u autosjedalici ili u ležećem položaju, prije spavanja) snažno ukazuje na neepileptičke događaje.[3] Iako je etiopatogeneza ovog poremećaja nejasna, smatra se da je jedan od uzroka psihosocijalna deprivacija.[51] Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir *abdominalne kolike* i *epilepsija temporalnog režnja,* no normalan iktalni EEG, perzistiranje ataka unatoč terapiji antiepilepticima i pažljivo pregledavanje videosnimke napadaja ključni su elementi protiv dijagnoze epilepsije.[52–55]

Spasmus nutans

Spasmus nutans rijedak je samoograničavajući benigni, idiopatski poremećaj koji se javlja u dojenčadi i male djece, najčešće između 4. i 12. mjeseca života i spontano prolazi nakon nekoliko mjeseci ili godina.[56,57] *Spasmus nutans* uključuje klinički trijas: *torticolis*, *klimanje glavom* i *nistagmus* koji je obično unilateralan, horizontalan, velike brzine i niske amplitude.[58] Isti simptomi mogu biti udruženi i s *ozbiljnim okularnim poremećajima* poput strabizma, refrakcijskim anomalijama, ambliopijom, bolestima retine ili *intrakranijskim poremećajima* kao što su hipoplazija *opticusa*, tumori optičkog živca, hijazme ili tumori mozga te neurodegenerativnim bolestima središnjega živčanog sustava.[59] Dijagnostička obrada stoga nužno uključuje neuropedijatrijski i oftalmološki pregled, EEG, slikovni prikaz mozga i elektrofiziološko ispitivanje oka – vidne evocirane potencijale i elektroretinografiju.[57] U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti i benigni paroksizmalni *torticolis*.[60] Diferencijalna dijagnoza prema epileptičkim napadajima jest jednostavna jer nema gubitaka svijesti, EEG je uredan kao i psihomotorni razvoj djeteta.

Neepileptički napadaji zurenja/buljenja

Neepileptičko zurenje karakteriziraju kratke epizode (< 60 sekundi) u kojima *dojenče zuri i ne reagira*, *bez* ikakvih *motoričkih manifestacija*.[44] Epizode mogu naglo početi i prestati. Osim normalnog EEG-a tijekom ovih epizoda, razlika prema epileptičkim fenomenima temelji se na *održanoj reaktivnosti na dodir*, a *dijete ne prekida igru* tijekom epizoda. Štoviše, događaj često prvi uoče odgojitelj/njegovatelj ili liječnik.[61]

Stereotipije

Motoričke stereotipije se definiraju kao *ponavljajući nehotimični, nerefleksni pokreti* ili *položaji* tijela koji se javljaju uvijek na isti način i obično uključuju *gornje*

ekstremitete.[1] Mogu se *zaustaviti svojevoljno* ili prestati kada se djetetu usmjeri pozornost na novu aktivnost.[47] S etiološkog aspekta mogu biti *primarne* (esencijalne, fiziološke) koje se vide kod zdrave djece i spontano nestaju sazrijevanjem motorike u dobi malog djeteta i *sekundarne* (simptomatske).[62,63] Sekundarne se susreću se u djece s *mentalnom retardacijom, pervazivnim razvojnim poremećajima, ADHD-om, psihijatrijskim, metaboličkim* ili *neurodegenerativnim poremećajima*.[64] Često se prezentiraju *pljeskanjem* ili *mahanjem rukama*.[65] Trigeri, tj. događaji pokretači nisu nužni za izazivanje stereotipija, iako razdoblja stresa ili uzbuđenja mogu pojačati učestalost stereotipija.[1] Stereotipije je općenito lako razlikovati od *epileptičkih automatizama* zbog njihova čestoga uniformnog ponavljanja tijekom dana, pri čemu nema promjene svijesti i nema drugih obilježja koja upućuju na epileptički napadaj.[3,24,66] Ne javljaju se u spavanju.[66] Terapijske mogućnosti liječenja su ograničene.[67]

Tikovi

Tikovi se definiraju kao *iznenadni, brzi* i *ponavljajući, jednostavni* ili *složeni, nevoljni pokreti* ili *vokalizacije* koje se ponavljaju tijekom dana.[1,3] Javljaju se često tijekom djetinjstva, najčešće u dobi od pet do deset godina.[68] *Jednostavni tikovi,* poput *žmirkanja* mogu se pogrješno dijagnosticirati kao prezentacija *mioklone epilepsije*. *Složeni tikovi* mogu se prezentirati kao koordinirana serija svrhovitih ili nesvrhovitih pokreta i mogu nalikovati *žarišnim napadajima* praćenim *suženom svijesti*.[69] I jednostavne i složene tikove karakterizira predosjećaj *nagona* ili *prisile* za izvođenjem i subjektivno *olakšanje* nakon pokreta, što ih razlikuje od epileptičkih napadaja.[1] Slično stereotipijama, tikovi se mogu *voljno prekinuti,* iako samo na kratko vrijeme.[70] Diferencijalna dijagnoza u odnosu na epileptičke napadaje ponekad je teška, osobito kod djece s intelektualnim teškoćama ili komunikacijskim problemima. U tim slučajevima EEG snimke mogu potvrditi odsutnost epileptičkih abnormalnosti tijekom događaja.[71]

Benigni paroksizmalni tortikolis

Benigni paroksizmalni tortikolis (BPT), prvi put opisan od Snydera 1969. godine, karakteriziraju ponavljajuće epizode *naginjanja* i *abnormalne rotacije glave* na jednu stranu.[72] Počinje unutar prve godine života, često u prva tri mjeseca.[3,24] Trajanje epizoda varira, ali obično traju od nekoliko sati do nekoliko dana i mogu se ponavljati u mjesečnim ili tjednim razmacima.[3] Povremeno je uz tortikolis prisutno i asimetično držanje i savijanje trupa prema jednoj strani, tzv. *tortipelvis* uz kontrakciju muskulature stražnje strane vrata (*retrokolis*) i generaliziranu hipotoniju.[73,74] Atake se često javljaju iznenada, bez provocirajućih događaja – djeca se bude uz bolan plač i prostriranost s nagnutom glavom na jednu stranu, devijacijom bulbusa i zanošenjem u hodu.[3,24] Opisana je i istodobna pojava BPT-a, *benignog toničkog pogleda prema gore* (BTPG) i *benignog paroksizmalnog vertiga* (BPV) u istog bolesnika ili u bliskih rođaka unutar iste obitelji.[75,76] Psihomotorni razvoj ove djece je uredan kao i nalazi iktalnog i interiktalnog EEG-a i slikovnih pretraga mozga.[3] Etiopatogeneza poremećaja je nejasna. Neki autori smatraju da postoji poremećaj *perifernog vestibularnog sustava*, drugi da je riječ o poremećaju *centralne vestibularne jezgre* i *vestibulo-cerebelarnih putova*.[77,78] Uočeno je da neka djeca nakon prestanka BPT-a u kasnijem razdoblju (u školskoj dobi) imaju prave migrenske glavobolje te mnogi ovaj poremećaj smatraju pretečom migrene u dječjoj dobi, poput BPV-a i sindroma cikličkog povraćanja.[79] Uočena je i obiteljska pojava BPT-a koja je povezana s mutacijom CACNA1A gena i upućuje na *kanalopatiju* koja je odgovorna i za druge paroksizmalne poremećaje poput *epizodične ataksije*, *familijarne hepmiplegične migrene*, *benignoga paroksizmalnog vertiga* i BTPG-a.[80,81] Diferencijalna dijagnoza BPT-a uključuje: *epilepsiju, Sandiferov sindrom i tumore stražnje lubanjske jame*.[1] Ponekad je nužno slikovnim prikazom mozga isključiti zbivanja u stražnjoj lubanjskoj jami. Prognoza BPT-a je dobra, učestalost i trajanje poremećaja smanjuje se s dobi i obično nestaje nakon pete godine života.[1,76] Međutim, kod udruženosti BPT-a i BTPG-a, djeca imaju povećan rizik od *neuroloških* i *kognitivnih odstupanja*.[76]

Benigni paroksizmalni vertigo

Benigni paroksizmalni vertigo (BPV) obilježen je *ponavljajućim atakama vrtoglavice* u trajanju od nekoliko sekundi do pet minuta (rijetko dulje od 24 sata).[1] Uz vrtoglavicu se javlja *nestabilnost u hodu* i strah od gubitka ravnoteže i mogućeg pada na tlo.[24] Početak je obično nagao, svijest je očuvana, dijete je prestrašeno i traži oslonac. Uz vertigo mogu biti prisutni *nistagmus i neurovegetativni simptomi* (bljedilo, mučnina, znojenje i povraćanje), kao i *abnormalni položaji glave*.[1] BPV se smatra *varijantom dječje migrene* s početkom u dobi između dvije i četiri godine. Učestalost ataka varira, od nekoliko puta na dan do mjesečnih epizoda; broj ataka se smanjuje s godinama i u većine djece spontano regredira do školske dobi.[82] Epizode vertiga mogu biti potaknute stimulacijom poput vožnje i ljuljanja, ali i umorom, stresnim događajima ili porastom tjelesne temperature.[83] Kao što je i prethodno navedeno, kod pojedinih bolesnika s hemiplegičnom migrenom koji su u djetinjstvu patili od ataka BPV-a i BPT-a nađene su mutacije CACNA1A gena, što upućuje na zajedničku gensku osnovu ovih poremećaja i veliku fenotipsku varijabilnost gena.[24,84]

Benigni paroksizmalni tonički pogled prema gore

Benigni tonički pogled prema gore (BTPG) je paroksizmalni neepileptički poremećaj koji počinje u

prvoj godini života i obilježen je povremenom *konjugiranom devijacijom očiju prema gore* s blagom *fleksijom vrata* zbog malpozicije očiju.[76,85] Ovi pokreti mogu biti praćeni *okularnim sakadama prema dolje*, dok su horizontalni pokreti očiju očuvani. Tijekom događaja dijete je pri svijesti i može zadržati normalan kontakt očima u gornjem vidnom polju.[86] Učestalost napadaja varira od nekoliko puta godišnje do epizoda koje se javljaju više puta na dan. Trajanje ataka je promjenjivo, od nekoliko sekundi do nekoliko minuta ili sati.[85] Poremećaj je često povezan sa simptomima *ataksije*.[86] Atake se ublažavaju spavanjem, a pogoršava ih vrućica i stres.[87] Iako se BTPG smatra benignim poremećajem, zbog urednih pretraga (EEG, slikovni prikaz mozga) i čestih spontanih remisija tijekom vremena (obično prestanu do četvrte godine) opisani su pojedinačni slučajevi BTPG-a udruženi s ataksijom i usporenim psihomotornim razvojem.[87,88] Štoviše, BTPG može biti povezan sa *strukturnim promjenama mozga*, *poremećajima neurotransmitera, kanalopatijama* (mutacija CACNA1A gena) i *epileptičkim napadajima*.[76,89,90]

Alternirajuća/izmjenična hemiplegija djetinjstva

Alternirajuća hemiplegija djetinjstva (AHD) rijedak je genetski, autosomno- dominantni neurorazvojni poremećaj, uzrokovan mutacijom gena na kromosomu 19q13.2. Riječ je o *kanalopatiji* jer je *ATP1A3* gen odgovoran za kodiranje *alfa podjedinice* Na^+/K^+ *ATP-azne pumpe*. Mutacija je jako izražena u kori velikog mozga, hipokampusu, bazalnim ganglijima, talamusu, malom mozgu i donekle srcu.[91,93] Bolest se javlja s učestalošću 1/1.000.000, u djece do 16 godina.[94] U nekim slučajevima nađene su mutacije gena *ATP1A2, CACNA1A, ADCY5, TANGO2* i *SLC1A3*.[95] Bolest je obilježena *ponavljajućim epizodama gubitka mišićnog tonusa* koje zahvaćaju jednu stranu tijela.[94] Hemiplegične epizode počinju u prvih nekoliko mjeseci života i mogu biti praćene *lateralnom devijacijom oka* i *glave prema hemiplegičnoj strani*, kao i *osebujnim monokularnim nistagmusom*, koji može prethoditi napadaju.[1] Hemiplegija može „prelaziti" s jedne na drugu stranu tijela ili zahvaćati obje strane istovremeno s mogućim teškim kliničkim oštećenjem i *poteškoćama u gutanju* i *disanju*.[1,94] Jednostrani napad može se lako zamijeniti s *epileptičkim fokalnim motoričkim napadajem*, posebno kada je praćen devijacijom oka i glave.[96] Hemiplegične atake mogu trigerirati različiti podražaji, npr. izloženost vrućini ili hladnoći, emocionalni stres, umor, pretjerana svjetlost kao i zvučni podražaji, trauma i kupanje.[1,97] U početku se atake javljaju nekoliko puta tjedno ili mjesečno i obično njihov broj opada s godinama.[98] Trajanje epizoda je promjenjivo, od nekoliko minuta do nekoliko sati. Karakteristično obilježje AHD-a jest da svi simptomi nestaju u snu i mogu se ponovno javiti ubrzo nakon buđenja. Kod bolesnika je uobičajeno i kognitivno kašnjenje različitog stupnja.[94] U oko 50% djece prisutni su i pravi epileptički napadaji, u tijeku kojih može doći do poremećaja srčanog ritma i SUDEP-a.[99] U diferencijalnoj dijagnozi AHD-a potrebno je misliti i na mogućnost *hemiplegične migrene* te učiniti gensko testiranje radi isključivanja mutacije gena *SCN1A, CACNA1A* i *ATP1A2*.[100] Neuroradiološkom obradom treba isključiti *Moya Moya bolest* koja se klinički može prezentirati alternirajućom hemiplegijom.[101] Metabolička obrada je važna radi isključivanja niza prirođenih metaboličkih bolesti: *nedostatak piruvat dehidrogenaze* može se klinički prezentirati epilepsijom s ranim početkom, ataksijom i kroničnom neuropatijom.[102] *Mitohondrijski poremećaji stvaranja energije* mogu se prezentirati hemiplegijom, distonijom, zastojem u razvoju i epilepsijom, napose u MELAS sindromu (engl. *mitochondrial encephalomyopathy, lactacidosis and stroke-like episodes*).[100,102] *Poremećaj transportera glukoze* i *poremećaj neurotransmitera* također mogu oponašati alternirajuću hemiplegiju.[100,103] U pacijenata koji nemaju *ATP1A3* mutaciju od pomoći može biti sekvencioniranje kliničkog egzoma ili cijelog genoma.[100] Od AHD-a svakako bi trebalo razlikovati *benignu noćnu alternirajuću hemiplegiju u djetinjstvu*. Ovaj rijedak entitet, opisan 1994. godine od Andermana i suradnika, obilježen je odsutnošću trajnih neuroloških i kognitivnih poremećaja.[104] Prvi napadaji javljaju se u dobi između tri mjeseca i tri i pol godine. Manifestiraju se kao atake *tranzitorne mlohave hemipareze u spavanju* (obično 1 – 2 sata po usnivanju) ili *neposredno po buđenju* u trajanju od 5 do 20 minuta (izuzetno satima).[97] Iktalni i postiktalni EEG pokazuju usporenje osnovne cerebralne aktivnosti na kontraleteralnoj hemisferi od strane hemiplegije (slične promjene nalaze se i u migrenskim napadajima). Rezultati ostalih pretraga (opsežna metabolička obrada, transkranijski *Doppler*, MR/CT mozga, MR angiografija, SPECT) su normalni. Medikamentozna terapija (antikonvulzivi, propranolol, flunarazin, nifedipin, ibuprofen, pizotilin) je neučinkovita.[104–107]

Školska i adolescentna dob

Broj PNEP-a u školskoj i adolescentnoj dobi je iznimno velik[108] i opisivanje svih poremećaja prešlo bi okvire ovog članka, stoga smo se ograničili na one poremećaje koji predstavljaju najveće dileme u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Neke od ovih poremećaja, poput parasomnija, koje mogu početi u rano dječje doba i nastaviti se ili prestati u školskoj/adolescentnoj dobi, također opisujemo u ovom odjeljku.

Sinkopa

Sinkopa predstavlja PNEP obilježen kratkotrajnim gubitkom svijesti (obično kraćim od 30 sekundi) i

posturalnim tonusom uzrokovanim prolaznom cerebralnom ishemijom različitog uzroka.[97] Ovisno o uzroku, sinkopa se može klasificirati kao *neuralno posredovana sinkopa* (vazovagalna, preosjetljivost karotidnog sinusa, glosofaringealna sinkopa), *kardiogena sinkopa* (aritmije, bolesti srca, vaskularni problemi) i *nekardiogena sinkopa* (ortostatska hipotenzija, neurološka, metabolička, endokrina, psihogena, sinkopa povezana s lijekovima).[109] Učestalost sinkope u prva dva desetljeća života jest oko 15%, češće u djevojaka, s vrhom incidencije između 15. i 19. godine.[110] Sinkopi mogu prethoditi prodromalni znakovi poput *vrtoglavice, nesvjestice, malaksalosti, bljedila, mučnine, znojenja, lupanja srca, zamagljenog vida* i *zujanja u ušima*.[97] U dječjoj neurologiji najveći diferencijalno-dijagnostički problem prema EN-ima predstavlja konvulzivna sinkopa.[111] Ovisno o mehanizmu ili provokacijskom čimbeniku koji dovodi do sinkopalnog događaja, 12 – 90% osoba sa sinkopom može imati neki oblik konvulzivne aktivnosti nakon gubitka svijesti.[110] To su obično nepravilni bilateralni mioklonički trzajevi koji uključuju fleksiju laktova sa supinacijom zgloba šake, koji traju manje od 30 sekundi. Stoga se konvulzivna sinkopa često pogrešno dijagnosticira kao *epileptički bilateralno toničko-klonički napadaj*.[1] Nedavna publikacija postulirala je pravilo 10/20 za razlikovanje sinkope od EN-a. Ako pacijent ima manje od 10 miokloničkih trzaja, vjerojatnija je sinkopa, a ako ih ima više od 20, govori u prilog EN-a.[112] Popis komparativnih semioloških značajki prema EN-ima, psihogenim neepileptičkim napadajima i sinkopama prikazan je u tablici 2.[1]

Konvulzivne sinkope mogu predstavljati osobit dijagnostički izazov prema nekim tipovima epilepsija:

1) Klinička semiologija *miokloničko-atoničke (astatske) epilepsije* (Dooseov sindrom) obilježena je naglim gubitkom tonusa s kratkotrajnim gubitkom svijesti i padom.[113]

2) *Juvenilna mioklona epilepsija* može se prezentirati aritmičkim trzajevima jednog ili više ekstremiteta velikih amplituda (pojedinačno ili u klasterima) koji mogu, ali i ne moraju biti praćeni gubitkom svijesti.[114]

3) *Kompleksni žarišni napadaji* s evolucijom u generalizirane toničko-kloničke napadaje (napose one podrijetlom iz temporalnog režnja) mogu uzrokovati usporavanje ili prekid motoričke aktivnosti i biti praćeni gubitkom mišićnog tonusa. Za razliku od sinkope, oni tipično dovode do promjene svijesti prije vrhunca događaja, tj. gubitka tonusa, a tipično je produljeno postiktalno razdoblje zbunjenosti i umora.[115]

4) *Napadaji apsansa,* osobito ako su prolongirani (s oralnim ili manualnim automatizmima ili bez njih) mogu se zamijeniti sa stanjima presinkope. Međutim, pacijenti s apsansom ne sjećaju se detalja iktalne faze, dok pacijenti s presinkopom opisuju prodromalne simptome.[116]

Tijekom sinkope mogu se pojaviti inkontinencija i ugriz, obično vrha jezika. Postiktalni oporavak obično je brz, a pacijent je potpuno orijentiran odmah ili nakon nekoliko minuta.[117]

Psihogeni neepileptički napadaji

Psihogeni napadaji (PN) definiraju se kao nagla paroksizmalna promjena u ponašanju i stanju svijesti koja sliči epileptičkom napadaju, bez popratnih elektrofizioloških promjena na EEG-u ili kliničkih dokaza za epilepsiju.[118] Oni su općenito povezani s predliježećim psihološkim stresorima.[119] Stresori mogu biti različiti: od smrti u obitelji, razvoda roditelja, obiteljskog nasilja do onih izvan obitelji kao što su školski neuspjeh, vršnjačko neprihvaćanje ili nasilje.[120] PN-i se mogu javiti u bilo kojoj dobi djeteta, najčešće među adolescentima.[121,122] U djece mlađe od 13 godina podjednako se javljaju u dječaka i djevojčica, dok su u starijoj pedijatrijskoj populaciji (≥13 godina) učestaliji u djevojaka.[120] Pri analizi iktalnih znakova važno je znati da niti jedan simptom nije patognomoničan za neepileptički PN.[1] U mlađe djece on se često prezentira suptilnim motoričkim simptomima i atakama zagledavanja (engl. *staring spells*), sanjarenjem, ali i izrazitijim motoričkim fenomenima poput mlataranja rukama ili ljuljanja tijela.[97] U starije djece i adolescenata motorički simptomi su izrazitiji i intenzivniji poput pojedinačnih i ponavljajućih nesvrsishodnih pokreta ekstremiteta velikih amplituda, neritmičke trešnje ili klimanja glavom lijevo-desno, trzanja zdjelice, opistotoničkog izvijanja, mucanja i plača.[123] Trajanje ataka je različito, od nekoliko sekundi do nekoliko minuta.[97] Pažljivim promatranjem može se uočiti da pokreti u PN-ima nisu stereotipni, pretežno se javljaju u budnosti, često u prisutnosti očevidaca, pri čemu je očuvana svijest i sposobnost interakcije.[1] Također je često produljeno trajanje iktalnih simptoma (obično dulje od pet minuta).[124] Za razliku od EN-a, pacijenti s PN-ima oči drže zatvorene i opiru se pasivnom otvaranju, osobito ako je „napad" produljen i s potpunom odsutnošću reakcije.[125] Inkontinencija i ozljeda mogu se javiti i kod jednih i kod drugih napadaja.[126] Smatra se da ozljeda vrha jezika ili usnice ide u prilog dijagnozi neepileptičkih napadaja (sinkope ili PN-a) za razliku od lateralnog ugriza jezika kod EN-a.[127,128] Problem dodatno komplicira i mogućnosti komorbiditeta epileptičkih i neepileptičkih napadaja. Učestalost PN-a među bolesnicima s epilepsijom procjenjuje se od 5% do 20%.[129,130] U ovih je bolesnika vrlo teško postaviti dijagnozu te se mnogi prate u centrima za epilepsiju pod dijagnozom rezistentne epilepsije kod koje napadaji često recidiviraju, unatoč adekvatnom odabiru i doziranju antikonvulzivnih lijekova.[131] Dijagnosticiranje PN-a temelji se na dobro uzetim anamnestičkim podatcima, s detaljnim opisom semiologije napadaja i okolnostima prije i oko napadaja. U diferencijalnoj dijagnozi video-EEG

Tablica 2. Usporedba glavnih kliničkih obilježja epileptičkih konvulzivnih napadaja, sinkopa i psihogenih neepileptičkih napadaja (modificirano prema *Leibetseder A i sur.*)[1]

Table 2. Comparison of the main clinical features of epileptic convulsive seizures, syncope and psychogenic non-epileptic seizures (modified according to *Leibetseder A et al.*)[1]

	Epileptički napadaj / Epileptic seizure	Sinkopa / Syncope	PNN / PNS
Okidač / Trigger	Rijetko / Rarely	Često, npr. produženo stajanje / Frequent, f.e. prolonged standing	Često, npr. konfliktna situacija / Frequent, f.e. conflict situation
Prodrom / Prodrome	Aura, npr. *déjà vu*, strah / Aura, f.e. *déjà vu*, fear	Znojenje, crnjenje pred očima / Sweating, blackness in front of the eyes	Nespecifična pospanost / Nonspecific drowsiness
Pad / Falls	Obično tonički / Commonly tonic	Mlohav / Flaccid tone	Samo klone ili „spuštajući" pad i dočeka se na podlogu / Slumping down, movements of bracing
Konvulzije / Convulsions	Ritmične, generalizirane / Rhythmic, generalized	U 80% multifokalne, aritmične, trajanje < 30 sek. / In 80 % – multifocal, arrythmic, < 30 sec.	Naizmjenični pokreti različitog intenziteta, učestalosti i lokalizacije, pokreti glave s jedne na drugu stranu / Alternating movements of different intensity, frequency and localization, head movements from one side to the other
Oči / Eyes	Otvorene / Open	Otvorene, okrenute prema gore / Open, eyes turned upwards	Zatvorene / Closed
Ugriz jezika / Tongue biting	Često, lateralni dio jezika / Frequent, lateral	Rijetko / Rarely	Rijetko, vrh jezika / Rarely, tip of the tongue
Urinarna inkontinencija / Urinary incontinence	Često / Frequent	Povremeno / Occassionally	Rijetko / Rarely
Trajanje / Duration	1 – 2 minute / 1 – 2 minutes	<30 sekundi / <30 seconds	Od >3 minute do više sati / From > 3 minutes to hours
Postiktalno stanje / Postictal state	Zbunjenost, pospanost / Confusion, sleeping	Odmah dolazi k svijesti, orijentiran u vremenu i prostoru / Reorientated immediately in time and space	Polako dolazi k svijesti, kao kad se budi / Clearing up slowly, like waking up

Pokrate: PNN/PNS – psihogeni neepileptički napadaj / psychogenic non-epileptic seizure

je najvažniji dijagnostički alat.[132] Mogućnost PN-a je veća ako su napadaji provocirani specifičnim situacijama i okolnostima, uz uredan interiktalni, a pogotovo iktalni EEG.[129] Pacijente bi svakako trebao procijeniti i dječji psihijatar i pokušati shvatiti temeljne pokretačke emocionalne čimbenike.[69] Liječenje PN-a uključuje individualno i obiteljsko savjetovanje, suportivni psihoterapijski tretman te farmakološko liječenje temeljnoga psihijatrijskog poremećaja (ako postoji) te postupno ukidanje antikonvulzivne terapije (ako je prethodno postavljena pogrješna dijagnoza epilepsije).[97] Kognitivna bihevioralna terapija i grupna terapija usmjerena na interpersonalnu problematiku može biti od koristi u rješavanju psihogeno uzrokovanih napadaja u adolescenata.[133]

Parasomnije

Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja, parasomnije se definiraju kao „nepoželjni/neugodni fizički događaji ili iskustva koji se javljaju tijekom uspavljivanja, u spavanju ili tijekom buđenja iz sna".[134] Poremećaji buđenja (eng. *disorders of arousal*), kao podgrupa parasomnija koje uključuju *noćne strahove, somnabulizam (mjesečarenje)* i *noćne more* (uz druge poremećaje poput govorenja u spavanju, noćnog stenjanja i škrgutanja zubima), najčešće su parasomnije u djetinjstvu od četvrte do dvanaeste godine.[69,135] U pravilu su benigni i spontano regrediraju u pubertetskoj/adolescentnoj dobi te ne zahtijevaju liječenje. Atake se obično javljaju jednom ili dva puta tijekom noći i u non-REM i u REM fazama spavanja.[136] Smatra se da su *stres, nemir i infekcije* čimbenici okidači.[1]

Noćni strahovi

Noćni strahovi (*pavor nocturnus*, engl. *night terrors*) javljaju se u non-REM fazi spavanja, najčešće oko druge ili treće godine života i to jedan do dva sata nakon početka spavanja.[137] Dijete se iznenada uznemiri, počne neutješno plakati i vrištati, ustaje iz kreveta, izgleda prestrašeno, širom otvorenih očiju uz tahikardiju, znojenje i ubrzano disanje, ne da se razbuditi, niti

utješiti.[138] Nakon 10 – 15 minuta „napadaj" se postupno smiruje i ujutro se dijete ne sjeća događaja.[137,138] Noćni strahovi se javljaju obično kod male djece i nestaju u školskoj dobi. Za diferenciranje od pravih epileptičkih napadaja koriste se videosnimke tijekom noćnog spavanja.[139]

Mjesečarenje

Mjesečarenje ili somnambulizam (engl. *sleep-walking*) se javlja u prvoj trećini noći (oko 2 – 3 sata po usnivanju), u trećem stadiju non-REM spavanja.[1] Dijete ustaje iz kreveta, hoda i izlazi iz sobe otvorenih očiju, praznog pogleda, nepotpuno budno.[3] Često nepovezano govori, ponekad odgovara na postavljena pitanja, iako mu je smanjena mogućnost odgovaranja na vanjske podražaje. Nakon buđenja je smeteno i ne sjeća se događaja. Epizode se javljaju 1,5 – 2 sata nakon usnivanja i mogu trajati 5 – 10 minuta.[97] Kod nekih pacijenata nađeni su i problemi s dišnim putovima (opstruktivna apneja u snu) te je uočeno da se učestalost i vrijeme mjesečarenja smanjuje kada se ti problemi izliječe.[69] Svakako je potrebno razlikovati ovakve paroksizmalne noćne događaje od složenih parcijalnih napadaja, osobito epileptičkih *napadaja frontalnog režnja*.[140]

Noćne more – „ružni snovi"

Noćne more (engl. *night mare*) javljaju se u drugoj polovici noći, obično u predškolske djece, od treće do šeste godine života.[141] Dijete „ružno sanja" te se iznenada razbuđuje iz REM faze spavanja i potpuno je budno i svjesno sadržaja svojih snova. Ima osjećaj da je napadnuto, proganjano ili ozlijeđeno. Obično viče i postaje nemirno do agresivnosti i agitiranosti, što rezultira buđenjem uz osjećaj intenzivnog straha koji mu otežava ponovno usnivanje.[97] Atake traju oko 1 – 2 minute (rjeđe i više od desetak minuta). Povremeno se ponavljaju više puta u tijeku iste noći te mogu uzrokovati uznemirenost i strah od večernjeg odlaska na spavanje. Djeca često inzistiraju na prisutnosti roditelja i upaljenom svjetlu kod uspavljivanja.[142]

Poremećaji buđenja su vrlo česti u djetinjstvu. Diferencijalna dijagnoza između poremećaja buđenja i epileptičkih napadaja, osobito u bolesnika s hipermotornom epilepsijom povezanom sa spavanjem – SHE (engl. *sleep-related hypermotor epilepsy)* može biti vrlo izazovna.[143,144] Sam *naziv „hipermotorna epilepsija povezana sa spavanjem*" predložen je 2014. godine, umjesto dotadašnjeg naziva noćna epilepsija frontalnog režnja, pri čemu se vodilo računa o kompleksnoj diferencijalnoj dijagnozi uključujući i *parasomnije* te *psihogene neepileptičke napadaje*.[97] Za razliku od EN-a u prilog dijagnozi PNEP-a govori produljeno trajanje *poremećaja buđenja*, s obrascem ponavljajućih epizoda koje se pojačavaju i slabe, prisutnost *verbalne interakcije tijekom događaja, nemogućnost potpunog razbuđivanju djeteta nakon događaja* i njihove nestereotipne značajke.[143] Za dijagnozu mogu biti korisne i kućne videosnimke noćnih događanja.[145] Međutim, ako su epizode kratkog trajanja, bit će *potrebne video-polisomnografske snimke*.[143,144]

REM poremećaji spavanja

REM poremećaje spavanja karakteriziraju motoričke promjene i promjene ponašanja koje *uključuju smijanje, govor, stenjanje i udaranje nogama* i mogu se zamijeniti s epileptičkim epizodama.[146] Video EEG najvažnija je pretraga koju treba napraviti u diferencijalnoj dijagnozi.

Sindrom narkolepsija – katapleksija

Narkolepsija tipa 1 (NT1) jest kronični *centralni poremećaj hipersomnolencije* izazvan gubitkom stanica u stražnjem hipotalamusu koje proizvode neurotransmiter hipokretin (oreksin) koji stimulira održavanje budnosti.[147] Danas se smatra autoimunim neurološkim poremećajem u genetski predisponiranih osoba.[108,147] NT1 se često javlja tijekom djetinjstva, iako se točna dijagnoza postavlja tek mnogo godina nakon pojave simptoma s visokom stopom pogrješnih dijagnoza.[148,149] Dva su glavna simptoma NT1: *prekomjerna dnevna pospanost i katapleksija*. Katapleksija je patognomonična za bolest, a obilježena je *epizodama mišićne slabosti*, izazvane emocijama koje se javljaju tijekom budnosti. Katapleksija može zahvatiti cijelo tijelo što dovodi do pada ili pak slabost može zahvatiti samo određeno područje tijela (npr. lice).[97] Druga obilježja su *paraliza sna i hipnagogne halucinacije* (dok osoba tone u san) ili *hipnopompične halucinacije* (tijekom procesa prijelaza između stanja spavanja u budno stanje).[1] U mlađe djece mogu se javiti i složeniji abnormalni pokreti, najizrazitiji na licu, te diskinetičko-distonički pokreti, kao i trajna hipotonija.[150] Atake traju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, mogu se ponavljati jedna za drugom i mogu se pogrješno dijagnosticirati kao EN-i. Međutim, prisutnost *očuvane svijesti i emocionalnog okidača* (kada je evidentan) pomaže u diferencijalnoj dijagnozi.[1] Hiperkinetički pokreti mogu podsjećati na mioklonizme, a pretjerana pospanost može davati dojam čestih ataka apsansa. Sumnju na epilepsiju također pobuđuje činjenica da se dijete s narkolepsijom može naći kako spava na podu, što asocira na postiktalno spavanje.[97] Dilemu bi svakako trebalo riješiti video EEG-polisomnografsko snimanje. Treba napomenuti da interiktalni i iktalni EEG tijekom kataplesičkih napada može biti obilježen *hipersinkronom paroksizmalnom theta aktivnošću* (fenomen povezan s REM spavanjem), koja se može pogrješno protumačiti kao epileptička aktivnost.[151,152]

Migrena

Migrena je česti paroksizmalni neurološki poremećaj karakteriziran primarnom glavoboljom koja je obilježena periodičnim napadajima boli uz brojne prateće simptome uključujući mučninu, povraćanje, fotofobiju, fonofobiju, tinitus, vizualne simptome i somnolenciju.[1] Opća prevalencija migrene među djecom i adolescentima procijenjena je na oko 7%.[153] Migrena i epilepsija su poremećaji koji imaju mnoge zajedničke kliničke karakteristike i slične patofiziološke mehanizme.[97] Djeca s migrenom imaju oko tri puta viši rizik za razvoj epilepsije u usporedbi s djecom s tenzijskom glavoboljom.[154] Klasifikacija Međunarodnog društva za glavobolje – IHS (engl. *International Headache Society*) iz 2018. godine uključuje tri glavna klinička oblika migrene: migrenu bez aure, migrenu s aurom i kroničnu migrenu. Među različitim oblicima migrene dva se najviše preklapaju s napadajima epilepsije, to su: *migrena s aurom* (osobito vizualnom) i *obiteljska hemiplegična migrena*.[1,155] Migrenske aure mogu oponašati epileptičke napadaje različitog ishodišta, uključujući napadaje *okcipitalnog* (vidni simptomi), *parijetalnog* (lokalizirane parestezije) i *temporalnog* (psihički fenomeni) *režnja*.[1] Dijagnostički izazov može predstavljati i visoki komorbiditet epilepsije i migrene ili pojava epizoda aure kod migrene bez glavobolje ili pak glavobolja koja može biti jedina iktalna manifestacija epileptičkog napadaja.[156,157] U diferencijalnoj dijagnozi treba obratiti pozornost na semiologiju događaja. U prilog migreni više govori spora, postupna evolucija senzornih simptoma kao što su parestezije ili vizualne senzacije. Psihički fenomeni povezani s migrenskim aurama ne pokazuju tako snažnu emocionalnu komponentu kao kod EN-a temporalnog režnja.[1] Obično se simptomi migrenske aure razvijaju unutar nekoliko minuta, dok se simptomi koji prethode EN-u javljaju nekoliko sekundi prije napadaja. Migrena s aurom također može izazvati epileptički napadaj.[158] U trećem izdanju klasifikacije glavobolje IHS-a iz 2018. godine revidiran je izraz „migralepsija" (migrena praćena epileptičkim napadajem) te se *napadaji* izazvani migrenskom aurom klasificiraju kao *epileptički* ako se javljaju tijekom ili unutar jednog sata od migrene s aurom.[155,159] Epileptički napadaji koji slijede auru uglavnom su *bilateralno toničko-klonički* (50%), *žarišni s poremećajem svijesti* (16%) ili *žarišni bez poremećaja svijesti* (8%).[160] I migrena i epilepsija imaju gensku predispoziciju. Različite varijante gena *CACNA1A* i *ATP1A2* nađene su u obiteljima s migrenom i epilepsijom, te oba poremećaja pripadaju skupini „kanalopatija".[161] Imaju slične patofiziološke mehanizme koji uključuju neravnotežu između ekscitacijskih i inhibicijskih procesa, što rezultira u atakama promijenjenih moždanih i autonomnih funkcija.[162,163] Oba poremećaja imaju i slične kliničke simptome koji su kortikalnog podrijetla i javljaju se *preiktalno, iktalno i postiktalno*, uz sudjelovanje subkortikalnih struktura.[164] Dobar odgovor na lijekove (antiepileptici, nesteroidni protuupalni lijekovi), uredan/nespecifičan nalaz EEG-a i uredan slikovni prikaz mozga najsigurniji su način za razlikovanje ovih dviju bolesti.[165]

Zaključak

Točna dijagnoza PNEP-a može biti izazovna, napose u ranoj dječjoj dobi. U procesu dijagnosticiranja ovih poremećaja treba uzeti u obzir dob djeteta, kliničku sliku napadaja i rezultate dijagnostičke obrade (metoda izbora je video-EEG poligrafija). Pogrješna dijagnoza neepileptičkih napadaja kao epileptičkih može izložiti dijete dugotrajnom uzimanju antiepileptičke terapije i psihosocijalnim posljedicama (stigma), a zabrinutost roditelja može dovesti do ograničavanja ne samo aktivnosti, nego i sposobnosti i kreativnosti svakog djeteta. Ako nismo sigurni je li riječ o epileptičkim ili neepileptičkim napadajima, najispravnije je ove događaje dijagnosticirati kao *nejasne – neklasificirane paroksizmalne poremećaje*, a samo kliničko praćenje i ponovna etiološka procjena dovest će do ispravne dijagnoze.

LITERATURA

1. *Leibetseder A, Eisermann M, La France WC Jr, Nobili L, von Oertzen TJ.* How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. Epileptic Disord. 2020 Dec 1;22(6):716–738. doi: 10.1684/epd.2020.1234.
2. *Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P i sur.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46 (10):1698–9.
3. *Sabol Z.* Nekonvulzivni (neepileptički) paroksizmalni poremećaji u novorođenčadi i dojenčadi. Paediatr Croat. 2007; 51:201–98.
4. *Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE i sur.* Operational classification of seizure types byt he International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522–30.
5. *Vogrig A, Hsiang JC, Ng J, Rolnick J, Cheng J, Parvizi J.* A systematic study of stereotypy in epileptic seizures versus psychogenic seizure-like events. Epilepsy Behav. 2019;90:172–7.
6. *Izadyar S, Shah V, James B.* Comparison of postictal semiology and behavior in psychogenic nonepileptic and epileptic seizures. Epilepsy Behav. 2018;88:123–9.
7. *Coulter DL, Allen RJ.* Benign neonatal sleep myoclonus. Arch Neurol. 1982;39(3):191–2.
8. *Resnick TJ, Moshé SL, Perotta L, Chambers HJ.* Benign neonatal sleep myoclonus: relationship to sleep states. Arch Neurol. 1986;43(3):266–8.
9. *Kaddurah AK, Holmes GL.* Benign neonatal sleep myoclonus: history and semiology. Ped Neurol. 2009;40(5):343–6.
10. *Maurer VO, Rizzi M, Bianchetti MG, Ramelli GP.* Benign neonatal sleep myoclonus: a review of the literature. Pediatrics. 2010;125(4):e919–24.

11. *Daoust-Roy J, Seshia SS.* Benign neonatal sleep myoclonus. A differential diagnosis of neonatal seizures. Am J Dis Child. 1992;146:1236–41.
12. *Losito E, Eisermann M, Vignolo P, Hovhannisyan S, Magny JF, Kaminska A.* Benign neonatal sleep myoclonus evokes somatosensory responses. J Clin Neurophysiol. 2017;34(6): 484–91.
13. *Painter M, Levene M, Lilford RJ.* Neonatal seizure disorders. U: Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. New York: Churchill Livingstone; 1995, str. 547–61.
14. *Armentrout DC, Caple J.* The jittery newborn. J Ped Health Care. 2001;15(3):147–9.
15. *Parker S, Zuckerman B, Bauchner H.* Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. Pediatrics. 1990;85: 17–23.
16. *Basheer SN.* Neonatal jitters. J Pediatr Neurol. 2010;8:5–6.
17. *Collins M, Young M.* Benign neonatal shudders, shivers, jitteriness, or tremors: early signs of vitamin D deficiency. Pediatrics. 2017;140:e20160719.
18. *Andermann F, Keene DL, Andermann E, Quesney LF.* Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. Brain. 1980;103:985–97.
19. *Schaefer N, Langlhofer G, Kluck CJ, Villmann C.* Glycine receptor mouse mutants: Model systems for human hyperekplexia. Br J Pharmacol. 2013;170(5):933–52.
20. *Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Hahn AF, O'Connell P, Wasmuth JJ.* Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. Nat Genet. 1993;5:351–8.
21. *Nigro MA, Lim HC.* Hyperekplexia and sudden neonatal death. Pediatr Neurol. 1992;8:221–5.
22. *Shahar E, Raviv R.* Sporadic major hyperekplexia in neonates and infants: clinical manifestations and outcome. Pediatr Neurol. 2004;31:30–4.
23. *Eisermann M, Lardeux C, Nicloux M i sur.* Not all myoclonic jerking and tonic posturing in the neonateis epilepsy. J Pediatr. 2014;164(3):664.e1.
24. *Sabol Z, Delin S.* Paroksizmalni ne-epileptički poremećaji: I. Imitatori epileptičkih napadaja u novorođenčadi i dojenčadi. U: Sabol Z, Đuranović V, Malenica M, Prpić I, ur. Epilepsija u djece i adolescenata. Zagreb: Medicinska naklada (u pripremi).
25. *Falsaperla R, Vitaliti G, Cimino C, Catanzaro S, Corsello G.* Apnea events in neonatal age: A case report and literature review. Med Hypotheses. 2019;131:109296.
26. *Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, Hakamada S, Kuroyanagi M.* Apneic seizures in the newborn. Am J DisChild. 1982;136: 980–4.
27. *Vigevano F, Lispi ML.* Tonic reflex seizures of early infancy: an age-related non-epileptic paroxysmal disorder. EpilepticDisord. 2001;3:133–6.
28. *Lombroso CT, Fejerman N.* Benign myoclonus of early infancy. Ann Neurol. 1977;1:138–43.
29. *Dravet C, Giraud N, Bureau M, Roger J.* Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasm. Neuropediatrics. 1986;17:33–8.
30. *Donat JF, Wright FS.* Clinical imitators of infantile spasm. J Child Neurol. 1992;7:395–9.
31. *Maydal BV, Berenson F, Rothner D, Wyllie E, Kotagal P.* Benign myoclonus of early infancy: an imitator of West's syndrome. J Child Neurol. 2001;16:109–12.
32. *Ghossein J, Pohl D.* Benign spasms of infancy: a mimicker of infantile epileptic disorders. Epileptic Disord. 2019;21:585–9.
33. *Dulac O, Tuxhorn I.* Infantile spasm and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, ur. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3. izd. London: John Libbey; 2002, str. 47–63.
34. *Dravet C, Bureau M.* Benign myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, ur. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3. izd. London: John Libbey; 2002, str. 67–79.
35. *Dravet C, Guerrini R.* Dravet syndrome (Topics in epilepsy). London: John Libbey Eurotext Ltd; 2011.
36. *Kanazawa O.* Shuddering attacks – report of four children. Pediatr Neurol. 2000;23:421–4.
37. *Vanasse M, Bedard P, Anderman F.* Shuddering attacks in children: a nearly clinical manifestation of essential tremor. Neurology. 1976;26:1027–30.
38. *Holmes G, Russman B.* Shuddering attacks: evaluation using electroencephalographic frequency modulation radiotelemetry and videotape monitoring. Am J Child Dis. 1986;140: 72–3.
39. *Kinsbourne M, Warrington EK.* Disorders of spelling. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1964;27:224–8.
40. *Kabakuş N, Kurt A.* Sandifer syndrome: a continuing problem of misdiagnosis. Pediatr Int. 2006;48:622–5.
41. *Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL.* Breath-holding spells in pediatrics: a narrative review of the current evidence. Curr Pediatr Rev. 2019;15(1):22–9.
42. *Breningstall GN.* Breath-holding spells. Pediatr Neurol. 1996; 14:91–7.
43. *Lombroso CT, Lerman P.* Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). Pediatrics. 1967;39:565–81.
44. *Benbadis S.* The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. Epilepsy Behav. 2009;15(1):15–21.
45. *Maayan C, Katz E, Begin M, Yuvchev I, Kharasch VS.* Laughter is not always funny: Breath-holding spells in familial dysautonomia. Clin Pediatr (Phila). 2015;54(2):174–8.
46. *Kuhle S, Tiefenthaler M, Seidl R, Hauser E.* Prolonged generalized epileptic seizures triggered by breath-holding spells. Pediatr Neurol. 2000;23:271–3.
47. *Stephenson JB.* Paroxysmal non-epileptic motor events in childhood. Dev Med Child Neurol. 2012;54(4):299–300.
48. *Tomoum H, Habeeb N, Elagouza I, Mobarez H.* Paediatric breath-holding spells are associated with autonomic dysfunction and iron deficiency may play a role. Acta Paediatr. 2018; 107(4):653–7.
49. *Tatli B, Guler S.* Nonepileptic paroxysmal events in childhood. Turk Pediatri Ars. 2017;52(2):59–65.
50. *Stoffels C, Munari C, Bonis A, Bancaud J, Talairach J.* Genital and sexual manifestations occuring in the course of partial seizures in man. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin. 1980;10:386–92.
51. *Dhaher S, Sharquie K, Al Hamdi K, Noaimi A.* Clinical descriptive study of masturbatory behavior among infants and preschool children: A recent observation from Iraq. Cureus. 2020;12:e11819.
52. *Cherian MP.* Excessive masturbation in a young girl: a rare presentation of temporal lobe epilepsy. Eur J Pediatr. 1997; 156:249.
53. *Ozmen M, Erdogan A, Duvenci S, Ozyurt E, Ozkara C.* Excessive masturbation after epilepsy surgery. Epilepsy Behav. 2004;5:133–6.

54. *Mendelsohn H, Tirosh E, Berant M.* Masturbation in infancy simulating convulsive disorder. Harefuah. 1982;122:79–80.
55. *Wulff CH, Ostergaard JR, Storm K.* Epileptic fits or infantile masturbation? Seizure. 1992;1:199–201.
56. *Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD.* Spasmus nutans. A long-term follow-up. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36(13): 2768–71.
57. *Delin S, Bošnjak Nađ K, Harapin M, Sessa Z, Juratovac Z.* Idiopatski spasmus nutans. Paediatr Croat. 2013;57(2):177–81.
58. *Gottlob I, Zubcov AA, Wizov SS, Reinecke RD.* Headnod-ding is compensatory in spasmus nutans. Ophthalmology. 1992;99 (7):1024–31.
59. *Kiblinger GD, Wallace BS, Hines M, Siatkowski RM.* Spasmus Nutans like Nystagmus is Often Associated With Underlying Ocular, Intracranial or Systemic Abnormalities. J Neuro-Ophtalmol. 2007;27:118–22.
60. *Cohen HA, Nussimovitch M, Ashkenasi A, Straussberg R, Kauschanksy A, Frydman M.* Benign Paroxysmal Torticolis in Infancy. Pediatric Neurology. 1993;9:488–90.
61. *Rosenow F, Wyllie E, Kotagal P, Mascha E, Wolgamuth BR, Hamer H.* Staring spells in children: descriptive features distinguishing epileptic and non epileptic events. J Pediatr. 1988;133(5):660–3.
62. *Singer HS.* Primary (physiologic) stereotypies. Neuropediatrics. 2006;26(Suppl.):118.
63. *Thelen E.* Rhytmical stereotypies in normal human infants. Anim Behav. 1979;27:699–715.
64. *Fernandez-Alvarez E.* Stereotypies: general basis, definition, and classification. Neuropediatrics. 2006;26(Suppl.):118.
65. *Mahone EM, Bridges D, Prahme C, Singer HS.* Repetitive arm and hand movements (complex motor stereotypies) in children. J Pediatr. 2004;145:391–5.
66. *Singer HS. Motor stereotypies*. Semin Pediatr Neurol. 2009;16 (2):77–81.
67. *Kaplan PW, Fisher RS.* Imitators of Epilepsy. 2. izd. New York, USA: Demos Medical Publishing; 2005, str. 103–4.
68. *Martino D, Hedderly T.* Tics and stereotypies: a comparative clinical review. Parkinsonism Relat Disord. 2019;59:117–24. doi.org/10.3390/jcm10112479
69. *Tatlı B, Güler S.* Nonepileptic paroxysmal events in childhood. Turk Pediatri Ars. 2017;52:59–65.
70. *Wolf DS, Singer HS.* Pediatric movement disorders: an update. Curr Opin Neurol. 2008;21:491–6.
71. *Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS.* Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. J Paediatr Child Health. 2000;36(3):244–8.
72. *Snyder CH.* Paroxysmal torticollis in infancy. A possible form of labyrinthitis. Am J Dis Child. 1969;17:458–60.
73. *Sanner G, Bergström B.* Benign paroxysmal torticollis in infancy. Acta Paediatr Scand. 1979;68:219–23.
74. *Deonna T, Martin D.* Benign paroxysmal torticollis in infancy. Arch Dis Child. 1981;56:956–8.
75. *Roubertie A, Echenne B, Leydet J, Soete S, Krams B, Rivier F i sur.* Benign paroxysmal tonic upgaze benign paroxysmal torticollis episodic ataxia and CACNA1A mutation in a family. J Neurol. 2008;255(10):1600–2.
76. *Humbertclaude V, Krams B, Nogue E, Nagot N, Annequin D, Tourniaire B i sur.* Benign Paroxysmal Torticollis Benign paroxysmal vertigo and benign tonic upward gaze are not benign disorders. Dev Med Child Neurol. 2018;60(12):1256–63.
77. *Snyder CH.* Paroxysmal torticollis in infancy. A possible form of labyrinthitis. Am J Dis Child. 1969;17:458–60.
78. *Eviatar L.* Benign paroxysmal torticollis. Pediatr Neurol. 1994;11:72.
79. *Headache Classification Committee of the International Headache Society.* Classification and diagnosis criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Cephalalgia. 1988;8:1–93.
80. *Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ.* Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. Dev Med Child Neurol. 2002;44:490–3.
81. *Garone G, Capuano A, Travaglini L, Graziola F, Stregapede F, Zanni G i sur.* Clinical And Genetic Overview Of paroxysmal movement disorders and episodic ataxias. Int J Mol Sci. 2020;21:3603.
82. *Krams B, Echenne B, Leydet J, Rivier F, Roubertie A.* Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. Cephalalgia. 2011;31:439–43.
83. *Drigo P, Carli G, Laverda AM.* Benign paroxysmal vertigo of childhood. Brain Dev. 2001;23(1):38–41.
84. *Batu ED, Anlar B, Topçu M, Turanlı G, Aysun S.* Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. Eur J Paediatr Neurol. 2015;19:226–32.
85. *Ouvrier RA, Billson F.* Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. J Child Neurol. 1988;3(3):177–80.
86. *Salmina C, Taddeo I, Falesi M, Weber P, Bianchetti MG, Ramelli GP.* Paroxysmal tonic upgaze in normal children: a case series and a review of the literature. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:683–7.
87. *Ouvrier R, Billson F.* Paroxysmal tonic upgaze of childhood: a review. Brain Dev. 2005;27:185–8.
88. *Verrotti A, Trotta D, Blasetti A, Lobefalo L, Gallenga P, Chiarell F.* Paroxysmal tonic upgaze of childhood: effect of age-of-onset on prognosis. Acta Paediatr. 2001;90:1343–5.
89. *Blumkin L, Leshinsky-Silver E, Michelson M, Zerem A, Kivity S, Lev D i sur.* Paroxysmal tonic upward gaze as a presentation of de novo mutations in CACNA1A. Eur J Paediatr Neurol. 2015;3:292–7.
90. *Luat AF, Asano E, Chugani HT.* Paroxysmal tonic upgaze of childhood with co-existent absence epilepsy. Epileptic Disord. 2007;9(3):332–6.
93. *Hoei-Hansen CE, Dali CÍ, Lyngbye TJ, Duno M, Uldall P.* Alternating hemiplegia of childhood in Denmark: clinica lmanifestations and ATP1A3 mutation status. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18:50–4.
94. *Bourgeois M, Aicardi J, Goutières F.* Alternating hemiplegia of childhood. J Pediatr. 1993;22:673–9.
95. *Viollet L, Glusman G, Murphy KJ, Newcomb TM, Reyna SP, Sweney M.* Alternating hemiplegia of childhood: Retrospective genetic study and genotype-phenotype correlations in 187 subjects from the US AHCF Registry. PLoS One. 2015; 10:e0137370.
96. *Andermann F, Aicardi J, Vigevano F.* Alternating hemiplegia of childhood: Epilepsy and electroencephalographic investigations in Alternating hemiplegia of childhood. New York: Raven Press; 1995, str. 75–87.
97. *Delin S, Sabol F, Sabol Z.* Paroksizmalni ne-epileptički poremećaji: II. Imitatori epileptičkih napadaja u djece rane dječje dobi, školske dobi i adolescenata. U: Sabol Z, Đuranović V, Malenica M, Prpić I, ur. Epilepsija u djece i adolescenata. Zagreb: Medicinska naklada (u pripremi).

98. *Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ.* Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. Pediatr Neurol. 2000;23:134–41.
99. *Balestrini S, Mikati MA, Álvarez-García-Rovés R, Carboni M, Hunanyan AS, Kherallah B i sur.* Cardiac phenotype in ATP1A3-related syndromes: A multicenter cohort study. Neurology. 2020;24;95:e2866–e2879.
100. *Panagiotakaki E· De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S i sur.* Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood-a study of 155 patients. Orphanet J Rare Dis. 2015; 26;10:123.
101. *Maheshwari S, Anthony A, Kushwaha S, Singh S, Desai R, Madan D.* Moyamoya Disease Presenting as Alternating Hemiparesis with Relapsing Remitting Hemichorea: An Unusual Manifestation. J Pediatr Neurosci. 2018 Oct–Dec;13 (4):514–6. doi: 10.4103/JPN.JPN_85_18
102. *Fons C, Campistol J, Panagiotakaki E, Giannotta M, Arzimanoglou A.* Alternating hemiplegia of childhood: metabolic studies in the largest European series of patients. J Paediatr Neurol. 212;16(1):10–4. doi:10.1016/j.ejpn.2011.08.006.
103. *Sasaki M, Sakuma H, Fukushima A, Yamada K, Ohnishi T, Matsuda H.* Abnormal cerebral glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood. Brain Dev. 2009;31: 20–6.
104. *Andermann E, Andermann F, Silver K, Levin S, Arnold D.* Benign familial nocturnal alternating hemiplegia of childhood. Neurology. 1994;44:1812–14.
105. *Kavanaugh M, Myers GJ.* Benign alternating hemiplegia of childhood: new features and associations. Neurology. 2004; 62:672.
106. *Sartori S, Vecchi M, Toldo I, Boniver C, Dalla Bernadina B, Leverda AM.* Benign nocturnal alternating hemiplegia of childhood; the first clinical report with paroxysmal events home-video recordings. Mov Disord. 2008;23:1065–8.
107. *Wagener-Schimmel LJ, Nicolai J.* Child neurology: benign nocturnal alternating hemiplegia of childhood. Neurology. 2012;79:e1613. doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f7a6.
108. *Stephenson JBP, Zuberi S.* Nonepileptic seizures and similar phenomena in children and adolescents. U: Kaplan PW, Fisher RS, ur. Imitators of Epilepsy. 2 izd. New York: Demos Medical Publishing; 2006, str. 89–109.
109. *Bayram AK, Pamukcu O, Per H.* Current approaches to the clinical assessment of syncope in pediatric population. Childs Nerv Syst. 2016;32:427–36.
110. *Johnsrude CL.* Current approach to pediatric syncope. Pediatr Cardiol. 2000;21:522–31.
111. *Anderson JB, Willis M, Lancaster H, Leonard K, Thomas C.* The evaluation and management of pediatric syncope. Pediatr Neurol. 2016;55:6–13.
112. *Shmuely S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD.* Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. Neurology. 2018;90(15):e1339–46.
113. *Kelley SA, Kossoff EH.* Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. Dev Med Child Neurol. 2010;52:988–93.
114. *Baykan B, Wolf P.* Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. Seizure. 2017;49:36–41.
115. *Englot DJ, Blumenfeld H.* Consciousness and epilepsy: why are complex-partial seizures complex? Prog Brain Res. 2009;177:147–70.
116. *Jain P.* Absence Seizures in children: usual and the unusual. Indian J Pediatr. 2020;87:1047–56.
117. *Blad H, Lamberts RJ, van Dijk GJ, Thijs RD.* Tilt-induced vasovagal syncope and psychogenic pseudosyncope: Overlapping clinical entities. Autonomic Neurosci. 2015;192:100.
118. *Bodde NM, Brooks JL, Baker GA i sur.* Psychogenic non-epileptic seizures – definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. Seizure. 2009;18:543–53.
119. *Metrick ME, Ritter FJ, Gates JR, Jacobs MP, Skare SS, Loewenson RB.* Nonepileptic events in childhood. Epilepsia. 1991;32(3):322–8.
120. *Patel H, Scott E, Dunn D, Garg B.* Nonepileptic seizures in children. Epilepsia. 2007;48:2086–92.
121. *Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B.* Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. Pediatrics. 2002;110:e46.
122. *Kutluay E, Selwa L, Minecan D, Edwards J, Beydoun A.* Nonepileptic paroxysmal events in a pediatric population. Epilepsy Behav. 2010;17(2):272–5.
123. *Sullivan SSO, Spillane JE, McMahon EM, Sweeney BJ, Galvin RJ, McNamara B i sur.* Clinical characteristics and outcome of patients diagnosed with psychogenic nonepileptic seizures: A 5-year review. Epilepsy Behav. 2007;11(1):77–84.
124. *Seneviratne U, Minato E, Paul E.* How reliable is ictal duration to differentiate psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? Epilepsy Behav. 2017;66:127–31.
125. *Chung SS, Gerber P, Kirlin KA.* Ictal eye closureis a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. Neurol. 2006;66(11):1730–1.
126. *La France Jr. WC, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M.* Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. Epilepsia. 2013;54(11):2005–18.
127. *Benbadis SR, Wolgamuth BR, Goren H, Brener S, Fouad-Tarazi F.* Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. Arch Intern Med. 1995;155(21):2346–9.
128. *Brigo F, Bongiovanni LG, Nardone R.* Lateral tongue biting versus biting at the tip of the tongue in differentiating between epileptic seizures and syncope. Seizure. 2013b;22 (9):801.
129. *Benbadis SR, Agrawal V, Tatum IVWO.* How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? Neurology. 2001;57(5):915–7.
130. *Verrotti A, Agostinelli S, Mohn A, Manco R, Coppola G, Franzoni E i sur.* Clinical features of psychogenic nonepileptic seizures in prepubertal and pubertal patients with Idiopathic epilepsy. Neurol Sci. 2009;30:319–23.
131. *Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J.* The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. Arch Dis Child. 2006;91:219–21.
132. *Sankhyan N.* Non-epileptic paroxysmal events mimicking seizures. Indian J Pediatr. 2014;81:898–902.
133. *La France WC Jr, Miller IW, Ryan CE, Blum AS, Solomon DA, Kelley JE i sur.* Cognitive behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy Behav. 2009;14:591–6.
134. *American Academy of Sleep Medicine.* International classification of sleep disorders. 3. izd. (ICSD-3). Illinois: Darien; 2014.
135. *Mahowald MW.* Parasomnias. Med Clin North Am. 2004; 88:669–78.

136. *Proserpio P, Terzaghi M, Manni R, Nobili L.* Drugs used in parasomnia. Sleep Med Clin. 2020;15:289–300.
137. *Moreno MA.* Sleep terrors and sleep walking: common parasomnias of childhood. JAMA Pediatr. 2015;169:704.
138. *Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F i sur.* Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. JAMA Pediatr. 2015;169:653–8.
139. *Mason TB 2nd, Pack AI.* Sleep terrors in childhood. J Pediatr. 2005;147:388–92.
140. *Hughes JR.* A review of sleepwalking (somnambulism): the enigma of neurophysiology and polysomnography with differential diagnosis of complex partial seizures. Epilepsy Behav. 2007;11:483–91.
141. *Sharpless BA, Barber JP.* Life time prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. Sleep Med Rev. 2011;15: 311–5.
142. *Singh S, Kaur H, Singh Si, Khawaja I.* Parasomnias: a comprehensive review. Cureus. 2018 Dec 31;10(12):e3807.
143. *Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF.* NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: A video EEG analysis. Sleep. 2009;32(12):1637–44.
144. *Proserpio P, Loddo G, Zubler F, Ferini-Strambi L, Licchetta L, Bisulli F i sur.* Polysomnographic features differentiating disorder of arousals from sleep-related hypermotor epilepsy. Sleep. 2019;42(12):1–7.
145. *Nobili L.* Can home made video recording become more than a screening tool? Sleep. 2009;32(12):1544–5.
146. *Stores G.* Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents. Dev Med Child Neurol. 2008; 50:728–32.
147. *Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U i sur.* Narcolepsy -clinical spectrum aetiopathophysiology diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019; 15(9):519–39.
148. *Pizza F, Franceschini C, Peltola H, Vandi S, Finotti E, Ingravallo F i sur.* Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. Brain. 2013;136:3787–95.
149. *Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE i sur.* Clinical polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. J Sleep Res. 2013;22(5):482–95.
150. *Plazzi G, Pizza F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam KK i sur.* Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. Brain. 2011;134(12): 3477–89.
151. *Vassalli A, Dellepiane JM, Emmenegger Y, Jimenez S, Vandi S, Plazzi G i sur.* Electroencephalogram paroxysmal theta characterizes cataplexy in mice and children. Brain. 2013; 136(5):1592–608.
152. *Baiardi S, Vandi S, Pizza F, Alvisi L, Toscani L, Zambrelli E i sur.* Narcolepsy type 1 and idiopathic generalized epilepsy: Diagnostic and therapeutic challenges in dual cases. J Clin Sleep Med. 2015;11(11):1257–62.
153. *Leonardi M, Grazzi L, D'Amico D, Martelletti P, Guastafierro E, Toppo C i sur.* Global burden of headache disorders in children and adolescents 2007–2017. Int J Environ Res Public Health. 2020;31(18):250.
154. *Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L i sur.* Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. J Headache Pain. 2010;11: 235–40.
155. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).* The International Classification of Headache Disorders, 3. izd. Cephalalgia. 2018;38:1–211.
156. *Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA.* Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. Neurology. 1994;44(10):S28–32.
157. *Parisi P, Verrotti A, Costa P, Striano P, Zanus C, Carrozzi M i sur.* Diagnostic criteria currently proposed for "ictal epileptic headache": Perspectives on strengths weaknesses and pitfalls. Seizure. 2015;31:56–63.
158. *Gowers WR.* Clinical lectures on the borderland of epilepsy. III. Migraine. Br Med J. 1906;2(2397):1617–22.
159. *Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Villa MP, Parisi P.* Migralepsy hemicrania epileptic a postictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. J Headache Pain. 2011;12 (3):289–94.
160. *Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P.* Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. Seizure. 2011;20(4):271–5.
161. *Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG.* Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:37–48.
162. *Rogawski MA.* Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. Arch Neurol. 2008;65:709–14.
163. *Bauer PR, Carpay JA, Terwindt GM, Sander JW, Thijs RJ, Haan J i sur.* Headache and epilepsy. Curr Pain Headache Rep. 2013;17:35.
164. *Rajapakse T, Buchhalter J.* The borderland of migraine and epilepsy in children. Headache. 2016;56:1071–80.
165. *Bagnato F, Good J.* The use of antiepileptics in migraine prophylaxis. Headache. 2016;56:603–15.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:256–263
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-36

Pregled | Review

Genomski dijagnostički algoritmi u obiteljima s djecom s neurorazvojnim poremećajima

Genomic diagnostic algorithms in families with neurodevelopmental disorders

Feodora Stipoljev[1,2], Maja Oroz[1], Ana Vičić[1,3]

[1] Odjel za laboratorijsku citogenetiku, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb
[2] Medicinski fakultet, Josip Juraj Strossmayer Sveučilište u Osijeku, Osijek
[3] Zdravstveno veleučilište Zagreb, Zagreb

Ključne riječi
NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI; ACGH; CJELOEKSOMSKO SEKVENCIRANJE; CJELOGENOMSKO SEKVENCIRANJE

SAŽETAK. Genetska testiranja kod pacijenata s neurorazvojnim poremećajima vrlo su važna za postavljanje konačne dijagnoze. Prema trenutnim smjernicama prve metode izbora uključuju komparativnu genomsku hibridizaciju na mikropostroju te genetsko testiranje fragilnog X sindroma. Cjeloeksomsko sekvenciranje koje omogućuje detekciju jednonukleotidnih varijanti u kodirajućim regijama gena predstavlja sljedeći dijagnostički korak. Dijagnostički prinos komparativne genomske hibridizacije na mikropostroju raste do 15%, a cjeloeksomskog sekvenciranja čak do 40%. Međutim, kod velikog broja pacijenata (čak do 50%) etiologija neurorazvojnih poremećaja ostaje nerazjašnjena. Danas su poznati mnogi genetski mehanizmi koje nije moguće ustanoviti rutinskim dijagnostičkim metodama, a uključuju varijante broja kopija u nekodirajućim regulacijskim DNA regijama, varijante broja kopija koje utječu na strukturu i funkciju topoloških domena, duboke intronske varijante u kodirajućim genima kao i metilacijske obrasce u genomu. Navedene genske promjene moguće je detektirati novijim tehnologijama kao što je cjelogenomsko sekvenciranje i mapiranje topoloških domena (Hi-C sekvenciranje). Cjelogenomskim sekvenciranjem moguće je odrediti i precizne točke loma u naoko balansiranim kromosomskim razmještanjima. Uvođenje cjelogenomskog sekvenciranja u rutinsku dijagnostiku genetskih bolesti svakako bi povećalo dijagnostički prinos i omogućilo postavljanje dijagnoze za velik broj pacijenata s neurorazvojnim poremećajima. S napredovanjem tehnologije i sve većom dostupnošću cjelogenomskog sekvenciranja, u skoroj budućnosti se očekuje i povećanje genomskih baza koje bi omogućile interpretaciju velike količine podataka koju ova metoda generira, čime bi se ubrzalo uvođenje ove moćne metode u rutinsku medicinsku skrb kod pacijenata s genetskim poremećajima.

Key words
NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS; ACGH; WHOLE EXOME SEQUENCING; WHOLE GENOME SEQUENCING

SUMMARY. Genetic testing in patients with neurodevelopmental disorders is very important for making a final diagnosis. According to the current guidelines, the first line methods include Microarray-based Comparative Genomic Hybridization and genetic testing of Fragile X Syndrome. Whole-exome sequencing, which allows detection of single-nucleotide variants in the coding regions of genes, represents the next diagnostic step. The diagnostic yield of Comparative Genomic Hybridization is up to 15%, while for whole-exome sequencing it increases up to 40%. However, in a large number of patients (up to 50%), the etiology of neurodevelopmental disorders remains unexplained. Even though there are many familiar genetic mechanisms, some of them cannot be established by routine diagnostic methods, such as copy number variants in non-coding regulatory DNA regions, copy number variants that affect structure and function of topologically associating domains (TADs), deep intronic variants in coding genes as well as genome-wide methylation patterns. The aforementioned genetic changes can be detected with newer technologies such as whole-genome sequencing and mapping of TADs (Hi-C sequencing). With whole-genome sequencing it is possible to determine precise breakpoints in apparently balanced chromosomal arrangements. Therefore introduction of whole-genome sequencing in the routine diagnostics of genetic diseases would certainly increase the diagnostic yield and enable setting up diagnosis for a large number of patients with neurodevelopmental disorders. With the advancement of technology and the increasing availability of whole-genome sequencing, a rise in the amount of available data in genomic databases is expected in the near future. This would allow the interpretation of the large amount of data generated by this method and accelerate the introduction of this powerful method into routine medical care for patients with genetic disorders.

Neurorazvojni poremećaji (NRP) obuhvaćaju širok spektar poteškoća koje se javljaju tijekom razvojnog razdoblja, a odnose se na značajna odstupanja u postizanju i izvršavanju određenih intelektualnih, motoričkih, jezičnih i/ili socijalnih funkcija. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti Svjetske zdravstvene orga-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Maja Oroz, https://orcid.org/0000-0003-0639-7320
Odjel za laboratorijsku citogenetiku, Klinika za ginekologiju i porodništvo,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Ul. Sv. Duh 64, 10000 Zagreb,
e-pošta: majatrupkovic@gmail.com

nizacije, koja je na snagu stupila 2022. godine, skupina NRP uključuje osam specifičnih kategorija: poremećaje intelektualnog razvoja, razvojne poremećaje govora ili jezika, poremećaje iz spektra autizma (PSA), razvojne poremećaje učenja, razvojne poremećaje motoričke koordinacije, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD, engl. *attention deficit hyperactivity disorder*), poremećaj sa stereotipnim pokretima te kategoriju drugih specifičnih neurorazvojnih poremećaja.[1] Genetska analiza u pacijenata s neurorazvojnim poremećajima od iznimne je važnosti za postavljanje konačne dijagnoze, određivanje prognoze i daljnje medicinske skrbi za pacijenta, ali također i savjetovanje obitelji u vidu određivanja rizika ponavljanja utvrđene genetske promjene. Stoga genetsko testiranje danas predstavlja standardnu proceduru prilikom obrade pacijenata s NRP-om i neobjašnjenom etiologijom bolesti. Uzimajući u obzir kompleksnost kako kliničke slike tako i genetičke osnove neurorazvojnih poremećaja, određivanje genetskog uzroka bolesti još uvijek predstavlja izazov. Genetičke promjene koje nalazimo u pacijenata s NRP-om uključuju heterogenu skupinu promjena u genomu kao što su brojčane i strukturne abnormalnosti kromosoma, promjene broja kopija (CNV, engl. *copy number variants*), promjene jednog nukleotida (SNV, engl. *single nucleotide variants*), male delecije ili duplikacije (INDEL), strukturne varijante (SV) te mozaicizmi. Ovisno o utjecaju na nastanak bolesti pronađene mutacije klasificiraju se kao patogene, vjerojatno patogene, varijante nepoznatog značenja (VUS, engl. *variant of uncertain significance*), vjerojatno benigne ili benigne. U slučaju pojave novih dokaza o patogenosti ili benignosti interpretacija varijanti nepoznatog značenja može se nakon određenog vremena promijeniti.

Prednosti i ograničenja dijagnostičkih metoda

Danas se u dijagnostici NRP-a primjenjuju različite metode molekularne dijagnostike, pri čemu su najzastupljenije metoda kromosomskih mikropostroja (CMA, engl. *chromosomal microarray*), najčešće komparativna genomska hibridizacija na mikropostroju (aCGH, engl. *array comparative genomic hybridization*) i metode sekvenciranja novih generacija (NGS, engl. *next generation sequencing*) uključujući cjeloeksomsko sekvenciranje (WES, engl. *whole exome sequencing*), često uz primjenu analize genskih panela, i cjelogenomsko sekvenciranje (WGS, engl. *whole genome sequencing*). Prema smjernicama za genetičko testiranje u pacijenata s poremećajima intelektualnoga i globalnoga razvojnog zaostajanja, višestrukim prirođenim anomalijama te osoba s poremećajem iz spektra autizma kao prva metoda izbora još uvijek se preporučuje aCGH analiza te dijagnostika sindroma fragilnog X-kromosoma određivanjem broja ponavljanja tripleta CGG u nekodirajućoj regiji prvog eksona gena *FMR1*.[2–4] Metodom kromosomskih mikropostroja promjene broja kopija utvrde se u oko 10 – 20% pacijenata s intelektualnim/globalnim razvojnim zaostajanjem i PSA-om.[3,5] Međutim, novija istraživanja prednost daju metodama sekvenciranja nove generacije kojima se genetski uzrok NRP-a utvrdi u gotovo 30 – 40% pacijenata.[6–8] Primjenom navedenih dijagnostičkih metoda i provođenjem velikih kohortnih studija posljednjih dvadeset godina konstantno se otkrivaju novi kandidatni geni i genomske promjene odgovorne za nastanak NRP-a. Prednosti i ograničenja navedenih metoda opisane su u tablici 1.

Komparativna genomska hibridizacija na mikropostroju

Metoda aCGH temelji se na kompetitivnom vezanju fluorescentno obilježene ispitivane i referentne DNA s komplementarnim oligonukleotidnim sondama smještenim na mikropostroju. Analizira se cijeli genom, dok je rezolucija metode određena udaljenošću između lokacija na genomu kojima odgovaraju konstruirane oligonukleotidne sonde. Ovisno o dizajnu mikropostroja, metodom aCGH moguće je detektirati aneuploidije, delecije i duplikacije, odnosno promjene broja kopija (CNV) veće od 50 do 200 kilobaza (kb). No, ovom metodom ne mogu se utvrditi balansirana strukturna razmještanja, povećanje broja ponavljanja tripleta, mutacije u mitohondrijskoj DNA, epigenetičke promjene te mozaicizmi s udjelom abnormalnih stanica manjim od 10 – 30%.[9] Prilikom interpretacije rezultata dijagnostičke dileme odnose se na nalaze varijanti nepoznatog značenja. Također u obzir treba uzeti mogućnost slučajnih nalaza, npr. CNV-ova povezanih s predispozicijom za onkološke bolesti koji se nalaze u otprilike 0,2% analiza[10] ili CNV-ova regija povezanih s neplodnošću. Prednost aCGH analize u usporedbi s metodama sekvenciranja odnosi se na široku dostupnost metode u kliničkim laboratorijima te znatno jednostavniju i bržu interpretaciju rezultata uslijed detekcije malog broja varijanti koje je potrebno klasificirati. Iako se aCGH smatra metodom izbora u dijagnostici NRP-a, uzimajući u obzir kliničku sliku pacijenta, obiteljsku anamnezu te rezultate aCGH-analize dodatni dijagnostički testovi preporučuju se u svrhu utvrđivanja drugih genetičkih promjena ili razjašnjenja dobivenih nalaza. Klasična citogenetska analiza i/ili fluorescentna hibridizacija *in situ* (FISH, engl. *fluorescence* in situ *hybridization*) preporučuje se kod pacijenata s prisutnim fenotipskim obilježjima kromosomskih sindroma, obiteljskom poviješću balansiranih ili nebalansiranih kromosomskih razmještanja te obiteljskom anamnezom opterećenom višestrukim uzastopnim pobačajima. Kod pacijenata s intelektualnim/globalnim razvojnim zaostajanjem i PSA-om te urednim nalazom aCGH analize, provodi se testiranje

Tablica 1. Prednosti i ograničenja različitih genomskih metoda u dijagnostici neurorazvojnih poremećaja
Table 1. Advantages and limitations of genomic techniques used in neurodevelopmental disorders diagnostics

Vrsta dijagnostičkog testa / Diagnostic technique	Dijagnostički doprinos / Diagnostic yield	Prednosti / Advantages	Ograničenja / Limitations
Komparativna genomska hibridizacija na mikropostroju (aCGH) / Array Comparative Genomic Hybridization	15–20%	– Detekcija CNV-ova / CNV detection – Relativno jednostavna interpretacija nalaza / Fast results interpretation	– Niska rezolucija / Low resolution – Nemogućnost detekcije SNV-ova / Inability of SNV detection – Nemogućnost detekcije balansiranih kromosomskih razmještanja / Inability of balanced chromosomal rearrangements detection
Testiranje broja ponavljanja CGG tripleta FMR1 / FMR1 CGG Repeat Analysis	1–2%	– Jednostavna, brza i jeftina metoda / Simple, fast and low-cost method	– Nemogućnost detekcije drugih mutacije u FMR1 ili drugim genima / Unable to detect other mutations in FMR1 or other genes
Genski paneli / Gene panels	20%	– Precizna detekcija SNV i INDEL / Precise SNV and INDEL detection – Manja vjerojatnost nalaza VUS / Reduced number of potential VUS – Brža i jednostavnija interpretacija nalaza u usporedbi s metodom WES / Faster and simpler result interpretation in comparisom to WES	– Ograničena analiza na ciljne gene / Analysis restricted to specific genes
Cjeloeksomsko sekvenciranje (WES) / Whole Exome Sequencing	25–35%	– Istovremena, masivna analiza svih kodirajućih regija/gena / Massively parallel sequencing of coding regions/genes – Visoka razlučivost / High resolution	– Ograničenje na kodirajuće regije / Restriction to coding regions – Ograničena analiza CNV-ova / Limited analysis of CNVs
Cjelogenomsko Sekvenciranje (WGS) / Whole Genome Sequencing	30–40%	– Analiza kodirajućih i nekodirajućih/intronskih regija / Parallel analysis of coding and non-coding/intronic sequences – Detekcija CNV-ova / CNV detection – Precizna analiza balansiranih strukturnih razmještanja / Detailed analysis of balanced structural rearrangements	– Iznimno kompleksna i dugotrajna interpretacija rezultata / Time consuming and complex result interpretation – Visoka cijena / High-priced

CNV – promjene broja kopija / *Copy Number Variants*; INDEL – male delecije ili duplikacije / *insertion/deletion polymorphism*; SNV – promjene jednog nukleotida / *Single Nucleotide Variants*; VUS – varijanta nepoznatog značenja / *Variant of uncertain significance*

broja ponavljanja CGG tripleta *FMR1*. Pune mutacije *FMR1* nalaze se u oko 1% ženskih i oko 2% muških pacijenata s intelektualnim/globalnim zaostajanjem[11], te u otprilike 0,23–1,2% osoba s poremećajem iz spektra autizma.[12] U pacijenata sa sumnjom na genske poremećaje preporuča se cjeloeksomsko ili cjelogenomsko sekvenciranje.

Primjenom metode SNP-mikropostroja (engl. *single nucleotide polymorphism array*) moguće je utvrditi i gubitak heterozigotnosti (LOH, engl. *loss of heterozygosity*), uniparentalnu disomiju (UPD) i triploidiju. Uniparentalna disomija kao posljedica promijenjenoga genomskog utiska kod određenih kromosoma jedan je od uzroka sindroma kao što su Silver-Russellov sindrom (majčinski UPD 7), Prader-Willyjev sindrom (majčinski UPD 15), Angelmanov sindrom (očinski UPD 15) ili Beckwith-Wiedemannov sindrom (očinski UPD 11). Gubitak heterozigotnosti može upućivati i na konsangvinitet roditelja te izražavanje recesivnih svojstava.

Metode sekvenciranja

Razvojem metoda sekvenciranja novih generacija ili masivnoga paralelnog sekvenciranja te njihovom širom primjenom i nižim cijenama, cjeloeksomsko i cjelogenomsko sekvenciranje te analiza genskih panela postaju dostupni za dijagnostičko testiranje NRP-a. Metodom cjeloeksomskog sekvenciranja analiziraju se protein-kodirajuće regije koje obuhvaćaju otprilike 1,5 – 2% čitavog genoma, dok je najveći udio genskih bolesti uzrokovan upravo mutacijama u kodirajućim sekvencama. Promjene u genomu koje se mogu detektirati ovom metodom uključuju jednonukleotidne varijante (SNV) i manje promjene u slijedu nukleotida veličine do 50 parova baza. Ovom metodom ne mogu se sa sigurnošću utvrditi promjene broja kopija (CNV).[13] Kao i kod aCGH analize najveći problem u interpretaciji predstavlja nalaz varijanti koje je potrebno klasificirati, no kod WES analize radi se o puno većem broju detektiranih varijanti. Unatoč sve potpunijim podatcima dostupnim u bazama podataka, u

slučaju nalaza VUS-a uz analizu uzorka pacijenta preporučuje se i obrada roditelja („trio analiza"). Najvažnija prednost metode WES je masivna, paralelna analiza velikog broja gena od interesa s razlučivošću od jednog nukleotida, dok se nedostatci odnose na ograničenje samo na kodirajuće regije i 5'–3' UTR regije gena te nemogućnost utvrđivanja mozaicizama, epigenetičkih promjena, mitohondrijskih varijanti i ograničenu detekciju CNV-ova.[14] U obzir treba uzeti i činjenicu da ovisno o korištenoj platformi može varirati pokrivenost kodirajućih regija, odnosno da se metodom WES ne moraju otkriti sve mutacije u eksomu.

Pored metode WES u dijagnostici NRP-a provodi se i sekvenciranje određenog gena te genski paneli s odabranim ciljnim genima. U usporedbi s cjeloeksomskim sekvenciranjem ciljane analize gena genski paneli omogućuju bolju pokrivenost i dubinu čitanja te precizniju detekciju INDEL mutacija i analizu duplikacija/delecija. Analiza ciljanih gena olakšava i ubrzava analizu uslijed manjeg broja varijanti koje je potrebno klasificirati te smanjuje mogućnost nalaza slučajnih varijanti nepoznatog značenja. No, s druge strane analizom izabranih gena smanjuje se dijagnostički doprinos testa, prema nekim istraživanjima i do otprilike 10% u usporedbi s cjeloeksomskim sekvenciranjem.[15]

Cjelogenomsko sekvenciranje (WGS) uključuje fragmentiranje i sekvenciranje cijelog genoma bez prethodnog odabira specifičnih sekvenci DNA, analizirajući pri tom genetske varijante kodirajućih, ali i intronskih i nekodirajućih regija. S obzirom na široku pokrivenost, u usporedbi s WES metodom, WGS ima veću osjetljivost te ujednačenu pokrivenost genoma. Cjelogenomsko sekvenciranje omogućava i detekciju strukturnih varijanti (SV) koje predstavljaju promjene u genomu veće od 50 parova baza. Takve varijante odnose se na promjene koje rezultiraju gubitkom ili dobitkom genomskog materijala (delecije, duplikacije), ali i razmještanja kod kojih ne dolazi do promjena u genomskoj masi (npr. inverzije, translokacije).[8] Za razliku od WES-a, metodom WGS moguća je i detekcija promjena broja kopija (CNV). Također, cjelogenomsko sekvenciranje može se koristiti i za precizno određivanje točaka loma kod balansiranih kromosomskih razmještanja. Unatoč unaprjeđenju metode izazov u analizi još uvijek predstavlja analiza malih SV-ova s velikim brojem ponavljajućih sekvenci. Danas je dostupno i sekvenciranje RNA kojom je omogućena analiza ekspresije gena, dorade RNA te stvaranja fuzijskih transkripata.[16] Glavni nedostatak metode WGS jest izrazito kompleksna analiza i interpretacija rezultata te ograničen broj stručnjaka s iskustvom analize cijelog genoma. Unatoč brojnim novijim studijama koje ističu prednosti WGS-a u dijagnostici NRP-a, kompleksnost analize i nedovoljno poznavanje genetske osnove neurorazvojnih poremećaja još uvijek predstavljaju prepreku u implementaciji cjelogenomskog sekvenciranja kao prve metode izbora.

Klasični i rijetki mikrodelecijski i mikroduplikacijski sindromi

Analiza promjena broja kopija aCGH metodom pokazuje da je velik broj neurorazvojnih gena ovisan o prisutnosti broja kopija. Razvojem ove tehnike definirali su se klasični mikrodelecijski i mikroduplikacijski sindromi, ali isto tako i rijetke promjene broja kopija koje uključuju gene koji sudjeluju u brojnim složenim neurorazvojnim staničnim putovima i mehanizmima. Klasični mikrodelecijski/ mikroduplikacijski sindromi u pravilu su posljedica nealelne homologne rekombinacije (NAHR) posredovane prisutnošću ponavljanja malog broja kopija u određenoj regiji (LCR, engl. *low copy repeats*) (tablica 2). Ponavljanja malog broja kopija predstavljaju regije DNA veće od 1 kb unutar genoma koje su zbog međusobne visoke homologije mjesta mejotskog krivog sparivanja i rekombinacije. Heterozigotne delecije uzrokuju haploinsuficijenciju, odnosno nemogućnost održavanja normalne funkcije jedne funkcionalne kopije gena. Mikroduplikacije imaju za posljedicu povećanu ekspresiju gena unutar regije dobitka kopije. Treba uzeti u razmatranje i poziciju regulatornih elemenata u odnosu na kodirajuću regiju samoga gena kod procjene kliničkog značaja odnosno patogenosti varijante broja kopija, osobito ako se radi o transkripcijskim čimbenicima.

Regija 22q11.21 sadrži LCR-ove označene kao LCR22A do LCR22H koji posreduju u promjenama broja kopija kroz mehanizam nealelne homologne rekombinacije. U pacijenata mogu biti prisutne različite veličine delecija ovisno o tipu rekombinacije. Delecija proksimalnog dijela regije 22q11.21 s točkama loma LCR22A-D veličine 3 Mb opisuje se kao 22q11.2 delecijski sindrom (DiGeorge/velokardiofacijalni sindrom) i prisutna je u oko 90% pacijenata[17]. Haploinsuficijencija *TBX1* (MIM#602054), koja kodira transkripcijski faktor i sudjeluje u regulaciji različitih razvojnih procesa, uzrokuje većinu fenotipskih osobitosti: dismorfiju lica, srčanu grešku, hipoplaziju timusa, velofaringealnu insuficijenciju s rascjepom nepca te anomalije paratireoidne žlijezde s hipokalcemijom.*TBX1* se nalazi u regiji omeđenoj LCRA-B. 22q11.2 duplikacijski sindrom (MIM#608363) obuhvaća u pravilu regiju od 1,5 – 3 Mb i najčešće je uzrokovan nealelnom rekombinacijom između LCRA i D.

Prisutnost više područja LCR-ova u regiji 16p11.2 pridonosi učestalijoj pojavi varijanti. Mikrodelecija 16p11.2 (MIM#611913) se nalazi u jednog od 100 pacijenata s autizmom. Klinička slika je slična kod pacijenata s gubitkom ili dobitkom jedne kopije unutar regije 16p11.2 i uključuje neurorazvojna odstupanja, poremećaje iz spektra autizma te poremećaj razvoja govora.[18] Analiza na mikročipu predstavlja metodu izbora za diferenciranje tipa promjene broja kopija. Kao i mikrodelecija, i duplikacija regije 16p11.2 može biti

Tablica 2. Mikrodelecijski / mikroduplikacijski sindromi uzrokovani nealelnom homolognom rekombinacijom posredovanom LCR-ovima

Table 2. Microdeletion / microduplication syndroms caused by non-allelic homologous recombination mediated by LCRs

Kromosomska regija / Chromosomal region	Mikrodelecija / Microdeletion	Mikroduplikacija / Microduplication	Veličina (Mb) / Size (Mb)	Tip LCR-a / Type of LCR
7q11.23	Williams-Beuren (WB) sindrom / WB syndrome (MIM#194050)	Duplikacijski sindrom WB regije / Duplication of WB region (MIM#609757)	1,5–1,8 Mb	LCR-C Mid, LCR-B Mid regija uključuje *ELN* / LCR-C Mid, LCR-B Mid region includes *ELN*
16p11.2	Mikrodelecija 16p11.2 / Microdeletion 16p11.2 (MIM#61344, MIM#611913)	Mikroduplikacija 16p11.2 / Microduplication 16p11.2 (MIM#614671)	(220 kb, 593 kb)	Distalna BP2-BP3 delecija uključuje *SH2B1* / Distal BP2-BP3 deletion includes *SH2B1* Proksimalna delecija/duplikacija, BP4-BP5 uključuje*TBX6* / Proximal deletion/duplication, BP4-BP5 includes*TBX6*
17p11.2	Smith-Magenisov sindrom / Smith Magenis syndrome (MIM#182290)	Potocki-Lupski sindrom / Potocki Lupski syndrome (MIM#610883)	3,7 Mb	uključuje *RAI1* / includes *RAI1*
22q11.2	22q11.2 delecijski sindrom / 22q11.2 deletion syndrome (MIM#611867)	22q11.2 duplikacijski sindrom / 22q11.2 duplication syndrome (MIM#608363)	1,5–3 Mb	LCRA-H *Cat eye* sindrom tetrasomija inv dup(22) (pter-q11.2) uključuje *CECR2* / Cat eye syndrome: tetrasomija, inv dup(22) (pter-q11.2) includes *CECR2* Del/dup DGS/VCFS regije (proksimalna, A-B) uključuje *TBX1* / Del/dup DGS/VCFS region (proximal, A-B) includes *TBX1* Del/dup DGS/VCFS regije (proksimalna, A-D) uključuje *TBX1* / Del/dup DGS/VCFS region (proximal, A-D) includes *TBX1*

LCR – ponavljanja malog broja kopija / low copy repeats; ELN – elastin; SH2B1 – *SH2B adaptor protein 1*; TBX6 – T-Box Transcription Factor 6; RAI1 – retinoic acid-induced gene 1; CECR2 – CECR2 histone acetyl-lysine reader; TBX1 – T-Box Transcription Factor 1; DGS/VCFS – DiGeorgeov sindrom/velokardiofacijalni sindrom / *DiGeorge* syndrome (*DGS*) and *velocardiofacial* syndrome (*VCFS*)

proksimalnog ili distalnog tipa te može nastati *de novo* ili se može naslijediti od roditelja, pri čemu pokazuje nepotpunu penetraciju i varijabilnu ekspresiju.

Mikrodelecije/mikroduplikacije regija 1q21,1 uključuju razvojno zaostajanje i udružene kongenitalne anomalije, a regije 17q21.31 razvojno zaostajanje, mišićnu hipotoniju i specifične fenotipske osobitosti.

Varijacije broja kopija većim su dijelom uzrokovane slučajnim točkama loma i klinička slika pacijenata ovisi o veličini segmenta i broju uključenih morbidnih gena. Procjena kliničkog značaja daje se na osnovi broja i tipa genetskog poremećaja koji geni unutar regije uzrokuju. Genske mutacije mogu kao posljedicu imati haploinsuficijenciju ili dominantan negativan učinak, što se procjenjuje ovisno o fenotipu pacijenta. Dijagnostička osjetljivost mikročipova iznosi od 12% do 20% kod pacijenata s neurorazvojnim bolestima i ne ovisi o tipu i rezoluciji platforme.[19]

Molekularni mehanizmi kod neurorazvojnih bolesti

Najveći broj patogenih mutacija nalazi se u protein-kodirajućoj regiji mijenjajući strukturu proteina. Nastajanje strukturno abnormalnog proteina može voditi potpunom gubitku funkcije ili drugim molekularnim mehanizmima kao što su dominantno-negativni učinak i dobitak funkcije proteina. Mutacije kod autosomno recesivnih bolesti u pravilu su vezane uz haploinsuficijenciju, dok kod autosomno dominantnih mogu biti prisutni alternativni mehanizmi negativno dominantnog učinka mutacije i dobitka funkcije proteina.[20]

Dominantan negativan učinak mutacije vodi nastajanju mutiranog polipeptida, koji interferira s aktivnošću i funkcijom normalnog proteina. Primjer su dimerni proteini gdje mutacija ruši funkcionalnu domenu, ali ostavlja domenu za dimerizaciju te nastaje hibridni dimer koji sadrži i podjedinicu divljeg i mutiranog tipa koji nema funkcionalnu domenu.[21] Pozicija mutacije može nam pokazati da se radi o dominantno negativnom učinku, posebice ako se nalazi u funkcionalnim domenama. Povećanu ekspresiju gena u pravilu uzrokuju duplikacija gena ili poremećaji regulatorne regije i abnormalna transkripcijska regulacija, što može voditi dominantnom tipu dobitka funkcije mutiranog proteina.[22]

Nekodirajuća DNA i neurorazvojni poremećaji

Danas se zna da nekodirajuća DNA ima vrlo važnu ulogu u organizaciji i stabilizaciji genoma te regulaciji ekspresije kodirajuće DNA. Ljudski genom predstavlja visoko organiziranu trodimenzionalnu strukturu sastavljenu od kromatinskih vlakana koja su organizirana u nukleosome, A/B čvorove, kromosomske domene i konstitucijske topološke domene. Trodimenzionalna struktura genoma razlikuje se između staničnih linija, a smatra se da vrlo važnu ulogu u samoj organizaciji imaju i nekodirajuće regulacijske DNA regije. Općenito nekodirajuće regulacijske DNA regije dijelimo u *cis* i *trans* regulatorne elemente. *Cis* regulatorni elementi, koje čine promotori, pojačivači, utišivači i inzulatori jesu nekodirajuće DNA regije koje reguliraju transkripciju susjednih gena. U *trans* regulatorne elemente spadaju transkripcijski faktori i nekodirajuće RNA molekule koje utječu na transkripciju brojnih gena koji se mogu nalaziti na više različitih – lokacijski nepovezanih genomskih regija. Inzulatori su ključni za organizaciju kromatina u konstitucijske topološke domene. Na inzulatore se vežu CTCF transkripcijski faktori i formiraju takozvane „granice" između topoloških domena. Topološke domene obično su veličine <1 Mb i predstavljaju genomske regije u kojima sekvence koja se nalaze unutar iste domene imaju viši afinitet za međusobnu interakciju, nego s elementima drugih topoloških domena. Unutar takve topološke domene formiraju se i manje kromatinske omče koje omogućuju interakciju između specifičnih pojačivača i promotora te na taj način reguliraju ekspresiju gena. Promotori se nalaze oko mjesta početka transkripcije gena i ključni su za pokretanje transkripcije. Pojačivači su pozitivni regulatori transkripcije, čiji položaj u odnosu na mjesto početka transkripcije gena može varirati od mnogo kilobaza uzvodno ili nizvodno, a mogu čak biti smješteni u intronima gena koje reguliraju ili nekih drugih gena. Štoviše, osim što djeluju na način neovisan o položaju, pojačivači mogu regulirati transkripciju bez obzira na njihovu orijentaciju. Konačno, jedan pojačivač može regulirati više gena, a istovremeno svaki gen može biti reguliran s više pojačivača. Precizna regulacija ekspresije gena podrazumijeva transkripciju odgovarajućeg gena u odgovarajuće vrijeme i mjesto. Kada je ta spacio-temporalna regulacija poremećena, to može utjecati na gensku ekspresiju te dovesti do razvoja genetskih poremećaja.

U nekoliko sljedećih primjera bit će prikazani slučajevi neurorazvojnih poremećaja kod kojih je ustanovljena prisutnost genomskih razmještanja u nekodirajućim DNA regijama.

Genomska razmještanja u nekodirajućim RNA molekulama

Nekodirajuće RNA utječu na regulaciju ekspresije mnogih gena te je sve više opisanih slučajeva neurorazvojnih poremećaja povezano upravo sa strukturalnim varijantama u nekodirajućim RNA molekulama. Mikrodelecije *PTCH1-AS*, gena za dugu nekodirajuću RNA, povezane su s razvojem autizma kod muških pacijenata.[23] Stamou i suradnici[24] su opisali pacijenta s Kallmanovim sindromom i balansiranom translokacijom t(7;12)(q22;q24) uslijed koje je došlo do gubitka funkcije nekodirajuće RNA RMST. RMST je odgovorna za regulaciju ekspresije gena (*SOX2, PAX3, CHD7, TUBB3,MKRN3*) važnih za razvoj gonadotropin-oslobađajućih sekrecijskih neurona. Disrupcija nekodirajućih RNA unutar utisnutih genomskih regija također je povezana s neurorazvojnim poremećajima. Primjerice, mikrodelecije diferencijalno metiliranih regija majčinog podrijetla koje se nalaze uzvodno od *MEG3* gena za nekodirajuću RNA uzrokuju gubitak funkcije i razvoj fenotipa sličnom paternalnoj uniparentalnoj disomiji 14 kromosoma.[25]

Genomska razmještanja u cis regulatornim elementima

Jedan od najboljih primjera jest ekspanzija CGG tripleta u 5'UTR regiji *FMR1* gena koja uzrokuje hipermetilaciju promotora i utišavanje ekspresije *FMR1,* što je glavni mehanizam razvoja fragilnog X sindroma.[26] Ekspanzija GGC tripleta u promotoru *XYTL1* gena kod pacijenata s Baratela-Scottovim sindromom uzrokuje hipermetilaciju prvog eksona i smanjenu ekspresiju *XYTL1*.[27] Delecija u promotorskoj regiji *GPR56* koja onemogućuje vezanje transkripcijskog faktora RFX povezuje se s giralnim malformacijama u specifičnim regijama korteksa te pojavom fenotipa koji uključuje intelektualno zaostajanje, zaostajanje u govoru i napadaje.[28] Holoprozencefalija je uglavnom uzrokovana mutacijama u kodirajućim regijama *SHH* gena. Jeon i suradnici[29] su opisali pacijenta s holoprozencefalijom i točkastom mutacijom u *SBE2* pojačivaču. Funkcionalnim studijama je utvrđeno da ova mutacija uzrokuje promjene u konformaciji koje onemogućuju vezanje transkripcijskog faktora SIX3 te posljedično smanjenu ekspresiju *SHH*. Međutim utvrđeno je da translokacije uzvodno od SHH koje uzrokuju gubitak interakcije između SHH promotora i pojačivača (SBE6, SBE4, SBE3, SBE2) uzrokuju isti fenotip.[30] Stoga čak i nekodirajuće regije koje ne uključuju nužno same *cis*-elemente, nego predstavljaju intergenski prostor između njih, mogu utjecati na konformaciju genoma, a njihova strukturna razmještanja mogu utjecati na regulacijsku vezu između promotora i pojačivača ili čak mogu u potpunosti uništiti granice između susjednih topoloških domena.

Kromosomska razmještanja u topološkim domenama

Struktura i organizacija ljudskog genoma u konformacijske topološke domene postala je vrlo dobro po-

znata s napredovanjem i pojavom novih tehnologija koje daju informacije na osnovi masivnog paralelnog sekvenciranja bliskih genomskih regija (Hi-C kromosomsko mapiranje). Stoga je postalo neupitno da strukturalne varijante koje remete njihovu organizaciju mogu biti u pozadini brojnih genskih, ali i neurorazvojnih poremećaja. FOXG1 transkripcijski faktor povezan je s razvojem kongenitalnog oblika Rettovog sindroma. Gen za *FOXG1* nalazi se u velikoj topološkoj domeni složene strukture koja sadrži mnogobrojne interakcijske čvorove. Opisano je više pacijenata s fenotipom nalik Rettovom sindromu kod kojih su pronađene translokacije i delecije regulatornih struktura koje se nalaze distalno od *FOXG1,* a pretpostavlja se da ove strukturne promjene uzrokuju deleciju/translokaciju pojačivača ili pak disrupciju granica između topoloških domena.[31,32] Jedan klinički primjer strukturalne varijante koja mijenja 3D genomsku konformaciju pronađen je i kod pacijenta s adultnim oblikom demijelinizacijske leukodistrofije. Giorgio i suradnici[33] su pokazali da delecija granica između topoloških domena kod *LMNB1* lokusa uzrokuje formiranje nove topološke domene i dovodi do interakcije pojačivača s genom koji inače ne stupaju u interakciju. Translokacije i mikrodelecije uzvodno od *SOX9* pronađene su kod pacijenata s Robinovom sekvencom, dok su duplikacije koje obuhvaćaju granice između topoloških domena ustanovljene kod pacijenata s Cooksovim sindromom.[34,35]

Zaključak

Danas je poznat velik broj neurorazvojnih gena u genomskim bazama podataka s detaljnim opisom varijanti od interesa koji omogućuje razumijevanje mehanizama razvoja bolesti i uspostavljanje dijagnoze. Klinički značaj strukturalnih varijanti poput varijanti broja kopija (mikrodelecije i mikroduplikacije) i većih strukturnih genomskih promjena koje se detektiraju aCGH metodom jest neosporan. Za razliku od varijanti broja kopija, jednonukleotidne varijante i male delecije/duplikacije u genima mogu se detektirati samo cjeloeksomskim sekvenciranjem. Jednonukleotidne varijante kao i strukturalne varijante u nekodirajućim regulacijskim DNA regijama mogu biti ključne za poremećaj regulacije ekspresije gena i pojavu raznih neurorazvojnih poremećaja. Analizirajući samo kodirajuće elemente ljudskog genoma mnogi slučajevi neurogenetskih poremećaja ostat će neotkriveni. WES analizom pokrivaju se samo kodirajuće regije genoma, koje obuhvaćaju 1 – 2% ljudskog genoma. Preostalih 98% nazivaju se nekodirajućim DNA regijama koje su donedavno smatrane suvišnim i nefunkcionalnim dijelovima genoma koji ne podliježu nikakvom selekcijskom pritisku. Cjelogenomsko sekvenciranje omogućuje i detekciju varijanti u nekodirajućim regijama i precizno određivanje točaka loma kod naoko balansiranih strukturnih kromosomskih razmještanja. Nova znanstvena istraživanja pokazuju da strukturalne promjene u nekodirajućem dijelu genoma mogu utjecati na broj kopija i poziciju regulatornih elemenata ili pak poremetiti organizaciju kromatinskih struktura, uključujući konstitucijske topološke domene i njihove međusobne granice. Razvojem područja neurogenomike i neurotranskriptomike omogućit će se otkrivanje novih gena i varijanti, odnosno mehanizama odgovornih za nastajanje različitih tipova neurorazvojnih poremećaja.

LITERATURA

1. World Health Organization, International classification of diseases for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11, 11th Revision). 2022 Feb [pristupljeno 2023 Jan 31]. Dostupno na: https://icd.who.int/browse11/l-m/en.
2. *Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P.* EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. Eur J Hum Genet. 2015;23(4):417–25.
3. *Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP i sur.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86(5):749–64.
4. *Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee.* Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Genet Med. 2013;15(5):399–407. Erratum in: Genet Med. 2013;15(8):669.
5. *Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, Woo MJ i sur.* Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. Ann Lab Med. 2018;38(5):473–80.
6. *Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M, Carvalho CMB, Kvarnung M, Grigelioniene G i sur.* From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. Genome Med. 2019;11(1):68.
7. *Martinez-Granero F, Blanco-Kelly F, Sanchez-Jimeno C, Avila-Fernandez A, Arteche A, Bustamante-Aragones A i sur.* Comparison of the diagnostic yield of aCGH and genome-wide sequencing across different neurodevelopmental disorders. NPJ Genom Med. 2021;6(1):25.
8. *Lin X, Yang Y, Melton PE, Singh V, Simpson-Yap S, Burdon KP i sur.* Integrating Genetic Structural Variations and Whole-Genome Sequencing Into Clinical Neurology. Neurol Genet. 2022;8(4):e200005.
9. *Carey L, Scott F, Murphy K, Mansfield N, Barahona P, Leigh D i sur.* Prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism in over 1600 cases using array comparative genomic hybridization as a first line test. Prenat Diagn. 2014;34(5):478–86.
10. *Adams SA, Coppinger J, Saitta SC, Stroud T, Kandamurugu M, Fan Z i sur.* Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH. Genet Med. 2009;11(5):314–22.

11. *de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K i sur.* Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. Am J Hum Genet. 1997;61(3):660–7.
12. *Tassone F, Choudhary NS, Tassone F, Durbin-Johnson B, Hansen R, Hertz-Picciotto I i sur.* Identification of expanded alleles of the FMR1 Gene in the CHildhood Autism Risks from Genes and Environment (CHARGE) study. J Autism Dev Disord. 2013;43(3):530–9.
13. *Marchuk DS, Crooks K, Strande N, Kaiser-Rogers K, Milko LV, Brandt A i sur.* Increasing the diagnostic yield of exome sequencing by copy number variant analysis. PLoS One. 2018; 13(12):e0209185.
14. *Bowling KM, Thompson ML, Amaral MD, Finnila CR, Hiatt SM, Engel KL i sur.* Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. Genome Med. 2017;9(1):43.
15. *Saudi Mendeliome Group.* Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. Genome Biol. 2015;16:134. [published correction appears in Genome Biol. 2015;16:226].
16. *Murdock DR, Dai H, Burrage LC, Rosenfeld JA, Ketkar S, Müller M i sur.* Transcriptome-directed analysis for Mendelian disease diagnosis overcomes limitations of conventional genomic testing. J Clin Invest. 2021;131(1):e141500.
17. *Vervoort L, Vermeesch JR.* The 22q11.2 Low Copy Repeats. *Genes.* 2022; 13(11):2101.
18. *Atli EI, Yalcintepe S, Atli E, Demir S, Mail C, Gurkan H.* Clinical Implications of Chromosome 16 Copy Number Variation. Mol Syndromol. 2022;13(3):184–92.
19. *Yamamoto T.* Genomic Aberrations Associated with the Pathophysiological Mechanisms of Neurodevelopmental Disorders. Cells. 2021;10(9):2317.
20. *Backwell L, Marsh JA.* Diverse Molecular Mechanisms Underlying Pathogenic Protein Mutations: Beyond the Loss-of-Function Paradigm. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2022; 23:475–98.
21. *Gerasimavicius L, Livesey BJ, Marsh JA.* Loss-of-function, gain-of-function and dominant-negative mutations have profoundly different effects on protein structure. Nat Commun. 2022;13(1):3895.
22. *Veitia RA, Caburet S, Birchler JA.* Mechanisms of Mendelian dominance. Clin Genet. 2018;93:419–28.
23. *Ross PJ, Zhang WB, Mok RSF, Zaslavsky K, Deneault E, D'Abate L i sur.* Synaptic Dysfunction in Human Neurons With Autism-Associated Deletions in PTCHD1-AS. Biol Psychiatry. 2020;87(2):139–49.
24. *Stamou M, Ng SY, Brand H, Wang H, Plummer L, Best L i sur.* A Balanced Translocation in Kallmann Syndrome Implicates a Long Noncoding RNA, RMST, as a GnRH Neuronal Regulator. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):e231–44.
25. *Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M i sur.* Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. Nat Genet. 2008;40(2):237–42.
26. *Poeta L, Drongitis D, Verrillo L, Miano MG.* DNA Hypermethylation and Unstable Repeat Diseases: A Paradigm of Transcriptional Silencing to Decipher the Basis of Pathogenic Mechanisms. Genes (Basel). 2020;11(6):684.
27. *LaCroix AJ, Stabley D, Sahraoui R, Adam MP, Mehaffey M, Kernan K i sur.* GGC Repeat Expansion and Exon 1 Methylation of XYLT1 Is a Common Pathogenic Variant in Baratela-Scott Syndrome. Am J Hum Genet. 2019;104(1):35–44.
28. *Perenthaler E, Yousefi S, Niggl E, Barakat TS.* Beyond the Exome: The Non-coding Genome and Enhancers in Neurodevelopmental Disorders and Malformations of Cortical Development. Front Cell Neurosci. 2019;13:352.
29. *Jeong Y, Leskow FC, El-Jaick K, Roessler E, Muenke M, Yocum A i sur.* Regulation of a remote Shh forebrain enhancer by the Six3 homeoprotein. Nat Genet. 2008;40(11):1348–53.
30. *Benabdallah NS, Gautier P, Hekimoglu-Balkan B, Lettice LA, Bhatia S, Bickmore WA.* SBE6: a novel long-range enhancer involved in driving sonic hedgehog expression in neural progenitor cells. Open Biol. 2016;6(11):160197.
31. *Redin C, Brand H, Collins RL, Kammin T, Mitchell E, Hodge JC i sur.* The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. Nat Genet. 2017;49(1):36–45.
32. *Mehrjouy MM, Fonseca ACS, Ehmke N, Paskulin G, Novelli A, Benedicenti F i sur.* Regulatory variants of FOXG1 in the context of its topological domain organisation. Eur J Hum Genet. 2018;26(2):186–96.
33. *Giorgio E, Robyr D, Spielmann M, Ferrero E, Di Gregorio E, Imperiale D i sur.* A large genomic deletion leads to enhancer adoption by the lamin B1 gene: a second path to autosomal dominant adult-onset demyelinating leukodystrophy (ADLD). Hum Mol Genet. 2015;24(11):3143–54.
34. *Gordon CT, Attanasio C, Bhatia S, Benko S, Ansari M, Tan TY i sur.* Identification of novel craniofacial regulatory domains located far upstream of SOX9 and disrupted in Pierre Robin sequence. Hum Mutat. 2014;35(8):1011–20.
35. *Franke M, Ibrahim DM, Andrey G, Schwarzer W, Heinrich V, Schöpflin R i sur.* Formation of new chromatin domains determines pathogenicity of genomic duplications. Nature. 2016; 538(7624):265–9.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:264–275
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-37

Pregled | Review

Moždani udar u djece: Postupnik zbrinjavanja i perspektive

Stroke in children: Management recommendations and perspectives

Vlasta Đuranović[1]✉, Jadranka Sekelj Fureš[1], Ivana Đaković[1], Sanja Pejić Roško[1], Lana Lončar[1], Andrijana Pilon Far[1], Ana Tripalo Batoš[2], Tonći Grmoja[2], Goran Roić[2], Jasna Leniček Krleža[3]

[1] Odjel za dječju neurologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[2] Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[3] Zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Ključne riječi
ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR U DJETINJSTVU;
DIJAGNOSTIČKI PROTOKOL;
TERAPIJSKE SMJERNICE

SAŽETAK. Moždani udar (MU) je teško neurološko oštećenje, udruženo sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Spada među prvih deset uzroka smrti u djece i stoga zahtijeva hitnu dijagnozu, slikovne pretrage mozga i brzo liječenje u zadanom vremenskom okviru. Postavljanje dijagnoze IMU u djece je teško i izazovno, zbog zbog raznolike i nepatognomonične prezentacije. Zahvaljujući provođenju protokola za IMU u djece, smjernica za dijagnosticiranje moždanog udara (prvenstveno magnetske rezonancije), uspostavi pedijatrijskih centara za moždani udar i specifičnoj terapiji za visokorizične bolesnike, ukupna smrtnost od IMU u djece se smanjuje, unatoč porastu incidencije zadnjih desetljeća. Dakle, glavni cilj je rano prepoznavanje IMU, standardizirani pristup i rana terapija (individualni pristup od slučaja do slučaja) u visokorizičnih pacijenata. Novija saznanja o neaterosklerotskim arteriopatijama, koje su u djetinjstvu najčešći uzrok IMU i koje predstavljanju najvažniji prediktor rekurentnog IMU u djece, zahtijevaju nove longitudinalne i multicentrične studije koje će vjerojatno pridonijeti boljem razumijevanju infektivnih, parainfektivnih i upalnih mehanizama IMU u djetinjstvu i razvoju prediktivnih biomarkera progresije bolesti.

Key words
ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD;
DIAGNOSTIC PROTOCOL;
THERAPEUTIC GUIDELINES

SUMMARY. Acute ischemic stroke in childhood (AIS) is a severe neurological damage associated with significant morbidity and mortality. It is among the top ten causes of death in children and therefore requires immediate diagnosis, brain imaging and rapid treatment within a given time frame. Diagnosing AIS in children is difficult and challenging, due to the diverse and non-pathognomonic presentation. Thanks to the implementation of protocols for IMU in children, guidelines for diagnosing stroke (primarily magnetic resonance imaging), the establishment of pediatric stroke centers and specific therapy for high-risk patients, the overall mortality from IMU in children is decreasing, despite the increase in incidence in recent decades. Therefore, the main goal is early recognition of AIS in childhood, standardized approach and early threatment (individual approach on a case-by-case basis) in high-risk patients. Newer knowledge about non-atherosclerotic arteriopathy, which is the most common cause of AIS in childhood and which represents the most important predictor of recurrent AIS, requires new longitudinal and multicenter studies that will likely contribute to a better understanding of the infectious, parainfectious and inflammatory mechanisms of AIS in childhood and the development of predictive biomarkers of disease progression.

Prema Svjetskoj zdavstvenoj organizaciji – World Health Organisation (WHO) iz 1988.g., moždani udar (MU) je bio definiran kao „nagli razvoj kliničkih znakova i žarišnog (ili globalnog) poremećaja moždane funkcije, sa simptomima koji traju 24h i duže ili rezultiraju smrću, bez poznatog uzroka osim vaskularnog“[1]. Ažurirana definicija MU „za 21. stoljeće“ prema American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) je:„akutni neurološki znak ili simptom koji se može pripisati žarišnom infarktu mozga ili krvarenju”. Definicija ishemijskog MU (istog udruženja) koju prikazujemo u cijelosti je “ishemijska epizoda neurološke disfunkcije, uzrokovana fokalnim cerebralnim, spinalnim ili retinalnim infarktom koji uključuje specifično vaskularno područje i prezentira se simptomima koji traju duže od 24 h ili do smrti, te slikovnim, patološkim i/ili drugim objektivnim znacima fokalne ishemijske ozljede”[2].

Moždani udar (MU) je teško neurološko oštećenje, udruženo sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Iako je učestalost MU u odrasloj populaciji puno veća u odnosu na dječju zbog kumulativnog efekta hipertenzije, dijabetesa i ateroskleroze, pedijatrijski MU može uzrokovati smrt ili tešku invalidnost, što smanjuje kvalitetu života i uzrokuje ozbiljne socioekonomske posljedice. Dijeli se u dva glavna tipa: ishemijski i hemoragijski. Ishemijski moždani udar (IMU) uzro-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-9415-2085, Odjel za dječju neurologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, e-pošta: vlasta.duranovic2@gmail.com

Tablica 1. Rizični čimbenici za IMU u djece (modificirano prema Mastrangelo, 2022. i Mackay/Steinlin, 2018.)
Table 1. Risk factors for IMU in children (modified from Mastrangelo et al. 2022 and Mackay/Steinlin, 2018)

Arteriopatije – podtipovi (21–53%) / Arteriopathies (21–53%)	Fokalna cerebralna arteriopatija / Focal cerebral arteriopathy Arterijska disekcija / Arterial dissection Moyamoya / Moyamoya PACNS Takayasu arteritis, SLE FMD Genetske arteriopatije / Genetic arteriopathy Per continuitatem arteritis udružen s bakterijskim ili TBC meningitisom / Per continuitatem arteritis associated with bacterial or TBC meningitis
Srčane bolesti (24–31%) / Heart Diseases 24–31%	Kongenitalne srčane greške / Congenital heart defects FOA Endokarditis / Endocarditis Srčana aritmija / Cardiac arrhythmia Srčane intervencije (ECMO) / Cardiac interventions (ECMO) Miksom atrija / Atrial myxoma
Protrombotske bolesti 28–13% Nasljedne PB / Prothrombotic Diseases 28–31% Hereditary Stečene PB Acquired PD	Deficit Proteina C / Protein C deficiency Deficit Proteina S / Protein S deficiency Protrombin G2021GA mutacija / Prothrombin G2021GA mutation Faktor V Leiden G169IA mutacija / Factor V Leiden G169IA mutation MTHFR C677T polimorfizam / MTHFR C677T polymorphism Deficit Antitrombina AT III / Deficiency of Antithrombin AT III Povećanje Lipoptroteina (a) / Increase in Lipoprotein (a) Povećanje Faktora VIII / Increase in Factor VIII Hiperhomocistinemija / Hyperhomocystinemia Lupus anticoagulant/Antifosfolipidna antitijela sindrom / Lupus anticoagulant/Antiphospholipid antibody syndrome
Akutna sistemska stanja 22–9% / Acute systemic conditions	
Hematoonkološki 9–19% / Hematooncological 9–19%	Anemija srpastih stanica / Sickle cell disease
Metabolički / Metabolic	Mitohondrijske citopatije / Mitochondrial cytopathies Sindrom deficit glikoproteina karbohidraze / Glycoprotein carbohydrase deficiency syndrome Homocistinemija / Homocystinemia Defekt ciklusa uree / Urea cycle defect Fabryjeva bolest / Fabry disease
Genetski sindromi /Genetic syndromes Monogenske bolesti /Monogenic Diseases	Trisomija 21: arteriopatija i kong. srčana greška / Trisomy 21 arteriopathy + cong heart disease Neurofibromatoza tip I udružena arteriopatija / Neurofibromatosis type I associated arteriopathy PHACE sindrom udružena arteriopatija. / PHACE syndrome associated arteriopathy. Perzistentna embrijska cirkulacija, varijante Wilisijevog kruga, ektazije i stenoze s ili bez Moyamoya tipom kolaterala / Persistent embryonic circulation, variants of the circle of Willis, ectasias and stenosis with or without Moyamoya-type collaterals Alagille pridružena arteriopatija, Aicardi Guttieres / Alagille associated arteriopathy, Aicardi Guttieres ACTA2A, ADA2, SMAD3, FOX1,COL4A2
Bolesti vezivnog tkiva / Conective tissue diseases	Ehlers Danlos sy Marfan sy Osteogenesis imperfekta / Osteogenesis imperfecta Pseudoakantoza elastika / Pseudoacanthosiselastica
Medicinska terapija/lijekovi / Medical therapy/Drugs	L-asparaginaza / L-asparaginasis Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives Radijacijski inducirana vaskularna bolest / Radiation induced vascular disease
Ostali / Other	Tumori mozga, migrena, neurokirurške intervencije / Brain tumors, migrena, neurosurgical interventions

kovan je arterijskom ili venskom patologijom (cerebralna sino-venska tromboza – CSVT i kortikalna venska tromboza). Arterijski IMU se prema dobi dijeli u dvije kategorije: perinatalni IMU (ponekad nazvan i neonatalni) i IMU u djetinjstvu. *Perinatalni IMU*, prema definiciji, nastaje u perinatalnom razdoblju od 28 tjedna gestacije (prema nekim autorima i od 20. tjedna gestacije) do 28 dana života, tj. kraja novorođenačke dobi i klinički se često prezentira konvulzijama ili encefalopatijom, dok *IMU djetinjstva* obuhvaća

dobnu skupinu od 28. dana života do 18. godine. Postoji i kategorija *„pretpostavljenog perinatalnog IMU"* koji se odnosi na kronične infarkte dijagnosticirane s odgodom, za koje se pretpostavlja da su se dogodili u perinatalnom razdoblju[3,4]. *Rekurentni IMU* definiran je kao ponovljeni inzult tijekom vremena u istog bolesnika i incidencija mu je oko 12% u prvoj godini života nakon inicijalnog inzulta, s najvišim rizikom u bolesnika s arteriopatjom ili srčanim bolestima. Rizik ponavljanja može doseći i 27%[3,5,6].

Moždani udar je akutno stanje koje zahtijeva hitnu dijagnozu, slikovne pretrage mozga i brzo liječenje u zadanom vremenskom okviru. Spada među prvih deset uzroka smrti, s većim rizikom u određenim subpopulacijama (adolescenti i dojenčad, bolesnici s anemijom srpastih stanica, crna rasa i muški spol)[7–9].

Cilj ovog rada je prikazati dosadašnja svjetska iskustva u dijagnostici i liječenju IMU, te moguće perspektive liječenja u djetinjstvu.

Epidemiologija IMU u djece

Incidencija MU u odraslih je 175–200/100.000 godišnje, a u djece je višestruko niža, do 13/100.000 godišnje. Viša je u novorođenčadi i iznosi 1/3500 živorođenih[3,5,10–16]. Posljednjih desetljeća prisutna je tendencija rasta MU u djece, što je vjerojatno posljedica poboljšanja u otkrivanju moždanog udara i dostupnosti slikovnih metoda.

Etiologija IMU u djetinjstvu

Etiologija i rizični čimbenici za razvoj ishemijskog moždanog udara u djece su mnogobrojni (tablica 1.). IMU u djetinjstvu može biti uzrokovan tromboembolijskom okluzijom ili aktivacijom kompleksa kaskadnih događaja koji rezultiraju smrću neurona i oligodendroglije s trajnim oštećenjem mozga. Glavni čimbenici rizika u djece starije od 28 dana su „ne-aterosklerotske arteriopatije", srčane bolesti i protrombotska stanja[16]. Ne-aterosklerostke arteriopatije su predominantni uzrok u svim dobnim skupinama, najviše u dobi između 5–9 godine života, dok je najviša prevalencija srčanih bolesti i akutnih stanja u dobi ispod 5 godine[11,17].

Pojam *"ne-aterosklerotske arteriopatije"* uključuje skupinu heterogenih poremećaja koji rezultiraju lezijama ili strukturalnim abnormalnostima stijenke moždanih krvnih žila kao posljedice zaraznih, parainfektivnih ili upalnih mehanizama, ali i genetske predispozicije ili vaskularnih malformacija (npr. Fokalna – žarišna cerebralna arteriopatija, Moyamoya bolest i sindrom, PHACE sindrom (*engl.* Posterior Fossa, Hemangioma, Arterial defects, Cardiac defects, Eyes disturbances), bolest srpastih stanica, arteriopatija nakon varičela, fibromuskularna displazija)[3,16]. VIPS studija (Vaskular effect of infection in pediatric Stroke Study) identificirala je virusne infekcije u tjednu koji je prethodio IMU, nedavno cijepljenje, crnačku nacionalnost i ruralno prebivalište kao čimbenike rizika za veću pojavu IMU u djece. Serološki dokaz nedavne i uglavnom asimptomatske herpesvirusne infekcije otkrivene su u 45% bolesnika, s dominacijom HSV1 i HSV2 u odnosu na VZV (24,5% u odnosu na 11,3% slučajeva)[16,18,20]. Postojanje ne-aterosklerotske cerebralne arteriopatije, najjači je prediktor ponavljanja IMU (rekuretnog IMU) i lošijeg ishoda[7,18]. Ponavljanje IMU varira od podtipa arteriopatije i najviši je kod Moyamoya bolesti/sindroma, nakon čega slijedi fibromuskularna displazija te arterijska disekcija[18].

Velika prospektivna kohortna studija DeVeber i sur. koja je uključivala 894 djece s MU u Njemačkoj, Kanadi i Velikoj Britaniji, s ciljem utvrđivanja povezanosti *protrombotskih stanja* i rizika ponavljanja IMU, dokazala je stopu recidiva od 17,9% između 1. dana i 136. mjeseca života nakon prve epizode IMU. Najčešći protrombotski čimbenici rizika za recidiv IMU su: nedostatak antitrombina III, povećanje lipoproteina(a), te postojanje više od jednog protrombotičkog markera: deficit Proteina C, Faktor V G1691A (Leiden), Faktor II G20210A, MTHFR C677T i antifosfolipidna protutijela[19].

Kardiološka stanja povezana s moždanim udarom obuhvaćaju širok spektar stečenih i urođenih bolesti. Prema Kanadskom registru pedijatrijskog IMU, 10-godišnja stopa recidiva IMU je 27%[10,16,20]. Najčešći povezani čimbenici rizika su: mehanički srčani zalistak, sistemska infekcija i protrombotičko stanje. Asakai i sur. identificirali su još dva dodatna čimbenika rizika u retrospektivnoj studiji na 52 djece sa srčanim bolestima koja su razvila arterijski IMU nakon invazivnih zahvata: duljina hospitalizacije u JIL-u i postproceduralne infekcije[16,21].

Ove studije su pokazale da rekurentni IMU u djece najčešću uzrokuju ne-aterosklerotska stanja, protrombotske i srčane bolesti. Autori su dalje istraživali postojanje biomarkera kao prediktora rekurentnog IMU u djece. Gore spomenuta VIPS studija ispitivala je CRP, serumski amiloid A (SAA), mijeloperoksidazu i faktor tumorske nekroze (TNF-alfa) i njihovu povezanost s moždanim udarom u odraslih bolesnika. Kardioembolična „stroke" grupa imala je višu koncentraciju CRP-a i mijeloperoksidaze, kardioembolična i arteriopatska „stroke" grupa imale su višu razinu SAA. U arteriopatskoj „stroke" grupi, više vrijednosti visokog CRP-a i SAA označeni su kao prediktori rekurentnog IMU[18]. Daljnja istraživanja iste skupine autora pokazale su povišene vrijednosti endotelnih progenitorskih stanica (EPC) i neurotropnog faktora u mozgu osoba s rekurentnim arteriopatskim IMU. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila njihova vrijednost u procjeni rizika od ponavljanja IMU[18].

Tablica 2. Klinička slika u djece s IMU (modificirano prema Mastrangelo i sur, 2022)
Table 2. Clinical picture in children with IMU (modified according to Mastrangelo et al, 2022)

Fokalni znaci i simptomi (82–85%) Focal signs and symptoms (82–85%)	Nelokalizirani znaci (61–64%) Non-localised signs (61–64%)	Konvulzije (15–31%) Seizures (15–31%)
• Hemipareza / Hemiparesis • Slabost lica / Facial weakness • Poremećaj govora / Speech disturbances • Vidni problem / Visual problems • Ataksija / Ataxia • Ostalo / Other	• Poremećaj svijesti / Disorder of conciousness • Glavobolja / Headache • Povraćanje / Vomiting • Edem papile vidnog živca / Optic nerve papillae edema • Ostalo /Other	• Žarišne /Focal • Generalizirane / Generalised • Zajedno i žarišne i generalizirane / Together focal and generalised

Nedavno je, tijekom globalne SARS-CoV-2 pandemije, prijavljeno nekoliko slučajeva IMU u djece koja su pretrpjela ili sindrom akutnog respiratornog distresa uzrokovanog SARS-CoV-2 ili pedijatrijski multisistemski upalni odgovor povezan s COVID-19 infekcijom. IMU je vjerojatno posljedica nekontroliranog upalnog odgovora i citokinske oluje nakon infekcije SARS-CoV-2 i smanjenog kretanja tijekom karantene, kao čimbenika rizika za vensku tromboemboliju[23–25].

Ostali, rjeđi uzroci IMU djetinjstva su: genetske bolesti, tumori i bolest srpastih stanica, čija se učestalost zadnjih godina smanjila zbog dobre prevencije kroničnom transfuzijskom terapijom i upotrebom Transkranijskog obojenog doplera kao vrijedne metode probira[26].

Važno je ne zaboraviti na kraniocervikalnu arterijsku disekciju, koja je odavno poznati uzrok arterijskog IMU, s incidencijom od 2,5/100.000 djece godišnje i odgovorna je za 5–25% svih akutnih IMU u djece. Ukoliko se ne liječi, postoji značajan rizik za recidiv IMU. Predisponirajući čimbenici su genetske ili stečene bolesti vezivnog tkiva (npr. Marfan sindrom, Ehlers Danlos sindrom, deficit bakra). Disekcija može biti spontana i traumatska, posljedica mehaničke ili penetrirajuće ozljede vrata, whiplash ozljede. Disekcija u djece češće zahvaća ekstrakranijsku cirkulaciju (vertebralne arterije – VA i posteriornu cirkulaciju), s nespecifičnim simptomima kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje, poremećaj hoda, poremećaj svijesti i dvoslike. Rijetka je u području prednje moždane cirkulacije, s kliničkom slikom hemipareze, slabosti lica, poremećajem govora i konvulzijama. Rjeđi podtip disekcije vertebralne arterije je disekcijska aneurizma vertebralne arterije VADA (*engl.* Vertebral Artery Dissecting Aneurysm), koju može izazvati nagla rotacija glave s kompresijom na VA[27–29].

Oko 50–80% djece s IMU ima najmanje jedan rizični čimbenik, dok u 25% djece s IMU nije nađen uzrok ishemije[22].

Klinička prezentacija IMU

Postavljanje dijagnoze IMU u djece je teško i izazovno, zbog nedostatka kliničke sumnje i zbog raznolike i nepatognomonične prezentacije. IMU u odraslih ima mnoge općepriznate znakove i simptome. B.E F.A.S.T. protokol (Balance, Eyes, Face, Arms, Speech,) ne samo da označava uobičajene simptome MU, kao što su opušteno lice (hemifacijalna slabost), jednostrana slabost ruke i poteškoće s govorom, već naglašava i važnost brzog liječenja[30]. Pedijatrijski moždani udar zahtijeva istu hitnost ali nema slične protokole za univerzalno prepoznavanje. Hemipareza – žarišna slabost udova i lica, poremećaj govora i vida, te ataksija, najčešća su prezentacija IMU u starije djece, iako se može registrirati u gotovo svim dobnim skupinama[31]. Konvulzije su primarni simptom u mlađe djece, dok su nespecifični simptomi poput vrućice, mučnine/povraćanja, glavobolje i kardio-plućna disfunkcija, također prisutni u svim dobnim skupinama djece[31]. Široka diferencijalna dijagnoza hemipareze pridonosi složenosti dijagnostike pedijatrijskog IMU, budući da postoje mnogi poremećaji koji oponašaju moždani udar – „stroke like" simptomi. Gotovo 21–76% djece s akutnim žarišnim neurološkim ispadima imaju: migrenu, žarišne konvulzije s Toddovom kljenuti, demijelinizacijske bolesti, infekcije SŽS-a, intoksikacije, traumatska oštećenja mozga, metaboličke bolesti, konverzivne poremećaje ili tumore središnjeg živčanog sustava[32,33]. Zbog hitnosti u liječenju, IMU je uključen u diferencijalnu dijagnozu hemipareze[33]. Sažeti prikaz simptoma IMU u djece, prikazan je u tablici 2.

Standardni alat za hitnu procjenu težine moždanog udara je Pedijatrijska Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje – PedNIHSS (*engl.* Pediatric National Institute of Health Stroke Scale)[34]. To je sustav temeljen na rezultatima koji istražuje 11 neuroloških domena: razinu svijesti, „best gaze" – najbolji položaj, vidnu funkciju, znakove paralize lica, motoriku ruku i nogu, ataksiju, senzorne funkcije, jezik, dizartriju i nepažnju. PedNIHSS ljestvica je procijenjena velikom pouzdanošću ispitivača – dječjih neurologa u multicentričnoj prospektivnoj kohorti iz 2011. godine[34] tablica 3. Klinički prediktori koji su bili značajno povezani s IMU uključivali su: normalan klinički status u tjednu prije prezentacije, slabost ruku i lica i nemogućnost hoda, ali ne i konvulzije i gubitak svijesti[35].

Dijagnostički pristup u djece s IMU

Djeca sa suspektnim IMU trebaju se hospitalizirati u tercijarnim centrima ili u Specijaliziranim pedijatrijskim centrima/jedinicama za moždani udar, gdje se

Tablica 3. Pedijatrijska NIH Stroke Score ljestvica (Pediatric National Institute of Health Stroke Score) (Ichord i sur, 2011.)

Table 3. Pediatric NIH Stroke Score (Pediatric National Institute of Health Stroke Score) (Ichord et al, 2011)

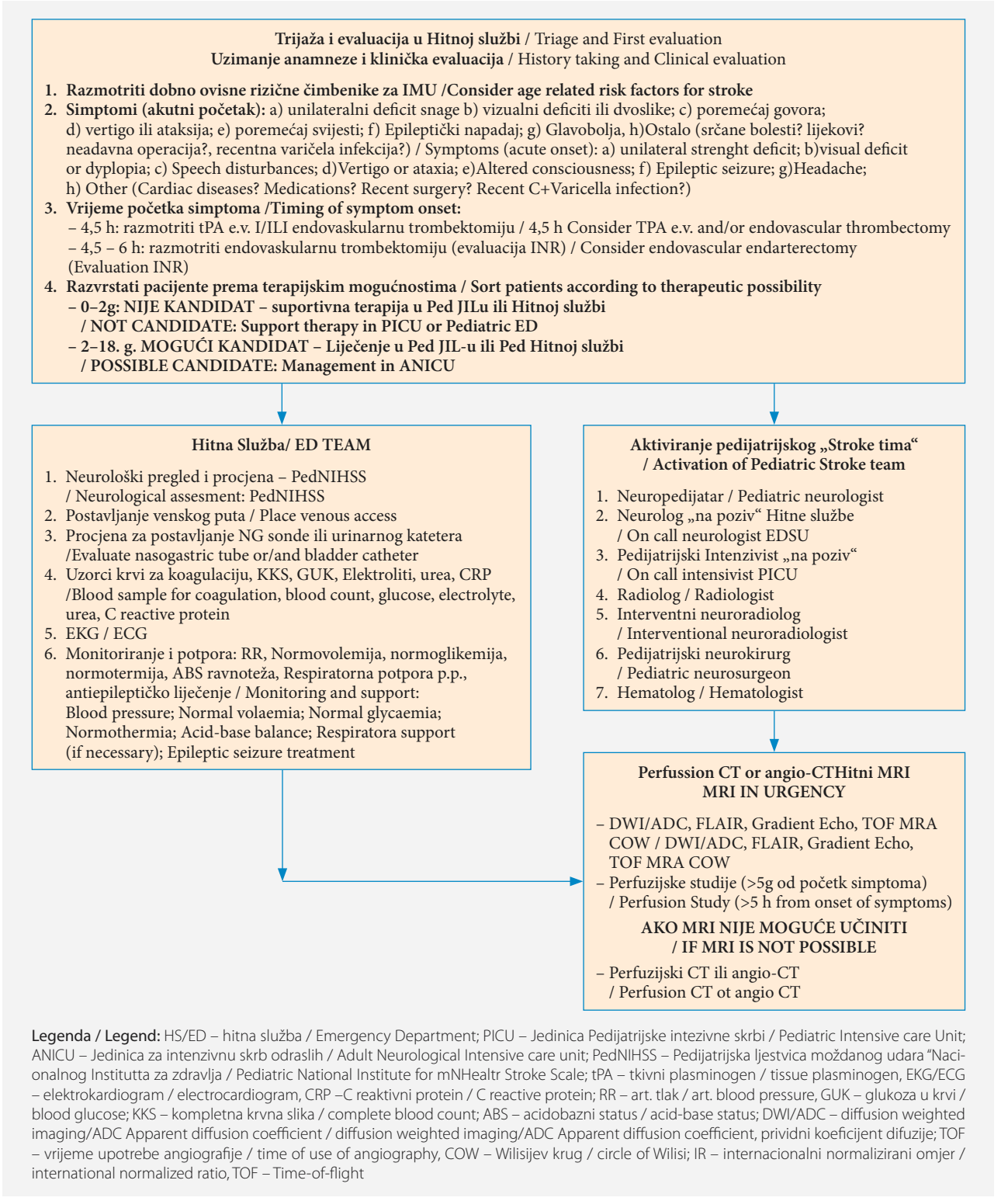
Category	Score	Time	Score
1a. Level of Consciousness (LOC) (Alert, drowsy, etc.)	0 = 1 = 2 = 3 =	Alert Drowsy Stuporous Coma	
1b. LOC Questions (Month, age)	0 = 1 = 2 =	Answers both correctly Answers one correctly Incorrect	
1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist & let go	0 = 1 = 2 =	Obeys both correctly Obeys one correctly Incorrect	
2. Best Gaze (Eyes open - pt follows examiner's fingers or face)	0 = 1 = 2 =	Normal Partial gaze palsy Forced deviation	
3. Visual (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quandrants. Cover 1 eye and hold up fingers in all 4 quadrants.)	0 = 1 = 2 = 3 =	No visual loss Partial hemianopsia Complete hemianopsia Bilateral hemianopsia	
4. Facial Palsy (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes tightly shut.)	0 = 1 = 2 = 3 =	Normal Minor Partial Complete	
5a. Motor Arm - Left (Elevate extremity to 90 degrees and score drift/movement. Count to 10 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusio (Explain)	
5b. Motor Arm - Right (Elevate extremity to 90 degrees and score drift/movement. Count to 10 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
6a. Motor Leg - Left (Elevate extremity to 30 degrees and score drift/movement. Count to 5 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion	
6b. Motor Leg - Right (Elevate extremity to 30 degrees and score drift/movement. Count to 5 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
7. Limb ataxia (Finger to nose, heal down shin)	0 = 1 = 2 =	Absent Present in one limb Present in two limbs	
8. Sensory (Pin prick to face, arms, trunk, and legs -compare sharpness side to side, or no feeling at all.)	0 = 1 = 2 =	Normal Partial loss Severe loss	
9. Best Language (Name items, describe picture, and read sentences. Don't forget glasses if they normally wear them.)	0 = 1 = 2 = 3 =	No aphasia Mild to moderate aphasia Severe aphasia Mute	
10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by pt reading or repeating words on list.)	0 = 1 = 2 = NT	Normal articulation Mild to moderate dysarthria Near to unintelligible or worse Intubated or other physical barrier	
11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing or double simultaneous stimuli testing to identity neglect, Face, arms, legs and visual fields.)	0 = 1 = 2 =	No neglect Partial neglect Complete neglect	
NT = Not Testable acceptable as noted above			
TOTAL SCORE:			

Tablica 4. Osnovna evaluacija djece s IMU (modificirano prema Ferriero i sur. AHA/ASA 2019.)
Table 4. Basic evaluation of children with AIS (modified according to Ferriero et al. AHA/ASA 2019)

Kategorija / Category	Najčešći uzroci / The most commom causes	Ispitivanje / Examination
Potvrda IMU / AIS confirmation	• Ishemija / Ischemia • Stanja koja oponašaju ishemiju (migrena) / Ischemia mimics (migrena)	• MR mozga (DWI, FLAIR, GRE ili SWI, T1 i T2; T1 nakon gadolinija, DTI, pCASL tehnike) / Brain MRI (DWI,FLAR, GRE, SWI, T1 and T2; T1 after gadolinium, DTI, pCASL
Arteriopatije / Artheriopathies	• Ekstrakranijska disekcija / Extracranial dissection • FCA I (Fokalna cerebralna arteriopatija ishemijska) / FCA I (Focal cerebral arteriopthy ischemic) • FCA d (Fokalna cerebralna arteriopatija disekcijska) / FCAd (Focal cerebral arteriopthy dissected) • Moyamoya / Moyamoya • Takayasu arteritis / Takayashu arteritis	• MR mozga 3-D-TOF i MRA vrata s/bez kontrasta (gadolinijem) / Brain MR 3-D-TOF and MRA of the neck with or without gadolinium contrast • AWI (snimanje arterijske stijenke) ili CTA glave i vrata (ne raditi nakon izlaganja radijaciji i iv.kontrastu) / Arterial wall imaging or Computed Tomography head and neck (no do after radiation exposition)
Kardiološki uzroci / Cardias couses	• PFO – kontroverzna uloga kao uzroka IMU u djece / PFO – controversial role as cause of AIS in childhood • Kongenitane srčane anomalije / Congenital heart diseases • Stečene srčane anomalije / Aacquired heart diseases • Aritmija / Arrythmia	• Transtorakalni UZV srca s "bubble study" /Transthoracic Heart US with "bubble study" • EKG i telemetrija (hospitalno) / Electrocardiogram and telemetry (in-hospital) • Dopler svih ekstremiteta u kriptogenom IMU s pozitivnom "bubble study" / Doppler all extremities in cryptogenic AIS with positive "bubble" study"
Trombofilija / Thrombophylia	• Nasljedna trombofilija / Congenital thrombophilia • Stečena trombofilija / Acquired Thrombophylia	• KKS, GUK, AST, ALT, GGT, urea, kreatinin, CK, LDH, Lipigogram / CBC, Glucosae, Aspartat aminotransferasis, alanine aminotranspherasis, Creatin Kinasis, Lactat dehidrogenasis, Lypids • Toksikološki skrining / Toxicological screening • Faktor V Leiden / Factor V Leiden • Faktor II G20210A / Factor II G20210A • Protein C/Protein S / Protein C/Protein S • Antitrombin AT III mutacija / Antothrombin III mutation • Lupus Antikoagulant / Lupus anticoagulant • Antikardiolipinska antitijela IgG/IgM / Anticardiolipin antibodies IgG/IgM • Anti beta glikoprotein antitijela IgG/IgM / Anti beta glycoprotein antibodies IgG/IgM • Homocistein / Homocystein • Lipoprotein (a) / Lypoproetein (a)
Upala / Inflamation	• Sistemski lupus eritematodes / Systemic lupus erithematodes	• SE / Sedimetnantion rate • CRP / C reactive protein • ANA / Antinuclear antibodies

Legenda uz tablicu 4. / Legend to table 4.: AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association; 3-D (trodimenzionalni / trodimensional); ANA – antinuklearna antitijela / antinuclear antibodies; KKS/CBC – kompletna krvna slika / complete blood counts, CRP – C reaktivni protein / C reactive protein; CTA – kompjutorizirana tomografska angiografija / computed tomographic angiography; DTL – difuzijski tenzor imaging / diffusion tensor imaging; DWI – difuzijska ponderirana slika / diffusion Weightd imaging; SE – sedimentacija eritrocita / sedimentation rate; FLAIR – Fluid atenuirani inverzijski oporavak / Fluid attenuated inversion repair; MRA – magnetska angiografija / magnetis angiography; pCASL pseudo-kontinuirano označavanje arterijskog spina / pseudo-continuated arterial spin labeling; FOA – otvoreni foramen ovale, SWI – ponderirana slika osjetljivosti / susceptibility weighted imaging; TOF – vrijeme leta / Time of flight; TTE – transtorakalni ehokardiogram / transthoracal echocardiogram

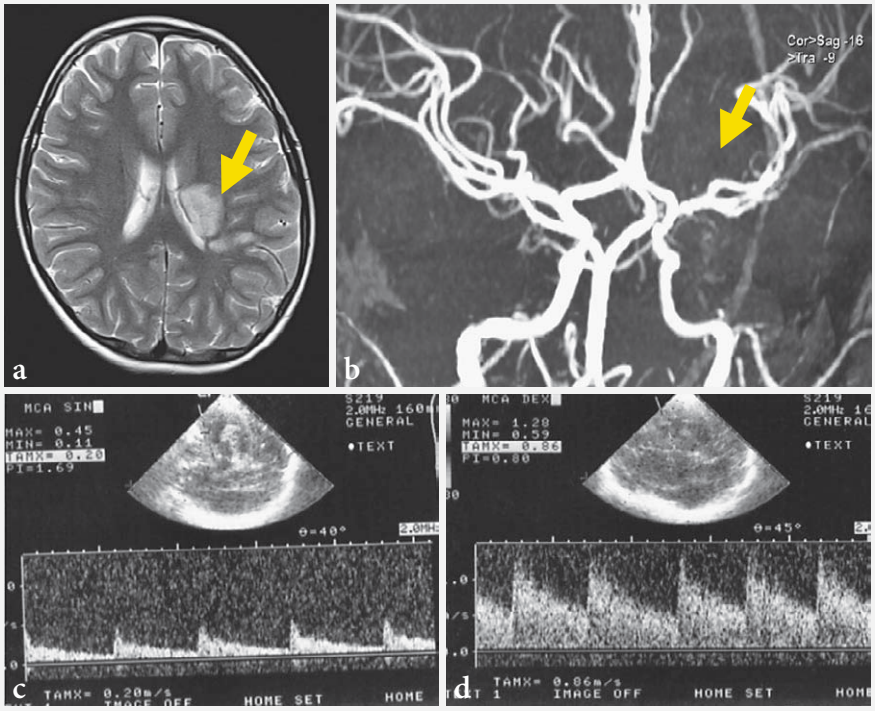
prije prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) treba učiniti obrada po protokolu za MU. Temelj dobre kliničke prakse je standardizirani ABCDE pristup (prema European Resuscitation Council – ERC; ili European Pediatric Advanced Life Support – EPALS)[36], zatim hitni neuropedijatrijski pregled, postavljanje intravenskog puta radi dijagnostičkih laboratorijskih pretraga i provođenja terapije, te akutna slikovna obrada, s primarnim ciljem: "Vrijeme je mozak". To znači napraviti obradu što je brže moguće zbog ograničenog „vremenskog prozora" za terapijsku rekanalizaciju: intravensku trombolitičku terapiju i/ili mehaničku trombektomiju[22]. Neurointenzivna skrb treba započeti odmah nakon prijema bolesnika, a ima za cilj smanjiti potencijalno sekundarno oštećenje optimalizacijom perfuzije i sprječavanjem oslobađanja slobodnih kisikovih radikala, održavanjem normotenzije, normokapnije, normalne zasićenosti kisikom, normoglikemije i normotermije, te liječenjem konvulzija[3,5,16,22]. Od slikovnih pretraga mozga, „zatni standard" u djece je magnetska rezonancija (MR) mozga. Zbog rizika od moždane arteriopatije i arterijske disekcije, preporuča



Legenda / Legend: HS/ED – hitna služba / Emergency Department; PICU – Jedinica Pedijatrijske intezivne skrbi / Pediatric Intensive care Unit; ANICU – Jedinica za intenzivnu skrb odraslih / Adult Neurological Intensive care unit; PedNIHSS – Pedijatrijska ljestvica moždanog udara "Nacionalnog Institutta za zdravlja / Pediatric National Institute for mNHealtr Stroke Scale; tPA – tkivni plasminogen / tissue plasminogen, EKG/ECG – elektrokardiogram / electrocardiogram, CRP –C reaktivni protein / C reactive protein; RR – art. tlak / art. blood pressure, GUK – glukoza u krvi / blood glucose; KKS – kompletna krvna slika / complete blood count; ABS – acidobazni status / acid-base status; DWI/ADC – diffusion weighted imaging/ADC Apparent diffusion coefficient / diffusion weighted imaging/ADC Apparent diffusion coefficient, prividni koeficijent difuzije; TOF – vrijeme upotrebe angiografije / time of use of angiography, COW – Wilisijev krug / circle of Wilisi; IR – internacionalni normalizirani omjer / international normalized ratio, TOF – Time-of-flight

Slika 1. Trijaža i evaluacija u hitnoj službi (prema Mastrangelo i sur 2022)
Figure 1. Triage and evaluation in the emergency department (according to Mastrangelo et al 2022.)

se napraviti i MR mozga i vrata s tehnikama: DWI (*engl.* diffusion weighted imaging), FLAIR (*engl.* fluid attenuated inversion recovery), SWI (*engl.* susceptibility weighted imaging) MRI pulsna sekvenca, te magnetsku angiografiju (MRA) glave i vrata. U situacijama kad MRA nije dostatna za dijagnozu vertebralne arterijske disekcije, potrebno je napraviti digitalnu subtrakcijsku angiografiju (DSA). Kompresija vertebralne



Slika 2. MR i MRA mozga u 9.g. djevojčice s IMU u području lijeve srednje moždane arterije (stražnji krak kapsule interne) (Strelica na slici 1a); (MR angiografija slika 1b) pokazuje izostanak normalnog grananja lijeve srednje moždane arterije (LS ogranaka lijevo) (Slika 1c) pokazuje hipoperfuziiju u lijevoj srednjoj moždanoj arteriji (koja je u odnosu na desnu – Slika 1d., vrlo atenuiranog protoka registriranog Transkranijskim obojenim doplerom)

Figure 2. MR and MRA of the brain in a 9 year old girl with ischemic stroke in the area of the left middle cerebral artery (posterior arm of the internal capsule – Arrow in Figure 1a); (Figure 1b) shows the absence of normal branching of the left middle cerebral artery (LS branches left – MR angiography) (Figure 1c) shows hypoperfusion in the left middle cerebral artery (which, compared to the right middle cerebral artery –Figure 1d, shows a very attenuated flow registered by Transcranial color Doppler sonography)

arterije u razini C1 i C2 za vrijeme rotacije glave, rizičan je čmbenik za disekciju, pa neki autori preporučuju napraviti i dinamički imaging[29,33,37]. Nedavna studija istraživala je korisnost snimanja arterijske stijenke (*engl.* Arterial Wall Imaging – AWI) u prepoznavanju i razlikovanju arteriopatskih podtipova u djece s arterijskim ishemijskim moždanim udarom. Njihovi nalazi upućuju na to da AWI može biti korisna metoda nakon utvrđenih abnormalnih vaskularnih nalaza na standardnim slikama poput MRA, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila stvarna vrijednost ove slikovne pretrage[33,38]. Transkranijskim obojenim doplerom se mogu vizualizirati promjene na krvnim žilama (npr. segmentna suženja i proširenja u djece s cerebrovaskularnim anomalijama) koje mogu uzrokovati arterijsku disekciju velikih moždanih arterija[27]. "Hiperakutni MRI protokoli" koji uključuju DWI sekvence i ADC (*engl.* Apparent diffusion coefficient) mape, koriste se u djece i vrijedan su pokazatelj smanjene difuzije u zahvaćenim arterijskim područjima. Perfuzijske MRI tehnike, kao što su ASL sekvence (*engl.* Arterial spin labeling), služe za mjerenje relativnog protoka i volumena cerebralne krvi i otkrivaju područja ishemije bez uporabe kontrastnog sredstva. Dokazano je da ASL korelira sa stupnjem stenoze, mjestom infarkta, restrikcijom difuzije i koristi se za praćenje volumena infarkta[16]. Trijaža i evaluacija djece s IMU u Hitnoj službi, prikazana je u tablici 4. i na slici 1. Na slici 2. prikazane su slikovne pretrage mozga u 9-godišnje djevojčice s IMU u području srednje moždane arterije lijevo.

Liječenje IMU u djece

Tijekom akutnog IMU u djece, ireverzibilno oštećenje mozga nastaje unutar nekoliko minuta do sati od arterijske okluzije. Vrijeme do ireverzibilnog oštećenja moždanog tkiva je kraće u središnjoj jezgri infarkta, a duže u okolnoj penumbra zoni u kojoj kolateralne arterije mogu nastaviti perfudirati tkivo. Neuroprotektivno specifično liječenje ima za cilj povećati preživljavanje moždanog tkiva u penumbri[3].

Specifično liječenje IMU u djece, temelji se na podacima o liječenju odraslih i uključuje intravensku, intraarterijsku trombolizu (tkivnim aktivatorom plaz-

minogena = tPA – Alteplaza) i mehaničku/endovaskularnu trombektomiju. Učinkovitost liječenja je izravno proporcionalna kašnjenju početka liječenja (minimalno kašnjenje = bolji ishod) i treba ga započeti u unaprijed definiranim „vremenskim prozorima". Za intravenski tPA „vremenski prozor" je 4,5 h, a za intraarterijski tPA i mehaničku trombektomiju je 6 h od pojave simptoma IMU, uz moguće produljenje prozora do 24 h (za mehaničku trombektomiju) u odabranim slučajevima (tromboza bazilarne arterije i srednje moždane arterije). Zbog nedovoljnih podataka idealnog doziranja tPA u djece, jer je TIPS studija (*engl.* Thrombolysis in Pediatric Stroke trial) prerano obustavljena zbog problema s upisom, koristi se način doziranja za odrasle (0,9 mg/kg, pri čemu se 10% ukupne doze primjenjuje kao i.v. bolus tijekom 5 minuta, a ostatak u infuziji tijekom 60 minuta)[3,5,16]. U svakom slučaju, procjena liječenja tPA-om u djece, trebala bi se temeljiti na indivdualnom pristupu, obzirom na to da se 30–50% djece s IMU može potpuno oporaviti i bez liječenja, a rizik od intervencije bi mogao biti veći od koristi. To je posebno važno u djece s niskim rizikom, predviđenom PedNIHSS-om, koja kvantificira težinu MU koristeći dječju specifičnu verziju „National Institute of Health Stroke Score"[34].

Prema smjernicama za liječenje IMU u djece i novorođenčadi[3,5,16], intervenciju treba razmotriti kod djece starije od 2 godine s PedNIHSS ≥ 6 i dokazanom okluzijom velike arterije, nakon konzultacije neurologa i endovaskularnog kirurga. Iako je ukupni rizik od simptomatskog intrakranijskog krvarenja nakon intravenskog tPA nizak (oko 2,6%), čak niži u starije djece i mladih odraslih, rizik od intrakranijskog krvarenja je za oko 3,48 veći nakon tPA u usporedbi bez liječenja, ali je bez učinka na bolničku smrtnost[3,22].

Mehanička endovaskularna trombektomija indicirana je kod djece u kojih su dostupne, embolusom ili trombom okludirane velike krvne žile – bazilarna i srednja moždana arterija. Metoda ima visoki stupanj rekanalizacije, niske rizike kada je izvode iskusni endovaskularni kirurg ili radiolog i odličan klinički ishod (do 87,6% prema modificiranoj Rankin ljestvici)[3,5,16]. Kirurška hemikraniektomija indicirana je u djece s velikim supratentorijskim i cerebelarnim infarktom, gdje specifična terapija (tromboliza i trombektomija) nije bila indicirana ili nije uspjela. Ukupna stopa preživljenja nakon serije dekompresivnih kraniektomija za pedijatrijski IMU, dosegnula je 95%, s 59% bolesnika s teškim neurološkim poremećajima[3,5,16].

Antitrombotska terapija (ATT) niskomolekularnm heparinom (LMWH), indicirana je kao primarna i sekundarna prevencija u djece s IMU. Niskomolekularni heparin je indiciran u djece s arteriopatijom, srčanim bolestima, ekstrakranijskom disekcijom i protrombotskim stanjima tijekom 3–6 mjeseci nakon IMU. Antiagregacijska terapija Aspirinom u dozi od 3–5 mg/kg TM preporuča se za prevenciju svih ostalih IMU slučajeva uključujući i idiopatske IMU. Rizik od simptomatske i asimptomatske hemoragije nakon antikogulacijske terapije je 4% odnosno 7%. ATT heparinom je kontraindicirana u akutnoj fazi IMU s hemoragijskom dijatezom, bolestima s krvarenjem i velikim volumenom infarkta, kao i kod Moyamoya bolesti/sindroma, kirurških zahvata unutar 24 h, trombocitpenije (<50.000/mm3) ili anamnezi o heparin induciranoj trombocitopeniji[3,5,16,22].

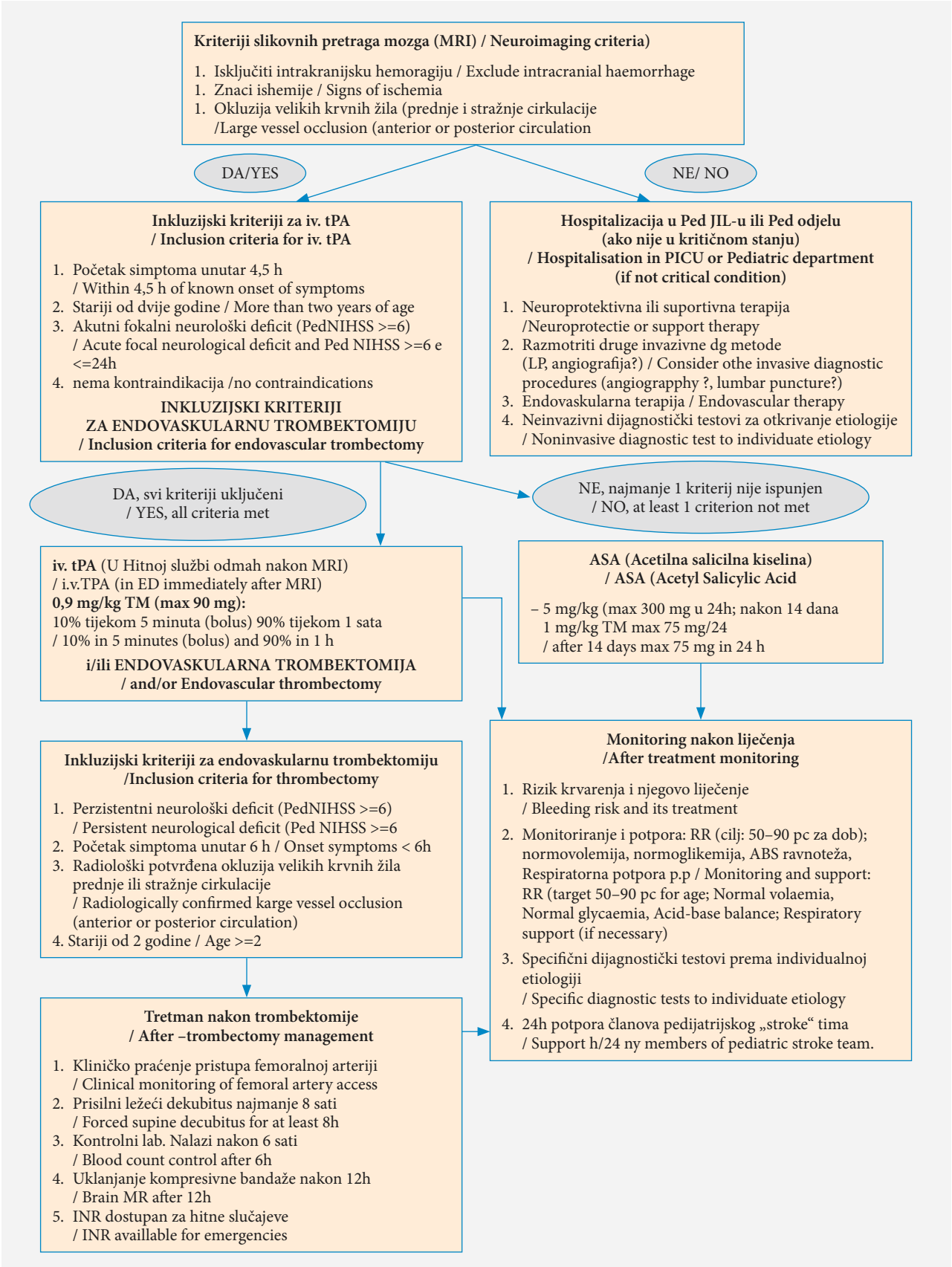
Specifična preventivna terapija indicirana je u selekcioniranim stanjima: transfuzija u djece s anemijom srpastih stanica, L-arginin u djece s MELAS sindromom, agalzidaza ili migalastat za Fabryjevu bolest, piridoksin u kombinaciji s folnom kiselinom i vitaminom B12, te nadomjesnom cistinskom dijetom u djece s homocistinurijom. Korištenje antikoagulacijske terapije u djece s arterijskom disekcijom i zatvaranjem FOA, kortikosteroida u djece s fokalnom cerebralnom arteriopatijom ili kirurške intervencije kod Moyamoye su još uvijek kontroverzne/ nedorečene[16].

Većina protokola je donešena multidisciplinarnim timom specijalista pedijatara, pedijatrijskih neurologa, neurologa, specijalista za MU, intervencijskih neuroradiologa, neurokirurga i anesteziologa. Svi protokoli se temelje na tri razine: 1. brzoj procjeni pacijenata na mjestu skrbi (odjeli hitne pomoći, jedinice intenzivne njege ili bolnički odjeli), 2. premještaju na Odjel za magnetsku rezonanciju gdje će se provesti „hiperakutni MRI protokoli" i 3. utvrđivanju podobnosti za rekanalizacijsku terapiju, prema prisustvu/odsustvu uključnih/isključnih kriterija. Primjena navedenih protokola iz više studija, rezultirala je neuroradiološki potvrđenom dijagnozom IMU u gotovo svih bolesnika unutar točnog vremenskog okvira za primjenu akutne rekanalizacijske terapije[3,5,16]. Terapijski protokol IMU u djece prikazan je na slici 3. Druga faza dijagnostičke obrade prikazana je u tablici 5.

Ishod IMU u djece

Novije studije navode mortalitet od IMU u djece od 2,6–5%. Prema Kanadskom registru IMU, trajni neurološki deficit prisutan je u 60% novorođenčadi i 70% djece, od kojih je blagi prisutan u 36% oboljelih, umjereni u 23% oboljelih i teški u 10% oboljelih. U starije djece neurološki deficiti ostali su uglavnom stabilni (smanjenje je registrirano u njih 16% i porast u 8%), a rekurentni arterijski ishemijski moždani udar ili TIA prijavljeni su u 12% oboljelih[10,16].

Opisane su i kognitivne promjene u 11–19% djece nakon IMU. Dokazane su niže performanse u izvršnim funkcijama, radnom pamćenju, pažnji, i kognitivnoj fleksibilnosti, neovisno o dobi početka moždanog



Slika 3. Terapijski protokol u IMU u djece (Modificirano pema Mastrangelo i sur 2022.)
Figure 3. Therapeutic protocol in IMU in children (Modified by Mastrangelo et al. 2022)

Tablica 5. Dijagnostička obrada nakon akutne faze ili nakon liječenja

Table 5. Diagnostic processing after the acute phase or after treatment

Dijagnostička obrada (za individualnu etiologiju) nakon akutne faze ili nakon liječenja (Modificirano prema Mastrangelo 2022. lit.16) **Diagnostic processing (for individual etiology) after acute phase or after treatment** (Modified according to Mastrangelo, 2022.)
1. **Laboratorijska obrada / Laboratory procedures:** 1. Antitijela aCL, beta 2glikoprotein, Lupus antikoagulant, ANA, ANCA, ds DNA, ENA, C3, C4 komplement / Antibodies aCL, beta 2 glycoprotein, Lupus anticoagulans; ANA, ANCA, ds DNA, ENA, C3, C4 complement 2. Ukupni kolesterol, Trigliceridi, Apolipoprotein (a) / Cholestrol, Triglycerides; Apolipoprotein (a) 3. Homocistein i ostali specif. Metabolički testovi (MTHFR, Folna kiselina, Vit B12, laktat, amonijak, sialotransferin, izoelektrično fokusiranje, skrining na Fabryjevu bolest. /Homocystein and other specific metabolic tetts (MTHFR, Folic acid, Vit B12, lactate, ammonia, Syalotranspheryn, isoelecttric focusing, Screening on Fabry disease 4. Patološki hemoglobin / Patologic haemoglobin 5. Skrining na trombofilije / Screening for thrombophylia 6. Test na trudnoću / Pregnancy test 7. Anti Xa / Anti Xa 2. **Konzultacije / Consultations:** – kardiologa (EKG, Transtorakalno UZV srca, p.p. Transezofagusni UZV srca / Cardiologist (ECG, Transthoracal heart US, Transesophageal hear US; – Infektologa (razmotriti potrebu za lumbalnu punkciju kod sumnje na meningoencefaitis) / Infectologist (Consider need for lumbar puncture in suspected meningoencephalitis 3. **Ostalo (ako je indicirano) / (Other if indicated:** EEG-elektroencefalogram) / EEG: electroencephalogram VEP-vidni evocirani potencijali / Visual evoked potentials

Legenda / Legend: aCL – antikardiolpinsko antitijelo / anticardiolpin antibody; ANA – antinuklearno antitijelo / antinucklear antiboda; ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela / antineutrophyl cytoplasmatic antibodies, dsDNA –antitijela na dvostruku uvojnicu ds –DNA / antibodies to double-stranded ds –DNA, ENA – ekstraktibilni nuklearni antigeni / extractybil nuclear antibodies, MTHFR – metilen tetrahidrofolat reduktaza / metilen tetrahidrofolat reductasis, UZV – ultrazvuk / ultrasonography, EKG/ECG elektrokardiogram / electrokardiogram

udara ili značajkama oštećenja[18]. Pronađena je korelacija između frontoparijetalnih mrežnih veza u mirovanju i izvršnih funkcija, sugerirajući da bi oštećenje izvrših funkcija u djece nakon moždanog udara moglo biti posljedica smanjenja međuhemisfernih veza frontoparijetalne mreže. Dakle, ne samo mjesto lezije već i specifični mrežni prekidi mogu utjecati na kognitivne ishode nakon moždanog udara. Ovaj aspekt trebalo bi dodatno istražiti u pedijatrijskoj populaciji[39].

Zaključak

Iako incidencija IMU u djece tijekom proteklih desetljeća raste, ukupna smrtnost povezana s IMU-om se smanjuje. To je posljedica provođenja protokola za IMU u djece, smjernica za dijagnosticiranje moždanog udara u djece (prvenstveno magnetske rezonancije), uspostave pedijatrijskih centara za moždani udar i specifične terapije za visokorizične bolesnike s IMU. Glavni cilj je rano prepoznavanje IMU, standardizirani pristup i rana terapija (individualni pristup od slučaja do slučaja) u visokorizičnih pacijenata. Neateroskleroske arteriopatije su najčešći uzrok IMU u djetinjstvu i predstavljanju najvažniji prediktor rekurentnog IMU u djece. Nove longitudinalne i multicentrične studije će vjerojatno pridonijeti boljem razumijevanju infektivnih, parainfektivnih i upalnih mehanizama IMU u djetinjstvu i razvoju prediktivnih biomarkera progresije bolesti.

LITERATURA

1. *WHO.* MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization Monica Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. J. Clin. Epidemiol. 1988, 41, 105–114.
2. *Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras i sur.* An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. Stroke 2013, 44, 2064–2089. 10.1161/STR.0b013e318296aeca. Epub 2013 May 7
3. *Ferriero DM, Fullerton H, Bernard TJ, Billinghurst L, Daniels SR, DeBaun MR i sur.* Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019, 50, e51–e96 DOI: 10.1161/STR.0000000000000183.
4. *Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB.* Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. Pediatrics.2002; 109(1):116–23. doi: 10.1542/peds.109.1.116. doi: 10.1542/peds.109.1.116
5. *Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C.* Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. Pediatr. Neurol. 2016, 56, 8–17. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016
6. *Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, MacGregor DL, Askalan R, Moharir M et al.* Stroke recurrence in children with congenital heart disease. Ann. Neurol. 2012, 72, 103–111. https://doi.org/10.1002/ana.23574
7. *Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, Gordon A, de Veber G.* Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood onset arterial ischaemic stroke: A multicentre, observational, cohort study. Lancet Neurol. 2009; 8:1120–7. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70241-8.
8. *Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye i sur.* Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. Neurology 2012, 79, 1781–1787. doi: 10.1212/WNL.0b013e 318 27 0401d.
9. *Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, DeVeber G.* Male predominance in childhood ischemic stroke: Findings from the international pediatric stroke study. Stroke 2009;40: 52–57. doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.521203
10. *DeVeber GA, Kirton A, Booth FA et al.* Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. Pediatr Neurol, 2017;69: 58–70 5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016. Epub 2017 Jan 2

11. *Gerstl L, Weinberger R, Heinen F i sur.*Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany wide surveillance study 2015–2017. J Neurol, 2019; 266(12):2929–2941 6. doi: 10.1007/s00415-019-09508-5. Epub 2019 Aug 23.
12. *Rambaud T, Legris N, Bejot B i sur.* Acute ischemic stroke in adolescents. Neurology 2020. 94:e1–e12. doi: 10.1212/WNL. 0000000000008783. Epub 2019 Dec 12.
13. *Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, i sur.* Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. Pediatrics, 2015;135(5):e1220–e1228 doi: 10.1542/peds.2014-1520.
14. *Mallick A, Ganesan V, Kirkham FJ i sur.* Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. Lancet Neurol, 2014. 13:35–43. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70290-4. Epub 2013 Dec 2.
15. *Giroud M, Lemesle M, Madinier G, Manceau E, Osseby GV, Dumas R.* Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. Acta Neurol. Scand. 2009;96:401–406. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00306.x.
16. *Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V.* Acute Ischemic Stroke in childhood: a cmprehencive review. European Journal of Pediatrics, 2022;181:45–58. doi.org/10.1007/s00431-021-04212-x
17. *Felling RJ, Rafay MF, Bernard TJ i sur.* Predicting recovery and outcome after pediatric stroke: results from the international pediatric stroke study. Ann Neurol, 2020. 87(6):840–852. doi: 10.1002/ana.25718. Epub 2020 Apr 6.
18. *Mackay MT, Steinlin M.* Recent developments and new frontiers in childhood arterial ischemic stroke. Int J Stroke, 2019; 14(1):32–43. DOI: 10.1177/1747493018790064.
19. *DeVeber G, Kirkham F, Shannon K i sur.* Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica 2019;104(8):1676–1681. doi: 10. 3324/haematol.2018.211433. Epub 2019 Jan 24.
20. *Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK i sur.* Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a prospective international study. Stroke 2016;47:53–59.
21. *Asakai H, Stojanovski B, Galati JC, Zannino D, Cardamone M, Hutchinson D i sur.* Risk factors for peri-procedural arterial ischaemic stroke in children with cardiac disease. Pediatr Cardiol, 2017. 38:1385–1392. doi: 10.1007/s00246-017-1674-x. Epub 2017 Jul 11.
22. *Klučka J, Klabusayova E, Musilova T, Kramplova T, Skriškovska T, Kratochvil M i sur.* Pediatric Petient with Ischemic Stroke: Initial Approach nd Early management. Children, 2021;8:649. doi: 10.3390/children8080649.
23. *Lam K, Lee JH, Cheng P, Ajani Z, Salem MM, Sangha N.* Pediatric stroke associated with a sedentary lifestyle during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: A case report on a 17-year-old. Neurol. Sci. 2021, 42, 21–23. doi.org/10.1007/s10072-020-04857-w.
24. *Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, Kumar S.* COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: A case report. Lancet Child Adolesc. Health 2021, 5, 88–90. ttps://doi.org/10.1016/ S2352-4642 (20)30314-X.
25. *Beslow LA, Msc ABL, Fox CK, Kossorotoff M, Zambrano YCZ, Hernández-Chávez M i sur.* Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. Ann. Neurol. 2020; 89:657–65. doi.org/10.1002/ana.25991.
26. *Armstrong-Wells J, Grimes B, Sidney S, Kronish D, Shiboski S, Adams R i sur.* Utilization of TCD screening for primary stroke prevention in children with sickle cell disease. Neurology 2009, 72, 1316–1321. doi.org/10.1212/WNL.0b013e318 1a110da
27. *Vukasović R, Pintarić M, Đuranović V, Lovrenčić-Huzjan A.* Intracranial Fibromuscular Dysplasia in a Male Child Presented by Middle Cerebral Artery Dissection and Stroke. Archives of Psychiatry Research. 2023;59:137-140 DOI: 10. 20471/may.2023.59.01.20
28. *Baltensperger A, Mirsky D, Maloney J, Neuberger I, Fenton L, Bernard T i sur.* Cost and Utility of Routine Contrast-Enhanced Neck MRA in a Pediatric MRI Stroke Evaluation Protocol. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2019;40:2143–5. doi.org/10.3174/ajnr.A6315
29. *Nash M, Rafay MF.* Craniocervical Arterial Dissection in Children: Pathophysiology and Management. Pediatr. Neurol. 2019;95:9–18. doi.org/10.1016/j. pediatrneurol. 2019.01.020
30. *Aroor S, Singh R, Goldstein LB.* BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time) Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic Stroke, 2017;48:479–481. doi.org/10.1161/ STROKEAHA. 116.015169
31. *deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E i sur.* Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. Pediatr. Neurol. 2017;69:58–70. doi.org/10.1016/j. pediatrneurol.2017.01.016
32. *Lehman LL, Beslow LA, Steinlin M, Kossorotoff M, Mackay MT.* What Will Improve Pediatric Acute Stroke Care? Stroke 2019;50:249–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022881.
33. *Rawanduzy CA, Earl E, Mayer G, Lucke-Wold B.* Pediatric Stroke: A Review of Common Etiologies and Management Strategies. Biomedicines 2023;11:2. https://doi.org/10.3390/biomedicines11010002
34. *Ichord RN, Bastian RBA; Abraham L, Askalan R, Benedict S, Bernard TJ i sur.* Interrater Reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. Stroke. 2011;42:613–617. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607192.
35. *Mackay MT, Yock-Corrales A, Churilov L i sur.* Diferentiating childhood stroke from mimics in the emergency Department. Stroke, 2016;47:2476–2481. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014179
36. *Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, De Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. RESUSCITATION 2021;161:327–87.
37. *Rollins N, Braga B, Hogge A, Beavers S, Dowling M.* Dynamic Arterial Compression in Pediatric Vertebral Arterial Dissection. Stroke 2017, 48, 1070–1073. DOI: 10.1161/ STROKEAHA.116.016236.)
38. *Dlamini N, Yau I, Muthusami P, Mikulis DJ, Elbers J, Slim M i sur.* Arterial Wall Imaging in Pediatric Stroke. Stroke 2018; 49:891–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019827.
39. *Rivella C, Viterbori P.* Executive function following pediatric stroke. A systematic review Child Neuropsychol. 2021;27: 209–231. doi: 10.1080/09297049.2020.1820472.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:276–281
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-38

Pregled | Review

Perinatalni moždani udar – faktori rizika, klinička prezentacija i ishod

Perinatal stroke – risk factors, presentation and outcome

Jelena Martić[1,2]✉, Jelena Kojović[2]

[1] Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
[2] Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić", Beograd

Ključne riječi
PERINATALNI MOŽDANI UDAR;
NEONATALNI MOŽDANI UDAR

SAŽETAK. Perinatalni moždani udar predstavlja akutni neurološki sindrom s kroničnim sekvelama, nastao uslijed oštećenja moždanog parenhima vaskularne prirode. Prema neuroradiološkom nalazu i vremenu kliničkog izražavanja razlikuju se: akutni, simptomski perinatalni infarkt, koji nastaje i izražava se u prvih 28 dana po rođenju i pretpostavljeni perinatalni infarkt, koji je nastao prenatalno, a izražava se odloženo, u vidu kroničnog, fokalnoga neurološkog oštećenja. Napredak u razumijevanju etiologije perinatalnoga cerebralnog infarkta može povoljno utjecati na smanjenje učestalosti ovog entiteta, prije svega odgovarajućim antenatalnim nadzorom i postnatalnim liječenjem. Bolje poznavanje kliničkih manifestacija i faktora rizika omogućilo bi brže prepoznavanje ovog sindroma i upućivanje pacijenata u centre s mogućnošću specifične neuroradiološke dijagnostike. Pravovremena primjena odgovarajuće terapije doprinijela bi očuvanju moždanih funkcija i oporavku oštećenih struktura. Antikoagulantni lijekovi su indicirani u specifičnim slučajevima arterijskoga ishemijskog infarkta i sinovenske tromboze. Neophodna je fizikalna terapiju u cilju poboljšanja neurološkog ishoda i prevencije trajnih neuroloških oštećenja.

Key words
PERINATAL STROKE;
NEONATAL STROKE

SUMMARY. Perinatal stroke is defined as an acute neurological syndrome with chronic sequelae due to cerebral injury of vascular origin occuring between 20 weeks gestation and 28 postnatal days. Novel classification is based on neuroimaging and clinical features, and distinguishes two groups: acute, symptomatic perinatal stroke with occurrence from birth to 28 days and presumed perinatal stroke which clinical presentation involves a chronic, static, focal neurologic deficit or seizures. Advances in understanding the etiology of perinatal cerebral infarction may reduce the incidence of this entity, primarily through appropriate antenatal monitoring and postnatal treatment. Early recognition of clinical manifestations and risk factors would enable prompt diagnosis and referral of patients to centers with the possibility of specific neuroradiological diagnostics. Appropriate therapy would contribute to the preservation of brain functions and recovery of damaged structures. Anticoagulant therapy is indicated in specific cases of arterial ischemic infarction and sinovenous thrombosis. Physical therapy is necessary in order to improve the neurological outcome and prevent permanent neurological damage.

Moždani udar ili cerebrovaskularni inzult (CVI) novorođenčeta obuhvaća različite lezije moždanog tkiva vaskularnog podrijetla nastale u prenatalnom ili postnatalnom periodu, koje mogu dovesti do trajnih neuroloških oštećenja. Uzročni čimbenici i klinička slika razlikuju se u odnosu na pedijatrijski uzrast i odraslo doba, a učestalost u neonatalnom uzrastu u odnosu na pedijatrijski šest puta je veća.[1] Zajednička karakteristika svih oblika CVI kod novorođenčadi jest da nastaju udruženim djelovanjem više uzročnih činilaca, a razlikuju se u odnosu na pretpostavljeno vrijeme nastanka lezije, vrstu oštećene krvne žile i posljedične moždane lezije te vrijeme kliničkog izražavanja. Etiologija cerebrovaskularnih lezija je multifaktorijalna i odlikuje se kumulativnim utjecajem više faktora rizika podrijetlom od majke, fetusa ili novorođenčeta.[1,2]

Za razliku od moždanog udara u pedijatrijskom i adultom dobu, gdje je početak bolesti akutan, simptomatski, u neonatalnom periodu akutna klinička slika može izostati (prenatalna infarkcija). Perinatalni moždani udar (PMU) može se manifestirati i diskretnim znacima i nespecifičnom kliničkom slikom, zbog čega može biti neprepoznat u periodu kada se, adekvatnom terapijom, može umanjiti mogućnost nastajanja trajnih neuroloških oštećenja.[3]

Učestalost PMU-a iznosi oko 1 na 3.500 živorođenih, a kod rođenih prije 34. gestacijskog tjedna učestalost je 1:140 preterminske novorođenčadi. Incidencija neonatalnoga ishemijskog infarkta iznosi od 13/100.000, tj. 1/8.000 živorođenih, a učestalost cerebralne sinovenske tromboze (CSVT) procijenjena je

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Jelena Martić, dr. med.,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet,
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić",
Služba za ispitivanje i lečenje bolesti novorođenčadi,
Radoja Dakića 6, 11070 Novi Beograd, Srbija, e-pošta: jelena@net2yu.net

na 2,6/100.000 novorođenčadi godišnje. Učestalost CVBN-a je realno veća, ali mnogi slučajevi nisu dijagnosticirani zbog nespecifične kliničke slike, neprepoznavanja od strane liječnika i nedostupnosti suvremenih dijagnostičkih metoda.[2,4,5]

Definicija i klasifikacija perinatalnoga moždanog udara

Perinatalni moždani udar predstavlja fokalnu moždanu leziju nastalu uslijed okluzije ili rupture cerebralnih krvnih žila (arterija, vena ili venskih sinusa) između 20. gestacijskog tjedna i 28. postnatalnog dana, koja je potvrđena neuroradiološkim ili neuropatološkim ispitivanjem.[1,4,6]

Tradicionalno, uzimajući u obzir patofiziološki aspekt, PMU se može izraziti kao arterijski ishemijski infarkt (AII), hemoragijski infarkt (HI) i cerebralna sinovenska tromboza (CSVT). Razvoj suvremenih neuroradioloških metoda i magnetske rezonancije (MR) s angiografijom značajno su doprinijeli boljem prepoznavanju različitih oblika PMU-a s etiopatogenetskog aspekta i vremena nastanka lezija, što je dovelo do formiranja nove klasifikacije, kojom su obuhvaćene i lezije nastale prenatalno.

S obzirom na to da arterijski ishemijski i hemoragijski insult mogu nastati prije ili nakon rođenja, kao i da akutna prezentacija može izostati, a primijećene biti tek kasne sekvele, usvojena je nova klasifikacija na osnovi patoanatomskog nalaza i vremena nastanka (tablica 1).

Tablica 1. Klasifikacija perinatalnoga moždanog udara
Table 1. Perinatal stroke classification

Perinatalni moždani udar / Perinatal stroke
Arterijski ishemijski infarct / Arterial ischemic infarction – neonatalni arterijski ishemijski infarkt / neonatal rterial ischemic infarction – pretpostavljeni perinatalni ishemijski infarkt / presumed perinatal ischemic infarction
Hemoragijski infarkt / Hemorrhagic infarction – neonatalni hemoragijski infarkt /neonatal hemorrhagic infarction – pretpostavljeni perinatalni hemoragijski infarkt / presumed perinatal hemorrhagic infarction
Cerebralna sinovenska tromboza / Cerebral sinovenous thrombosis
Periventrikularna venska infarkcija / Periventricular venous infarction

Prema vremenu nastanka moždane lezije i njenog izražavanja razlikuju se: *akutni, simptomski perinatalni infarkt*, koji nastaje i izražava se u prvih 28 dana po rođenju u vidu akutne encefalopatije i/ili konvulzija i *pretpostavljeni perinatalni infarkt*, koji se izražava odloženo, nakon neonatalnog perioda u vidu kroničnog, fokalnoga neurološkog oštećenja, u odsutnosti znakova akutne encefalopatije, a na osnovi suvremenih vizualizacijskih metoda može se pretpostaviti da je lezija nastala u prenatalnom/neonatalnom periodu.

Arterijski ishemijski infarkt je najčešći tip PMU-a i predstavlja lokalizirano moždano oštećenje u vidu ishemije i nekroze moždanog parenhima, nastalo usljed okluzije jedne ili više arterija ili njihovih grana.[1,4] U 70 – 90% pacijenata se izražava u prvih 12 – 72 sati nakon rođenja, u vidu konvulzija ili encefalopatije (izmijenjeno stanje svijesti, hipotonija, hiporefleksija, poremećaj disanja, teškoće pri hranjenju).[7]

Pojam *hemoragijskog infarkta* je cerebralno krvarenje koje se pretežno odnosi na terminsku i novorođenčad kasne preterminske gestacije (od 34. do 36. tjedna gestacije), s kliničkom slikom neonatalne encefalopatije i/ili konvulzija. Hemoragijske lezije su podijeljene na primarne hemoragijske lezije, hemoragijske transformacije primarnih ishemijskih lezija i pretpostavljeni perinatalni hemoragijski infarkt s odloženom prezentacijom. Pojmom hemoragijskog infarkta nije obuhvaćeno intraventrikularno/periventrikularno krvarenje preterminskog novorođenčeta.[4,8]

Sinovenska tromboza označava poremećaj cerebralne cirkulacije uslijed okluzije cerebralnih vena ili venskih sinusa, koji se u oko 50% slučajeva može komplicirati hemoragijskim infarktom, a intraventrikularno krvarenje je prisutno kod 35 – 55% slučajeva tromboze dubokih vena.[6,9]

Periventrikularna venska infarkcija (PVI) nastaje uslijed krvarenja u germinativni matriks koje vrši kompresiju medularnih vena i dovodi do fokalnog infarkta periventrikularne bijele mase. Najčešće se javlja kod prijevremeno rođene novorođenčadi (prije 32. gestacijskog tjedna) i obično je povezano s intraventrikularnim krvarenjem. Do krvarenja može doći i prenatalno, a simptomi se mogu izraziti i nakon neonatalnog perioda u vidu kongenitalne hemiplegije.[6] U oko 2/3 djece s kongenitalnom hemiplegijom dijagnosticira se PVI, dok preostalu trećinu čini pretpostavljeni perinatalni arterijski ishemijski infarkt (PPAII).[10]

Etiopatogeneza perinatalnoga moždanog udara

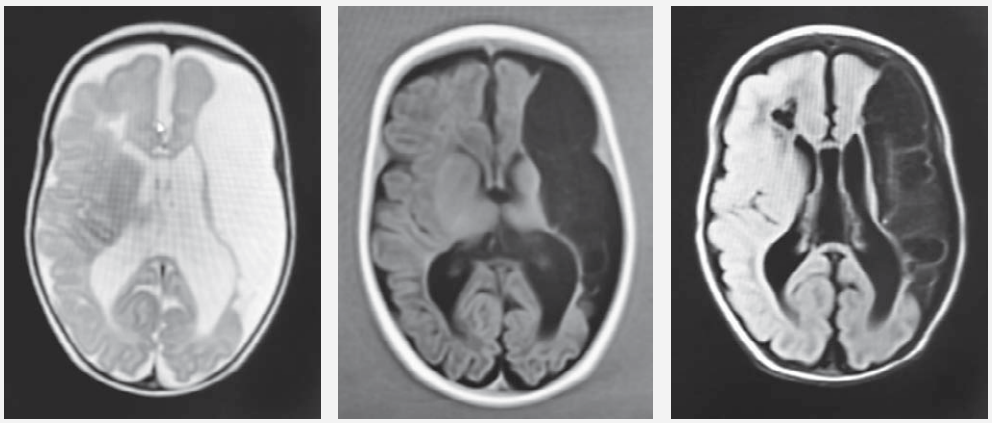
Patofiziologija PMU-a povezana je sa specifičnim svojstvima hemostatskog sustava fetusa i novorođenčeta, faktorima rizika koji su u vezi s trudnoćom i porođajem, kao i urođenim i stečenim faktorima maternalnog ili fetalnog podrijetla (tablica 2). Rizik nastanka PMU-a se uvećava ukoliko istovremeno postoji više uzročnih faktora.[3]

Pretpostavlja se da ključnu ulogu u etiopatogenezi ima placenta, kao izvor moguće embolizacije ka fetalnoj cirkulaciji. Tromboza cerebralnih arterijskih krvnih žila može nastati *in situ* ili je posljedica emboliza-

Tablica 2. Faktori rizika za razvoj perinatalnoga moždanog udara
Table 2. Risk factors for perinatal stroke

Maternalni faktori / Maternal factors	Trudnoća i porođaj / Pregnancy and delivery	Fetalni/neonatalni faktori / Fetal / neonatal factors
Protrombotski poremećaji / Prothrombotic disorders Antifosfolipidni sindrom / Antiphospholipid syndrome Autoimune bolesti / Autoimmune diseases Šećerna bolest / Diabetes mellitus Pušenje / Smoking Zloupotreba psihoaktivnih supstancija / Abuse of psychoactive substances	Placentna vaskulopatija / Placental vasculopathy Uteroplacentna insuficijencija / Uteroplacental insufficiency Preklampsija / Preeclampsia Intrauterini zastoj u rastu (IUZR) / Intrauterine growth retardation (IUGR) Oligoamnion infekcija/horioamnionitis / PROM* Infection/chorioamnionitis Blizanačka trudnoća (TTTS**) / Twin pregnancy Prvi porođaj / First birth Produžena faza ekspulzije / Prolonged expulsion phase Perinatalna asfiksija / Perinatal asphyxia Hitan carski rez / Emergency caesarean section Reanimacija na rođenju / Resuscitation at birth	Nasljedna trombofilija / Hereditary thrombophilia Urođene srčane mane / Congenital heart defects Infekcija (sepsa, meninigitis) / Infection (sepsis, meninigitis) Policitemija i dehidracija / Polycythemia and dehydration Diseminirana intravaskularna koagulacija / Disseminated intravascular coagulation Intravaskularni kateteri / Intravascular catheters Sistemska hipotenzija ili srčani zastoj / Systemic hypotension or cardiac arrest Muški spol / Male sex Hipoglikemija / Hypoglycemia

*PROM: produžena ruptura plodovih ovojnica; **TTTS: *Twin Twin Transfusion Syndrome*



Slika 1. Velika postishemijska zona u slivu lijeve *a. cerebri mediae* (fotodokumentacija autora)
Figure 1. Extensive postischemic lesion in left middle cerebral artery region (authors personal photodocumentation)

cije iz ekstrakranijalnih krvnih žila, srca ili placente, kada putem desno-lijevog šanta na nivou *foramena ovale* dolazi do prelaska embolusa u sistemsku, a potom u cerebralnu cirkulaciju.[11–13]

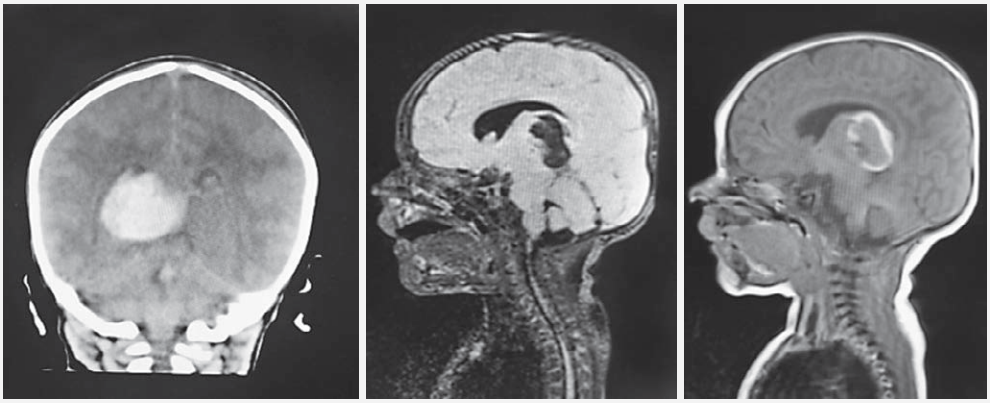
Tijekom *ishemijskog oštećenja* dolazi do nekroze svih staničnih elemenata u zoni perfuzije odgovarajuće arterije; u oko 75% moždana oštećenja su jednostrana i u najvećem broju je zahvaćena srednja moždana arterija (slika 1).

Promjene na krvnim žilama posteljice u vidu infekcije (horioamnionitis) ili feto-placentne insuficijencije, koje predstavljaju osnovi preeklampsije i IUZR-a, predstavljaju nezavisne faktore rizika za razvoj PMU-a.[14–17]

Blizanačka trudnoća zbog mogućeg razvoja transfuzijskog sindroma može biti rizik za razvoj fokalnih ili multifokalnih ishemijskih lezija uslijed tromboembolijskih fenomena. U slučaju smrti jednog fetusa, uslijed cirkulatornog kolapsa, dolazi do eksangvinotransfuzije preko anastomoza u posteljici, što rezultira teškom hipotenzijom drugog blizanca i cerebralnom ishemijom.[1,9]

Snižena razina proteina C, proteina S ili antitrombina, povišena razina homocisteina i lipoproteina (a), genske mutacije i polimorfizmi (faktor V Leiden G1691A, faktor II G 20210A) utvrđeni kod majke i/ili novorođenčadi predstavljaju predisponirajuće čimbenike u nastanku PMU-a i utječu na lošiju prognozu.[18–21]

Hemoragijski infarkt se javlja zbog hemoragijske transformacije prethodnog ishemijskog infarkta, krvarenja uslijed urođenih ili stečenih koagulacijskih poremećaja (hemofilija, aloimuna trombocitopenija, dise-



Slika 2. Hemoragijski infarkt u području desnog talamusa s prodorom u komore (fotodokumentacija autora)

Figure 2. Haemorrhagic infarction in right thalamus with ventricular propagation (authors personal photodocumentation)

minirana intravaskularna koagulacija, krvarenje uslijed deficita vitamina K) ili, rjeđe, rupturom urođenih vaskularnih malformacija.[6,8] Unilateralno talamičko krvarenje, najčešća lokalizacija primarnoga hemoragijskog inzulta, udruženo je s perinatalnom asfiksijom, perzistentnom plućnom hipertenzijom sa sistemskom hipotenzijom i sinovenskom trombozom (slika 2). U slučajevima prenatalnih hemoragijskih lezija češća je udruženost s hemoragijskom dijatezom, urođenim koagulacijskim ili drugim genskim poremećajima koji nose rizik za ponovno krvarenje.[11]

Klinička slika perinatalnoga cerebralnog infarkta

Kod oko polovine novorođenčadi s moždanim udarom dolazi do izražavanja kliničkih znakova u prvim danima po rođenju, najčešće u vidu konvulzija, akutne encefalopatije ili fokalnoga neurološkog deficita. Nespecifični znaci podrazumijevaju otežanu ishranu, odbijanje obroka.[22] U grupi bolesnika s odloženom prezentacijom, tijekom prve godine života ili kasnije, mogu se uočiti trajna neurološka oštećenja, najčešće hemipareza, epilepsija, intelektualni, verbalni ili poremećaji ponašanja.[7] Smatra se da je u oko 30% slučajeva hemiplegije u pedijatrijskom uzrastu uzrok PMU.[12]

Konvulzije u slučaju ishemijskog infarkta najčešće su fokalne i javljaju se nakon 12 sati od rođenja. Neonatalne konvulzije su kod 10 – 15% bolesnika prouzrokovane PMU-om.[12] Za razliku od novorođenčadi s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom, samo 10% bolesnika s moždanim infarktom ima znakove encefalopatije, bez drugih neuroloških manifestacija.[1]

Cerebralna sinovenska tromboza najčešće se izražava u vidu neonatalne encefalopatije, fokalnih ili generaliziranih konvulzija, otežanim hranjenjem, apnejama, respiratornim distresom, hipotonijom i hiperefleksijom. Kod *hemoragijskog infarkta* ekspanzija krvarenja iz parenhima u komore može dovesti do hidrocefalusa, a hemoragijske lezije nakon rupture AV malformacija mogu dovesti do sekundarnih oštećenja uslijed porasta intrakranijalnog tlaka.[11]

Dijagnostika perinatalnoga moždanog udara

Zlatni standard za dijagnozu perinatalnog inzulta predstavlja magnetska rezonancija (MR) s angiografijom, ne samo za anatomsku identifikaciju, već i za određivanje vremena nastanka lezije, praćenja njene evolucije i eventualne prognoze neuroloških oštećenja. Lokalizacija i rasprostranjenost lezije najbolje se mogu procijeniti između drugog i četvrtog dana od nastanka inzulta.[1] Ultrazvučni pregled je primarna metoda u evaluaciji intraventrikularnog krvarenja ili periventrikularne leukomalacije, ali je od malog značaja u detekciji ishemijskih lezija, koje su često periferno lokalizirane.

U slučaju PMU-a, MR venografija omogućava vizualizaciju tromboze ili odsutnosti protoka u venskom sustavu, uz evaluaciju pridruženih parenhimskih lezija, koje su najčešće centralno lokalizirane i prisutne u oko 50% slučajeva.[4]

U slučaju hemoragijskih lezija dobra vizualizacija može se ostvariti ultrazvučnim pregledom, ali se primjenom MR-a može utvrditi jasno mjesto krvarenja i prisutnost udruženih ishemijskih lezija, što je bitno s patofiziološkog aspekta i radi planiranja liječenja.

Indicirana su i hematološka ispitivanja, prije svega koagulacijski probir, a u slučaju opsežnih hemoragijskih lezija ili patoloških rezultata prethodnih testova potrebno je i ispitivanje razine pojedinačnih faktora koagulacije. U slučaju pojave AII, ispitivanje nasljedne trombofilije indicirano je u slučaju velikih infarktnih

lezija, višestrukih tromboza ili kod sumnje na nasljednu trombofiliju, dok se u slučaju CSVT-a uvijek preporučuje.[2–4,23]

Klinički značaj određivanja koncentracija prirodnih inhibitora koagulacije (protein C i S, antitrombin) ograničen je u neonatalnom uzrastu, budući da su fiziološki snižene i iznose oko 30% adultnih vrijednosti, ali od pomoći može biti određivanje njihovih koncentracija u krvi obaju roditelja. Iz krvi majke mogu se određivati antinuklearna i antikardiolipinska antitijela, lupus antikoagulans i homocistein.

Terapija cerebrovaskularne bolesti novorođenčeta

U slučaju sumnje na razvoj PMU-a indiciran je transport novorođenčeta u Odjel intenzivne terapije i njege s adekvatnom opremom za neurofiziološko praćenje (elektroencefalografija – EEG) uz mogućnost neuroradiološkog ispitivanja (MR s angiografijom). Neophodno je održavanje adekvatne hemodinamske stabilnosti i razmjene plinova, cerebralne homeostaze i sprječavanja naknadnih oštećenja, korekcija hipoglikemije i elektrolitskih poremećaja, te primjena antikonvulzivne terapije.[12] Mogućnost hemoragijske transformacije inicijalnih ishemijskih lezija može se izbjeći primjenom vitamina K i liječenjem udruženih koagulacijskih poremećaja i trombocitopenije.

U specifičnom liječenju CVBN-a postoji neusuglašenost u svezi primjene antikoagulantne terapije (AK), uslijed nedostatka sigurnih dokaza, česte udruženosti s hemoragijskim lezijama i odsutnosti randomiziranih kontroliranih studija.

Prema sadašnjim vodičima eminentnih svjetskih udruženja, antikoagulantna terapija se kod novorođenčadi primjenjuje u slučajevima:

- multiplih cerebralnih i/ili sistemskih tromboza
- CSVT-a, bez udruženoga značajnog parenhimskog krvarenja, posebno kada dođe do kliničkog pogoršanja ili propagacije cerebralne tromboze na kontrolnom MR pregledu, nakon liječenja simptomskom terapijom i suportivnim mjerama
- ishemijskog infarkta koji je povezan s trombofilijom, kompleksnim prirođenim srčanim greškama (PSG), u slučaju dokazane kardioembolizacije ili kod ponovljenog inzulta. U slučaju AII koji nije udružen s nasljednom trombofilijom ili kompleksnim PSG ne savjetuje se primjena antiagregacijske niti antikoagulantne terapije, s obzirom na nisku stopu ponavljanja inzulta (1 – 2%).[12,13,24,25]

U terapiji se primjenjuje niskomolekularni heparin tijekom 6 tjedana do 3 mjeseca, ovisno o razvoju rekanalizacije zahvaćenih vena ili sinusa na kontrolnim pregledima.[1]

Ishod i prognoza perinatalnoga moždanog udara

Lokalizacija i rasprostranjenost cerebralnih oštećenja utječu na pojavu sekvela i stupnja oštećenja različitih moždanih funkcija. Ishemijske lezije u zoni vaskularizacije glavne grane medijalne cerebralne arterije u većini slučajeva dovode do kontralateralne hemipareze.[26] Nakon AII kod 30 – 60% bolesnika javljaju se motorička oštećenja, a kod 25 – 35% dolazi do razvoja hemipareze.[4]

U slučaju hemoragijskog infarkta rizik od smrtnog ishoda je veći u odnose na ostale oblike PMU-a, a kod preživjelih, neurološki razvoj i dugoročni ishodi su bolji u odnosu na ishemijske lezije iste lokalizacije, usprkos inicijalno težoj kliničkoj slici.[3] Lošiji ishod imaju hemoragijske lezije udružene s ishemijskim inzultom, hipoksično-ishemijskom encefalopatijom ili kroničnim poremećajima (hemofilija i dr.).[7]

Neurološke sekvele nakon sinovenske tromboze najčešće se javljaju kod prisutnosti udruženih parenhimskih, hemoragijskih lezija i obuhvaćaju motorna i kognitivna oštećenja ili epilepsiju (20 – 40%).[7]

Epilepsija predstavlja značajnu sekvelu PMU, osobito ukoliko su konvulzije bile inicijalna manifestacija. Prevalencija epilepsije nakon arterijskoga ishemijskog infarkta iznosi 10 – 40% u slučaju akutnog, simptomatskoga perinatalnog infarkta, odnosno 19 – 67% u slučaju odložene prezentacije kod pretpostavljenoga perinatalnog infarkta.[6] Nakon hemoragijskog infarkta učestalost pojave epilepsije iznosi 10 – 15%. U slučaju duboke venske tromboze udružene s talamičkim krvarenjem povećan je rizik da se u kasnijem uzrastu javi specifičan oblik epilepsije koja može prethoditi kognitivnim oštećenjima i promjenama u ponašanju.[4]

U slučaju prenatalno nastalih lezija (PPAII i PVI) hemipareza se može izraziti i u do 80% slučajeva. Oštećenja motorne funkcije najčešće se uočavaju u uzrastu od šest mjeseci. Slabost se javlja na suprotnoj strani od lezije, s tim da su gornji ekstremiteti više zahvaćeni kod arterijskih ishemijskih lezija, a donji ekstemiteti u slučaju PVI-a. Kognitivna oštećenja su prisutna kod oko 50 – 70% u školskom uzrastu, a epilepsija kod 15 – 40% bolesnika kod unilateralnih ishemijskih infarkcija.[1]

Rano započinjanje terapije može utjecati na razvoj novih motoričkih putova kod bolesnika u riziku od razvoja hemiplegije. Fokalne moždane lezije dovode do različitog stupnja oštećenja senzomotornog, verbalnog i vizualnog aspekta, jer kod posljednjih dvaju postoji veća mogućnost reorganizacije uz blaži stupanj deficita.

LITERATURA

1. *Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billinghurst L, Daniels SR, DeBaun MR i sur.* Management of Stroke in Neonates and

Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50: e51–e96.

2. *Inder TE, Volpe JJ.* Stroke in the Newborn. U: Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 6. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 564–89.
3. *Martinez-Biarge M, Ferriero DM, Cowan FM.* Perinatal arterial ischemic stroke. Handb Clin Neurol. 2019;162:239–66.
4. *Fluss J, Dinomais M, Chabrier S.* Perinatal stroke syndromes: Similarities and diversitises in aetiology, outcome and management. Eur J Paediatr Neurol 2019;23:368–83.
5. *Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CHH, Govaert P, van Straaten MI, Poll-The BT i sur.* Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. Stroke. 2010;41: 1382–8.
6. *Ichord R.* Stroke in the newborn: Classification, manifestations and diagnosis. [Pristupljeno 2022 December 8]. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/stroke-in-the-newborn-classification-manifestations-and-diagnosis/
7. *Dunbar M, Kirton A.* Perinatal Stroke. Semin Pediatr Neurol. 2019;32:1–11.
8. *Cole L, Dewey D, Letourneau N, Kaplan BJ, Chaput K, Gallagher C i sur.* Clinical characteristics, risk factors, and outcomes associated with neonatal hemorrhagic stroke: a population-based case-control study. JAMA Pediatr. 2017;171: 230–8.
9. *Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ.* Intracranial hemorrhage: subdural, subarachnoid, intraventricular (term infant). U: Volpe JJ. Neurology of the newborn. 6. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 607–15.
10. *Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, Metsvaht T, Lintrop M, Varendi H i sur.* Acutely and retrospectively diagnosed perinatals stroke: a population-based study. Stroke. 2007;38:2234–40.
11. *Dunbar M, Kirton A.* Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2:666–76.
12. *Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM.* Neonatal Stroke. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:F377–84.
13. *Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Gottl U.* Insights into neonatal thrombosis. Thrombosis Research. 2019(181Suppl); 1:33–6.
14. *Li C, Miao JK, Xu Y, Hua YY, Ma Q, Zhou LL i sur.* Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol. 2017;0:1–10.
15. *Sorg AL, von Kries R, Klemme M, Gerstl L, Weinberger R, Andreas Beyerlein A i sur.* Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a large case-control study. Dev Med Child Neurol. 2020;62:513–20.
16. *Golomb MR.* The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke. Semin Thromb Hemost. 2003;29:415–24.
17. *Bernson-Leung ME, Boyd TK, Meserve EE, Danehy AR, Kapur K, Trenor 3rd CC i sur.* Placental Pathology in Neonatal Stroke: A Retrospective Case-Control Study. J Pediatr. 2018; 195:39–47.e5.
18. *Arnaez J, Arca G, Martín-Ancel A, Agut T, Garcia-Alix A.* Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24:79–84.
19. *Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N, Salem M, Manco-Johnson M.* Thromboembolism in children. Curr Opin Hematol. 2002;9:448–53.
20. *Günther G, Junker R Strater R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A i sur.* Symptomatic Ischemic Stroke in Full-Term Neonates: Role of Acquired and Genetic Prothrombotic Risk Factors. Stroke. 2000;31:2437–41.
21. *Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Ruthenford M i sur.* Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. Pediatrics. 2001;107:1400–4.
22. *Barnette AR, Inder TE.* Evaluation and management of stroke in the neonate. Clin Perinatol. 2009;36:125–36.
23. *Jevtić D, Rašović-Gvozdenovic N, Šerbić O, Zečević Ž, Vujić D.* Trombofilija kod dece. U: Zdravković D, ur. Problemi u pedijatriji 2007. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2008, str. 309–20.
24. *Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, de Veber G i sur.* Management of stroke in infants and children. A scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council ant the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke. 2008;39: 2644–91.
25. *Monagle P, Chan A, Goldenberg NA, Ichord RN, Jourkneycake JM, Nowak-Gottl U i sur.* Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141:e737S–e801S.
26. *Raju Tonse NK, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK and the NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants.* Ischemic Perinatal Stroke: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics. 2007;120:609–16.

Liječ Vjesn 2023;145;suplement 1:282–288
https://doi.org/10.26800/LV-145-supl1-39

Pregled | Review

Precizna medicina u neuropedijatriji

Precision medicine in child neurology

Maša Malenica[1]

[1]Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Pridruženi EpiCARE centar, Zagreb

Ključne riječi
PERSONALIZIRANA MEDICINA; PRECIZNA MEDICINA; FARMAKOGENETIKA; VELIKI PODATCI; EPILEPSIJA

SAŽETAK. *Uvod:* Precizna medicina obuhvaća metode liječenja usmjerene prema potrebama individualnog bolesnika na osnovi genskih karakteristika, biomarkera, fenotipa ili psihosocijalnih karakteristika uz prilagođavanje medicinskih postupaka individualnim karakteristikama svakog bolesnika. *Diskusija:* Za uspješnost i učinkovitost precizne medicine postoji potreba za klasifikacijom bolesnika na osnovi podložnosti određenoj bolesti ili na osnovi odgovora na liječenje, čime se omogućava usmjeravanje preventivnih ili terapijskih intervencija za one koji će imati najveću korist. U neuropedijatriji precizna medicina zauzela je najčvršće mjesto u epilepsijama, a primjena se nalazi i u neuromišićnim i drugim bolestima. Sudjelujući u studijama i prikupljajući multidimenzionalne podatke o našim bolesnicima pomičemo granice precizne medicine kako bi sljedeće generacije ovaj novi koncept mogle još bolje definirati i upotrijebiti za veći broj bolesnika. *Zaključak:* Pred nama je još uvijek dug put do integracije precizne medicine u kliničku praksu. Visoka cijena liječenja, precizne informacije o riziku i koristi liječenja kao i konsenzus o standardizaciji evaluacije učinkovitosti pojedinog dijagnostičkog postupka ili metode liječenja još stoje kao neostvareni ciljevi precizne medicine prema kojima moramo težiti.

Key words
PERSONALIZED MEDICINE; PRECISION MEDICINE; PHARMACOGENETICS; BIG DATA; EPILEPSY

SUMMARY. *Introduction:* Precision medicine is defined as methods of treatment targeted towards needs of individual patient based on genetic characteristics, biomarkers, phenotype, or psychosocial characteristics with modifications of medical procedures to the individual needs of each patient. *Discussion:* To achieve success and efficacy of precision medicine there is a need for classifying patients based on their affinity to disease or based on their response to therapeutical interventions what enables focusing of preventive or therapeutical interventions to those who will benefit the most. In child neurology precision medicine is strongest in epilepsies, but the relevance is seen in neuromuscular and other diseases. By participating in clinical studies and collecting multidimensional dana on our patients we move the limits of precision medicine to allow future generation to define this concept even better and to use it for even more patients. *Conclusion:* We still have a long way to full integration of precision medicine to clinical practice. High cost of treatment, precise information on risks and benefits of treatment, as well as consensus on standardization of efficacy evaluation for particular diagnostic procedure or treatment method still stand as goals of precision medicine that we need to strive to.

Od početka pisane povijesti liječnici promatraju svoje bolesnike, iskušavaju razne pristupe liječenju te izmjenjujući iskustva unaprjeđuju znanja i uspjehe prethodnih generacija. Smatra se da je u 5 st. p. n. e. Hipokrat izjavio da su ljudi različiti jedni od drugih te da ta individualnost utječe na njihovu predispoziciju k određenoj bolesti i određuje njihov odgovor na liječenje.[1] Tom idejom započinje medicina usmjerena na individualnu osobu, odnosno personalizirana medicina koja se kao takva izgrađivala stoljećima. U personaliziranoj medicini bolesniku se od dijagnoze do terapije pristupa kao pojedincu za razliku od precizne medicine gdje je naglasak na populacijskom pristupu uz korištenje velike količine podataka (eng. *big data*). U najnovijoj se povijesti pojavila rastuća zabrinutost da se termin „personalizirana medicina" koristi u svrhu osnaživanja ideje da postoje sasvim personalizirani načini liječenja za svakog bolesnika, što nije istinito, te je američki Nacionalni znanstveni odbor (engl. *National Research Council*, NRC) upozorio na potrebu bolje definicije.[2] Naziv „personalizirana medicina" prestao je biti popularan nakon što je 2015. godine predsjednik Sjedinjenih Američkih Država (SAD-a) Barack Obama u svom predsjedničkom govoru najavio Nacionalnu inicijativu precizne medicine koja bi unaprijedila istraživanja u području preciznih lijekova, genskog testiranja i rijetkih bolesti, a također važno – ojačala uključenost bolesnika u studije i njihov dizajn. Prema ovoj se definiciji u sferu precizne medicine ušlo čim smo u našim odlukama o liječenju počeli koristiti podatke dobivene genetičkim ispitivanjima i prestali pristupati liječenju po principu „jedna veličina za sve" unatoč heterogenosti etiologije bolesti. Upravo je zato precizna medicina definirana kao metode liječenja usmjerene prema potrebama individualnog bolesnika

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Maša Malenica, https://orcid.org/0000-0003-4950-9038,
Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: malenicamasa96@gmail.com

na osnovi genskih karakteristika, biomarkera, fenotipa ili psihosocijalnih karakteristika uz prilagođavanje medicinskih postupaka individualnim karakteristikama svakog bolesnika.[3] Unatoč dobrom konceptu, za uspješnost i učinkovitost precizne medicine postoji potreba za klasifikacijom bolesnika u manje grupe, odnosno tzv. subpopulacije, na osnovi podložnosti određenoj bolesti ili na osnovi odgovora na liječenje, čime se omogućava usmjeravanje preventivnih ili terapijskih intervencija za one koji će imati najveću korist. Primjenom precizne medicine smanjujemo trošak liječenja, ali smanjujemo i broj osoba kod kojih očekujemo nuspojave liječenja bez terapijskog učinka.[4] U neuropedijatriji precizna medicina zauzela je najčvršće mjesto u epilepsijama, a primjena se nalazi i u neuromišićnim i drugim bolestima. Sudjelujući u studijama i prikupljajući multidimenzionalne podatke o našim bolesnicima pomičemo granice precizne medicine kako bi slijedeće generacije ovaj novi koncept mogle još bolje definirati i upotrijebiti za veći broj bolesnika.

Prikupljanje i korištenje podataka u preciznoj medicini

Potreba za preciznom dijagnostikom i liječenjem jest srž bilo kojega dijela medicine, a rijetke i teške bolesti pedijatrijske dobi vođene kliničkim, etičkim, socijalnim, ali i financijskim imperativima dovele su do ogromnog porasta interesa upravo za ovo područje. Uspoređujući naš pristup u kompleksnoj medicinskoj situaciji i pravu „preciznu medicinu“ uviđamo da je razlika u stupnju točnosti i mogućnost oslanjanja na prikupljene podatke kojima donosimo odluke o načinu liječenja u korist precizne medicine. Iako su s nama već desetljećima, podatci dobiveni genetičkom analizom relativno su nov dodatak u našoj shemi terapijskog odlučivanja i otkrivajući tajne ljudskoga genskog koda upoznajemo sve mogućnosti upotrebe dobivenih podataka. Na svu sreću, genetičko testiranje postaje brže i jeftinije, što znanstvenicima omogućuje skupljanje velike količine podataka vrlo raznolike grupe bolesnika. Napretcima u genetici, radiološkim metodama, elektrofiziološkim i biokemijskim testovima, kao i napretcima u digitalnim tehnologijama u zdravstvu prikuplja se ogromna količina podataka i koristi za stvaranje najpreciznijih algoritama dijagnostike i liječenja. Kombinirajući ove podatke s kliničkim, farmaceutskim i socioekonomskim podatcima i potom koristeći statističke metode i umjetnu inteligenciju, znanstvenici i kliničari mogu prepoznati obrasce u učinkovitosti određenog lijeka i otkriti genske varijante koje mogu korelirati s određenim stupnjem uspjeha ili neuspjeha. Provodeći kliničke studije potom testiramo postavljene hipoteze i, ako rezultati dosegnu rigorozne znanstvene standarde, u budućnosti možemo očekivati da ćemo upravo ovako stvarati algoritme i kliničke smjernice za precizno liječenje određene bolesti ili stanja.

Ovaj pristup se uvelike razlikuje od onog „jedna veličina za sve“ i postupno mijenja naše shvaćanje preciznosti u dijagnostici i liječenju. Dakle, precizna medicina ne znači stvaranje lijekova ili medicinskih naprava koje su unikatne baš za tog bolesnika, nego znači mogućnost klasificiranja bolesnika više podložnih određenoj bolesti ili sličnog odgovora na određeno liječenje. Kako bismo uopće mogli pristupiti klasifikaciji potrebno je imati: 1) slobodan pristup i sustavno prikupljanje svih medicinskih podataka brojnih bolesnika; 2) visoko učinkovita (super)računala koja su u stanju obraditi tolike podatke i 3) primjenu umjetne inteligencije. Trenutačno znanost precizne medicine ovisi o uzorkovanju prosječnog odgovora bolesnika na određenu tvar ili postupak i dobivanju rezultata koje obrađene ovim putem primjenjujemo na cijelu populaciju. Koristeći podatke ovakvih studija možemo savjetovati bolesnike o šansama za uspješnost trenutačne ili buduće terapije uzevši u obzir i brojne druge podatke o dotičnom bolesniku kroz matematičke odnosno statističke modele. Količina longitudinalnih podataka koji se prikupe ovim načinom toliko je opsežna da se predlaže koncept „epidemiologije jednog“ (engl. *epidemiology of one*) u kojemu se jednu osobu promatra kao cijelu populaciju putem opservacija koje se mogu analizirati koristeći i prilagođavajući statističke metode na razinu jedne osobe.[5] Problem modela „epidemiologija jednog“ jest kako na najbolji način raščlaniti sve dostupne varijable na samo one koje se odnose na našeg bolesnika, a opet uzimajući u obzir potrebnu količinu podataka za statističku značajnost.[6] U ovome nam pomaže nepregledan broj uzoraka kako bi se izbjeglo prediktorne (p) naspram numeričkih (n) problema.[7] Uz ovoliku količinu podataka važno je odabrati pouzdane neinvazivne biomarkere koji će biti isplativi i pružati minimum standarda kvalitete. Kako bismo to postigli koristimo se računalnim algoritmima koji predviđaju kliničke uzorke i ishode te samim time pomažu u kliničkim intervencijama. Statističke metode poput informacijskog kriterija Akaike i pristupa Bayes služe za utvrđivanje minimuma podataka dovoljnih za učinkovitu procjenu, čime bi se izbjegao digitalni tsunami podataka.[8] Ova mogućnost točnijeg određivanja prognoza jest srž precizne medicine, a korištenje validiranih računalnih algoritama u kliničkoj medicini jest naša realnost na koju se moramo priviknuti i prilagoditi.[9,10] Važno je međutim imati na umu da ni visoko personalizirani podatci o bolesniku ne moraju rezultirati uspjehom liječenja, a precizna medicina može čak voditi i ka nepersonaliziranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji se mogu koristiti za cijelu populaciju.

Izvori velike količine podataka više nisu dostupni samo rijetkim centrima. Koristeći bolničke informatičke sustave i administrativne podatke iz elektroničke medicinske dokumentacije uz međunarodnu klasifikaciju bolesti (MKB) olakšavamo pretraživanje zdrav-

stvenog informatičkog sustava.[11] Osim pisanih informacija izvor velikih količina podataka uključuje i nosive odnosno ugradive naprave koje generiraju medicinske informacije pojedinog bolesnika. Na žalost, unatoč njihovom rastućem broju tek ih je nekoliko odobreno za daljnje korištenje podataka u znanstvene svrhe.[12] Stvaranje ovoga vrlo kompleksnog opisa određenog bolesnika započinje ciljnim genomom uz dodavanje i mapiranje svih biomarkera koji potom stvaraju multidimenzionalni fenotip. Na ovaj način grupiramo bolesnike sličnih fenotipskih karakteristika, što predstavlja srž precizne medicine.[13,14]

Precizna medicina u praksi

Epilepsije

Revolucija u genomici rezultirala je u otkriću stotina genskih etiologija za razne neurološke bolesti poput epilepsija. Visokokvalitetne studije prirodne povijesti pružaju potrebne informacije za kvalitetan dizajn kliničkih studija na način da procjenjuju kako mjere ishoda studija odgovaraju određenoj populaciji i pomažu u stvaranju podgrupa bolesnika s određenom genskom varijantom, a različitim fenotipom i patofiziologijom, čime se upravo bavi precizna medicina. Razlog interesa baš za epilepsije osim brojnih genskih i drugih biomarkera jest incidencija koja je procijenjena na 49 na 100.000 ljudi na godinu u zemljama visokog dohotka i 139 na 100.000 ljudi na godinu u zemljama niskog i srednjeg dohotka.[15] Međutim, unatoč razvoju više od 20 novih antikonvulzivnih lijekova od 1990-ih, udio bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom u zadnjih 30 godina gotovo je nepromijenjen (oko 30 – 40%).[16,17] Liječenje epilepsija još uvijek je većinom empirijsko i vodi se pokušajem i greškom, a ne ciljanim pristupom liječenju. Ono što je još relevantnije za preciznu medicinu jest da oko 80% bolesnika s epilepsijom ima nuspojave vezane uz antikonvulzivne lijekove, a 30 – 40% ima nuspojave koje značajno utječu na njihovu kvalitetu života i rezultiraju prestankom liječenja ili nepridržavanjem propisanog liječenja.[18]

U cilju što preciznije dijagnoze, Internacionalna liga protiv epilepsije (eng. *International league against epilepsy, ILAE*) je nedavno reklasificirala napadaje i epilepsije s određivanjem oblika napadaja (žarišni, generalizirani ili nepoznati), vrste epilepsije (žarišna, generalizirana, kombinirana žarišna i generalizirana ili nepoznata) i vrste epileptičnog sindroma za svakog bolesnika.[19] Uz ovu klasifikaciju postoji i paralelna odnosno preklapajuća etiološka klasifikacija kojom epilepsije dijelimo na šest kategorija: strukturalne, genetičke, infektivne, metaboličke, imunološke i nepoznate. Ova klasifikacija koristi brojne biomarkere molekularne biologije, multimodalnog radiološkog snimanja i elektrofiziologije s ciljem ubrzanja i točnosti postavljanja dijagnoze.[20,21] U definiciji je došlo i do promjene koja omogućuje raniju dijagnozu u odnosu na definiciju iz 1991. godine, kada je bilo potrebno imati dva neprovocirana napadaja u razmaku dužem od 24 sata, što je prilagođeno 2014. godine i čime se uzima u obzir posljedice ponavljanih napadaja na ishod bolesnika.[22] Kao rizični faktor utvrđen je i prethodni broj antikonvulzivnih lijekova i trajanje epilepsije.[23,24] Dakle, prema novoj definiciji uključena su još dva uvjeta: jedan neprovocirani (ili refleksni) napadaj i vjerojatnost daljnjih napadaja slična općem riziku ponavljanja (bar 60%) nakon dva neprovocirana napadaja u sljedećih 10 godina, odnosno dijagnoza epileptičnog sindroma. Odgađanje postavljanja dijagnoze veže se uz jasan negativan utjecaj na ishod bolesnika u brojnim epilepsijama i epileptičnim sindromima uključujući epileptične spazme[25], piridoksin-ovisnu epilepsiju[26], autoimune epilepsije[27] i žarišne epilepsije.[28] Rana dijagnoza također je važna i kod epilepsija uzrokovanih neurodegenerativnim bolestima kao što je ceroidna neuronalna lipofuscinoza tipa 2 (CLN2) kod koje je rano započinjanje precizne terapije rekombinantnim ljudskim tripeptidil peptidazama presudno za usporavanje i moguću stabilizaciju napretka bolesti.[29] Individualne strategije liječenja utemeljene na dokazima baziraju se na etiologiji i možemo ih svrstati u tri kategorije: supstitucijska terapija, terapija koja modificira stanične signalne puteve, i terapije bazirane na funkciji. Supstitucijske terapije trenutačno se koriste za liječenje epilepsija vezanih uz nasljedne metaboličke bolesti poput vitamin-ovisnih epilepsija, ili epilepsija uzrokovanih sindromom GLUT1 deficijencije ili CLN2.[30] Terapije koje modificiraju signalne puteve koriste se u liječenju autoimunih epilepsija i epilepsija vezanih uz mTOR putove.[31] Na kraju, terapije koje modificiraju funkciju voltažnih/ionskih kanala mogu se koristiti za liječenje epilepsija uzrokovanim patogenim varijantama koje rezultiraju u gubitku/pojačanju funkcije tih kanala. Primjer fenotipa uzrokovan ovakvim varijacijama funkcije kanala jest pojačanje funkcije NMDA receptora s patogenom varijantom GRIN2A koja dovodi do teške razvojne epileptičke encefalopatije, dok osobe s gubitkom funkcije istoga gena imaju blaži fenotip epilepsije i razvojnog odstupanja.[32] Sličan je primjer patogena varijanta pojačanja funkcije SCN2A koja kodira voltažne natrijske kanale Nav1.2 i koja je vezana s fenotipom rane epileptičke encefalopatije i obiteljskim neonatalnim odnosno infantilnim napadajima, dok je gubitak funkcije u istom genu vezan uz pervazivni razvojni poremećaj.[33,34] Težina ovih fenotipa korelira s težinom oštećenja funkcije kanala.[35] Trenutačno precizni lijekovi imaju ulogu u pojačanju provodljivosti kanala u osoba s varijantama gubitka funkcije i smanjenju provodljivosti u osoba s varijantom pojačanja funkcije. Ipak moramo biti oprezni jer je ovakvo binarno poimanje prejednostavno. Naime, patogene varijante u KCNB1 koji kodira voltažni kalijev kanal Kv2.1 može uzrokovati gubitak

Tablica 1. Precizna terapija u genskim epilepsijama
Table 1. Precision therapy in genetic epilepsies

Gen / Gene	Fenotip / Phenotype	Potencijalni precizni lijek / Potential precision medicine
CDKL5	Sindrom epileptičnih spazama Razvojna epileptička encefalopatija / Epileptic spasms syndrome Developmental epileptic encephalopathy	Ganaxolon / Ganaloxone
SCN1A	Sindrom Dravet / Dravet syndrome	Gubitak funkcije: stiripentol s kanabidiolom, fenfluramin, kanabidiol / Loss of function: stiripentol with cannabidiol, fenfluramine, cannabidiol
SCN2A	Benigna obiteljska neonatalna epilepsija; dojenačka epilepsija s migrirajućim žarišnim napadajima; Ohtahara sindrom / Benign familial neonatal epilepsy, epilepsy of infancy with migrating focal seizures; Ohtahara syndome	Pojačanje funkcije: blokatori natrijskih kanala uključujući supraterapijske serumske razine fenitoina / Gain of function: sodium channel blockers including supratherapeutic serum level of phenytoin Gubitak funkcije: izbjegavati blokatore natrijskih kanala / Loss of function: avoiding sodium channel blockers
SCN8A	Epileptična encefalopatija; Hiperkinetski poremećaj kretanja / Epileptic encephalopathy; Hyperkinetic movement disorder	Pojačanje funkcije: blokatori natrijevih kanala / Gain of function: sodium channel blockers Gubitak funkcije: izbjegavati blokatore natrijevih kanala / Loss of function: avoiding sodium channel blockers
KCNQ2	Epileptička encefalopatija Benigna obiteljska neonatalna epilepsija; Ohtahara sindrom / Epileptic encephalopathy Benign familial neonatal epilepsy; Ohtahara syndrome	Za smanjenje funkcije: blokatori natrijevih kanala, retigabin / For loss of function: sodium channel blockers, retigabine
KCNQ3	Benigna obiteljska neonatalna epilepsija / Benign familial neonatal epilepsy	Za smanjenje funkcije: blokatori natrijevih kanala, retigabin / For loss of function: sodium channel blockers, retigabine
KCNT1	Dojenačka epilepsija s migrirajućim žarišnim napadajima; noćna epilepsija frontalnog režnja, razvojna epileptička encefalopatija / Epilepsy of infancy with migrating focal seizures; frontal lobe nocturnal epilepsy, developmental epileptic encephalopathy	Pojačanje funkcije: kvinidin, beripril / Gain of function: quinidine, beripiril
KCNA2	Epileptička encefalopatija, ESES / Epileptic encephalopathy, ESES	4-aminopiridin, blokatori natrijevih kanala / 4-aminopyridine, sodium channel blockers
TSC1/TSC2	Tuberozna skleroza / Tuberous sclerosis	Everolimus i drugi mTOR inhibitori / Everolimus and other mTOR inhibitors
DEPDC5 /NPRL2/NPRL3	Obiteljska žarišna epilepsija s varijabilnim žarištima / Familial focal epilepsy with variable foci	Everolimus i drugi mTOR inhibitori / Everolimus and other mTOR inhibitors
SLC2A1	Razvojno zaostajanje s mikrocefalijom i refrakternim napadajima; paroksizmalna vježbanjem inducirana diskinezija; epilepsija tipa apsans ranog početka; mioklono-astatska epilepsija / Developmental delay with microcephaly and pharmacoresistant seizures; paroxysmal exercise induced dyskinesia, apsans epilepsy with early onset, myoclonic-astatic epilepsy	Ketogena dijeta ili modificirana Atkinsonova dijeta / Ketogenic diet or modified Atkins diet
GRIN2A /GRIN2B	Epilepsija s centro-temporalnim šiljcima; Landau-Klefnerov sindrom / Epilepsy with centro-temporal spikes, Landau Kleffner syndrome	Memantin / Memantine

selektivnosti kalija i promjene u osjetljivosti voltaže, čime će kanal ostati trajno otvoren.[36] Tablica 1 prikazuje primjere mogućih preciznih lijekova ovisno o genskoj mutaciji i kliničkom fenotipu epilepsije.

Koncept precizne medicine u epilepsiji proteže se i izvan ciljane terapije te obuhvaća podatke poput farmakogenomike, metabolomike, proteomike, rase, dobi, spola, komorbiditeta, kao i drugih terapija koje bolesnik uzima.[37] Važnost prikupljanja svih ovih podataka vidi se i na primjeru sigurnosti i učinkovitosti lijeka za nositelje HLA-B*15:02 ili HLA-A*31:01 alela koji imaju rizik razvoja Stevens-Johnsonova sindroma uzrokovanog karbamazepinom.[38] Dio koji je vjerojatno i najvažniji u klasifikaciji epilepsija jest semiologija

i nalaz elektroencefalografije (EEG-a) odnosno elektroklinički sindrom.[39] Neki elektroklinički sindromi skoro su patognomonični za određeni epileptični sindrom, poput generaliziranih 2,5–3,5Hz šiljak val kompleksa u prethodno zdravog djeteta u predškolskoj dobi s kratkotrajnim epizodama zagledavanja, što upućuje na generaliziranu epilepsiju tipa apsans.[40] Kod neke djece u slučajevima žarišnog nalaza EEG-a potrebno je proširiti dijagnostiku na visokodiferentne neuroradiološke metode kako bismo utvrdili postoje li morfološke lezije, čime bismo razjasnili etiologiju i krenuli u smjeru predoperativne obrade.[41,42,43] Međutim, u nekih se epilepsija ne nalazi specifičan nalaz EEG-a te je potrebno potražiti druge biomarkere poput protutijela, organskih kiselina i aminokiselina te neurotransmitera. Većinom ih koristimo u postavljanju dijagnoze autoimune epilepsije i epilepsija vezanih uz metaboličke bolesti, ali njima možemo pratiti i tijek bolesti. Trenutačno je ipak većina truda u preciznoj medicini epilepsija usmjerena na monogenetske etiologije epilepsija koje za sada imaju vrlo malo dokaza o uspješnosti terapije te se uvelike radi na boljem dizajnu kliničkih studija.[44,45] Popis gena koji nose patogene varijante rapidno raste i doprinosi boljem razumijevanju biologije bolesti uključujući bolji izbor trenutačnih antikonvulzivnih lijekova i prenamjenu lijekova.[46] Upravo iz ovog razloga nove kliničke studije orijentirane su većinom na prenamijenjene lijekove koji su odobreni, ali nisu prethodno korišteni za epilepsije (engl. *repurposing drugs*) i nove male molekule.[47] Međutim, ovaj entuzijazam treba obuzdati činjenicom da su ovakva otkrića često slučajna i kratkog vijeka te da za većinu epilepsija ipak nemamo precizne lijekove.[48] Naime, i danas za neke antikonvulzivne lijekove ne znamo točan i potpun mehanizam djelovanja i kada su učinkoviti ne postavljamo mnogo pitanja – no i kada ne poluče terapijski učinak nemamo obvezu objasniti zašto. Kod neuspjeha preciznog lijeka publikacije često spekuliraju o razlozima neuspjeha, ali zapravo ne znamo koliko se neuspjeha ne publicira. U odsutnosti objašnjenja neuspjeha postavlja se pitanje: možemo li određenu supstancu uopće nazvati preciznim lijekom? Znamo da određena mutacija ponekad čak i s dokazanom funkcionalnom posljedicom *in vitro* može uzrokovati sasvim drugačiji klinički fenotip, ili može biti bez ikakvog fenotipa.[49] Rano genetsko testiranje jest osnova precizne dijagnoze i prema tome preciznog liječenja, ali treba sadržavati i funkcionalno testiranje kako bismo mogli istražiti osnovni funkcionalni deficit određene varijante. Poremećaji ionskih kanala odličan su primjer razlika u pojačanju ili gubitku funkcije i patomehanizmima koji prema preciznoj medicini kompletno mijenjanju terapijske odluke.[50] Upravo zbog toga mi kao kliničari imamo obvezu uzeti u obzir cijelu osobu, a ne samo varijantu gena koja uzrokuje dotičnu bolest i ako ne možemo objasniti kako precizan lijek djeluje i dokazati da upravo tako djeluje, onda ga ne možemo smatrati preciznim.

Neurodegenerativne bolesti

Spinalna mišićna atrofija

Neurodegenerativne bolesti su rijetke bolesti koje najčešće nastaju pod utjecajem genetičkih, epigenetičkih i okolišnih čimbenika. Unatoč činjenici da su opisani slučajevi monogenskog nasljeđivanja, ipak ih najčešće ubrajamo u multifaktorske bolesti koje obilježava značajan nedostatak etiološke terapije i mogućnosti potpunog izlječenja, što je izazov za preciznu medicinu. Ovaj je koncept za bolesnike sa spinalnom mišićnom distrofijom (SMA-om) temeljito promijenjen zahvaljujući razvoju precizne terapije.

Spinalna mišićna atrofija je neuromišićna bolest autosomno-recesivnog mehanizma nasljeđivanja koja vodi do značajne degeneracije donjeg alfa-motoneurona u kralježničnoj moždini i motoričkih jezgara u produljenoj moždini. Najčešći oblik SMA-a uzrokovan je mutacijom gena SMN1 (koji se nalazi na kromosomu 5q) čiji produkt je protein SMN (engl. *survival motor neuron protein*) značajan ne samo za funkciju neuromuskularne spojnice perifernih živaca, nego i za sve ostale organske sustave. Manjkava sinteza ovog proteina ima za posljedicu skraćeni vijek odnosno rano propadanje donjih motoričkih neurona.[51] Za ranu dijagnostiku služi novorođenački probir koji se izvodi iz suhe kapi krvi s nekoliko različitih metoda, a za uspjeh liječenja bitna je što ranija dijagnoza, broj kopija SMN2, bolesnikova dob i trajanje bolesti prije postavljanja dijagnoze. Donedavno je jedina terapija bila suportivna, i unatoč činjenici da je za ove bolesnike simptomatska terapija neizmjerno važna moramo spomenuti i napretke precizne medicine. Prvi lijek za koji je dokazano da modificira prirodni tijek SMA-a jest protusmjerni sintetički oligonukleotid nusinersen (Spinraza) koji ne dovodi do izlječenja, ali ga koristimo u terapiji SMA jer omogućuje genu SMN2 proizvodnju proteina pune duljine, čime se zamijeni protein koji nedostaje i time se ublaže simptomi bolesti.[52,53] Uz nusinersen postoji i terapija onasemnogen abeparvovekom (Zolgensma) kao genskom terapijom u smislu liječenja koje modificira bolest, koja dakle ne dovodi do izlječenja SMA. Ova je terapija namijenjena bolesnicima sa SMA tipa 1 ili koji imaju najviše tri kopije SMN2. Riječ je o vektoru koji se temelji na nereplicirajućem rekombinantnom adeno-udruženom virusu serotipa 9 (AAV9), koji sadrži jednostruki DNK ljudskog SMN gena pod kontrolom promotora koji se sastoji od citomegalovirusnog pojačivača i hibrida pilećeg β-aktina. Djelatna tvar, onasemnogen abeparvovek, sadrži dakle funkcionalnu kopiju SMN1 (transgena) koja se primjenjuje jednokratno intravenski, prolazi krvno-moždanu barijeru i transducira neurone, ali i

stanice perifernih tkiva i organa. Kada uđe u živce osigurava ispravan gen kako bi se proizvelo dovoljno proteina i time obnovila funkcija živaca.[54] Valja spomenuti i oralnu terapiju u obliku praška risdiplama koji je namijenjen bolesnicima sa SMA-om tipa 1, tipa 2, tipa 3 ili onima koji imaju do 4 kopije gena SMN2. Risdiplam je mala molekula koja djeluje na preglasnički RNK i ispravlja prekrajanje gena SMN2 kako bi se spriječilo isključivanje i pospješilo uključivanje egzona 7 u transkript mRNA te tako povećalo proizvodnju funkcionalnog i stabilnog SMN proteina.[55] Za razliku od ostalih, ova se terapija primjenjuje jedanput na dan i za razliku od nusinersena resorbira se kroz krvnomoždanu barijeru u središnji živčani sustav i u periferna tkiva.

Važno je osvrnuti se i na preciznu peroralnu terapiju (ataluren) dostupnu za Duchenneovu mišićnu distrofiju koja je posljedica besmislene mutacije u distrofinskom genu pokretnih bolesnika u dobi od dvije godine i starijih kod kojih zamjena nukleotida rezultira pojavom kodona koji prerano prekida sintezu proteinskog lanca. Lijek ataluren omogućuje ribosomsku translaciju mRNA-a preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine, čime se očuva postojeća funkcija mišića i stabilizira odnosno uspori progresija bolesti.[56] U precizne terapije možemo svrstati i enzimske nadomjesne terapije poput onih za Fabrijevu bolest, Pompeovu bolest, Gaucherovu bolest i neke mukopolisaharidoze, no tek kada postignemo uspjeh izlječenja moći ćemo govoriti o preciznoj medicini i preciznoj terapiji u užem smislu riječi za bilo koju od ovih rijetkih i kompleksnih bolesti.

Zaključak

Pred nama je još uvijek dug put do integracije precizne medicine u kliničku praksu. Najbrži napredak stiže iz područja farmakogenomike, ali se moraju unaprijediti i mehanizmi koji će kliničarima omogućiti identifikaciju bolesnika pogodnih za klinička ispitivanja ili za ranu primjenu preciznih lijekova. Otkrivanje sve većeg broja sindroma koje pripisujemo varijacijama jednog gena omogućilo nam je i bolje razumijevanje biologije bolesti, ali i ubrzalo otkrivanje molekularnih ciljeva za precizno formiranje novih molekula i prenamjenu starih lijekova. Problem je u pristranosti koja proizlazi iz manjka relevantnih publikacija odnosno publiciranja onih koje potvrđuju određene zaključke na malom broju uzorkovanja i daju lažne nade u jednostavnost, učinkovitost i dostupnost preciznih lijekova. Visoka cijena liječenja, precizne informacije o riziku i koristi liječenja kao i konsenzus o standardizaciji evaluacije učinkovitosti pojedinoga dijagnostičkog postupka ili metode liječenja još stoje kao neostvareni ciljevi precizne medicine prema kojima moramo težiti.

LITERATURA

1. *Nabbout R, Kuchenbuch M.* Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2020;16(12):674–88.
2. *MedlinePlus [Internet].* Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [pristupljeno January 8, 2022]. What is the difference between precision medicine and personalized medicine? What about pharmacogenomics?; Dostupno na: https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precision-medicine/precisionvspersonalized/
3. *Jameson JL, Longo DL.* Precision medicine–personalized, problematic, and promising. N Engl J Med. 2015;372(23):2229–34.
4. *Overby CL, Tarczy-Hornoch P.* Personalized medicine: challenges and opportunities for translational bioinformatics. Per Med. 2013;1;10(5):453–62.
5. *Bobashev G.* myEpi. Epidemiology of One. Front Public Health. 2014;2:97.
6. *Prosperi M, Min JS, Bian J, Modave F.* Big data hurdles in precision medicine and precision public health. BMC Med Inf Decis Mak. 2018;18(1):139.
7. *Steyerberg EW, van der Ploeg T, Calster BV.* Risk prediction with machine learning and regression methods. Biom J. 2014; 56(4):601–6.
8. *Josephson CB, Wiebe S.* Precision Medicine: Academic dreaming or clinical reality? Epilepsia. 2021;62 Suppl 2:S78–S89.
9. *Obermeyer Z, Lee TH.* Lost in thought – the limits of the human mind and the future of medicine. N Engl J Med. 2017; 377(13):1209–11.
10. *Darcy AM, Louie AK, Roberts L.* Machine learning and the profession of medicine. JAMA. 2016;315(6):551–2.
11. *Lee D, de Keizer N, Lau F, Cornet R.* Literature review of SNOMED CT use. J Am Med Inform Assoc JAMIA. 2014; 21(e1):e11–9.
12. *Beniczky S, Jeppesen J.* Non-electroencephalography-based seizure detection. Curr Opin Neurol. 2019;32(2):198–204.
13. *Denny JC, Bastarache L, Roden DM.* Phenome-wide association studies as a tool to advance precision medicine. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2016;17:353–73.
14. *Denny JC, Ritchie MD, Basford MA, Pulley JM, Bastarache L, Brown-Gentry K i sur.* PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene–disease associations.Bioinformatics. 2010;26(9):1205–10.
15. *World Health Organization.* (2019). Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization. [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440.
16. *Sander JW.* Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. Epilepsia. 1993;34:1007–16.
17. *Kwan P, Brodie MJ.* Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342:314–9.
18. *Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M i sur.* Epilepsy. Nat Rev Dis Primers. 2018;3;4:18024.
19. *Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L i sur.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512–21.
20. *Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS.* The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018;139: 73–9.
21. *Bašić S, Gadže ŽP, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Juraški RG i sur.* Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. Liječ Vjesn. 2021;143(11–12):429–50.

22. *Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE i sur.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475–82.
23. *Mohanraj R, Brodie MJ.* Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. Seizure. 2013;22:333–44.
24. *Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW.* Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. Lancet Neurol. 2006;5:317–22.
25. *O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL i sur.* The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. Epilepsia. 2011;52(7):1359–64.
26. *Al Teneiji A, Bruun TU, Cordeiro D, Patel J, Inbar-Feigenberg M, Weiss S i sur.* Phenotype, biochemical features, genotype and treatment outcome of pyridoxine-dependent epilepsy. Metab Brain Dis. 2017;32(2):443–51.
27. *Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T i sur.* Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. J Autoimmun. 2019;96:24–34.
28. *Malmgren K, Edelvik A.* Long-term outcomes of surgical treatment for epilepsy in adults with regard to seizures, antiepileptic drug treatment and employment. Seizure. 2017;44: 217–24.
29. *Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D i sur.* CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. N Engl J Med. 2018;17;378 (20):1898–907.
30. *Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F i sur.* Metabolic epilepsy: an update. Brain Dev. 2013;35(9):827–41.
31. *Gastaldi M, Thouin A, Vincent A.* Antibodymediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies. Neurotherapeutics. 2016;13,147–62.
32. *Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, Marwick KFM, Rudolf G, de Bellescize J i sur.* GRIN2A study group. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. Brain. 2019;142(1):80–92.
33. *Ben-Shalom R, Keeshen CM, Berrios KN, An JY, Sanders SJ, Bender KJ.* Opposing Effects on $Na_V1.2$ Function Underlie Differences Between SCN2A Variants Observed in Individuals With Autism Spectrum Disorder or Infantile Seizures. Biol Psychiatry. 2017;82(3):224–32.
34. *Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, Moller RS, Wagner FF, Auldridge AL i sur.* Progress in Understanding and Treating SCN2A-Mediated Disorders. Trends Neurosci. 2018;41(7): 442–56.
35. *Lauxmann S, Verbeek NE, Liu Y, Zaichuk M, Müller S, Lemke JR i sur.* Relationship of electrophysiological dysfunction and clinical severity in SCN2A-related epilepsies. Hum Mutat. 2018;39(12):1942–56.
36. *Kang SK, Vanoye CG, Misra SN, Echevarria DM, Calhoun JD, O'Connor JB i sur.* Spectrum of K_V 2.1 Dysfunction in KCNB1-Associated Neurodevelopmental Disorders. Ann Neurol. 2019;86(6):899–912.
37. *Orsini A, Esposito M, Perna D, Bonuccelli A, Peroni D, Striano P.* Personalized medicine in epilepsy patients. J Transl Genet Genom. 2018;2:16.
38. *McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M i sur.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med. 2011;364(12):1134–43.
39. *Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P i sur.* The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). Epileptic Disord. 2017;19(3):233–98.
40. *Kessler SK, McGinnis E.* A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. Pediatr Drugs. 2019;21:15–24.
41. *Nariai H, Beal J, Galanopoulou AS, Mowrey WB, Bickel S, Sogawa Y i sur.* Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality. Epilepsia. 2017;58 (5):882–92.
42. *Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A i sur.* Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. Epilepsy Res. 2012;102(1–2):60–70.
43. *Irahara K, Nakagawa E, Honda R, Sugai K, Sasaki M, Kaido T i sur.* High gamma activity of 60–70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. Ital J Pediatr. 2012;3;38:15.
44. *EpiPM Consortium.* A roadmap for precision medicine in the epilepsies. Lancet Neurol. 2015;14(12):1219–28.
45. *Brock DC, Demarest S, Benke TA.* Clinical Trial Design for Disease-Modifying Therapies for Genetic Epilepsies. Neurotherapeutics. 2021;18(3):1445–57.
46. *Møller RS, Hammer TB, Rubboli G, Lemke JR, Johannesen KM.* From next-generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies. Expert Rev Mol Diagn 2019;19: 217–28.
47. *Demarest S, Brooks-Kayal A.* Precision Treatments in Epilepsy. Neurotherapeutics. 2021;18:1429–31.
48. *Sisodiya SM.* Epilepsy genetics and the precision medicine matrix. Lancet. 2020;Neurol 19:29–30.
49. *Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, Eisermann M, Gobin-Limballe S, Ciorna V i sur.* Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability. Neurol Genet. 2019;5(6):e363.
50. *Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C,Bouteiller D, Graber D i sur.* Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. J Med Genet. 2010;47(6):404–10.
51. *Ogino S, Wilson RB.* Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). Hum Genet. 2002;111: 477–500.
52. *Barišić N, Vukić V, Lehman I, Novak M, Đapić T, Sertić J i sur.* Iskustva u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom u Hrvatskoj – pozitivni rezultati praćenja iz nacionalnog registra i novi izazovi. Paediatr Croat. 2020;64:236–51.
53. *European medicinal agency: Spinraza.* [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_hr.pdf.
54. *European medicinal agency: Zolgensma.* [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_hr.pdf.
55. *European medicinal agency: Evrysdi-epar.* [pristupljeno January 8, 2022]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_hr.pdf.
56. *Kuzmanić Šamija R, Plejić M.* Dijagnostički, klinički i terapijski izazovi u oboljelih od Duchenneove mišićne distrofije – prikaz serije bolesnika. Paediatria Croatica. 2020;64(4): 282–8.

Kazalo autora | Author's index

A

Antabak, Anko 151

B

Bambir, Ivan 123
Banac, Srđan 11
Baraba Dekanić, Kristina 128
Barić, Tomislav 158, 166
Barišić, Nina 184, 199, 214
Blekić, Mario 32, 133
Bosak Veršić, Ana 147
Bosanac, Maja 78
Butorac Ahel, Ivona 16

C

Cigrovski, Nevenka 123

Č

Čapkun Šilić, Ariana 65
Čarija, Marijana 84
Čohadžić, Tin 154
Čokolić Petrović, Dunja 199

Ć

Ćaleta, Drago 123
Ćavar, Stanko 151
Ćurić, Mato 94

D

Delin, Sanja 241
Drmić Hofman, Irena 3

Đ

Đaković, Ivana 264
Đuranović, Vlasta 264

G

Gjergja Juraški, Romana 173
Grmoja, Tonći 264

I

Ivković-Jureković, Irena 59

J

Jelovina, Ivana 219
Jukić, Ivana 65
Jukić, Miro 154, 158, 166
Jurčev Savičević, Anamarija 84

K

Kačić Miličić, Zrinka 110
Kalajžić, Nina 3
Karin, Željka 84
Kljaić Bukvić, Blaženka 32, 133
Kojović, Jelena 276
Kolić, Ivana 205, 236
Kovač Šižgorić, Matilda 173
Kurečić Filipović, Sanja 84
Kuzmanić Šamija, Radenka 214

L

Lah Tomulić, Kristina 16
Leniček Krleža, Jasna 264
Lončar, Lana 264
Luetić, Tomislav 151

M

Malenica, Maša 282
Maloča Vuljanko, Ivana 72, 110
Markov-Glavaš, Duška 199
Martić, Jelena 276
Meštrović, Jakov 166
Meštrović, Marija 226
Mihatov Štefanović, Iva 24, 115
Milardović, Ana 16
Milunović, Klaudio-Pjer 154, 158
Mišetić, Irena 219

O

Olujić, Bojana 94
Oroz, Maja 256
Ovuka, Aleksandar 16

P

Palčevski, Goran 128
Papeš, Dino 151
Pasini, Miram 151
Pavić, Ivan 78
Pečnjak, Marija 32
Pejić Roško, Sanja 264
Perić Marković, Gabrijela 24
Petković, Giorgie 72, 110
Petrić Duvnjak, Jasna 19
Pilon Far, Andrijana 264
Pjer Milunović, Klaudio 166
Pogorelić, Zenon 143, 154, 158, 166
Prpić, Igor 205, 236

R

Radić Nišević, Jelena 205, 236
Rakić, Duje 84
Rogulj, Marijana 65
Roić, Goran 264
Rubić, Filip 184
Runjić, Edita 226

S

Sabol, Filip 241
Sabolić, Ivana 151
Sabol, Zlatko 241
Savić-Jovanović, Tatjana 97
Sekelj Fureš, Jadranka 264
Serdarušić, Ivana 94
Skelin Glavaš, Ana 219
Stipoljev, Feodora 173, 256

Š

Šapina, Matej 94
Šarić, Dalibor 123
Šimunović, Ana 16
Šušnjar, Tomislav 154, 158

T

Tesch, Alexander 158
Todorić, Davor 166
Todorić, Jakov 154, 158, 166
Tomasović, Maja 219
Tripalo Batoš, Ana 264
Turkalj, Mirjana 50, 97

V

Verbić, Arijan 11, 16, 205
Vičić, Ana 256
Višnić, Danijela 11
Vlašić Lončarić, Željka 50, 97
Vrkić Boban, Ivona 65
Vrsalović, Renata 24, 115
Vukić Dugac, Andrea 123