LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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

ORGAN

BORA LIJEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

ODBOR LIJEČNIČKOGA ZBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

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

Josip Vlahović

Slog

„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak

PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska

Web stranica

Alen Babacanli

Zagreb, 2022.

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Tajnik

Miroslav Hromadko

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 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (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 187,50 kuna + 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

ORGAN
BORA LIJEČNIKA KRALJEVINA HRVATSKE I SLAVONIJE.
UREDUJE SE
ODBOR LIJEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

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
Josip Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

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

Web page
Alen Babacanli

Zagreb 2022

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

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 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (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 187,50 HRK + 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

38. HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

HPPŠ 38.

Split, 25. - 29. travnja

2022.

Gastroenterologija
COVID - 19 u dječjoj dobi
Nefrologija

38. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola

HIBRIDNI SIMPOZIJ

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.
Doc. 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.; mag. med. techn. Mirjana Bogdanović; vms. Marija Županović; Meira Kraus, dr. med.; Mag. Dragica Beštak; vms. Elvira Laura

Organizacijski odbor

Prof. dr. sc.Marijan Saraga, dr. med.; doc. 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.

Svi sudionici morati će priložiti Potvrdu u skladu s važećim epidemiološkim preporukama HZJZ.

Mjesto održavanja kongresa

Hotel Amphora u Splitu

Sadržaj/Contents

Uvodna riječ / *Introductory word* IX

Simpozij: **38. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola**

SEKCIJA 1 / *SECTION 1*

Uvodna predavanja – *Opening lectures*

Luka Čičin-Šain
Dobno uvjetovane razlike u imunom odgovoru na COVID-19 cjepiva
Age-related immune responses to COVID-19 vaccines 3

Irena Drmić Hofman, Snježana Židovec Lepej
Genetička varijabilnost i bolest COVID-19
Genetic variability and COVID-19 disease 6

Ivan Vidmar
Novosti u reanimaciji djece
New Guidelines in Paediatric Resusucitation 13

Julije Meštrović, Branka Polić, Joško Markić, Tanja Kovačević, Tatjana Ćatipović Ardalić, Vjekoslav Krželj
Dvadeset godina intenzivnog liječenja djece u Splitu
Twenty years of Pediatric intensive care unit in Split 16

SEKCIJA 2 / *SECTION 2*

Gastroenterologija – *Gastroenterology*

Mirna Natalija Aničić, Lana Omerza, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković
Akutno zatajenje jetre i transplantacija
Acute liver failure and transplantation 21

Duška Tješić-Drinković, Lana Omerza, Ivan Bambir, Ivana Todorić, Mirna Natalija Aničić, Irena Senečić-Čala, Jurica Vuković, Andrea Vukić Dugac, Dorian Tješić-Drinković
Cistična fibroza – nove terapijske mogućnosti
Cystic fibrosis – new therapeutic aproaches 27

Irena Senečić-Čala, Mirna Aničić, Lana Omerza, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković
Pankreatitis u djece – od dijagnoze do liječenja
Pancreatitis in children – from diagnosis to treatment 36

Zrinjka Mišak, Iva Hojsak, Ranka Despot, Oleg Jadrešin, Sanja Kolaček, Vlatka Konjik, Goran Palčevski, Barbara Perše, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković, Orjena Žaja
Celijakija – nove smjernice, što je zaista novo? – dijagnostički postupnik Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora
Celiac disease – new guidelines, what is new? – diagnostic algorithm from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association 43

Iva Hojsak, Sanja Kolaček, Zrinjka Mišak, Ranka Despot, Oleg Jadrešin, Vlatka Konjik, Goran Palčevski, Barbara Perše, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković, Orjena Žaja
Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja. Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora
Inflammatory bowel disease in children – from the diagnosis to the treatment Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association 50

Vlatka Konjik
Mučnina i dispepsija – česti problemi u pedijatriji
Nausea and dyspepsia – frequent problems in pediatrics 71

Goran Palčevski, Kristina Baraba Dekanić
Funkcionalni abdominalni bolni poremećaj – kako ne pretjerati s dijagnostikom?
Functional abdominal pain disorders – how not to excess with diagnosis? 78

Ana Močić Pavić, Oleg Jadrešin, Ranka Despot, Iva Hojsak, Sanja Kolaček, Vlatka Konjik, Zrinjka Mišak, Goran Palčevski, Barbara Perše, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković, Orjena Žaja
Postupnik za dijagnozu i liječenje kronične opstipacije u djece – Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora
Guidelines for the diagnosis and treatment od chronic constipation in children – Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association 83

Lana Omerza, Mirna Natalija Aničić, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković
Interventna endoskopija
Interventional endoscopy 89

Kristina Baraba Dekanić, Goran Palčevski
Fekalna transplantacija u djece
Fecal microbiota transplantation in children 94

Ranka Despot, Vanda Žitko, Antonia Jeličić Kadić
Gastrointestinalne manifestacije alergije na hranu
Gastrointestinal manifestation of food allergy 99

Orjena Žaja, Vedrana Čović, Matea Crnković-Ćuk, Barbara Perše
Eozinofilni ezofagitis – što smo do danas naučili?
Eosinophilic esophagitis – what have we learned so far? 104

Barbara Perše, Matea Crnković Ćuk, Orjena Žaja
Atipična anoreksija nervoza – bitno je oku nevidljivo
Atypical anorexia nervosa – eating disorder that we can't see 115

SEKCIJA 3 / *SECTION 3*

COVID-19 u dječjoj dobi – *COVID-19 in children*

Ante Šokota, Laura Prtorić, Goran Tešović
Početak pandemije COVID-19 u hitnim pedijatrijskim ambulantama – izvješća iz Hrvatske i ostatka svijeta
The beggining of COVID-19 pandemic in pediatric emergency departments – reports from Croatia and rest of the world 123

Anita Pavičić Bošnjak
Utjecaj COVID-19 na zdravstvenu skrb u podršci dojenju tijekom trudnoće i nakon poroda
Impact of COVID-19 pandemic on health care in breastfeeding support during pregnancy and after delivery 128

Željka Karin, Diana Nonković, Majda Gotovac
Djeca i mladi u pandemiji COVID-19
Children and adolescents during the COVID-19 pandemic 133

Lutvo Sporišević, Anes Jogunčić, Sadžida Oručević, Sanjin Musa
Utjecaj COVID-19 na provođenje Programa obveznog cijepljenja djece i mladeži u Federaciji Bosne i Hercegovine
The effect of COVID-19 on the implementation mandatory vaccination of children and adolescents in the Federation of Bosnia and Herzegovina 139

Mirta Šašić, Srđan Roglić
COVID-19 u djece – iskustvo jednoga centra
COVID-19 in children – a single center experience 144

Lorna Stemberger Marić, Hrvoje Kniewald
Multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C) u djece
Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 149

Senka Mesihović-Dinarević, Jasminka Prguda-Mujić, Timur Šečić
Evaluation of coronary artery and immunologic status in post-COVID-19 children in Sarajevo
Evaluacija koronarnih arterija i imunološkog statusa kod post-COVID-19 djece u Sarajevu 153

Saša Sršen, Antonija Vuković Novogradec, Davor Petrović, Luka Stričević, Vitomir Metličić
Iskustva u liječenju djece oboljele od bolesti COVID-19 u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split
Children treated due to COVID-19 in Department of Paediatrics of University Hospital Centre Split – single centre experience 158

SEKCIJA 4 / *SECTION 4*

Nefrologija – *Nefrology*

Anita Racetin, Nela Kelam, Natalija Filipović, Vlatka Martinović, Adela Arapović, Mirna Saraga-Babić, Marijan Saraga, Katarina Vukojević
Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)
Prirođene anomalije bubrega i urinarnog trakta (CAKUT) 165

Vesna Stojanović
Najčešće bolesti urinarnog sustava novorođenčeta
The most common diseases of urinary tract in newborns 167

Goran Roić, Ana Tripalo Batoš, Alemka Jaklin Kekez, Iva Palčić, Andrea Cvitković Roić
Metode oslikavanja u pedijatrijskoj nefro/uroradiologiji: Do kuda smo stigli?
Imaging methods in pediatric nephro/uroradiology: How far have we come? 173

Danko Milošević
Urolitijaza u djece: metabolički uzroci i prevencija
Urolithiasis in children: metabolic causes and prevention 180

Zenon Pogorelić
Kirurški pristup liječenju anomalija mokraćnog sustava
Surgical approach to the treatment of urinary tract anomalies 185

Jadranka Arambašić, Jerko Arambašić
Dijagnostički postupnik kod djece s infekcijom mokraćnog sustava
Diagnostic procedures in children with urinary tract infections 191

Đurđica Košuljandić
Neinvazivna dijagnostička procjena poremećaja mokrenja u djece
Non-invasive diagnostic evaluation of voiding disorders in children 194

Andrea Cvitković Roić, Iva Palčić, Tatjana Lesar, Goran Roić, Alemka Jaklin Kekez
Suvremeni pristup neurogenom mokraćnom mjehuru u djece
Contemporary approach to neurogenic urinary bladder in children 201

Bernardica Valent Morić
Arterijska hipertenzija u djece: novi hrvatski postupnik za dijagnostiku i liječenje
Hypertension in children: new Croatian Guidelines on diagnosis and treatment 207

Martin Ćuk, Slaven Abdović
Pristup djetetu s kroničnom bubrežnom bolesti
Clinical Approach to the Child with Chronic Kidney Disease 214

Petar Šenjug, Danica Galešić Ljubanović
Nasljedne glomerulopatije dječje dobi: Hrvatsko iskustvo
Inherited glomerulopathies of children: a Croatian experience 218

Marijan Saraga
Nefrotski sindrom u dječjoj dobi i nove preporuke o njegovom liječenju
Nephrotic syndrome in children and new treatment recommendations 226

Adela Arapović
IgA nefropatija – nove spoznaje o poznatoj bolesti
IgA nephropathy – new insights into IgA nephropathy 232

Kazalo autora / *Author's index* 236

Uvodna riječ | Introductory word

Poštovane i drage kolegice i kolege,

izuzetna mi je čast i veliko zadovoljstvo pozdraviti vas u ime Organizacijskog odbora 38. Hrvatske proljetne pedijatrijske škole koja se održava od 25. do 29. travnja 2022. u hotelu Amphora u Splitu. Prema trenutnim epidemiološkim prilikama 38. seminar se održava u hibridnom obliku, dijelom uživo, a dijelom online.

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 gastroenterologije koje se protežu i na drugi dan simpozija. Treći dan su predavanja vezana za COVID-19 u dječjoj dobi, a četvrti i peti dan su nefrološke 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*

Uvodna predavanja
Opening lectures

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:3–5
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-1

Pregled | Review

Dobno uvjetovane razlike u imunom odgovoru na COVID-19 cjepiva

Age-related immune responses to COVID-19 vaccines

Luka Čičin-Šain[1]✉

[1] Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Njemačka

Ključne riječi
PANDEMIJA COVID-19 INFEKCIJE, CIJEPLJENJE DJECE, KVALITETNO INFORMIRANJE

SAŽETAK. Pandemija virusne COVID-19 infekcije je dovela do brojnih hospitalizacija, smrti i kroničnih posljedica infekcije. Premda su kliničke prezentacije u djece i adolescenata u pravilu daleko blaže, teški oblici su prisutni i u ovoj dobnoj skupini, a komplikacije u vidu multisistemskog imunološkog sindroma ili Long-COVIDa su dokumentirane. Cijepljenje, koje je odobreno za djecu iznad 5 godina starosti, pomaže u suzbijanju akutnih i kroničnih posljedica, ali je slabo prihvaćeno u Republici Hrvatskoj. Stoga su potrebni dodatni napori kako bi se javnost upoznala s rizicima koje COVID infekcije nose za djecu, ali i kvalitetno informirala o nuspojavama, rizicima i blagodatima cijepljenja u ovoj dobnoj skupini.

Keywords
COVID-19 PANDEMICS, VACCINATION OF CHILDREN, QUALITY OF INFORMATION

SUMMARY. The COVID-19 pandemics has led to numerous hospitalizations, deaths, and long-term disabilities. While clinical presentations in children and adolescents are generally milder, severe forms may occur. Moreover, multisystem immune syndrome in children (MIS-C) or Long-COVID complications have been documented in this age group as well. Vaccination is approved for children over 5 years of age and helps to combat acute and chronic consequences of COVID-19 infection, but is poorly accepted in Croatia. Therefore, additional efforts are needed to make the public aware of the risks that COVID infections pose to children, but also to inform them in a realistic and balanced manner about the side effects, risks and benefits of vaccination in this age group.

Pandemija COVID-19 je već ušla u treću godinu, i još uvijek znatno utječe na zdravstvene sustave i svakodnevnicu većine ljudi širom svijeta. Prva cjepiva protiv SARS-CoV-2, uzročnika COVID-19 infekcije, su razvijena rekordnom brzinom tijekom 2020e, a kampanja cijepljenja je kroz 2021 dosegla praktično svaku zainteresiranu osobu u Europskoj Uniji. Pfizer/Biontech cjepivo, koje je prvotno bilo testirano i namjenjeno odraslim osobama je postepeno testirano i na mlađim skupinama, uključivo tinejdžere od 12–17 godina[1] te potom, u smanjenoj dozi od 10µg i na djeci od 5–11 godina[2]. U međuvremenu su i ta cjepiva pokazala zadovoljavajuće rezultate te su odobrena i u širokoj primjeni u brojnim zemljama. Cjepiva za dobnu skupinu od 6 mjeseci do 4 godine su testirana u dvokratnoj dozi od 3µg i nisu pokazala zadovoljavajuću zaštitu. Stoga je studija proširena na treću dozu s odmakom od dva mjeseca po drugoj dozi, a rezultati iste se očekuju u travnju 2022. godine[3]. U međuvremenu, nema odobrenog cjepiva za djecu ispod 5 godina starosti.

Premda su cjepiva dostupna u svim EU zemljama, procijepljenost stanovništva, a pogotovo djece, drastično varira od zemlje do zemlje. Tako je primjerice u Španjolskoj ili Danskoj preko 80% maloljetnika starijih od 12 godina cijepljeno s obje doze, a oko 60% djece u dobi od 5–11 godina[4], dok su u Hrvatskoj postoci daleko niži. Stoga je do ožujka 2022 tek oko 3% djece u dobi od 10–14 godina te 0,2% u dobi od 5–9 godina cijepljeno u RH[5]. Razlozi oklijevanja su višeslojni i složeni, ali sigurno vezani uz percepciju rizika koju javnost ima naspram COVID bolesti te rizika koje nosi cijepljenje. Ovaj tekst nosi kratak pregled rizika koje nosi odobreno cjepivo te rizika od COVID bolesti, hospitalizacije, komplikacija, kroničnih bolesti i smrti kod djece i adolescenata. Konačno, u tekstu ćemo se osvrnuti i na blagodati odobrenog COVID-19 cjepiva u suzbijanju akutne bolesti i njenih komplikacija.

Najopsežniji podaci o sigurnosti cjepiva dolaze iz baze podataka VAERS (Vaccine Adverse Reporting System), sustava pasivne farmakovigilancije cjepiva koju u Sjedinjenim Američkim Državama njeguju FDA (Food and Drug Administration) i CDC (Center for Disease Control). Tijekom studenog i prosinca 2021 je na 8.1 milijuna doza cjepiva koja su data djeci od 5–11 godina starosti prijavljeno 4249 jasno dokumentiranih slučajeva nuspojava cjepiva, što odgovara postotku od 0,05% cijepljenja. Među tim prijavama, 4149 nuspojava je spadalo u blage nuspojave, a tek 100 slučajeva (ili 0,0012% administranih doza cjepiva) je spadalo u teže nuspojave. Među njima, najčešće nuspojave su bile vrućica i povraćanje. Miokarditis je zabilježen kao

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Luka Čičin-Šain, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3978-778X
Helmholtz Centre for Infection Research, 38124 Braunschweig, Njemačka,
e-pošta: Luka.cicin-sain@helmholtz-hzi.de

nuspojava u 11 slučajeva, ali u pravilu blagog tijeka. Dvoje djece je umrlo po cijepljenju, ali u oba slučaja se radilo o djeci s teškim kroničnim bolestima prije cijepljenja, te smrti nisu dovedene u uzročno posljedičnu vezu sa cjepivom[6].

Dodatne informacije iz iste skupine cijepljene djece su dostupne preko sustava V-Safe, u kome je učestvovalo oko 42 tisuće djece i njihovih obitelji. U ovom sustavu su obitelji na dobrovoljnoj osnovi sudjelovale u redovnim upitima preko smartphone aplikacije u kojima su dostavljali podatke o nuspojavama po cjepivu. Oko 55% je prijavilo lokalne reakcije, a 34% sistemske reakcije po prvoj dozi cjepiva. Po drugoj dozi su sistemske reakcije bile češće i prisutne u oko 40% slučajeva. Međutim tek oko 5% roditelja je prijavilo rekacije koje su djecu onemogućile u svakodnevnim aktivnostima, većinom u prvom danu po prvoj dozi, a 7.5% po drugoj dozi. U V-Safe skupini nisu zabilježene hospitalizacije koje su bile uzrokovane cjepivom. Stoga je velika većina nuspojava u djece od 5–11 godina bila blaga i prolazna[6].

U dobnoj skupini od 12–17 godina je u VAERS sustavu primjećena nešto učestalija pojava miokarditisa, naročito po drugoj dozi cijepljenja. Pri tome je opisano oko 22 slučaja miokarditisa na milijun cijepljenih u skupini od 12–15 godina te oko 37 miokarditisa na milijun primatelja druge doze u dobi od 16–17 godina. Većina tijekova miokarditisa je bila blaga i prolazna, a jedina tri slučaja miokarditisa sa smrtnim ishodom u dobi ispod trideset godina starosti su bila vezana uz dokumentiranu virusnu infekciju. Miokarditisi su opisani u ovoj skupini i po booster dozi. Na ukupno 2,8 milijuna booster doza za skupinu od 12–17 godina starosti, opisano je ukupno 32 slučaja ozbiljnih miokarditisa. 27 među njima su zahtjevali hospitalizaciju, ali su svi bili otpušteni iz bolnice do veljače 2022., od kojih je 18 potpuno ozdravilo, a 9 se još oporavljalo[7]. Stoga je i u ovoj skupini velika većina nuspojava bila blaga i prolazna.

Premda je tijek bolesti po COVIDu kod djece u pravilu blag, teški oblici, hospitalizacije pa i smrti su jasno dokumentirane i ne mogu biti isključene, čak ni kod naočigled zdrave djece u trenutku infekcije. Dugoročne posljedice su jasno dokumentirane kod odraslih, a naziv Long-COVID je poznati entitet, ali je slabije praćen kod maloljetnika. Ipak, jedna novija studija iz Velike Britanije na uzorku od oko šest tisuća tinejdžera, od kojih je polovica imala PCR dokumentiranu infekciju, a druga polovica služila kao kontrolna skupina[8], je pokazala da je kod maloljetnika po COVIDU došlo do češće pojave simptoma poput zamora, glavobolja i dispneje, a gotovo dvostruko češće pojave višestrukih simptoma nego kod vršnjaka iz kontrolne skupine. Nažalost, ovi problemi su slabo prepoznati, što povećava rizike od dugoročnih posljedica za mladu populaciju. Stoga prednosti cjepiva kod mladih ne treba samo sagledavati u prizmi zaštite od akutnog tijeka bolesti, nego i zaštite od dugoročnih posljedica te komplikacija u vidu multisistemskog imunog sindroma u djece (MIS-C).

Efikasnost cjepiva po cijepljenju je u kliničkim istraživanjima prije odobrenja bila visoka i iznosila oko 90% zaštite protiv COVID infekcije za obje dobne skupine[1,2]. Pad zaštite je primjećen po pojavi Omikron varijante, što je slično situaciji i za druge starosne skupine. Tako je u američkoj saveznoj državi New York opisan pad zaštite od infekcije u djece od 12–17 godina na 51%, a kod djece od 5–11 godina na 12%[9]. Zaštita od hospitalizacije je pala na 73% za djecu od 12–17 godina te na 48% za dobnu skupinu od 5–11 godina. Naročito znakovit je bio pad efektivnosti zaštite s vremenom, jer su dva tjedna po cijepljenju tinejdžeri imali efektivnost protiv infekcije od 76% a 28–34 dana po cijepljenju 56%, dok je kod djece od 5–11 godina primjećena zaštita od 65% u drugom tjednu po cijepljenju, ali tek 12% u razdoblju 28–34 dana[9]. Ukupno, ti rezultati su upućivali da druga doza cjepiva, premda je pružala određenu zaštitu protiv hospitalizacija, nije bila dostatna kod velikog postotka adolescenata, a naročito djece, upućujući na potrebu za boosterom, kako bi djeca bila zaštićena protiv Omikron varijante. Da je to doista slučaj ukazuju rezultati nove CDC studije[10], koja je kod boosteriranih tinejdžera od 16–17 godina starosti pokazala efektivnost od zavidnih 81% protiv infekcije Omikron varijantom, premda te rezultate treba potvrditi u idućim studijama.

Cjepiva su pokazala i visoku zaštitu protiv MIS-C, pri čemu su dvije doze cjepiva dovele do pada MIS-C od 91%, a nijedno cijepljeno dijete s MIS-C-om nije bilo životno ugroženo, dok je 39% necijepljene djece s MIS-C simptomima trebalo biti zaprimljeno u jedinice intenzivnog liječenja[11]. Treba naglasiti da ova studija nije bila koncipirana kako bi pratila imunost kroz vrijeme, a provedena je prije nego je Omikron postao dominantna varijanta.

Zaključno, cjepiva pružaju zaštitu protiv COVID infekcije i brojnih komplikacija koje mogu uslijediti po infekciji, ali je svijest o problemima koje djeca i adolescenti mogu imati po infekciji slabo razvijena u hrvatskoj javnosti. S pojavom Omikrona je efektivnost cjepiva opala, uključivo efektivnost kod djece koja su primila obje doze. To međutim ne bi trebao biti razlog za defetizam i odustajanje od mogućnosti da zaštitimo djecu, jer je očito da booster doza pomaže i ovoj dobnoj skupini. Zdravstveni djelatnici trebaju biti narodni učitelji, rekao je Andrija Štampar. Stoga je važno da u svojoj praksi objasnimo obiteljima i rizike COVIDa, kao i prednosti koje cijepljenje može pružiti njihovoj djeci.

LITERATURA

1. *Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S i sur.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. The New England journal of medicine. 2021;385(3):239–50.
2. *Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC i sur.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. New England Journal of Medicine. 2021;386(1):35–46.
3. Pfizer and BioNTech provide update on rolling submission for emergency use authorization of their COVID-19 vaccine in children 6 months through 4 years of age: Pfizer/Biontech; [updated 2022, February 11. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-rolling-submission
4. *Ian S.* COVID vaccines: Which countries are vaccinating children over 5 and how do they compare? : Euronews; 2022 [updated 25 February 2022. Available from: https://www.euronews.com/next/2022/02/25/covid-vaccine-for-children-who-in-europe-is-leading-the-race.
5. RH Dobna piramida – Procijepljenost. 2022.
6. *Hause AMB, J, Marquez P, Myers TRG, J.*, Su JR, Zhang B, Thompson D i sur. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years — United States, November 3–December 19, 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2021;70(51/52):1755-60.
7. *Hause AMB, J, Marquez P, Abara WE, Olubajo B, Myers TR, Gee J i sur.* Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12–17 Years — United States, December 9, 2021–February 20, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:347–351. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7109e2. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2022;71(9):347-51.
8. *Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, de Stavola BL, Rojas N, McOwat K i sur.* Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health.
9. *Dorabawila V, Hoefer D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES.* Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5–11 and 12–17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant. medRxiv. 2022:2022.02.25.22271454.
10. *Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda A, Irving SA i sur.* Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioN-Tech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5–17 Years — VISION Network, 10 States, April 2021–January 2022. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2022;71(9):352-8.
11. *Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA i sur.* Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioN-Tech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years — United States, July–December 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2022;71(2):52-8.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:6–12
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-2

Pregled | Review

Genetička varijabilnost i bolest COVID-19

Genetic variability and COVID-19 disease

Irena Drmić Hofman[1,3]✉, Snježana Židovec Lepej[2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju, Split
[2] Odjel za imunološku i molekularnu dijagnostiku, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
[3] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Odsjek za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku, Split

Ključne riječi
COVID-19,
SARS-CoV-2,
GENETIČKA VARIJABILNOST,
ISHODI LIJEČENJA

SAŽETAK. Brojna su istraživanja opisala gene i lokuse koji su povezani s težim oblikom bolesti COVID-19, poput onih za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2), transmembransku serinsku proteazu tipa 2 (TMPRSS2), tirozin kinazu 2 (TYK2), dipeptidil peptidazu 9 (DPP9), ABO sustav krvnih grupa, određene alele i gene sustava HLA koji kodiraju receptore imunološkog sustava. Međutim, potrebno je istaknuti da varijante u genima koji kodiraju sintezu molekula značajnih za biološki učinak interferona klase I i III, poput gena TLR, povezane su s najvišim procijenjenim rizikom za razvoj teške kritične bolesti COVID-19, posebice u muškaraca. Značaj muškog spola kao rizičnog čimbenika za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19 pokazan je u nekoliko nacionalnih i globalnih studija. Recentna istraživanja ukazala su i na povezanost gena za dva enzima iz obitelji uridin difosfat (UDP)-glukuronoziltransferaza (*UGT2A1* i *UGT2A2*) s gubitkom osjeta okusa i/ili mirisa tijekom bolesti COVID-19. Cilj ovog rada je izdvojiti genetičke biljege za koje su znanstvena istraživanja nedvojbeno dokazala biološku i kliničku značajnost u infekciji virusom SARS-CoV-2, posebice u smislu prijemljivosti domaćina na infekciju te procjene težine i ishoda bolesti.

Key words
COVID-19,
SARS-CoV-2,
GENETIC VARIABILITY,
CLINICAL OUTCOMES

SUMMARY. Numerous studies have described genes and loci associated with severe COVID-19 disease such as those for angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), transmembrane serine protease type 2 (TMPRSS2), tyrosine kinase 2 (TYK2), dipeptidyl peptidase 9 (DPP9), the ABO blood group system, certain alleles and the genes of HLA system encoding immune system receptors. However, it should be noted that a variant in genes encoding molecules important for the biological effect of class I and III interferons, such as the TLR gene, is associated with the highest estimated risk of developing severe critical disease COVID-19, especially in men. The importance of male biological sex as a risk factor for the development of severe COVID-19 disease has been proven by several national and global studies. Recent research has also shown an association between the gene for two enzymes from the uridine diphosphate (UDP) -glucuronosyltransferase family (UGT2A1 and UGT2A2) and the smell and/or taste loss during COVID-19 disease. The aim of this paper is to list out genetic markers for which scientific research has proven biological and clinical significance in SARS-CoV-2 infections, especially in terms of host susceptibility to infection and assessment of disease severity and outcome.

Od pojave novog koronavirusa SARS-CoV-2, u prosincu 2019. i pojave globalne pandemije bolesti COVID-19 u cijelom svijetu zabilježeno je više od 431 milijun slučajeva ove bolesti te više od 5,9 milijuna smrtnih slučajeva.[1]

Suočena s tako velikim izazovom, globalna znanstvena zajednica udružila je snage kako bi pokušala dati odgovore na izazov i doprinijeti boljem razumijevanju mehanizama infekcije i heterogenosti virulencije SARS-CoV-2, kao i raspona simptoma i čimbenika rizika za smrtnost. Rizični čimbenici povezani s teškim oblikom bolesti COVID-19 su starija dob, muški spol i kronične bolesti poput hipertenzije, astme, dijabetesa i debljine.[2] Međutim, pojava teških oblika bolesti i smrtni ishodi opisani u mlađih, prethodno zdravih osoba, bez poznatih komorbiditeta, potaknula je i brojna istraživanja moguće povezanosti genetičkih parametara i kliničke prezentacije bolesti.[3] Biološki mehanizmi i klinička primjenjivost različitih genetičkih čimbenika kao prediktora razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 i mortaliteta analizirana je u brojnim studijama primjenom metoda molekularne biologije, poput sekvenciranja genoma, eksoma ili određenih gena, odnosno cjelogenomskim istraživanjima (GWAS, od engl. *genome wide association studies*).[4]

Analizom dostupnih podataka može se uočiti kako su genomske studije zaraznih bolesti u ljudi i dalje vrlo rijetke u odnosu na druge imunološke bolesti, kao što su primjerice autoimuni poremećaji. Jedan od glavnih razloga tome je što se proučavanje zaraznih bolesti obično fokusira na mikroorganizam koji uzrokuje bo-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Irena Drmić Hofman, ErCLG Certified,
Medicinski fakultet i Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu, Split,
e-pošta: irena.drmic.hofman@mefst.hr

lest, a ne na domaćina. Za otkrivanje relevantnih genskih čimbenika potrebne su dodatne studije velikih, dobro karakteriziranih skupina ispitanika. Ne treba smetnuti s uma da je, za razliku od kroničnih bolesti, istraživanje težine i ishoda zaraznih bolesti često ograničeno na kratko razdoblje tijekom kojeg oboljeli imaju simptome bolesti.

U ovom kratkom preglednom radu prikazani su odabrani genetički biljezi, prediktori podložnosti za infekciju virusom SARS-CoV-2, kao i prediktori težine kliničke slike i ishoda bolesti u kontekstu bioloških mehanizama koji definiraju njihovo značenje u imunopatogenezi bolesti COVID-19. Bit će prikazano kako genetički obrasci mogu promijeniti rizik od infekcije, ulazak virusa, imunološki odgovor na virus, težinu COVID-19 i smrti.

Genetička istraživanja u bolesti COVID-19

Poznato je kako genetička konstitucija pojedine osobe može utjecati na rizik od infekcije i ozbiljnosti simptoma bolesti. Međunarodni konzorcij, sastavljen od 3.000 znanstvenika i kliničara, okupljenih u Inicijativu za genetiku domaćina COVID-19 (**HGI**, od engl. *COVID-19 Host Genetics Initiative,* https://www.covid19hg.org/*)* pokušao je identificirati genske varijante koje objašnjavaju individualnu razliku u osjetljivosti na COVID-19, kao i težini bolesti.[5] Proveli su meta-analizu 46 studija iz 19 zemalja te su usporedili genome 49.562 osobe s COVID-19 (od toga 13.641 osoba hospitaliziranih zbog infekcije i 6.179 onih koji su bili u kritičnom stanju) s genomima približno 2 milijuna osoba iz kontrolne skupine, bez poznate infekcije. Analizom je potvrđeno 13 lokusa u genomu, od kojih su četiri povezana s općom osjetljivošću na virus SARS-CoV-2, dok je devet povezano s težinom bolesti. Zanimljivo, dva prethodno nepovezana lokusa otkrivena su tek kada su u studiju uključene osobe podrijetlom iz istočne Azije, što potvrđuje vrijednost uključivanja ispitanika iz različitih populacija u genomske studije. Kako bi bolje razumjeli biološku podlogu i mehanizme koji povezuju te lokuse s ishodima bolesti COVID-19, autori su pretraživali gene u blizini svakog lokusa (tzv. ''*kandidatni geni*'"). Identificirali su više od 40 gena kandidata, od kojih je nekoliko prethodno bilo uključeno u imunološku funkciju ili imaju poznate funkcije u plućima, što sugerira da bi varijante u genomskim regijama istaknute u nalazima autora mogle utjecati na ishod COVID-19.[5]

Studija koju su proveli znanstvenici okupljeni oko *Covid-19 Host Genetics Initiative* predstavlja veliku prekretnicu u razumijevanju uloge genetike u infekciji SARS-CoV-2, no ostaju još neke dileme.

Naime, može se uočiti kako je u provedenoj studiji bilo približno 80 % ispitanika europskog podrijetla. Stoga su potrebne dodatne studije koje će uključivati veći broj osoba drugačijeg geografskog podrijetla, kako bi rezultati bili primjenjivi i na populacije s drugih kontinenata te kako bi se detaljnije analizirala povezanost genskih varijanti i lošijih ishoda bolesti. Budući eksperimenti trebali bi biti sveobuhvatniji te usmjereni na određivanje svih gena, signalnih putova i bioloških mehanizama koji povezuju identificirane genomske lokuse s ishodima bolesti COVID-19, kao i uključivanje u analizu negenetičkih parametara (primjerice socio-demografski čimbenici, kao što su dob ili pristup zdravstvenoj skrbi).

Unatoč ograničenjima, implikacije rezultata HGI studije su dalekosežne. Ova studija nije važna samo za bolje razumijevanje osjetljivosti na COVID-19, već naglašava i vrijednost globalne suradnje za pojašnjenje uloge genetičke varijabilnosti u sklonosti prema obolijevanju od zaraznih bolesti. Infekcije ostaju među glavnim uzrocima smrtnosti u zemljama s nižim dohotkom i predstavljaju rastuću globalnu prijetnju zbog klimatskih promjena, urbanizacije i povećanja broja stanovnika.

Varijante ljudskih gena za receptore SARS-CoV-2 koje utječu na težinu bolesti COVID-19

Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2)

Studije poremećaja ekspresije otprije su potvrdile važnu ulogu angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) u regulaciji krvnog tlaka i uopće kardiovaskularnog sustava.[6]

Dodatnu pozornost ACE2 je dobio s pojavom teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS), kad je potvrđena važna uloga ACE2 kao ciljnog, primarnog staničnog receptora domaćina koji omogućava ulazak virusa u stanicu domaćina i inicijaciju virusne infekcije. ACE2 je široko rasprostranjen u ljudskim tkivima, uključujući površinu plućnih stanica koje predstavljaju primarno mjesto infekcije.[7,8]

Koronavirus SARS-CoV-2 ulazi u stanice preko receptora za ACE2, čime je omogućena fuzija virusa i ulazak u staničnu membranu te invazija stanice domaćina. Međutim, iako su istraživani u brojnim studijama, substanična lokalizacija ACE2, specifičnost, kao i putovi razgradnje i stanične razmjene još uvijek nisu dobro razjašnjeni.[9]

Štoviše, osim ACE2, drugi alternativni receptori/koreceptori i stanične proteaze također su uključene u patogenezu SARS-CoV-2, poput CD147 (osnovni imunoglobulin ili Basigin), neuropilin-1 (NRP1), receptor MERS-CoV dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) alanil aminopeptidaza (ANPEP) i glutamil aminopeptidaza (ENPEP).[10,11]

Nakon niza provedenih studija ACE2, 2009. uvedena je ciljana primjena rekombinantnog proteina ACE2

u liječenju hipertenzije. Iako rezultati nekih recentnih studija pokazuju kako bi ACE2 mogao biti terapijski cilj za viruse povezane sa SARS-om, još uvijek postoje brojne nepoznanice pa su potrebna daljnja istraživanja za procjenu moguće upotrebe ACE2 kao vjerodostojnog terapeutskog cilja[12,13].

Prethodne studije pokazale su da osobe s određenim polimorfizmom ACE2 koji imaju transmembranske serinske proteaze tipa 2 (TMPRSS2, od engl. *transmembrane protease, serine* 2) za S-protein imaju visok rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2.

TMPRSS2 se eksprimira u epitelnim stanicama specifičnih tkiva, uključujući i one u plućima i probavnom sustavu. Proteaza TMPRSS2 potrebna je za ulazak i širenje virusa u domaćinu i predstavlja kritični čimbenik koji omogućuje staničnu infekciju koronavirusima, ne samo SARS-CoV-2 nego i drugim vrstama virusa (npr. H1N1).[14]

U *in vitro* studijama provedenim na staničnim linijama i primarnim plućnim stanicama te na mišjem *knockout* modelu pokazano je kako bi kontrola ekspresije ili aktivnosti TMPRSS2 mogla voditi prema potencijalnoj primjeni u liječenju COVID-19.[14]

Brojne epidemiološke studije ukazuju da učestalost i težina bolesti COVID-19, kao i drugih virusnih infekcija ovisnih o TMPRSS2 (poput gripe), mogu biti izraženije u muškaraca nego u žena.

Fuzija gena TMPRSS2–ERG najčešća je preuredba u primarnom karcinomu prostate. Modulacija ekspresije androgenim hormonima mogla bi objasniti pojavu većeg broja muškaraca s teškim oblikom COVID-19. Zanimljivo, barem na razini mRNA, čini se kako nema razlike u konstitutivnoj ekspresiji TMPRSS2 u plućnom tkivu između muškaraca i žena. Ipak, postoji varijacija između spolova u razinama ekspresije mRNA. Niske razine androgena prisutnih u žena mogu biti dovoljne za održavanje ekspresije TMPRSS2. Osim toga, TMPRSS2 (i tumori s fuzijom TMPRSS2–ERG) mogu reagirati na terapiju estrogenima. Terapije koje inhibiraju androgene receptore možda mogu smanjiti težinu plućnih simptoma i smrtnost od COVID-19. Budući nema poznate važne funkcije, a inhibitori njegove aktivnosti su već u primjeni, TMPRSS2 je zanimljiv cilj za moguću prevenciju ili liječenje respiratornih virusnih infekcija.[14]

Tirozin kinaza 2 (TYK2) i dipeptidil peptidaza 9 (DPP9)

Rezultati studije *Genetics Of Mortality In Critical Care* (GenOMICC), istraživanja povezanosti genoma, provedenoj na 2.244 kritično bolesna pacijenta s COVID-19 iz 208 jedinica intenzivnog liječenja u Ujedinjenom Kraljevstvu ukazali su na još neke gene kandidate koje se može dovesti u vezu s teškim oblikom COVID-19. Jedan od njih je lokus u blizini gena za receptorsku tirozin kinazu 2 (engl. *tyrosine-protein kinase*, TYK2), na 19. kromosomu. Varijante ovog gena mogu povećati osjetljivost na infekcije drugim virusima, bakterijama i gljivicama. U skladu s tim, autori su izvijestili da osobe koje nose određene mutacije u TYK2 imaju povećan rizik od hospitalizacije ili razvoja teškog oblika COVID-19.[15]

Drugi primjer je gen za dipeptidil peptidazu 9 (od engl. *dipeptidyl peptidase 9*, DPP9), koji ima različite unutarstanične funkcije, uključujući cijepanje antivirusnog signalnog medijatora CXCL1041 i ključne uloge u prezentaciji antigena i aktivaciji inflamosoma. Autori su pronašli da intronska varijanta ovog gena povećava rizik od teškog oblika bolesti COVID-19. Značajno je naglasiti i da ista genska varijanta može povećati rizik od nastanka idiopatske plućne fibroze, rijetke plućne bolesti koju karakteriziraju ožiljci na plućnom tkivu.[15]

Muški spol kao rizični čimbenik u bolesti COVID-19

Značaj muškog spola kao rizičnog čimbenika za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19 dokazan je brojnim nacionalnim i globalnim istraživanjima.[16] Ramirez i sur. (2021.) su analizirali stopu smrtnosti od infekcije (IFR) te rizik od smrti povezan s bolesti COVID-19 u 40.187.894 muškaraca (1.274.663 smrtnih ishoda) i 42.933.757 žena (971.899 smrtnih ishoda) iz 72 zemlje.[17] Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je IFR veći u muškaraca (3,17 %) u usporedbi sa ženama (2,26 %) te da je rizik od smrti povezane s bolesti COVID-19 veći u muškaraca no da su podatci u različitim zemljama svijeta varijabilni.[17]

Tazerji i sur. (2022.) su analizirali podatke o rizičnim čimbenicima povezanih s mortalitetom i morbiditetom od bolesti COVID-19 u 12 zemalja/geografskih regija i također pokazali veću incidenciju, mortalitet i omjer smrtnosti slučajeva (engl. *case fatality ratio*) u muškaraca u usporedbi sa ženama.[18]

Nadalje, meta analizom Patanavanicha i sur., kojom je obuhvaćeno 46 recenziranih radova s ukupno 22.939 pacijenata oboljelih od COVID-19, pušenje cigareta potvrđeno je kao neovisni rizični čimbenik za progresiju bolesti i povećani mortalitet od COVID-19, posebice u mlađih pušača (< 45 godina). Činjenica kako je pušenje općenito češće među muškarcima, možda bi mogla objasniti veću učestalost infekcije u muškaraca.[19]

Zanimljivo je istaknuti kako je ovdje već spominjani gen ACE2 smješten na kromosomu X (Xp22.2). Zato se odmah nameće pitanje o genskoj neravnoteži i razlici ekspresije između spolova, a značajne razlike između muškaraca i žena pokazane su u nekim studijama.[20] Dobivene razlike su objašnjene činjenicom da gen ACE2 izbjegava inaktivaciju jednog kromosoma X u žena, pa je utemeljena pretpostavka da neki geni na X

Tablica 1. Odabrani geni povezani s težinom i simptomima bolesti COVID-19

Gen	Naziv	Pozicija na kromosomu	Funkcija
ACE2	angiotenzin-konvertirajući enzim 2	Xp22.2	regulator sustava renin-angiotenzin, receptor za ulazak virusa SARS-CoV-2
TMPRSS2	transmembranska serinska proteaza tipa 2	21q22.3	blokira ulazak SARS-CoV-2 u stanicu
TYK2	tirozin kinaza 2	19p13.2	enzim uključen u signalizaciju interferona
DPP9	dipeptidil peptidaza 97	19p13.3	enzim uključen u imuni odgovor i nastanak plućnih bolesti
ABO	ABO antigeni	9q34.2 i 3p21.31	sustav krvnih grupa
HLA sustav	humani leukocitni antigen	6p21	indukcija i regulacija imunološkog odgovora
TLR7	toll-like receptor	Xp22.2	indukcija IFN I i proizvodnja drugih upalnih citokina, antivirusni odgovor
UGT2A1, A2	uridin difosfat (UDP)-glukuronozil transferaza 1 i 2	4q13.3	enzimi za detoksikaciju, eksprimirani u olfaktornom neuroepitelu

kromosomu i spolni hormoni mogu objasniti smanjenu smrtnost od COVID-19 u žena.[21]

Varijante gena TLR7 i teška kritična bolest COVID-19 u muškaraca

Receptori nalik proteinu Toll (engl. t*oll-like receptors*, TLR) pripadaju skupini receptora urođenog imunološkog sustava koji prepoznaju karakteristične molekularne strukture patogena te uzrokuju aktivaciju transkripcije gena koji kodiraju sintezu proupalnih i antivirusnih citokina, posebice interferona (IFN) klase I, II i III. U imunopatogenezi bolesti COVID-19 posebno značajnu ulogu ima receptor TLR7 koji prepoznaje molekule jednolančane RNA, poput genoma virusa SARS-CoV-2. Bortolotti i sur. (2021.) dokazali su da TLR7 aktivira transkripcijski faktor NFκB i sintezu IFN klase I, IFN-γ, i IFN-λ3 nakon infekcije stanica Calu-3/MRC-5 virusom SARS-CoV-2 *in vitro*.[22]

Van der Made i sur. su cjeloegzomskim sekvenciranjem genoma četiri mlada zdrava muškarca bez poznatih komorbiditeta (dva para braće iz nesrodnih obitelji), u dobi od 21 do 31 godinu, koji su bili hospitalizirani zbog teške kritične bolesti COVID-19 otkrili patogene varijante u genu *TLR7* (tablica 1). U jednog para braće europskog podrijetla (smrtni ishod bolesti) dokazana je delecija c.2129_2132del; p.[Gln710Argfs *18] povezana s kompletnim gubitkom funkcije gena *TLR7* (majka je homozigot za navedenu deleciju).[23] Funkcionalni testovi *in vitro* u kojima je dokazan gubitak funkcije TLR u bolesnika s opisanim mutacijama temelje se na praćenju smanjenja ekspresije mRNA za transkripcijske faktore IRF7 (engl. *interferon response factor*), ISG15 (engl. *interferon stimulated gene*) i gena za IFNβ1 i IFN-γ u primarnim kulturama mononuklearnih stanica periferne krvi bolesnika, nakon stimulacije agonistom TLR7 imikvimodom.[23]

Solanich i sur. (2021.) su u prospektivnom istraživanju muškaraca u dobi od 18–50 godina, bez komorbiditeta, koji su zbog teškog kritičnog oblika bolesti COVID-19 hospitalizirani u jedinicama intenzivnog liječenja u Barceloni, Nijmegenu i Rotterdamu otkrili dvije nove *missense* varijante gena TLR7 u 2 od 14 bolesnika (14,3 %) koje dovode do gubitka funkcije.[24] Varijanta [c.644A>G;p.(Asn215Ser)] otkrivena je u dva brata porijeklom iz Dominikanske Republike kao i u njihove majke (homozigot), dok je u druga dva brata europskog podrijetla otkrivena varijanta [c.2797T>C; p.(Trp933Arg)]. Funkcionalni testovi *in vitro* pokazali su da se radi o *loss-of-function* varijanti koja uzrokuje smanjenje ekspresije gena za IFN klase I i II.[24] Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su varijante gena TLR7 povezane s teškim oblikom bolesti COVID-19 u mladih muškaraca, ipak, relativno rijetke.[24]

U svrhu procjene učestalosti klinički značajnih varijanti gena *TLR7* u populaciji, Fallerini i sur. (2021.) su u prospektivnom presječnom istraživanju analizirali 156 muškaraca, mlađih od 60 godina iz talijanske GEN-COVID kohorte, od kojih je 79 razvilo teški oblik bolesti koji je zahtijevao primjenu mehaničke ventilacije (invazivne ili neinvazivne), dok je 77 bolesnika imalo oligoasimptomatsku bolest ili asimptomatsku infekcju virusom SARS-CoV-2 koja nije zahtijevala hospitalizaciju.[25] Missense varijante gena *TLR7* otkrivene su u 5 od 79 (6,3 %) muškaraca s teškim oblikom bolesti COVID-19, dok u asimptomatskih i oligosimptomatskih bolesnika varijante nisu detektirane (tablica 1). U dodatnoj analizi kohorte muškaraca mlađih od 60 godina (n=56) s teškim oblikom bolesti i 27 asimptomatskih kontrola iz drugog vala talijanske epidemije virusa SARS-CoV-2, missense varijanta gena TLR7 otkrivena je u jednog bolesnika (1,7 %) s teškim oblikom bolesti.[25]

Analizom kompletne kohorte bez dobnog ograničenja (n=561.261 bolesnik s teškim oblikom bolesti i 300 zaraženih osoba kao kontrolna skupina) otkrivena su još tri bolesnika s missense varijantama gena TLR (dvije osobe u dobi od 65 i 66 godina) te jedna osoba iz kontrolne skupine.[25]

Funkcionalna analiza učinka missense varijanti gena TLR7 na ekspresiju gena značajnih za biološku funkciju IFN klase I i II *in vitro* pokazala je statistički značajno smanjenje ekspresije svih gena povezanih sa signalnim putem receptora TLR7 u bolesnika s missense varijantama c.901 T > C, p.Ser301Pro i c.3094G > A, p.Ala1032Thr čime je dokazano da se radi o loss-of-function mutacijama. Analize *in silico* predvidjele su identičan loss-of-function učinak još jedne missense varijante c.2759G > A, p.Arg920Lys.[25] Varijanta c.655G > A, p.Val219Ile imala je samo hipomorfni učinak i uzrokovala je smanjenje transkripcijske aktivnosti samo dva gena interferonskog sustava (za IRF7 i IFN-γ). Dvije varijante (c.863C > T, p.Ala288Val i c.1342C > T, p.Ala448Val) su neutralne tj. nemaju učinak na signalizaciju putem TLR7. Varijanta p.Val222Asp koja je detektirana u jednog muškarca iz kontrolne skupine također je svrstana u grupu varijanti koje imaju niski učinak na funkciju proteina TLR7.[25]

Rezultati ovog opsežnog istraživanja tri kohorte muškaraca s teškim oblikom bolesti COVID-19, pokazali su da je zastupljenost mladih muškaraca bez komorbiditeta s loss-of-function mutacijama gena TLR7 oko 1 %.

Svemu navedenome treba dodati i činjenicu da je nekoliko TLR signalnih gena, uključujući TLR3, TLR4 i TLR7, kodirano sekvencama koje se nalaze na kromosomu X.

Krvne grupe i dijagnoza bolesti COVID-19

COVID-19 ima širok raspon težine bolesti, od asimptomatske u nekih osoba do smrtonosnog ishoda u drugih. Na temelju studije na više od milijun sudionika istraživanja tvrtke za genetička istraživanja *23andMe* izvještavano je o genetičkim i negenetičkim povezanostima s pozitivnim testom na SARS-CoV-2, respiratornim simptomima i hospitalizacijom.[26] Koristeći studije povezanosti genoma trans-predaka, potvrđena je izrazita povezanost između krvne grupe i dijagnoze COVID-19, kao i genski bogat lokus na kromosomu 3p21.31, koji je snažnije povezan s ozbiljnošću ishoda. Čimbenici rizika za hospitalizaciju uključuju stariju dob, muški spol, pretilost, niži socioekonomski status, neeuropsko podrijetlo i prethodne kardio-metaboličke smetnje.[27] Iako je neeuropsko podrijetlo bilo značajan čimbenik rizika za hospitalizaciju, nakon prilagodbe na sociodemografiju i postojeće zdravstvene uvjete, nisu pronađeni dokazi da ove dvije primarne genske povezanosti objašnjavaju razlike u riziku za teške ishode COVID-19 između pojedinih populacija.[26]

Povezanost lokusa uz gene i gubitak osjeta mirisa i/ili okusa

Anosmija (gubitak osjeta mirisa) i ageuzija (gubitak osjeta okusa) karakteristični su simptomi bolesti COVID-19 koji se javljaju u 20–85 % bolesnika, najčešće u vrlo ranoj fazi infekcije virusom SARS-CoV-2.[27] Patofiziološki mehanizmi gubitka mirisa i okusa tijekom infekcije virusom SARS-CoV-2 nedostatno su proučeni, no pretpostavlja se da infekcija sustentakularnih stanica i osjetilnih pupoljaka koji eksprimiraju virusni receptor ACE2 dovodi do direktnog, virusom-potaknutog oštećenja olfaktornog i gustacijskog sustava. Direktna infekcija humanih perifernih senzornih neurona virusom SARS-CoV-2 kao molekularna osnova patogeneze kemosenzornog oštećenja u bolesti COVID-19 analizirana je u eksperimentalnim modelima. Primjenom *in vitro* modela perifernih neurona, diferenciranih iz humanih embrionskih zametnih stanica, koji eksprimiraju ACE2 receptor, Lyoo i sur. (2022.) dokazali su promjene u ekspresiji molekula, koje su značajne za kemosenzornu funkciju osjetilnih neurona olfaktornog ili gustatornih organa.[28] Uz to, Meinhardt i sur. (2021.) su imunohistokemijskim metodama u post-mortem tkivu COVD-19 bolesnika dokazali SARS-CoV-2 u neuronima olfaktorne mukoze, no navedene rezultate treba dodatno potvrditi zbog iznimno malog broja uzoraka u navedenom istraživanju.[29]

U recentnoj studiji objavljenoj u *Nature Genetics*, Shelton i sur. (2022.) proveli su analizu genoma ispitanika s bolesti COVID-19 koji su imali izražene simptome gubitka osjeta mirisa i okusa. Autori su analizirali podatke milijun osoba iz baze podataka tvrtke *23andMe* za koje su postojali podatci o sekvenci eksoma te, primjenom online ankete, identificirali ukupno 69. 841 osobu koja je imala barem jedan pozitivan SARS-CoV-2 test.[30] Gubitak osjeta okusa i/ili mirisa opisan je u čak 68 % ispitanika s pozitivnim SARS-CoV-2 testom, a rizik od pojave ovih simptoma bio je značajno niži u osoba podrijetlom iz istočne Azije i Afrike (omjer rizika 0,8 i 0,88) u usporedbi s bolesnicima europskog podrijetla, dok su žene imale nešto veću vjerojatnost pojave ovih simptoma u odnosu na muškarce (72 % naspram 61 %).

Primjenom cjelogenomskih istraživanja na uzorku od 89.373 osobe različitog etničkog podrijetla, Shelton i sur. (2022.) otkrili su značajnu povezanost samo s jednim lokusom na 4. kromosomu (q13.3), dok je indeks SNP (od engl. *single nucleotide variant*) na tom lokusu bio rs7688383 (C/T, rizični alel T, P = 1,4 × 10−14, OR = 1,11) (tablica 1).[30] Navedeni SNP nalazi se unutar intronskih preklapajućih regija gena za

dva enzima *UGT2A1* i *UGT2A2*. Enzimi UGT2A1 i UGT2A2 dio su obitelji uridin difosfat (UDP)- glukuronoziltransferaza koji su eksprimirani u stanicama olfaktornog neuroepitela (apikalnom dijelu sustentakularnih stanica) te na membrani cilija olfaktornih osjetilnih neurona). Imaju značajnu ulogu u metabolizmu osjeta mirisa te u detoksifikaciji tako što kataliziraju konjugaciju UDP-glukuronske kiseline tj. biotransformaciju različitih mirisa, koja dovodi ili do njihove eliminacije ili do sinteze novog poticaja mirisa. Gen *UGT2A2* je varijanta gena *UGT2A1* koja nastaje alternativnom preuredbom gena, pri čemu nastaje protein s modificiranim N-terminalnim dijelom molekule. Iako biološki mehanizmi koji bi objasnili povezanost SNP-a u blizini gena *UGT2A1* i *UGT2A2* s gubitkom osjeta mirisa tijekom bolesti COVID-19 nisu u potpunosti razjašnjeni, uloga ovih enzima u fiziologiji nastanka mirisa indirektno ukazuje da infekcija virusom SARS-CoV-2 može modulirati ekspresiju ovih gena te posljedično biti povezana s gubitkom njihovih bioloških funkcija.

Povezanost alela HLA-A*03:01 i rizika od nuspojava na mRNA cjepivo

Cjepiva protiv bolesti COVID-19 iznimno učinkovito štite od pojave teškog kritičnog oblika bolesti COVID-19 i smrti. Povećana reaktogenost cjepiva povezuje se s mlađom dobi i prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2, no pretpostavlja se da postoje i drugi parametri koji utječu na varijabilnost u težini nuspojava cijepljenja protiv bolesti COVID-19.[31]

Prema procjenama sa sveučilišta *John Hopkins*, do 25. veljače 2022., u svijetu je primijenjeno ukupno više od 11 milijardi doza mRNA, vektorskih i proteinskih cjepiva protiv bolesti COVID-19.[1] Primjena iznimno velikog broja doza cjepiva na globalnoj razini omogućila je istraživanja povezanosti genetičkih čimbenika s odabranim parametrima značajnim za bolest COVID-19 u osoba koje su prethodno već bile uključene u različita genetička istraživanja tj. za koje su podatci o sekvenciranju kompletnog eksoma već dostupni.

Bolze i sur. (2022.) analizirali su nuspojave cijepljenja protiv bolesti COVID-19 (4 lokalna i 20 sistemskih simptoma) nakon primjene mRNA cjepiva BNT162b2 tvrtke *Pfizer-BioNTech* i mRNA-1273 cjepiva tvrtke *Moderna* u 17.440 ispitanika koji su prethodno sudjelovali u istraživanjima *Helix DNA Discovery Project* i *Healthy Nevada Project* i za koje su postojali podatci o sekvenci kompletnog eksoma dobivene testom *Helix Exome+ assay*.[32] Rezultati GWAS istraživanja pokazali su značajnu povezanost između teških nuspojava koje onemogućuju uobičajene dnevne aktivnosti i alela HLA-A*03:01 u osoba koje su primile BNT162b2 cjepivo (n = 3,694; p = 4,70E-11; omjer rizika = 2,07 [95% CI 1,67-2,56]), dok je za primjenu mRNA-1273 cjepiva povezanost bila manje značajna, uz omjer rizika od OR = 1,32 [95% CI 1,09-1,59] (n = 3,610; p = 0,005) (tablica 1). Dob, spol ispitanika i preboljenje bolesti COVID-19 nisu utjecali na povezanost alela HLA-A*03:01 i učestalosti nuspojava na cijepljenje. Najčešće nuspojave primjene mRNA cjepiva u ispitanika s alelom HLA-A*03:01 bile su zimice, vrućica, i umor.[32]

Zaključak

Nakon brojnih studija provedenih tijekom posljednje dvije godine, može se zaključiti kako genomika može dati dobar uvid u razumijevanje bioloških mehanizama koji su u podlozi imunološkog odgovora na specifične infekcije (primjerice sa SARS-CoV-2) te poslužiti za prepoznavanje rizičnih osoba, kao i za razvoj novih lijekova i cjepiva. Ipak, potrebno je provesti dodatne studije na različitim populacijama kako bi se dodatno objasnio mehanizam djelovanja identificiranih gena.

LITERATURA

1. *John Hopkins University of Medicine Coronavirus Resource Center.* COVID-19 dashboard. 2022 Feb [pristupljeno 2022 Feb 25] [1 str.]. Dostupno na: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
2. *Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D i sur.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. 2021;76:428–455.
3. *Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P, Misra S, Sharma P.* Role of genetic variants and gene expression in the susceptibility and severity of COVID-19. Ann Lab Med. 2021;41:129–138.
4. *Colona VL, Vasiliou V, Watt J, Novelli G, Reichardt JKV.* Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response. Hum Genomics. 2021;15:57. Erratum in: Hum Genomics. 2021;15:59.
5. *COVID-19 Host Genetics Initiative.* Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature. 2021;600:472–477.
6. *Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE i sur.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. Nature. 2002;417:822–8.
7. *Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C.* The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol. 2020;16:e9610.
8. *Badawi S, Ali BR.* ACE2 nascence, trafficking, and SARS-CoV-2 pathogenesis: the saga continues. Hum Genomics. 2021;15:8.
9. *Letko M, Marzi A, Munster V.* Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020;5:562–569. 77
10. *Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S i sur.* The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. iScience. 2020;23:101160.
11. *Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z.* Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem Biophys Res Commun. 2020;526: 135–140.
12. *Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, i sur.* A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-

converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2017;21:234.

13. *Li Y.* A randomized, open label, controlled clinical study to evaluate the recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 (rhACE2) in adult patients with COVID-19. Clinical trial registration.clinicaltrials.gov; 2020 Feb [pristupljeno 2022 Feb 25] [1 str.]. Dostupno na: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
14. *Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2* and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? Cancer Discov. 2020;10:779–782.
15. *Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L i sur.* Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. Nature 2021;591:92–98.
16. *Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL.* Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol. 2020;20:442–447.
17. *Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G, Arroyo-Hernández H.* Sex differences in COVID-19 fatality rate and risk of death: an analysis in 73 countries, 2020–2021. Infez Med. 2021; 29:402–407.
18. *Tazerji SS, Shahabinejad F, Tokasi M, Rad MA, Khan MS, Safdar M, i sur.* Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. Gene Rep. 2022;26:101505.
19. *Patanavanich R, Glantz SA.* Smoking is associated with worse outcomes of COVID-19 particularly among younger adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2021;21:1554.
20. *Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, Sandberg K.* Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17β-oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. Biol Sex Differ. 2010;1:6.
21. *Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, i sur.* GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis &Coordinating Center (LDACC)—Analysis Working Group; Statistical Methods groups—Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site—NDRI; Biospecimen Collection Source Site—RPCI; Biospecimen Core Resource—VARI; Brain Bank Repository—University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical—Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration &Visualization—EBI; Genome Browser Data Integration &Visualization—UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz, Lappalainen T, Regev A, Ardlie KG, Hacohen N, MacArthur DG. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. Nature. 2017;550:244–248.
22. *Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Schiuma G, Beltrami S, Strazzabosco G i sur.* TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARS-CoV-2 Infection. Microorganisms. 2021;9:1820.
23. *van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S i sur.* Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. JAMA. 2020;324:663–73.
24. *Solanich X, Vargas-Parra G, Caspar I, van del Made, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J i sur.* Genetic screening for TLR7 variants in young and previously healthy men with severe COVID-19. Front Immunol. 2021;12:2965.
25. *Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D i sur.* GEN-COVID Multicenter Study, Renieri A, Mondelli MU, Frullanti E. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study. Elife. 2021;10: e67569.
26. *Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, Weldon CH, Filshtein-Sonmez T, Coker D i sur.* 23andMe COVID-19 Team, Aslibekyan S, Auton A. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. Nat Genet. 2021;53:801–808.
27. *Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T.* Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: a comprehensive review. Eur J Pharmacol. 2021;912: 174582.
28. *Lyoo KS, Kim HM, Lee B, Che YH, Kim SJ, Song D i sur.* Direct neuronal infection of SARS-CoV-2 reveals cellular and molecular pathology of chemosensory impairment of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2022;11:406–11.
29. *Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R i sur.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat Neurosci. 2021;24:168–75.
30. *Shelton JF, Shastri AJ, Fletez-Brant K; 23andMe COVID-19 Team, Aslibekyan S, Auton A.* The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. Nat Genet. 2022;54:121–4.
31. *Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P i sur.* Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infect Dis. 2021;21:939–949.
32. *Bolze A, Neveux I, Schiabor Barrett KM, White S, Isaksson M, Dabe S i sur.* HLA-A*03:01 is associated with increased risk of fever, chills, and stronger side effects from Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. HGG Adv. 2022;3:100084.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:13–15
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-3

Pregled | Review

Novosti u reanimaciji djece

New Guidelines in Paediatric Resusucitation

Ivan Vidmar[1]✉

[1] Klinički odjel za pedijatrijsku intenzivnu skrb, Pedijatrijska klinika, UKC Ljubljana

Ključne riječi
PEDIJATRIJSKA KARDIOPULMONALNA REANIMACIJA, PEDIJATRIJSKE HITNOĆE

SAŽETAK. U radu su sažete novine ili promjene u algoritmima osnovnih i dodatnih postupaka reanimacije, u liječenju posebnih stanja i liječenju djeteta neposredno nakon uspostavljanja spontane cirkulacije. Osnovno obilježje ovih izmjena, koje su pripremljene u jesen 2020., a objavljene u proljeće 2021., jest da algoritam temeljnih postupaka reanimacije više nije ujednačen. Postoji algoritam za laike i drugi algoritam za zdravstvene djelatnike i *first respondere.* Međutim, algoritmi za dodatne postupke reanimacije sve su specifičniji i prilagođeni pojedinim etiološkim entitetima. Razmatraju se izmjene uputa koje su najvažnije za uspješnu provedbu kardiopulmonalne reanimacije.

Key words
PAEDIATRIC CARDIOPULMONARY RESUSCITATION, EMERGENCIES IN PAEDIATRICS

SUMMARY. The paper summarizes new guidelines or changes in the algorithms of basic and advanced life support, in the treatment of special conditions and the treatment of the child immediately after the return of spontaneous circulation. The basic feature of these changes, which were prepared in autumn 2020 and published in spring 2021, is that the algorithm of basic laife support is no longer uniform. There is an algorithm for lay persons and another algorithm for competent (healthcare professionals and first responders). However, the algorithms for advanced life support are increasingly specific and adapted to individual etiological entities. The changes in the instructions that are most important for the successful implementation of cardiopulmonary resuscitation are discussed.

Zbog pandemije, nove međunarodne smjernice za reanimaciju, čije se objavljivanje očekivalo u jesen 2020., predstavljene su u proljeće 2021., kada je Europsko vijeće za reanimaciju (ERC) izdalo europske smjernice. Smjernice se obnavljaju svakih pet godina, a ovo je drugi put da smjernice kardiopulmonalne reanimacije (CPR) nisu iste svugdje u svijetu. Svako nacionalno vijeće za reanimaciju može odabrati one algoritme koji su potvrđeni u različitim relevantnim studijama. U Europi su ove upute ujednačene zahvaljujući ERC-u koji uključuje sva europska nacionalna profesionalna tijela.

Osnovni postupci reanimacije (*Basic Life Support*, BLS)

Osnovni postupci reanimacije u pedijatriji nisu doživjeli veće promjene, uglavnom samo pojednostavljenja, postoji i manevarski prostor za osobne odluke u propisanim okvirima. Postoje razlike u uputama za BLS ako ih izvodi laik ili zdravstveni djelatnik. Na engleskom zapravo koriste izraz kompetentni pružatelj usluga, koji osim zdravstvenih djelatnika uključuje kvalificirane osobe koje prve odgovore (*first responder*).

Dijete je definirano dobnim rasponom od 0–18 godina, osim, naravno, novorođenčadi pri rođenju, koja imaju svoj algoritam liječenja. Još uvijek postoji razlika između okretanja glave i podizanja brade kod dojenčeta (neutralni položaj) i kod djeteta nakon prve godine života (izraženija retrofleksija), no razlika je definirana kao tehnička karakteristika u jedinstvenom pedijatrijskom pristupu. Tako i upute kako pritiskati prsni koš (masaža srca) ostavljaju razlike između dojenčeta i dijeteta. Prilikom pritiskanja prsnog koša dojenčeta postoje razlike u uputama kada ih izvodi pojedinac, laik ili zdravstveni radnik. Po novome, medicinski radnik, usprkos tome što je sam, pritišće prsni koš na isti način kako bi to radio u prisustvu čitavog profesionalnog tima, tj. s dva palca na prsnoj kosti i dlanovima koji obuhvaćaju djetetova prsa.

Željena vrijednost postotka zasićenja hemoglobina kisikom (saturacija O_2), koja se dobiva pulsnom oksimetrijom je 94–98%, a što se postiže titracijom opskrbe kisikom. Ako je dijete toliko ugroženo dišnim ili cirkulacijskim poteškoćama da pulsna oksimetrija nije moguća (aparat ne pokazuje vrijednosti), kisik se aplicira maksimalnim protokom, što znači 15 l/min. Kod dojenčadi je obično dovoljno 10 l/min. Naravno, mjerenje zasićenosti O_2 je nešto što rade samo zdravstveni djelatnici.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Ivan Vidmar, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-8256-6168
Klinički odjel za pedijatrijsku intenzivnu skrb, Pedijatrijska klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, Ljubljana, Slovenija, e-pošta: i_vidmar@yahoo.com

Nakon prvih pet udisaja, odmah počnite stiskati prsni koš (tj. bez gubljenja vremena na traženje pulsa), osim ako dijete ne pokazuje jasne znakove prisutnosti cirkulacije. Ti se znakovi još uvijek definiraju kao spontani pokreti, spontano disanje i kašalj. U praksi znamo da je ponekad teško razlikovati spontani pokret i hipoksične konvulzije, te spontano i agonalno disanje (dahtanje).

Ako postoji samo jedan spasitelj, stručnu pomoć se i dalje poziva nakon jedne minute kardiopulmonalnog oživljavanja (CPR), ali ako spasitelj ima mobilni telefon s mogućnošću razgovora preko zvučnika, to treba učiniti odmah nakon prvih pet udisaja, istovremeno kada se započinje CPR.

Ako zdravstveni djelatnik ili prva pomoć svjedoči iznenadnom kolapsu djeteta bez znakova cirkulacije, treba odmah upotrijebiti automatski vanjski defibrilator (AED) prije nego se započne s kardiopulmonalnim oživljavanjem.

U BLS-u postoje nove upute za zdravstvene djelatnike. Kada su u timu najmanje dva zdravstvena djelatnika uvijek koriste balon s maskom za disanje. Disanje balonom s maskom može biti asinkrono s kompresijama prsnog koša samo ako je dijete trahealno intubirano.

Nove smjernice također naglašavaju da zdravstveni djelatnik mora obratiti pozornost na reverzibilne uzroke srčanog ili respiratornog zastoja i poduzeti odgovarajuće mjere u takvim okolnostima[1].

Dodatni postupci reanimacije (*Advanced Life Support*, ALS)

ALS, kao potpoglavlje pedijatrijskih smjernica za reanimaciju i liječenje kritičnih stanja, sve više gubi svoje mjesto, a prednost imaju smjernice usmjerene ka etiološkom liječenju (respiratorno zatajenje, sepsa, kardiogeni šok i dr.). Ipak, ovo potpoglavlje zadržavamo jer donosi neke novine/promjene u praktičnoj provedbi pojedinih postupaka.

Dišni put i umjetno disanje (A i B)

Kapnografija je obavezna tijekom reanimacije kada se dijete intubira u dušnik (sada više ne govorimo o endotrahealnoj intubaciji – ETT, nego o trahealnoj intubaciji – TT) kako bi se uvjerili u položaj tubusa. Može pomoći u brzom otkrivanju povratka spontane cirkulacije (ROSC), ali ni na koji način ne može biti pokazatelj nastavka ili napuštanja reanimacije. Također moramo imati na umu da vrijednost može biti lažno negativna ako se dijete intubira s cjevčicom bez *cuff*-a, što se često događa kod dojenčadi.

I dalje se naglašava da pri disanju ne smijemo izazvati hiperventilaciju. Do sada smo isticali visoku frekvenciju umjetnog disanja, a sada je pozornost usmjerena i na mogući prekomjerni respiratorni volumen.

Ako dijete, koje je već intubirano i umjetno ventilirano, reanimiramo možemo ga dekonektirati od ventilatora i ventilirati balonom za disanje kroz tubus ili ga ostaviti na ventilatoru. U potonjem slučaju, ventilator se mora postaviti na modul s kontroliranim volumenom s odgovarajućom frekvencijom i volumenom disanja i poništenjem prethodno postavljenih granicama (*trigger*, donja i gornja granica volumena disanja, itd.). Umjetne insuflacije i kompresije prsnog koša su u ovom slučaju asinkrone.

Cirkulacija (C)

Laboratorij uz krevet (*point of care*) postaje obavezan. Na prvom mjestu, od nas se traži utvrđivanje vrijednosti laktata u krvi, utvrđivanje mogućih reverzibilnih uzroka kritičnog stanja, zanimaju nas i vrijednosti kalija, glukoze itd. Moramo biti svjesni da prikazane vrijednosti mogu varirati ovisno o tehnici i mjestu uzimanja krvi. Pojedinačne vrijednosti nipošto nemaju prognostički značaj.

Ultrazvuk uz krevet ima svoju vrijednost u određivanju ili isključivanju reverzibilnog primarnog ili sekundarnog uzroka zatajenja srca.

Za sve vrste šoka u praksu ulazi nova doza tekućinske reanimacije. To je 10 ml/kg i ne više od 20 ml/kg. Ove doze se mogu ponoviti do ukupno 40–60 ml/kg u prvom satu liječenja (septičkog) šoka.

Uravnoteženi (*balanced*) kristaloidi su poželjni kod prve doze tekućinske reanimacije. Ako nisu dostupni, koristi se fiziološka otopina. U sljedećim dozama, humani albumin može se koristiti za liječenje djeteta sa septičkim šokom. Kod hemoragičnog šoka, kristaloidi su prikladni samo u prve dvije doze dok se ne dobije krv i/ili drugi krvni derivati.

Posebna stanja

U slučaju opstrukcije dišnih putova kod djeteta s traheostomijom, kanilu treba aspirirati. Ako ne uspijemo, kanilu treba odmah ukloniti i postaviti novu. Ako postoji problem, potrebno je pridržavati se protokola koji je napravljen u svakoj ustanovi sukladno njenoj organizaciji (dostupnost otorinolaringologa, anesteziologa).

Aritmija sa širokim QRS kompleksom smatra se ventrikularnom tahikardijom osim ako nije poznat drugi srčani uzrok. Elektrokonverzija je također indicirana u klinički stabilne djece.

Hipoglikemija se još uvijek kontrolira s 3 ml/kg 10% glukoze intravenozno. Ako postoje problemi s postavljanjem venskog puta, može se aplicirati glukagon 0,03 mg/kg tjelesne težine im. ili je alternativa intranazalna aplikacija u apsolutnoj vrijednosti od 3 mg za djecu od 4 i više godina.

Adrenalin ili noradrenalin su vazopresori koji su zamijenili dopamin u liječenju septičkog šoka u kojem je indiciran vazopresor. Čak i u pedijatriji dopamin gubi svoje mjesto, kao i prije nekog vremena u hitnim slučajevima kod odraslih pacijenata. Kod kardiogenog šoka nikada nije bio vazopresor prvog reda (sada su to norepinefrin kao inokonstriktor i dobutamin ili milrinon kao inodilatator).

Liječenje nakon reanimacije

Nove upute ne donose novine za liječenje djece nakon reanimacije. Kako takvo dijete umjetno ventilirati, kakav krvni tlak održavati, kakvu pozornost obratiti na tjelesnu temperaturu, sve to ostaje nepromijenjeno. Mnogo toga ostaje otvoreno i odluka je prepuštena pojedinoj bolnici ili centru hitne medicinske pomoći (kojim će vazopresorom održavati željeni krvni tlak, kod koje skupine djece poćeti s hipotermijom i u kojoj mjeri). Međutim, nove smjernice jasno navode da se ekstratjelesna membranska cirkulacija (ECMO) nakon reanimacije treba koristiti kada je to indicirano i ako bolnica ima mogućnost da je odmah aktivira.

Zaključak

U predstavljanju novosti ili novih/promijenjenih uputa u pedijatriskoj reanimaciji, koje su dovršene 2020. godine, a objavljene 2021. godine,sve je koncipirano na način da su novosti i promjene navedene pojedinačno. Svaka novost/promjena inače je uključena u svoj algoritam mjera čiji okvir ostaje nepromijenjen.

LITERATURA

1. *Van de Vorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Pediatric Life Support, Resuscitation (2021), https: doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.015

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:16–18
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-4

Pregled | Review

Dvadeset godina intenzivnog liječenja djece u Splitu

Twenty years of Pediatric intensive care unit in Split

Julije Meštrović[1,2]✉, Branka Polić[1,2], Joško Markić[1,2], Tanja Kovačević[1,2], Tatjana Ćatipović Ardalić[1,2], Vjekoslav Krželj[3]

[1] Klinika za dječje bolesti, KBC Split
[2] Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split
[3] Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Ključne riječi
JEDINICA INTENZIVNOG LIJEČENJA DJECE, SPLIT, EDUKACIJA, ZNANSTVENO I STRUČNI RAD

SAŽETAK. Prvi odjel intenzivnog liječenja djece u južnoj Hrvatskoj osnovan je u KBC-u Split 2001. godine. Od 2014. odjel je postao Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi. U radu primjenjujemo sve suvremene postupke intenzivnog liječenja, sudjelujemo u nacionalnim i međunarodnim projektima, kao i stručnim edukacijama, a objavljujemo i znanstvene i stručne radove iz pedijatrijske i neonatalne intenzivne medicine. Organiziramo međunarodne tečajeve za liječnike i medicinske sestre o hitnim stanjima u pedijatriji, pa smo odlukom Ministarstva zdravstva od 2017. imenovani za Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku hitnu medicinu.

Key words
PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT, SPLIT, EDUCATION, SCIENTIFIC AND PROFESSIONAL WORK

SUMMARY. The first pediatric intensive care unit in the south part of Croatia was established at the University Hospital of Split in 2001. Since 2014., our unit has become the Department of Intensive Pediatrics with Post-Intensive Care. All available intensive procedures have been performed in accordance with modern scientific achievements. Staff participates in various national and international projects, professional education and they publish papers of the highest scientific merit in all areas related to intensive care. Professional courses are organized independently thanks to which doctors and nurses in our and neighboring countries are educated, and by the decision of the Ministry of Health since 2017 we hold the position of the Referral Center of the Ministry of Health for Pediatric Emergency Medicine.

Klinika za dječje bolesti u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split jedina u Hrvatskoj nije imala odjel za intenzivno liječenje djece, premda je prema područnoj raspodjeli takav odjel bio nužan u četiri županije južnog dijela Hrvatske. Životno ugrožena novorođenčad rođena u KBC-u Split liječila su se u Odjelu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode, a starija djeca u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje s odraslim bolesnicima. Neki osnovni postupci liječenja djece u težem kliničkom stanju provodili su se u Klinici za dječje bolesti, u Odjelu za neonatologiju, koju je vodio prof. dr. sc. Livio Balarin, a zatim prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj.

Nakon boravka dr. Julija Meštrovića u Rimu 1995. i 1996. te provedene edukacije iz pedijatrijske intenzivne i neonatalne intenzivne medicine u Jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi i intenzivnog liječenja djece u bolnicama Agostino Gemelli i Bambino Gesu počinju se provoditi postupci intenzivnog liječenja u Klinici za dječje bolesti u tadašnjim "boksovima", dijelu Odjela za novorođenčad i dojenčad. Prva endotrahealna intubacija u Klinici urađena je 11.04.1996., a zatim je postavljen i prvi središnji femoralni venski kateter. Od opreme smo posjedovali dva neonatalna respiratora i dva monitora, uz infuzomate i perfuzore. Odmah je započeta edukacija medicinskih sestara, a zatim i liječnika koji bi trebali raditi u budućem odjelu za intenzivno liječenje. U tim prilagođenim uvjetima tim se pripremao tako da može početi raditi čim se steknu uvjeti za rad novog odjela. Ostvarena je bliska suradnja sa zavodima za intenzivno liječenje djece u KBC-u Zagreb i KBC-u Rijeka te Sveučilišnom bolnicom u Ljubljani.

Zbog realizacije projekta osnivanja Jedinice intenzivnog liječenja djece, 21. prosinca 2000. osnovan je Inicijativni odbor u sastavu: prof. dr. sc. Livio Balarin (predstojnik Klinike za dječje bolesti u Splitu), msgr. dr. Marin Barišić (nadbiskup Splitsko-makarski), Slaven Bilić dipl. iur.), prof. dr. sc. Josip Gotovac (član Upravnog vijeća KB Split), Miroslav Ivić (predsjednik Uprave "Slobodne Dalmacije"), Joško Krželj (ravnatelj Radio postaje Split, HRT Split), doc. dr. sc. Vjekoslav Krželj (predsjednik Inicijativnog Odbora), Mladen Mateljan (direktor TV postaje Split, HRT Zagreb), dr. Julije Meštrović (tajnik Inicijativnog odbora), Vesna

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. prim. dr. sc. Julije Meštrović, dr. med.,
Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku hitnu medicinu,
Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi,
Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1. 21 000 Split, Republika Hrvatska,
e-pošta: julije.mestrovic@gmail.com

Podlipec, dipl. iur. (saborski zastupnik), doc. dr. sc. Goran Račić (predstavnik kluba Rotary), Ljubo Stipišić – Dalmata, Nives Ostojić Škomrlj, dipl. ing. građ. i prof. dr. sc. Borben Uglešić (predstavnik kluba Lions). Provedena je donacijska akcija prikupljanja sredstava u kojoj je sudjelovalo oko 11 000 donatora. Vrijednost ukupnih donacija iznosila je 1.150.000 DEM, uključujući različite oblike doniranja: kupnja opreme, građevinski materijal, oprema prostora, usluge izvođenja radova, darivanje proizvoda te umjetničkih djela i nastupa, medijska podrška i novčane uplate. Građevinski radovi adaptacije postojećeg prostora dijela Klinike započeli su 5. travnja 2001. i završili u prosincu 2001. Prostor je u cijelosti uređen i opremljen prema standardima za intenzivno liječenje i uz nabavljenu opremu novi je odjel služio za liječenje 10 bolesnika od novorođenačke do adolescentne dobi. Odjel je svečano otvoren 27. prosinca 2001., a 29. prosinca liječili smo u njemu prve bolesnike. U timu liječnika bili su dr. Julije Meštrović, dr. Branka Polić, dr. Ante Omazić i dr. Luka Stričević. U prvom timu medicinskih sestara bile su: Stanka Katić (glavna sestra), Leann Coleman Božić, Sanja Šolić, Ankica Domljan, Fani Vrdoljak, Tihana Bećir, Mirjana Bralić, Sanja Ćalušić, Kristina Grašo, Ana Perišić, Dijana Omrčen, Mirela Roščić, Marina Sikavica, Tihana Nazlić i Ivanka Ercegović. Tim pedijatara intenzivista tvorili su zatim i dr. Joško Markić, dr. Eugenija Marušić, dr. Tanja Kovačević i dr. Tatjana Ćatipović Ardalić. Osim navedenih, u Odjelu su do danas dežurali i drugi liječnici s Klinike za dječje bolesti: dr. Ranka Despot, dr. Višnja Armanda, dr. Đurđica Košuljandić-Vukić, dr. Marija Meštrović, dr. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. Vanda Žitko, dr. Anita Ursić, dr. Jasna Petrić i dr. Davor Petrović. Pročelnik Zavoda je bio prof. dr. sc. Julije Meštrović, a sada je to prim. doc. dr. sc. Branka Polić.

Novi odjel je od početka rada primjenjivao sve najsuvremenije postupke intenzivnog liječenja, pa smo tako provodili visokofrekventnu oscilacijsku ventilaciju, primjenjivali dušikov oksid, parenteralnu prehranu, invazivno hemodinamsko nadziranje, bubrežno nadomjesno liječenje, terapijsku plazmaferezu, terapijsku hipotermiju, vantjelesnu membransku oksigenaciju i ostale potrebne terapijske postupke. Uvijek smo radili prema najvišim standardima, unaprjeđivali rad, sve usporedivo s najboljim sličnim odjelima u svijetu. Od 2014. odjel je postao Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi.

Od osnivanja Zavoda sistematski upisujemo sve bolesnike u registar koji uključuje demografske podatke i dijagnoze po sustavu Australian and New Zealand Paediatric Intensive Care (ANZPIC) Registry. Također bilježimo težinu bolesti svih bolesnika po sustavu Paediatric Index of Mortality (PIM) Score, Injury Severity Score (ISS) i Glasgow Coma Scale (GCS). Baza podataka omogućuje nam praćenje skupina bolesnika i procjenu kvalitete našeg rada u usporedbi s drugim sličnim odjelima[1].

Od osobitog je znanstvenog interesa rada tima dugoročno praćenje bolesnika nakon liječenja u Odjelima za intenzivno liječenje, što smo obradili u odnosu na različite pokazatelje[2–6].

Od 2002. u suradnji sa zrakoplovnom bazom Hrvatskog ratnog zrakoplovstva Split-Divulje i Odjelom za pedijatriju u Dubrovniku provodimo jedini u Hrvatskoj helikopterski transport novorođenčadi ''k sebi" iz Dubrovnika kojim smo do sad prevezli više od stotinu novorođenčadi[7–9].

Kao dio registra posebno evidentiramo djecu s teškim ozljedama i ozljedama glave kao posebno ugroženu skupinu bolesnika. Rezultati koje smo dobili potaknuli su nas na daljnja istraživanja i rad na prevenciji ozljeda[8,10–12].

Manchesterski tečaj Advanced Paediatric Life Support (APLS) o hitnim stanjima u pedijatriji započeli smo 2004., a Julije Meštrović je član međunarodne radne skupine tečaja. Tečaj organiziramo svake godine, a održavali smo ga u Splitu, Zagrebu, Osijeku i Rijeci. Od 2005. organiziramo tečaj ''Životno ugroženo dijete" za medicinske sestre kojeg vode naše medicinske sestre. Od 2014. provodimo poduku nastavnika i učenika u osnovnim školama Splitsko-dalmatinske, Šibensko-kninske i Primorsko-goranske županije o temeljnim postupcima oživljavanja. Nakon što smo obučili nastavnike u školama, oni provode obuku 2000 učenika godišnje. Program obuke je metodološki uređen tako da bilježimo i analiziramo rezultate, koji su pokazali značajan uspjeh našeg programa[13,14].

Među djecom s kroničnim bolestima osobito je osjetljiva skupina djece koja moraju zbog kroničnog zatajenja disanja biti traheotomirana, a mnoga se moraju i strojno ventilirati. Kako bi se toj djeci omogućio odlazak u obiteljski dom pripremili smo sustav edukacije obitelji i ostalih pojedinaca uključenih u skrb o toj djeci. Liječnici i medicinske sestre Zavoda nadziru i koordiniraju skrb o toj djeci i kada su u obiteljskom domu[5,15–17].

Inicirali smo i organizirali prvi sastanak pedijatrijskih intenzivista Hrvatske i susjednih zemalja u Splitu 2004. godine, kao i osnivanje Sekcije za intenzivnu i hitnu pedijatrijsku i neonatalnu medicinu Hrvatskog pedijatrijskog društva Hrvatskog liječničkog zbora 07.06.2006.

Godine 2011. objavljen je sveučilišni udžbenik Medicinskih fakulteta u Zagrebu, Rijeci i Splitu Hitna stanja u pedijatriji, čiji je glavni urednik Julije Meštrović. U pisanju udžbenika sudjelovali su stručnjaci iz Hrvatske i inozemstva, a ove godine izlazi treće izmijenjeno izdanje kao sveučilišni udžbenik Medicinskih

fakulteta u Zagrebu, Rijeci, Osijeku i Splitu, kojeg su uredili Julije Meštrović, Branka Polić i Joško Markić.

Svi liječnici Zavoda sudjeluju u nastavi Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu pri Katedri za pedijatriju (pročelnik je prof. dr. sc. Joško Markić) i Katedri za kliničke vještine (osnivač i pročelnik je prof. dr. sc. Julije Meštrović).

Pedijatri Zavoda objavili su veliki broj znanstvenih radova, sudjelovali u pisanju mnogih poglavlja u knjigama kao i u provedbi desetaka domaćih i međunarodnih projekata.

Na temelju rješenja Ministarstva zdravstva od 26.10.2017. Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi Klinike za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split dodijeljen je naziv ''Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku hitnu medicinu".

LITERATURA

1. *Meštrović J, Kardum G, Polić B, Omazić A, Stričević L, Šustić A.* Applicability of the Australian and New Zealand Paediatric intensive care registry diagnostic codes and Paediatric Index of Mortality 2 scoring system in a Croatian paediatric intensive care unit. Eur J Pediatr 2005; 164:783–4.
2. *Meštrović J, Polić B, Meštrović M, Kardum G, Marušić E, Šustić A.* Functional outcome of children treated in intensive care unit. J Pediatr (Rio J) 2008;84:232–236.
3. *Meštrović J, Kardum G, Šustić A, Polić B, Meštrović M, Markić J, Zanchi J.* Neurodevelopmental disabilities and quality of life after intensive care treatment. Journal of Paediatrics and Child Health 2007; 43:673–676.
4. *Polić B, Meštrović J, Markić J, Meštrović M, Capkun V, Utrobičić I i sur.* Long- term quality of life of patients treated in pediatric intensive care unit. Eur J Pediatr 2013;172:85–90.
5. *Meštrović J, Kardum G, Polić B, Meštrović M, Šustić A, Markić J i sur.* The influence of chronic health conditions on susceptibility to severe acute illness of children treated in PICU. Eur J Pediatr 2006; 165:526–529.
6. *Polić B, Bubić A, Meštrović J, Markić J, Kovačević T, Antončić Furlan I i sur.* Emotional and behavioral outcomes and quality of life in school-age children bornas late preterm: retrospective cohort study. Croat Med J. 2017;58:332–41.
7. *Meštrović J, Polić B, Radonić M, Stričević L, Omazić A, Baraka K i sur.* Prijevoz novorođenčadi "k sebi" Jedinice intenzivnog liječenja djece Kliničke bolnice Split. Paediatr Croat 2005; 49:25–29.
8. *Meštrović J.* Strukturirani pristup stabilizaciji za transport kritično bolesnog djeteta. Liječ vjesn 2011;5:S49–S51.
9. *Meštrović J, Polić B, Radonić M.* Helikopterski prijevoz novorođenčadi. Paediatr Croat 2010; 55(S1):162–166.
10. *Meštrović J, Meštrović M, Polić B, Markić J, Kardum G, Gunjača G i sur.* Clinical scoring system in predicting health-related quality of life of children with injuries. Colegium Antropologicum 2013;37:373–377.
11. *Meštrović J, Milunović P, Skelin A, Čarija R, Ćatipović T, Meštrović M i sur.* Djeca s ozljedama liječena u bolničkim ambulantama hitnog prijema. Liječ Vjesn 2012; 134:305–309.
12. *Mujkić A, Meštrović J.* Sustavni program prevencije ozljeđivanja djece koji uključuje i istraživanje njihovih uzroka i okolnosti nastanka. Liječ Vjesn 2013; 135:219–220.
13. *Petric J, Malicki M, Markovic D, Mestrovic J.* Sudents' and parent's attitudes toward basic life support training in primary schools. CMJ 2013;54:376–380.
14. *Meštrović J, Petrić J, Kljaković-Gašpić T, Bulić M, Lah-Tomulić K, Markić J i sur.* Tercijarna prevencija: poučavanje djece u osnovnim školama o oživljavanju. Pediatr Croat 2016;60: S174–S176.
15. *Omazić A, Meštrović J, Jurinović M, Stričević L, Polić B, Lahman M.* Ahondroplazija sa zatajenjem disanja. Paediatr Croat 2003;47:149–51.
16. *Mikecin L, Popović Lj, Meštrović J, Novak M, Galić S, Čulić V i sur.* Dugotrajno mehanički ventilirana djeca, naše iskustvo. Paediatr Croat 2009;53:29–32.
17. *Meštrović J.* Kronično bolesna djeca ovisna o uređajima. Pediatr Croat 2005; 49 (Suppl 1):13–15.

SEKCIJA 2 / *SECTION 2*

Gastroenterologija
Gastroenterology

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:21–26
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-5

Pregled | Review

Akutno zatajenje jetre i transplantacija

Acute liver failure and transplantation

Mirna Natalija Aničić[1,2]✉, Lana Omerza[1], Irena Senečić-Čala[1,2], Duška Tješić-Drinković[1,2], Jurica Vuković[1,2]

[1] Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

Ključne riječi
AKUTNO ZATAJENJE JETRE,
DJECA,
TRANSPLANTACIJA JETRE

SAŽETAK. Akutno zatajenje jetre progresivan je klinički sindrom obilježen brzim nastankom jetrene disfunkcije s posljedičnom disfunkcijom brojnih drugih organskih sustava. Kriteriji kojima ga definiramo razlikuju se od adultnih jer razvoj jetrene encefalopatije pogotovo u ranim stadijima nije jednostavno prepoznati posebno u novorođenčadi i dojenčadi, a ona i ne mora biti prisutna u početku, stoga nije nužna za postavljanje dijagnoze. Uzroci nastanka akutnog zatajenja jetre brojni su te ovise o dobi djeteta, a u gotovo 50% unatoč iscrpnim dijagnostičkim postupcima uzrok ostaje nerazjašnjen. Klinička slika u djece često je nespecifična (umor, mialgija, bol u trbuhu, mučnina i povraćanje), a žutica može, ali i ne mora biti odmah prisutna. U ranom stadiju nastupa bolesti fizikalni status kao i neurološki mogu biti u potpunosti normalni, no poznavajući nepredvidivost i moguću brzinu pogoršanja stanja, koje može u nekoliko sati rezultirati multiorganskim zatajenjem i komom, ključno je promptno pacijenta transportirati u transplantacijski centar. Zbrinjavanje bolesnika vodi multidisciplinarni tim, a odvija se u Jedinici intenzivnog liječenja zbog mogućnosti kontinuiranog praćenja vitalnih funkcija i neurološkog statusa. Iako se jedan manji dio pacijenata u potpunosti oporavi uz simptomatsko liječenje, većina ipak zahtijeva transplantaciju jetre. Koje je optimalno vrijeme za transplantaciju jetre te je li ona zaista potrebna ili postoji mogućnost spontanog oporavka, vječna su pitanja koja more liječnike koji zbrinjavaju takve pacijente. Dok se ne pronađe dobar prognostički model za utvrđivanje ishoda s ili bez transplantacije jetre preostaje nam individualna procjena svakog slučaja.

Key words
ACUTE LIVER FAILURE,
CHILDREN,
LIVER TRANSPLANT

SUMMARY. Acute liver failure is a progressive clinical syndrome characterized by the rapid onset of liver dysfunction with consequent dysfunction of other organ systems. The diagnostic criteria differ from adults because the development of liver encephalopathy, especially in the early stages, is not easy to recognize, especially in newborns and infants, and it may not be present initially, so it is not necessary for diagnosis. The causes of acute liver failure are numerous and age dependent, and in almost 50% of cases despite exhaustive diagnostic testing the cause remains unknown. The clinical picture in children is often nonspecific (fatigue, myalgia, abdominal pain, nausea, and vomiting), and jaundice may or may not be present immediately. In the early stages of the disease, physical and neurological status can be completely normal, but knowing the unpredictability of this condition, which can result in multiorgan failure and coma in a few hours, it is crucial to transport the patient promptly to the transplant center. Patient care is led by a multidisciplinary team, and takes place in the Intensive care unit due to the possibility of continuous monitoring of vital functions and neurological status. Although a small proportion of patients achieve full recovery with symptomatic treatment, most still require a liver transplant. What is the optimal time for a liver transplant and whether it is really needed or there is a possibility of spontaneous recovery, are eternal questions for the doctors who care for such patients. Until a good prognostic model for predicting survival with or without transplant is established, we are left with an individual assessment of each case.

Akutno zatajenje jetre (AZJ) vrlo je složen i brzo progresivan klinički sindrom karakteriziran naglim nastankom jetrene disfunkcije koji nosi značajan morbiditet i mortalitet. Već prvi poznati opis koji datira iz 1616. godine dosta dobro objašnjava složenost tog stanja i naglašava zahvaćenost više organskih sustava: Guillaume de Baillou (Ballonius) spominje dječaka koji je umro nakon 2 tjedna trajanja bolesti koju su karakterizirali vrućica, žutica, delirij i epileptički napadaji[1]. Tijekom godina klinička slika nije se puno mijenjala, no dijagnostički kriteriji jesu. Dugo su se za postavljanje dijagnoze AZJ kod djece koristili kriteriji za odrasle što je između ostalog nužno uključivalo postojanje jetrene encefalopatije. S obzirom na to da prepoznavanje i određivanje točnog stupnja encefalopatije posebice u novorođenčadi i dojenčadi nije jednostavno, a ona i ne mora biti odmah prisutna, PALF (Pediatric Acute Liver Failure) Study Group postavili su ulazne kriterije za svoju longitudinalnu studiju koji

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Mirna Natalija Aničić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6789-617X
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: mirnaanicic@gmail.com

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji akutnog zatajenja jetre u djece
Table 1. Diagnostic criteria for acute liver failure in children

Akutni nastup jetrene bolesti bez postojanja od ranije poznate kronične jetrene bolesti
Biokemijski pokazatelji oštećenja jetre
Koagulopatija koja se ne može korigirati K vitaminom: – INR ≥ 1,5 uz jetrenu encefalopatiju – INR ≥ 2 s ili bez encefalopatije

INR – international normalized ratio

Tablica 2. Uzroci akutnog zatajenja jetre u djece
Table 2. Etiology of acute liver failure in children

Etiologija	Bolest
Novorođenčad i dojenčad	
Infektivni	Herpesvirusi, adenovirus, echovirus, HBV, sepsa
Metabolički	Galaktozemija, tirozinemija, gestacijska aloimuna jetrena bolest (neonatalna hemokromatoza), mitohondrijske bolesti
Ishemija	Prirođene srčane greške, asfiksija, miokarditis
Starija djeca	
Infektivni	HAV, HBV, HEV, herpesvirusi, sepsa
Lijekovi	Paracetamol, valproat, karbamazepin, izonijazid, tetraciklini, halotan itd.
Toksini	Amanita phalloides, fosfor, ugljikov tetraklorid, otapala
Metabolički	Wilsonova bolest, manjak alfa-1 antitripsina
Autoimuni	Autoimuni hepatitis (češće tip 2)
Ishemija	Prirođene srčane greške, srčana operacija, miokarditis, Budd-Chiari
Ostalo	Leukemija, limfom, hemofagocitna limfohistiocitoza

HBV – virus hepatitisa B, HAV – virus hepatitisa A, HEV – virus hepatitisa E

su kombinacija kliničkih i biokemijskih parametara, a isti su se uvriježili kao radna definicija AZJ u djece te temeljem njih postavljamo dijagnozu (tablica 1).[1,2]

Incidencija AZJ kod djece nije u potpunosti poznata, procjenjuje se da se u SAD-u godišnje javlja oko 500–600 slučajeva, dok u Hrvatskoj vidimo oko 1–2 bolesnika godišnje.

Uzroci AZJ su brojni i ovise o dobi djeteta, no interesantna je činjenica da unatoč opsežnom dijagnostičkom postupku u gotovo 50% slučajeva uzrok ostaje nerazjašnjen[2,3]. Kod novorođenčadi i dojenčadi najčešći su uzroci AZJ virusi (HSV je definitivno najčešći) te brojne metaboličke bolesti, dok su to kod starije djece toksično djelovanje lijekova, gljiva ili drugih kemijskih spojeva te autoimuni hepatitis. Za gotovo 75% slučajeva toksičnog djelovanja lijekova zaslužan je paracetamol[3]. U tablici 2 navedeni su uzroci AZJ po dobi[4]. Važno je spomenuti da prilikom traženja uzroka AZJ naglasak moramo staviti na bolesti za koje postoji po mogućnosti ciljana terapija i bolesti koje su kontraindikacija za transplantaciju jetre. Zbog brze progresije stanja i nepredvidivog kliničkog tijeka često se radi o utrci s vremenom.

Klinička slika

Klinička slika često je u početku nespecifična, javljaju se umor, mialgija, bol u trbuhu, mučnina i povraćanje, a povremeno i vrućica u dotad najčešće potpuno zdravog djeteta. Žutica može, ali i ne mora biti odmah prisutna. Važno je notirati kada se pojavila. Suptilne promjene u ponašanju, kao i kvalitativni i kvantitativni poremećaj svijesti različitog stupnja znak su nastupa jetrene encefalopatije. Fetor hepatikus razvija se u uznapredovalom stadiju.

Iznimno je važno uzeti detaljan fizikalni status uključujući neurološki pregled. Osim žutice koja može biti tek suptilna i eventualno znakova krvarenja (petehije, hematomi) pregledom kože moramo ciljano tražiti postoje li znakovi dotad neprepoznate jetrene bolesti koja se tek sad manifestirala, stoga tražimo ksantome, pojačan venski crtež, palmarni eritem, spider angiome. Pregledom trbušne stijenke utvrđujemo postojanje hepatomegalije, splenomegalije i ascitesa. Važno je i uočiti dismorfična obilježja ili smanjeni rast kao i postojanje batićastih prstiju te perifernih edema.

U ranom stadiju AZJ pacijent može imati i potpuno normalan fizikalni status, uključujući i neurološki, no to nas ne smije odvesti na krivi trag razmišljanja da će to tako i ostati, jer iskustvo nas uči da je nastup kliničkog pogoršanja ponekad toliko rapidan da može doći do smrtnog ishoda u svega nekoliko sati.

S obzirom na to da je etiologija vrlo široka dobrom i detaljnom anamnezom ponekad možemo postaviti sumnju na određeni uzrok. Uvijek moramo ciljano pitati uzima li pacijent redovito lijekove te koje je lijekove uzimao unazad nekoliko mjeseci ako se radilo o sporadičnom uzimanju. Osim lijekova važno je ispitati i uzimanje biljnih i ostalih suplemenata koji se prodaju i uzimaju bez ikakve kontrole, doimaju se bezopasni, a mnogi od njih su toksični. Također zlouporaba droge u adolescenata važan je anamnestički podatak, kao i kontakt s raznim kemikalijama te ingestija gljiva. Moramo saznati podatke o postojanju jetrene bolesti u drugih članova obitelji (npr. autoimune, infektivne ili nasljedne), kao i o konsangvinitetu roditelja, nerazjašnjenoj smrti djeteta u obitelji, učestalim pobačajima majke. Epidemiološki podaci o nedavnim putovanjima ili poznatim oboljelim kontaktima također su važni posebno u svjetlu virusne etiologije.

Dijagnostički testovi i postupci

Dijagnozu AZJ postavljamo temeljem kliničke slike, biokemijskih markera i specifičnih dijagnostičkih testova. Za procjenu jetrenog oštećenja i funkcije moramo učiniti sljedeće laboratorijske testove: ukupni i direktni bilirubin, AST, ALT, GGT, AF, GUK, albumin, PV (INR), fibrinogen, amonijak. Važno je procijeniti i funkciju drugih organskih sustava, stoga moramo uključiti i sljedeće pretrage: KKS, CRP, ureja, kreatinin, acidobazni status, ionogram koji uključuje Mg i P. Ove pretrage dat će nam dodatan uvid u stanje pacijenta, no neće nam pomoći oko utvrđivanja etiologije. Stoga je potrebno učiniti daljnje pretrage kojima možemo ciljano potvrditi ili isključiti pojedini uzrok: serologiju na hepatotropne viruse (hepatitis virus A,B,C,E, EBV, CMV, HSV) kao i druge viruse (adeno, entero, parvo B19 itd.), bakar u serumu, bakar u 24h urinu i ceruloplazmin (kod djece starije od 3 godine), autoantitijela (ANA, AGLM, LKM-1, SLA), tTg, feritin, lipidogram, imunoglobuline, alfa 1 antitripsin, urin toksikološki, aminokiseline u serumu i urinu, organske kiseline u urinu, urin na reduktivne tvari, omjer laktat/piruvat iz seruma. Potrebno je uzeti mikrobiološke briseve i hemokulture posebice ako je pacijent febrilan s obzirom na to da su bolesnici s AZJ podložniji infekcijama[1,2,4]. Od slikovnih pretraga nužno je učiniti ultrazvuk abdomena i kolor doppler za procjenu veličine jetre, prisutnost lezija te procjenu prohodnosti portalne i hepatalnih vena. Pregled oftalmologa može nam pomoći kod sumnje na specifična stanja npr. Wilsonove bolesti (Keiser Fleischerov prsten prisutan je u 50% pacijenata), nekih metabolički bolesti (cherry red spot kod lizosomskih bolesti).

Od ostalih pretraga preporuča se inicijalni EEG, čak i ako je pacijent potpuno urednog neurološkog statusa s obzirom na to da se neke promjene manifestiraju tek subklinički; primjerice Hussain i sur. su u svojoj studiji na 19 pacijenata s AZJ u njih 5% evidentirali subkliničke epileptičke napade[5]. CT i MR mozga potrebni su ako pacijentovo neurološko stanje deteriorira za procjenu proširenosti edema mozga, nastanka hernijacije itd.

U laboratorijskim nalazima bolesnika s AZJ nalazimo:

- koagulopatiju koja se očituje patološkom vrijednosti PV-a koja se ne korigira davanjem K-vitamina, produženim INR-om i sniženom razinom fibrinogena
- trombocitopeniju koja je posljedica smanjene proizvodnje trombocita (zbog manjka trombopoetina kojeg proizvodi jetra) kao i povećane potrošnje, no i njihove poremećene funkcije (zbog povećane proizvodnje prostaciklina i dušičnog oksida)
- značajno povišenje aminotransferaza – 100 – 1000 X N
- konjugiranu hiperbilirubinemiju
- povišenje amonijaka
- hipoglikemiju koja katkad zahtijeva visoke koncentracije glukoze za korekciju
- poremećaje u acidobaznom statusu (od respiratorne alkaloze do miješane respiratorne i metaboličke acidoze obično uz hipoksemiju)
- poremećaje elektrolita (hipo ili hipernatermija, hipokalemija, hipomagnezemija i hipofosfatemija), povišen kreatinin kao znak pojave bubrežnih komplikacija, ureja može biti visoka (dehidracija, bubrežna disfunkcija) ili snižena (nemogućnost sinteze u jetri)

Biopsija jetre kao dijagnostička metoda u AZJ dvojbena je s jedne strane zbog povećanog rizika za krvarenje, a s druge strane zbog toga što je dobiveni nalaz često neinformativan (npr. masivna nekroza hepatocita kojom se ne može utvrditi etiologija bolesti). Ukoliko se odlučimo za biopsiju jetre, jedna od mogućnosti za koju se veže manje komplikacija u smislu krvarenja je transjugularna biopsija jetre[1,4].

Zbrinjavanje pacijenta s AZJ

Prvi korak u zbrinjavanju pacijenta s AZJ je rani premještaj u centar koji se bavi transplantacijom jetre[6]. Osim hepatologa u liječenje pacijenta s AZJ uključen je multidisciplinaran tim koji se sastoji od intenzivista, specijalista za metaboličke bolesti, neurologa, nefrologa, transplantacijskog kirurga i anesteziologa. Zbrinjavanje se provodi u jedinici intenzivnog liječenja gdje je moguće kontinuirano praćenje bolesnikovih vitalnih funkcija i neurološkog statusa. Učestalost ponavljanja laboratorijskih nalaza prije svega ovisi o kliničkom stanju pacijenta te može varirati od jednom, u blažim slučajevima do četiri puta dnevno. Nalazi koje moramo često kontrolirati su KKS, aminotransferaze, bilirubin, PV, amonijak, kreatinin, elektroliti i acidobazni status. Početno zbrinjavanje uvijek je simptomatsko i ciljevi su univerzalni – pokušati spriječiti progresiju oštećenja drugih organa minucioznim praćenjem pacijenta i titriranjem terapije. Potrebno je održati ravnotežu tekućine da se postigne adekvatna hidracija i perfuzija organa, a pritom ne provocira edem mozga, periferni edemi i ascites, stoga ograničavamo unos tekućine na 80% dnevnih potreba. Izbor je 10% glukoza s dodatkom elektrolita, a ponekad su potrebne i visoke koncentracije glukoze (10–15 mg/kg/min) da bi se korigirala hipoglikemija, što onda zahtijeva primjenu putem centralnog venskog katetera. Teška i refraktorna hipoglikemija loš je prognostički znak. U svakom AZJ preporuča se odmah primijeniti K-vitamin (5–10 mg i.v.) iako je učinkovitost najčešće slaba, no služi za diskriminaciju niskog PV-a zbog manjka K-vitami-

Tablica 3. Jetrena encefalopatija – stupnjevi (modificirano prema (1))
Table 3. Stages of hepatic encephalopathy

Stupanj	Raspoloženje/mentalni status	Refleksi	Neurološki znakovi	EEG
I	Razdoblja letargije i euforije, zbunjenost, poremećaj ciklusa spavanja i budnosti	Normalni ili hiperrefleksija	Teškoće pri crtanju likova i izvođenju intelektualnih zadaća, tremor	Normalan ili difuzno usporen
II	Zbunjenost, dezorijentiranost, letargija, neprimjereno ponašanje, nemogućnost kontrole sfinktera	Hiperrefleksija	Ataksija, disartrija	Generalizirano sporiji, pojava theta valova
III	Somnolencija, sopor, inkoherentan govor govor	Hiperrefleksija	Rigidnost	Generalizirano sporiji, trifazički valovi
IV	Koma	Odsutni	Dekortikacija ili decerebracija	Vrlo spor, delta valovi ili elektrokortikalna tišina

na. Svim pacijentima uvodimo i gastroprotekciju stres ulkusa H2 antagonistima ili inhibitorima protonske pumpe. Kako je AZJ kataboličko stanje i kalorijske potrebe pacijenata su povećane, kad god je to moguće provodi se enteralna prehrana, a ako nije moguće, parenteralna. Preporuča se restrikcija proteina na 0,5–1 g/kg/dan u prisutnosti hiperamonijemije i oprez prilikom upotrebe lipida ako se sumnja na mitohondrijske bolesti ili poremećaje u oksidaciji masnih kiselina. Primjena NAC-a (N-acetil cisteina) kao potencijalno detoksificirajućeg lijeka nema mjesta u AZJ osim onom izazvanom trovanjem parcetamolom.

Zbrinjavanje koagulopatije

Koagulopatija je univerzalno prisutna u AZJ, a posljedica je narušene sintetske funkcije jetre. Zabrinjavajuća je zbog rizika od krvarenja. Unatoč često dramatično niskim vrijednostima PV-a (INR-a) klinički značajna krvarenja susrećemo u <5% bolesnika, a spontano intrakranijalno krvarenje u <1%, s tim da rizik krvarenja ne korelira s vrijednostima INR-a (7). Značajna krvarenja obično su potaknuta sepsom.

Ono što često zaboravljamo kada vidimo niske vrijednosti PV-a jest da ono mjeri isključivo razinu prokoagulantnih faktora, a ne uzima u obzir i antikoagulantne faktore (protein C i S, antitrombin) koji su u AZJ također sniženi, a važni su za hemostatsku ravnotežu.

S obzirom na to da je prisutan manjak i antigkoagulantnih i prokoagulantnih faktora postignuta je nova hemostatska ravnoteža koja ponekad može prevagnuti u smjeru hiperkoagulabilnosti te izazvati trombozu (npr. portalne vene)[7]. Sve to moramo imati na umu kod postavljanja indikacije za nadoknadu svježe smrznute plazme, krioprecipitata, protrombinskog kompleksa ili aktiviranog F VII.

Primjena svježe smrznute plazme radi korekcije vrijednosti PV-a indicirana je prije invazivnih zahvata (biopsija jetre, postavljanje centralnog venskog katetera itd.) te kod krvarenja. Profilaktičko davanje se više ne prakticira zbog brojnih štetnih učinaka poput preopterećenja tekućinom, TRALI-a (Transfusion Related Acute Lung Injury) i TRIM-a (Transfusion Related Immunomodulation).

Indikacije za primjenu krioprecipitata, protrombinskog kompleksa i aktiviranog faktora VII su također invazivni postupci ili krvarenje, njihova prednost je manji volumen pripravka, a nedostatak visoka cijena te sadržaj isključivo izoliranih komponenti koagulacijskog sustava (npr. protrombinski kompleks sadrži faktore II, VII, IX i X, a nedostaju mu antikoagulanti faktori što može provocirati trombozu).

Osim INR-a puno osjetljiviji dijagnostički testovi hemostatske ravnoteže su tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) koji nam daju informacije o vremenu potrebnom za stvaranje ugruška, jačini ugruška i njegovoj stabilnosti te lizi. Adekvatni su za primjenu u djece starije od 6 mjeseci obzirom na dinamiku koagulacijskih procesa koja je u ranijoj dobi ponešto drugačija od odraslih (7). Sve više su u primjeni te temeljem njih možemo preciznije donijeti odluku o titriranju terapije koagulacijskim faktorima.

Nadoknada trombocita preporuča se također prije invazivnih zahvata i kod krvarenja, a preporuka je da se anemija korigira održavajući vrijednost hemoglobina oko 100 g/L da bi se omogućila adekvatna dostava kisika svim tkivima[4].

Zbrinjavanje encefalopatije

Jetrena encefalopatija progresivan je, ali potencijalno reverzibilan neuropsihijatrijski sindrom koji se javlja kao komplikacija AZJ. Ne mora biti odmah prisutna, a nekad ostaje neprepoznata jer klinička slika varira od suptilnih kognitivnih ili motoričkih ispada, poremećaja spavanja do iritabilnosti, stupora i u konačnici kome (tablica 3). Patofiziologija nastanka je složena i uključuje faktore poput hiperamonijemije, porasta proupalnih citokina u cirkulaciji (IL-1, IL-6 i TNF alfa) koji uzrokuju povećanu propusnost endo-

tela i promjene u moždanom protoku što doprinosi razvoju edema mozga, a drugi faktori su još toksični učinci žučnih kiselina i oksidativni stres. Iako se hiperamonijemija smatra glavnim čimbenikom nastanka encefalopatije, koncentracija amonijaka u plazmi ne korelira uvijek s kliničkom manifestacijom, odnosno jednim mjerenjem amonijaka ne možemo utvrditi ili isključiti postojanje iste[2]. Zato se preporučuju serijska mjerenja vrijednosti amonijaka uz kontinuirano praćenje neurološkog statusa. Edem mozga koji rezultira povećanim intrakranijskim tlakom životno je ugrožavajuća komplikacija AZJ. Zbrinjavanje pacijenata s jetrenom encefalopatijom uključuje smanjenje stimulacije izbjegavanjem svih nepotrebnih intervencija, podizanje glave u povišeni položaj (30°) zbog bolje venske drenaže, održavanje normotermije i izbjegavanje hipertermije, upotreba laktuloze ili rifaximina za kontrolu hiperamonijemije, a ako učinak nije zadovoljavajući, intravenska upotreba natrijeva benzoata ili dijaliza. L-ornitin-L aspartat pokazao je obećavajuće učinke u primjeni kod AZJ u odraslih, no njegova učinkovitost još nije ispitana kod djece osim u sporadičnim slučajevima[2]. Ukoliko dođe do razvoja edema mozga, hipertonična otopina NaCl i 20% manitol terapija su izbora, iako je njihov učinak privremen. Kontrolirana hiperventilacija provodi se kod pacijenata čije stanje svijesti zahtijeva mehaničku ventilaciju. Nema podataka koji bi preporučili terapijsku hipotermiju kao neuroprotektivnu strategiju u zbrinjavanju pedijatrijskih pacijenata s AZJ[2]. U praćenju bolesnika serijski EEG-ovi korisna su metoda praćenja neurološkog stanja. Invazivno monitoriranje intrakranijskog tlaka nosi značajan rizik od krvarenja, a ne poboljšava konačni ishod stoga je njegova uporaba u djece kontroverzna. Druge metode praćenja poput transkranijskog doplera i mjerenja promjera optičkog živca nisu još u svakodnevnoj uporabi iako daju obećavajuće rezultate. Kod upotrebe sedativa u pacijenata s jetrenom encefalopatijom moramo biti oprezni uzimajući u obzir korist sedacije i rizik od maskiranja neurološkog pogoršanja[2].

Osim neurološkog sustava AZJ ima devastirajući učinak i na ostale organske sustave poput kardiovaskularnog (periferna vazodilatacija, niska sistemna rezistencija, hipotenzija, smanjena periferna opskrba tkiva kisikom), respiratornog (plućni edem, hemoragija, ARDS), urološkog (bubrežno zatajenje, hepatorenalni sindrom), endokrinološkog (relativna adrenalna insuficijencija), hematološkog (aplastična anemija), gastrointestinalnog (krvarenje, pankreatitis- kod trovanja valproatom), imunološkog (infekcije, SIRS).

Liječenje

Kod liječenja pacijenata s AZJ postavljaju se važna pitanja: je li uzrok jetrene insuficijencije lječiv, je li moguć potpun oporavak bez transplantacije jetre, koje je optimalno vrijeme za transplantaciju jetre u takvog bolesnika, jesu li povezane komplikacije drugih organskih sustava reverzibilne ili ireverzibilne?

Brza dinamika progresije kliničkog stanja zahtijeva veliku angažiranost cijelog tima te spremnost na promptnu reakciju u svakom trenutku.

Simptomatsko liječenje započinjemo odmah, ukoliko je uzrok lječiv uključujemo i ciljanu terapiju (npr. N-acetil cistein kod trovanja paracetamolom, aciklovir kod HSV, kelatore bakra kod Wilsonove bolesti, kortikosteroide kod autoimunog hepatitisa itd.).

Artificijelni uređaji koji bi preuzeli sve jetrene funkcije do potencijalnog potpunog oporavka poput dijalize albuminima, plazmafereze, MARS-a (Molecular Adsorbent Recirculating System), ELAD-a (Extracorporeal Liver Assist Device), HepatAssist-a nisu pokazali učinkovitost u smislu ishoda, već samo kao sredstvo stabilizacije do transplantacije[1,2].

S obzirom na to da je u gotovo 50% slučajeva uzrok nepoznat, a i kod manjeg broja onih kod kojih primijenimo ciljanu terapiju učinak nije zadovoljavajući jedina kurativna opcija je transplantacija jetre. Oko 10% svih transplantacija jetre kod djece u SAD-u provodi se uslijed AZJ[2].

Ishod pacijenata transplantiranih uslijed AZJ lošiji je od onih kojima je učinjena transplantacija zbog kroničnih bolesti jetre pa SPLIT baza podataka navodi jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije jetre u AZJ 74% u usporedbi s 88,2 % za ostale indikacije[8].

Transplantacija jetre u dječjoj dobi može biti transplantacija cijele ili dijela jetre ukoliko je donor odrasla osoba jer je limitirajući faktor veličina organa odnosno težina donora. Donor može biti kadaver ili živa osoba, najčešće srodnik. Presadak se stavlja na mjesto izvađene bolesne jetre i zato se naziva ortotopična. Potrebno je provoditi dugotrajnu imunosupresiju uz doživotno praćenje.

Pomoćna parcijalna ortotopična transplantacija jetre – APOLT (Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation) – postupak je kojim se uklanja samo dio nativne (bolesne) jetre, dok ostatak ostaje in situ uz presađivanja dijela donorske jetre pa tako pacijent ima dio „stare" i dio „nove" jetre. Ideja je da presađeni dio jetre pruža privremenu podršku i preuzme funkciju dok se nativna jetra ne regenerira. Imunosupresija se postupno ukida i pritom dolazi do spontane involucije presatka koji se smanjuje i fibrozira dok nativna jetra preuzima funkciju kompenzirajući gubitak u veličini presatka. Ponekad je potrebno kirurški odstraniti presadak u slučaju stvaranja apscesa[9]. Praćenje stupnja regeneracije nativne jetre provodi se CT-om mjereći volumen nativne jetre i presatka te hepatobilijarnom scintigrafijom imidooctenom kiselinom (HIDA) za procjenu funkcije obiju polovica jetara. Iako je tehnič-

ki zahtjevnija od klasične transplantacije jetre u centrima koji su se izvještili u tom postupku pomoćna parcijalna transplantacija smatra se sigurnom opcijom koja ima veliku prednost jer većini preživjelih omogućuje život bez imunosupresije[10].

Iako je transplantacija jetre često jedina kurativna opcija u AZJ, još uvijek nema optimalnog prognostičkog modela koji bi nam pomogao oko odluke kojem pacijentu i u kojem trenutku transplantirati jetru, stoga nam ostaje individualna procjena temeljena na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima, eventualnom poznatom uzroku i kontraindikacijama (nekontrolirana sepsa, ireverzibilni edem mozga s hernijacijom, teška multiorganska mitohondrijska bolest)[11,12].

Zaključak

AZJ rijedak je i životno ugrožavajući multiorganski sindrom čije zbrinjavanje je izazovno te zahtijeva pravovremeno prepoznavanje i zbrinjavanje svih očekivanih sekvela.

Jetrena encefalopatija učestala je i devastirajuća neurološka komplikacija koja uvelike utječe na konačan ishod. Rano upućivanje u transplantacijski centar nužnost je u zbrinjavanju takvih bolesnika.

LITERATURA

1. *Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M i sur.* North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022 Jan 1;74(1):138–158. doi: 10.1097/MPG.0000000000003268.
2. *Bhatt H, Rao GS.* Management of Acute Liver Failure: A Pediatric Perspective. Curr Pediatr Rep. 2018;6(3):246–257. doi: 10.1007/s40124-018-0174-7.
3. *Squires RH Jr.* Acute liver failure in children. Semin Liver Dis. 2008 May;28(2):153–66. doi: 10.1055/s-2008-1073115.
4. *Allonso EM, Squires RH.* Acute liver failure. U: Kelly DA, ur. Diseases of the liver and biliary system in children, izd. 4. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2017. Str. 271–287.
5. *Hussain E, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Alonso E, Whitington PF i sur.* EEG abnormalities are associated with increased risk of transplant or poor outcome in children with acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr; 58(4):449–56. doi:10.1097/MPG.0000000000000271.
6. *Dhawan A.* Acute liver failure in children and adolescents. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Jun;36(3):278–83. doi: 10.1016/j.clinre.2012.03.022.
7. *Bulut Y, Sapru A, Roach GD.* Hemostatic Balance in Pediatric Acute Liver Failure: Epidemiology of Bleeding and Thrombosis, Physiology, and Current Strategies. Front Pediatr. 2020 Dec 23;8:618119. doi: 10.3389/fped.2020.618119.
8. *Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L; Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group.* Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. Liver Transpl. 2004 Nov;10(11):1364–71. doi: 10.1002/lt.20252.
9. *Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS.* Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. Liver Transpl. 2016 Sep;22(9):1265–74. doi: 10.1002/lt.24509.
10. *Quadros J, Piedade C, Lopes MF.* Auxiliary liver transplantation for management of acute liver failure in children – Systematic review. Transplant Rev (Orlando). 2021 Dec;35(4): 100631. doi: 10.1016/j.trre.2021.100631.
11. *Dhawan A.* Etiology and prognosis of acute liver failure in children. Liver Transpl. 2008 Oct;14 Suppl 2:S80–4. doi: 10.1002/lt.21641.
12. *Jain V, Dhawan A.* Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. Liver Transpl. 2016 Oct;22(10):1418–30. doi: 10.1002/lt.24501.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:27–35
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-6

Pregled | Review

Cistična fibroza – nove terapijske mogućnosti

Cystic fibrosis – new therapeutic aproaches

Duška Tješić-Drinković[1,2]✉, Lana Omerza[2], Ivan Bambir[2], Ivana Todorić[2], Mirna Natalija Aničić[1,2], Irena Senečić-Čala[1,2], Jurica Vuković[1,2], Andrea Vukić Dugac[1,3], Dorian Tješić-Drinković[4]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
[2] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
[3] Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska
[4] Klinika za dječje bolesti Srebrnjak, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi
CISTIČNA FIBROZA, CFTR, CFTR MODULATORI, CILJANA TERAPIJA, PERSONALIZIRANA MEDICINA

SAŽETAK. *Uvod:* Mongenska autosomno recesivno nasljedna bolest cistična fibroza (CF) prije pedesetak je godina završavala smrću u ranom djetinjstvu. Devedesetih se godina, zahvaljujući simptomatskom liječenju uz strukturiran, sveobuhvatan multidisciplinarni pristup u centrima za CF, životni se vijek većine bolesnika produljio do u odraslu dob. Razvoj novih, inovativnih lijekova uslijedio je nakon otkrića gena za CF 1989.g. i uvida u mehanizme kojima razne mutacije utječu na strukturu i funkcionalnost genskog produkta – kloridnog kanala. *Sadržaj:* Ovaj je rad pregled novijih terapijskih mogućnosti s naglaskom na CFTR modulatore (od eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator*, transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu), koji su postali dio standardnog liječenja u mnogim zemljama, a krajem 2021.g. i u Hrvatskoj. Modulatori su male molekule koje obnavljaju ekspresiju i funkciju kloridnog kanala djelujući izravno na procese stvaranja, oblikovanja ili stabilnost mutirane CFTR bjelančevine. Zadiru u patofiziološki pokretač bolesti i dopunjuju simptomatsko liječenje, a potencijalno su primjenjivi u 90% bolesnika s CF. Pozitivni učinci su poboljšanje plućne funkcije, manje plućnih egzacerbacija, poboljšanje uhranjenosti, i najvažnije, produljenje životnog vijeka, osobito za osobe koje u mlađoj dobi započnu liječenje. Druge terapijske mogućnosti koje se istražuju su genska terapija i alternativni ionski kanali. Stanični modeli bazirani na uzorcima tkiva bolesnika s raznim mutacijama pružaju mogućnost *ex vivo* procjene terapijskog učinka raznih supstanci i implementaciju personalizirane medicine za CF. *Zaključak:* Učinkoviti CFTR modulatori modificiraju tijek bolesti i donose značajan pomak u kvaliteti i trajanju života bolesnika s CF. Ovi su lijekovi obećavajući za neposrednu budućnost oboljelih i navještaju novu eru u liječenju CF u kojoj će se izbor terapije primarno temeljiti na personaliziranoj genetskoj informaciji.

Key words
CYSTIC FIBROSIS, CFTR, CFTR MODULATORS, TARGETED THERAPY, PERSONALIZED MEDICINE

SUMMARY. *Introduction:* In the 1970s, the monogenic autosomal recessive disease cystic fibrosis (CF) was deadly in childhood. In the 1990s, symptomatic treatment and comprehensive multidisciplinary follow up in CF centers have allowed most patients to live to young adulthood. New and innovative therapies emerged following the discovery of the CF gene in 1989. and unraveling the impact that different mutations exert on the structure and function of the gene product, the so-called the chloride channel. *Areas covered:* This is a review of new therapeutic approaches focusing mainly on CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) modulators that are adopted into standard care in many countries, including Croatia at the end of year 2021. Modulators are small molecules that restore the expression and functionality of the chloride channel by changing cell-processing, folding and stability of the mutant CFTR. Modulators target proximal events in the disease pathogenesis, they complement standard care and are potentially applicable for 90% of the people with CF. Effects of treatment include better lung function, less pulmonary exacerbations, better nutritional status and most importantly increased survival, especially for patients starting therapy early in childhood. Other novel approaches, such as gene therapy and activation of alternative ion channels to bypass CFTR are in early stages of development. Cell models from patient-derived specimens with different mutations allow *ex vivo* evaluation of CFTR function and testing therapeutic effects of different substances. These models can thus be used for personalized medicine in CF. *Conclusion:* Effective CFTR modulators deeply modify the disease course, improve the quality of life and survival in CF. These drugs bring enormous promise for the immediate future, heralding an era in which therapeutic choices are driven by personalized genetic information.

Cistična fibroza (CF) je autosomno rececisvno nasljedna bolest uzrokovana mutacijom gena na dugom kraku 7. kromosoma koji kodira stvaranje membranske bjelančevine – transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu (CFTR, od eng. *cystic*

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Duška Tješić-Drinković, dr. med.,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: duska.td@gmail.com

fibrosis transmembrane regulator). Kolokvijalni naziv za genski produkt je kloridni kanal jer je to bila prva spoznaja o funkciji ove bjelančevine. Međutim, kroz njega ili uz njegovu pomoć prenose se još bikarbonati te niz drugih molekula. CFTR se nalazi u svim stanicama s jezgrom, s najjačom ekspresijom na apikalnoj površini submukoznih žlijezda i u epitelnim stanicama na sluznici dišnog sustava, probavnog sustava, reproduktivnog sustava, u gušterači i u znojnicama, pa su to organski sustavi najjače zahvaćeni bolešću[1,2]. Kloridni kanal regulira volumen, količinu soli i kiselost u izlučevinama. Kad CFTR bjelančevina nije funkcionalna stvara se žilav, ljepljiv sekret s glavnim kliničkim posljedicama u vidu kronične plućne bolesti, malapsorpcijskog sindroma, bilijarne ciroze, sindroma gubitka soli i neplodnosti u muškaraca, uz dodatne komorbiditete čiji broj raste s dobi bolesnika[3,4]. CF je multiorganska i progresivna bolest, s velikom varijabilnošću kliničkog tijeka i ekspresije od bolesnika do bolesnika, čak i u osoba s istim genotipom. Dodatno, vodeći se simptomi mijenjaju tijekom života jednog bolesnika. Glavna odrednica duljine životnog vijeka je kronična plućna bolest. Patofiziološka podloga plućne bolesti je narušeni mukocilijarni klirens zbog disfunkcije CFTR-a, što pogoduje zaostajanju sekreta i opstrukciji malih dišnih puteva od najranije životne dobi, te uz kroničnu neutrofilnu upalu i bakterijske infekcije postupno vodi prema respiratornoj insuficijenciji. Isti začarani krug: inflamacija-opstrukcija-infekcija postoji i u drugim organima zahvaćenim bolešću[5,6].

Epidemiologija cistične fibroze

Od prvih sustavnih opisa CF u medicinskoj literaturi prije osamdesetak godina dogodili su se značajni pomaci u trajanju i kvaliteti života. Bolest jest još uvijek neizlječiva, no, zahvaljujući naprecima utemeljenim na boljem razumijevanju patogeneze i znanstvenim dostignućima primjenjivim u praksi, danas se uspješno liječe i dobro kontroliraju simptomi, te usporava napredovanje bolesti. Četrdesetih i pedesetih godina prošlog stoljeća bolest je bila fatalna u prvim godinama života, sedamdesetih se životni vijek produljio do školske dobi, osamdesetih do kasne adolescencije, devedesetih do tridesetak godina, a s novim desetljećem na četrdesetak i više godina. Procijenjeni medijan životnog vijeka* bolesnika koji se danas rađaju je između 50 i 60 godina[2,7,8,9].

Sadašnje demografsko stanje i trendovi mogu se iščitati iz tri velika i dobro vođena registra bolesnika s CF: europskog (koji objedinjuje podatke iz 38 zemalja, uključujući i Hrvatsku, ali i neke izvaneuropske zemlje npr. Tursku, Rusku Federaciju, Izrael i dr.), sjevernoameričkog i kanadskog. U ta su tri registra u 2019.g. upisani podaci od gotovo 88.500 bolesnika (50.902 u Europi, 31.119 u Sjedinjenim Američkim Državama i 4.344 u Kanadi). Više od polovice bolesnika su odrasli ljudi (52,4% u europskom registru, 56% u sjevernoameričkom registru i 62% u kanadskom registru) s tendencijom povećanja postotka u odnosu na prijašnje godine. Raspon dobi je od rane dojenačke dobi do duboke starosti. U europskom je registru 2019. g. najstariji bolesnik imao 85,5 godina. Očekivano trajanje života se također produžuje: računa se da će više od polovice američkih bolesnika rođenih između 2015. i 2019.g. doživjeti 46 godina ili više, a u Kanadi su perspektive 54 godine i više. U registrima se tijekom posljednjeg desetljeća prati i bolja uhranjenost bolesnika, manja stopa kronične kolonizacije s Pseudomonas aeruginosa bakterijom, duže očuvana plućna funkcija, ali i porast komplikacija koje povezujemo s boljim preživljenjem, kao što su dijabetes pridružen cističnoj fibrozi, alergijska bronhopulmonlana aspergiloza, hemoptiza, jetrene komplikacije, kolelitijaza, komplikacije koštano-zglobnog sustava i psihički poremećaji (depresija i anksioznost)[10,11,12].

Organizacija skrbi za bolesnike s cističnom fibrozom

Navedeni pomaci u trajanju i kvaliteti života nastali su zahvaljujući više čimbenika: boljoj dijagnostici i ranijem otkrivanju bolesti, prepoznavanju bolesnika s blagom kliničkom ekspresijom, boljem razumijevanju patogeneze bolesti i sprezi znanosti i industrije u otkrivanju novijih mogućnosti liječenja[2,5]. Dodatni bitni preduvjet uspješnog liječenja je način zbrinjavanja bolesnika, odnosno liječenje i nadzor u centrima za CF s multidisciplinarnim timom. Naime, posljednjih tridesetak godina nedvojbeno se potvrdilo da centralizirana skrb osigurava bolje izglede za bolesnike[13]. To ne čudi podsjetimo li se da je riječ o rijetkoj a vrlo varijabilnoj i složenoj bolesti s kojom se većina liječnika sretne rijetko (incidencija je između 1:3000 i 1:4000 u bjelačkoj populaciji)[6]. Stoga su u široj medicinskoj javnosti ograničena profesionalna iskustva i praktična znanja o CF. Okupljanje bolesnika u specijaliziranim CF centrima preduvjet je da liječnici i drugo osoblje upoznaju dostatan broj bolesnika i razumiju razne aspekte bolesti, da steknu vještine i iskustvo potrebno za učinkovito liječenje i pravodobno prepoznavanje rjeđih manifestacija bolesti te da mogu cjelovito sagledati bolesnika i odabrati optimalni terapijski pristup koji će odgoditi pojavu komplikacija povezanih s CF. Multidisciplinarnim se pristupom sprečavaju propusti i „lutanje bolesnika“ u subspecijalističkim službama.

Od 2017.g. centralizirana skrb za oboljele od CF postoji i u Hrvatskoj, u Centru za cističnu fibrozu djece i

* Medijan životnog vijeka je najmanja dob koju će doživjeti 50% danas rođenih bolesnika uz trenutne metode liječenja i stopu smrtnosti od CF

odraslih KBC-a Zagreb u kojem djeluje multidisciplinarni tim više liječnika – subspecijalista i stručnjaka pridruženih područja s dodatnom edukacijom o CF, a organizacija rada ustrojena je sukladno preporučenim standardima[14,15]. Cjelokupna aktivnost našeg CF centra podređena je bolesniku koga se redovito poziva na kontrole, a osoblje osigurava i nadzire u suradnji s Klinikama i Zavodima unutar KBC-a Zagreb sve potrebne postupke za njega (organizacija rada po principu „usluga usmjerena prema bolesniku"). Bolesnici po potrebi mogu kontaktirati Centar tijekom 24 sata. U Centru je dostupna potpuna dijagnostika i svi oblici liječenja koji su odobreni u Hrvatskoj, uključujući i transplantaciju pluća i zbrinjavanje bolesnika nakon transplantacije. Psihološka pomoć bolesniku, podrška u socijalnoj sferi života i edukacija također su u djelokrugu aktivnosti našeg Centra[16].

Liječenje je multidisciplinarno, složeno i zahtjevno, kako za bolesnika, tako i za zdravstveno osoblje. Uključuje lijekove, fizikalnu terapiju, nutriciološku potporu i psihološku potporu. Glavni ciljevi liječenja su smanjiti stvaranje gustog sekreta i potaknuti njegovu eliminaciju iz dišnog puta, što bolje kontrolirati plućne infekcije i malapsorpciju i održavati ravnotežu soli u organizmu[4,5]. Farmakoterapija je uvelike modificirala klinički tijek bolesti i utjecala na epidemiologiju, te će o tome biti riječi u nastavku[5,17].

Farmakoterapija cistične fibroze

Simptomatska terapija koja je godinama bila i jedina metoda liječenja CF još je uvijek vrlo aktualna. Prvi lijekovi bili su enzimi gušterače (stara i danas napuštena generacija enzima), a ubrzo potom uslijedili su prvi antibiotici. Primjena sulfadiazina i nebuliziranog penicilina počela je četrdesetih godina. Antibiotici su ostali nezaobilazni dio terapije. Daju se u različitim kombinacijama i režimima primjene (oralno, parenterlno, u inhalacijama, *ad hoc*, u ciklusima ili kontinuirano)[17]. Nema konsenzusa oko optimalnog odabira antibiotika i ritma primjene, no postoji suglasje o nužnosti rane i relativno agresivne terapije sa ciljem eradikacije izoliranih bakterija i sprečavanja ili barem odgađanja kronične kolonizacije karakterističnim patogenima (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Strenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia*)[14]. Od protuupalnih lijekova, makrolidi su se dokazali učinkovitima i primjenjuju se od devedesetih godina kao dugotrajna terapija. Mukolitička terapija daje se u inhalacijama (rekombinantna humana DNaza, hipertona otopina NaCl i manitol koji se u nas rijetko propisuje). Enzimi gušterače, suplementacija vitamina topivih u mastima i mikroelementi te nutritivna potpora također su dio standardne simptomatske terapije. Ovdje valja spomenuti i lijekove za pridružene bolesti – ursodeoksikolnu kiselinu kod jetrene bolesti, inzulin kod šećerne bolesti i dr. Nezaobilazni dio liječenja su i nefarmakološke metode, a naročito su korisne respiratorna fizikalna terapija i aerobne vježbe[5,6,14].

Dosljednost u primjeni simptomatskog liječenja važna je od trenutka utvrđivanja dijagnoze, tj. i u klinički „tihoj" fazi bolesti, jer strukturne promjene u dišnom putu nastaju mnogo prije nego se jasno očituju smanjenom plućnom funkcijom. Upravo se takvim pristupom znatno produljio životni vijek i poboljšao izgled za kvalitetniji život, i prije nego su kreirani lijekovi s djelovanjem na patofiziološki uzrok bolesti[1,4,5,16].

Otkriće gena 1989.g. potaknulo je proučavanje promjena na staničnoj i molekularnoj razini koje dovode do kliničkih posljedica u CF i osmišljavanje životinjskih modela koji omogućuju *in vivo* proučavanje patogeneze bolesti[18,19]. Dobivene spoznaje inicirale su terapijske inovacije u sferi simptomatskog liječenja, no značajnije, i razvoj lijekova koji utječu na patofiziološki pokretač bolesti – poremećen ionski transport[20]. Važno je napomenuti da se očekuje klinička djelotvornost i kod djelomičnog, relativno malog oporavka funkcije kloridnog kanala. Naime, prema *in vitro* istraživanjima dostatno je svega 10% rezidualne CFTR funkcije da se ostvari transport usporediv s onim u posve zdravim stanicama, a iz iskustva znamo da bolesnici s CF koji imaju cca 10% normalne ekspresije CFTR bjelančevine u pravilu ne razviju plućnu bolest i kliničku sliku CF u punom opsegu[21].

Više je mogućnosti da se ispravi ili zaobiđe poremećen ionski transport zbog disfunkcije kloridnog kanala što je patofiziološki pokretač u CF.

Prvi je **genska terapija**, kojom bi se normalan gen dopremio u staničnu jezgru i tako ispravio defekt u proizvodnji kloridnog kanala, što bi bilo definitivno izlječenje. Ranih devedesetih, ubrzo nakon kloniranja gena, počeli su eksperimenti s genskom terapijom ali nisu doživjeli praktičnu primjenu zbog niza pretežno tehničkih ograničenja[22]. Međutim, napori da se popravi, preinači ili promijeni ekspresija bolesnog gena ili biološka svojstva živih stanica uz pomoć novih tehnoloških rješenja za uređivanje gena i novih vektora aktualni su i danas[23,24].

Drugi put je **terapija usmjerena na genski produkt**, mutiranu CFTR bjelančevinu. To su tzv. CFTR modulatori, farmakološki aktivne male molekule koje ili ispravljaju poremećaj u biosintezi i oblikovanju CFTR proteina ili pojačavaju njegovu funkcionalnost[25]. Prvi se put spominju 2003.g. Ova je terapija zaživjela u praksi i doista promijenila perspektivu oboljelih. CFTR modulatori primjenjuju se posljednjih desetak godina, a od jeseni 2021.g. i u Hrvatskoj. Stoga ćemo o tim lijekovima više reći u slijedećem odjeljku.

Treća skupina novih lijekova modificira poremećen ionski transport ne zadirući u bazični defekt kloridnog

Legenda / Legend:
CF – cistična fibroza / cystic fibrosis, CFTR – transmembranski regulatorprovodljvosti za cističnu fibrozu / cystic fibrosis transmembrane regulator

Slika 1. CFTR modulatori odobreni za kliničku primjenu. U Hrvatskoj su odobreni lumakaftor/ivakaftor, eleksaftor/tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor kao dio trojne terapije, u kombinaciji s lijekom eleksaftor/terakaftor/ivakaftor.

Figure 1. CFTR modulators approved for clinical use. Modulators approved in Croatia: lumacftor/ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor as part of the triple therapy, in combination with the drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

kanala, nego zaobilazno, djelujući na alternativne puteve (**tzv. *CFTR by-pass* terapije**). Primjeri su supstance koje inhibiraju pojačanu aktivnost ENaC kanala (od eng. *epithelial Na channel*, epitelni natrijev kanal) ili stimuliraju alternativne puteve za transport klora, ili djeluju na kiselost izlučevina aktivacijom izmjenjivača kloridnih i bikarbonatnih iona, i dr. Svi su još u fazi istraživanja ili kliničkih ispitivanja[25,26].

Ove nove terapijske metode velikim dijelom zadiru u personaliziranu medicinu, koncept liječenja u kojem koristimo informacije o genima, proteinima i okolišnim faktorima u odabiru optimalnog izbora lijeka za pojedinca. Terapijski pristup se „kroji“ uzimajući u obzir interakciju između biologije bolesti i biologije pacijenta. Poznavanje CFTR mutacija je važan segment personalizirane medicine za CF, ali nije jedini preduvjet za njenu uspješnost[27,28]. Naime, poznata je velika klinička varijabilnost između osoba s istom mutacijom. To je točno i za najčešću mutaciju F508 del, koju ima više od 60% bolesnika u Europskom Registru[10]. Jednako tako je i odgovor na terapiju, kako klasičnu simptomatsku tako i terapiju koja modulira kloridni kanal različito povoljan u osoba s istom mutacijom. Očito je da „jedan te isti pristup za sve“ nije najbolji.

Sukladno tome, razvili su se eksperimentalni modeli čiji je temelj stanice porijeklom od bolesnika, primjerice organoidi iz rektalnih biopsija, ili kulture stanica nosnog ili bronhalnog epitela ili inducirane pluripotentne matične stanice[29–31]. Na tim se modelima može realnije testirati lijek *ex vivo* i predvidjeti terapijski odgovor na neke supstance *in vivo*, i primjer su translacijske i personalizirane medicine, usmjerene prema bolesniku. No tu priči nije kraj: rezultate *in vitro* istraživanja na humanom materijalu trebat će korelirati s kliničkim odgovorom, jer i drugi geni, dosad neprepoznati, mogu oblikovati i preusmjeriti terapijski odgovor *in vivo*[25,26,28].

CFTR modulatori

To su male molekule koje popravljaju CFTR bjelančevinu čija je sinteza i aktivnost zbog mutacije u CFTR genu poremećena. Djeluju na glavni patofiziološki pokretač u CF – oslabljeni transport klorida i bikarbonata. Obnavljaju ekspresiju, funkciju i stabilnost CFTR mutanta, stoga ih možemo smatrati i funkcionalnim lijekovima[25,31].

Različite mutacije na različitim razinama interferiraju sa stvaranjem ispravnog i potpuno funkcionalnog kloridnog kanala, pa su za različite mutacije i njihove kombinacije prikladna različita terapijska rješenja. Mutacije se dijele u 7 klasa ovisno o grešci koja je u pitanju[28,32]. No, pojednostavljeno možemo govoriti o dvije skupine mutacija. Jedna objedinjuje one mutacije koje onemogućuju normalnu sintezu, oblikovanje i procesuiranje CFTR bjelančevine u citoplazmi, pa posljedično kloridnog kanala uopće nema ili je tek minimalna rezidualna ekspresija CFTR-a na membrani stanice. Drugu skupinu čine mutacije kod kojih je muti-

rana CFTR bjelančevina prisutna u membrani, ali je njena funkcija neadekvatna[25,26,33].

Na osnovi ove podjele razvile su se i u praktičnoj su primjeni dvije vrste modulatora:

1. korektori (ispravljači) – ispravljaju grešku u oblikovanju proteina u citoplazmi epitelne stanice i omogućuju prijenos CFTR bjelančevine do stanične membrane; i

2. potencijatori – povećavaju mogućnost otvaranja CFTR kanala (tj. propusnost) u staničnoj membrani.

Ostali modulatori koji se istražuju, ali nisu doživjeli praktičnu primjenu su:

3. pojačivači (eng. *amplifier*) – vežu se za nascentni CFTR protein u citoplazmi i povećavaju količinu CFTR proteina;

4. stabilizatori – produžuju poluvrijeme života CFTR bjelančevine tako da je usidre u membranu i onemoguće lizsomsku razgradnju; i

5. stop-kodon i *read thorugh* molekule – oporavljaju mRNA i omogućuju biosintezu CFTR proteina.[28,31,33].

Do sada odobreni CFTR modulatori s indikacijama navedeni su na slici 1.

Modulatori su lijekovi koji se uzimaju oralno, u pravilu dva puta dnevno s razmakom od 12 sati, uz obrok bogat masnoćama, jer je time apsorpcija ovih lijekova višestruko bolja. Modulatori su svakodnevna i cjeloživotna terapija. Naime, u tijelu se trajno stvara mutirani CFTR protein, pa je kontinuirano potrebno modulirati – ispravljati grešku u sintezi, oblikovanju, razgradnji ili funkciji kloridnog kanala. Liječenje treba započeti što ranije, jer patofiziološki proces započinje još intrauterino i progredira tijekom vremena, a aktivnost bolesti može se dokazati sofisticiranim metodama i u asimptomatskoj fazi. Terapijski se učinak gubi nakon jednog do dva tjedna po obustavi liječenja[2,28].

Djelotvornost lijekova procjenjuje se praćenjem respiratorne funkcije, uglavnom prema FEV1 (forsiranom ekspiratornom volumenu u prvoj sekundi), tj. postotku prediktivne vrijednosti s obzirom na dob, spol i visinu (FEV1%pv). Stopa pada FEV1%pv kao mjere propadanja plućne funkcije i aktualni FEV1%pv važni su predskazivači morbiditeta i očekivanog životnog vijeka. Poboljšanje ovih parametara znak je učinkovitosti liječenja. Primjerice, inhalacijski mukolitici povećavaju FEV1 za 3–6%[14]. Drugi parametri za procjenu djelotvornosti terapije su broj plućnih egzacerbacija i potreba za dodatnim antibiotskim liječenjem, poboljšanje uhranjenosti/bolja kontrola malapsorpcije, a specifično za liječenje CFTR modulatorima koji ciljaju na patofiziološki pokretač bolesti uočen je i pad koncentracije klorida u znoju u početku terapije[14,28].

Ivakaftor

Prvi odobreni lijek bio je jedan potencijator, ivakaftor (Kalyeco®). On djeluje na CFTR protein na površini stanice i mehanizmom koji dosad nije potpuno razjašnjen pojačava otvaranje kloridnog kanala u normalnim i nekim mutiranim oblicima CFTR-a. Kao monoterapija učinkovit je kod malog broja mutacija i primjenjiv je za malo pacijenata unutar cjelokupne CF populacije, svega 5%. Lijek je vrlo učinkovit: plućna se funkcija popravi (porast FEV1%pv. oko 9%) i zadrži na boljim vrijednostima, smanji se izlučivanje klorida znojem do intermedijarnih vrijednosti (oko 50 mmol/L), poboljša se uhranjenost, a u nekih se bolesnika oporave i pankreasna funkcija i pH probavnih sokova. Rjeđa su plućna pogoršanja, a povoljni učinci ne slabe tijekom višegodišnje primjene, što doprinosi produljenju očekivanog životnog vijeka od barem 5 godina u odnosu na bolesnike tretirane samo simptomatski[32,34]. Lijek je danas odobren za bolesnike od 4. mj. života nadalje u SAD i u Europi.

Dvojna terapija lumakaftor/ivakaftor

Velik iskorak za CF zajednicu bilo je otkriće djelotvorne kombinacije modulatora za mutaciju koja pogađa puno više bolesnika, tj. CFTR-F508del mutaciju. Od gotovo 89.000 osoba registriranih u CFTR2 bazi podataka njih oko 73% ima barem jednu kopiju ove mutacije, a oko 40% su homozigoti (podaci iz rujna 2021.g.)[35]. Incidencija ove mutacije u našoj zemlji još je veća: u bazi bolesnika liječenih u Hrvatskoj u 2020.g. gotovo svi bolesnici (97%) imaju barem jednu kopiju F508el mutacije (66% je homozigota, a 31% heterozigota) (neobjavljeni podaci).

Prvi lijek odobren za homozigote F508del je kombinacija lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®). Korektor (ispravljač) lumakaftor pospješuje oblikovanje bjelančevine u endoplazmatskom retikulumu i osigurava konfiguraciju proteina koji je manje podložan preuranjenoj razgradnji unutar stanice. Međutim, tako „oporavljeni“ CFTR kanal na membrani ne otvara se pravilno, pa je nužno dodati i potencijator ivakaftor da bude funkcionalan. Učinak lumakaftor/ivakaftor kombinacije na CFTR-F508del mutaciju lošiji je od ranije opisanog učinka ivakaftora na odabrane mutacije, a uočena je i veća varijabilnost u kliničkom odgovoru na terapiju.

Prema mjerljivim pokazateljima, FEV1%p.v. se popravi oko 3% (slično kao uz redovnu mukolitičku inhalacijsku terapiju), a koncentracija klorida u znoju smanji se za cca 10 mcmol/L. Na prvu, ovo djeluje kao skroman učinak. No, usporedbom plućne funkcije u homozigota F508del na Orkambiju® i kontrolne skupine samo na standardnoj terapiji u dugotrajnom kliničkom ispitivanju (PROGRESS) utvrđen je za 42% povoljniji (sporiji) pad plućne funkcije uz CFTR modula-

tor nego bez njega[36]. Zabilježene su neke nuspojave, od kojih kao značajnije valja istaći pogoršanje respiratornih simptoma u početku terapije i značajniji porast aminotrasferaza[37]. Sekundarni opaženi pokazatelji djelotvornosti u kliničkim ispitivanjima su manji broj plućnih egzacerbacija i dulji vremenski razmak do prvog pogoršanja plućne bolesti, manji broj hospitalizacija zbog egzacerbacija, manja potrošnja parenteralnih antibiotika, dulje vrijeme bez izolacije bakterija *Pseudomonas aeruginosa* ili *Staphylococcus aeurus* bakterija, poboljšanje biomarkera pankreasne funkcije, te poboljšanje nutritivnog statusa i osobne percepcije o respiratornim teškoćama kao jednom od mjerila kvalitete života (36,38). Pozitivni učinci liječenja nešto su skromniji no još uvijek signifikantni u bolesnika s inicijalno teže narušenom plućnom funkcijom[39].

U simulacijskim modelima procjenjuje se da bi cjeloživotno liječenje Orkambijem započeto u 6. god. života produljilo očekivani životni vijek za 23,4 god; a ako liječenje započne u 25. godini očekuje se učinak od + 4,8 god.[40]. Orkambi® je odobren u Hrvatskoj u krajem 2021. g., za homozigote F508del od 2. godine života nadalje.

Trojna terapija eleksakaftor /tezakaftor/ivakaftor

Trojna kombinacija lijekova: korektori eleksakaftor i tezakaftor uz potencijator ivakaftor posljednji su odobreni CFTR modulatori (Trikafta® na američkom tržištu i Kaftrio® na europskom tržištu) i najdjelotvorniji su od aktualno dostupnih lijekova ove skupine[28,33]. Trojna terapija daje se u režimu 2 tbl. Kaftrio® ujutro a navečer (nakon 12 h) 1 tbl Kalydeco®. Pokazalo se da ova kombinacija značajno povećava količinu zrelog CFTR proteina na membrani i njegovu funkcionalnost u svih osoba s F508del mutacijom, neovisno o drugoj mutaciji. Drugim riječima, pogodni su za liječenje velike većine bolesnika s CF. Odobreni su i u našoj zemlji krajem 2021.g. za homo- i heterozigote s mutacijom F508del u dobi od 12 godina naviše, a vjerojatno uskoro i za mlađu djecu.

U kliničkim studijama registrirani su odlični rezultati: poboljšanje plućne funkcije (porast FEV1%p.v. od 14%), značajno manje plućnih pogoršanja u godini dana (pad od 63%), bolja uhranjenost i niža koncentracija klorida u znoju, čak do intermedijarnih vrijednosti[41,42]. Studije su pokazale i dobar sigurnosni profil s blagim i umjerenim nuspojavama, te je svega oko 1% ispitanika morao prekinuti liječenje zbog pojave nuspojava[43]. U sistemskom pregledu postmarkentiških opsevacijskih studija uočena je veća, ali ne i zabrinjavajuća učestalost neželjenih događaja i prekida terapije nego u ranijim kliničkim studijama[44].

Kontraindikacija za CFTR modulatore u bolesnika s pogodnim mutacijama praktički nema. U slučajevima s potencijalno većim rizikom kao što su teže narušena jeterna funkcija ili teža respiratorna insuficijencija doza se može prilagoditi uz češći nadzor nego je predviđeno standardnim protokolom (tj. mjesec dana po uvođenju terapije, te nakon tri, šest, devet i dvanaest mjeseci, kad se procjenjue jednogodišnji učinak i opravdanost nastavka terapije)[2,14,26,28,42]. Drugim riječima, CFTR modulatori doista su velik iskorak i svjetlo na kraju tunela za cca 90% bolesnika s CF, njih oko 80.000, pod uvjetom da im je lijek na raspolaganju i da ga dobro podnose. Nažalost, cijena je vrlo visoka a predviđeno trajanje terapije dugročno, odnosno doživotno, tako da ovi lijekovi nisu univerzalno dostupni. U Južnoj Americi postoje već neki biosličnі lijekovi prihvatljivijie cijene, a i troškovi odobrenih lijekova se smanjuju.

Na kraju, važno je istaći da CFTR modulatori jesu revolucionarni terapijski iskorak koji je u potpunosti promijenio sliku CF te očekivanja bolesnika, obitelji i zdravstvenih djelatnika. Međutim, nisu zamjena za dosadašnje standardno liječenje. Nadopunjuju ga i dio su sveobuhvatnog multidisciplinarnog zbrinjavanja bolesnika od novorođenačkog probira do transplantacije pluća, kao krajnje mjere u respiratornoj insuficijenciji[45].

Izazovi na pragu nove ere u liječenju cistične fibroze

Terapija CFTR modulatorima podešava molekularna zbivanja na samom početku patofiziološkog lanca koji uzrokuje bolest i nedvojbeno je prekretnica u liječenju CF, no daleko smo još od jedinstvenog rješenja za sve bolesnike i izlječenja. Više je razloga. Prvo, oko 10% bolesnika ima mutacije na koje ne djeluju današnji CFTR modulatori. Nadalje, ishod nije sasvim izvjestan ni u ostalih 90% bolesnika, potencijalno lječivih odobrenim modulatorima. Naime, velika je varijabilnost u odgovoru na terapiju, čak među bolesnicima s istom mutacijom koji počinju s liječenjem u približno istoj dobi i u istom stadiju bolesti. Perspektiva bolesnika to je svjetlija što liječenje ranije započne, ali je zasad nepredvidivo koliko i u kojem smjeru će se bolest u konačnici razviti[14,26]. Novorođenački probir na CF zaživio je u brojnim zemljama, a nadležna će tijela vjerojatno ubrzo sniziti dobnu granicu za početak terapije za sve CFTR modulatore i omogućiti njihovu primjenu od najranije dobi[45]. Zasad nemamo instrumente za praćenje i procjenu bolesti i terapijskog učinka u tako ranoj pretkliničkoj fazi. Nadalje, ovi se lijekovi primjenjuju nepunih deset godina, pa ne znamo hoće li učinci modulatorne terapije biti jednako dobri u budućnosti, ili s vremenom može doći do „zasićenja“ i neosjetljivosti na lijek[31,35,46].

Modulatori usporavaju napredovanje bolesti i dijelom mijenjaju (popravljaju) već prisutna oštećenja zahvaćenih organa, osobito u mlađih osoba. Kod bolesnika s već izraženim težim strukturnim promjenama

također se očekuje sporija progresija prema respiratornoj insuficijenciji i drugim komplikacijama, no trebat će i dalje svu suportivnu terapiju i sveobuhvatno liječenje uz modulatore. Ipak, s protokom vremena očekujemo sve manje bolesnika s komplikacijama, osobito u djetinjstvu, što ujedno znači manji broj hospitalizacija, manju potrošnju antibiotika i manji rizik za transplantaciju pluća, te manje opterećenje zdravstvenog sustava u tom smislu[40,45]. U procjeni dugoročne isplativosti ove skupe terapije, vrijedi na vagu dodati ekonomske i društvene prednosti koje donosi smanjena invalidnost, veća radna sposobnost i produljenje života oboljelih.

Standardna, sveobuhvatna terapija vrlo je vremenski zahtjevna – u mirnim fazama bolesti traje i po 4 sata i narušava kvalitetu života, no zasad nema dokaza koji bi opravdali ukidanje neke od simptomatskih mjera liječenja[2,5,14,32]. Primjera radi, ne znamo koji je dugoročni učinak CFTR modulatora na mikrobiologiju sputuma i trebamo li inzistirati na eradikaciji karakterističnih patogenih bakterija. Međutim, neki bolesnici koji osjete poboljšanje, prestaju kašljati i poboljšaju kondiciju skloni su u stvarnom životu odustati od dijela uobičajene terapije. Treba ih obeshrabriti u tim namjerama. Naime, CFTR funkcija je i dalje manjkava usprkos modulaciji a proinflamatorni fenotip i podložnost kroničnoj infekciji ne nestaju, te će s vremenom oštetiti organe[5,46]. U tijeku je SIMPLIFY studija, multicentrično kliničko ispitivanje kojim se želi objektivizirati učinak kratkotrajnog prekida inhalacijske terapije mukoliticiima na plućnu funkciju i ocijeniti ima li argumenata da se umanji standardna terapija za bolesnike liječenje kombinacijom Kaftrio® i Kalydeco®[47].

Problem adherencije ne tiče se samo simptomatskih lijekova, nego i CFTR modulatora. Iz perspektive kliničara čini se nevjerojatnim da lijek s tako velikim terapijskim potencijalom i vrlo jednostavnim doziranjem (oralno, dva puta dnevno s razmakom od 12 h) bolesnici ne bi uzimali kako je propisano. No, to se događa u praksi[28]. Važno je uključiti bolesnike u odluke oko liječenja kroz otvorene i laicima razumljivo argumentirane diskusije, jer je to preduvjet dobre adherencije ovoj terapiji za koju držimo da je doživotna[31]. Konačno, valja priznati da ma kako obećavajuća terapija CFTR modulatorima bila, nije idealno rješenje iz dana u dan i zauvijek ovisiti o dosljednom pijenju lijekova, i to vrlo skupih, koje neki bolesnici čak neće ni tolerirati[45]. Stoga ne posustaju napori za iznalaženje novih korektivnih i drugih lijekova, učinkovitih i eventualno praktičnijih za primjenu od trenutno dostupnih[2,23,27,31].

Zaključak

CF je relativno česta među rijetkim bolestima: pogađa oko 90.000 ljudi diljem svijeta. Donedavno se liječenje oslanjalo isključivo na kontrolu simptoma bolesti i posljedica komplikacija s ciljem odgađanja fatalnog ishoda, najčešće zbog respiratorne insuficijencije. Do devedesetih godina prošlog stoljeća životni se vijek produžio na tridesetak godina. Identifikacija gena za CF koji kodira CFTR protein, tzv. kloridni kanal 1989.g. i razumijevanje poremećaja u sintezi i funkcioniranju te bjelančevine na razini stanice dovelo je do otkrića malih molekula – CFTR modulatora s izravnim utjecajem na mutirani kloridni kanal, pokretač bolesti. Time se promijenila paradigma liječenja, od isključivo simptomatskog do patofiziološkog i otvorio novi horizont za oboljele.

Različite kombinacije lijekova pogodne su različite kombinacije mutacija. U našoj su državi krajem 2021. godine odobrena dva CFTR modulatora koji su, sudeći po genskom profilu, primjenjivi u 97% bolesnika liječenih u Hrvatskoj: lijek lumakaftor/ivakaftor i tzv. trojna terapija – kombinacija lijekova eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor + ivakaftor. Ovi lijekovi ne zamjenjuju standardnu simptomatsku terapiju nego je nadopunjuju. Uz njih se lice CF uvelike promijenio: poboljšava se plućna funkcija i usporava napredovanje bolesti, manje je plućnih egzacerbacija i manja potrošnja antibiotika za kontrolu infekcija/kolonizacija dišnog puta patogenim uzročnicima, poboljšana je uhranjenost i kvaliteta života, a podnošljivost i sigurnosni profil novih lijekova je dobar.

Istodobno se javljaju novi izazovi i dileme: ne možemo predvidjeti kako će se razviti bolest u djece koja počnu liječenje vrlo rano i u asimptomatskoj fazi, ne možemo objasniti varijabilnost terapijskog odgovora u sličnih bolesnika s istim genotipom, nije jasno hoće li s vremenom djelotvornost modulatora jenjati i hoće li biti dugoročnih neželjenih posljedica, ne znamo mogu li se barem djelomično reducirati ostale terapijske mjere te kako osigurati dugoročno dobru suradljivost i adherenciju bolesnika, i dr.

Usprkos boljitku koju donosi trenutno dostupna terapija daleko smo od izlječenja i bolest još uvijek dosta skraćuje životni vijek. Za generaciju bolesnika rođenih u posljednjih pet godina (uz optimalne uvjete liječenja) medijan preživljenja procjenjuje se na pedesetak godina. Jedna mutacija obično uzrokuje grešku na više razina, modulatori tek djelomično oporavljaju CFTR funkciju, a oko 10% bolesnika ima mutacije koje nisu lječive CFTR modulatorima. Na sreću, i druge su terapijske inovacije na pomolu. Uz nove modulatore, proučava se niz supstanci koje modificiraju poremećen ionski transport ne zadirući u bazični defekt kloridnog kanala, a napreduju i istraživanja vezana za gensku terapiju. Osmišljeni su životinjski modeli za proučavanje patogenetskih zbivanja *in vivo* i stanični modeli čiji su temelj tkiva bolesnika s različitim mutacijama (organoidi iz rektalnih biopsija ili kulture stanica nosnog i

bronhalnog epitela) pogodni za *ex vivo* procjenu djelovanja supstanci s potencijalnim terapijskim učinkom. Ušli smo u eru translacijske i personalizirane medicine za CF.

LITERATURA

1. *Mall MA, Hartl D.* CFTR: cystic fibrosis and beyond. Eur Respir J 2014;44:1042–1054.
2. *Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, i sur.* The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med 2020;8:65–124.
3. *Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D.* Cystic fibrosis. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti [Internet]. 2015 [pristupljeno 13.02.2022.];(522=41):65–74. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/139011.
4. *Parkins MD, Rendall JC, Elborn S.* Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. Ther Adv Respir Dis 2011; 5: 105–119.
5. *Elborn JS.* Cystic fibrosis. Lancet 2016;388:2519–2531.
6. *Sanders DA, Fink A.* Background and epidemiology. Pediatr Clin North Am 2016; 63:567–584.
7. *Busch R.* On the history of cystic fibrosis. Acta Universitatis Carolinae. Medica (Praha). 1990;3613–15.
8. *Di Sant'Agnese P.* Experiences of a pioneer researcher. Discovery of the sweat Electrolyte Defect and the Early Medical History of Cystic Fibrosis. U: Doershuk CF, ur. Cleveland: AM Publishing Ltd 2001:17–35.
9. *Cystic fibrosis.* The transcript of a Witness Seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 11 June 2002. Christie DA, Tansey E M, ur. [Internet]. 2002 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/2060/1/wit20.pdf 2005.
10. *Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J i sur.* ECFSPR Annual Report 2019 [Internet]. 2021 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_23Dec2021.pdf.
11. *Cystic Fibrosis Canada.* The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2019 Annual Data Report [Internet]. 2020 [pristupljeno 13. 02.2022.]; Dostupno na: https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2019AnnualDataReport.pdf.
12. *Cystic Fibrosis Foundation.* Patient Registry 2019 Annual Data Report [Internet]. 2020 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf.
13. *Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, CarrollNR, Dodd M, Bilton D, Lomas DA.* Clinical outome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998;316:1771–5.
14. *Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F i sur.* ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17:153–178.
15. *Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, i sur.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros 2014;13(Suppl. 1):S3–22.
16. *Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Vukić Dugac A, Tješić-Drinković Do.* Strukturirana briga o bolesnika s cističnom fibrozom. U: Tješić-Drinković D, Senečić-Čala I, Vuković J, ur. Pedijatrija danas 2019: Od šume informacija do stabla pedijatrijskog znanja. Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja „Pedijatrija danas". Medicinska naklada, Zagreb, 2019: 129–137.
17. *Littlewood J, Peckham D.* The role of medicines in changing the clinical history of cystic fibrosis. U: Bentley S, Castelani C, Peckham D, Shaw N, ur. Optimazing pharmaceutical care in cystic fibrosis. ECFS; 2020, str.13–31.
18. *Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A i sur.*. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073–1080.
19. *Riordan JR.* CFTR function and prospects for therapy. Annu Rev Biochem 2008; 77: 701–726.
20. *Kreindler JL.* Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. Pharmacol Ther 2010; 125: 219–229.
21. *Johnson LG, Olsen JC, Sarkadi B, Moore KL, Swanstrom R, Boucher RC.* Efficiency of Gene-Transfer for Restoration of Normal Airway Epithelial Function in Cystic-Fibrosis. Nat Genet. 1992;2:21–25.
22. *Griesenbach U, Alton EW.* Gene transfer to the lung: lessons learned from more than 2 decades of CF gene therapy. Adv Drug Deliv Rev 2009;61:128–139.
23. *Hodges CA, Conlon RA.* Delivering on the promise of gene editing for cystic fibrosis. Genes Dis. 2019;6:97–108.
24. *Alton EW, Boyd AC, Porteous DJ, Davies G, Davies JC, Griesenbach U i sur.* UK Cystic Fibrosis Gene TherapyConsortium. A Phase I/IIa Safety and Efficacy Study of NebulizedLiposome-mediated Gene Therapy for Cystic Fibrosis Supports a Multidose Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:1389–1392.
25. *Bell SC, De Boeck K, Amaral MD.* New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. Pharamacology & Therapeutics 2015;145:19–34
26. *Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM.* Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1193–1208.
27. *Clancy JP, Jain M.* Personalized Medicine in Cystic Fibrosis Dawning of a New Era. Am J Respir Crit Care Med; 2012: 186, 593–597.
28. *Lopes-Pacheco M.* CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. Front. Pharmacol. [Internet]. 2021 [pristupljeno 13.02.2022.]; 10 : članak 1662; Dostupno na: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01662/full.
29. *Cutting G.*R.Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application.Nat Rev Genet. 2015;16:45–56.
30. *Awatade N.*T, Uliyakina I,Farinha C.M, Clarke L.A, Mendes K,Solé A i sur. Measurements of Functional Responses in Human Primary Lung Cells as a Basis for Personalized Therapy for Cystic Fibrosis. EBioMedicine. 2015;2:147–153.
31. *Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, VanDevanter DR, Boyle MP, i sur.* CFTR modulator theratyping: current status, gaps and future directions. J Cyst Fibros 2019;18:22–34.
32. *De Boeck K, D Amaral M.* Rapid Review Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016; 4: 662–74.
33. *Boon M, De Boeck K.* CFTR modulators, CFTR directed therapies and precision medicine. U: Bentley S, Castelani C, Peckham D, Shaw N, ur. Optimazing pharmaceutical care in cystic fibrosis. ECFS; 2020, str. 183–217.
34. *Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C i sur.* Disease progression in patients with cystic fibrosis treated

with ivacaftor: data from national US and UK registries. J Cyst Fibros 2020;19:68–79.

35. *The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2) [Internet].* 2021 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: http://cftr2.org.
36. *Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D i sur.* Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR mutation (PROGESS): a 3 phase, extension study. Lancet Respir Med 2017;5:107–118.
37. *Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E i sur.* A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2014;2:527–38.
38. *Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M i sur.* Lumacaftor/ivacaftior in patients with cystic fibrosis hoomozygous for Phe508del CFTR. N Eng J Med 2015; 373:220–31.
39. *Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A.* Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:188–197.
40. *Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK i sur.* Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. Ther Adv Respir Dis 2019; 13:1–23.
41. *Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF i sur.* VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. N Engl J Med 2018;379:1612–20.
42. *Middleton PG, Taylor-Cousar JL.* Development of elexacaftor – tezacaftor – ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2021 Feb 17:1–13.
43. *Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E; VX17-445-103 Trial Group.* Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394:1940–1948.
44. *Dagenais RVE, Su VC, Quon BS.* Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2021;10:23. [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: https://doi.org/10.3390/jcm10010023.
45. *De Boeck K.* Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. Acta Paediatr. 2020;109:893–899.
46. *Kerem E, Oren YS, Kerem B.* Take it personally: how personal we reach when we are so different from each other? J Cyst Fibros 2019; 18:3–7.
47. *Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Odem-Davis K i sur.* Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis- The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design. Ann Am Thorac Soc 2021; 18: 1397–1405.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:36–42
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-7

Pregled | Review

Pankreatitis u djece – od dijagnoze do liječenja

Pancreatitis in children – from diagnosis to treatment

Irena Senečić-Čala[1,2]✉, Mirna Natalija Aničić[1,2], Lana Omerza[2], Duška Tješić-Drinković[1,2], Jurica Vuković[1,2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
[2] Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinički Bolnički Centar Zagreb

Ključne riječi
AKUTNI PANKREATITIS,
AKUTNI PONAVLJAJUĆI PANKREATITIS,
KRONIČNI PANKREATITIS, DIJAGNOSTIKA,
LIJEČENJE, DJECA

SAŽETAK. Pankreatitis se u dječjoj dobi javlja s gotovo istom učestalošću kao i u odraslih. Vrlo je raznolike etiologije i s relativno malim rizikom komplikacija i mortaliteta. Obzirom na često netipičnu kliničku sliku i osobitosti laboratorijskih parametara, poglavito u dojenčadi i male djece, pravovremeno otkrivanje je od iznimne važnosti. Rana dijagnostika, usmjerena na otkrivanje uzroka, izdvojit će skupinu djece s rizikom za rane i kasne komplikacije kao i za progresiju u kronični pankreatitis. U značajnog broja oboljelih, pravilnim terapijskim pristupom možemo utjecati na smanjenje morbiditeta i razvoja akutnih i kroničnih komplikacija te omogućiti normalan rast i razvoj i dobru kvalitetu života.

Key words
ACUTE PANCREATITIS,
CHRONIC PANCREATITIS,
ACUTE RECURRENT PANCREATITIS, DIAGNOSTICS,
TREATMENT, CHILDREN

SUMMARY. Pancreatitis in childhood is as common as in adults, with wide spectrum of etiologies and with relatively low risk of complications and mortality. Considering common non-typical clinical presentation and laboratory characteristics, especially in infants and younger children, timely recognition is of major importance. Early diagnosis, targeting detection of causes, would point out the group of children with risk of early and late complications as well as of progression to chronic pancreatitis. In a significant number of patients, accurate therapeutic approach could lead to lower morbidity and decreased risk of acute and chronic complications, enabling normal growth and development with good quality of life.

Pankreatitis se u zadnja dva desetljeća sve češće dijagnosticira u pedijatrijskih pacijenata, osobito u hitnoj službi. Veća svijest o etiološkim čimbenicima te veće dijagnostičke slikovne i laboratorijske mogućnosti, vjerojatno doprinose njegovu boljem prepoznavanju. Ovisno o ispitivanoj populaciji, incidencija se prilično razlikuje kako u djece (3.6-13.2 na 100 000 djece) tako i u odraslih (od 4.8–38 na 100 000)[1–3]. U većini slučajeva je riječ o blagoj, samoograničavajućoj bolesti, no oko 10–30% bolesnika može imati težu kliničku sliku s ozbiljnijim komplikacijama.

Nekoliko je stručno-znanstvenih skupina osnovano u svrhu donošenja smjernica za klasifikaciju, dijagnostiku i liječenje. Za istaknuti je Međunarodna skupina za istraživanje pedijatrijskog pankreatitisa INSPPIRE (engl. International Study Group of Pediatric Pancreatitis) formirana 2010. godine te radne grupe Europskog i Sjevernoameričkog društva za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu ESPGHAN i NASPGHAN (engl. European and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)[4–6].

2018. godine su objavljene smjernice za pedijatrijski pankreatitis sa suradnjom Europskog pankreatološkog kluba (EPC) s Mađarskom skupinom za pankreas (HPSG)[3]. Iako je prisutno još puno nepoznanica, rezultati sustavnog pristupa navedenih radnih skupina očituju se u jasnijoj klasifikaciji te uspješnijoj dijagnostici i terapiji pankreatitisa u dječjoj dobi.

Definicija i klasifikacija

Prema prihvaćenim INSPIRRE kriterijima razlikujemo akutni pankreatitis (AP), akutni ponavljajući ili rekurirajući (APP) i kronični pankreatitis (KP)[4].

Akutni pankreatitis je reverzibilna upala gušterače koja može biti blagog i samoograničavajućeg tijeka, ali ponekad rezultira ozbiljnijom kliničkom slikom i višestrukim zatajenjem organa. Za potvrdu dijagnoze potrebna su 2 od 3 kriterija:

1. tipični simptomi, prvenstveno bolovi u trbuhu,
2. porast lipaze i/ili amilaza više od 3x iznad gornje granice normalnih vrijednosti te
3. potvrda upalnih promjena gušterače nekom od radioloških metoda[4].

NASPGHAN je 2017. predložio klasifikaciju akutnog pankreatitisa prema težini kliničke slike[6]. Sukladno tome se akutni pankreatitis razvrstava u blagi, umjereno teški i teški oblik. *Blagi* oblik je najčešći u

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Irena Senečić-Čala, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7464-6862
Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska,
e-pošta: isenecic@yahoo.com

pedijatrijskoj dobi, nije povezan s lokalnim ili sistemskim komplikacijama i većinom spontano prolazi unutar tjedan dana od početka simptoma. *Umjereno teški* oblik je obilježen s kraćim gubitkom funkcije ili zatajenjem organa (ne duljim od 48 h) i razvojem lokalnih ili sistemskih komplikacija. *Teški pankreatitis* se prezentira gubitkom funkcije ili zatajenjem jednog ili više organa ili sustava, u trajanju više od 48 h od početka bolesti.

Akutni ponavljajući pankreatitis karakteriziraju:

1. dvije ili više epizoda akutnog pankreatitisa,
2. potpuni prestanak bolova u trbuhu u periodu između epizoda u trajanju ≥ 1 mjesec ili 3. normalizacija pankreatičnih enzima između dvije epizode AP, uz prestanak bolova, neovisno o duljini intervala između epizoda.

Kronični pankreatitis potvrđujemo ukoliko je ispunjen samo 1 od 3 kriterija:

1. bol u trbuhu s karakterističnim morfološkim promjenama kroničnog oštećenja gušterače vidljivim na slikovnim pretragama,
2. egzokrina (EIP) ili
3. endokrina insuficijencija pankreasa uz morfološke promjene vidljive slikovnim metodama ili patohistološki nalaz karakterističan za KP[3,6].

Patogeneza

Iako je patogeneza pankreatitisa složena, u osnovi je riječ o preuranjenoj aktivaciji protelitičkih proenzima unutar same gušterače s posljedičnim oštećenjem stanica acinusa[7,8].

Tome pridonose genetski čimbenici koji u najvećoj mjeri utječu na poremećaj kontrole aktivnosti tripsina. Najčešće su mutacije gena: PRSS1 (kationski tripsinogen, engl.cationic trypsinogen), SPINK1 (inhibitor serinske proteaze Kazal tip 1, engl. serine protease inhibitor Kazal type 1), CTRC gena (kimotripsin C, engl. chymotrypsin C), CASR (receptora za očitavanje kalcija, engl. calcium-sensing receptor) i CPAI (karboksipeptidaze 1, engl. carboxypeptidase 1).

Za razliku od njih, mutacijom CFTR gena, (transmembranskog provodnika za cističnu fibrozu, engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), čija je ekspresija u duktalnim stanicama, problem nastaje u vjerojatno oslabljenom „ispiranju" enzima i smanjenoj sekreciji bikarbonata s posljedičnom opstruktivnom tubulopatijom i promjenom luminalnog pH[2,7–11].

Neovisno o uzrocima, razaranje acinusa može rezultirati samo lokalnom, blažom upalom i edemom. Međutim, mogu nastati nekroza i krvarenje, uz produkciju proupalnih citokina i vazoaktivnih enzima s aktivacijom lokalnog i sustavnog upalnog odgovora te nizom koagulacijskih i vaskularnih komplikacija. U najtežim slučajevima nastaje višestruko zatajenje organa[2,11,12].

U kroničnom pankreatitisu ponavljajući upalni proces rezultira ireverzibilnim morfološkim promjenama, fibrozom parenhima i trajnim oštećenjem egzokrine i endokrine funkcije gušterače[12].

Uzroci

Akutni pankreatitis

Za razliku od odraslih, u kojih je oko 70% pankreatitisa uzrokovano bilijarnom opstrukcijom žučnim kamencima ili alkoholizmom, u djece su uzroci prilično raznoliki. Uz to je, u još oko 13–34% slučajeva, AP idiopatski[3,13–17].

5–20% djece ima neku od prirođenih anomalija gušterače, od kojih je najčešći pankreas *divisum*. Međutim u oko 7% opće populacije nalazimo ovu anomaliju i većina ih nikad ne razvije pankreatitis. Stoga se smatra da u onih koji imaju upalu gušterače vjerojatno postoji još neki od čimbenika rizika. Među ostalim prirođenim anomalijama koje mogu biti okidač za pankreatitis su prstenasti pankreas, cista koledokusa i duplikatura dvanaesnika[3,14–17].

Najčešći uzrok AP u djece, (3–30% slučajeva) je zgusnuta žuč (mulj) ili žučni kamenci. Smatra se da je razlog tomu značajan porast pretilosti i hiperlipidemije u djece zadnjih desetljeća.

Primjena određenih lijekova povećava rizik za nastanak AP (uzrok 25% AP), a među njima se ističu valproat, L-asparaginaza, tiopurini, mesalazin, trimetoprim-sulfametoksazol i kortikosteroidi[14–17]. Međutim u trećine onih koji ga razviju postoje i dodatni čimbenici rizika[14]. Nedavno je uočena povezanost određenih HLA haplotipova (DQA1 i DRB1) s povećanim rizikom AP uz terapiju tiopurinima[18]. U novije vrijeme, opisane su epizode pankreatitisa u djece i odraslih nakon primjene anti-integrinske biološke terapije, vedolizumaba[19].

Jedan od prepoznatljivih uzroka dječje dobi je trauma. Najčešće je povezana s vožnjom biciklom (pad preko volana) i sportovima sa slučajnim udarcem u trbuh, ali i sa zlostavljanjem djeteta. Niz je metaboličkih bolesti koje mogu izazvati pankreatitis od kojih su najčešće hipertrigliceridemija, hiperkalcemija, dijabetička ketoacidoza te od rjeđih uzroka propionska i metilmalonska acidemija. Infekcije povezane s pankreatitisom su uglavnom virusne (parotitis, herpes virusi, influenza, hepatitsi). U vrijeme pandemije korona virusom, opisuju se, za sada samo sporadični, slučajevi pankreatitisa u djece i odraslih uzrokovanih SARS-CoV2[20]. Niz je sustavnih bolesti u kojih se može javiti pankreatitis, a među najčešćima su sistemski eritemski lupus, anafilaktoidna purpura, Kawasakijeva bolest i kronična upalna bolest crijeva (KUBC)[3,13–16,21].

Autoimuni je pankreatitis kao izolirani entitet relativno rijedak u dječoj dobi, češći je u adolescenata i može prethoditi pojavi drugih autoimunih bolesti

(KUBC, celijakija). Za razliku od odraslih, češći je tip 2 koji ima povoljniji tijek i dobar odgovor na terapiju steroidima. Recidivira u otprilike četvrtine djece. U oko 75% pacijenata su vrijednosti IgG4 uredne tako da negativan nalaz ne isključuje dijagnozu. Treba uzeti u obzir da je razina seumskog IgG i IgG4 u djece istovjetna onoj u odraslih s oko 10 godina[11,12,22]. Nasljedni čimbenici su razlog oko 10% AP u dječjoj dobi. Najčešće su mutacije PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC i CASR gena[3,10].

Akutni ponavljajući i kronični pankreatitis

Uzroci akutnog ponavljajućeg i kroničnog pankreatitisa su većinom genetički ili anatomski, no rastući je broj okolišnih i autoimunih čimbenika rizika, osobito u starije djece[11,12,22,25].

Prema podacima INSPPIRE, akutni ponavljajući pankreatitis je intermedijarna faza u patogenezi KP odnosno riječ je o različitim fazama iste bolesti. Ovisno o uzroku AP, bolest će u određenoj skupini djece progredirati u APP. Najčešće su to pacijenti s hereditarnim pankreatitisom i kongenitalnim anomalijama biliopankreatičnog sustava uz dodatne čimbenike rizika kao što su autoimuna ili metabolička bolest[23].

U APP su genetički čimbenici uzrok više od 50%, a u kroničnom pankreatitisu i do 75% slučajeva. Mutacije gena PRSS1, CFTR, SPINK 1, CTRC i CPA1 predisponiraju nastanak rano nastupajućeg kroničnog pankreatitisa[12,13,26,27]. Za razliku od PRSS1 s visokom penetrantnosti, izolirana SPINK1 mutacija, zbog niske penetrantnosti gena, nije dovoljna za nastanak pankreatitisa, već su najčešće pridruženi i drugi čimbenici rizika[11,23–25]. Obzirom na i dalje značajan udio idiopatskih pankreatitisa, zadnjih se godina istražuju nove mutacije korištenjem metode sekvenciranja novih generacija, NGS (engl. Next Generation Sequencing) a prošireni paneli za pankreatitis uključuju novo otkrivene gene povezane s patogenezom bolesti[11,26,28].

Najčešća anomalija u podlozi KP je pankreas *divisum,* prisutan u 9–16% djece s APP i KP. Zanimljivo je da pacijenti s CFTR i SPINK1 mutacijama imaju veću učestalost ove anomalije u odnosu na opću populaciju, što je dodatni nepovoljni čimbenik za razvoj kroničnog pankreatitisa[3,14].

Dijagnostički postupak

Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike, povišenih vrijednosti pankreatičnih enzima i slikovnim pretragama. Također je važno saznati podatke o mogućim ranijim sličnim epizodama, komorbiditetima (žučni kamenci, autoimune bolesti, infekcije), nedavnoj traumi abdomena, uzimanju lijekova ili alkohola, prehrambenim navikama te oboljelim članovima obitelji. Uz postavljanje dijagnoze, cilj je obrade pronalaženje uzroka, procjena stupnja egzokrine i endokrine insuficijencije te slikovna potvrda i praćenje morfoloških promjena gušterače.

Klinička slika

Vodeći simptom akutnog pankreatitisa je bol u trbuhu, većinom u epigastriju sa ili bez pojasastog širenja ispod oba rebrena luka ili u leđa. U 12–20% djece je bol difuzna. Povraćanje i mučnina mogu i ne moraju biti prisutni uz bolove, ali treba naglasiti da se javljaju i bez bolova, kao izolirani simptom.

Važno je istaknuti da, što je mlađa dob djeteta, uključujući i dojenčad, to je klinička slika manje karakteristična. Bolest se u tom slučaju često očituje općim simptomima: febrilitetom, iritabilnošću, prostiranošću, odbijanjem hrane i povraćanjem, a nerijetko je prisutna i žutica. U rijetkim se slučajevima, teški AP, čak i u dojenčadi, može očitovati abdominalnom distenzijom i pankreatičnim ascitesom te plavkastim diskoloracijama oko pupka nastalim zbog ekstravazacije eksudata gušterače (Cullenov znak)[29–31].

Kao i u AP, najčešći simptom u djece s APP i KP je kronična bol različitog intenziteta, prisutna u oko 80% oboljelih, koja može značajno smanjiti kvalitetu života. Ovisno o stupnju oštećenja egzokrine funkcije gušterače, djeca mogu biti pothranjena, s kašnjenjem tjelesnog i spolnog razvoja i znacima malapsorpcije, prvenstveno masti i vitamina topivih u mastima (steatoreja, proljev, meteorizam). Nerijetko je smanjena mineralizacija kostiju i smanjena otpornost prema infekcijama[3,14,32,33].

Laboratorijske pretrage

Za dijagnozu pankreatitisa ključne su povišene vrijednosti enzima gušterače; serumskih i urinskih amilaza te lipaze. Značajnim smatramo vrijednosti tri puta veće od gornje granice normale. Vrijednosti serumske amilaze rastu vrlo brzo od početka upale, a zbog kratkog poluživota brzo se smanjuju i normaliziraju kroz nekoliko dana. Porast amilaza nalazimo i u nizu drugih bolesti i stanja (bolesti žlijezda slinovnica, crijevne upale, bubrežna insuficijencija, opekline, makroamilaza)[14,34,35]. Stoga, lipaza ima veću osjetljivost i specifičnost za dijagnozu AP. U interpretaciji nalaza važno je uzeti u obzir i dob djeteta jer vrijednosti, koje su pri rođenju vrlo niske, rastu proporcionalno s dobi. Porast amilaza je sporiji u odnosu na lipazu. U dojenčadi i male djece s AP amilaze ne moraju biti povišene te je važno prvenstveno odrediti lipazu[2,3,14].

Uz pankreatične enzime, šira laboratorijska obrada (acidobazni status, upalni parametri, kompletna krvna slika, elektroliti, kalcij, jetreni enzimi, bilirubin, parametri bubrežne funkcije, albumini, lipidogram, kloridi u znoju) pomoći će u otkrivanju uzroka i komplikacija te u procjeni težine bolesti.

U APP i KP, cilj dijagnostike je pronalaženje uzroka, procjena stupnja egzokrine i endokrine insuficijencije te slikovna potvrda i praćenje mofoloških promjena.

U KP s težom EIP u fazi remisije, vrijednosti pankreatičnih enzima će biti vrlo niske. Iako ima visoku specifičnost, taj je nalaz vrlo niske osjetljivosti. Fekalna elastaza je vrlo osjetljiv parametar u procjeni egzokrine funkcije pankreasa. Testovi stimulacije sekretinom i kolecistokininom se koriste češće u odraslih, dok u djece sporadično[3,31,33].

Slikovne pretrage

Važnost slikovnog prikaza gušterače u AP je u procjeni opsega oštećenja parenhima, ranom uočavanju komplikacija i ukoliko je moguće, otkrivanju uzroka bolesti. Abdominalni ultrazvuk (AUZV) je najčešća slikovna metoda u dijagnostici pankreatitisa prvenstveno zbog dostupnosti, neškodljivosti i neinvazivnosti. Međutim, osjetljivost joj je relativno niska (oko 70%), a nerijetko je pretraga otežana nesuradljivošću mlađe djece. U AP prvenstveno može ukazati na veće promjene biliopankreatičnog sustava (žučni kamenci, proširenje žučnih i pankreatičnih vodova, edem gušterače, nekroza, formiranje pseudociste, peripankreatični eksudat) te postojanje slobodne tekućine u abdomenu[3,36,37].

Endoskopski UZV se koristi kod nejasnih uzroka pankreatitisa, prvenstveno u otkrivanju prirođenih anomalija. Dimenzije uređaja ograničavaju primjenu u manje djece i dojenčadi.

CT (kompjutorizirana tomografija) ima veću osjetljivost (90%) u odnosu na AUZV no zbog ionizirajućeg zračenja se većinom koristi u težoj kliničkoj slici s progresijom bolesti i pri sumnji na ozbiljnije komplikacije (krvarenje, nekroza parenhima gušterače, peritonitis, ascites).

MRCP (kolangiopankreatografija magnetskom rezonancom) je, zbog neškodljivosti, neinvazivnosti i osjetljivosti, slikovna metoda izbora za prikaz suptilnih promjena strukture gušterače (nepravilnosti pankreatičnih vodova, prirođene anomalije, atrofija, tumori gušterače). U manje je djece, kao i za CT potrebna sedacija[3,36,37].

U APP i KP slikovnim se metodama potvrđuju i prate morfološke promjene. Očituju se nepravilnim proširenjima i suženjima pankreatičnih vodova, kalcifikatima, proteinskim čepovima, masnom infiltracijom, fibrozom ili atrofijom tkiva gušterače s ili bez prisustva slobodne tekućine. Jasno su vidljive abdominalnim UZV-om, a za detaljniju procjenu koriste se endoskopski UZV, CT i MRCP[36,37].

Liječenje

Temeljni principi liječenja se u djece i odraslih značajno ne razlikuju. Prije svega, ukoliko je moguće, potrebno je otkriti i ukloniti uzrok (žučni kamenci, lijekovi). U liječenju akutnih epizoda važno je nekoliko komponenti. To su, u prvom redu pravilna hidracija, što ranije započinjanje enteralnog hranjenja, kontrola boli te rano prepoznavanje i liječenje komplikacija[3,14,38,39].

Hidracija

U više je studija u odraslih opisan povoljan učinak rane nadoknade tekućine na smanjenje morbiditeta i mortaliteta pacijenata s AP. Obilna hidracija, unutar prvih 24–72 h, pomaže u korekciji hipovolemije, povećava perfuziju i mikrocirkulaciju gušterače te smanjuje progresiju nekroze. Bolji se učinci postižu davanjem otopine glukoze s kristaloidima i to unutar 4 h od dijagnoze, bolusom od 20/ml/kg, te dalje brzinom infuzije od 3 ml/kg/h (ili više od 1.5–2x od standardne brzine održavanja)[3,38–40].

Prehrana

Donedavno se smatralo da je „mirovanje“ gušterače i crijeva, obustavljanjem peroralnog unosa hrane s ciljem suprimiranja sekrecije enzima, doprinosilo bržem oporavku i sprječavanju progresije bolesti. Međutim, nedavne eksperimentalne i kliničke studije, za sada većinom u odraslih, ukazale su na povećani rizik bakterijskog prerastanja i translokacije u crijevima. Time se povećava rizik od infekcijskih komplikacija uz povećanje morbiditeta i mortaliteta, osobito u bolesnika s teškim AP.

S ranijim uvođenjem prehrane pacijenti se brže oporavljaju, imaju manje izražene bolove i kraće borave u bolnici u odnosu na bolesnike koji su dulje gladovali[3,14,41].

Stoga su radne grupe NASPGHAN-a i ESPGHAN-a objavile preporuke za nutritivni pristup u pankreatitisu u djece[41]. S enteralnom prehranom treba započeti što ranije, čim bolesnik tolerira unos, neovisno o vrijednostima pankreatičnih enzima. U akutnom se pankreatitisu preporuča započeti s enteralnim hranjenjem unutar 48h. Način hranjenja ovisi o stanju pacijenta i toleriranju unosa. Stimulira se peroralni unos, no ukoliko to nije moguće, preporuča se hranjenje putem nazogastrične (NG) ili nazojejunalne sonde (NJ). U teškom se AP preporuča pokušati s enteralnim hranjenjem (per os, NG i NJ) unutar 72 h. Iako se jejunalno hranjenje čini pogodnijim zbog smanjenog poticaja egzokrine sekrecije gušterače, rezultati dosadašnjih studija ne ukazuju na prednost NJ u odnosu na NG hranjenje[41,42].

Za sada nema dokaza o prednostima određene vrste tekuće hrane. U uporabi su cjeloviti semi-elementarni, elementarni ili polimerički pripravci s jednakom učinkovitosti[41,43]. Ukoliko je AP blag, može se započeti s kašastom ili krutom hranom a unutar tjedan dana uvesti uobičajenu prehranu. Dugogodišnja je praksa za

prehranu nakon AP bila provođenje dijete s malo masnoća za koju još uvijek nema jasnih smjernica. Uobičajena prehrana bi trebala sadržavati 30–40% masti za djecu od 1–3 godine i 25–35% za djecu od 4–18 godine. Dijeta s manje masnoća, prema nutricionističkim preporukama za pretilost, sadrži manje od 30% ukupnih masnoća, od čega je <10% zasićenih. Neki autori smatraju dijetu s manje masnoća onu s ukupnim unosom masti <10% od cjelovitog kalorijskog unosa[41]. Ukoliko uzrok AP nije hipertrigliceridemija, s uvođenjem normalne prehrane i uobičajenog unosa masti može se pokušati već nakon prvog tjedna bolesti.

Obzirom na jaki oksidativni stres u pankreatitisu, u više je studija proučavan učinak tzv. "imuno-prehrane" (engl. immune-nutrition) i antioksidansa nadomjesnom terapijom glutaminom, argininom, nukleotidima, omega-3 masnim kiselinama te vitaminom C i E. Međutim, za sada nema čvrstih dokaza o njihovoj učinkovitosti[3,41].

Za APP u akutnoj fazi vrijede iste preporuke kao za AP. S uobičajenom se prehranom i normalnim unosom masti, može započeti tjedan dana nakon epizode AP. U djece s egzokrinom insuficijencijom pankreasa potrebna je potpora pankreatičnim enzimima.

U djece s kroničnim pankreatitisom, EIP se javlja u trećine oboljelih. Zbog toga su djeca povećanog rizika za pothranjenost (oko 25% djece), zaostatak u rastu i manjak određenih nutrijenata. Osobito je povećan rizik za manjak vitamina topivih u mastima, A, D, E i K kao i mikronutrijenata, selena i cinka[3,41,44].

Zbog slične patogeneze nutritivnih poremećaja (povećana potrošnja energije, EIP, deficit mikronutrijenata, razvoj dijabetesa i poremećaj koštanog metabolizma) u djece s KP koriste se preporuke za djecu s cističnom fibrozom[41,43–45]. Preporuča se uobičajena prehrana s normalnim unosom masti uz često praćenje tjelesnog razvoja (svakih 3–6 mj.). Važno je rano otkrivanje i praćenje stupnja EIP (fekalna elastaza, 72-h masti u stolici, vitamini topivi u mastima svakih 6–12 mj.) te pravovremeno prepoznavanje dijabetesa i poremećaja koštanog statusa (mjerenje mineralne gustoće kostiju 1x godišnje). U slučaju EIP, dodaju se pankreatični enzimi. U djece mlađe od 4 godine preporučena doza je 1000–2500 IJ lipaze/kg obroku, u starijih od 4 god. 500–2500 IJ lipaze/kg/obroku a u adolescenata i odraslih, 25000–40000 IJ lipaze po obroku. Doze se prilagođavaju prema učinku terapije (izgled i učestalost stolica, tjelesni rast). U slučaju nadoknade vitamina topivih u mastima, potrebna je kontrola serumskih vrijednosti svaka 3 mjeseca. Ukoliko dijete uz EIP razvije i dijabetes, potrebno je češće praćenje u odnosu na djecu s kroničnim pankreatitisom bez poremećaja endokrine funkcije[44–48].

Roditelje i djecu je važno informirati o mogućim čimbenicima rizika, prvenstveno lijekovima koji mogu uzrokovati pankreatitis. Stariju djecu, osobito adolescente s APP i KP je nužno educirati o rizicima pušenja i konzumacije alkohola.

Terapija boli

Pankreatitis često prate bolovi u trbuhu koji su najčešće blagi do umjereno teški, no ukoliko su trajni, mogu značajno iscrpljivati dijete. U slučaju blagih bolova može se pokušati s peroralnom ili parenteralnom primjenom paracetamola i ibuprofena. Ukoliko je bol jaka, preporučaju se opioidni analgetici (meperidin, tramadol, morfin). Iako pojačavaju tonus Oddijevog sfinktera, za sada nema znanstvenog uporišta u njihovom nepovoljnom učinku na progresiju i ishod bolesti[14,44]. Osim u nadoknadi pankreatične funkcije, u nekih su se bolesnika, pankreatični enzimi bez enteričke obloge pokazali učinkovitima i u terapiji boli[12,48].

Antibiotici

Antibiotici se ne preporučaju u rutinskoj uporabi u djece s pankreatitisom. Indicirani su u slučaju kolangitisa te sistemskih i lokalnih infektivnih komplikacija te bakterijskog prerastanja. U praksi se često empirijski uvode u slučaju febriliteta, intenziviranja boli i porasta upalnih parametara[3,38,39].

Endoskopsko i kirurško liječenje

ERCP (endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija) je metoda izbora u teškom bilijarnom pankreatitisu s kolangitisom i koledokolitijazom, usmjerena na rješavanje opstrukcije i osiguravanje drenaže. U tim je slučajevima rani zahvat (poželjno unutar 24, a najdulje do 48 h), povezan s boljim ishodom i kraćom hospitalizacijom[3,38,39].

U blažem bilijarnom pankreatitisu sa žučnim kamencima, kolecistektomija se, zbog povećanog rizika recidiva, preporuča u istoj hospitalizaciji ili najdulje unutar 30 dana od epizode AP.

U teškom se AP odgađa barem kroz 6 tjedana ili dulje ovisno o kliničkom stanju pacijenta.

Komplikacije AP, u vidu inficirane nekroze, rješavaju se najčešće endoskopskim postavljenjem drenažnog katetera, a po potrebi i kirurškom nekrektomijom. Asimptomatske pseudociste se preporuča pratiti slikovnim metodama, a ukoliko se jave simptomi, nužna je endoskopska ili kirurška intervencija[3,38,39].

Za razliku od AP, liječenje u KP je, zbog učestalih komplikacija (suženje biliopankreatičnih vodova, opstrukcija duktalnim kamencima) nerijetko invazivno. ERCP je metoda izbora za sfinkterektomiju, endoskopsku evakuaciju kamenaca te postavljanje premosnica. Kirurški su zahvati indicirani u djece s teškim KP s kroničnom boli, ovisnošću o opijatima, čestim hospitalizacijama i endoskopskim intervencijama te značajnim ometanjem u funcioniranju. Pri tomu se kombiniraju drenaža i resekcija dijela pankreasa s na-

stojanjem očuvanja dvanaesnika i izbjegavanja mutilirajućih zahvata kao što je Whipplova operacija[3,14,26]. Zadnjih se 10-tak godina, u djece sa značajno urušenom kvalitetom života u koje su zakazali svi modaliteti liječenja, koristi totalna pankreatektomija s autotransplantacijom pankreatičnih otočića, TPIAT (engl. total pancreatectomy with islet autotransplantation). Iako je još puno otvorenih pitanja i dilema, dosadašnji su rezultati obećavajući u postizanju primarnih ciljeva, rješavanja boli i poboljšanja kvalitete života[26,49,50].

Prognoza

Akutni je pankreatitis u većine djece blagog tijeka i prolazi uz osnovne simptomatske mjere, s prosječnim trajanjem hospitalizacije oko 5–8 dana. Međutim, u manjem se broju može prezentirati s teškim oblikom, rezultirati ozbiljnijim komplikacijama pa i smrtnim ishodom. U djece s PRSS1 mutacijom prva se epizoda AP javlja u ranijoj dobi i često ima teži klinički tijek[14].

Od više predloženih kliničkih prognostičkih sustava za procjenu težine AP, za sada niti jedan ne zadovoljava kriterije za preporuku rutinske primjene u djece. Međutim, prognostički čimbenik često korišten u praksi je razina povišenih vrijednosti lipaze. Vrijednosti više od 7 puta iznad gornje granice normale, unutar 24–48 h od početka bolesti, smatraju se nepovoljnim prognostičkim znakom za razvoj teškog oblika bolesti[3].

U 15–35% djece s akutnim pankreatitisom bolest će progredirati u APP, prema nekim studijama već unutar 5 mjeseci. To se očekuje u većine oboljelih s teškim AP u prvoj epizodi upale gušterače.

20–40% djece s APP će relativno brzo, već unutar 2–5 godina od prve epizode, razviti kronični pankreatitis[14]. U djece s PRSS1 mutacijom, progresija u KP može biti i u kraćem vremenu. Unutar 6 godina od prve atake AP, 18% oboljelih razvije EIP, a 8% dijabetes melitus[3,12,14,25]. Stoga je iznimno važno redovito praćenje djece s APP i KP radi ranog prepoznavanja egzokrinog i endokrinog poremećaja funkcije gušterače. Preporuča se minimalno jedanput godišnje, uz slikovne pretrage, odrediti fekalnu elastazu, glukozu u krvi i hemoglobin A1C te učiniti test oralne tolerancije glukoze. Obzirom na značajno povećan rizik karcinoma pankreasa u odraslih s hereditarnim pankreatitisom, posebnu pozornost treba usmjeriti na one pedijatrijske pacijente s dokazanom genskom osnovom kroničnog pankreatitisa koji prelaze u internističku skrb[44].

Zaključak

Pedijatrijska pankreatologija je zadnjeg desetljeća područje značajnog napretka prvenstveno zbog inicijative više radnih skupina. Objedinjavanjem rezultata rastućeg broja studija, predložene su i prihvaćene definicije, klasifikacije i preporuke za dijagnostiku i liječenje. Razvoj novih metoda, prvenstveno NGS-a, povećava mogućnost korelacije genotipa i fenotipa te personaliziranog pristupa djeci s pankreatitisom. Unatoč napretku, još uvijek je dosta nepoznanica. U tijeku su daljnja istraživanja s ciljem boljeg razumijevanja etiologije, prirodnog tijeka bolesti i boljeg ishoda liječenja djece s pankreatitisom.

LITERATURA

1. *Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME.* Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? Pancreas. 2010;39:5–8.
2. *Meyer A, Coffey MJ, Oliver MR, Ooi CY.* Contrasts and comparisons between childhood and adult onset acute pancreatitis. Pancreatology. 2013;13:429–35.
3. *Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M i sur.* EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. Pancreatology. 2018;18(2):146–60.
4. *Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR i sur.* Definitions of pediatric pancreatitis and survey of current clinical practices: report from INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure). JPGN. 2012;55:216–5.
5. *Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, Barth B, Bellin MD, Davis H i sur.* Design and implementation of INSPPIRE. JPGN. 2014;59(3)360–4.
6. *Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F i sur.* Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report From the NASPGHAN Pancreas Commitee. JPGN. 2017;64(6):984–90.
7. *Ji B, Logsdon CD.* Digesting new information about the role of trypsin in pancreatitis. Gastroenterology. 2011;141:1972e1975.
8. *Sah RP, Dawra RK, Saluja AK.* New insights into the pathogenesis of pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29:523–30.
9. *Hammer HF.* An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?). Wien Med Wochenschr. 2014;164:57–62.
10. *Whitcomb DC.* Genetic aspects of pancreatitis. Annual Review of Medicine 2010;61:413e24.
11. *Liu QZ, Abu-El-Haija M, Husain SZ, Barth B, Bellin MD, Davis H i sur.* Risk factors for rapid progression from acute recurrent to chronic pancreatitis in children: report from INSPPIRE. JPGN. 2019;69:206–11.
12. *Suzuki M, Minowa K, Isayama H, Shimizu T.* Acute recurrent and chronic pancreatitis in children. Pediatr Inter. 2021;63:137–49.
13. *Vitale DS, Abu-El-Haia M.* Genetic testing in children with recurrent and chronic pancreatitis. J Pediatr. 2017;191:10–1.
14. *Uc A, Husain SZ.* Pancreatitis in Children. Gastroenterol. 2019;156(7):1969–78.
15. *Lowe ME, Greer JB.* Pancreatitis in Children and Adolescents. Curr Gastroenterol Rep. 2008, 10:128–135
16. *Randall MM, McDaniels S, Kyle K, Michael M, Giacopuzzi J, Brown LA.* Pancreatitis in pre-adolescent children: a 10 year experience in the pediatric emergency department. BMC Emergency Med. 2019;19:71
17. *Shukla-Udawatta M, Madani S, Kamat D.* An Update on Pediatric Pancreatitis. Ped Annals. 2017;46(5):e207–11.

18. *Wilson A, Jansen LE, Rose LV, Gregor JC, Ponich T, Chande N i sur.* HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47:615–20.
19. *Lopez RN, Gupta N, Lemberg DA.* Vedolizumab-Associated Pancreatitis in Paediatric Ulcerative Colitis: Functional Selectivity of the a4b7integrin and MAdCAm-1 Pathway? J Crohns Colitis. 2018;12:507–8.
20. *Samies NL, Yarbrough A, Boppana S.* Pancreatitis in Pediatric Patients With COVID-19. JPIDS. 2020;1–3.
21. *Jakimiec P, Zdanowicz K, Kwiatek-Sredzinska K, Filimoniuk A, Lebensztejn DM, Daniluk U.* Pancreatic Disorders in Children with Inflammatory Bowel Disease. Medicina. 2021;57:473.
22. *Scheers I, Palermo JJ, Freedman, Wilschanski M , Shah U, Abu-El-Haija M i sur.* Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus from INSPPIRE. JPGN. 2018;67(2):232–6.
23. *Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD i sur.* Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: lessons from INSPPIRE. JAMA Pediatr. 2016;170(6):562.9.
24. *Ellery KM, Uc A.* Recurrent Pancreatitis in Children: Past, Present and Future. JPGN. 2020;70(4):413–6.
25. *Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H i sur.* Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. J Pediatr. 2015;166(4)890–6.
26. *Abu-El-Haija M, Nathan JD.* Pediatric chronic pancreatitis: Updates in the 21st century. Pancreatology. 2018;18:354–9.
27. *Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D.* Early Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis is Associated with PRSS1 or CTRC Gene Mutations. J Pediatr. 2017;186:95–100.
28. *Xiao Y, Zuan W, Yu B, Guo Y, Xu X, Wang X.* Targeted gene next-generation sequencing in Chinese children with chronic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis. J Pediatr. 2017; 158–63.
29. *Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, Bultron G, Orabi AI, Bhandari V.* A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. JPGN. 2010;51:167–70.
30. *Venkatesh V, Lal SB, Rana SS, Anushree N, Aneja A, Seetharaman K i sur.* Pancreatic Ascites and Pleural Effusion in Children: Clinical Profile, Management and Outcomes. Pancreatology. 2021;21:98–102.
31. *Saps M, Slivka A, Khan S, Meza MP, Goyal A, Di Lorenzo C.* Pancreatic ascites in an infant: lack of symptoms and normal amylase. Dig Dis Sci. 2003;48(9):1701–4.
32. *Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D.* ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. JPGN. 2015;61:144–53.
33. *Uc A, Perito ER, Pohl JF, Shah U, Abu-El-Haija M, Barth B.* International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort Study: design and rationale for INSPPIRE 2 from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Pancreas. 2018;47:1222–8.
34. *Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS.* Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. Cochrane Database of Syst Rev. 2017;(4):CD012010.
35. *Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP.* Relation of diagnostic serum amylase levels to etiology and severity of acute pancreatitis. Gut. 1992;33:982–6.
36. *Lin TK, Troendle D, Wallihan DB, Barth B, Fox VL, Fishman DS.* Specialized Imaging and Procedures in Pediatric Pancreatology: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Clinical Report. JPGN. 2017:64(3):472–84.
37. *Trout AT, Anupindi SA, Freeman AJ, Macias-Flores JA, Martinez JA, Parashette KR.* North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Society for Pediatric Radiology Joint Position Paper on Noninvasive Imaging of Pediatric Pancreatitis: Literature, Summary and Recommendations. JPGN. 2021;72(1):151–64.
38. *Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J.* Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting are-as in need of research. JPGN. 2014;58:689–93.
39. *Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, Balakrishnan K, Barth B , Bitton S.* Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. JPGN. 2018;66(1):159–76.
40. *Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S i sur.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:710–7.
41. *Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D i sur.* Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee and ESPGHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. JPGN. 2018;67(1):131–43.
42. *Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF.* A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. Br J Nutr. 2009;101:787–93.
43. *Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D.* Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD010605.
44. *Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, Goldschneider KR, Grover AS, Hartzell C.* Medical management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. JPGN. 2021;72: 324–40
45. *Matel JL.* Nutritional management of cystic fibrosis. JPEN. 2012;36(suppl 1):60S–7S.
46. *Trolli PA, Conwell DL, Zuccaro G Jr.* Pancreatic enzyme therapy and nutritional status of outpatients with chronic pancreatitis. Gastroenterol Nurs. 2001;24:84–7.
47. *Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Agguridaki C i sur.* Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. JPGN. 2003;36:474–8.
48. *Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmby SS.* Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006302.
49. *Bellin MD, Schwarzenberg SJ, Cook M, Sutherland DER, Chinnakotla S.* Pediatric autologous islet transplantation. Curr Diab Rep. 2015;15:67.
50. *Bellin MD, Abu El-Haia M, Morgan K, Adams D, Beilman GJ, Chinnakotla S i sur.* A multicenter study of a total pancreatectomy with islet autotransplantation (TPIAT): POST (Prospective Observational Study of TPIAT). Pancreatology. 2018;18:286–90.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:43–49
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-8

Pregled | Review

Celijakija – nove smjernice, što je zaista novo? – dijagnostički postupnik Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora

Celiac disease – new guidelines, what is new? – diagnostic algorithm from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Zrinjka Mišak[1,2]✉, Iva Hojsak[1,2,3], Ranka Despot[4,5], Oleg Jadrešin[1], Sanja Kolaček[1,2], Vlatka Konjik[3,6], Goran Palčevski[7,8], Barbara Perše[9], Irena Senečić-Čala[2,10], Duška Tješić-Drinković[2,10], Jurica Vuković[2,10], Orjena Žaja[5,9,11]

[1] Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
[3] Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska
[4] Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, KBC Split
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
[6] Klinika za pedijatriju, KBC Osijek
[7] Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
[8] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[9] Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[10] Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
[11] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
CELIJAKIJA, DJECA, BIOPSIJA, PROTUTIJELA, BEZGLUTENSKA PREHRANA

SAŽETAK. Uvod i cilj: Celijakija je imunosno posredovana, kronična sistemska bolest uzrokovana glutenom i srodnim prolaminima koja se pojavljuje u genetski predisponiranih osoba, a liječi se strogom, doživotnom prehranom bez glutena. To je jedna od najčešćih gastrointestinalnih i sistemskih bolesti s prevalencijom od 1%, ali nerijetko se, zbog različitih kliničkih prezentacija, ne prepoznaje ili se dijagnosticira kasno, ponekad i nakon višegodišnjeg trajanja simptoma. S ciljem ranijeg prepoznavanja te ujednačavanja dijagnostike, liječenja i daljnjeg praćenja oboljele djece, Hrvatsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu HLZ-a (HDPGHP) odlučilo je izraditi ovaj postupnik. Metode: Postupnik se temelji na europskim smjernicama, spoznajama dobivenim pretragom dostupne znanstvene i stručne literature te na stručnom mišljenju članova Upravnog odbora HDPGHP. Rezultati: U detalje su razrađene smjernice za dijagnostiku i liječenje celijakije u dječjoj dobi s predloženim postupnikom. Zaključak: Pravovremeno prepoznavanje i postavljanje dijagnoze celijakije te pravilno liječenje dovodi do nestanka simptoma i oporavka djeteta, sprječava razvoj komplikacija i poboljšava kvalitetu života.

Keywords
CELIAC DISEASE, CHILDREN, BIOPSY, ANTIBODIES, GLUTEN-FREE DIET

SUMMARY. Introduction and aim: Celiac disease is immune mediated, chronic systemic disorder elicited by gluten and related prolamines in genetically susceptible individuals that is treated with strict, life-long gluten-free diet. It is one of the most common gastrointestinal and systemic diseases with the prevalence of 1%, but often, due to different clinical presentations, it is not recognized or diagnosed with delays, sometimes after several years of having symptoms. In order to identify patients earlier and to harmonize the diagnostic procedures, treatment and follow-up of children with celiac disease, the Croatian Medical Association, Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (HDPGHP) decided to develop this algorithm. Methods: The algorithm is based on European guidelines, the knowledge gained from searching available scientific and clinical literature and on expert opinion of HDPGHP Board members. Conclusion: Timely recognition and diagnosis of celiac disease and proper treatment lead to the disappearance of symptoms and recovery of the child, prevents the development of complications and improves quality of life.

Celijakija je imunosno posredovana, kronična sistemska bolest uzrokovana glutenom i srodnim prolaminima, koja se pojavljuje u genetski predisponiranih osoba. Klinički se može očitovati različitim simptomima, a osnovne značajke su enteropatija,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1944-3536
Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: zrinjka.misak@gmail.com

Tablica 1. Simptomi i bolesti/stanja kod kojih se savjetuje tražiti celijakiju
Table 1. Symptoms and diseases/conditions in which it is recommended to look for celiac disease

Gastrointestinalni simptomi / Gastrointestinal symptoms	kronični ili povremeni proljev / chronic or recurrent diarrhea distendirani trbuh / abdominal distension kronična opstipacija koja ne odgovara na uobičajenu terapiju / chronic constipation recidivirajuća bol u trbuhu / recurrent abdominal pain recidivirajuća mučnina, recidivirajuće povraćanje / recurrent nausea, recurrent vomiting
Ekstraintestinalni simptomi / Extraintestinal symptoms	gubitak tjelesne mase, nenapredovanje / loss of weight, failure to thrive zastoj u rastu, niski rast / stunded growth, short stature odgođeni pubertet / delayed puberty amenoreja / amenorrhea iritabilnost / irritability kronični umor / persistent fatigue neuropatija / neuropathy artritis, artralgija / arthritis, arthralgia kronična sideropenična anemija / chronic sideropenic anemia smanjena mineralizacija kostiju (osteopenija/osteoporoza) / low bone mineral density (osteopenia/osteoporosis) ponavljani prijelomi kosti / recurrent bone fractures rekurentni aftozni stomatitis / recurrent aphtous stomatitis osip tipa dermatitis herpetiformis / rash like dermatitis herpetiformis defekti zubne cakline / dental enamel defects poremećeni jetreni biokemijski nalazi / abnormal liver biochemistry tests
Pozitivna obiteljska anamneza / Positive family history	bliski srodnici oboljelih (prvo koljeno) / first degree relatives
Autoimune bolesti / Autoimmune diseases	šećerna bolesti tip 1 / diabetes mellitus type 1 autoimuna bolest štitnjače / autoimmune thyroid disease autoimuna bolest jetre / autoimmune liver disease
Ostalo / Other	sindrom Down / Syndrome Down sindrom Turner / Syndrome Turner sindrom William's-Beuren / Syndrome William's-Beuren IgA deficijencija / IgA deficiency

prisutnost haplotipa humanoga leukocitnog antigena (HLA) DQ2 ili DQ8 i protutijela tipičnih za celijakiju. To je jedna od najčešćih gastrointestinalnih i sistemskih bolesti s prevalencijom od oko 1 %[1]. Celijakija se liječi strogom, doživotnom prehranom bez glutena, odnosno prehranom bez pšenice, raži i ječma i svih namirnica u kojima se nalaze ove žitarice.

Celijakija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi i može se očitovati različitim simptomima na različitim organskim sustavima što otežava njeno prepoznavanje i nerijetko odgađa postavljanje dijagnoze[2,3]. Stoga je važno znati kod kojih sve simptoma i stanja treba posumnjati na celijakiju i kako ju pravilno dijagnosticirati.

Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) donijelo je prve preporuke za dijagnozu celijakije 1969. godine[4]. Nakon toga smjernice su nekoliko puta revidirane, posljednji puta 2020. godine[1,5]. S vremenom su se preporuke mijenjale, od toga da je za dijagnozu celijakije bilo potrebno učiniti 3 biopsije sluznice tankog crijeva (na prehrani s glutenom, za vrijeme bezglutenske prehrane i nakon opterećenja glutenom) do toga da se, pod određenim uvjetima, dijagnoza može postaviti i bez biopsije[1,4].

Usprkos tomu što su dijagnostičke smjernice dobro definirane, europske studije (u neke su uključeni i podaci za Hrvatsku) su pokazale da se dijagnoza celijakije postavlja sa zakašnjenjem, nerijetko ne pridržavajući se smjernica, a ni znanje zdravstvenih djelatnika o celijakiji nije zadovoljavajuće[3,6,7].

Imajući to na umu i uzimajući u obzir da je celijakija česta bolest koja neprepoznata, nepravilno dijagnosticirana i neliječena ili nepravilno liječena može dovesti do brojnih komplikacija, te da do sada ne postoje nacionalne smjernice za dijagnozu celijakije u dječjoj dobi, Hrvatsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu HLZ-a (HDPGHP) odlučilo je izraditi ovaj postupnik. Postupnik se temelji na europskim smjernicama, znanstvenim spoznajama i stručnom mišljenju članova Upravnog odbora HDPGHP-a. Sadržaj postupnika autori su raspravili on-line komunikacijom, a zaključci su doneseni konsenzusom.

Ove smjernice namijenjene su pedijatrima, liječnicima školske i adolescentne medicine, liječnicima obiteljske medicine te pedijatrima gastroenterolozima. Smjernice su izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge.

Klinička slika

Celijakija se može očitovati različitim simptomima na različitim organskim sustavima. Ranije su se simptomi dijelili na klasične (kronični proljev, gubitak tjelesne mase, slabije napredovanje) i atipične, ali danas, kada su klasični simptomi postali puno rjeđi, dijele se na simptome sa strane probavnog trakta i na one izvan probavnog sustava (tablica 1). Važno je napomenuti da celijakija može postojati i bez ikakvih simptoma što se najčešće otkriva probirom u obiteljima oboljelih ili probirom u rizičnim skupinama[1].

Naime, celijakija se češće javlja udruženo s različitim autoimunim i nekim drugim bolestima, kao što su šećerna bolest tip 1, autoimuna bolest štitnjače, jetrene autoimune bolesti, selektivni nedostatak IgA, kromosomopatije (Downov, Turnerov, Williamsov sindrom)[1].

Različiti simptomi kojima se bolest može očitovati otežavaju i ponekad značajno odgađaju postavljanje dijagnoze. Prema podacima iz literature vrijeme od pojave simptoma do dijagnoze za djecu je kraće nego za odrasle. Ipak, prema pedijatrijskoj studiji iz centralne Europe, u koju su bili uključeni i centri iz Hrvatske, kod više od 5% djece za dijagnozu je trebalo više od 3 godine[3]. Stoga je potrebno poznavati simptome, podizati svjesnost o bolesti i misliti na celijakiju ne samo kod pacijenata s gastrointestinalnim tegobama.

Preporuka

- Preporuča se tražiti celijakiju kod djece sa simptomima, bolestima i stanjima navedenim u tablici 1.

Dijagnoza

Dijagnoza celijakije temelji se na kombinaciji kliničke slike, seroloških i histopatoloških nalaza[1].

Protutijela

Protutijela specifična za celijakiju koja rabimo u dijagnostičkom postupniku su protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTG), endomizijska protutijela (EMA) i protutijela na deamidirani peptid glijadina (DGP). Navedena protutijela mogu biti imunoglobulin (Ig) A i IgG klase, ali samo ona IgA klase smatraju se visoko osjetljivima i specifičnima za celijakiju. Protutijela IgG klase imaju visoki postotak lažno pozitivnih nalaza pa njihovu primjenu treba ograničiti samo na osobe sa selektivnim nedostatkom IgA[1,2].

Dosadašnje studije i meta-analize pokazale su da je kao početni test u dijagnostičkom postupku kod sumnje na celijakiju najprikladniji anti-tTG-IgA[5,8]. Stoga se kod sumnje na celijakiju, kao prvi korak, savjetuje odrediti ukupni IgA i anti-tTG-IgA[5].

Kod bolesnika s niskom koncentracijom ukupnog IgA (IgA deficijencija), treba kao drugi korak odrediti neko od protutijela IgG klase (DGP-IgG, EMA-IgG ili anti-tTG-IgG).

Dijete s pozitivnim nalazom protutijela na celijakiju treba na daljnju obradu uputiti pedijatrijskom gastroenterologu[5].

Ovisno o titru protutijela, pedijatrijski gastroenterolog će odlučiti o daljnjem tijeku dijagnostičkog postupka. Visoke vrijednosti anti-tTG-IgA, ≥10x od gornje granice normale dobar su prediktor celijakiji svojstvene enteropatije (Marsh 2–3) pa se mogu rabiti kao kriterij za odabir dijagnostičkog postupka bez biopsije. Treba rabiti samo testove s kalibracijskim krivuljama koji unutar svog mjernog raspona imaju vrijednost 10x veću od gornje granice normale. Za postavljanje konačne dijagnoze celijakije pristupom bez biopsije kod djece koja imaju visoki anti-tTG-IgA uvijek se mora uzeti drugi uzorak krvi i odrediti EMA, test koji ima visoku specifičnost[9]. Ovaj postupak ima za cilj izbjeći moguće tehničke pogreške ili pogrešno označavanje uzoraka kod prvog vađenja krvi. Iako su visoki rezultati anti-tTG-IgA (≥10x gornja granica normale) rijetki u djece s normalnom histopatološkim nalazom, pozitivan rezultat EMA-IgA smanjit će stopu lažno pozitivnih rezultata[5].

Niže vrijednosti anti-tTG-IgA (<10x gornja granica normale) nisu dovoljno pouzdane za postavljanje dijagnoze bez biopsije[5]. Jednako tako, anti-tTG IgG klase, kao i IgG-DGP, nemaju dovoljnu pouzdanost i ne postoji gornja granica koja bi se mogla koristiti za dijagnostički pristup bez biopsije. Stoga, u slučaju da postoji nedostatak ukupnog IgA i da se kod sumnje na celijakiju koristi neko od IgG protutijela (IgG-DPG, anti-tTG-IgG) za konačnu dijagnozu celijakije uvijek treba učiniti i biopsiju sluznice tankog crijeva[5].

Treba, međutim, imati na umu da postoje i lažno negativni rezultati protutijela i to ako je osoba na imunosupresivnoj terapiji ili ako ne uzima gluten u prehrani. Naime, smanjeni unos glutena ili već započeta bezglutenska prehrana dovest će već unutar nekoliko tjedana do smanjenja titra ili čak i do negativnih rezultata protutijela. Nakon 6–12 mjeseci provođenja bezglutenske prehrane 80% osoba s celijakijom imati će negativne serološke nalaze[5,10]. To drugim riječima znači da se bezglutenska prehrana ne smije započeti prije završetka cijelog dijagnostičkog postupka. Ukoliko postoji visoka klinička sumnja na celijakiju, čak i uz negativna protutijela, dijete treba uputiti na daljnju obradu i biopsiju sluznice tankog crijeva, a prije toga nikako ne uvoditi bezglutensku prehranu.

Osim navedenih protutijela, ranije su se koristila i antiglijadinska protutijela, ali zbog svoje niske specifičnosti ona više nisu u dijagnostičkom postupniku. Postoje i brzi testovi („Point-of-care“ testovi), testovi iz sline i stolice, ali budući da nisu dovoljno pouzdani, ne koriste se u dijagnostici celijakije[5,10].

Preporuke

- kao početni test u djece sa sumnjom na celijakiju savjetuje se odrediti ukupni serumski IgA i anti-tTG-IgA
- kod djece s niskom IgA koncentracijom, treba kao drugi korak odrediti neki od IgG testova (DGP-IgG, anti-tTG-IgG ili EMA-IgG)
- samo u djece s vrlo visokom koncentracijom anti-tTG-IgA (najmanje 10x više od gornje granice normale) može se razmotriti provođenje dijagnostičkog postupka bez biopsije
- u dijagnostičkom postupku bez biopsije, kod djece koja imaju anti-tTG-IgA ≥10x gornja granica normale, dijagnoza celijakije mora se potvrditi pozitivnim nalazom EMA u drugom uzorku krvi

Biopsija

Usprkos napretku na polju serologije, niti jedan postojeći test nema 100%-tnu osjetljivost i specifičnost pa je biopsija sluznice tankog crijeva ključni korak u postavljanju konačne dijagnoze celijakije[2,10]. Tek posljednjih 10 godina, samo pod određenim uvjetima, moguće je u dječjoj dobi postaviti dijagnozu celijakije bez biopsije[5].

Bioptati sluznice tankog crijeva uzimaju se tijekom gornje endoskopije. S obzirom da oštećenje sluznice ne mora biti jednoliko raspoređeno, a i budući da su u literaturi prikazani slučajevi koji su imali promjene samo u bulbusu duodenuma, za histološku analizu potrebno je uzeti više bioptata, najmanje četiri iz dubokog duodenuma i jedan iz bulbusa duodenuma[5,11,12].

Kao i kod serologije, biopsiju treba uzeti dok je dijete na prehrani koja sadrži gluten jer se duodenalna sluznica oporavi na bezglutenskoj prehrani pa nalaz biopsije ne mora biti tipičan za celijakiju[10].

Histopatološku analizu treba provoditi samo na dobro orijentiranim uzorcima, a histopatološki nalaz treba sadržavati sljedeće elemente[1,5]:

- ocjenu orijentacije uzorka (dobra ili loša)
- opis resica (uredne ili stupanj atrofije)
- opis kripti
- odnos resica i kripti (omjer resica i kripti koji je <2 ukazuje na leziju sluznice)
- broj intraepitelijalnih limfocita (IEL)
- zaključak s Marsh-Oberhüberovom klasifikacijom: tip 0 – uredan nalaz, tip 1 – infiltrativna lezija (povećani broj IEL, >25 IEL na 100 enterocita), tip 2 – hiperplastična lezija (povećani broj IEL i hiperplazija kripti), tip 3 – destruktivna lezija (atrofija resica; 3a blaga, 3b parcijalna, 3c totalna)[13,14].

Za dijagnosticiranje celijakije potrebno je imati nalaz Marsh 2 ili 3, dok se Marsh 1 ne smatra dovoljnim za dijagnozu. U slučaju nepodudarnih rezultata između anti-tTG-IgA i histopatologije, potrebno je zatražiti ponovno rezanje bioptata i/ili drugo mišljenje iskusnog patologa[5].

Preporuke

- za histološku procjenu bioptata (dok je dijete na prehrani koja sadrži gluten) potrebno je uzeti najmanje četiri bioptata iz distalnog duodenuma i najmanje jedan iz bulbusa duodenuma
- očitanje nalaza treba izvesti na optimalno orijentiranim bioptatima
- histopatološki nalaz treba sadržavati ocjenu orijentacije uzorka, opis resica i kripti, odnos resica i kripti, broj IEL i zaključak s Marsh-Oberhüberovom klasifikacijom

HLA DQ heterodimer

Poznato je da bolesnici s celijakijom nose DQ2 ili DQ8 haplotip humanog leukocitnog antigena (HLA) II razreda glavnog kompleksa tkivne snošljivosti. Većina bolesnika s celijakijom, njih više od 90%, ima DQ2 heterodimer kodiran s DQB1*02 i DQA1*0501 (DQ2) alelima u cis poziciji (na jednom kromosomu) u DR3 bolesnika ili u trans poziciji (na oba kromosoma) u DR5/7 heterozigotnih bolesnika. Preostalih 10% bolesnika nosi HLA DQA1*03 i HLA DQB1*0302 alele koji kodiraju HLA DQ8[15].

Naglašava se da oko 30–40% opće populacije ima pozitivan nalaz HLA DQ2 i/ili 8, ali samo manji dio njih (1% opće populacije) nekada u životu razvije celijakiju[16]. Stoga, iako je HLA DQ2 i/ili DQ8 pozitivan heterodimer neophodan, nije dovoljan za razvoj celijakije. Ta činjenica daje HLA tipizaciji visoku negativnu prediktivnu vrijednost pa se i u dijagnostičkom postupku može koristiti kao pomoć u isključivanju celijakije. Naime, ukoliko je bolesnik negativan za HLA DQ 2 i DQ8, celijakija se s velikom vjerojatnosti može isključiti.

U preporukama ESPGHAN-a iz 2012. godine u dijagnostičkom protokolu bez biopsije bilo je potrebno odrediti HLA DQ heterodimer, koji je, uz visoko pozitivan nalaz anti-tTG i pozitivan EMA, ako je bio pozitivan za DQ2 i/ili DQ8, pridonosio dijagnozi celijakije[1]. U novije vrijeme više studija je ispitivalo ulogu određivanja HLA DQ heterodimera i pokazalo se da ono ne pridonosi većoj točnosti dijagnoze bez biopsije, uz uvjet da su ispunjeni ostali kriteriji (anti-tTG-IgA ≥10x gornje granice normale i pozitivan nalaz EMA u drugom uzorku krvi)[5,11,17]. Stoga, HLA tipizaciju nije potrebno raditi ako bolesnik ispunjava kriterije za dijagnozu celijakije neovisno o tome radi li se o dijagnozi na temelju biopsije ili bez biopsije. Ako bolesnik ima negativan nalaz HLA DQ2 i DQ8 heterodimera, rizik za celijakiju je vrlo nizak, dok sam pozitivan

Slika 1. Postupnik za dijagnozu celijakije u dječjoj dobi (prema Husby et al., 2020)
Figure 1. Algorithm for diagnosing celiac disease in children (according to Husby et al, 2020)

nalaz (bez drugih dijagnostičkih kriterija) ne potvrđuje dijagnozu celijakije[5].

Preporuke

- HLA tipizacija ne daje dodatnu potvrdu dijagnoze ako su ispunjeni ostali kriteriji za postavljanje dijagnoze
- određivanje HLA-DQ2 i DQ8 nije potrebno kod djece koja imaju pozitivan nalaz anti-tTG IgA bez obzira hoće li dijagnoza biti potvrđena biopsijom ili bez biopsije
- testiranje HLA DQ2 i DQ8 može biti od koristi u isključivanju celijakije, jer ako nema rizičnih alela, celijakija je malo vjerojatna

Algoritam

Dijagnoza celijakije postavlja se na temelju pozitivnih nalaza protutijela specifičnih za celijakiju i histopatološkog nalaza bioptata sluznice tankog crijeva. Postupnik za postavljanje dijagnoze celijakije u dječjoj dobi prikazan je na slici 1.

Za razliku od smjernica za odrasle koje ne dozvoljavaju mogućnost postavljanja dijagnoze bez biopsije[10], u dječjoj dobi, ukoliko su zadovoljeni određeni uvjeti, dijagnoza celijakije može se postaviti i bez biopsije[5] uz uvjet da su vrijednosti anti-tTG-IgA ≥10x od gornje granice normale te da je u drugom uzorku krvi pozitivna EMA-IgA.

Preporuke:

- dijete s pozitivnim nalazom protutijela specifičnih za celijakiju potrebno je uputiti pedijatrijskom gastroenterologu na daljnju dijagnostiku
- pedijatrijski gastroenterolog, ovisno o nalazima protutijela, donosi odluku o načinu postavljanja dijagnoze – na temelju biopsije ili bez biopsije i postavlja konačnu dijagnozu
- celijakija se može dijagnosticirati i bez biopsije sluznice tankog crijeva i kod djece sa simptomima i kod onih bez simptoma, ako su zadovoljeni sljedeći uvjeti:
  - visoko pozitivan anti-tTG-IgA, veći ili jednak 10x gornja granica normale
  - pozitivan nalaz EMA u drugom vađenju krvi

Liječenje i praćenje

Celijakija se liječi bezglutenskom prehranom, što znači prehranom bez pšenice, raži i ječma i svih namirnica u kojima se nalaze navedene žitarice. Za bolesnike s celijakijom bezglutenska prehrana mora biti stroga i provodi se doživotno jer i mali tragovi glutena u hrani mogu dovesti do oštećenja sluznice i štetnih posljedica na zdravlje[2,18]. Bezglutensku prehranu treba započeti tek nakon što se postavi konačna dijagnoza celijakije[1,10]. Pravilno provođenje bezglutenske prehrane dovodi do nestanka simptoma, oporavka sluznice tankog crijeva, utječe na bolji rast, smanjuje komplikacije, ali i povećava kvalitetu života[10,19].

Strogu bezglutensku prehranu nije jednostavno provoditi i udio bolesnika koji ju striktno i pravilno provode daleko je od idealnog[18,20]. Međutim, podaci iz literature pokazuju kako je vjerojatnost pridržavanja bezglutenske prehrane bolja kada je bolesnik dobro informiran o samoj bolesti i bezglutenskoj prehrani te ako bolesnika redovito nadziru gastroenterolog i nutricionist, negoli ako se to čini rijetko ili uopće ne[10,21]. Zato, nakon postavljanja dijagnoze i razgovora s djetetom i roditeljima te pružanja informacija o samoj bolesti, novodijagnosticirane bolesnike treba uputiti na nutricionističko savjetovanje koje uključuje preporuke o bezglutenskoj prehrani, o tome koje se namirnice moraju izostaviti iz prehrane, a koje se smiju konzumirati te o svemu tome dati i pisani materijal[2,10,19,22]. Nutricionističko praćenje važno je i za bolesnike koji strogo provode bezglutensku prehranu kako bi se i takvom prehranom osigurao dostatni unos svih makro- i mikronutrijenata. Naime, ne samo da postoje neki specifični nedostaci u bezglutenskoj prehrani (primjerice, smanjeni unos tiamina i vitamina A) nego i loš odabir namirnica, više negoli sama dijeta, može biti razlogom za nutritivne nedostatke. Primjerice, bezglutenska prehrana obično je siromašna vlaknima, dosta bezglutenske prerađene hrane ima veći glikemijski indeks s većim udjelom masti i manjim udjelom bjelančevina nego jela s glutenom[10,22].

Tijekom prve godine nakon postavljanja dijagnoze liječnik treba pratiti dijete svakih 3–6 mjeseci, a nakon što simptomi nestanu i serologija se normalizira, savjetuje se praćenje jednom godišnje. Ovo praćenje je potrebno kako bi se provjerilo kliničko stanje, rast djeteta, razina protutijela kao i pridržavanje stroge bezglutenske prehrane[2,10]. Uz kliničko praćenje i praćenje protutijela, s ciljem otkrivanja mogućih komplikacija ili pridruženih bolesti, treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku, transaminaze, zalihe željeza, folnu kiselinu, vitamin D3, raditi probir na autoimunu bolest štitnjače te šećernu bolest[2].

U dječjoj dobi nije potrebno raditi kontrolnu biopsiju sluznice tankog crijeva, osim ako izostane klinički odgovor na bezglutensku prehranu, a isključilo se eventualno nepridržavanje bezglutenske prehrane[5]. Opterećenje glutenom također nije obavezno, osim ako postoji sumnja u početnu dijagnozu, uključujući i bolesnike s negativnim nalazom protutijela prije započinjanja bezglutenske prehrane. Ako je pak indicirano opterećenje glutenom treba ga provoditi pod liječničkim nadzorom, ali ne prije dobi 5 do 6 godina i ne tijekom pubertetskog zamaha rasta[5]. U opterećenju glutenom preporuča se normalni dnevni unos glutena, oko 15 g/dan. Tijekom opterećenja savjetuje se odrediti anti-tTG-IgA (ili IgG protutijelo u slučaju IgA deficijencije). Relapsom, što znači i potvrdom dijagnoze, smatra se ako serologija postane pozitivna uz nalaz biopsije tipičan za celijakiju, a simptomi mogu ili ne moraju biti prisutni. U slučaju negativnih protutijela i bez pojave simptoma praćenje treba nastaviti i dalje, budući da se relaps može javiti i nakon više od dvije godine[5].

Preporuke

- celijakija se liječi strogom, doživotnom bezglutenskom prehranom, to jest prehranom bez pšenice, raži i ječma i svih namirnica u kojima se nalaze navedene žitarice
- bezglutensku prehranu ne treba započimati prije negoli se postavi konačna dijagnoza celijakije
- nakon postavljanja dijagnoze i informiranja djeteta i roditelja o samoj bolesti, dijete i roditelje treba uputiti nutricionisti radi edukacije o načinu provođenja bezglutenske prehrane
- pravilno provođenje bezglutenske prehrane dovodi do nestanka simptoma, oporavka sluznice tankog crijeva, utječe na bolji rast, smanjuje komplikacije i negativne posljedice na zdravlje
- dijete oboljelo od celijakije trebaju timski nastaviti pratiti pedijatrijski gastroenterolog i nutricionista
- u okviru nutricionističkog praćenja potrebno je provjeravati pridržavanje i način provođenja bezglutenske prehrane i tragati za mogućim specifičnim nedostacima bezglutenske prehrane
- u okviru gastroenterološkog praćenja potrebno je provjeravati kliničko stanje, rast i razvoj djeteta i razinu protutijela, te tragati za mogućim komplikacijama i pridruženim bolestima (kompletna krvna slika, transaminaze, zalihe željeza, folati, vitamin D3, probir na autoimunu bolest štitnjače te šećernu bolest)
- u dječjoj dobi nakon postavljene dijagnoze celijakije nije potrebno rutinski raditi kontrolnu biopsiju sluznice tankog crijeva kao ni opterećenje glutenom

LITERATURA

1. *Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(1):136–60.
2. *Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, i sur.* Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019; 17(1): 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
3. *Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i sur.* Diagnostic delays in children with coeliac disease in the Central European Region. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 69(4): 443–448.
4. *Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabó IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, i sur.* Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(1): 15–9.
5. *Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, i sur.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(1): 141–156.
6. *Franceschini E, Lionetti ME, D'Adamo G, D'Angelo E, Gatti S, Naspi Catassi G, i sur.* Misuse of serological screening tests for celiac disease in children: A prospective study in Italy. Dig Liver Dis, 2019; 51(11): 1547–1550.
7. *Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i sur.* The knowledge about celiac disease among healthcare professionals and patients in Central Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021; 72(4): 552–557.
8. *Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, Corfield V, Everitt H, Gillett PM, i sur.* Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2022; 55(5): 514–527.
9. *Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, i sur.* Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(2): 229–41.
10. *Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, i sur.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019; 7(5): 583–613.
11. *Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, i sur.* Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. Gastroenterology. 2017; 153(4): 924–935.
12. *Villanacci V, Lorenzi L, Donato F, Auricchio R, Dziechciarz P, Gyimesi J, i sur.* Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the PreventCD project. An observational interobserver agreement study. APMIS. 2018; 126(3): 208–214.
13. *Marsh MN.* Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. Gut 1990; 31(1): 111–4.
14. *Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H.* The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11(10): 1185–94.
15. *Lundin KE, Qiao SW, Snir O, Sollid LM.* Coeliac disease – from genetic and immunological studies to clinical applications. Scand J Gastroenterol. 2015; 50(6): 708–17.
16. *Koning F.* Pathophysiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59 Suppl 1: S1–4.
17. *Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, i sur.* Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. Gastroenterology 2017; 153(2): 410-419 e17.
18. *Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno ML.* New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. Nutrients 2021; 13(7):2146. doi: 10.3390/nu13072146
19. *Pedoto D, Troncone R, Massitti M, Greco L, Auricchio R.* Adherence to Gluten-Free Diet in Coeliac Paediatric Patients Assessed through a Questionnaire Positively Influences Growth and Quality of Life. Nutrients 2020; 12(12):3802. doi: 10.3390/nu1212380
20. *Jadresin O, Misak Z, Kolacek S, Sonicki Z, Zizic V.* Compliance with gluten-free diet in children with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47(3): 344–8.
21. *Barnea L, Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, Hartman C, Shamir R.* Pediatric celiac disease patients who are lost to follow-up have a poorly controlled disease. Digestion 2014; 90(4): 248–53.
22. *Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, i sur.* Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. Nutrients 2019; 11(7): 1588. doi: 10.3390/nu 11071588

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:50–70
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-9

Pregled | Review

Kronične upalne bolesti crijeva u djece – od dijagnoze do liječenja Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora

Inflammatory bowel disease in children – from the diagnosis to the treatment Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Iva Hojsak[1,2,3]✉, Sanja Kolaček[1,2], Zrinjka Mišak[1,2], Ranka Despot[4], Oleg Jadrešin[1], Vlatka Konjik[5], Goran Palčevski[6,7], Barbara Perše[8], Irena Senečić-Čala[2,9], Duška Tješić-Drinković[2,9], Jurica Vuković[2,9], Orjena Žaja[8,10,11]

[1] Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
[3] Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska
[4] Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
[5] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek
[6] Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, endokrinologiju i nefrologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[7] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
[8] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[9] Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb
[10] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[11] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi
CROHNOVA BOLEST;
ULCEROZNI KOLITIS;
DIJAGNOSTIKA;
LIJEČENJE;
DJECA

SAŽETAK. *Uvod i cilj:* Dijagnoza kronične upalne bolesti crijeva, u svakog četvrtog oboljelog postavlja se u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. Svjedoci smo značajnog porasta incidencije posljednjeg desetljeća, odnosno danas se ubraja među najčešće kronične gastroenterološke bolesti dječje dobi. Nedavno je određena incidencija i u našoj državi, koja je potvrdila da je ukupna incidencija 7,05/100,000 djece do navršene 18. godine života, što je slično ostalim razvijenim zemljama svijeta. *Metode:* S ciljem ranog otkrivanja te kako bi se olakšalo liječenje kronične upalne bolesti crijeva u svjetlu dostupnih novih terapija, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora izradilo je smjernice za dijagnostiku i konzervativno liječenje ovih bolesti. Prilikom kreiranja smjernica pretražena je dostupna znanstvena i stručna literatura, uključujući i smjernice relevantnih europskih društava. *Rezultati:* U detalje su razrađene smjernice za dijagnostiku i liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa sa predloženim algoritmima, praktičnim savjetima o dozama lijekova te mogućim nuspojavama. *Zaključci:* Pravovremena dijagnoza te odgovarajuća terapija smanjuju komplikacije bolesti te omogućuju adekvatan rast i razvoj djece oboljele od IBD-a.

Key words
CROHN'S DISEASE;
ULCERATIVE COLITIS;
DIAGNOSTICS;
TREATMENT;
CHILDREN

SUMMARY. *Introduction and aim:* In every fourth person with inflammatory bowel disease (IBD), the diagnosis is made in childhood, before the age of eighteen. We are witnessing a significant increase in the incidence in the last decade and today IBD is one of the most common chronic gastrointestinal diseases of childhood. Recently, incidence in Croatia has been determined (7.05/100,000 children below 18 years), confirming that the incidence resembles those in developed countries. *Material and methods:* With the aim to enable early diagnosis and assure adequate treatment with currently emerging new therapies, the Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association has developed guidelines for the diagnosis and pharmacological treatment of IBD in children, taking into account relevant European guidelines, scientific literature and expert opinions of members of this society who are providing long-term care of these patients. *Results:* These guidelines represent detailed recommendation for the diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis with proposed diagnostic and therapeutic algorithms, medication dosing regimens and possible side effects. *Conclusion:* Early diagnosis and personally tailored therapy are key factors in preventing disease complication and for and for assuring normal growth and development in children with IBD.

U svakog četvrtog oboljelog od kronične upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD), dijagnoza se postavlja u dječjoj dobi, tj. prije navršene osamnaeste godine života. U toj relativno velikoj kohorti oboljele djece i Crohnova bolest (CD) i ulcerozni

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Iva Hojsak, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3262-5964
Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Zavod za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: ivahojsak@gmail.com

kolitis (UC) posjeduju brojne specifičnosti i gotovo se u svakom svojem obilježju razlikuju od IBD-a dijagnosticiranoga u odraslih osoba.

U Hrvatskoj je prema nacionalnom registru za IBD u djece izračunata godišnja incidencija od 7,05 na 100 000 osoba po godini (2,63 za Crohnovu bolest, 3,87 za ulcerozni kolitis te 0,55 za neklasificiranu kroničnu upalnu bolest crijeva), čime je Hrvatska svrstana među zemlje s visokom incidencijom[1]. U posljednjim desetljećima IBD je postao jedna od češćih kroničnih gastrointestinalnih bolesti što je imalo velik utjecaj na postavljanje jasnih smjernica o dijagnostici i liječenju. Europsko društvo za dječju gastroenterologiju i prehranu ESPGHAN zajedno s Europskim društvom za Crohnovu bolest i kolitis (ECCO) redovito izdaje i revidira smjernice za zbrinjavanje djece i adolescenata s IBD-om.

U nedostatku hrvatskih smjernica, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) izradilo je smjernice za dijagnostiku i farmakološko liječenje IBD-a u djece uzimajući u obzir relevantne europske smjernice[2–4], nove znanstvene dokaze u literaturi te stručna mišljenja članova ovog društva koja se temelje na dugogodišnjem zbrinjavanju bolesnika s IBD-om.

Metode

Smjernice su nastale na temelju sustavnog pregleda znanstvene i stručne literature na način da su prvo proučene smjernice relevantnih europskih društava, pregledni znanstveni radovi i meta-analize. Potom su pregledani i pojedinačni radovi objavljeni nakon smjernica i preglednih radova, ako su objavljeni. Posljednji datum pregleda literature je 10. siječnja 2022. godine.

Nakon uvida u znanstvenu literaturu i europske smjernice Upravni je odbor HDPGHP-a izradio hrvatske smjernice. On-line komunikacijom raspravljene su sve moguće nedoumice i neslaganja. Naposljetku, provedeno je on-line glasanje za svaki zaključak smjernice, te je svaki prihvaćen od strane svih autora.

Dijagnostika

Klinička slika – kada posumnjati na IBD?

Klinička sumnja na IBD postavlja se u djece sa simptomima koji traju barem 4 tjedna ili se ponavljaju (barem dvije epizode u 6 mjeseci), a simptomi uključuju bolove u trbuhu, proljev, krv u stolici, gubitak na tjelesnoj masi i zastoj rasta[5]. Sumnja se može postaviti i prije no što su prošla 4 tjedna u bolesnika u kojih postoje znakovi kronične bolesti ili u slučaju teže kliničke slike.

IBD se, neovisno o bolesti, najčešće prezentira proljevom i bolovima u trbuhu, međutim simptomi se razlikuju. U CD-u prevladavaju opći simptomi poput anoreksije, povišene temperature, periumbilikalnih postprandijalnih bolova te kronični/recidivirajući proljev, dok su u UC-u vodeći simptomi krvavi proljev i tenezmi[6]. Zbog nespecifične kliničke slike, dijagnoza CD-a se postavlja s većim zakašnjenjem, koje u jedne petine djece može biti dulje od godinu dana i to je jedan od uzroka usporenog linearnoga rasta[7]. U svakog drugog djeteta sa CD-om usporeni linearni rast prethodi drugim simptomima bolesti[8], često perzistira unatoč terapiji te uzrokuje smanjenje konačno dosegnute visine, koja je u 20% pacijenata manja za čak 7–8 cm[9,10]. Osim toga, djeca imaju češće ekstraintestinalne simptome (do 20%) i perianalnu bolest u CD-u (8–30%) već u trenutku postavljanja dijagnoze, a učestalost raste s trajanjem bolesti[11–14]. Stoga su detaljan klinički status sa antropometrijskim mjerenjem te inspekcijom perianalne regije uvijek nužni kod sumnje na IBD.

Dijagnostički protokol

Iako se čini jednostavnim, ponekad je postavljanje dijagnoze IBD-a vrlo komplicirano, posebice u dječjoj dobi kada diferencijalna dijagnoza osim infektivnih bolesti i celijakije uključuje i alergijske bolesti te imunodeficijencije. Nekada je, unatoč jasnim kriterijima, teško razlikovati o kojem se podtipu bolesti radi – CD, UC ili neklasificirana upalna bolest crijeva. Uzimajući navedeno u obzir, radna skupina ESPGHAN-a objavila je 2005. godine tzv. Porto kriterije kojima je cilj bio ujednačiti dijagnostički postupak za svu djecu s IBD-jem koji su revidirani 2014. godine[15].

Dijagnostički protokol uvijek uključuje anamnezu, detaljan fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, antropometrijske mjere i njihovu usporedbu sa standardnim vrijednostima (percentilne ili Z krivulje). U bolesnika sa sumnjom na IBD potrebno je na razini primarne zdravstvene zaštite učiniti osnovne laboratorijske nalaze (kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein (CRP), sedimentaciju eritrocita, kalprotektin u stolici), ali i isključiti infektivni uzrok[5]. U bolesnika s CD u krvnim su nalazima uobičajeni povišeni upalni parametri, blaža anemija, trombocitoza te skretanje u lijevo u diferencijalnoj krvnoj slici, a u bolesnika s UC serumski upalni parametri su često normalnih vrijednosti ili tek blago povišeni uz češće prisutnu anemiju. Treba imati na umu da inicijalni rutinski krvni laboratorijski nalazi mogu biti uredni u 10–20% djece s Crohnovom bolesti i do čak 50% djece s ulceroznim kolitisom[16,17]. U laboratorijskoj dijagnostici danas je neizostavno određivanje fekalnog kalprotektina čija osjetljivost u dječjoj populaciji doseže visokih 98%[18], odnosno povišen je u gotovo sve djece kod postavljanja dijagnoze. Međutim, kalprotektin je povišen i u drugim crijevnim bolestima kao što su infekcije ili

Slika 1. Dijagnostički algoritam za kronične upalne bolesti crijeva.
Figure 1. Diagnostic algorithm for the inflammatory bowel disease.

alergija, te mu je specifičnost za IBD značajno niža i u dječjoj dobi iznosi 68%[18]. Najveća je vrijednost kalprotektina u tome što pomaže pri odluci o potrebi za kolonoskopijom u djece s nespecifičnim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima, ali i za praćenje oboljelih.

Detaljan algoritam dijagnostičkog protokola navodimo na slici 1.

Bolesnici s kliničkom slikom, kliničkim statusom te laboratorijskim nalazima koji govore u prilog IBD-a, upućuju se na pregled gastroenterologu.

Konačna dijagnoza postavlja se na temelju endoskopskog i patohistološkog nalaza (tablica 1). U pedijatrijskom algoritmu preporučuje se da se svoj djeci, neovisno o tome radi li se o UC ili CD, učini i gornja i donja endoskopija s intubacijom terminalnog ileuma[12,19]. Promjene nađene tijekom endoskopije klasificiraju se istim indeksima kao i u odraslih[20], a to su Mayo score ili Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) za UC (21) i CD endoscopic index of severity (CDEIS) i/ili Simple Endoscopic Score za CD (SES-CD)[22]. Korištenje indeksa omogućuje bolje praćenje bolesnika, lakšu interpretaciju liječnicima koji nisu radili endoskopiju, ali služe i za usporedbu s budućim, kontrolnim nalazima.

U pedijatrijskoj dobi bolest je već kod same dijagnoze proširena, stoga se inicijalna lokalizacija unutar tankog crijeva određuje ili MR enterografijom ili endoskopskom videokapsulom (puno rjeđe se rabi jer treba biti siguran da nema stenoze u probavnom sustavu). Navedeno nije potrebno samo u slučaju da endoskopski i patohistološki nalaz jasno upućuje na UC.

Za potvrdu dijagnoze potrebno je sa svih pregledanih mjesta uzeti uzorke (minimalno po dva) za patohistološku analizu. Tipičan patohistološki nalaz za CD jesu granulomi koji se uoče u 40–60% djece kod dijagnoze[12,23]. Njihovo prisustvo potvrđuje, ali nije preduvjet za dijagnozu. Tomu nalik, histološki nalaz u UC-u pokazuje kroničnu upalu s kriptitisom i apscesima kripti, ali ovakav nalaz kod dijagnoze nalazi se u samo 60–70 % djece[15]. Posebice je u mlađe djece nalaz prilikom dijagnoze često atipičan, a prave (tipične) patohistološke promjene ponekad se nađu tek u kasnijem tijeku bolesti.

Poseban dijagnostički problem predstavlja dijagnoza IBD-a u djece u prvim godinama života (posebice

Tablica 1. Tipične i netipične endoskopske promjene u djece s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti (prilagođeno prema (15)).
Table 1. Typical and atypical endoscopic findings in children with ulcerative colitis and Crohn's disease (based on (15)).

	Crohnova bolest / Crohn's disease	Ulcerozni kolitis / Ulcerative colitis
Tipične endoskopske promjene / Typical endoscopic findings	• preskakujuće lezije, između kojih se nalazi normalna sluznica / Skip lesions • promjene mogu biti afte na sluznici; linearni duboki ulkusi / Mucosal aphthous ulcers; linear or serpentine ulceration • "kaldrmasta" sluznica / Cobblestoning • stenoza / Stenosis/stricturing	• kontinuirana upala sluznice koja započinje u rektumu i širi se proksimalno / Contiguous disease from the rectum • upalne promjene mogu biti edem, gubitak vaskularnog crteža, eritem i osjetljiva sluznica koja lako krvari na dodir, ulkusi koji su najčešće mali i doimaju se površnima / Oedema, erythema, friability, small superficial ulcerations
Netipične endoskopske promjene / Atypical endoscopic findings	• gubitak vaskularnog crteža / Oedema • edem / Erythema • eritem / Friability	• *„cecal patch"* – ograničeno upalno promijenjeno područje u cekumu, najčešće oko crvuljka / Cecal patch – limited inflamed mucosa in cecum, usually around appendix • pošteda rektuma / Rectal sparing • upala terminalnog ileuma – blaga upala terminalnog ileuma prisutna kod pankolitisa / Backwash ileitis – mild inflammation of the term ileum in patients with pancolitis

Tablica 2. Specifičnosti Pariške klasifikacije kroničnih upalnih bolesti crijeva (prilagođeno prema (26)); GIT: gastrointestinalni trakt; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Acitvity Indeks.
Table 2. Paris classification for inflammatory bowel disease (based on (26)); PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Acitvity Index

Crohnova bolest 7 Crohn's disease		Ulcerozni kolitis 7 Ulcerative colitis	
Dob kod postavljanja dijagnoze: / Age at diagnosis:	A1a: 0 – < 10 god. / years A1b: 10 – < 17god. / years	Zahvaćenost: / Extension:	E1: proktitis 7 proctitis E2: ljevostrani kolitis (distalno od spleničke fleksure) / left-sided UC (distal to splenic flexure) E3: ekstenzivni kolitis (distalno od hepatalne fleksure) / extensive (hepatic flexure distally) E4: pankolitis (proksimalno od hepatalne fleksure) / pancolitis (proximal to hepatic flexure)
Lokalizacija: / Location:	L1: distalna 1/3 term. ileuma ± cekum / distal 1/3 ileum ± limited cecal disease L2: kolonička forma / colonic L3: ileokolonička forma 7 ileocolonic L4a: gornji GIT do Treitzova ligamenta / upper disease proximal to Ligament of Treitz L4b: gornji GIT distalno od Treitzova lig. a proksimalno od distalne 1/3 ileuma / upper disease distal to ligament of Treitz and proximal to distal 1/3 ileum	Težina bolesti: / Severity:	S0: nikad teška /never severe* S1: barem jednom teška forma /ever severe* *Težina se definira prema PUCAI / severity based on PUCAI
Ponašanje bolesti: / Behavior:	B1: nestrikturirajuća, nepenetrirajuća / nonstricturing, nonpenetrating B2: strikturirajuća / stricturing B3: penetrirajuća / penetrating B2B3: strikturirajuća i penetrirajuća bolest / both penetrating and stricturing disease, either at the same or different times p: perianalna bolest / perianal disease		
Rast: / Growth:	G0: rast primjeren / no evidence of growth delay G1: rast usporen / growth delay		

prve dvije) jer se tada klinička slika podudara sa simptomima različitih primarnih imunodeficijencija, ali i alergijskog (entero)kolitsa[15]. Stoga je potrebno učiniti detaljnu imunološku, a ponekad i alergološku obradu.

Endoskopska procjena važna je i tijekom praćenja bolesnika te se njeno ponavljanje preporuča prije svake predmnijevane odluke o promjeni u liječenju. Potrebne su i tzv. nadzorne endoskopije (*surveillance*) kojima se traže displastične promjene[20]. Nadzorne kolonoskopije preporučuju se u djece s UC-om deset godina nakon postavljanja dijagnoze, ali i ranije (8 godina od dijagnoze) ukoliko je dijete starije od 16 godina i ako postoje rizični čimbenici koji uključuju

ekstenzivni kolitis, dugotrajno kronično aktivan kolitis, kolorektalni karcinom u obitelji (koji se javio prije 50-te godine)[20]. U bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom (PSC) preporučaju se nadzorne kolonoskopije jednom godišnje ili jednom u dvije godine od dijagnoze PSC-a. U djece mlađe od 12 godina kolonoskopije se mogu odgoditi, ali treba uzeti u obzir druge rizične čimbenike (težinu bolesti, obiteljsku anamnezu)[20].

Prilikom postavljanja dijagnoze i tijekom praćenja bolesti u pedijatrijskoj dobi rabe se dva indeksa aktivnosti bolesti, validirana za dječju dob, a to su PUCAI (engl. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za UC[24] i PCDAI (engl. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) za CD[25]. Ovi indeksi koriste se u klasificiranju bolesti u remisiju, blagu, umjerenu i tešku bolest. Međutim, treba imati na umu da PUCAI dobro korelira sa stvarnom (sluzničkom) remisijom, te njegova primjena ima značajne implikacije na odabir i/ili promjenu terapije te na daljnji tijek i prognozu bolesti, za razliku od PCDAI (ili wPCDAI) indeksa koji dokazano ne korelira sa stvarnim stanjem bolesti i češće se koristi u znanstvene svrhe. Stoga se za praćenje CD-a češće koriste upalni markeri, serumski i iz stolice, jer su bolji pokazatelji sluzničke remisije.

Klinička slika i prirodni tijek bolesti u djece imaju brojne specifičnosti. Kako bi se bolje opisala obilježja u djece i na temelju njih razvrstao fenotip pedijatrijskog IBD-a, godine 2010. u Parizu je modificirana Montrealska klasifikacija[26]. U tablici 2 navedena je Pariška klasifikacija bolesti po kojoj se kod postavljanja dijagnoze treba odrediti fenotip bolesti[26].

Zaključci:

- *Dijagnostički protokol IBD-a uvijek treba uključiti anamnezu, detaljan fizikalni pregled s inspekcijom perianalne regije, antropometrijske mjere i njihovu usporedbu sa standardnim vrijednostima (percentilne ili Z krivulje).*
- *U bolesnika sa sumnjom na IBD potrebno je na razini primarne zdravstvene zaštite učiniti osnovne laboratorijske nalaze (kompletnu krvnu sliku, C reaktivni protein, sedimentaciju eritrocita, kalprotektin), te isključiti infektivni uzrok. Ako nalazi upućuju na IBD, bolesnika je neophodno na daljnju obradu uputiti pedijatrijskom gastroenterologu vičnom uporabi endoskopskih metoda bez kojih je nemoguće postaviti dijagnozu IBD.*
- *Konačna dijagnoza IBDa postavlja se na temelju endoskopskog i patohistološkog nalaza u korelaciji s anamnezom, kliničkom slikom i ostalim laboratorijskim nalazima.*
- *Prilikom pisanja nalaza preporuča se koristiti validirane endoskopske indekse.*
- *Kod dijagnoze potrebno je definirati fenotip bolesti prema Pariškoj klasifikaciji.*
- *Endoskopija ima važnu ulogu u praćenju bolesnika te ju treba učiniti uvijek prije važne odluke o liječenju.*

Liječenje

Cilj liječenja djece i adolescenata s IBD-om je ukloniti simptome, uvesti i održati bolest u remisiji, omogućiti normalan rast i razvoj, poboljšati kvalitetu života, ali i izbjeći nuspojave liječenja.

U nastavku navodimo smjernice HDPGHP za medikamentno liječenje CD i UC koje su donesene konsenzusom, a koje se temelje na smjernicama ESPGHAN-a i ECCO-a[2–4]. Smjernice služe samo kao preporuke u liječenju; konačnu odluku donosi gastroenterolog u dogovoru s bolesnikom i njegovim roditeljima/skrbnicima na temelju kliničke slike, uzimajući u obzir fenotip bolest, dob, eventualno postojanje komorbiditeta i kliničko stanje djeteta.

Terapija za obje bolesti može se podijeliti na terapiju uvođenja u remisiju i terapiju održavanja remisije.

Crohnova bolest

S ciljem uvođenja u remisiju CD rabe se isključiva enteralna prehrana (engl. *exclusive enteral nutrition*, EEN), kortikosteroidi i biološka terapija. U održanju remisije rutinski se koriste imunomodulatorni lijekovi (azatioprin, metotreksat) te biološka terapija (anti-TNF terapija). Algoritam liječenja CD-a navodimo na slici 2.

Luminalni oblik Crohnove bolesti

Isključiva enteralna prehrana se preporučuje kao lijek izbora budući da bolest uvodi u remisiju jednako uspješno kao primjena kortikosteroida[27–29], učinkovitija je u cijeljenju sluznice (*mucosal healing*)[30] i podupiranju rasta bolesnika, a nema nuspojava svojstvenih primjeni steroida[31]. EEN podrazumijeva unošenje samo enteralnog pripravka peroralno ili putem nazogastrične sonde tijekom 6–8 tjedana[32]. Tijekom tog razdoblja bolesnik smije, uz enteralni pripravak, piti samo vodu, odnosno ne može uzimati nikakve druge namirnice.

Ranije se smatralo da je učinak EEN puno bolji ukoliko CD zahvaća samo tanko crijevo, međutim učinak je dobar u svih bolesnika s luminalnim oblikom bolesti, neovisno o dijelu zahvaćenog crijeva[31].

Što se tiče izbora enteralnog proizvoda, polimerički enteralni pripravak s cjelovitim bjelančevinama je jednako učinkovit kao semielementarni i elementarni te mu se, zbog boljeg okusa i prihvatljivije cijene, daje prednost[32,33]. Nakon dovršenja isključive enteralne prehrane bolesnik postupno, kroz nekoliko tjedana, prelazi na normalnu prehranu.

Budući da je primjena EEN ponekad zahtjevna i neki bolesnici ju teško prihvaćaju, razvili su se drugi,

Slika 2. Algoritam liječenja Crohnove bolesti; prilagođeno prema (4).
Figure 2. Treatment algorithm for Crohn's disease; based on (4).

novi oblici terapije, prvenstveno CDED (Crohn's Disease Exclusion Diet)[34]. Učinkovitost ove dijete dokazana je u randomiziranoj studiji koja je pokazala da su ju bolesnici bolje tolerirali od EEN, a velik dio djece ostao je u dugotrajnoj remisiji i nakon 12 tjedana[34]. Kasnije je učinkovitost potvrđena i u studijama iz stvarnog okruženja (tzv. *real life data*)[35].

Ukoliko se EEN pokaže neučinkovitom ili se ne može primijeniti iz drugih razloga, daju se kortikosteroidi u dozi od otprilike 1 mg/kg peroralno (maksimalna doza 40 mg/dan), koja se po potrebi može povisiti na 1,5 mg/kg (do maksimalne doze od 60 mg/dan). Doze prednizona/prednizolona te shema smanjenja terapije navedena je u tablici 3. Iznimno, u teških bolesnika i ako terapijski odgovor izostane, kortikosteroidi se u istoj dozi mogu kroz nekoliko dana dati i intravenski.

Kod djece s blagom i umjereno aktivnom bolesti koja zahvaća ileocekalno područje umjesto prednizona/prednizolona može se dati budesonid. Za bolesnike s tjelesnom masom > 40 kg inicijalna doza je 9 mg jednom dnevno kroz 6 tjedana, a nakon toga se smanjuje (u dnevnoj dozi 6 mg kroz 2 tjedna, 3 mg kroz 2 tjedna). Međutim, iako je riječ o lijeku koji se razgrađuje prilikom prvog prolaska kroz jetru, čime se značajno smanjuje broj nuspojava, njegova učinkovitost u uvo-

Tablica 3. Doze prednizona ili prednizolona i način na koji se ukida (doza se primjenjuje jednom dnevno); prema (4).

Table 3. Prednisone and prednisolone doses and tapering (once daily); based on (4).

	Tjelesna masa / Body mass		
Tjedan / Week	10–20 kg (doze u mg / dose in mg)	20–30 kg (doze u mg / dose in mg)	>30 kg (doze u mg / dose in mg)
1–3	20	30	40
4	15	25	35
5	15	20	30
6	12,5	15	25
7	10	15	20
8	7,5	10	15
9	5	10	10
10	2,5	5	5

đenju bolesti u remisiju značajno je niža od sistemskih kortikosteroida[33].

Budući da su nuspojave u dječjoj dobi česte, poglavito one vezane uz rast i pojavu puberteta, primjenu steroida treba ograničiti na najmanju moguću mjeru i ne primjenjivati ih s ciljem održavanja remisije.

U djece s novootkrivenom bolesti koja imaju visoki rizik za komplicirani tijek preporuča se rano dati biološku, anti-TNF terapiju. Visok rizik za teži oblik bolesti uključuje proširenu formu bolesti ili duboke ulkuse u kolonu, strikturirajući tip bez prestenotičke dilatacije ili penetrirajući tip bolesti[4]. Biološka terapija može biti rani izbor u djece s ozbiljnim zastojem rasta te u djece koja nisu odgovorila na EEN ili kortikosteroide[4]. Početna doza infliksimaba je 5 mg/kg (s 3 indukcijske doze 0–2–6 tjedana), a nakon toga 5 mg/kg svakih 8 tjedana. Međutim, djeca tjelesne mase ispod 30 kg, ona s ekstenzivnom formom bolesti ili niskim albuminima često trebaju više doze (10 mg/kg) ili kraći interval da bi postigli ciljne serumske razine lijeka[36]. Prva indukcijska doza adalimumaba za bolesnike teže od 40 kg je 160 mg supkutano, nakon toga 80 mg za dva tjedna, a nakon toga doza održavanja je 40 mg svaki drugi tjedan. Za bolesnike s tjelesnom masom manjom od 40 kg preporučena je primjena 80 mg, potom 40 mg te nakon toga 20 mg svaki drugi tjedan. Međutim, mlađa djeca često imaju niže serumske razine lijeka, stoga je potrebno monitorirati razine lijeka i povećati dozu ili skratiti interval na svaki tjedan.

Najčešće nuspojave anti-TNF terapije su akutne infuzijske reakcije koje se javljaju u oko 15% pacijenata i obično su blage, dok se odgođene alergijske reakcije javljaju u oko 8% djece[37]. Pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), bez simptoma, nađena su u 20–29% djece[37]. Najozbiljnija nuspojava je povećan rizik za teške i oportunističke infekcije[33]. Zbog navedenog, obavezan je probir na tuberkulozu prije primjene biološkog lijeka. U odraslih bolesnika zabilježen je relaps hepatitisa B pod terapijom infliksimabom, stoga se preporuča u rizičnim slučajevima i probir na hepatitis B. U djece koja nisu preboljela ili nisu cijepljena protiv varičele, preporuča se cijepljenje protiv varičela-zoster virusa ako klinička slika to dozvoljava (4–6 tjedana mora proći od cijepljenja do početka terapije). U rjeđe nuspojave ubrajaju se kožne promjene slične psorijazi i vrlo rijetko posteriorna reverzibilna encefalopatija (PRES), dok je u odrasloj dobi opisano pogoršanje od ranije prisutnog zatajenja srca[33].

Zaključci:

- *U djece s aktivnim luminalnim oblikom bolesti lijek izbora za uvođenje u remisiju je EEN; u djece u koje se EEN ne može primijeniti ili ista nema adekvatan terapijski učinak mogu se koristiti kortikosteroidi.*
- *U djece s novootkrivenom CD koja imaju visoki rizik za komplicirani tijek bolesti preporuča se započeti liječenje anti-TNF terapijom. Visok rizik za teži oblik bolesti uključuje proširenu formu bolesti ili duboke ulkuse u kolonu, strikturirajuću formu bez prestenotičke dilatacije ili penetrirajuću formu bolesti.*

Fistulirajući oblik bolesti

Nefistulirajuće perianalne promjene kao što su fisure i kožni privjesci oporavit će se na primjenu EEN ili na medikamentozno liječenje dok fistule (s i bez apscesa), često zahtijevaju i dodatnu kiruršku terapiju. Najučinkovitija terapija za fistulirajuću perianalnu bolest je anti-TNF terapija[38]. Treba naglasiti da je u simptomatskih fistula nužno postići drenažu setonom, čime se smanjuje rizik za nastanak apscesa. Često je potrebno primijeniti i antibiotsku terapiju (ciprofloksacin ili metronidazol). Bolji su rezultati postignuti u bolesnika koji su liječeni ciprofloksacinom uz anti-TNF terapiju u odnosu na samu anti TNF terapiju[39].

Zaključci:

- *U bolesnika s fistulirajućim oblikom bolesti preporuča se započeti i nastaviti liječenje anti-TNF terapijom u kombinaciji s antibioticima, kirurškim liječenjem ili s oboje.*

Održavanje remisije

Za održanje remisije koriste se tiopurini (azatioprin i 6-merkaptopurin), metotreksat i biološka terapija. Azatioprin je najčešće korišteni lijek za održavanje remisije, međutim za potpuno postizanje učinka potrebno je 8–16 tjedana. Tiopurini se dugo koriste u liječe-

nju CD i dokazano su učinkoviti u održanju remisije i smanjenju potrebe za kortikosteroidnom terapijom[40]. Pedijatrijske studije su većinom opservacijske, a pokazale su postotak bolesnika u remisiji u prvih 12 mjeseci u rasponu od 23% do 60%[4].

Daje se u dozi od 2–2,5 mg/kg/dan, a prije započinjanja liječenja treba odrediti genotip TPMT-a (tiopurin metiltransferaze). Bolesnici s niskom, a posebice oni s odsutnom TPMT aktivnosti imaju visok rizik za razvoj ozbiljne, životnougrožavajuće mijelosupresije, kod uporabe normalnih doza tiopurina. Međutim, i u osoba s urednim TPMT genotipu, potrebno pratiti krvnu sliku tijekom uvođenja lijeka u terapiju. Bolesnicima se kod uvođenja terapije moraju odrediti kompletna krvna slika i jetreni enzimi, a pažljivo praćenje nalaza nužno je u prva tri mjeseca od uvođenja terapije, a potom svaka tri mjeseca. Smanjenje doze nužno je u heterozigota za TPMT te onih s intermedijarnom enzimatskom aktivnosti.

Najčešće nuspojave terapije uključuju već spomenutu mijelosupresiju koja se javlja u 2–14% slučajeva, pretežito u početnim mjesecima terapije. Idiosinkratski pankreatitis javlja se u oko 7% bolesnika, najčešće u prvim tjednima, i vrlo često zahtjeva ukidanje terapije[41]. Povišenje transaminaza često se javlja i obično je prolazno. Ako do toga dođe potrebno je kratkotrajno ukinuti terapiju do normalizacije nalaza. Najozbiljnija nuspojava primjene tiopurina je povećanje rizika za maligna oboljenja, prvenstveno limfom, uključujući i izuzetno rijedak, ali izrazito zloćudan hepatosplenički T stanični limfom (HSTCL) koji se javlja najčešće u mladih muškaraca koji su bili na dugotrajnoj terapiji tiopurinima (barem 2 godine), pogotovo u kombinaciji s biološkom terapijom[42,43]. Međutim, unatoč tome što postoje dokazi da dugotrajna primjena tiopurina povećava rizik od pojave malignih bolesti, treba uzeti u obzir da je taj rizik vrlo mali (procjenjuje se da iznosi 6,1 na 10 000 bolesnika-godina na imunosupresivnoj terapiji[44]), a važno je naglasiti da i sama aktivna upala u neliječene bolesti također povećava rizik od malignih novotvorina[45].

Postoje dokazi da primoinfekcija Epstein-Barr virusom (EBV) tijekom terapije tiopurinima povećava rizik za razvoj limfoma[46]. Stoga je u ECCO smjernicama za oportunističke infekcije preporučeno odrediti serološki EBV status prije početka imunomodulatornog liječenja[47]. Međutim, navedeno nije zaživjelo u pedijatrijskoj praksi[48] iako se može uzeti u obzir prilikom odluke o izboru imunosupresivne terapije.

Budući da su terapijske mogućnosti u liječenju CD ograničene, preporuča se prije prelaska na novu terapiju iskoristiti sve postojeće mogućnosti; stoga u bolesnika s neadekvatnim odgovorom (ili pojavom nuspojava) ima smisla odrediti metabolite 6-tiogvanin (6-TGN) i 6-metilmerkaptopurin (6-MMP), što može pomoći u prilagodbi doze. U djece s niskim razinama 6-TGN i visokim 6-MMP može se uvesti i alopurinol (u dozi od 50 mg dnevno). Tada se obvezno doza azatioprina mora reducirati na 25–33% od početne. Interpretacija razine metabolita i mjere navedene su u tablici 4.

Kao prva linija terapije održavanja preporuča se i metotreksat u dozi od 15 mg/m^2 (maksimalna doza 25 mg), jednom tjedno subkutano ili intramuskularno[33,49]. Uz metotreksat daje se folacin u dozi od 5 mg (24–72 h nakon primjene metotreksata ili 1 mg svakodnevno). Nakon višemjesečne remisije preporuča se smanjenje doze na 10 mg/tjedan (maksimalno 15 mg/tjedan). Učinkovitost metotreksata dokazana je u većem broju studija koje su uključile odrasle bolesnike[50] dok je sustavni pregled pedijatrijske literature našao samo opservacijske studije čiji su zbirni rezultati (*pool data*) utvrdili kliničku remisiju od 37% u prvih 12 mjeseci[51]. Mnogi centri kod bolesnika s dobrim odgovorom kroz prva 4 mjeseca prelaze sa supkutanog na oralni metotreksat, čime se smanjuje nelagoda uboda u djece, ali i troškovi[4]. Opcija postoji da se, ukoliko se učinkovitost izgubi, vrati supkutana primjena[52].

Mučnina i povraćanje česte su nuspojave metotreksata; primjena ondansetrona sat vremena prije metotreksata i barem jedan dan nakon mogu smanjiti mučninu[53]. Iako se radi o pedijatrijskoj populaciji, ne smije se zaboraviti da je metotreksat teratogen i stoga strogo kontraindiciran u trudnoći, te je u spolno zrelih i aktivnih bolesnica nužna striktna kontracepcija za vrijeme terapije te 6 mjeseci nakon njezina prekida.

Ostale česte nuspojave uključuju povišenje aminotransferaza koje se javlja u oko 10% bolesnika, a u oko 5% bolesnika nalazi perzistiraju i mora se ukinuti terapija[4]. Osim toga javlja se glavobolja, povišen rizik za infekcije te mijelosupresija.

Kao što je već navedeno, u bolesnika s lošim odgovorom na imunomodulatornu terapiju, indicirana je biološka terapija infliksimabom ili adalimumabom. S ciljem što boljeg kliničkog odgovora ponekad je potrebno optimizirati terapiju. Navedeno uključuje primjenu dvojne terapije (uz imunosupresiv) te prilagodbu doze lijeka prema razini lijeka u krvi.

Iinfliksimab se preporuča uvesti istodobno s imunomodulatorom, azatioprinom ili metotreksatom. Preporuka se temelji na studijama koje su pokazale da je kombinirana terapija učinkovitija od primjene samog infliksimaba te da je rizik od pojave protutijela na infliksimab niži[54,55]. Kombinirana terapija infliksimaba s metotreksatom (supkutano ili oralno jednom tjedno) ili dnevnom dozom tiopurina, savjetuje se posebice u bolesnika s perianalnom fistulirajućom formom bolesti, strikturirajućom i penetrirajućom for-

Tablica 4. Interpretacija metabolita tiopurina; TGN, 6-tiogvanin nukleotid; 6-MMP, 6-merkaptopurin; TPMT, tiopurin S-metiltransferaza; prema (4).
Table 4. Interpretation of thiopurine metabolite profiles; TGN, 6-thioguanine nucleotides; RBC, red blood cells; 6-MMP, 6-mercaptopurine; TPMT, thiopurine S-methyltransferase; based on (4).

6-TGN	6-MMP	Moguće nuspojave ovisne o dozi / Dose-dependent adverse event	Interpretacija / Interpretation	Preporuke / Recommendations
Niska / Low	Normalna (<5700 pmol/8x10^8 eritrocita) / Normal (<5700 pmol/8x10^8 erythrocytes)	–	Niska doza ili neuzimanje terapije / Under-dosing or low compliance	Povećati dozu, provjeriti uzima li bolesnik terapiju redovito / Increase compliance or thiopurine dose as appropriate
Niska / Low	Visoka / High	Hepatotoksičnost / Hepatotoxicity and others	TPMT hipermetabolizator / TPMT hypermetaboliser	Razmisliti o primjeni alopurinola; smanjiti azatioprin na 25–33% od standardne doze ili promijeniti terapiju / Consider allopurinol co-treatment and thiopurine dose reduction to 25–33% of standard dose, or change medication
Terapijska (230–450 pmol/8x10^8 eritrocita) / Normal (230–450 pmol/8x10^8 erythrocytes)	Normalna ili visoka / Normal or high	Bez odgovora / Refractoriness	Terapija nema učinka / Therapy failure	Ukoliko ima simptoma promijeniti terapiju / If clinically resistant, change medication
Visoka / High	Normalna / Normal	Mijelosupresija / Myelosuppression	Niska TPMT aktivnost / Low TPMT activity [heterozygote or homozygote]	Promijeniti lijek ukoliko je bolesnik homozigot, a smanjiti dozu ukoliko je heterozigot / Change drug category if homozygote, or reduce dose to half if heterozygote
Visoka / High	Visoka / High	Mijelosupresija ili hepatotoksičnost / Myelosuppression and hepatotoxicity	Prevelika doza / Overdosing	Smanjiti dozu, a ako je bolest aktivna promijeniti terapiju / Reduce dose and if clinically resistant, change drug category

mom ili teškim zastojem rasta. Smatra se da se imunomodulator može dati u nižoj dozi; za tiopurine to je doza koja održava razine 6-TGN oko 125 pmol/8×10^8 eritrocita[56]. Nakon 6–12 mjeseci stabilne remisije uz stabilne vrijednosti razine infliksimaba u serumu, može se razmisliti o ukidanju imunomodulatora.

Za razliku od infliksimaba, puno je manje dokaza u prilog istovremne primjene imunomodulatora ako liječenje započinjemo adalimumabom. Randomizirane studije u biološki „naivnih" bolesnika pokazale su da je učinkovitost adalimumaba sa i bez imunomodulatora jednaka[57]. Stoga je monoterapija adalimumabom dobra opcija kada se primjenjuje kao prva anti-TNF terapija. S druge strane, iako nema dokaza, primjena imunomodulatora s adalimumabom se preporuča u bolesnika koji su ranije razvili protutijela na infliksimab, ali i u bolesnika s visokim rizikom za razvoj teške bolesti čak i kada se primjenjuje kao prva anti-TNF terapija.

Druga važna strategija u optimizaciji terapije je prilagodba doze razini lijeka u serumu. Anti-TNF terapija je vrlo učinkovita u liječenju CD, međutim čak 10–30% djece neće odgovoriti na indukcijske doze (primarno bez odgovora), a čak 50% će izgubiti odgovor kasnije. Navedeno je najčešće posljedica ili niskih razina lijeka ili stvaranja protutijela[58–60]. Slijedom navedenoga, mjerenje razine lijeka i protutijela na anti-TNF lijek omogućava prilagođavanje liječenja individualnom bolesniku. Naime, studije su pokazale da proaktivni pristup, odnosno prospektivno mjerenje kao i korekcija doze značajno povećava udio bolesnika koji je u remisiji[61].

Proaktivno mjerenje razine anti-TNF lijeka preporuča se rano u tijeku bolesti, već nakon završene indukcije, tj. prije 4. doze infliksimaba, kada se očekuje da razina lijeka bude ≥5 μg/ml te prije treće injekcije adalimumaba, kada se očekuje da razina adalimumaba u serumu bude ≥7,5 μg/ml[62].

Međutim, za bolesnike s tjelesnom masom nižom od 30 kg, one s ekstenzivnom formom bolesti te niskim vrijednostima albumina preporuča se odrediti razinu infliksimaba i prije druge (očekuje se razina ≥25 μg/ml) i treće infuzije (očekuje se razina ≥15 μg/ml)[62]. Već ranije spomenute razine lijeka ≥5 μg/ml za infliksimab te ≥7,5 μg/ml za adalimumab smatraju se zadovoljavajućima i tijekom liječenja[62]. Za liječenje određenih tipova bolesti, posebice ozbiljne fistulira-

Tablica 5. Terapijski postupak kod gubitka odgovora na biološku terapiju (anti-TNFα) nakon određivanja razine lijeka i protutijela na lijek (prilagođeno prema (114)).
Table 5. Therapeutic approach at clinical symptoms during anti-TNF treatment based of trough levels and anti-TNF antibodieds (based on (114)).

Razina anti-TNF lijeka / Trough anti-TNF levels	Protutijela na anti-TNF lijek / anti-TNF antibodies	Postupak / Recommendation
niska / Low	NE / NO	povećati dozu istog lijeka / Increase the anti-TNF dose
niska / Low	DA / YES	visoka razina protutijela: primijeniti drugi TNF lijek / High levels of antibodies: use other anti-TNF drug niska razina protutijela: povisiti dozu, dodati imunomodulator, a ako je bez učinka prijeći na drugi antiTNFα lijek / Low levels of antibodies: increase the dose, add immunomodulator, if no effect use other anti-TNF drug
visoka / High	Prisutnost protutijela nije važna / Presence of antibodies not important	ako postoji jasno pogoršanje IBD-a prijeći na drugu vrstu terapije / If in clinical relapse use other therapy (not anti-TNF)

juće bolesti razine infliksimaba moraju biti i više (≥12,7 μg/ml)[63].

U slučaju da se utvrdi povišena razina protutijela na određeni anti-TNF lijek, poglavito kod kliničkih pogoršanja, treba ga zamijeniti drugim (tablica 5).

Zaključci:

- *Za održavanje remisije u bolesnika s luminalnim oblikom bolesti preporuča se azatioprin.*
- *U istu svrhu može se koristiti i metotreksat, kao prvi izbor te u bolesnika koji ne mogu primati tiopurine ili su na njih izgubili odgovor.*
- *U bolesnika s bolešću visokog rizika koji su u remisiju uvedeni anti-TNF terapijom, ista se preporuča i za održavanje remisije.*
- *Ukoliko se uvodi infliksimab preporuča se uvesti ga u kombinaciji s imunomodulatorom (azatioprin ili metotreksat).*
- *Ukoliko se koristi kao prvi anti-TNF izbor, adalimumab se može dati kao monoterapija.*
- *Liječenje anti-TNF lijekovima treba biti proaktivno, odnosno razinu lijeka treba odrediti nakon indukcije te prema tome optimizirati dozu.*
- *Odluke o promjeni u anti-TNF terapiji u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti trebaju se donijeti nakon uvida u razinu lijeka u serumu te postojanje protutijela, a ne samo empirijski.*

Druge vrste terapije

Biološka terapija

Ustekinumab je monoklonsko protutijelo na interleukin 12 i 23 čija je učinkovitost u uvođenju i održanju remisije Crohnove bolesti dokazana u više studija u odraslih bolesnika koji su ranije liječeni anti-TNF terapijom[64–66]. Meta-analiza ovih istraživanja utvrdila je da je ustekinumab učinkovit u uvođenju bolesti u remisiju[67]. Podaci u djece su još uvijek oskudni. Retrospektivne studije pokazale su da je remisija održana u oko 40% bolesnika nakon 52 tjedna primjene[68,69], dok su rezultati nove, također retrospektivne studije, bolji i pokazuju učinkovitost u čak 60% bolesnika[70]. Kao i u odraslih ispitanika veća stopa remisije zabilježena je u bolesnika koji ranije nisu primali biološku (anti-TNF) terapiju.

Prva doza ustekinumaba daje se intravenski u dozi od 6 mg/kg zaokruženo na 130 mg (maksimalna doza 520 mg). Supkutana primjena počinje nakon 8 tjedna, 90 mg u odraslih. Doza za djecu prilagođena je površini tijela (uzimajući u obzir da je standardna površina tijela odrasle osobe 1.73 m^2) svakih 8 tjedana. Nedavno objavljena prva pedijatrijska randomizirana studija usporedila je nižu i višu dozu ustekinumaba te pokazala da djeca lakša od 40 kg vrlo često imaju niže razine lijeka u krvi te da će za tu populaciju biti potrebno drugačije doziranje, temeljeno na češćem određivanju razine lijeka[71].

Sigurnost lijeka u odraslih, a prema još uvijek ograničenim podacima i u djece, vrlo je dobra.

Isto tako, imunogenost ustekinumaba je mala, pa se ne smatra da istodobna primjena imunomodulatora ima dodatan učinak. Ciljne razine ustekinumaba još nisu točno definirane, a interval se može skratiti na 4 tjedna ukoliko se izgubi klinički odgovor.

U djece s refrakternom perianalnom bolesti koja nisu odgovorila na liječenje anti-TNF terapijom preporuča se probati liječenje ustekinumabom, iako su podaci i o tome ograničeni[72].

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje ima selektivni učinak na crijevo budući da je usmjereno prema α4β7 integrinu. Vedolizumab se primjenjuje u liječenju i CD-a i UC-a, ali je učinkovitost značajnija u UC-u. I sluzničko cijeljenje je češće u bolesnika s UC-om[73–78]. Također, bolji učinak je utvrđen ukoliko se vedolizumab koristi kao prva biološka terapija. S druge strane, vedolizumab se u liječenju perianalne bolesti u odrasloj populaciji nije pokazao učinkovitim[79].

Stvaranje protutijela na vedolizumab je rijetko, kao i ozbiljne nuspojave zbog kojih bi trebalo ukinuti terapiju. Za sada nije uočena povezanost s oportunističkim infekcijama ili zloćudnim novotvorinama[80]. U bolesnika s tjelesnom masom većom od 40 kg vedolizumab se primjenjuje intravenski u dozi od 300 mg u tri indukcijske doze tijekom 6 tjedana (tjedan 0–2–6), a nakon toga daje se doza održavanja 300 mg svakih 8 tjedana.

Nema specifičnih smjernica za dozu u djece, međutim mlađim bolesnicima potrebno je prilagoditi dozu pa se preporuča 6 mg/kg do maksimalne doze od 300 mg ili rukovoditi se površinom tijela (uzimajući u obzir da je standardna površina tijela odrasle osobe 1,73 m^2). Odgovor na vedolizumab nije brz, treba vremena, stoga neki centri propisuju kortikosteroide s ciljem premoštenja razdoblja do postizanja učinka.

Do sada nema smjernica o ciljnim serumskim vrijednostima vedolizumaba, ali postoje bolesnici kojima je učinkovitost bila bolja nakon skraćenja intervala na 4 tjedna[81].

Talidomid

Postoji više istraživanja koja su procjenjivala učinkovitost talidomida u bolesnika s CD, a nedavni pregled literature samo je jednu studiju ocijenio metodološki ispravnom[82,83]. To je pedijatrijska randomizirna studija koja je usporedila talidomid s placebom u bolesnika s aktivnom CD refrakternom na imunosupresivnu terapiju[83]. Talidomid se pokazao uspješnim u indukciji remisije, a praćenjem je nakon 12 mjeseci u većine bolesnika utvrđena klinička remisija i cijeljenje sluznice[84].

Međutim, primjena talidomida uvelike je ograničena nuspojavama koje uključuju sedaciju, perifernu neuropatiju te teratogenost. Stoga je primjena limitirana samo na vrlo pomno odabrane bolesnike koji nemaju odgovor na imunomodulatornu i biološku terapiju.

Početna doza talidomida je 50 mg, a može se postupno povećati; uobičajene doze su 50 mg za djecu s tjelesnom masom nižom od 30 kg, 100 mg za one 30 do 60 kg, i 150 mg za one s više od 60 kg. Test na trudnoću i striktna kontracepcija jesu nužni kad god postoji i najmanja mogućnost za početak spolne aktivnosti.

Djelomična enteralna prehrana

U djece s blagom bolesti koja su ušla u kliničku remisiju, primjena djelomične enteralne prehrane (barem 50% dnevnih energetskih potreba) može produžiti remisiju[4].

Djelomična enteralna prehrana uključuje primjenu enteralnog pripravka u dozi od barem 50% dnevnih energetskih potreba. Nekoliko je retrospektivnih studija koristilo ovaj pristup i nije dalo jednoznačne rezultate[85,86].

Nedavno se primjenjuje djelomična enteralna prehrana s CDED dijetom, koja ima tri faze, stoga bi se faza 2 i 3 mogla koristiti u vrlo blagoj bolesti kao terapija održavanja, međutim, dokazi za to su vrlo limitirani[34,35].

Antibiotici

Pedijatrijska randomizirana studija pokazala je da je primjena azitromicina i metronidazola kroz 8 tjedana učinkovitija od samog metronidazola u blagoj do umjerenoj CD[87]. Meta-analiza studija u odraslih nije potvrdila učinkovitost antibiotika[88]. Kombinacija antibiotika može se koristiti u indukciji remisije u blagoj do umjerenoj CD kada nutritivna terapija nije opcija. U odraslih su rabljeni različiti antibiotici, a u pedijatrijskoj dobi korišten je azitromicin u dozi 7,5 mg/kg (5 dana/tjednu kroz 4 tjedna, a potom 3 dana/tjednu kroz 4 tjedna) i metronidazol 20 mg/kg/dan kroz 8 tjedana[87].

Naravno, antibiotici se koriste u liječenju perianalne bolesti.

Primjenu ostalih terapijskih modaliteta poput probiotika ili fekalne transplantacije ne podupiru znanstveni dokazi.

Zaključak:

- *Bolesnici koji nemaju klinički odgovor na standardnu terapiju (imunomodulatornu i anti-TNF) moraju se liječiti u visokospecijaliziranim centrima u kojima se pod kontrolom multidisciplinarnog tima liječi velik broj bolesnika oboljelih od CD-a.*
- *U bolesnika koji nemaju ili su izgubili klinički odgovor na primjenu imunomodulatorne i biološke anti-TNF terapije preporuča se primjena ustekinumaba ili vedolizumaba. U fistulirajućoj formi bolesti prednost valja dati ustekinumabu.*
- *Talidomid je terapijska mogućnost u pažljivo odabranih bolesnika koji nemaju klinički odgovor na imunomodulatornu i biološku terapiju (uključujući i ustekinumab i/ili vedolizumab).*
- *Djelomična enteralna prehrana kombinirana s posebnom prehranom (npr. CDED) rezervirana je samo za blage slučajeve i zahtijeva dijetetsko / nutricionističko praćenje.*
- *U pojedinih bolesnika, posebice mlađe dobi, kombinacija antibiotika može se koristiti u indukciji remisije u blagoj do umjerenoj CD, kada nutritivna terapija nije opcija.*

Terapija nakon kirurškog liječenja

Kirurško liječenje najčešće se koristi u bolesnika s refraktornom, bolešću ograničenom samo na dio crijeva te u onih sa strikturirajućim oblikom bolesti s prestenotičnom dilatacijom ili penetrirajućom bolesti. Glede terapije koju treba nastaviti nakon kirurškog liječenja,

Tablica 6. Rutgeerts sustav vrednovanja za endoskopski povrat bolesti; prema (3, 91).
Table 6. Rutgeerts scoring system for endoscopic recurrence; based on (3, 91).

	Rutgeerts score	
Endoskopska remisija / Endoscopic remission	i_0	Bez promjena na neoterminalnom ileumu / No lesions in neo-terminal ileum
	i_1	≤5 aftoznih promjena / ≤5 aphthous ulcers
Endoskopski relaps / Endoscopic recurrence	i_2	>5 aftoznih promjena s normalnom sluznicom, preskakujuće lezije većih ulkusa, ali ograničene na ileokoloničnu anastomozu / >5 aphthous ulcers with normal intervening mucosa, skip areas of larger lesions confined to ileocolonic anastomosis
	i_3	Difuzni aftozni ileitis s difuzno upaljenom sluznicom / Diffuse aphthous ileitis with diffusely inflamed mucosa
	i_4	Difuzna upala s velikim ulkusima, hiperplastičnim nodusima i/ili stenozom / Diffuse inflammation with large ulcers, nodules, and/or stenosis

studije u odraslih pokazale su da su recidivi rjeđi ukoliko se anti-TNF terapija rabila nakon ileocekalne resekcije[89]. Multicentrična POCER studija pokazala je da rano endoskopsko praćenje (nakon 6 mjeseci) te uvođenje pravovremene terapije značajno smanjuje rizik za relaps nakon 18 mjeseci[90]. Pozitivan učinak pokazao se i kod primjene EEN kraće vrijeme prije i poslije resekcije, nakon koje se može nastaviti s uporabom parcijalne EN (30–50% energetskih potreba).

U procjeni upale u neoterminalnom ileumu i anastomozi koristi se Rutgeerts ljestvica (tablica 6)[91], pri čemu viša vrijednost znači i veći rizik za relaps.

Većina pedijatrijskih bolesnika primit će neku vrstu terapije održavanja 4 tjedna nakon operacije. U bolesnika koji nisu primali biološku terapiju često se koriste tiopurini za sprječavanje relapsa, a ukoliko dođe do relapsa preporuča se početi liječenje anti-TNF terapijom; pri čemu su infliksimab i adalimumab jednako učinkoviti[92].

U bolesnika s proljevom nakon operacije koji nemaju znakove aktivnosti bolesti (uredan kalprotektin kao i upalni serumski markeri) mogu se primijeniti lijekovi koji vežu žučne kiseline (npr. kolestiramin). U tu svrhu može se odrediti i 7-hidroksikolestenon, koji, ako je povišen govori u prilog malapsorpciji žučnih kiselina.

Zaključci:

- *Šest do 12 mjeseci nakon ileocekalne resekcije preporuča se ponoviti ileokolonoskopiju. U bolesnika s visokim rizikom za relaps preporuča se postoperativno uvesti anti-TNF terapiju.*

Ulcerozni kolitis

Prijedlog liječenja ulceroznog kolitisa navodimo na slici 3. Kao prva linija liječenja blagog do umjerenog UC primjenjuje se peroralno mesalazin (mesalamin, 5-aminosalicilna kiselina, 5-ASA) (60–80 mg/kg/dan u dvije doze, maksimalna doza 4,8 g/dan) za uvođenje u remisiju i održanje remisije[93].

Studije u djece pokazale su da 5-ASA samostalno u remisiju uvodi oko 35–55% bolesnika[94,95]. Terapija se najčešće daje u dvije doze, iako je randomizirana studija u djece pokazala da je primjena jednom dnevno ukupne doze jednako učinkovita u uvođenju u remisiju[95]. Oko 40–45% bolesnika koji su uvedeni u remisiju ostat će u remisiji godinu dana nakon dijagnoze samo na 5-ASA[96].

Doza korištena za uvođenje u remisiju ostaje i doza održavanja, a može se smanjiti nakon dugotrajne stabilne duboke remisije (ali ne niže od 40 mg/kg, minimalna učinkovita doza u odraslih je 1,2 g/dan)[93].

Kod blage ili umjereno aktivne bolesti, koja ne reagira na mesalazin, može se pokušati sa sulfasalazinom (u dozi od 40–70 mg/kg/dan, maksimalna doza 4 g/dan) koji se pokazao i nešto učinkovitijim u održavanju remisije[97–99]. Dozu sulfasalazina treba postupno povisiti kroz 7–14 dana.

Nuspojave 5-ASA najčešće su blage (kao što su glavobolja, gastrointestinalni simptomi), a teške nuspojave su rijetke te uključuju pankreatitis, intersticijski nefritis, perikarditis, pneumonitis[2].

Važno je zapamtiti da idiosinkratska reakcija na 5-ASA može imati iste simptome kao relaps kolitisa, a kada se ova reakcija klinički dokaže opterećenjem, kontraindicirano je liječenje bilo kojim 5-ASA lijekom i oblikom.

Učinkovitost se povisuje istodobnom primjenom lokalne terapije, mesalazinskih čepića, pjene ili klizmi. Supozitoriji mogu biti dovoljni u liječenju ulceroznog proktitisa. Doze više od 1 g mesalamina za rektalnu primjenu nemaju nikakvog dodatnog terapijskog učinka, stoga se više doze ne preporučuju u djece. U pacijenata koji ne mogu primati 5-ASA preparate, a imaju ulcerozni proktitis opcije su ili rektalni kortikosteroidni preparati ili supozitorij takrolimusa[2].

Kod bolesnika s umjereno teškom bolesti i općim simptomima te onih s teškom aktivnom bolesti za postizanje remisije koriste se kortikosteroidi 1 mg/kg do maksimalne doze 40 mg na dan (tablica 3). U bolesni-

BDP beklometazon dipropionat / beclomethasone dipropionate,
* može se probati ukinuti tiopurin i ostaviti samo 5-ASA ako je bolesnik u dugotrajnoj dubokoj remisiji / thiopurine can be omitted from the therapy leaving only 5-ASA if the patient is in stable long-term deep remission;
** ukoliko je infliksimab uveden u pacijenta koji nije primao tiopurine, mogu se uvesti tiopurini, a infliksimab ukinuti nakon 4–8 mjeseci / If infliximab has been used in thiopurine-naïve disease, thiopurines may be added and infliximab discontinued after 4–8 months if complete remission.

Slika 3. Algoritam liječenja ulceroznog kolitisa; prilagođeno prema (2)
Figure 3. Treatment algorithm for ulcerative colitis; based on (2)

ka s blagim oblikom bolesti u obzir dolazi primjena lokalno djelujućih kortikosteroida beklometazon dipropionat (BDP) ili budesonid MMX (za djecu s tjelesnom masom >30 kg doza BDP je 5mg dnevno kroz 4 tjedna, a za budesonid MMX 9 mg kroz 8 tjedana) (2). U bolesnika s teškom formom bolesti (PUCAI ≥65)

kortikosteroidnu terapiju najčešće treba primijeniti intravenski.

U terapiji održanja remisije u bolesnika koji ne toleriraju mesalazin, koji unatoč njegovoj primjeni imaju aktivnu bolest ili su se prezentirali teškim akutnim UC, koriste se imunomodulatori – tiopurini. Također, tiopurine treba preporučiti u bolesnika sa steroid ovisnom formom bolesti. To je forma bolesti kod koje se kortikosteroidi ne mogu ukinuti kroz 3 mjeseca, a da bolesnik ne razvije kliničku sliku. Preporučena doza azatioprina je 2–2,5 mg/kg u jednoj dozi. Preporuke o uvođenju tiopurina i monitoriranju nalaza jednake su kao u Crohnovoj bolesti (molimo vidjeti pod liječenje Crohnove bolesti). Preporuča se nastaviti primjenu 5-ASA zajedno s tiopurinima. U bolesnika koji su u dugotrajnoj (minimalno godinu dana) stabilnoj dubokoj remisiji s dokazanim cijeljenjem sluznice može se razmisliti o ukidanju tiopurina, ali uz obavezni nastavak liječenja s 5-ASA.

Valja naglasiti da se metotreksat u liječenju UC nije pokazao učinkovitim i stoga se ne preporučuje, osim u slučajevima u kojih druge opcije liječenja nisu moguće[2].

Ukoliko je bolest i dalje aktivna, ima česte relapse ili je ovisna o kortikosteroidima unatoč 5-ASA i imunomodulatornoj terapiji primjenjuje se biološka terapija infliksimabom. Početna doza infliksimaba je 5 mg/kg po dozi (indukcija 0, 2, 6 tjedana) nakon toga svakih 8 tjedana, a o inicijalno višoj dozi treba razmisliti u djece manje tjelesne mase (<30 kg) ili s visokim indeksom tjelesne mase, težim oblikom bolesti s visokim upalnim parametrima i hipoalbuminemijom. Ciljne razine prije 4. doze iste su kao i u Crohnovoj bolesti (5mg/mL). Odgovor na infliksimab očekuje se između 1–4. tjedna nakon prve primjene, a potpuni odgovor i 12 do 16 tjedana nakon uključenja terapije[100].

Nuspojave, način uvođenja i monitoriranja terapije jednaki su kao i u Crohnovoj bolesti (vidjeti pod terapija u Crohnovoj bolesti).

Adalimumab (ili golimumab) se može preporučiti samo u bolesnika koji su prvotno ušli u remisiju na infliksimab, ali su izgubili terapijski odgovor, budući da je njihova indukcijska terapijska učinkovitost niska[101]. Doze za adalimumab preuzete su, i jednake onima u Crohnovoj bolesti. Golimumab se preporuča u indukcijskoj dozi od 200mg tjedan 0, a nakon toga 100 mg tjedan 2 za one koji imaju više od 45 kg. U djece niže tjelesne mase doza se treba odrediti prema tjelesnoj površini (115 i 60 mg/m^2 za tjedne 0 i 2). Doze održavanja su svaka 4 tjedna 60mg/m^2 ukoliko je tjelesna masa manja od 45 kg i 100 mg ukoliko je veća od 45 kg. Ciljne serumske razine lijeka tijekom doze održavanja su >2mg/mL.

Kao druga linija biološke terapije u djece s kronično aktivnom ili steroid ovisnom formom bolesti koja nema odgovor ili je izgubila odgovor na anti-TNF terapiju preporuča se vedolizumab. Doza vedolizumaba je 5 mg/kg do maksimalno 300mg po dozi u tjednima 0,2,6 i nakon toga svakih 8 tjedana. U djece lakše od 30 kg potrebne su više doze te se preporuča prilagodba doze prema tjelesnoj površini (vidjeti pod terapija Crohnove bolesti). Učinak vedolizumaba očekuje se nakon indukcije (tjedna 6), ali konačni učinak može se javiti tek nakon 14 tjedana. Kod neke djece je za održanje učinka ili bolji klinički odgovor potrebno skratiti interval davanja tijekom faze održavanja na 4 tjedna (2).

Zaključci:

- *Peroralni pripravci 5-ASA prva su linija terapije uvođenja i održanja remisije bolesnika s blagim do umjerenim oblikom UC-a.*
- *Kombinacija peroralne i rektalne 5-ASA terapije je učinkovitija od same peroralne terapije.*
- *Izolirana rektalna terapija preporuča se samo za blagi do umjereni ulcerozni proktitis.*
- *Peroralna kortikosteroidna terapija preporuča se kao druga linija liječenja blagog do umjerenog oblika UC koji nije odgovorio na 5-ASA terapiju ili kao prva linija terapije u ozbiljnijoj umjereno aktivnoj bolesti.*
- *Teški oblik UC najčešće zahtijeva liječenje intravenskom kortikosteroidnom terapijom.*
- *Kortikosteroidna terapija ne koristi se u održanju remisije.*
- *Tiopurini se preporučuju u liječenju bolesnika sa steroid ovisnom formom bolesti ili sa čestim relapsima unatoč optimiziranoj 5-ASA terapiji; također tiopurini se trebaju uključiti i nakon liječenja akutnog teškog oblika UC.*
- *Tiopurini se ne koriste kao terapija uvođenja u remisiju.*
- *U bolesnika s kronično aktivnom formom bolesti, bolesti koja je ovisna o kortikosteroidima i koja nije kontrolirana 5-ASA terapijom i tiopurinima, infliksimab se koristi za uvođenje i održanje remisije.*
- *Adalimumab (ili golimumab) mogu se koristiti u bolesnika koji su ušli u remisiju tijekom liječenja infliksimabom, ali su izgubili odgovor; ovi lijekovi ne primjenjuju se u bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje infliksimabom.*
- *U bolesnika koji imaju kronično aktivnu bolest ili bolest koja je steroid ovisna unatoč anti-TNF terapiji preporuča se liječenje vedolizumabom.*

Ostala terapija

Peroralni takrolimus (FK-506) se može preporučiti pomno odabranim bolesnicima s UC kao alternativa kortikosteroidima, a kao terapija koja će premostiti do punog kliničkog odgovora tiopurina ili vedolizuma-

ba[102]. Kod uvođenja potrebno je postići visoke razine u serumu (10–15 ng/mL) koje s vremenom trebaju biti niže (5–10 te naposlijetku 2–5 ng/mL) s ciljem smanjenja ozbiljnih nuspojava.

U određenih bolesnika dugotrajna primjena takrolimusa u niskim dozama (ciljne razine u serumu 2 ng/mL) može biti učinkovita, međutim prilikom odluke treba uzeti u obzir nuspojave i druge bolesti.

Dva probiotska pripravka (*Escherichia coli* Nissle 1917 i kombinacija 8 sojeva: *Lactobacillus paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus plantarum* DSM 24730, *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734, *Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium infantis* DSM 24737, *Bifidobacterium breve* DSM 24732, i *Streptococcus thermophilus* DSM 24731 ranije poznata pod nazivom VSL#3)[103–106] mogu se primijeniti za održavanje remisije kao dodatak terapiji ili u bolesnika koji ne mogu primati 5-ASA, a koji imaju blagi UC. Doza *E. coli* Nissle 1917 je 200 mg/dan, a doza kombinacije sojeva ovisi o tjelesnoj masi i sastoji se od 1–4 vrećice na dan.

U svrhu uvođenja i održanja remisije može se koristiti i kurkumin[107], ali samo kao dodatak terapiji.

Za učinkovitost drugih vrsta terapije, uključujući i aferezu granulocita/monocita, antibiotike, fekalnu transplantaciju, u djece zasada nema dovoljno dokaza.

Akutni teški ulcerozni kolitis

Akutni teški UC je hitno medicinsko stanje koje je definirano prema PUCAI indeksu kao vrijednosti više ili jednake 65[3]. Liječenje teškog akutnog UC u djece vrlo je zahtjevno i treba ga provoditi u specijaliziranom centru u kojem pored „standardnog ekspertnog tima“ postoji i kirurški tim s iskustvom u operativnom zbrinjavanju djece s teškim/fulminantnim UC. Preporuča se da u timu budu i koloproktološki kirurg i dječji abdominalni kirurg[108]. Algoritam liječenja naveden je na slici 4.

U početku treba isključiti bakterijske uzročnike (uključujući i *Clostridium difficile*) kao moguće uzroke akutnog teškog kolitisa, te na vrijeme primijeniti antimikrobnu terapiju[3]. Prva linija liječenja je intravenska kortikosteroidna terapija (metilprednizolon) u dozi od 1 mg/kg/dan (maksimalno 40 mg/dan), a ako nema značajnijeg poboljšanja 1,5 mg/kg/dan (maksimalno 60 mg/dan). Kod primitka u bolnicu treba učiniti abdominalni RTG, posebice u djece s općim simptomima, bolnim trbuhom ili distenzijom. Navedeno pomaže u ranom otkrivanju toksičnog megakolona kojeg karakterizira promjer poprečnog kolona na RTG-u od ≥56 mm za djecu stariju od 10 godina i >40mm za one mlađe od 10 godina te sljedeće simptome: vrućicu iznad 38°C, tahikardiju, dehidraciju, elektrolitski disbalans, promijenjeno stanje svijesti, hipotenziju i šok[109]. U slučaju znakova toksičnog megakolona nužno je odmah uključiti iskusnog kirurga, a u terapiju, uz kortikosteroide, uključiti antibiotike (npr. ampicilin, gentamicin i metronidazol), korigirati elektrolitski disbalans te nadoknaditi tekućinu intravenski. Osim toga, važno je prekinuti svu prehranu na usta[3]. U nekih bolesnika pomaže postavljanje nazogastrične sonde te pažljiva rektalna dekompresija. Uloga druge linije terapije u toksičnom megakolonu je upitna.

U bolesnika s akutnim teškim UC u kojih nema poboljšanja, odnosno ako je PUCAI indeks >45 treći dan kortikosteroidne terapije, treba pripremiti drugu liniju terapije, koja se mora primijeniti ako je PUCAI indeks >65 peti dan kortikosteroidne terapije.

Kod dijela bolesnika s akutnim teškim UC potrebno je uvesti i antikoagulantnu terapiju s ciljem prevencije tromboembolije koja je česta u ovom obliku bolesti, ali ipak značajno niža no u odraslih bolesnika. Preporuča se niskomolekularni heparin u adolecenata koji imaju barem jedan od rizičnih čimbenika: pušenje, oralni kontraceptivi, potpuna nepokretnost, centralni venski kateter (uključujući i PICC), pretilost, dodatne infekcije, poznate poremećaje koagulacije, u osobnoj i obiteljskoj anamnezi tromboembolijsku bolest[2].

Infliksimab se preporuča kao terapija druge linije, a kao alternativa mogu poslužiti i takrolimus i ciklosporin[3]. Međutim, infliksimab se može nastaviti primijenjivati kao terapija održavanja, dok se takrolimus i ciklosporin preporuča ukinuti nakon 4 mjeseca primjene, odnosno prijeći na tiopurine. U bolesnika koji nisu primali tiopurine, inicijalna biološka terapija može poslužiti kao most dok se ne postigne njihov zadovoljavajući učinak (potrebno nekoliko mjeseci davanja prije postizanja terapijskog učinka). Inicijalna doza infliksimaba je 5–10 mg/kg po dozi, a u bolesnika s akutnim teškim UC, zbog gubitka lijeka, često su potrebne više doze (10 mg/kg/dan); koje se nakon smirivanja simptoma mogu vratiti na standardne doze održavanja.

Unatoč svoj adekvatnoj terapiji oko 30% djece s akutnim teškim UC-om zahtijevat će kolektomiju, ako ne u akutnoj fazi, onda tijekom sljedeće godine praćenja[110].

Zaključci:

- *Akutni teški ulcerozni kolitis ozbiljno je medicinsko stanje koje se mora zbrinjavati u specijaliziranom centru koji u multidisciplinarnom timu ima i iskusne kirurge (pedijatrijski abdominalni i koloproktološki kirurg).*
- *Važno je rano procijeniti stanje djeteta, isključiti infektivne uzroke te na vrijeme započeti terapiju.*
- *Prva linija liječenja je intravenska kortikosteroidna terapija.*

* kompletna krvna slika, elektroliti, jetreni enzimi, albumin, CRP, sedimentacija, hemokulture (u slučaju febriliteta) / Complete blood count, electrolytes, liver enzymes, albumin, C reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, blood culture (if febrile);

** koprokulture, dokazivanje virusa u stolici te toksini C. difficile / Stool culture, viruses and Clostridium difficile toxin;

*** do teškog pogoršanja zadržati normalnu prehranu, ako nije moguće uvesti enteralnu prehranu, a kod dilatacije kolona i prijeteće operacije parenteralnu prehranu / Continue normal diet if possible, if adequate oral intake is not tolerated, support with enteral tube feeding, if enteral tube feeding is not tolerated or in the presence of colonic dilatation or when surgery is imminent, then parenteral nutrition may be needed;

\# dilatacija na RTG-u abdomena ako je širina kolona >56mm u djeteta starijeg od 10 godina i >40mm u mlađeg od 10 godina / Dilatation on plain abdominal x-ray is suggested by colonic width of >56mm in children older than 10 years of age and >40mm in younger children

NPO – ništa peroralno (na tašte) / nothing peroral.

Slika 4. Algoritam za liječenje akutnog teškog ulceroznog kolitisa, prilagođeno prema (3)

Figure 4. Treatment algorithm for acute severe ulcerative colitis, based on (3)

- *Kao druga linija liječenja primjenjuje se prvenstveno infliksimab, a kao alternativna terapija mogu poslužiti i takrolimus i ciklosporin.*
- *U bolesnika bez adekvatnog odgovora na terapiju te u bolesnika sa znakovima akutnog toksičnog megakolona potrebno je rano uključiti kirurga u zbrinjavanje jer imaju visok rizik za kolektomiju.*

Kada uputiti na kirurško liječenje

Elektivna kolektomija dolazi u obzir kao metoda liječenja u djece s aktivnom, steroid ovisnom formom bolesti koja je rezistentna na optimiziranu medikamentoznu terapiju, ali i u djece s displazijom u debelom crijevu. Proktokolektomija s anastomozom ilealnog rezervoara (pouch) i analnog kanala je metoda izbora u djece. Liječenje kortikosteroidima (prednizon/prednizolon >0,25 mg/kg/dan) češće dovodi do komplikacija nakon kirurškog liječenja, stoga je potrebno dozu kortikosteroida smanjiti prije kirurškog zahvata kada god je to moguće. Negativni prognostički čimbenik je i hipoalbuminemija koju treba korigirati prije pristupanja zahvatu.

Anti-TNF terapija također povećava rizik od postoperativnih komplikacija, stoga se preporuča, kad god je to moguće, operativni zahvat odgoditi 4–6 tjedana nakon posljednje doze infliksimaba. Tiopurini i inhibitori kalcineurina ne povećavaju rizik od komplikacija kirurškog liječenja.

Nakon kirurškog liječenja u dijela bolesnika (24–67%) može nastati upala ilealnog rezervoara, tzv. pouchitis[111–113]. U slučaju da se endoskopski potvrdi pouchitis preporuča se kao prva linija terapije ciprofloksacin i/ili metronidazol kroz 14 dana, a ukoliko nema odgovora preporuča se kombinacija ova dva antibiotika uz topičku terapiju budesonidom[2]. U kroničnom pouchitisu preporuča se primjena kombinacije 8 probiotskih sojeva (navedena u detalje gore). U slučajevima u kojima nema jasnog odgovora na ovu terapiju u obzir dolazi liječenje tiopurinima ili anti-TNF terapijom, iako su razine dokaza za navedeno jako male.

Zaključci:

- *Elektivna kolektomija dolazi u obzir kao metoda liječenja u djece s aktivnom, steroid ovisnom formom UC koja je rezistentna na optimiziranu medikamentoznu terapiju, ali i u djece s displazijom u kolonu.*
- *U slučaju endoskopske potvrde pouchitisa preporuča se kao prva linija terapije ciprofloksacin i/ili metronidazol kroz 14 dana, a ukoliko nema odgovora preporuča se kombinacija ova dva antibiotika uz topičku terapiju budesonidom.*

LITERATURA

1. *Ivkovic L, Hojsak I, Trivic I, Sila S, Hrabac P, Konjik V, i sur.* Incidence and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Croatia: Data From the Croatian National Registry for Children With Inflammatory Bowel Disease. Clin Pediatr (Phila) 2020;59(13):1182–90.
2. *Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, i sur.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67 (2):257–91.
3. *Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, i sur.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67(2):292–310.
4. *van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, i sur.* The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. J Crohns Colitis 2020.
5. *Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition.* Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(1): 1–7.
6. *Ivkovic L, Hojsak I, Trivic I, Sila S, Hrabac P, Konjik V, i sur.* IBD phenotype at diagnosis, and early disease-course in pediatric patients in Croatia: data from the Croatian national registry. Pediatr Res 2020;88(6):950–6.
7. *Sawczenko A, Sandhu BK.* Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Archives of disease in childhood 2003;88(11):995–1000.
8. *Cezard JP, Touati G, Alberti C, Hugot JP, Brinon C, Czernichow P.* Growth in paediatric Crohn's disease. Hormone research 2002;58 Suppl 1:11–5.
9. *Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR.* Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. Pediatrics 2006;118(1):124–9.
10. *Herzog D, Fournier N, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, i sur.* Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26(11):1234–9.
11. *Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C.* The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29(2):125–34.
12. *de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, i sur.* Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. Inflamm Bowel Dis 2013;19(2):378–85.
13. *Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, Annese V, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL.* Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(3):346–55.
14. *Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, i sur.* Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. Inflamm Bowel Dis 2013;19(2):370–7.

15. *Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, i sur.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(6):795–806.
16. *Siddique I, Khan I.* Mechanism of regulation of Na-H exchanger in inflammatory bowel disease: role of TLR-4 signaling mechanism. Dig Dis Sci 2011;56(6):1656–62.
17. *Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, i sur.* Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. Pediatrics 2007;119 (6):1113–9.
18. *Henderson P, Anderson NH, Wilson DC.* The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109(5): 637–45.
19. *Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M.* Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. The American journal of surgical pathology 2004;28(2):183–9.
20. *Oliva S, Thomson M, de Ridder L, Martin-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, i sur.* Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67(3):414–30.
21. *Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.* Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987;317(26): 1625–9.
22. *Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, i sur.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60(4):505–12.
23. *De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA.* Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46(4):392–8.
24. *Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, i sur.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology 2007;133(2):423–32.
25. *Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, i sur.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12(4):439–47.
26. *Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, i sur.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17(6):1314–21.
27. *Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2018; 4:CD000542.
28. *Yu Y, Chen KC, Chen J.* Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. World J Pediatr 2019;15(1):26–36.
29. *Miele E, Shamir R, Aloi M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, i sur.* Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(4):687–708.
30. *Pigneur B, Lepage P, Mondot S, Schmitz J, Goulet O, Dore J, i sur.* Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. J Crohns Colitis 2019;13(7):846–55.
31. *Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.* Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2007(1):CD000542.
32. *Hojsak I, Matic K, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S.* Characteristics of polymeric formula and route of delivery of exclusive enteral nutrition have no effect on disease outcome and weight gain in pediatric Crohn's disease. Clin Nutr 2020;39 (4):1108–11.
33. *Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, i sur.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis 2014;8(10):1179–207.
34. *Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, i sur.* Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 2019;157(2):440–50 e8.
35. *Niseteo T, Sila S, Trivic I, Misak Z, Kolacek S, Hojsak I.* Modified Crohn's disease exclusion diet is equally effective as exclusive enteral nutrition: Real-world data. Nutr Clin Pract 2021.
36. *Winter DA, Joosse ME, de Wildt SN, Taminiau J, de Ridder L, Escher JC.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Revised Dosing Considerations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70(6):763–76.
37. *Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, i sur.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007;132(3):863–73; quiz 1165-6.
38. *Ruemmele FM, Rosh J, Faubion WA, Dubinsky MC, Turner D, Lazar A, i sur.* Efficacy of Adalimumab for Treatment of Perianal Fistula in Children with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from IMAgINE 1 and IMAgINE 2. J Crohns Colitis 2018;12(10):1249–54.
39. *Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, i sur.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106(4):661–73.
40. *Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2015 (10):CD000067.
41. *Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bundgens B, Buning J, Miehlke S, i sur.* Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. J Crohns Colitis 2016;10(1):61–8.
42. *de Bie CI, Escher JC, de Ridder L.* Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012;18(5):985–1002.
43. *Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L.* A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. Expert opinion on drug safety 2016;15(4):493–501.

44. *Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE.* Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(8):874–81.
45. *Kolho KL, Ainamo A.* Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. Expert review of clinical immunology 2016;12(12):1337–45.
46. *de Francisco R, Castano-Garcia A, Martinez-Gonzalez S, Perez-Martinez I, Gonzalez-Huerta AJ, Morais LR, i sur.* Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2018;48(7):723–30.
47. *Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, i sur.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2014;8(6):443–68.
48. *Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, Urbonas V, Serban DE, Banaszkiewicz A, i sur.* Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis 2020;26(9):1407–14.
49. *Hojsak I, Misak Z, Jadresin O, Mocic Pavic A, Kolacek S.* Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2015;50(10):1208–13.
50. *Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N.* Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2014(8):CD006884.
51. *Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT.* Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2018;24 (10):2135–41.
52. *Scherkenbach LA, Stumpf JL.* Methotrexate for the Management of Crohn's Disease in Children. Ann Pharmacother 2016;50(1):60–9.
53. *Kempinska A, Benchimol EI, Mack A, Barkey J, Boland M, Mack DR.* Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53(4):389–93.
54. *van Rheenen H, van Rheenen PF.* Long-Term Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Luminal Crohn's Disease: A Systematic Review of Real-World Evidence Studies. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2020;23(2):121–31.
55. *Grossi V, Lerer T, Griffiths A, LeLeiko N, Cabrera J, Otley A, i sur.* Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(10):1748–56.
56. *Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, i sur.* Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(6):1118–24 e3.
57. *Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, i sur.* Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(13): 2233–40 e1-2; quiz e177-8.
58. *Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Del Nero L, Pellegatta G, De Maria C, i sur.* Adalimumab trough serum levels and anti-adalimumab antibodies in the long-term clinical outcome of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2016; 51(9):1081–6.
59. *Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Del Nero L, Lo Pumo S, Brunacci M, i sur.* Infliximab trough levels and persistent vs transient antibodies measured early after induction predict long-term clinical remission in patients with inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis 2018;50(5):452–6.
60. *Merras-Salmio L, Kolho KL.* Clinical Use of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(2):272–8.
61. *Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, i sur.* Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. Gastroenterology 2019;157(4):985–96 e2.
62. *Clarkston K, Tsai YT, Jackson K, Rosen MJ, Denson LA, Minar P.* Development of Infliximab Target Concentrations During Induction in Pediatric Crohn Disease Patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;69(1):68–74.
63. *El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, deBruyn J, Mack DR, Jacobson K, i sur.* Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. Inflamm Bowel Dis 2019;25(1):150–5.
64. *Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, i sur.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2016;375 (20):1946–60.
65. *Sandborn W, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Panaccione R, Panes J, i sur.* The Crohn's Disease-Ulcerative Colitis Clinical Appraisal Update: Emerging Trends in Clinical Practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14(9):e121–2.
66. *Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, i sur.* Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med 2012;367(16): 1519–28.
67. *MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A.* Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;11:CD007572.
68. *Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J, Lai J, i sur.* Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 69(1):61–7.
69. *Chavannes M, Martinez-Vinson C, Hart L, Kaniki N, Chao CY, Lawrence S, i sur.* Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study. J Crohns Colitis 2019;13 (5):578–84.
70. *Kim FS, Patel PV, Stekol E, Ali S, Hamandi H, Heyman MB, i sur.* Experience Using Ustekinumab in Pediatric Patients With Medically Refractory Crohn Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;73(5):610–4.
71. *Rosh JR, Turner D, Griffiths A, Cohen SA, Jacobstein D, Adedokun OJ, i sur.* Ustekinumab in Paediatric Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Results from UniStar, a Phase 1 Study. J Crohns Colitis 2021;15(11):1931–42.

72. *Attauabi M, Burisch J, Seidelin JB.* Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. Scand J Gastroenterol 2021;56(1):53–8.
73. *Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goeppinger SR, Yarur A, i sur.* Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. Inflamm Bowel Dis 2018;24(4):849–60.
74. *Lenti MV, Levison S, Eliadou E, Willert R, Kemp K, Carter A, i sur.* A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The Cross Pennine study. Dig Liver Dis 2018; 50(12):1299–304.
75. *Kotze PG, Ma C, McKenna N, Almutairdi A, Kaplan GG, Raffals LE, i sur.* Vedolizumab and early postoperative complications in nonintestinal surgery: a case-matched analysis. Therap Adv Gastroenterol 2018;11:1756284818783614.
76. *Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, i sur.* Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2018;53(9): 1048–64.
77. *Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U.* Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. J Crohns Colitis 2018;12(2):245–57.
78. *Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compernolle G, Tops S, i sur.* Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(12):1937–46 e8.
79. *Chapuis-Biron C, Bourrier A, Nachury M, Nancey S, Bouhnik Y, Serrero M, i sur.* Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients. Aliment Pharmacol Ther 2020;51(7):719–27.
80. *Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, i sur.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369 (8):711–21.
81. *Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, i sur.* Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2018;24(11):2461–7.
82. *Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W.* Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2015;41(11):1079–93.
83. *Lazzerini M, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, i sur.* Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310(20): 2164–73.
84. *Lazzerini M, Villanacci V, Pellegrin MC, Martelossi S, Magazzu G, Pellegrino S, i sur.* Endoscopic and Histologic Healing in Children With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Thalidomide. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(9): 1382–9 e1.
85. *Logan M, Clark CM, Ijaz UZ, Gervais L, Duncan H, Garrick V, i sur.* The reduction of faecal calprotectin during exclusive enteral nutrition is lost rapidly after food re-introduction. Aliment Pharmacol Ther 2019;50(6):664–74.
86. *Schulman JM, Pritzker L, Shaoul R.* Maintenance of Remission with Partial Enteral Nutrition Therapy in Pediatric Crohn's Disease: A Retrospective Study. Can J Gastroenterol Hepatol 2017;2017:5873158.
87. *Levine A, Kori M, Kierkus J, Sigall Boneh R, Sladek M, Escher JC, i sur.* Azithromycin and metronidazole versus metronidazole-based therapy for the induction of remission in mild to moderate paediatric Crohn's disease : a randomised controlled trial. Gut 2019;68(2):239–47.
88. *Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, i sur.* Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD012730.
89. *Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, i sur.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. Gastroenterology 2016;150(7):1568–78.
90. *De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, i sur.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. Aliment Pharmacol Ther 2015;42 (7):867–79.
91. *Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99(4):956–63.
92. *Bakouny Z, Yared F, El Rassy E, Jabbour R, Hallit R, Khoury N, i sur.* Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials. J Clin Gastroenterol 2019;53(6):409–17.
93. *Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, i sur.* Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55(3):340–61.
94. *Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Ibarguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarski M, i sur.* High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59(6): 767–72.
95. *Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, i sur.* Once- Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis 2017;11(5):527–33.
96. *Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, i sur.* Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56(1):12–8.
97. *Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD000543.
98. *Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M.* A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2009;54(6):1157–70.
99. *Feagan BG, Chande N, MacDonald JK.* Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. Inflamm Bowel Dis 2013;19(9):2031–40.

100. *Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, i sur.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353(23): 2462–76.
101. *Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK.* Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. J Crohns Colitis 2014;8(7):571–81.
102. *Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B.* Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2008(3):CD007216.
103. *Henker J, Muller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J.* Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. Z Gastroenterol 2008; 46(9):874–5.
104. *Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M.* Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis 2015;24(4):499–505.
105. *Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK.* Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2011(12):CD007443.
106. *Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A.* Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2009;104(2):437–43.
107. *Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, i sur.* Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(12): 1502–6.
108. *Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, i sur.* Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Am J Gastroenterol 2011; 106(4):574–88.
109. *Benchimol EI, Turner D, Mann EH, Thomas KE, Gomes T, McLernon RA, i sur.* Toxic megacolon in children with inflammatory bowel disease: clinical and radiographic characteristics. Am J Gastroenterol 2008;103(6):1524–31.
110. *Romano C, Syed S, Valenti S, Kugathasan S.* Management of Acute Severe Colitis in Children With Ulcerative Colitis in the Biologics Era. Pediatrics 2016;137(5).
111. *Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, i sur.* Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. Pediatrics 2009;123(5):1377–82.
112. *Shannon A, Eng K, Kay M, Blanchard S, Wyllie R, Mahajan L, i sur.* Long-term follow up of ileal pouch anal anastomosis in a large cohort of pediatric and young adult patients with ulcerative colitis. J Pediatr Surg 2016;51(7):1181–6.
113. *Orlanski-Meyer E, Topf-Olivestone C, Ledder O, Dotan I, Folmer-Hansen L, Kindermann A, i sur.* Outcomes Following Pouch Formation in Paediatric Ulcerative Colitis: A Study From the Porto Group of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71(3):346–53.
114. *Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, Lowenberg M.* Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. Expert review of clinical pharmacology 2016;9(3): 429–39.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:71–77
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-10

Pregled | Review

Mučnina i dispepsija – česti problemi u pedijatriji

Nausea and dyspepsia – frequent problems in pediatrics

Vlatka Konjik[1]✉

[1] Klinika za pedijatriju, KBC Osijek

Ključne riječi
DJECA, MUČNINA, DISPEPSIJA, FUNKCIONALNI PROBAVNI POREMEĆAJ, RIMSKI KRITERIJI

SAŽETAK. *Uvod i cilj:* Mučnina i dispepsija su česti simptomi u djece. Javljaju se zasebno ili u kombinaciji s drugim simptoma, stanjima ili bolestima. Uzrok može biti organska bolest, ili češće funkcionalni probavni poremećaj. Riječ je o simptomima koji su često ponavljajući ili kronični, uzrokuju značajan morbiditet, česte posjete liječniku i opsežnu dijagnostiku, te negativno utječu na kvalitetu života bolesnika. Cilj ovog preglednog rada je prikazati etiologiju, mehanizme nastanka, važeće dijagnostičke kriterije i mogućnosti liječenja mučnine i dispepsije u svijetlu novih istraživanja i znanstvenih spoznaja. *Zaključak:* Prilikom pristupa djetetu sa simptomima mučnine i povraćanja važno je razlučiti radi li se o organskoj bolesti ili funkcionalnom poremećaju, definiranom prema Rimskim kriterijima. Ovisno o anamnezi i upozoravajućim simptomima, dijagnostička obrada treba biti racionalna. Liječenje je specifično ako je nađen organski uzrok, ili je orijentirano prema olakšavanju najizraženijeg simptoma u slučaju funkcionalnog poremećaja.

Key words
CHILDREN, NAUSEA, DYSPEPSIA, FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS, THE ROME CRITERIA

SUMMARY. *Introduction and aim:* Nausea and dyspepsia are frequent in children. They can occur as a single symptom, or overlap with other symptoms, conditions or diseases, whether organic, or more often, functional. Symptoms are usually chronic or reccurent, and cause significant morbidity, frequent hospital visits and broad diagnostic workup, thus having negative impact on patients' quality of life. The aim of this review is to present etiology, mechanisms of development, current diagnostic criteria and treatment options for nausea and dyspepsia, based on new research. *Conslusion:* In the management of a child presenting with nausea or dyspepsia it is important to differentiate organic from functional disorder. Depending on symptoms and „red flags", diagnostic workup should be rational. If possible, treatment should target organic disease, or it should relieve dominant symptoms.

Mučnina je osjećaj potrebe za povraćanjem, neugodna i bezbolna senzacija koja je često udružena sa znacima podražaja autonomnog živčanog sustava poput bljedoće i znojenja.[1] Mučnina može biti primarni ili jedini simptom bolesti, ili se javiti u kombinaciji s drugim simptomima. Dispepsija je neugodan osjećaj u gornjem abdomenu; tipični simptomi uključuju žgaravicu, bol, mučninu i povraćanje.[2] Često je vezana uz uzimanje obroka. Uz dispepsiju se često javlja i mučnina, nekada i povraćanje, stoga je diferencijalna dijagnoza široka jer je riječ o čestim simptomima koji su znakovi mnogih akutnih i kroničnih bolesti. Bez znakova organske bolesti, mučnina i dispepsija u užem smislu su uglavnom kronične, bez poznatog uzroka, i tada govorimo o funkcionalnim poremećajima.

Dijagnoza funkcionalnih probavnih poremećaja se postavlja prema Rimskim kriterijima, koji se povremeno adaptiraju. Trenutno su važeći Rimski IV kriteriji iz 2016. godine. Cilj kriterija je, između ostalog, postavljanja „pozitivne" dijagnoze na osnovi simptoma – zadovoljavanjem kriterija, a ne nakon isključivanja bolesti. Za razliku od Rimskih III kriterija iz 2006., dijagnoza funkcionalnog poremećaja se može postaviti ako „nakon prikladne medicinske evaluacije, simptomi ne mogu biti pridruženi drugom medicinskom stanju".[3] Nakon procjene simptoma liječnik odlučuje jesu li i koje pretrage potrebne.

Funkcionalna mučnina (engl. functional nausea, FN) i funkcionalno povraćanje (engl. functional vomiting, FV) su nove dijagnoze iz 2016., a kriteriji za funkcionalnu dispepsiju (engl. functional dyspepsia, FD) su značajno izmijenjeni. Bol više nije nužan kriterij za postavljanje dijagnoze funkcionalne dispepsije,[4] i po uzoru na adultne kriterije su formirana dva podtipa FD: postprandijalni distres sindrom (engl. postprandial distress syndrome, PDS) i sindrom epigastrične boli (engl. epigastric pain syndrome, EPS).[3] Kriteriji za postavljanje dijagnoze su navedeni u tablici 1.

Navedene izmjene nemaju samo teorijski značaj. Izmjena dijagostičkih kriterija za FD i primjena Rimskih IV kriterija za posljedicu imaju značajan porast prevalencije FD u odnosu na ranija istraživanja.[5,6,7] Porast

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Vlatka Konjik, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2891-3875
Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju i imunologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek, Huttlerova 4, 31000 Osijek,
e-pošta: konjik.vlatka@kbco.hr

Tablica 1. Rimski IV kriteriji za dijagnozu funkcionalne mučnine i funkcionalne dispepsije
Table 1. Rome IV Diagnostic Criteria for functional nausea and functional dyspepsia

H1. POREMEĆAJI FUNKCIONALNE MUČNINE I POVRAĆANJA / FUNCTIONAL NAUSEA AND VOMITING DISORDERS
H1b. Funkcionalna mučnina i funkcionalno povraćanje / Functional Nausea and Functional Vomiting
H1b1. Funkcionalna mučnina / Functional Nausea *Dijagnostički kriterij* / Diagnostic criteria** *Moraju uključiti sve navedeno: / Must include all of the following:* 1. Neugodna mučnina je dominantni simptom, javlja se barem dva puta tjedno, uglavnom nije povezana s obrocima / Bothersome nausea as the predominant symptom, occurring at least twice per week, and generally not related to meals 2. Nije dosljedno povezana s povraćanjem / Not consistently associated with vomiting 3. Nakon prikladne evaluacije, mučninu ne može objasniti drugo medicinsko stanje / After appropriate evaluation, the nausea cannot be fully explained by another medical condition **kriteriji zadovoljeni barem 2 mjeseca prije dijagnoze / *criteria fulfilled for at least 2 months prior to diagnosis*
H2. FUNKCIONALNI ABDOMINALNI BOLNI POREMEĆAJI / FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN DISORDERS
H2a. Funkcionalna dispepsija / Functional Dyspepsia *Dijagnostički kriteriji moraju uključiti jedan ili više navedenih neugodnih simptoma barem 4 puta mjesečno barem dva mjeseca prije dijagnoze:* */ Diagnostic criteria must include one or more of the following bothersome symptoms at least 4 times a month for at least 2 months prior to diagnosis:* 1. Postprandijalna punoća / Postprandial fullness 2. Rana sitost / Early satiation 3. Epigastrična bol ili žarenje koje nije povezano s defekacijom / Epigastric pain or burning not associated with defecation 4. Nakon prikladne evaluacije, simptome ne može objasniti drugo medicinsko stanje / After appropriate evaluation, the symptoms cannot be fully explained by another medical condition
Unutar FD usvojeni su slijedeći podtipovi: / Within FD the following subtypes are now adopted: **H2a1.** ***Postprandijalni distres sindrom /Postprandial distress syndrome*** uključuje neugodnu postprandijalnu punoću ili ranu sitost koja sprječava dovršetak uobičajenog obroka. Dodatne karakteristike uključuju nadimanje gornjeg abdomena, postprandijalnu mučninu ili pretjerano podrigivanje / includes bothersome postprandial fullness or early satiation which prevents finishing a regular meal. Supportive features include upper abdominal bloating, postprandial nausea, or excessive belching.
H2a2. ***Sindrom epigastrične boli / Epigastric pain syndrome*** *koji uključuje sve navedeno/ which includes all of the following*: neugodna (dovoljno jaka da ometa normalne aktivnosti) bol ili žarenje lokalizirano u epigastriju. Bol nije generalizirana ili lokalizirana u drugim mjestima abdomena ili prsišta i nije olakšana defekacijom ili ispuštanjem plinova / bothersome (severe enough to interfere with normal activities) pain or burning localized to the epigastrium. The pain is not generalized or localized to other abdominal or chest regions and is not relieved by defecation or passage of flatus. Dodatne karakteristike mogu uključiti: / Supportive criteria can include: a) žareći karakter boli ali bez retrosternalne komponente / burning quality of the pain but without a retrosternal component b) uglavnom započeto ili olakšano uzimanjem hrane ali se može javiti tijekom gladovanja / commonly induced or relieved by ingestion of a meal but may occur while fasting

Prema The Rome Foundation, www.theromefoundation.org

prevalencije FD unutar 10 godina se može objasniti ili usko definiranim ranijim kriterijima, ili manje specifičnim kriterijima prema novoj klasifikaciji.

Prevalencija FD prema istraživanju na 4400 djece iz 6 europskih zemalja, među kojima je i Hrvatska, je 8,2%, podtip PDS je češći i nađen je u 3.35% djece u dobi 4–9 godina i u 5.37% adolescenata u dobi 10–18 godina. Funkcionalna mučnina u mlađoj dobnoj skupini nije nađena, a prevalencija u starijoj dobnoj skupini je 0.45%. U Hrvatskoj je prevalencija mučnine 0.47% u starijoj dobnoj skupini; PDS 4.69% i 5,84% i EPS 0,64% i 0.77%, prema dobnim skupinama.[8]

Novi rezultati su značajno viši u usporedbi s ranijim rezultatima prema Rimskim III kriterijima iste grupe autora iz 2018.,[9] kada je dispepsija imala ukupnu prevalenciju tek 0.8%, a mučnina nije bila zaseban entitet. Prema ovome, djeca dijagnosticirana sa FD prema Rimskim III kriterijima bi prema Rimskim IV zadovoljili kriterije samo za EPS, ali ne i za PDS.[8]

Mehanizam

Prema biopsihosocijalnom modelu, poput većine funkcionalnih abdominalnih poremećaja, kronična mučnina je u osnovi uzrokovana promjenama osovine mozak-crijevo i pojačanom viceralnom osjetljivosti, i to multifaktorijalno – abnormalnim aferentim signalima, izmijenjenom mikrobiotom i pojačanom reaktivnošću na štetne i fiziološke visceralne podražaje i hranu, imunološkom disfunkcijom i upalom.[3,10] Distalni signali povraćanja susreću se u nucleus tractus solitariusu (NTS) moždanog debla, odakle putuju u više kortikalne centre i uzrokuju mučninu. NTS sudjeluje u dvosmjernoj komunikaciji sa višim centrima – hipotalamusom, vestibularnim i limbičkim sustavom.

Komunikaciju među njima moduliraju probavni hormoni i aferentnim vagalni signali. Limbički sustav također djeluje na NTS, što može objasniti utjecaj autonomnog živčanog sustava na mučninu.

Prema novijim istraživanjima, disfunkcija autonomnog živčanog sustava (disautonomija) je povezana i s kroničnim simptomima probavnog sustava. Hipofunkcija simpatikusa je povezana s blažim, a disfunkcija parasimpatikusa s jačim simptomima i usporenim pražnjenjem želuca.[11] I drugi funkcionalni probavni poremećaji, poput funkcionalnih abdominalni bolova (FAP) i sindroma cikličkog povraćanja (CVS) pokazuju slične poveznice sa disautonomijom, koja je izražena i u kombinaciji simptoma anksioznosti i kronične mučnine. Djeca sa FAP u visokom postotku imaju i mučninu, četvrtina bolesnika osjeća mučninu svaki dan.[12] Združeni simptomi FAP i mučnine mogu predstavljati fenotip disfunkcije autonomnog živčanog sustava, što doprinosi kako mučnini tako i emocionalnom stresu.[13]

Mučnina je često udružena s drugim simptomima disregulacije autonomnog sustava poput vrtoglavice, umora, migrene i sindromom posturalne tahikardije (Postural orthostatic tachycardia syndrome – POTS).[10] Prema istraživanju Ojha i sur, bolesnici sa sindromom POTS u 79% javljaju abdominalne bolove i u 60% mučninu i povraćanje.[14]

Distenzija i kontraktilnost želuca aktiviraju vagus, što može objasniti simptome mučnine i postprandijalne punoće kod FD.[15] Nadalje, elektromehanička disfunkcija želuca, točnije poremećaj motiliteta koji uključuje usporeno pražnjenje želuca i poremećaj akomodacije, kao kod gastropareze, česti su i kod FN i FD dispepsije.[10] U odraslih osoba s kroničnom mučninom i povraćanjem u želučanoj sluznici je nađen smanjen broj Cajalovih intersticijskih stanica koje generiraju i provode spore živčane valove, a posljedica je usporeno praženjenje želuca. [16]

Gastropareza je usporeno pražnjenje želuca u odsustvu mehaničke opstrukcije.[17] Simptomi gastropareze su mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, nadimanje i rana sitost, te se preklapaju sa simptomima FD, a bolesnici s FD u 25–50% imaju usporeno pražnjenje želuca, te se u ranijim radovima spekuliralo je li riječ o istom poremećaju.[18]

Promjene ne zahvaćaju samo želudac. U duodenumu bolesnika sa funkcionalnim poremećajima, posebno FD i FN te iritabilnim kolonom (IBS), nalaz povećanog broja eozinofila i mastocita sugerira blagu (engl. low-grade) upalu sluznice duodenuma, posljedičnu povećanu permeabilnost i stimulaciju imunološkog sustava.[19] Navedene promjene sugeriraju da antigeni iz hrane uzrokuju blagu, ali kroničnu upalu. Kod dispepsije, osobito u PDS, tegobe su jasno povezane sa unosom hrane. Prehrana bogata ugljikohidratima, slatkim pićima, mlijekom i pšenicom dokazano uzrokuje simptome u bolesnika sa IBS, a vjerojatno i sa FD.[20] Namirnice koje sadrže značajnu količinu fermentabilnih ugljikohidrata tzv. FODMAP (engl. Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), značajno osmotski opterećuju crijevo, a pojačana proizvodnja plina uzrokuje distenziju i pojačanu osjetljivost gornjeg dijela probavnog trakta.

Poznato je također da je vrsta namirnica koja se konzumira usko vezana sa crijevnom mikrobiotom, čija se uloga u patofiziologiji FN i FD istražuje, no budući da je zdrava mikrobiota jedan od ključnih momenata crijevne homeostaze, sigurno postoji značajna uzročno –posljedična sprega. [21]

Konačno, signali boli i povraćanja na putu iz probavnog sustava prema mozgu mogu biti pojačani ili utišani, ovisno o okolini, emocijama, i individualnim karakternim osobinama, a u ovoj regulaciji limbički sustav ima ključnu ulogu.[10] Psihološki čimbenici, posebno anksioznost, imaju značajan utjecan na doživljaj mučnine. Prema istraživanju Russell iz 2017., djeca s kroničnom mučninom imaju jače abdominalne bolove, anksioznost i depresiju te lošiju kvalitetu života od djece s bolovima bez mučnine.[13] Također, prema istom istraživanju, mučnina je negativan prediktor za loš ishod funkcionalnih poremećaja i lošije mentalno zdravlje u odrasloj dobi. Stres potiče lučenje želučane kiseline i direktno centralno inducira mučninu.[1] S druge strane, kronična mučnina ometa svakodnevno funkcioniranje – redovitu prehranu, san i fizičku aktivnost,[13] što samo po sebi dugoročno umanjuje kvalitetu života, te se čini da je veza mučnine i anksioznosti dvosmjerna. Bolesnici sa funkcionalnim poremećajem imaju značajno smanjenu kvalitetu života, usporedivu sa bolesnicima sa upalnom bolesti crijeva.[22]

Dijagnoza

Detaljna anamneza i klinički pregled, s posebnim pozornošću na upozoravajuće simptome (tablica 2) vrlo su važni jer kliničara usmjeravaju u daljnjoj obradi, a nekada su dovoljni za postavljanje dijagnoze. Anamneza treba uključiti podatake o karakteru simptoma; vremenu javljanja i trajanju tegoba; odnosu simptoma, obroka i defekacije; apetitu, gubitku na masi, alergijama i težim bolestima, te o poznatim funkcionalnim poremećajima, bolnim sindromima, psihijatrijskim bolestima ili stresnim događajima u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. Također, anamneza treba uključiti i podatke o svakodnevnom funkcioniranju i navikama. Diferencijalne dijagnoze dispepsije i mučnine su navedene u tablici 3.

Ni laboratorijska obrada niti radiološke pretrage (ultrazvuk i RTG abdomena) nisu specifične za postavljanje dijagnoze nego služe isključivanju organske bolesti. Najčešće su dovoljne osnovne laboratorijske pre-

Tablica 2. Upozoravajući simptomi
Table 2. Warning symptoms – *Red Flags*

Opći / General	Probavni sustav / Gastrointestinal
• Febrilitet / Fever • Gubitak apetita / Loss of apetite • Odbijanje obroka / Food refusal • Mršavljenje / Involunatry weight loss • Anemija /Anemia • Povišeni upalni parametri / Inflammatory markers • Letargija / Lethargy • Noćna bol / Nocturnal pain • Neurološki symptom / Neurological symptoms	• Disfagija (otežano gutanje) / Dysphagia • Odinofagija (bolno gutanje) /Odinophagia • Hematemeza (povraćanje svježe krvi) / Hemathemesis • Uporno povraćanje / Persistent vomiting • Noćno povraćanje / Nocturnal vomiting • Proljev / Diarrhea • Krv u stolici / Hematochesia • Melena / Melena • Tvrdokorna bol / Intractable pain

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza dispepsije i mučnine
Table 3. Differential diagnosis of dyspepsia and nausea

Dispepsija / Dyspepsia	Mučnina* / Nausea *
• Gastritis (HP poz/neg) / Gastritis (HP pos/neg) • GERB / GERD • Eozonofilni ezofagitis / Eosinophilic esophagitis • Crohnova bolest / Crohn's disease	akutna crijevna infekcija/acute gastroenterocolits, lijekovi / drugs, otrovanja/intoxication, kemoterapija/ chemotherapy, trudnoća/pregnancy, kinetoze/kinetosis anksioznost/anxiety, depresija/ depression, stres/stress, emiocionalno uzbuđenje/emotional arrousal neurološki sustav/neurologica – tumor/tumor, povećan intrakranijalni tlak/increased intracranial pressure, glavobolja/headache, migrena/ migraine, trauma glave/head trauma, komocija mozga/concussion, probavne bolesti udružene s mučninom/gastrointestinal diseases with nausea – poremećaji motiliteta/ motility disorders, gastropareza/ gastroparesis, sindrom cikličkog povraćanja/cyclic vomiting syndrome, abdominalna migrena/abdominal migraine, dispepsija/dyspepsia, gastritis/gastritis, funkcionalni abdominalni bolovi/functional abdominal pain ** sa ili bez povraćanja /with or without vomiting*

trage – upalni parametri i krvna slika. Ovisno o procjeni liječnika, obrada se proširuje. Scintigrafija želuca je indicirana kod sumnje na gastroparezu i usporeno praženjenje želuca.[17]

Ezofagogastroduodenoskopija (skraćeno gastroskopija) je invazivna pretraga gornjeg dijela probavnog sustava, jedina koja omogućuje vizualizaciju sluznice i uzimanje uzoraka za patohistološku analizu. Gastroskopija je indicirana kod sumnje na organsku bolest, kod upozoravajućih znakova ili simptoma koji traju dugo vremena, ne prolaze na terapiju i značajno ometaju svakodnevno funkcioniranje.[2] Upala sluznice želuca češće je nađena ako simptomi traju kraće (< 1 godinu) i ako je prisutno povraćanje.[2] Prema prospektivnoj studiji Hyams i sur. iz 2000., 62% djece ima urednu gastroskopiju, a u daljnjem praćenju 70% bolesnika je bilo bez simptoma ili značajno bolje, neovisno o učinjenoj gastroskopiji ili uzroku dispepsije. Infekcija bakterijom *H.pylori* (HP) je česta, no većina djece je bez simptoma ili simptomi nisu uzrokovani prisustvom HP. Ne preporučuje se tražiti HP u djece sa FD ili drugim funkcionalnim poremećajima, niti se preporučuje testiranje neinvazivnim metodama (npr. iz stolice) i liječenje (engl. test and treat).[23] Ukoliko je u bioptatima sluznice želuca histološki ili u kulturi sluznice želuca (također bioptat) izoliran HP, liječnik se odlučuje na eradikaciju ovisno o stupnju upale ili prisustvu ulceracija.

Budući da je gastroskopija u dječjoj dobi uglavnom uredna a tijek bolesti benigan, postavlja se pitanje trebaju li sva djeca s mučninom ili dispepsijom gastroskopiju?[2] Prema smjernicama za odrasle, za dijagnozu FD je potreban nalaz uredne gastroskopije, no za dječju dob endoskopija nije nužna, budući da je patologija u odnosu na odrasle bolesnike različita. U dječjoj dobi ulkusi želca ili GERB su rijetki, a karcinomi želuca se ne javljaju.

Ukoliko bolesnik simptomima, duljinom trajanja i odsustvom upozoravajućih simptoma zadovoljava kriterije, može se postaviti dijagnoza funkcionalne bolesti.

Također, treba imati na umu moguće preklapanje simptoma organske i funkcionalne bolesti, tj. da u bolesnika s organskom bolesti ne moraju svi simptomi imati organski uzrok.[24]

Farmarkoterapija

Tradicionalno se simptomi dispepsije povezuju s pojačanim lučenjem želučane kiseline te se antisekretorni lijekovi često propisuju.

Koriste se antagonisti H2 receptora (H2RA) i inhibitori protonske pumpe (IPP). IPP su učinkovitiji za bol i smirivanje upale, a H2RA za mučninu i povraćanje.[25] Može se savjetovati empirijsko liječenje kroz 4–8 tjedana,[26] potom kontrola i ukidanje lijeka ukoliko je moguće. Iako relativno sigurna, dugotrajna primjena IPP se dovodi u vezu s povećanim rizikom od infekcija, polipima fundusa želuca i hiperplazijom stanica sličnim enterokromafinima.[27]

Primjena antisekretornih lijekova nije uvijek djelotvorna, što potvrđuju i studije, prema kojima su djelotovorni u oko polovine bolesnika. Prema sistemnom preglednom članku iz 2018., primjena omeprazola je dovela do poboljšanja u 53,8%, famotidina u 44,4%, ranitidina u 43.2%. Autori zaključuju da nema dovolj-

Tablica 4. Lijekovi i preporučene doze[1,26,27,41]
Table 4. Medications and dosing recommendations[1,26,27,41]

	Preporučena dnevna doza	Maksimalna preporučena dnevna doza
Antisekretorni lijekovi		
Omeprazol	1 – 4 mg/kg/dan	40 mg
Lanzoprazol	2 mg/kg/dan	30 mg
Esomeprazol	10 mg/dan TM < 20 kg 20 mg/dan TM > 20 kg	40 mg
Pantoprazol	1 – 2 mg/kg/dan	40 mg
Ranitidin	4 – 8 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze PO 50 mg 2–3 dnevno IV >17 god 2 – 4 mg/kg/dan podijeljeno u 3–4 doze IV	300 mg 50 mg/doza
Famotidin	10 – 20 mg 2 x dnevno PO >12 god 0.5 – 1 mg/kg 2 x dnevno PO < 12god 0.25 – 0.5 mg/kg 2 x dnevno IV	40 mg 40 mg
Neuromodulatori		
Mirtazapin	7.5 mg–15 mg navečer	
Amitriptilin	10 mg navečer TM 30–50kg 20 mg navečer TM 50–80kg 30 mg navečer TM > 80 mg	200 mg podijeljeno u 2 doze
Prokinetici		
Eritromicin	1–3 mg/kg prije jela	
Metoklopramid	0.1–0.2 mg/kg prije jela	
Domperidon	0.25 mg/kg do 3x/dan TM < 35kg, <12god 10 mg do 3x/dan TM > 35kg, >12 god	0.75 mg/kg/dan 30 mg

no dokaza za preporuku farmološkog liječenja kronične mučnine i dispepsije u djece. [28]

Prema Cochrane sistemnom pregledu za odasle, liječenje PPI 2–8 tjedana je učinkovitije od placeba, jednaka je učinkovitost niže i više doze lijeka i PPI je malo je učinkovitiji od H2R. No jednako tako, 30 % bolesnika nema ili minimalne simptome na terapiji PPI, a 25% na placebu![29]

Ranitidin tablete su povučene s tržišta 2019. godine zbog mogućeg onečišćenja s tvari NDMA (N-nitrozododimetialmin), koja mogući ljudski kancerogen. Dostupan H2RA je famotidin.

Liječenje prokineticima ima svoje mjesto u bolesnika s dominantno usporenim pražnjenjem želuca i PDSom. Najčešće upotrebljavani su metoklopramid, eritromicin i domperidon. Na žalost, imaju ozbiljne i potencijalno fatalne nuspojave (ekstrapiramidni simptomi, sniženje konvulzivnog praga, poremećaji ritma, produljenja QTc intervala, ventrikulska aritmija)[27] te je njihova upotreba za liječenje dispepsije i mučnine ograničena za teže slučajeve.

Lijekovi izbora za bolesnike koji dominantno osjećaju kroničnu bol i imaju ometeno svakodnevno funkcioniranje, udruženo sa simptomima depresije ili anksioznosti su triciklički antidepresivi.[3,26] Najčešće korišteni su amitriptilin i mirtazapin. Svojim centralnim djelovanjem mogu smanjiti simptome, poboljšati opće stanje i apetit.[30] Od mogućih nuspojava najopasnije je produljenje QTc intervala, no smatra se da su niže doze jednom dnevno sigurne. [26]

Farmakološko liječenje funkcionalne mučnine nije strandardizirano, i nije uspješno u svih bolesnika. Antagonist serotonina, ondansetron, je učinkovit kod postoperativne mučnine i mučnine nakon kemoterapije. Za sada nema preporuka za liječenje FN.[1] Kao i kod bolesnika s FD, koristi se triciklički antidepresiv amitriptilin.

Prema literaturi, u liječenju FN se koriste i lijekovi koji nisu registrirani u Hrvatskoj, ciproheptadin (antagonist serotonina, histaminskih H1 i muskarinskih receptora), anksiolitik buspiron te fludrokortizon, agonist aldosterona.

Želučana električna stimulacija (engl. gastric electrical stimulation, GES; hrv. ŽES), je metoda liječenja stimulacijom želučanog pražnjenja ugradnjom električnog stimulatora, poput želučanog pacemakera, u slučajevima refraktorne gastropareze, dispepsije, mučnine i povraćanja. Metoda se pokazuje uspješnom u liječenju odraslih bolesnika sa gastroparezom. U djece su iskustva za sada prikupljena na malom broju bolesnika, ali su rezultati obećavajući.[31,32]

Lijekovi i doze su navedene u tablici 4.

Nefarmakološko liječenje

Poboljšanje prehrambenih navika je prvi korak koji može smanjiti simptome funkcionalne dispepsije i mučnine. Savjetuju se redoviti, manji i češći obroci kako bi se izbjegla distenzija želuca, i prehrana s manje masnoća i bez jakih začina. Masnoća usporava pražnjenje želuca i pojačava osjetljivost na probavne hormone.[33] Povoljan učinak na dispepsiju i mučninu imaju ulje peperminta, sjemenke kima i đumbir.[34] Đumbir ima protuupalna i antiemetička svojstve, te poboljšava motilitet želuca.[35] Trenutno ne postoji specifična dijeta za funkcionalnu dispepsiju.[33]

Bolesnici i njihovi roditelji često sami provode eliminaciju namirnica, najčešće laktoze, mliječnih proizvoda i glutena. Prema nekim studijama bolesnici na bezglutenskoj prehrani osjećaju poboljšanje, no trenutno nema jednoznačnih dokaza za preporuku. Treba uzeti u obzir da bezglutenska prehrana smanjuje i ukupnu količinu FODMAP-a. Može se pokušati kratkotrajna eliminacijska dijeta jedne namirnice ili prehrana s manjim unosom FODMAPa s ciljem olakšanja simptoma, te ponovno uvođenje isključenih namirnica u prehranu i praćenje simptoma, osobito ako nije nastupilo poboljšanje. Dugoročne ili restriktivne dijete u djece se ne smiju provoditi bez nadzora nutricioniste.

Novi pristupi liječenju su usmjereni na osovinu mozak-crijevo – hipnoterapija, kognitivno-bihevioralna terapija, akupunktura i joga; te na crijevnu mikrobiotu – prebiotici, probiotici i fekalna transplantacija.[36] Komplementarno liječenje se osobito povoljno pokazuje u liječenju kronične mučnine, i u bolesnika s pridruženim psihološkim simptomima. Prognoza ovisi o adaptativnim mehanizmima i doživljaju boli, tako da je cilj dugoročno poboljšati regulaciju boli komplementarnim metodama ili lijekovima (fokusiranje, hipnoza, psihološki tretman ili antidepresivi). [37]

Zaključak

Mučnina i dispepsija su dva kompleksna simptoma, najčešće funkcionalog uzroka i benignog tijeka, ali ali negativnog utjecaja na život bolesnika. Preporučuje se prilikom prvog pregleda, uzimajući u obzir simptome, klinički pregled i postojanje upozoravajućih znakova, racionalno planirati dijagnostičke pretrage, te ukoliko su tegobe vjerojatno funkcionalne prirode, odmah ili što ranije postaviti dijagnozu FN ili FD. Ranije postavljanje dijagnoze, ali uz priznavanje i razumijevanje simptoma koje bolesnik navodi,[38] smanjuje broj pretraga, posjeta liječniku i ukupne zdravstvene troškove, ali najvažnije, smanjuje stres, strah i neizvjesnost bolesniku i njegovoj obitelji i poboljšava ishod.[39,40] U suprotnom, brojne pretrage i ponavljani pregledi produbljuju već prisutnu anksioznost i strah od neprepoznate bolesti, odgađaju liječenje i doprinose dugoročnom morbiditetu i lošijoj kvaliteti života, čak i u odrasloj dobi.[13]

LITERATURA

1. *Russell AC, Stone AL, Walker LS.* Functional Nausea in Children: A Review of the Literature and Need for Diagnostic Criteria. Children (Basel). 2016 Mar 10;3(1):5.
2. *Hyams JS, Davis P, Sylvester FA, Zeiter DK, Justinich CJ, Lerer T.* Dyspepsia in children and adolescents: a prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 Apr;30(4):413–8.
3. *Drossman DA.* Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016 Feb 19:S0016-5085(16)00223–7.
4. *Koppen I, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga M.* The pediatric Rome IV criteria: what's new?, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2017;11:3, 193–201
5. *Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M i sur.* Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. J Pediatr 2018;195: 134–139;
6. *Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramírez-Hernández CR.* Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and RomeIV Criteria. J Pediatr 2018;199:212–216.
7. *Baaleman DF, Velasco-Benítez CA, Méndez-Guzmán LM, Benninga MA, Saps M.* Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses. Eur J Pediatr. 2021 Jul;180(7):2297–2303.
8. *Strisciuglio C, Cenni S, Serra M.*R. Functional Gastrointestinal Disorders in Mediterranean countries according to Rome IV criteria, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: November 25, 2021 doi: 10.1097/MPG.0000000000003358
9. *Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D.* MEAP Group. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents in the Mediterranean Region of Europe. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun;16(6):870–876.
10. *Kovacic K, Di Lorenzo C.* Functional Nausea in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Mar;62(3):365–71
11. *Nguyen L, Wilson LA, MirielL.* NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Autonomic function in gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting: Relationship with etiology, gastric emptying, and symptom severity. Neurogastroenterol Motil. 2020 Aug;32(8):e13810.
12. *Kovacic K, Williams S, Li BU, Chelimsky G, Miranda A.* High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Sep;57(3):311–5.
13. *Russell AC, Stone AL, Walker LS.* Nausea in Children With Functional Abdominal Pain Predicts Poor Health Outcomes in Young Adulthood. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 May; 15(5):706–711.
14. *Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G.* Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. J Pediatr. 2011 Jan;158(1):20–3
15. *Tack J, Caenepeel P, Corsetti M, Janssens J.* Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. Gastroenterology. 2004 Oct;127(4):1058–66.
16. *Angeli TR, Cheng LK, Du P.* Loss of Interstitial Cells of Cajal and Patterns of Gastric Dysrhythmia in Patients With Chronic Unexplained Nausea and Vomiting. Gastroenterology. 2015 Jul;149(1):56–66.e5.

17. *Waseem S, Islam S, Kahn G, Moshiree B, Talley NJ.* Spectrum of gastroparesis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):166–72.
18. *Stanghellini V, Tack J.* Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? Gut. 2014 Dec;63(12):1972–8.
19. *Jung HK, Talley NJ.* Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul 30;24(3):345–354.
20. *Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J.* Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jun;37(11):1074–83.
21. *Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB.* Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Aug;42(4): 418–27.
22. *Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL, Rosh JR.* Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. Pediatrics. 2006 Jan;117(1):54–9.
23. *Jones NL, Koletzko S, Goodman K.* ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun;64(6): 991–1003.
24. *Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M.* The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practic, Current Gastroenterology Reports (2020) 22: 21
25. *Dehghani SM, Imanieh MH, Oboodi R, Haghighat M.* The comparative study of the effectiveness of cimetidine, ranitidine, famotidine, and omeprazole in treatment of children with dyspepsia. ISRN Pediatr. 2011;2011:219287.
26. *Manini ML, Camilleri M.* How does one choose the appropriate pharmacotherapy for pediatric patients with functional dyspepsia?, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2019;20:16, 1921–1924.
27. *Jadrešin O, Žaja O.* Postupnik za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti u dječjoj dobi. [pristupljeno 2022. Feb 10]. Dostupno na https://hdpghp.eu/wp-content/uploads/2021/01/2.-GERB-postupnik-.pdf
28. *Browne PD, Nagelkerke SCJ, van Etten-Jamaludin FS, Benninga MA, Tabbers MM.* Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review: a systematic review. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2018 Dec 2;11(12):1195–1208.
29. *Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P.* Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011194.
30. *Tack J, Camilleri M.* New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. Curr Opin Pharmacol. 2018 Dec;43:111–117.
31. *Islam S, Vick LR, Runnels MJ, Gosche JR, Abell T.* Gastric electrical stimulation for children with intractable nausea and gastroparesis. J Pediatr Surg. 2008 Mar;43(3):437–42.
32. *Teich S, Mousa HM, Punati J, Di Lorenzo C.* Efficacy of permanent gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia in children and adolescents. J Pediatr Surg. 2013 Jan;48(1):178–83.
33. *Pesce M, Cargiolli M, Cassarano S.* Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. World J Gastroenterol. 2020 Feb 7;26(5):456–465.
34. *Micklefield, G.*H., Greving, I. and May, B. (2000), Effects of peppermint oil and caraway oil on gastroduodenal motility. Phytother. Res., 14: 20–23.
35. *Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, Asian consensus report on functional dyspepsia.* Journal of Gastroenterology and Hepatology, 27: 626–641.
36. *Ilan J.*N. Koppen, Samuel Nurko, Miguel Saps, Carlo Di Lorenzo & Marc A. Benninga (2017) The pediatric Rome IV criteria: what's new?, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 11:3, 193–201.
37. *Drossman DA.* Beyond tricyclics: new ideas for treating patients with painful and refractory functional gastrointestinal symptoms. Am J Gastroenterol. 2009 Dec;104(12):2897–902.
38. *Drossman DA.* 2012 David Sun lecture: helping your patient by helping yourself--how to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills. Am J Gastroenterol. 2013 Apr;108(4):521–8.
39. *Trivić I, Hojsak I.* Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. 2018 Oct;21(4):264–270.
40. *Sandhu BK, Paul SP.* Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6013–23.
41. *Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B, Ament ME.* Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. J Pediatr. 2008 May; 152(5):685–9.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:78–82
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-11

Pregled | Review

Funkcionalni abdominalni bolni poremećaj – kako ne pretjerati s dijagnostikom?

Functional abdominal pain disorders – how not to excess with diagnosis?

Goran Palčevski[1]✉, Kristina Baraba Dekanić[2]

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska
[2] Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Rijeka, Hrvatska

Ključne riječi
FUNKCIONALNI BOLOVI U TRBUHU, DJECA, DIJAGNOZA, LIJEČENJE

SAŽETAK. Uvod i cilj. Ponavljajuća bol u trbuhu čest je poremećaj razvojne dobi pa se procjenjuje kako 10%–14% djece i adolescenata ima takve smetnje. U svakodnevnom radu kao dijagnoza najčešće se koriste recidivni, kronični ili, u novije vrijeme, funkcionalni bolovi u trbuhu. Pri postavljanju dijagnoze funkcionalnih bolova u trbuhu najviše nam mogu pomoći Rimski IV kriteriji. Najčešći funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog trakta su funkcionalna abdominalna bol (bol koja nije drugačije objašnjena – FAP poremećaj i FAP sindrom), funkcionalna dispepsija, sindrom iritabilnog crijeva, abdominalna migrena. Metode. Pregledna je literatura u citatnoj bazi PubMed od 2000. do 2021. godine. Ključne riječi su bile funkcionalni bolovi u trbuhu, djeca, dijagnoza, liječenje. Rezultati. Pregledom navoda iz literature i objavljenih postupnika date su preporuke za dijagnostiku i liječenje funkcionalnih bolova u trbuhu u djece i adolescenata. Zaključci. Uvažavanjem predloženih postupnika i primjenom u svakodnevnom radu omogućeno je brže i lakše postavljanje dijagnoze funkcionalnih bolova. Preporuke su namijenjene liječnicima primarne zdravstvene zaštite, specijalizantima kao i svim pedijatrima. Primjenom postupnika izbjegavaju se nepotrebni dijagnostički pregledi, skraćuje se vrijeme postavljanja dijagnoze, umanjuje zabrinutost roditelja kao i pritisak na zdravstveni sustav.

Keywords
FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN, CHILDREN, DIAGNOSIS, TREATMENT

SUMMARY. Introduction and goal. Recurrent abdominal pain is a common developmental disorder, and it is estimated that 10%–14% of children and adolescents have such disorders. Recurrent, chronic or, more recently, functional abdominal pain is most often used diagnosis in everyday work. Roman IV criteria can help us the most in diagnosing functional abdominal pain. The most common functional disorders of the gastrointestinal tract are functional abdominal pain (pain that is not explained differently – FAP disorder and FAP syndrome), functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, abdominal migraine. Methods. The literature in the PubMed citation database from 2000 to 2021 is reviewed. The key words were functional abdominal pain, children, diagnosis, treatment. Results. A review of literature citations and published procedures provide recommendations for the diagnosis and treatment of functional abdominal pain in children and adolescents. Conclusions. Respecting the proposed procedures and applying them in everyday work, it is possible to diagnose functional pain faster and easier. The recommendations are intended for primary care physicians, specialists and all pediatricians.

Kronična ili recidivirajuća (rekuretna) abdominalna bol (KAB, RAB) je vrlo čest problem u dječjoj dobi i veliki je izazov za liječnike. Zbog dugotrajnosti i ponavljanja uvelike narušava obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti djeteta i cijele obitelji. Diferencijalna dijagnoza ovisi o dobi, spolu, genetskim predispozicijama, prehrambenim navikama i mnogim drugim faktorima okoline.[1]

Definicija

Pri dijagnozi RAB-a u djece se koriste se različiti termini. Apley i Naish su 1958. godine upotrijebili pojam »*recidivirajuća abdominalna bol*«. Oni su tako nazvali iznenadnu abdominalna bol u djece između 4. i 16. godine. Morale su biti prisutne 3 ili više epizode abdominalne boli u razdoblju od 3 ili više mjeseca, koje ometaju obavljanje normalnih aktivnosti, a između bolova djeca su zdrava, bez smetnji. Nedostatak njihova poimanja *RAB-a* bio je precjenjivanje psihogenih i socijalnih uzroka vjerujući da je RAB samo reakcija na stres. Vremenom se uvidjelo kako su organske i funkcionalne bolesti znatno češći uzrok.[2]

Rimski (*Rome*) II kriteriji usvojeni su 1999. godine. Tada se prvi puta spominje pojam funkcionalne abdominalne boli (FAB) kao specifične dijagnoze u razvojnoj dobi, a koju je potrebno razlikovati od anatomskih, upalnih ili metaboličkih uzroka abdominalne boli.[3] Vremenom su se Rimski kriteriji prilagođavali i usavršavali pa su tako 2016. godine prihvaćeni revidirani

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sci. Goran Palčevski, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6284-6464
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51 000 Rijeka,
e-pošta: goran.palcevski@uniri.hr

Tablica 1. Pojmovi koji se koriste u opisu dječje abdominalne boli
Table 1. Terms used to describe children's abdominal pain

Pojam / Term	Definicija / Definition
Rekurentna/recidivirajuća abdominalna bol / Recurrent abdominal pain	≥ 3 epizode abdominalne boli u razdoblju boli ≥ 3 mjeseca koje ometaju obavljanje normalnih aktivnosti / At least three episodes of pain over at least three months that are severe enough to affect the child's ability to perform normal activities
Kronična abdominalna bol / Chronic abdominal pain	Povremena abdominalna bol koja traje minimalno 1 mjesec, ali najčešće 3 mjeseca / Episodic pain, lasting at least one month but more commonly more than three months
Funkcionalna, neorganska ili psihogena abdominalna bol / Functional, nonorganic, or psychogenic abdominal pain	Abdominalna bol kada se ne može utvrditi anatomska abnormalnost, upala ili oštećenje tkiva / Abdominal pain in the absence of anatomic abnormality, inflammation, or tissue damage
Nespecifična abdominalna bol / Nonspecific abdominal pain	Povremene abdominalne boli u kojih je fizikalni pregled uredan i nema jasne udruženosti s gastroenteritisom / Episodic abdominal pain with normal examination findings and no clear association with gastroenteritis

Rimski IV kriteriji. U njima su izdvojena dva nova funkcionalna poremećaja gastrointestinalnog sustava – funkcionalna mučnina i funkcionalno povraćanje te dana pojašnjenja koja će zdravstvenom djelatniku olakšati razlikovanje pojedinih kliničkih entiteta.[4]

Epidemiologija

Cjeloviti i potpuni epidemiološki podaci za RAB su nedostatni. Jedan od razloga je korištenje različitih dijagnoza za iste smetnje (tablica 1). Stoga su i epidemiološki podaci šaroliki.

Većina istraživanja zaključuje kako se RAB javlja u 10% –15% djece školske dobi. Što su djeca mlađa, učestalost je manja, a povećava se prema adolescenciji. U dobi od dvije godine – 3,8%, 3 godine 6,9%, 6 godina – 11,8% godišnje djece. Prvi vršak u pobolijevanju se bilježi između 8. i 10. godine, a drugi u adolescenciji.[5]

Podjednako se javlja u dječaka i djevojčica. U djece mlađe od dvije godine RAB je često udružen s organskom bolesti, a u starije djece organski se uzrok bilježi tek u 10% slučajeva.[6]

Uzroci

Uzroci RAB-a mogu biti organski i funkcionalni.

Ukoliko su uzroci organski, bit će prisutni upozoravajući znaci i simptomi. Daljnje pretrage ovisiti će o pretpostavljenoj dijagnozi.[7]

Funkcionalne gastrointestinalne bolesti se definiraju kao stanja u kojima su prisutne različite kombinacije kroničnih ili recidivirajućih gastrointestinalnih simptoma uz odsutstvo organske bolesti. To znači kako određeni fiziološki poremećaji uzrokuju simptome, ali ih ne možemo dokazati.[8] Upravo je FAB najčešći uzrok kronične abdominalne boli. Osnovno mu je obilježje postavljanje dijagnoze na osnovu simptoma – boli, a ne na osnovu patoloških nalaza u fizikalnom pregledu ili laboratorijskim pretragama.[9,10]

Učestalost pojedinih entiteta FAB-a je različita. Dispepsija se javlja između 49% – 73%, sindrom iritabilnog crijeva (SIC) u čak 68%, a abdominalna migrena u oko 2–4 % slučajeva.[5]

Patofiziologija FAB-a nije još u potpunosti razjašnjena. Smatra se kako je disregulacija osovine mozak-crijevo (engl. »*brain-gut axis*«) glavni krivac za nastajanje funkcionalne abdominalne boli. Osobe s FAB-om imaju poremećenu visceralnu hiperreaktivnost. Tim se pojmom opisuje stanje pojačane osjetljivosti probavne cijevi, a može posljedica fizioloških (jelo, distenzija crijeva, hormonalne promjene), štetnih (upalni procesi) ili stresnih podražaja (tjelesnih ili psihičkih).[11]

Danas se u postavljanu dijagnoze FAB-a u djece koriste se Rimski IV dijagnostički kriteriji. Prema njima, FAB je povremena ili stalna bol u trbuhu (koja se ne javlja samo tijekom fizioloških događaja kao što su jelo i menstruacija) najmanje 4 puta mjesečno, a mora se javljati najmanje 2 mjeseca prije postavljanja dijagnoze.[12,13]

Dijagnostika i praćenje djece s RAB-om

U svakodnevnom radu važno je poznavati i pridržavati se postupnika za pregled djece s RAB-om kako bi se izbjegle nepotrebne pretrage (slika 1).[13,14]

Početni pregled uključuje pažljivo uzimanje anamneze i fizikalni pregled djeteta. Pri uzimanju anamneze svakako se moraju uzeti detaljni podatci o defekaciji i stolici (učestalost, konzistencija, veličina, pretjerano naprezanje, prljanje gaćica). Važni su i podatci o intoleranciji/alergiji na proteine hrane (mlijeko, jaja, pšenica, soja) ili intoleranciji šećera kao što su fruktoza, laktoza i saharoza. Konačno, ne smije se zanemariti niti prekomjerni rast bakterija u tankom crijevu (engl. *small intestinal bacterial overgrowt*, SIBO).[14]

Ukoliko upozoravajući znaci i simptomi nisu prisutni, dovoljno je učiniti probir na celijakiju. U slučaju negativnog nalaza, uz pomoć Rimskih IV kriterija

Slika 1. Postupnik za kroničnu abdominalnu bol u djece (prilagođeno Sanwo O, Lazner M. BSUH Clinical Practical Guideline- Functional abdominal pain)

Figure 1. Guideline for chronic abdominal pain in children (customized Sanwo O, Lazner M. BSUH Clinical Practical Guideline- Functional abdominal pain)

(tablica 2), djeci između 3. i 18. godine, može se postaviti dijagnoza FAB-a.[12]

Od pretraga koje su postale uobičajene u dijagnostici RAB-a ultrazvučni (UTZ) pregled abdomena i male zdjelice predstavlja slijedeći korak. Njegova je uloga u dijagnostičkom postupniku FAB-a minimalna jer se patološki nalaz bilježi u samo 1% ovih bolesnika. Laboratorijske, slikovne, kao i endoskopske pretrage probavnog sustava opravdane su samo u bolesnika koji imaju »upozoravajuće znakove i simptome«.[14,15]

Stoga se može reći kako je:

– **organski uzrok** – RAB-a puno češći ukoliko je dob djeteta manja od 3 godine; kada je bol stalna; javlja se noću i budi bolesnika; ako je vezana uz obroke; kada je dobro lokalizirana (udaljenija od pupka) te kada se širi u leđa i bočno. Najčešće su prisutni i upozoravajući znaci i simptomi.[13–16]

– **funkcionalni** – simptomi bolova u trbuhu su nespecifični. Najčešće je bol periumbilikalna i djeca ju teško lokaliziraju. Opisuju je kao oštru i nepopustljivu, nevezana je uz obroke. Često je prisutna ujutro, rijetko noću. Nema ih tijekom vikenda i praznika. Uobičajeno se javlja kao reakcija na stres. Između napadaja djeca su urednog fizičkog nalaza i normalno se razvijaju. Ta djeca imaju karakteristične crte ličnosti: presavjesni su, pretjerano ambiciozni, imaju visoka očekivanja i

Tablica 2. Funkcionalni poremećaji abdominalne boli – Rimski IV kriteriji
Table 2. Functional abdominal pain disordres – Rome IV Criteria

Funkcionalna bol u trbuhu – ne može se svrstati u druge skupine; (sada uključuje FAP poremećaj i FAP sindrom / Functional abdominal pain- Not otherwise specified) (now includes FAP disorder, and FAP syndrome	• Povremena ili stalna bol u trbuhu koja se javlja najmanje 4 puta mjesečno / Episodic or continuous abdominal pain occurring at least 4 times per month • Nedovoljni kriteriji za SIC, funkcionalnu dispepsiju ili abdominalnu migrenu / Insufficient criteria for IBS, functional dyspepsia or abdominal migraine • Nakon pažljivog pregleda se ne može u potpunosti utvrditi drugi uzrok / Cannot fully be explained by another medical condition after appropriate evaluation • Nije uzrokovana nekim fiziološkim stanjima, npr. menstruacije / Does not solely occur with physiological events e.g. menses • Može koegzistirati s drugim medicinskim stanjima kao što je upalna bolest crijeva / Can coexist with other medical conditions such as inflammatory bowel disease
Funkcionalna dispepsija / Functional Dyspepsia	• Trajna/ponavljajuća bol u epigastriju / Persistent/recurrent epigastric pain • Nema olakšanja nakon pražnjenja crijeva / No relief on opening bowels • Nema promjena u učestalosti ili obliku stolice / No change in stool frequency or form
Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) / Irritable Bowel syndrome	• Bol u trbuhu prisutna 1 dan tjedno u posljednja 3 mjeseca; simptomi prisutni najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze. Povezana s 2 ili više od sljedećeg najmanje 25% vremena: / Abdominal pain present for 1 day per week in the last 3 months with symptoms present for at least 6 months prior to diagnosis. Associated with 2 of more of the following at least 25% of the time: – Bol povezana s defekacijom / Pain related to defecation – Istovremena promjena učestalosti ili oblika stolice / Associated change in stool frequency or form
Abdominalna migrena / Abdominal Migraine	• Povremene epizode intenzivne, akutne, peri-umbilikalne boli koje traju više od 1 sata / Paroxysmal episodes of intense, acute, peri-umbilical pain lasting more than 1 hour • Razdoblja uobičajenog zdravlja koja traju tjednima do mjesecima / Intervening periods of usual health lasting weeks to months • Bol ometa normalnu aktivnost / Pain interferes with normal activity • Udruženost (2+): anoreksija, mučnina, povraćanje, fotofobija, bljedilo / Associations (2+): anorexia, nausea, vomiting, photophobia, pallor *Mora se pojaviti više od 2 puta u prethodnih 12 mjeseci / Must occur more than 2 times in the preceding 12 months*

zahtijeve, preosjetljivi, užurbani, tjeskobni, bojažljivi, oštroumni. Sve su to općenite karakteristike koje ne moraju biti prisutne u svakog bolesnika.[13–16]

Kada se postavi dijagnoza FAB-a, često se pogrešno misli da su simptomi izmišljeni. Stoga roditelji počinju sumnjati u znanje liječnika što vodi pomanjkanju povjerenja. Roditelj vidi svoje dijete tijekom napadaja boli i »zna da uzrok nije u djetetovoj glavi« što je razlog inzistiranju na daljnjim pretragama. Također se i liječnici boje postaviti krivu dijagnozu zbog čega se određuje provođenje mnogih pretraga kojim se rješavaju sumnje roditelja. Time se povećava tjeskoba i frustracija cijele obitelji jer se vjeruje kako »mora biti nešto ozbiljno« jer inače liječnici ne bi radili sva ta dijagnostička ispitivanja.[13–16]

Iz tih je razloga tijekom ponovnih pregleda uz redovite fizikalne preglede biti maksimalno poštedan s laboratorijskim pretragama. Tako se roditelji i djeca uvjeravaju kako nije neka organska bolest uzrok smetnjama, čime se učvršćuje povjerenje u liječnika što je najvažnija karika u daljnjem liječenju djeteta.[13–16]

Liječenje

Organski uzrokovani RAB-i liječe se ovisno o uzroku.

RAB/FAB bi trebalo liječiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Tek ukoliko liječenje kroz duže vrijeme nije uspješno, potrebno je potražiti savjet pedijatra gastroenterologa.

Uspješnost liječenja RAB/FAB-a prvenstveno ovisi o stupnju povjerenja između liječnika i bolesnika. Pri dijagnosticiranju liječnik mora vjerovati u dijagnozu FAB-a kao najčešćem uzroku RAB-a u djece. Nužno je pažljivo objasniti patofiziologiju bolesti i moguće uzroke. Važno je kroz razgovor na razumljiv način umanjiti strah od teških posljedica, uvjeriti i dijete i obitelj kako se radi o bezazlenim bolovima s kojim se mora i može živjeti. Kod 30% do 40% djece takvim pristupom bol nestaje ili je manja. Pažnju valja usmjeriti na unapređenje kvalitete života djeteta i obitelji. U nekim slučajevima dovoljno je samo prepoznati glavni poticaj koji uzrokuje napadaj boli kao što su stres ili određena hrana. Izbjegavanjem tih poticaja smanjuje se i učestalost napadaja boli.[1,6] Kako to često nije dovoljno, preporuča se kombinacija odgovarajućeg načina prehrane, psihoterapije i lijekova.[17–19]

Dijetoterapija

Prehrana igra značajnu ulogu u djece s FAB-om. Većina prepoznaje barem jednu namirnicu koja pogoršava njihove smetnje. Ugljikohidrati (UH) mogu djelovati izravno ili promjenom mikrobioma. Savjetuje se ograničenje unosa UH (jednokratno i/ili trajno). Naglasak je na izbjegavanju mlijeka, slatkiša, pekarskih proizvoda, masti, kofeina kao i većih količina hrane. Učinkovitost prebiotika i/ili enzima nije dokazana, ali kao i dodatak vlakana, može biti od koristi.[20–22]

Provođenje FODMAP dijete se nije pokazalo učinkovitim u dječjoj dobi pa se ne preporuča.[23]

Psihoterapija

Kako je većina djece s RAB-om anksiozna ili depresivna, u liječenju su djelotvorni različiti tipovi psihoterapije, npr. bihevioralno liječenje i hipnoterapija. Nažalost, u svakodnevnom radu se premalo koriste. Razloge treba tražiti u cijeni, obiteljskom otporu i osobnom uvjerenju o prirodi bolesti.[14,24]

Farmakoterapija

Kako se radi o simptomatskom liječenju, dugotrajna učinkovitost je dvojbena. Pri liječenju se koriste antacidi, antagonisti H2 receptora, inhibitori protonske pumpe, spazmolitici, miorelaksansi, laksativi, antidijareici, antikolinergici i probiotici. Učinkovitost njihove primjene nije veća od placeba (uz opasnost razvijanja nuspojava) što je potvrđeno i opsežnim pregledom istraživanja (*Cochrane review*).[13]

U liječenju FAB-a koriste se i brojni psihotropni lijekovi. Podaci o njihovoj sigurnoj uporabi u djece, izuzev u slučaju podliježeće psihijatrijske bolesti (anksioznost, panične atake), su limitirani pa je stoga i korištenje upitno.[14,25]

U posljednje vrijeme objavljeni su dokazi o korisnosti ulja peperminta odnosno fekalne transplantacije u liječenju FAB-a, osobito ukoliko je prisutan IBS.[14,15]

Zaključno, liječenje svakog bolesnika je individualno. Sastoji se u provedbi odgovarajućeg načina prehrane, psihoterapije i farmakoterapije.[13–15]

Prognoza

Ne postoji općeprihvaćeno mišljenje o mogućim smetnjama djece s RAB-om tijekom kasnijeg života. Ipak, brojnija su istraživanja koja upućuju kako će djeca koja su u djetinjstvu imala RAB biti tjeskobnija, depresivnija, imati izražene hipohondrijske tegobe te kako će kao mlađi odrasli imati istovrsne tegobe ili da će biti okupiraniji svojim zdravljem.[6]

LITERATURA

1. *Grgurić J, Hegeduš-Jungvirth M, Palčevski G, Mišak Z, Peršić M, Barbarić I i sur.* Dijagnostički postupnik za recidivirajuću abdominalnu bol u djece. Pediatr Croat 2008;52:111–5.
2. *Apley J, Naish N.* Recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. Arch Dis Child 1958;33:165–70.
3. *Drossman DA.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut 1999;45(Supl 11):II1–II5.
4. *Koppen IJN, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA.* The pediatric Rome IV criteria: what's new? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 11:3;193–201.
5. *Korterink JJ, Diederen K, Benninga MA, Tabbers MM.* Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(5):e0126982.
6. *Peršić M, Palčevski G, Slavić I.* Reccurent abdominal pain in children. Pediatric Today 2006;2(2):154–171.
7. *Andrews ET, Beattie M, Tighe MP.* Functional abdominal pain: what clinicians need to know. Arch Dis Child 2020;0:1–7.
8. *Edwards T, Friesen C, Schurman JV.* Classification of pediatric functional gastrointestinal disorders related to abdominal pain using Rome III vs. Rome IV criterions. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):41.
9. *Schurman JV, Karazsia BT, Friesen CA.* Examination of competing diagnostic models of functional gastrointestinal disorders related to pain in children. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(11).
10. *Zeevenhooven J, Timp ML, Singendonk MMJ, Benninga MA, Tabbers MM.* Definitions of Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders and Outcome Measures: A Systematic Review. J Pediatr. 2019;212:52-59.e16.
11. *Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M.* Functional Disorders: Children and Adolescents. Gastroenterology. 2016;S0016–5085(16)00181–5.
12. *Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M.* The Effects of the Rome IV on Pediatric Gastrointestinal Practice. Curr Gastroenterol Rep 2020;22(5):21–25.
13. *Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Vlieger A, Benninga MA.* Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(3):159–71.
14. *McClellan N, Ahlawat R.* Functional Abdominal Pain in Children. 2021 Jun 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
15. *Rajindrajith S, Zeevenhooven S, Devanarayana NM, Crispus Perera BJ, Benninga MA.* Functional abdominal pain disorders in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12(4):369–390.
16. *Schurman JV, Karazsia BT, Friesen CA.* Functional Disorders: Children and Adolescents. Gastroenterology. 2016:S0016–5085(16)00181–5.
17. *Paul SP, Basude D.* Non-pharmacological management of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. World J Pediatr. 2016;12(4):389–398.
18. *Siba Prosad Paul, Dharamveer Basude.* Non-pharmacological management of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. World J Pediatr 2016;12(4):389–398.
19. *Gupta S, Schaffer G, Saps M.* Pediatric irritable bowel syndrome and other functional abdominal pain disorders: an update of non-pharmacological treatments. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018;12(5):447–456.
20. *Posovszky C, Roesler V, Becker S, Iven E, Hudert C, Ebinger F i sur.* Roles of Lactose and Fructose Malabsorption and Dietary Outcomes in Children Presenting with Chronic Abdominal Pain. Nutrients. 2019;11(12):3063.
21. *Chumipatzi BP.* Update on Dietary Management of Childhood Functional Abdominal Pain Disorders. Gastroenterol Clin North Am 2018;47(4):715–726.
22. *Boradyn KM, Przybyłowicz KE, Jarocka-Cyrta E.* The role of selected dietary and lifestyle factors in the occurrence of symptoms in children with functional abdominal pain – a pilot study. Acta Sci Pol Technol Aliment 2020;19(3):291–300.
23. *Pensabene L, Salvatore S, Turco R, Tarsitano F, Concolino D, Baldassarre MA i sur.* Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge. J Pediatr (Rio J) Nov–Dec 2019;95(6):642–656.
24. *Cunningham NR, Nelson S, Jagpal A, Moorman E, Farrell M, Pentiuk S i sur.* Development of the Aim to Decrease Anxiety and Pain Treatment for Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(1):16–20.
25. *Bonilla S, Nurko S.* Focus on the use of antidepressants to treat pediatric functional abdominal pain: current perspectives. Clin Exp Gastroenterol. 2018;11:365–372.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:83–88
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-12

Pregled | Review

Postupnik za dijagnozu i liječenje kronične opstipacije u djece – Smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora

Guidelines for the diagnosis and treatment od chronic constipation in children – Recommendations from Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Ana Močić Pavić[1]✉, Oleg Jadrešin[1], Ranka Despot[6,7], Iva Hojsak[1,2,3], Sanja Kolaček[1,2], Vlatka Konjik[8], Zrinjka Mišak[1,2], Goran Palčevski[9,10], Barbara Perše[4], Irena Senečić-Čala[2,11], Duška Tješić-Drinković[2,11], Jurica Vuković[2,11], Orjena Žaja[4,5,6]

[1] Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
[3] Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska
[4] Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[5] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
[7] Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, KBC Split
[8] Klinika za pedijatriju, KBC Osijek
[9] Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
[10] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[11] Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Ključne riječi
OPSTIPACIJA, POLIETILEN GLIKOL, LAKTULOZA, BISAKODIL, KLIZME, DJECA

SAŽETAK. *Uvod i cilj:* Kronična opstipacija, prvenstveno funkcijska, jedna je od najčešćih gastrointestinalnih tegoba u djece i jedan od najčešćih razloga posjeta gastroenterologu. S ciljem adekvatne dijagnoze i liječenja Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) revidiralo je smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične opstipacije u djece. *Metode:* Prilikom kreiranja novih smjernica pretražena je dostupna znanstvena i stručna literatura, uključujući i smjernice relevantnih europskih društava. *Rezultati:* U detalje su razrađene smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične opstipacije u djece s predloženim postupnicima i praktičnim savjetima o dozama lijekova. *Zaključci:* Dijagnoza funkcijske opstipacije postavlja se na temelju kliničke slike i fizikalnog pregleda i vrlo dobro liječi osmotskom laksativnom terapijom.

Key words
constipation, polyethylene glycol, lactulose, bisacodyl, enemas, children

SUMMARY. *Introduction and aim:* Chronic constipation, primarily functional, is one of the most common gastrointestinal problems in children and one of the most common reasons for referral to gastroenterologist. With the aim to promote adequate diagnosis and treatment, the Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (HDPGHP) has revised guidelines for the diagnosis and treatment of constipation in children. *Methods:* The available scientific and clinical literature, including the guidelines of relevant European societies, was searched before creating the guidelines. *Results:* This manuscript represents guidelines for the diagnosis and treatment of chronic constipation in children and contains detailed algorithm and practical advice on therapy including doses. *Conclusions:* Functional constipation is diagnosed based on clinical symptoms and physical examination and can be adequately managed with osmotic laxative therapy.

Kronična opstipacija je vrlo čest poremećaj u pedijatrijskoj populaciji te je razlog i do 25% posjeta pedijatrijskim gastroenterolozima[1]. Velika većina djece s kroničnom opstipacijom nema organski uzrok, odnosno riječ je o funkcijskoj opstipaciji[2,3]. Procjenjuje se da je skupna (eng. *pooled*) prevalencija funkcijske opstipacije oko 9,5%, a češća je u djece ispod četvrte godine života kada se javlja u čak 17,5% djece[4]. Podjednako je česta u dječaka i djevojčica.

Defekacija je složena funkcija koja predstavlja završetak probave i eliminaciju fecesa, što zahtijeva koordinaciju više sustava – gastrointestinalnog, živčanog i mišićno-koštanog sustava. U 99% zdrave terminske novorođenčadi prva stolica ili mekonij javlja se u prvih 48 sati života. Tijekom prvih mjeseci frekvencija defekacije varira od djeteta do djeteta, što prvenstveno ovisi o načinu prehrane – dojena djeca češće defeciraju od dojenčadi hranjene adaptiranim pripravkom te u

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ana Močić Pavić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-8240-9544
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

Tablica 1. Rimski kriteriji IV za funkcijsku opstipaciju
Table 1. Rome IV criteria for functional constipation

Dijagnostički kriteriji za funkcijsku opstipaciju kod djece < 4 godine (barem 2 od navedenih kriterija prisutnih tijekom 1 mjesec): / **Diagnostic criteria** for children up to 4 years of age (at least 2 of the following for a minimum of 1 month):

1. Stolica 2x tjedno ili rjeđe / 2 or fewer defecations per week
2. Anamneza zadržavanja stolice / History of excessive stool retention
3. Anamneza bolne i/ili otežane defekacije / History of painful or hard bowel movements
4. Prisutnost velike fekalne mase u rektumu / Presence of a large fecal mass in the rectum

Kod djece koja su uspostavila kontrolu sfinktera mogu se koristiti sljedeći dodatni kriteriji: / In toilet-trained children, the following additional criteria may be used:

5. Najmanje 1 epizoda fekalne inkontinencije tjedno / At least 1 episode/week of incontinence after the acquisition of toileting skills
6. Stolica velikog promjera koja može začepiti toalet / History of large-diameter stools that may obstruct the toilet

Dijagnostički kriteriji za funkcijsku opstipaciju kod djece > 4 godine (moraju biti ispunjeni 2 ili više kriterija s nedostatnim kriterijima za dijagnozu sindroma iritabilnog crijeva, barem jednom tjedno tijekom najmanje 1 mjesec prije dijagnoze): / **Diagnostic criteria** for functional constipation in children above 4 years (must include 2 or more of the following occurring at least once per week for a minimum of 1 month with insufficient criteria for a diagnosis of irritable bowel syndrome):

1. ≤2 defekacije u toalet tjedno / 2 or fewer defecations in the toilet per week
2. Najmanje 1 epizoda fekalne inkontinencije tjedno / At least 1 episode of fecal incontinence per week
3. Manevri retencijskog držanja ili prekomjernog voljnog zadržavanja stolice / History of retentive posturing or excessive volitional stool retention
4. Anamneza bolne i/ili otežane defekacije / History of painful or hard bowel movements
5. Prisutnost velike fekalne mase u rektumu / Presence of a large fecal mass in the rectum
6. Stolica velikog promjera koja može začepiti toalet / History of large diameter stools that can obstruct the toilet

Tablica 2. Organski uzroci opstipacije u djece
Table 2. Organic causes of constipation in children

- Anatomske anomalije (spektar atrezije anusa, stenoza anusa, anteponirani anus, sakralni teratom) / Anatomical anomalies (spectrum of anal atresia, anal stenosis, anteroponated anus, sacral teratoma)
- Poremećaji enteričkog živčanog sustava i mišićne stijenke: / Disorders of enteric nervous system and muscular layers: Hirschsprungova bolest, ahalazija anusa, pseudoopstrukcija, intestinalna neuronalna displazija, visceralne neuropatije i miopatije-nije nužna zagrada / Hirschsprung disease, anal achalasia, pseudo-obstruction, intestinal neuronal dysplasia, visceral neuropathy and myopathy- isto kao u hrv. Tablici
- Cistična fibroza / Cystic fibrosis
- Celijakija / Celiac disease
- Depresija/anoreksija / Depression/anxiety
- Metabolički/endokrinološki poremećaji (hipotireoza, hipo- ili hiperkalcemija, hipokalijemija, šećerna bolest, dehidracija) / Metabolic and endocrine causes (hypothyroidism, hypo- or hypercalcemia, hypokalemia, diabetes melitus, dehydration)
- Lijekovi /toksini (opioidi, citostatici, antikonvulzivi, antidepresivi, antikolinergici, otrovanje olovom i vitaminom D, botulizam) / Medications/toxin (opioids, cytostatics, anticonvulsants, antidepressants, anticholinergics, lead and vitamin D poisoning, botulism)
- Neurološki poremećaji (neurofibromatoza, autonomne neuropatije, miotone distrofije) / Neurogenic conditions (neurofibromatosis, autonomic neuropathy, myotonic dystrophy)
- Razvojni poremećaji (kognitivno zaostajanje, poremećaji komunikacije) / Development disorders (cognitive retardation, communication disorders)
- Poremećaji vezivnog tkiva / Connective tissue disorders

prosjeku imaju oko 4 stolice na dan. Isto tako kod zdrave dojenčadi koja su isključivo dojena moguć je i duži izostanak stolice, i više od 10 dana. Do 4. godine života frekvencija se postupno smanjuje do u prosjeku jedne stolice dnevno, a kod starije djece javlja se svaki do svaki drugi dan. Genetika, prehrana, društvene navike, praktičnost, kulturološka uvjerenja, odnosi unutar obitelji i vrijeme dnevnih aktivnosti utječu na to koliko često dijete prazni crijeva[5]. U neke djece stolica je neredovita, izostaje po nekoliko dana, a uslijed velikog kalibra stolice može biti i bolna, dok u druge djece stolice mogu biti i svakodnevne, no tvrde, nerijetko uz osjećaj nepotpunog pražnjenja. Kao što je ranije navedeno, to je česta pojava u dječjoj dobi i tipično se javlja u nekoliko razvojnih faza djeteta: u dojenčadi ukoliko prelaze s prehrane majčinim mlijekom na prehranu adaptiranim mliječnim pripravkom, u male djece tijekom procesa stjecanja kontrole sfinktera (zbog pritiska roditelja, i toaletne fobije) i u školskoj dobi (zbog izbjegavanja defekacije u školi). Najčešći uzrok funkcijske opstipacije u djece je zadržavanje stolice, odnosno odgađanje defekacije. To nastaje ukoliko dijete ima bolno pražnjenje zbog tvrde stolice (često u vrijeme odvikavanja od pelene) pa stoga zadržava stolicu koja time postaje još tvrđa, a defekacija bolnija (6). Tako dijete ulazi u začarani krug odgađanja bolne defekecije i progresivne retencije fecesa.

Funkcijska opstipacija definirana je prema Rimskim IV kriterijima koji su detaljnije navedeni u tablici 1[2,3]. Općenito, funkcijska opstipacija može se podijeliti na opstipaciju normalnog tranzita, opstipaciju sporog tranzita, te onu uzrokovanu poremećajima rektalne evakuacije[6].

U svrhu bolje procjene i liječenja nužno je definirati nekoliko pojmova koji su povezani s kroničnom opstipacijom. Tako se kod djece s opstipacijom često javlja preljevna fekalna inkontinencija, odnosno nevoljno ispuštanje manje količine stolice u donje rublje, a pri tome je prisutna masa u rektumu. Prisutnost obilnih fekalnih masa u rektumu ili proksimalnom dijelu kolona nazivamo fekalna impakcija. Spontano pražnjenje impaktiranih masa malo je vjerojatno. Refraktornom opstipacijom naziva se opstipacija koja ne reagira na optimalnu medicinsku terapiju tijekom najmanje tri mjeseca[7]. Prije postavljanja dijagnoze refraktorne

Tablica 3. Upozoravajući simptomi i znakovi kod opstipacije
Table 3. Alarm symptoms and signs of constipation

Vrlo rani početak tegoba (prvi mjesec života) / Very early onset constipation (<1 month old)	Perianalna fistula / Perianal fistula
Zakašnjela evakuacija mekonija (> 48 h) / Delayed passage of meconium (> 48 h)	Abnormalna pozicija anusa / Abnormal position of anus
Hirschsprungova bolest u obitelji / Family history of Hirscuprung disease	Odsutan analni ili kremasterni refleks / Absent cremasteric reflex
Stolica uskog kalibra / „Ribbon" stools (very narrow in diameter)	Oslabljen tonus na donjim ekstremitetima / Weakened tone in the lower extremities
Krv u stolici u odsutnosti analnih fisura / Rectal bleeding (after excluding anal fissure)	Čuperak dlake u sakralnoj regiji / Tuft of hair in the sacral region
Nenapredovanje / Failure to thrive	Sakralna jamica / Sacral pit
Vrućica / Fever	Devijacija glutealne brazde / Deviation of the gluteal sulcus
Povraćanje žuči / Bilious vomiting	Ekstremni strah tijekom inspekcije analne regije / Extreme fear during perianal inspection
Izrazita abdominalna distenzija / Severe abdominal distension	Ožiljci analne regije / Anal scars
Uvećana štitnjača / Enlarged thyroid	

opstipacije, potrebna je pažljiva klinička procjena koja uključuje i procjenu odgovora na liječenje nakon dezimpakcijske terapije.

S obzirom na duži vremenski period od posljednjih hrvatskih smjernica, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) revidiralo je smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične opstipacije u djece uzimajući u obzir trenutno postojeće relevantne europske smjernice, nove znanstvene dokaze u literaturi te stručna mišljenja članova ovog društva koja se temelje na dugogodišnjem zbrinjavanju bolesnika s kroničnom opstipacijom[2,3,8,19].

Metode

Smjernice su nastale na temelju sustavnog pregleda znanstvene i stručne literature na način da su prvo proučene smjernice relevantnih europskih društava[2,3,8], pregledni znanstveni radovi i meta-analize. Potom su pregledani i pojedinačni radovi objavljeni nakon smjernica i preglednih radova, ako su objavljeni. Posljednji datum pregleda literature je prosinac 2021. godine.

Nakon uvida u znanstvenu literaturu i europske smjernice Upravni je odbor HDPGHP izradio hrvatske smjernice. Virtualnom komunikacijom raspravljene su moguće nedoumice i neslaganja.

Klinička procjena

Već je u uvodu navedeno kako etiologija opstipacije može biti organska ili funkcijska. Iako nekoliko skupina organskih poremećaja može uzrokovati kroničnu opstipaciju, u više od 90% djece riječ je o funkcijskoj opstipaciji. Dijagnoza funkcijske opstipacije ne postavlja se isključivanjem organskih bolesti, već se radi o tzv. „pozitivnoj dijagnozi" koja se postavlja temeljem anamneze i kliničkog nalaza, sukladno već spomenutoj posljednjoj IV. reviziji Rimskih kriterija za funkcijske poremećaje probavnog sustava djece (tablica 1)[2,3].

Tek je u oko 5% slučajeva opstipacija posljedica organskog poremećaja, najčešće Hirschsprungove bolesti ili anorektalnih malformacija, sve do metaboličkih i endokrinoloških poremećaja (tablica 2)[9].

Na temelju dobro uzete anamneze i kliničkog pregleda u sklopu kojeg je nužno učiniti i inspekciju analne regije donosi se odluka o potrebi dodatne dijagnostičke obrade. Različiti upozoravajući simptomi i znakovi mogu pobuditi sumnju na mogući organski uzrok opstipacije (tablica 3) U tim slučajevima ili ako dijete nije odgovorilo na laksativnu terapiju (pravilne doze i načina) potrebna je dodatna dijagnostička obrada koja uključuje laboratorijske testove, radiološke i funkcijske pretrage.

Postupnik dijagnostike i liječenja kronične opstipacije u djece naveden je na slici 1.

Liječenje

Liječenje opstipacije zahtjeva farmakološko liječenje, ali i nefarmakološke mjere (toaletni trening, prehrana, životni stil). Farmakološka terapija osnova je liječenja opstipacije u djece.

Funkcijska opstipacija

Farmakološka terapija

Farmakološkim mjerama postiže se dezimpakcija i provodi terapija održavanja. Dezimpakcija ima za cilj u potpunosti evakuirati zaostalu stolicu iz rektuma i preduvjet je za daljnje provođenje terapije održavanja.

Dezimpakcija se može provesti peroralnom i rektalnom terapijom, obje su jednako učinkovite[6]. Peroralna dezimpakcija provodi se visokim dozama osmotskih laksativa polietilen glikola (PEG) (1–1,5 g/kg/dan, maksimalno 6 dana) ili mineralnog ulja (ne u djece mlađe od godinu dana i u djece s neurološkim poremećajima)[8]. U predškolske djece koja imaju obrazac zadržavanja stolice i fobiju od rektalne terapije, prvi izbor je peroralna terapija[8]. Međutim, ona često dovodi do fekalne inkontinecije prvih nekoliko dana pri-

Slika 1. Postupnik za evaluaciju i liječenje kronične opstipacije kod djece.
Figure 1. Algorithm for diagnosis and management of chronic constipation in children.

mjene, što roditelji znaju protumačiti kao proljev i prekinuti terapiju. Stoga je iznimno važno roditeljima objasniti tu čestu nuspojavu liječenja kako bi se spriječilo prekidanje terapije.

U slučaju nemogućnosti provođenja peroralne terapije, preporuča se primjena glicerinskih supozitorija u dojenčadi ili supozitorija bisakodila u veće djece, odnosno primjena klizmi fiziološke otopine i/ili mineral-

Tablica 4. Preporučene doze laksativne terapije za djecu
Table 4. Recommended doses of laxative therapy for children

OSMOTSKI LAKSATIVI / OSMOTIC LAXATIVES	
Polietilen glikol (PEG) 3350, makrogol / Polyethylene glycol (PEG) 3350, macrogol	dezimpakcija: 1–1.5 g/kg/dan (najdulje 6 dana) / disimpaction: 1–1.5 g/kg per day (maxium of 6 days) održavanje: 0.2–0.8 g/kg/dan / maintenance: 0.2–0.8 g/kg per day
Laktuloza / Lactulose	1–2 g/kg, 1–2x /dan
Magnezij hidroksid / Magnesium hydroxide	2–5 god/years: 0,4–1,2 g na dan / per day 6–11 god/years: 1,2–2,4 g na dan / per day 12–18 god/years: 2,4–4,8 g na dan / per day
OMEKŠIVAČ STOLICE / LUBRICANTS	
Mineralno ulje / Mineral oil	1–18 god: 1–3 ml/kg/dan, 1–2x/dan, max 90ml/dan / 1–18 years: 1–3 ml/kg divided 1–2x per day, max 90ml per day
STIMULATIVNI (podražajni) LAKSATIVI / STIMULANT LAXATIVES	
Bisakodil / Bisacodyl	3–10 god/years: 5 mg/dan / per day >10 god/years: 5–10 mg /dan / per day
Sena / Senna	2–6 god/years: 2,5 – 5 mg 1–2x/dan / per day 6–12 god/years: 7,5 – 10 mg /dan / per day >12 god/years: 15–20 mg /dan / per day
Natrij pikosulfat / Sodium picosulfate	4–5 god/years: 3 mg >6 god/years: 4–6 mg na dan u jednoj dozi / >6 years: 4–6 mg per day in one dose
REKTALNI LAKSATIVI/KLIZME / RECTAL LAXATIVES/ENEMAS	
Glicerinski čepići ili mikroklizme / Glycerine suppositories orenemas	
Bisakodil / Bisacodyl	Dezimpakcija / Disimpaction: 2–10 god/years: 5 mg /dan / per day >10 god/years: 5–10 mg /dan / per day
Klizme fiziološke otopine / Saline enema	novorođenče / newborn <1kg: 5 ml novorođenče / newborn >1kg: 10 ml >1 god: 6 ml/kg 1–2x/ dan / per day
Klizme mineralnog ulja / Mineral oil enema	2–11 god/years: 30–60 ml/dan / per day >11 god/years: 60–150 ml/dan / per day

nog ulja u djece nakon dojenačke dobi[8]. U vrlo rijetkim slučajevima potrebno je učiniti manualnu evakuaciju fecesa u anesteziji.

Doze lijekova i vrste laksativne terapije navedeni su u tablici 4.

Terapija održavanja provodi se tijekom određenog (gotovo uvijek višemjesečnog) razdoblja u cilju uspostavljanja normalnih toaletnih navika i poboljšanja rektalne osjetljivosti. Danas glavni dostupni osmotski laksativi su PEG i laktuloza. Njihov se mehanizam djelovanja zasniva na osmotskom efektu koji povećava sadržaj vode u crijevu i na taj način omekšava stolicu, stoga ne izazivaju navikavanje i sigurni su za dugotrajnu uporabu PEG je prva linija terapije, učinkovitija u usporedbi s laktulozom[8,10]. PEG je dokazano učinkovit i siguran i u dojenčadi starije od 6 mjeseci[11], dovodi do vrlo malog broja prolaznih nuspojava (proljev i bol u trbuhuabdominalna bol), u dozi od 0,45 do 1,1 g/kg[12]. Međutim, europske smjernice ga preporučuju tek u djece starije od godinu dana[8]. U mlađe djece sigurna je i preporučena laktuloza[8].

U djece koja ne prihvaćaju PEG ili isti nije dostupan, terapija izbora može biti laktuloza, u adekvatnoj dnevnoj dozi[8].

Važan preduvjet za provođenje terapije laktulozom je prethodna dezimpakcija drugim lijekovima (laktuloza nije učinkovita u provođenju dezimpakcije). Neovisno o izboru terapije održavanja (PEG ili laktuloza) dozu je potrebno prilagoditi konzistenciji stolice – cilj je redovna defekacija mekše formirane stolice.

Ukoliko nema odgovora na osmotsku laksativnu terapiju koriste se podražajni ili stimulativni laksativi (bisakodil, sena, natrij pikosulfat)[6,8]. Njihova uporaba je najčešće povremena i daje se u cilju sprječavanja ponavljane impakcije fecesa. Kao dugotrajna terapija korite se samo u liječenju refraktorne opstipacije budući se smatra kako dugotrajna primjena može dovesti do navikavanja i nuspojava (atonički kolon, hipokalijemija) i mora biti preporučena od pedijatrijskog gastroenterologa[6,8].

Dostupna terapija i preporučene doze za liječenje kronične opstipacije navedeni su u tablici 4.

U ovom trenutku ne postoje randomizirane studije o duljini trajanja terapije održavanja, no ekspertna mišljenja preporučuju barem 2 mjeseca terapije, to jest postojanje razdoblja od mjesec dana bez simptoma prije postupnog smanjivanja terapije[8]. Rano ukidanje terapije gotovo uvijek dovodi do recidiva simptoma.

Nefarmakološke mjere

Nefarmakološke mjere su važan element terapije i sastoje se u redovnom svakodnevnom poticanju defekacije (toaletni trening), bez žurbe, po mogućnosti nakon većeg obroka kad su kontrakcije kolona fiziološki najjače zbog gastrokoličnog refleksa.

Što se tiče prehrane, iako je smanjeni unos vlakana povezan s opstipacijom, povećan unos ne doprinosi terapijskom poboljšanju[8], kao niti povećan unos vode (ne uključujući dodatnu tekućinu potrebne za djelovanje osmotskih laksativa)[13]. Preporuka je primjeren dnevni unos vlakana prema dobi djeteta kao i unos tekućine.

Dostupne randomizirane studije i sustavni pregledni radovi nisu potvrdili pozitivan učinak probiotika u liječenju funkcijske opstipacije[14].

Kronična refraktorna opstipacija

Kronična refraktorna opstipacija teško se liječi i ponekad zahtjeva kirurško liječenje, stoga se mora liječiti u centrima koji imaju iskustva u dijagnostici i liječenju poremećaja motiliteta crijeva. Kao prva linija liječenja, u slučaju neučinkovitosti osmotske laksativne terapije, primjenjuju se podražajni laksativi (bisakodil, natrij pikosulfat ili preparati sene), koji se u slučaju refraktorne opstipacije mogu primjenjivati i dugoročno[6–8]. Novije terapijske mogućnosti, koje se koriste u odraslih, kao što su linaklotid, naronaprid ili plekanatid vrlo su slabo istraženi u djece[6,15] dok suprukaloprid i lubiproston ispitani u malom broju studija u djece čiji su rezultati kontradiktorni[16–18].

Djecu s teškom, medikamentozno rezistentnom opstipacijom, nakon detaljne obrade može se uputiti na jedan od oblika kirurškog liječenja[8]. Anterogradne klizme pokazale su se učinkovitima u djece u koje je maksimalno iskorištena sva konvencionalna terapija[8]. Anterogradne klizme se primjenjuju kroz stomu (apendikostoma ili cekostoma) i na taj način omogućuju evakuaciju sadržaja kolona u kontroliranim uvjetima, što rješava problem impakcije fecesa i inkotinencije[8].

Zaključci

- Dijagnoza funkcijske opstipacije postavlja se na temelju detaljne anamneze, fizikalnog pregleda i odsustva upozoravajućih znakova.
- Prilikom pregleda potrebno je utvrditi postoji li fekalna impakcija; ukoliko postoji, prije terapije održavanja mora se provesti dezimpakcijska terapija peroralnim PEG-om ili rektalno (klizme ili supozitoriji).
- PEG je najučinkovitija terapija održavanja, osim u dojenčadi (posebice one mlađe od 6 mjeseci) u koje se preporuča laktuloza.
- Laksativnu terapiju je potrebno primjenjivati barem dva mjeseca, odnosno dijete treba biti barem mjesec dana bez simptoma prije započimanja postupnog ukidanja terapije. Većina Neki bolesnika zahtijeva višemjesečno liječenje.
- Dugotrajna podražajna laksativna terapija preporuča se samo u liječenju refraktorne opstipacije i rezervirana je za pedijatrijske gastroenterološke centre.

LITERATURA

1. *Leung AK, Hon KL.* Paediatrics: how to manage functional constipation. Drugs Context 2021;10.
2. *Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M.* Functional Disorders: Children and Adolescents. Gastroenterology 2016.
3. *Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology 2016.
4. *Koppen IJN, Saps M, Lavigne JV, Nurko S, Taminiau J, Di Lorenzo C, i sur.* Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome foundation pediatric subcommittee on clinical trials. Neurogastroenterol Motil 2018;30(4):e13294.
5. *Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm MA, Hinkel U, Richter E, Schuijt C, i sur.* Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. Aliment Pharmacol Ther 2010;31(2):274–84.
6. *Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA.* Management of functional constipation in children and adults. Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2020;17(1):21–39.
7. *Hasosah M.* Chronic Refractory Constipation in Children: Think Beyond Stools. Glob Pediatr Health 2021;8:2333794 X211048739.
8. *Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, i sur.* Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(2):258–74.
9. *Loening-Baucke V.* Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. J Pediatr 2005;146(3): 359–63.
10. *Modin L, Walsted AM, Dalby K, Jakobsen MS.* Polyethylene Glycol Maintenance Treatment for Childhood Functional Constipation: A Randomized, Placebo-controlled Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67(6):732–7.
11. *Worona-Dibner L, Vazquez-Frias R, Valdez-Chavez L, Verdiguel-Oyola M.* Efficacy, safety, and acceptability of polyethylene glycol 3350 without electrolytes vs magnesium hydroxide in functional constipation in children from six months to eighteen years of age: A controlled clinical trial. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed) 2021.
12. *Rachel H, Griffith AF, Teague WJ, Hutson JM, Gibb S, Goldfeld S, i sur.* Polyethylene Glycol Dosing for Constipation in Children Younger Than 24 Months: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71(2):171–5.
13. *Boilesen SN, Tahan S, Dias FC, Melli L, de Morais MB.* Water and fluid intake in the prevention and treatment of functional constipation in children and adolescents: is there evidence? J Pediatr (Rio J) 2017;93(4):320–7.
14. *Wojtyniak K, Szajewska H.* Systematic review: probiotics for functional constipation in children. Eur J Pediatr 2017;176 (9):1155–62.
15. *Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W.* Chronic constipation: an evidence-based review. J Am Board Fam Med 2011;24 (4):436–51.
16. *Mugie SM, Korczowski B, Bodi P, Green A, Kerstens R, Ausma J, i sur.* Prucalopride is no more effective than placebo for children with functional constipation. Gastroenterology 2014; 147(6):1285–95 e1.
17. *Hyman PE, Di Lorenzo C, Prestridge LL, Youssef NN, Ueno R.* Lubiprostone for the treatment of functional constipation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(3):283–91.
18. *Benninga MA, Hussain SZ, Sood MR, Nurko S, Hyman P, Clifford RA, i sur.* Lubiprostone for Pediatric Functional Constipation: Randomized, Controlled, Double-Blind Study With Long-term Extension. Clin Gastroenterol Hepatol 2021.
19. *Dujšin M, Čohar B, Hegeduš-Jungvirth M, Jelić N, Kolaček S, Peršić M, Radman D, Tješić-Drinković D, Vuković J.* Algoritam dijagnostičkih postupaka i terapijskog pristupa kroničnoj opstipaciji u djece. Paediatr Croat 2003; 47: 225–9.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:89–93
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-13

Pregled | Review

Interventna endoskopija

Interventional endoscopy

Lana Omerza[1]✉, Mirna Natalija Aničić[1], Irena Senečić-Čala[1], Duška Tješić-Drinković[1], Jurica Vuković[1]

[1] Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
PEDIJATRIJSKA ENDOSKOPIJA, INTERVENTNA ENDOSKOPIJA, DILATACIJA JEDNJAKA, POLIPEKTOMIJA, KRVARENJE IZ PROBAVNOG SUSTAVA, PEG

SAŽETAK. Endoskopija u gastroenterologiji postala je nezamjenjiva metoda u dijagnosticiranju i liječenju bolesti probavne cijevi, kako u odraslih tako i u dječjoj dobi. Iako su tehnike koje se koriste u endoskopiji iste u adultnoj medicini i pedijatriji, važno je za naglasiti da postoje razlike zbog kojih je važno da endoskopiju u djece, kada god je moguće, rade liječnici koji su educirani u pedijatrijskoj endoskopiji. Intervencijska gastroenterologija struka je koja zahtjeva dodatnu edukaciju i vještinu, iskustvo i nosi rizike sa kojima endoskopičar mora biti upoznat. Razvojem pedijatrijskih endoskopa otvorile su se mogućnosti endoskopske dijagnostike i intervencija u pacijenata od neonatalne dobi, i težine od samo nekoliko kilograma. Usprkost tome, postoje određena tehnička ograničenja, posebice u intervencijskim metodama.

Keywords
PEDIATRIC ENDOSCOPY, INTERVENTIONAL ENDOSCOPY, ESOPHAGEAL DILATATION, POLYPECTOMY, GASTROINTESTINAL BLEEDING, PEG

SUMMARY. Gastrointestinal endoscopy became irreplaceable in diagnosis and treatment of common gastrointestinal conditions in adults and children. Despite of the technical similarities, great differences exist which prompt the need for education of pediatric endoscopists. Interventional gastroenterology requires additional education and skills and bears the risks that need to be recognized. Developement og pediatric endoscopes opened the possibilities to endoscopic diagnostic and interventions in neonatal patients, not weighing more than few kilos. Nonetheless, there are several technical limits, especially in interventional methods.

Dijagnostička ezofagogastroduodenoskopija koristi se za procjenu čestih stanja u dječjoj dobi kao što su ezofagitis (alergijski, refluksni, infektivni), gastritis, peptička bolest i celijakija. Kolonoskopija u djece najčešće se radi u sklopu dijagnostike upalnih bolesti crijeva u djece, no i kod rektalnog krvarenja, te kao screening metoda za razvoj neoplazmi u djece s dugotrajnom upalnom bolesti crijeva ili sindromima polipoza.

Endoskopske pretrage nisu indicirane u procjeni nekompliciranog GERB-a i pilorostenoze u dojenčadi, te u procjeni funkcijskih bolova, opstipacije i enkopreze i starije djece.

Endoskopski zahvati u dječjoj dobi, za razliku od onih u odraslih, uključuju rutinsko uzimanje uzoraka za patohistološku dijagnostiku, neovisno o makroskopskom odsustvu znakova bolesti[1,2]. Pretrage je preporučljivo obavljati u anesteziji ili dubokoj sedaciji, dok je za neke interventne zahvate potrebna endotrahealna anestezija[1,3,4].

Dostupnost malih, neonatalnih aparata vanjskog promjera do 6 mm omogućuje obavljanje zahvata u djece lakše od 10 kg. Najveća ograničenja neonatalnih ili dječjih aparata promjer je radnog kanala (2 mm) koji je znatno manji no radni kanal na adultnim endoskopima (2.8 mm). Kod djece koja su teža od 10 kg, mogu se koristiti adultni aparati (za gastroskopiju). Kod kolonoskopije, adultni aparati se mogu koristiti kod djece pubertetske dobi. Kod mlađih pacijenata mogu se koristiti dječji kolonoskopi (vanjskog promjera <11.7mm), dok se kod djece mlađe od 4 godine i/ili lakše od 25 kg za kolonoskopiju može koristiti adultni gastroskop[3,4].

Interventni zahvati

Interventni zahvati u dječjoj endoskopiji uključuju odstranjivanje stranih tijela iz probavne cijevi, dilataciju stenoza jednjaka, zaustavljanje krvarenja iz probavne cijevi i terapijske intrvencije na varikozitetima jednjaka, polipektomije, postavljanje stomi za hranjenje, ERCP i EUS.

Ekstrakcija stranih tijela

Indikacije za endoskopsku ekstrakciju stranih tijela sažete u u smjenicama stručnih društava za dječju gastroenterologiju[3,4,10]. Neke zahtjevaju urgentnu endoskopsku ekstrakciju (unutar 2 sata) s nužnom suradnjom s adultnim interventnim gastroenterolozima.

Za endoskopsku ekstrakciju stranog tijela nužno je pacijenta intubirati kako bi se zaštitio dišni put od aspiracije. Za ekstrakciju stranih tijela koriste se mrežice,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Lana Omerza,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb,
e-pošta: lanamadercic@yahoo.com

omče za polipektomiju, te hvataljke od kojih su neki dostupni i za neonatalne aparate[1]. U slučaju potrebe za ekstrakcijom oštrog stranog tijela kroz jednjak, postoje posebni "nastavci" za endoskop koji oblažu jednjak i štite ga od ozljede.

Dilatacija benignih stenoza jednjaka

Stenoze jednjaka u dječjoj dobi često su jatrogene, na mjestu anastomoze nakon operativnih zahvata na jednjaku. Drugi uzroci stenoza su kronični upalni procesi, korozivnih ozljeda, impacirane disk baterije ili nakon zračenja i kemoterapije, GVHDa[11]. Stenoze jednjaka koje predstavljaju izazov i nose povećan rizik od perforacije učestale su i rekurentne u pacijenata s težim oblicima bulozne epidermolize[12].

Dilatirati jednjak je indicirano kada pacijent ima simptome[3,4]. Endoskopska dilatacija jednjaka moguća je na dva načina – endoskopskim (TTS trough the scope) balonima ili bužijama.

Balonska dilatacija postupak je koji koristi TTS balone kojima se može konsekutivno povećavati promjer. Kako bi se smanjio rizik od perforacije, kod dilatacije jednjaka koristimo se pravilom broja tri – možemo pokušati proširiti suženje maksimalno tri puta od početnog promjera. Cilj je postići promjer koji omogućuje hranjenje primjereno dobi bez popratnih simptoma.

Bužije se uvode u jednjak preko vodilice postavljenje kroz radni kanal endoskopa (polivinilske bužije s žicom vodilicom Savary Gilliard). Postupak se obavlja pod fluoroskopskom kontrolom. Postoji polemika oko toga koja je metoda sigurnija ili vrijednija, s nešto većim preferencijama prema balonskoj dilataciji u djece[13,14].

Poseban problem predstavljaju tvrdokorne, rekurentne stenoze, koje zahtjevaju učestale dilatacije bez adekvatnog uspjeha. Jedna od metoda liječenja je lokalna aplikacija mitomicina-C na sluznicu nakon dilatacije koja se pokazala se uspješnom u liječenju tvrdokornih stenoza jednjaka nakon operacije atrezije, te u prevenciji striktura nakon ingestije kaustika[3,4,15,16]. U terapiji tvrdokornih striktura koriste se i samoekspandirajući stentovi[3,4,15,17,18]. Postavljaju se privremeno na mjesto tvrdokorne stenoze i/ili perforacije nakon dilatacije jednjaka i u dijela pacijenata smanjuju simptome disfagije i potrebu za redilatacijama[19]. Kao potencijalna terapija tvrdokornih stenoza spominje se lokalna primjena korikosteroida, te triamcinolona, no navedena se terapija ne navodi kao preporučena u smjernicama ESPGHAN/ESGE [3,4,15,20].

Krvarenje iz probavne cijevi

Krvarenje iz gornjeg dijela probavne cijevi može biti potencijalno životno ugrožavajuće stanje. Zbog potrebe za boljom procjenom pacijenata koji će zahtjevati endoskopsku intervenciju u pedijatriji se razvijaju sustavi bodovanja kao pomoć u ispravnom indiciranju pretrage[21,22]. Oni mogu pomoći procjeni urgentnosti i istaknuti pacijente koji zahtjevaju endoskopsku hemostazu.

Gastroskopija je indicirana unutar 12 sati od krvarenja u pacijenata za koje se zna da imaju varikozitete jednjaka, kod onih u kojih postoji stalna potreba za hemodinamskom potporom, te oblina hematemeza i melena. Unutar 24 sata trebalo bi endoskopirati pacijente koji su zahtjevali transfuziju krvi ili krvnih derivata. Učestalo treba procijeniti pacijente s poznatom bolesti jetre, te one s drugim komorbiditetima, najčešće hemato-onkološkim[3,4,22].

Krvarenje iz gornjeg dijela probavne cijevi u dječjoj je dobi najčešće posljedica peptičke bolesti, korištenja antiiflamatornih lijekova, stresnih ulkusa, erozivnog gastritisa i/ili ezofagitisa, krvarenja iz varikoziteta jednjaka, te Mallory-Weiss laceracija. Postoje i rjeđi uzroci krvarenja kao što su angiodiplastične lezije, portalna gastropatija, polipi, Dieulafoyeva lezija, GAVE sindrom (venska ektazija antruma želuca), tumori te sluznička krvarenja u hemato-onkoloških bolesnika.[23] Endoskopsku terapiju zahtjevaju lezije koje krvare i one s rizikom ponovnog krvarenja[23].

Endoskopska kontrola krvarenja iz probavne cijevi vrlo je uspješna metoda u gotovo 90% slučajeva[24]. Postoje razne endoskopske hemostatske metode koje se mogu primijeniti, no često zahtjevaju vještinu endoskopičara i dobru vizualizaciju mjesta krvarenja, što je često otežano obiljem krvi u lumenu probavne cijevi. Izbor tehnike ovisi o iskustvu endoskopičara, dostupnosti opreme i izvoru krvarenja. Većina akcesorija (omče i kateteri za koagulaciju, hemostatske klipse) predviđena je za adultne aparate, a za pedijatrijske aparate dostupne su igle za sklerozaciju, te sonde za APC (argon-plazma koagulaciju)[23].

Kod nevaricealnih krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi hemostaza se može postići injiciranjem hemostatskog sredstva. Različiti tipovi sklerozansa (u dječjoj dobi najčešće adrenalin) iglom se koz radni kanal endoskopa ubrizgavaju u nekoliko mjesta oko vidljivog izvora krvarenja te u sam izvor krvarenja.

Hemostaza se može postići primjenom hemostatskih kopči koje su dostupne za adultne aparate. Jednu ili više kopči potrebno je pozicionirati tako da zahvate rubove krvareće lezije. Mjesto krvarenja može otežavati potrebnu vizualizaciju. Kombinacija hemostaze injiciranjem adrenalina i postavljanjem kopče smatra se učinkovitijom od bilo koje solitarne tehnike.

Termokoagulacijske i elektrokoagulacijske metode primjenjuju se u hemostazi ulkusa želuca i duodenuma, Mallory-Weiss laceracija, Dieulafoy leziji, te vaskularnih anomalija. Zbog rizika od perforacije preferira se MPEC elektrokoagulacija koja uzrokuje manje oštećenje tkiva i manji rizik nuspojava. APC (argon-plazma koagulacija) beskonaktna je metoda koja omogućuje bržu koagulaciju na većim površinama, te se većinom

koristi za tretiranje vaskularnih lezija (angiektazije, GAVE) no i krvarećih ulkusa, te za destrukciju sesilnih polipa u sindromu obiteljske polipoze[23].

Varikoziteti jednjaka poseban su problem u pedijatrijskoj gastroenterologiji. Krvarenje iz varikoziteta, posebice u hepatalnoj portalnoj hipertenziji, loš je prognostički faktor i zahtjeva medikamentozno i endoskopsko liječenje.

Kod pacijenata starijih od 18 mjeseci kao terapija varikoziteta jednjaka izdvaja se ligacija (band ligation) koja je dostupna za ezofagealne varikozitete i pouzdana je u zaustavljanju krvarenja iz varikoziteta jednjaka. U dječjoj se dobi preferira u odnosu na sklerozaciju, duže dostupnu metodu, iako su podjednake u uspješnosti[1,3,4,26,27]. Osnovno ograničenje za korištenje ligacije je veličina samog nastavka za ligaciju koji se pozicionira na vrh adultnog endoskopa. Ligacija se vrši gumicama nakon što se varikozitet aspirira u ligator. Supkardijalni variksi zbog tehničkih ograničenja skleroziraju se sklerozansima ili polimerima (etoksisklerol, cijanoakrilat) u jednom ili više navrata. Ligaciju i sklerozaciju varikoziteta jednjaka možemo osim kao terapiju koristiti i kao primarnu ili sekundarnu profilaksu krvarenja u varikoziteta sa znakovima prijetećeg krvarenja. Kao komplikacija može se javiti ulceracija, krvarenje, te razvoj distalnih (supkardijanih) varikoziteta.

Za spomenuti je dostupnost Hemospray-a (®Cook Medical), hemostatskog praška koji se kroz radni kanal endoskopa nanosi na izvore nevaricealnog krvarenja u gornjem dijelu probavne cijevi. Njegove primjena značajno je jednostavnija i ne zahtjeva toliko vještine kao druge hemostatske metode[22,28,29].

Polipektomija

Polipi probavne cijevi u djece najčešće su solitarni juvenilni polipi, benignog karaktera, koji mogu uzrokovati krvarenje, anemiju, bolove, a iznimno poslužiti kao vodeća čest za invaginaciju crijeva[30]. Radi se o dobro prokrvljenim polipima na dugoj peteljci, koji mogu kontaktno krvariti, uz promjene na sluznici izgleda "pileće kože". Polipi u probavnoj cijevi javljaju se i u sklopu sindroma polipoza, (FAP, sindrom juvenilne polipoze, Peutz-Jeghers) te je u tom slučaju pristup dijagnostici i praćenju takvih pacijenata definiran posebnim smjernicama stručnih društava, sa svrhom ranog prepoznavanja malignih lezija probavne cijevi[31–33].

Načini odstranjivanja polipa ovise, prije svega, o njihovoj veličini. Maleni polipi (<3mm) odstranjuju se u potpunosti kliještima za biopsiju ili hladnim omčama za polipektomiju (cold snare). Veći polipi (5–7 mm) većinom se uklanjaju "toplim" dijatermijskim omčama za elektrokauterizaciju koje imaju mogućnost koagulacije i rezanja. Budući da su kod djece najčešći juvenilni polipi, koji su na peteljci i dobro prokrvljeni, metode polipektomije razlikuju se od onih u adultnoj medicini. Polipektomija se radi što bliže glavi polipa za razliku od polipektomije sesilnih adenoma odrasle dobi koji zahtjevaju potpuno odstranjenje i dublju resekciju. Rezanje peteljke bliže "glavi" polipa omogućuje lakše saniranje potencijalnog krvarenja nakon polipektomije[30].

Kako bi se smanjio rizik krvarenja, na peteljku polipa, moguće je staviti teflonsku omču (Endoloop) koja se može koristiti u slučaju krvarenja nakon polipektomije, no navedeni je zahvat često tehnički zahtjevan. Ukoliko je polip izrazito velik (>2 cm) prije polipektomije se injicira adrenalinom što dovodi do smanjenja veličine polipa i rizika od krvarenja[30,34,35].

Svi polipi koji se odstrane iz probavne cijevi trebaju biti poslani na patohistološku dijagnozu kako bi se procijenila potreba za ponovnom kolonoskopijom. Manji se polipi mogu usisati kroz radni kanal endoskopa, dok se veći mogu izvući omčom ili mrežicama.

Osim krvarenja, kao komplikacija polipektomije može se dogoditi i perforacija crijeva. Dio pacijenata nakon polipektomije dijatermijskom omčom može imati simptome peritonealnog podražaja bez perforacije.

Endoskopske stome za hranjenje

Enteralno hranjenje putem nazogastrične sonde ili stomi za hranjenje potrebno je pacijentima koji peroralnim putem ne mogu ostvariti adekvatne kalorijske potrebe, onima koji boluju od kroničnih bolesti, uključujući cističnu fibrozu, bolesti kardiovaskularnog sustava i bubrega. Nužno je u pacijenata s disfagijom i/ili rizikom od aspiracije, prije svega u onih koji boluju od neuromuskularnih bolesti, no i bolestima orofaringealne regije. Ostale indikacije uključuju preveniranje pothranjenosti (maligne bolesti), omogućavanje bolje hidracije i primjene lijekova, dugotrajan proces hranjenja (>4 sata dnevno), primjenu specifične, nepalatabilne prehrane (potpuna enteralna prehrana, metaboličke bolesti), te dekompresiju želuca.

Iako prehrana putem nazogastrične sonde može biti dostatna, kod djece kod kojih postoji potreba za dugotrajnom prehranom putem sonde (duže od 3–6 tjedana) indicirano je postaviti PEG (perkutanu endoskopku gastrostomu). To smanjuje rizik od aspiracije, omogućuje brže hranjenje, olakšava razvoj oralnih vještina (govor, gutanje) i poboljšava kvalitetu života pacijenata[36,37].

Postavljanje PEG-a jedan je od najčešćih interventnih zahvata u dječjoj endoskopiji. Zahtjeva suradnju endoskopičara i asistenta, uz dostupnost kirurškog tima u slučaju komplikacija. Prije postavljanja PEGa indicirano je provesti antibiotsku profilaksu (jednokratna doza antibiotika). Osim PEGa, postoje i drugi tipovi stoma – PEG/J i PEJ koji omogućuju transpiloričko hranjenje.

Perkutana endoskopska gastrostoma poliuretanska je cijev sa silikonskim unutarnjim graničnikom. Za-

mjenske stome uključuju one s balonom, te plitke (button) stome koje se mogu postaviti nakon cijeljenja stome (6 tjedana). Kod potrebe za dugotrajnim korištenjem PEGa, "button" stome i one s balonom imaju prednost, jer ne zahtjevaju ponovnu anesteziju i endoskopiju kod zamjene, vizualno su prihvatljiviji i olakšavaju pozitivno utječu na kvalitetu života[37,38].

Postavljanje PEGa zahtjeva adekvatno prosvjetljivanje svjetlom endoskopa kroz kožu kako bi se identificiralo mjesto postavljanja stome. Nemogućnost adekvatnog prosvjetljivanja ukazuje na interpoziciju organa što onemogućuje nastavak intervencije.

Standardna tehnika postavljanja PEGa u djece je takozvana "pull" tehnika. Nakon maksimalne insuflacije želuca zrakom, i definiranja mjesta postavljanja troakar se uvodi kroz trbušnu stijenku u lumen želuca. Kroz cijev troakara uvodi se konac kojega endoskopičar izvlači kroz usta pacijenta i na njega fiksira cijev PEGa. Konac sa cijevi stome se izvuče kroz otvor na trbušnoj stijenci i nakon endoskopskog potvrđivanja dobre lokalizacije i odsustva krvarenja, vanjskim graničnikom se fiksira na trbušnu stijenku.

Push "one step" tehnika sve se više koristi u pedijatrijskoj praksi. Nakon endoskopske gastropeksije na trbušnu stijenku, vizualizira se mjesto postavljanja, te se troakar uvede u lumen želuca. Uz pomoć vodilice i dilatatora u želudac se uvodi PEG s balonom kao unutarnjim graničnikom. Ova metoda omogućuje zamjenu PEGa bez potrebe za ponovnom endoskopijom i anestezijom što je posebno važno u pacijenata s povećanim rizicima[38].

PEG-J tehnika omogućuje postavljanje gastrojejunalne sonde za hranjenje kroz otvor endoskopske gastrostome. Može se izvesti na dva tehnički različita načina. PEG-J je alternativa fundoplikaciji u neuroloških pacijenata sa značajnim gastroezofagealnim refluksom, no i kod pacijenata kod kojih ne uspjeva hranjenje u želudac, kod gastropareze i pilorospazma, intestinalne pseudoopstrukcije, sindroma kratkog crijeva, te anatomske opstrukcije duodenuma[37,39,40]. Dostupne su i višeluminalne gastrojejunalne sonde koje omogućuju istovremeno odterećenje želuca i transpiloričko hranjenje.

Komplikacije povezane s PEGom mogu se javljiti nakon zahvata (krvarenje, ozljeda unutarnjeg organa, infekcija rane, dugotrajni (>3dana) pneumoperitoneum). Kasne komplikacije uključuju lokalnu infekciju, granulacije, curenje tekućine, pogoršanje gastroezofagealnog refluksa no i opstrukciju sonde PEGa i pomicanje unutarnjeg graničnika postpiloričkі s razvojem dumping sindroma, kao i sindrom ukopanog graničnika (burried bumper syndrome). U faktore rizika ubrajamo koagulopatiju, neutropeniju (hematološko onkološki bolesnici, transplantacija krvotvornih matičnih stanica), potrebu za peritonealnom dijalizom, hepatomegaliju, te tešku skoliozu ili malpoziciju intraabdominalnih organa[37].

Ukoliko kroz nekoliko mjeseci nema potrebe za korištenjem PEGa za promisliti je o njegovom odstranjivanju. Spontano zatvaranje otvora fistule u većine pacijenata traje do mjesec dana, no postoji i mogućnost perzistirajuće gastrokutane fistule koja zahtjeva daljnu endoskopsku ili kiruršku terapiju.

ERCP (endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija) i EUS (endoskospki ultrazvuk)

Budući da se ne koriste često u dječjoj populaciji, posebice u maloj zemlji kao što je naša, ERCP i EUS se rade u suradnji s adultnim interventnim gastroenterolozima. Indikacije uključuju koledoholitijazu, primarni sklerozirajući kolangitis, benigne bilijarne strikture, kronični i rekurentni pankreatitis, pseudociste pankreasa, te kirurške komplikacije (curenje žuči ili pankreatičnih sokova[3,4]. Terapijske metode koje se koriste uključuju papilotomiju, postavljanje stentova u pankreatični i glavni žučni vod te ekstrakciju kamenaca. U manje djece češće je indiciran kao dijagnostička metoda, kod nerazjašnjenih uzroka neonatalne kolestaze, koledokalnih cista, te anomalija pankreatično-bilijarnog spoja[3,4,41]. Najčešće komplikacije ERCPa u djece su asimptomatsko povišenje amilaza i lipaza ili razvoj simptomatskog pankreatitisa, dok su rjeđe komplikacije kolangitis, krvarenje i perforacija.

EUS je metoda koja se iznimno koristi u dječjoj gastroenterologiji, uvijek u suradnji s adultnim interventnim gastroenterolozima, u rijetkim indikacijama koje uključuju kongenitalne stenoze jednjaka, sumnju na duplikacije probavne cijevi ili drenažu pseudociste pankreasa.

Intervencijska endoskopija u djece zahtjeva edukaciju i vještinu, no s razvojem tehnologije postaje dostupnija i dovodi do potrebe za strukturiranom edukacijom mladih pedijatrijskih gastroenterologa.

LITERATURA

1. NASPGHAN guideline Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. Gastrointest Endosc 2014;79:699–710.
2. *Badizadegan K, Thompson KM.* Value of Information in nonfocal colonic biopsies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53:679–83.
3. *Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R i sur.*. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Peadiatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. Endoscopy 2017;49:83–91.
4. *Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R i sur.* Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Peadiatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of gastrointestinal endoscopy guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64: 133–153.
5. *Thomson M.* Colonoscopy and enteroscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001;11:603–39.

6. *Wyllie R, Kay MH.* Colonoscopy and therapeutic intervention in infants and children. Gastrointest Endosc Clin N Am 1994; 4:143–60.
7. *Paris C, Bejjani J, Beaunoyer M et al.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is useful an safe in children. J Pediatr Surg 2010;45:938–42.
8. *Bang JY, Varadarajulu S.* Pediatrics: ERCP in children. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:254–5.
9. *Attilla T, Adler DG, Hilden K et al.* EUS in pediatric patients. Gastrointest Endosc 2009;70:892–8.
10. Smjernice Hrvatskog Društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Strana tijela u probavnom sustavu
11. *Baird K, Cooke K, Schultz KR.* Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) in Children. Pediatr Clin North Am 2010;57 (1):297–322.
12. *Markos P, Karaman M, Murat Susic S et al.* Dilatation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa patients: a single center expirience. Esophagus 2016;13:378–382.
13. *Josino IR, Madruga-Neto AC, Ribeiro IB, Guedes HG, O Brunaldi V, de Moura DTH.* Endoscopic Dilatation with Bougies versus Baloon Dilatation in Esophageal Benign Strictures: Systematic Rewiev and Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract 2018;15(9) https://doi.org/10.1155/2018/5874870
14. *Lang T, Hummer HP, Behrens R.* Baloon dilatation is preferable to bougienage in children with esophageal atresia. Endoscopy. 2001;33:329–335.
15. *Vandenplas Y.* Management of Benign Esophageal Strictures in Children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2017;20 (4):211–15.
16. *Flor MM, Ribeiro IB, De Moura DT, Barbosa Marques S, Wanderley Marques B, Guimarães Hourneaux DE Moura E.* Efficacy of endoscopic topical Mitomycin C application in caustic esophageal strictures in the pediatric population: A systematic rewiev and Meta-analysis of Randomized controlled trials. Arq Gastroenterol 2021;58(02). https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-38
17. *Best C, Sudel B, Foker JE.* Esophageal stenting in children: indications, application, effectiveness and complication. Gastrointest Endosc. 2009;70(6):1248–53.
18. *Manfredi MA; Jennigs RW, Anjum MW, Hamilton TE, Smithers CJ, Lightdale JR.* Externablly removable stents in the treatment of benign recalcitrant strictures and esophageal perforations in pediatric patients with esophageal atresia. Gastroinest Endosc 2014;80(2)246–52
19. *Tandon S, Burnard KM, De Coppi P, McLaren CA, Roebuck DJ, Curry JI.* Self-expanding esophageal stents for the management of bengn refractory esophageal strictures in children: A systematic rewiev and rewiev of outcomes at a single center. J Ped Surg 2019;54(12):2479–2486.
20. *Chantal A, Vlot J, Sloots C, van den Akker ELT, Wijnen RMH.* The effect of intralesional steroid injections on esophageal strictures and the child as whole: A case series. J Ped Surg 2020;55(4):646–650.
21. *Nasher O, Devadason D, Stewart RJ.* Upper gastrointestinal Bleeding in Children: A tertiary United Kingdom Children's Hospital Experience. Children 2017;4(11):95 doi: 10.3390/children4110095.
22. *Thomson M, Leton N, Belsha D.* Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Childhood: Development of Sheffield Scoring System to Predict Need for Endoscopic Therapy. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2015;60:632–636.
23. *Kay M, Wyllie R.* Therapeutic Endoscopy for Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 45(2):157–171.
24. *Fox VL.* Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:37–66
25. *Moleston JP.* Variceal bleeding in Children. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2003;37(5):538–545
26. *Zargar SA, Javid G, Khan BA, Shah AH, Gulzar GM, Singh J i sur.* Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. Hepatology 2002; 36:666–72.
27. *Mileti E, Rosenthal P.* Management od Portal Hypertension in Children. Curr Gastroenterol Rep 2011;13(1):10–16.
28. *Thomson M, Urs A, Narula P.* The Use and Safety of a Novel Hemostatic Spray in the Endoscopic Management of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Children. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2018;67(3):47–50.
29. *Yau A, Ou G, Galoport C.* Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding. Can J Gastroenterol Hepatol 2014;28(2):72–76.
30. *Kay M, Wyllie R.*Pediatric Colonoscopic Polypectomy Technique. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2020;70:280–284.
31. *Cohen S, Hyer W, Mas E, Auth M, Attard TM, Spalinger J i sur.* Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From teh ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2019; 68:453–462.
32. *Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, Pienar C, Auth M i sur.* Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: A Position Paper From teh ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2019;68:428–441.
33. *Latchford A, Cohen S, Auth M.* Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From teh ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2019;68:442–452.
34. *Mathur A, Razaq M, Basseri R, Jackson C.* Epinephrine Volume Reduction Assists in Removal of Large Polyps Endoscopically. Am Journ Gastroent 2013;108:413
35. *Hogan RB, Hogan RB III.* Epinephrine volume reduction of giant colon polyps facilitates endoscopic assesment and removal. Gastrointest Endosc 2007;66:1018–22.
36. *Heuschkel RB, Gottrand F, Devarajan K, Poole H, Callan J, Dias J i sur.* ESPGHAN Position Paper on Management of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children and Adolescents. J Pediatr Gatroenterol Nutr 2015;60(1):131–141.
37. *Homan M, Hauser B, Romano C, Tzivinikos C, Torroni F, Gottrand F i sur.* Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: an update to the ESPGHAN position paper. J Pediatr Gatroenterol Nutr; Publish ahead of print DOI :10.1097/MPG.0000000000003207
38. *Gothberg G, Bjornsson S.* One-Step Insertion of Low-Profile Gastrostomy in Pediatric Patients vs. Pull Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. J Parenter Enteral Nutr 2016;40(3): 423–430.
39. *Livingston MH, Shawyer AC, Rosenaum PL et al.* Fundoplication and gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrojejunostomy for gastroesophageal reflux in children with neurologic impairment: A systematic rewiev and meta-analysis. J Pedaitr Surg 2015;50(5):707–14.
40. *Broekaert I, Falconer J, Bronsky J, Gottrand F, Dall'Oglio L, Goto E i sur.* The Use of Jejunal Tube Feeding in Children: A Position Paper by the Gastroenterology and Nutrition Committees of ESPGHAN 2019. J Pediatr Gatroenterol Nutr; Publish ahead of print DOI 10.1097/MPG.0000000000002379
41. *Keil R, Drabek J, Lochmannova J, Štoviček J, Koptova P, Wasserbauer M i sur.* ERCP in Infants, Children and Adolescents-Different role of the methods in Different Age Groups. PloS One 2019;14(1):e0210805. doi: 10.1371/journal.pone.0210805

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:94–98
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-14

Pregled | Review

Fekalna transplantacija u djece

Fecal microbiota transplantation in children

Kristina Baraba Dekanić[1]✉, Goran Palčevski[1]

[1]Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

Ključne riječi
FEKALNA TRANSPLANTACIJA,
INFEKCIJA *C. DIFFICILE*,
DJECA, MIKROBIOM

SAŽETAK. Uloga crijevne mikrobiote se povezuje s različitim upalnim i autoimunim bolestima. Fekalna transplantacija je metoda liječenja kojom se mijenja primateljeva mikrobiota i tako postiže izlječenje. U suvremenoj kliničkoj praksi fekalna se transplantacija koristi u liječenju rekurentne i teške infekcije *C.difficile*, dok za druge indikacije za sada nema dovoljno dokaza. U ovom preglednom radu prikazujemo protokol izvođenja transplantacije, njenu ulogu u liječenju djece, sigurnost i nuspojave.

Keywords
FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION,
C. DIFFICILE INFECTION,
CHILDREN, MICROBIOME

SUMMARY. Intestinal microbiota has been connected with different inflammatory and autoimmune diseases. Fecal microbiota transplantation is a method that directly changes recipient's microbiota with a goal of treating the disease. In modern clinical practice fecal microbiota transplatation is indicated in recurrent and fulminant *C. difficile* infection, with not enough evidence in other indications. In this review we present the protocol for fecal transplantaion, its role in treating children, as well as safety and adverse events.

Posljednjih godina vrlo se intenzivno proučava crijevna mikrobiota što se očituje i u izuzetno velikom broju objavljenih radova[1]. Nove istraživačke metode omogućile su otkrivanje brojnih mikroorganizama koje nastanjuju ljudsko crijevo, a sve je više dokaza koji potkrepljuju vezu crijevne mikrobiote i upalnih i autoimunih bolesti[2]. Disbioza je pojam koji obuhvaća neravnotežu u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote. Povezana je uz brojne bolesti, uključivo upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog kolona i druge funkcionalne bolesti probavnog sustava, infekciju s *Clostridioides difficile* (*C.difficile*), debljinu, metabolički sindrom, srčanožilne bolesti, šećernu bolest tip 2 i neuropsihijarijske bolesti[3–7]. U svjetlu tih spoznaja, sve se više istražuje kako utjecati na crijevnu mikrobiotu i time liječiti brojne kronične bolesti[8].

Jedan od načina kako se može izravno utjecati na crijevnu mikrofloru jest fekalna transplantacija. Prema definiciji, to je postupak u kojem se prenose crijevne bakterije od zdravog davatelja u primateljevo crijevo kako bi se izravno promijenila primateljeva crijevna mikrobiota i postiglo izlječenje[9,10]. Kod fekalne transplantacije materijal koji se prenosi jest stolica.

Povijest

Prvi dokazi o transplantaciji crijevne mikrobiote sežu još u 4. stoljeće n.e. u Kinu gdje se je fekalni materijal, zvan „žuta juha", koristio za liječenje trovanja hranom i teških proljeva. Zapisi pak iz 16. stoljeća za vladavine dinastije Ming kazuju kako se pila svježa, suha ili fermentirana stolica pomiješana s vodom za liječenje bolesti probavnog sustava[9,11]. U veterinarskoj se medicini oralni i rektalni transfer gastrointestinalnog sadržaja iz zdrave u bolesnu životinju koristi još u 17. stoljeću[12]. U zapadnoj medicini prvi zapisi o korištenju crijevne mikrobiote datiraju iz 1958. g. kada je Ben Eiseman upotrijebio klizme fecesa za liječenje fulminantnog pseudomembranoznog kolitisa[13]. Prva upotreba klizme s fekalnim materijalom je opisana 1983. u bolesnika s *C.difficile* infekcijom[14], dok su Borody i suradnici 1988. učinili fekalnu transplantaciju u bolesnika s refrakternim ulceroznim kolitisom (UC) čime je postignuta potpuna i dugotrajna remisija[15]. Posljednja dva desetljeća provode se brojna istraživanja fekalne transplantacije u liječenju infektivnih i neinfektivnih bolesti probavnog te u različitim bolestima drugih organskih sustava.

Protokol izvođenja fekalne trasplantacije

Izbor davatelja stolice mora biti strogo nadziran kako bi se smanjio rizik nastanka nuspojava[9,16]. Doniranje mora biti dobrovoljno uz potpisivanje informiranog pristanka[16]. Svaki potencijalni davatelj mora ispuniti upitnik kojim se procjenjuje rizik prijenosa zaraznih bolesti. Izuzetno je bitno uzeti detaljnu anamnezu kako se ne bi previdjele moguće bolesti odnosno uzimanja lijekova što bi moglo utjecati na mikrobiotu[9,16]. Primjer takvog upitnika je prikazan u tablici 1. Uz ovakav pristup, objavljeni radovi ukazuju

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Kristina Baraba Dekanić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2720-6845
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51 000 Rijeka,
e-pošta: k.baraba.dekanic@gmail.com

Tablica 1. Kriteriji za izbor davatelja stolice
Table 1. Criteria for stool donor selection

Rizik nastanka infektivnih komplikacija	• Aktivna zarazna bolest (febrilitet, prehlada, proljev...) • Infekcija hepatitis virusima ili HIV • Rizično seksualno ponašanje • Nedavno (<6 mjeseci) tetoviranje, piercing, akupunktura, ubodni incident cijepljenje sa živim oslabljenim cjepivom • Nedavno (<6 mjeseci) putovanje u zemlje gdje su crijevne infekcije endemske • Transplantirani pacijenti • Primanje krvnih pripravaka unutar 12 mjeseci • Ljudi koji rade sa životinjama (rizik prijenosa zoonoza) • Zdravstveni djelatnici (rizik prijenosa *MDRO*)
Čimbenici koji mogu utjecati na crijevnu mikrobiotu	• Nedavno (<3 mjeseca) uzimanje antibiotika, imunosupresiva, kemoterapeutika • Dugotrajna primjena blokatora protonske crpke
Podliježeće bolesti	• Gastrointestinale: upalna bolest crijeva, funkcijske bolesti, maligne bolesti, polipoza, prethodni veći operativni zahvat, celijakija • Autoimune bolesti • Neurološke/neurodegenrativne bolesti • Psihičke bolesti • Alergijske bolesti • Prekomjerna tjelesna masa i pretilost

HIV – virus humane imunodeficijencije / human immunodeficency virus
MDRO – mikroorganizmi rezistentni na mnoge lijekove / multidrug-resistant organisms

Tablica 2. Ispitivanje krvi davatelja stolice
Table 2. Donor screening blood tests

Krvna slika	• Kompletna krvna slika • Diferencijalna krvna slika
Biokemijske pretrage	• Sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein • Ureja, kreatinin, elektroliti • Ukupni protieni, albumin • Aminotransferaze bilirubin i njegove frakcije, gama glutemil transferaza, alkalna fosfataza
Mikrobiološke pretrage	• Hepatitis A, B C, E • Epstein-Barrov virus • Citomegalovirus • Sifilis • Virus humane imunodeficijencije • *Entamoeba histolytica*

Tablica 3. Ispitivanje stolice davatelja
Table 3. Donor screening stool tests

- Kalprotektin
- Okultno krvarenje
- Noro virus, Rota virus
- *Clostridioides difficile* toksin
- Kultura stolice na crijevne patogene (*Salmonella, Shigella, Vibrio cholerae, Campylobacter, Yersinia, Escherichia coli* O157H7)
- Parazitološke pretrage (mikroskopija za jajašca i ciste)
- Antigeni *Giardia lamblia* i *Criptosporidium parvum*
- Mikroorganizmi rezistentni na mnoge lijekove, engl. *multidrug-resistant organisms*, MDRO (vankomicin rezistentni enterokoki, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, Gram negativne bakterije rezistentne na mnoge lijekove)
- SARS-CoV2 PCR

kako više od 90% svih potencijalnih davatelja već na samom početku ne bude prihvaćeno[16]. Kandidati koji se smatraju pogodnima za doniranje stolice moraju učiniti dodatne krvne pretrage uz obvezne analize stolice[9,16] što je prikazano u tablici 2. i 3. Stolica se mora donirati unutar 4 tjedna od provedene analize[9]. Istog dana kada se stolica donira, s davateljom se mora provesti dodatni razgovor kako bi se utvrdilo je li zdravstveno stanje nepromijenjeno[16]. Ispravan izbor davatelja je ključni čimbenik uspjeha transplantacije[9].

Klinička istraživanja upućuju kako nema razlike u ishodu liječenja kod korištenja svježe ili smrznute stolice[17]. Važno je da ona bude obrađena unutar 6 sati od doniranja[9,16]. Minimalna količina fecesa je kod primjene putem donjeg dijela probavne cijevi 25 g, a kod primjene putem gornjeg dijela probavne cijevi 12.5 g. Stolica se pomiješa s 3–5 puta većom količinom sterilne fiziološke otopine te se promiješa ručno ili u blenderu. Dobivena se smjesa filtrira putem gaze ili filter papira kako bi se odvojile krupne čestice koje bi mogle začepiti cijev endoskopa te se pretoče u epruvete koje moraju biti odgovarajuće označene[9,16,18]. Ako se preparat smrzava, u mješavinu treba dodati glicerol do koncentracije 10% kako bi se spriječilo oštećenje stanica mikrobiote zaleđivanjem[19]. Suspenzija se čuva na –80°[19], a trebala bi se iskoristiti unutar 1 do 2 godine[19]. Na dan korištenja zamrznuta stolica se polako otapa u toploj vodenoj kupelji na 37°C te razrijedi prije korištenja do potrebne količine[19]. Uzorak se mora iskoristiti unutar 6 sati od odleđivanja[9,19]. Kako bi fekalna transplantacija postala šire dostupna, uz sigurno i brzo osiguranje kvalitetnog uzorka te sljedljivosti materijala od davatelja do primatelja, sve se više potiče osnivanje takozvanih banki stolice. Takav standardizirani postupak može osigurati sigurnost i kvalitetu uz optimalan omjer cijene i učinkovitosti[16].

Primatelj transplantata mora biti dobro pripremljen. Sva antibiotska terapija bi trebala biti prekinuta barem 3 dana prije transplantacije[18]. Premda nema nedvojbenih dokaza, smatra se da je ishod liječenja bolji ako se prije transplantacije u primatelja učini čišćenje crijeva polietilen glikolom[18,19].

Transplantat se u primatelja unosi putem gornjeg i donjeg dijela probavne cijevi.

Unošenje stolice putem radnog kanala kolonoskopa u uzlazni kolon je preporučljiv način transplantacije[19], a istraživanja pokazuju da je u djece ova metoda uspješnija od drugih[18]. U debelo se crijevo ubacuje 200–500 ml suspenzije[19]. Premda invazivna, ova metoda ima brojne prednosti. Prethodna priprema crijeva smanjuje broj primateljevih crijevnih mikroorganizama, a fekalna mikrobiota davatelja se rasporedi cijelom dužinom kolona. Pri tome pregledu je dostupna sluznica cijelog kolona[9,18].

Prijenos stolice putem klizme je jednostavniji, manje invazivan i jeftiniji način transplantacije[9,19] uz jednaku učinkovitost kao i transplantacija kolonoskopijom[18]. Nedostatak je nemogućnost prikazivanja kolona i prijenos mikrobiote samo u silazni kolon. Stoga, kako bi se produljilo vrijeme zadržavanja stolice u crijevu primatelja, ponegdje se koriste antimotilitetni lijekovi poput loperamida i Foleyev katater s napunjenim balonom u rektumu[18]. Klizma se koristi kada je kolonoskopija kontraindicirana[19].

Fekalnu je transplantaciju moguće izvesti i putem gornjeg dijela probavne cijevi i to radnim kanalom gastroskopa, nazogastričnom, nazoduodenalnom ili nazojejunalnom sondom. Primatelj ne smije ništa unositi na usta ništa 1–2 sata pred pretragu, a tijekom i 4 sata po primanju transplantanta mora biti u uspravnom položaju pod 45˚. Time se smanjuje rizik aspiracije[18,19] koja je uzrokovala smrt 80-godišnjeg bolesnika liječenog ovim načinom fekalne transplantacije[20]. U gornji dio probavne cijevi se infundira manji volumen stolice, 20–50 ml. Veći se volumeni stolice mogu, vrlo sporo, davati putem jejunalne sonde[19].

Novija istraživanja pokazuju da je primjena crijevne mikrobiote putem kapsule jednako učinkovita kao i ostale metode[18], no zbog cijene i nemogućnosti primjene kod manje djece njena je uporaba ograničena[9,18].

Sigurnost i nuspojave

Fekalna transplatacija se smatra sigurnom i u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući djecu[18,21], premda je u djece s neutropenijom, zbog povišenog rizika bakterijske translokacije, potreban oprez[21]. Upravo su imunokompromitirana djeca koja zbog svoje osnovne bolesti, učestale primjene antibiotika i čestih hospitalizacija, ona u kojih se znatno češće javljaju infekcije *C:difficile* koje zahtijevaju liječenje fekalnom transplantacijom, a učinkovitost transplantacije je podjednaka onoj u imunokompetentne djece[21].

Nuspojave fekalne transplantacije su rijetke, u svega oko 5% djece, i obično su blage. Najčešće se opisuju bolovi u trbuhu, napuhivanje, proljev, opstipacija, mučnina i povraćanje te kratkotrajna i blaga vrućica. Teške nuspojave su vrlo rijetke. Najčešće su vezane uz komplikacije sedacije i endoskopije, poput aspiracijske pneumonije uz aplikaciju putem gonjeg dijela probavne cijevi, a opisano je pogoršanje simptoma upalne bolesti crijeva (znatno češće u odraslih bolesnika)[9,18,19,21]. U djece nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj kao posljedica fekalne transplantacije[18]. Opisane su i pojave imune trombocitopenije, reumatoidnog artritisa, Sjogrenovog sindroma i periferne neuropatije, ali nedvojbena povezanost s fekalnom transplantacijom nije utvrđena[22].

Ostaje otvoreno pitanje dugoročnih imunoloških utjecaja kao posljedice promjene crijevne mikrobiote, naročito u pedijatrijskoj populaciji zbog čega je nužno daljnje pomno praćenje[9,18,21].

Indikacije i kontraindikacije

Ne postoji apsolutna kontraindikacija za provođenje fekalne transplantacije[9], no ako je stolica davatelja pozitivna na bilo koji potencijalni patogen, apsolutno ju je kontraindicirano transplantirati u primatelja[21].

U odraslih fekalna transplantacija se već dugo koristi u liječenju nekih oblika infekcije *C.difficile* infekcije (CDI) i to u rekurentnoj CDI, umjerenoj i teškoj CDI u koje uobičajeno antibiotsko liječenje nije djelotvorno te teškoj CDI u kritično bolesnih pacijenata[19,23,24]. U ovih bolesnika učinkovitost ovog načina liječenja je preko 80% nakon prve transplantacije, a nakon ponovljenog zahvata učinkovitost raste i preko 90%[19,22,24].

U djece je incidencija infekcije s *C. difficile* od početka trećeg tisuljeća značajno porasla, tako da je, prema objavljenim podacima, incidencija 13.8 na 100 000. Važno je naglastiti da je čak 75% svih infekcija vanbolničko[25]. U 15–30% oboljele djece doći će do razvoja rekurentne infekcije koje zahtijevaju učestalo i produljeno liječenje antibioticima[21]. Usprkos ranijim istraživanjima, podaci pokazuju da se infekcija s C. difficile, uključivo i ona rekurentna i refrakterna, može javiti i u djece mlađe od 2 godine[18,25] te na nju treba misliti, naročito po isključenju ostalih uzroka proljeva. Poznati su čimbenici koji povećavaju rizik nastanka refrakternog oblika bolesti, poput liječenja antibioticima i blokatorima protonske crpke, malignih bolesti, transplantacije solidnih organa, operativnih zahvata te prisustvo traheostome ili gastrostome[18]. Infekcija C. difficile je bitno češća u djece s podliježećim kroničnim bolestima poput upalne bolesti crijeva[26] i malignih bolesti [27]. Osim liječenja antibioticima, noviji podaci upućuju na

učinkovitost i neškodljivost fekalne transplantacije uz stopu izlječenja rekurentne CDI 83–100%[21]. Prijedlog Sjevernoameričkog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, NASPGHAN; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) jest korištenje fekalne transplantacije djece u slijedećim indikacijama: rekurentna CDI uz barem 3 epizode blage do umjerene infekcije i neuspjeh liječenja vankomicinom kroz 6–8 tjedana, rekurentna CDI s barem 2 epizode teške infekcije, umjerena CDI bez odgovora na terapiju nakon 1 tjedna gdje je važno isključiti druge uzroke proljeva te teška ili fulminantna CDI bez odgovora na terapiju nakon 48 sati[18].

Uloga fekalne transplantacije u različitim gastrointestinalnim i ekstragastrointestinalnim bolestima koje su etiološki vezane uz disbiozu se aktivno istražuje. Prema dosadašnjim spoznajama, kod djece niti u jednoj od tih bolesti nema dokaza o učinkovitosti fekalne transplantacije[18]. Daleko su brojnija istraživanja koja se provode u odraslih. Pregledom istraživanja nalazi se najviše istraživanja o ulozi fekalne mikrobiote u liječenju upalnih bolesti crijeva. Nedavno objavljena meta analiza[28] ukazala je na učinkovitost fekalne transplantacije u postizanju kliničke, endoskopske i histološke remisije u Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu. Premda rezultati nekih istraživanja[18] ukazuju na korist fekalne transplantacije u liječenju funkcionalnih bolesti probavnog sustava, poglavito u funkcijskoj opstipaciji, meta analiza nije potvrdila te rezultate[28]. Postoje dokazi kako bi fekalna transplantacija bila učinkovita u bolestima jetre i hepatičnoj encefalopatiji, no nisu dovoljni čvrsti za donošenje jasnih preporuka. Slično je i s rezultatima ispitavanja uloge fekalne mikrobiote u liječenju psihijatrijskih bolesti, prvenstveno anksiozno-depresivnih poremećaja[28]. Zanimljivom se doima mogućnost liječenja kolonizacije crijeva mikroorganizmima rezistentnim na mnoge lijekove (engl. *multidrug-resistant organisms,* MDRO), no dosadašnja ispitivanja nisu utvrdila značajnu kliničku učinkovitost[18,28]. Pretilost i prekomjerna tjelesna masa su jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjeg doba, a vezani su uz razvoj metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, malignih bolesti i bolesti mišićno-koštanog sustava. Prevalencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti je posljednjih 40-ak godina u dramatičnom porastu[29]. Istraživanja na životinjama su pokazala povezanost crijevne mikrobiote i pretilosti. Novija istraživanja pokušavaju utvrditi takvu povezanost i kod ljudi te potencijalnu ulogu fekalne transplantacije u liječenju pretilosti i njenih komplikacija. Rezultati dosadašnjih istraživanja[18,28,30] utvrdili su statistički značajno poboljšanje periferne inzulinske osjetljivosti nakon transplantacije fekalne mikrobiote od davatelja normalne tjelesne mase u pretilih primatelja, uz prolazan učinak.

U tijeku su istraživanja osim u gore navedenim i u brojnim drugim indikacijama (autoimune bolesti, autizam, multipla skleroza, imuna trombocitopenija, disfunkcija više organa u kritično bolesnih itd.)[9].

Zaključak

Transplantacija fekalne mirkobiote je relativno jednostavna i neškodljiva metoda liječenja uz, za sada, jasne dokaze učinkovitosti samo u liječenju recidivne i teške infekcije *C.difficile*. Potrebna su svakako daljnja istraživanja kako bi se dodatno utvrdila njena neškodljivost u imunokompromitiranih bolesnika. Otvoreno je i pitanje dugoročnih utjecaja na promjenu primateljevog mikrobioma što je od posebnog interesa u pedijatrijskoj populaciji. S obzirom na činjenicu da se ova metoda liječenja koristi tek zadnjih 10-ak godina, sadašnja i buduća istraživanja će utvrditi njenu dugoročnu učinkovitost i sigurnost u svim dobnim skupinama u različitim kliničkim indikacijama.

LITERATURA

1. *Cani PD.* Gut 2018;67:1716–25. doi:10.1136/gutjnl-2018-316723
2. *Clemente JC, Manasson J, Scher JU.* The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. BMJ. 2018;360:j5145. Published 2018 Jan 8. doi:10.1136/bmj.j5145
3. *Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, i sur.* Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. Aliment Pharmacol Ther. 2014 May;39(10):1003–32. doi: 10.1111/apt.12699. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24641570.
4. *Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M.* Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2019 Oct;7(8):1033–1041. doi: 10.1177/2050640619866990. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31662860; PMCID: PMC6794695.
5. *Marotz CA, Zarrinpar A.* Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. Yale J Biol Med. 2016 Sep 30;89(3):383–88. PMID: 27698622; PMCID: PMC5045147.
6. *Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, i sur.* The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. J Affect Disord. 2018 Aug 1;235:506–12. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.038. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29684865.
7. *Leshem A, Horesh N, Elinav E.* Fecal Microbial Transplantation and Its Potential Application in Cardiometabolic Syndrome. Front Immunol. 2019 Jun 14;10:1341. doi: 10.3389/fimmu.2019.01341. PMID: 31258528; PMCID: PMC6587678.
8. *Sidhu M, van der Poorten D.* The gut microbiome. Aust Fam Physician. 2017;46(4):206–11. PMID: 28376573.
9. *Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, i sur.* Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23–S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.

10. *Hoffmann DE, Palumbo FB, Ravel J, Rowthorn V, von Rosenvinge E.* A proposed definition of microbiota transplantation for regulatory purposes. Gut Microbes. 2017 May 4;8 (3):208–13. doi: 10.1080/19490976.2017.1293223. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28318396; PMCID: PMC5479380.
11. *Kellermayer R.* Fecal microbiota transplantation: great potential with many challenges. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019 May 25;4:40. doi: 10.21037/tgh.2019.05.10. PMID: 31231707; PMCID: PMC6556677.
12. *Aroniadis OC, Brandt LJ.* Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(4):230–7.
13. *Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958 Nov;44(5):854–9. PMID: 13592638.
14. *Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B.* Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. Lancet. 1983 Oct 8;2(8354):845. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90753-5. PMID: 6137662.
15. *Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, i sur.* Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? Med J Aust. 1989 May 15;150(10):604. doi: 10.5694/j.1326-5377.1989.tb 136704.x. PMID: 2783214.
16. *Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, i sur.* International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2019 Dec;68(12):2111–2121. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563878; PMCID: PMC6872442.
17. *Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, i sur.* Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Jan 12;315(2):142–9. doi: 10.1001/jama. 2015.18098. PMID: 26757463.
18. *Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kociolek LK, Pal N, Hansen R, i sur.* FMT Special Interest Group of the North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition, the European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Jan;68(1):130–43. doi: 10.1097/MPG.000 0000000002205. PMID: 30540704; PMCID: PMC6475090.
19. *Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, i sur.* European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017 Apr;66(4):569–80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087657; PMCID: PMC5529972.
20. *Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R.* Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. Clin Infect Dis. 2015 Jul 1;61(1):136–7. doi: 10.1093/cid/civ247. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25805303.
21. *Cotter JM, Nicholson MR, Kociolek LK.* An Infectious Diseases Perspective on Fecal Microbiota Transplantation for Clostridioides difficile Infection in Children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Dec 27;8(6):580–84. doi: 10.1093/jpids/piz062. PMID: 31550348; PMCID: PMC7317149.
22. *Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, i sur.* Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1079–87. doi: 10.1038/ajg. 2012.60. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22450732.
23. *Smith EA, Duarte-Chavez R, Samia H, Knight P, Tolentino JC, Wojda TR, i sur.* Fecal microbiota transplantation: Safe, simple, and effective. Int J Acad Med 2018;4:142–52
24. *Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M.* The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. Lancet. 2019 Aug 3;394(10196):420–31. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8. PMID: 31379333.
25. *Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, i sur.* The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study. Clin Infect Dis. 2013 May;56(10):1401–6. doi: 10.1093/cid/cit075. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23408679; PMCID: PMC3693491.
26. *Hourigan SK, Sears CL, Oliva-Hemker M.* Clostridium difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016 Apr;22(4):1020–5. doi: 10.1097/MIB.0000000000000666. PMID: 26689599; PMCID: PMC 4794129.
27. *de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, Aplenc R.* Trends in Clostridium difficile infection and risk factors for hospital acquisition of Clostridium difficile among children with cancer. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):699–705.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.062. Epub 2013 Mar 8. PMID: 2347 7996; PMCID: PMC4550005.
28. *Green JE, Davis JA, Berk M, Hair C, Loughman A, Castle D, i sur.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Gut Microbes. 2020 Nov 9;12(1):1–25. doi: 10.1080/19490976.2020.1854640. PMID: 33345703; PMCID: PMC7757860.
29. *WHO.*Obesity and Overweight. Avaliable on https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight ; accessed on 11.2.2022.
30. *Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, i sur.* Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome-A Systematic Review. Nutrients. 2019 Sep 25;11(10):2291. doi: 10.3390/nu11102291. PMID: 31557953; PMCID: PMC6835402.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:99–103
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-15

Pregled | Review

Gastrointestinalne manifestacije alergije na hranu

Gastrointestinal manifestation of food allergy

Ranka Despot[1]✉, Vanda Žitko[1], Antonia Jeličić Kadić[1]

[1] Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi
ALERGIJE NA HRANU,
GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE,
IMUNOLOŠKA REAKCIJA,
IgE POSREDOVANO,
NE-IgE POSREDOVANO

SAŽETAK. *Uvod:* Nepoželjne ili štetne reakcije na hranu skupina su različitih pojava koje se manifestiraju nakon konzumacije neke hrane. Dijele se u dvije osnovne skupine; one čiji je patofiziološki mehanizam imunološka reakcija (alergije) i one bez imunološke osnovne (intolerancije). *Cilj* ovog rada je prikazati najčešće gastrointestinalne manifestacije na hranu. *Metode:* napravljen je pregled objavljene literature. *Rezultati:* Pojam "alergija na hranu" koristi se za označavanje imunološki posredovane nuspojave na antigene hrane. To uključuje alergiju na hranu posredovanu IgE (alergijske reakcije posredovane imunoglobulinima klase IgE), miješanu IgE i alergijske reakcije koje nisu posredovane imunoglobulinima E. Alergijske reakcije na hranu posredovane imunoglobulinima klase IgE (tip I alergijske reakcije) obično počinju u roku od nekoliko minuta do dva sata od trenutka uzimanja. Dvije različite gastroinestinalne manifestacije ovog tipa reakcije; sindrom oralne alergije i anafilaksija. Alergije na hranu koje nisu posredovane IgE-om se manifestiraju kao subakutni i/ili kronični simptomi koji su tipično izolirani u gastrointestinalnom traktu i/ili koži. Gastrointestinalni alergijski poremećaji na hranu koji nisu posredovani imunoglobulinom E uključuju sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hranom, enteropatiju izazvanu bjelančevinama iz hrane i alergijski proktokolitis izazvan bjelanečvinama iz hrane. U literaturi se ponekad u ovu skupinu ubraja i celijakija/dermatitis herpetiformis i nedostatak željeza kao posljedica alergije na bjelančevine kravljeg mlijeka. *Zaključak:* Ovaj rad se usmjerio na prikaz gastrointestinalni manifestacija alergija čija je incidencija u porastu i predstavljaju značajan javnozdravstveni problem.

Keywords
FOOD ALLERGY,
GASTROINTESTINAL MANIFESTATION,
IMMUNE REACTION,
IgE-MEDIATED,
NON IgE-MEDIATED

SUMMARY. *Introduction:* Adverse food reactions are a group of different phenomena that manifest after consuming food. They are divided into two basic groups: those whose pathophysiological mechanism is an immune reaction (allergies) and those without an immune reaction (intolerance). *Aim:* The primary goal of this paper is to discuss gastrointestinal manifestations on food. *Methods:* A review of the published literature was conducted. *Results:* The term "food allergy" is used to denote an immune-mediated side effect of protein. These include IgE-mediated food allergies, mixed IgE and non-immunoglobulin E-mediated allergic reactions (non-IgE). IgE-mediated food allergies begin within minutes to two hours of ingestion. There are two different gastrointestinal manifestations of this type of reaction: oral allergy syndrome and anaphylaxis. Non-IgE-mediated food allergies manifest as subacute and/or chronic symptoms that are typically isolated to the gastrointestinal tract and/or skin. Gastrointestinal allergy disorders that are non-IgE-mediated include food protein-induced enterocolitis syndrome, food protein-induced enteropathy, and food protein-induced allergic proctocolitis. In the literature, celiac disease, dermatitis herpetiformis, and iron deficiency because of allergy to cow's milk proteins are sometimes included in this group. *Conclusion:* This paper focused on the presentation of gastrointestinal manifestations of allergies whose incidence is increasing and which represent a significant public health problem.

Nepoželjne ili štetne reakcije na hranu skupina su različitih pojava koje se manifestiraju nakon konzumacije neke hrane. One se razlikuju se po kliničkoj prezentaciji, ozbiljnosti i etiologiji. Mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine; one čiji je patofiziološki mehanizam imunološka reakcija (alergije) i one bez imunološke osnovne (intolerancije)[1].

Ne imunološke reakcije na hranu daleko su češće od alergija na hranu. Primjeri uključuju nepodnošljivost laktoze te poremećaje koji su posljedica anatomskih abnormalnosti, enzimskih nedostataka, metaboličkih bolesti, toksina, gastrointestinalnih infekcija i drugih procesa[2].

Alergija na hranu je reakcija pojedinca koji je osjetljiv na specifični antigen hrane a inače je bezopasna za zdravu populaciju. Ono što razlikuje alergiju na hranu od ostalih nepoželjnih reakcija na hranu je temeljni patofiziološki mehanizam nastanka, budući da je ovo reakcija koja proizlazi iz specifičnog imunološkog odgovora koji se javlja nakon izlaganja određenoj hrani[3]. Pojam "alergija na hranu" koristi se za označavanje imunološki posredovane reakcije na bjelančevine iz hrane. To uključuje alergiju na hranu posredovanu IgE (alergijske reakcije posredovane imunoglobulinima

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ranka Despot, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3063-5181
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split,
e-pošta: ranka.despot11@gmail.com

klase IgE), miješanu IgE i ne IgE-posredovanu alergiju na hranu (stanično posredovanu)[4].

Alergija na hranu vrlo je česta u svijetu i veliki je javnozdravstveni problem. Iako nedostaju precizni epidemiološki podaci, jasno je da se učestalost alergije na hranu značajno povećala u posljednja dva desetljeća u zapadnim zemljama, gdje su zabilježene stope do 10% među djecom predškolske dobi[5]. Procjenjuje se da više od 220 milijuna ljudi diljem svijeta ima alergiju na određenu hranu[6]. Alergijske reakcije na hranu uključuju širok spektar kliničkih manifestacija, od blagih oblika do ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih oblika sa zahvaćanjem više organskih sustava. Gotovo polovica bolesnika s alergijskim reakcijama posredovanim imunoglobulinima klase IgE doživjela je barem jednu ozbiljnu anafilaktičku reakciju, osobito u djetinjstvu i adolescenciji[7].

Iako svaka vrsta hrane može predstavljati potencijalni alergen, u industrijski razvijenim zemljama namirnice koje su najčešće odgovorne za alergije kod djece su kravlje mlijeko, jaja, pšenica, riba i školjke, kikiriki, orasi i soja[8]. Međutim, valja napomenuti kako, u odnosu na prehrambene navike, različita hrana može biti odgovorna za alergijsku senzibilizaciju u različitim zemljama.

Alergijske reakcije posredovane imunoglobulinima klase IgE

Alergijske reakcije na hranu posredovane imunoglobulinima klase IgE (tip I alergijske reakcije) obično počinju u roku od nekoliko minuta do dva sata od trenutka uzimanja. U literaturi se opisuje iznimka od ovog vremenskog obrasca kod alergijskih reakcija na meso koje se javljaju uglavnom kod odraslih, a ove reakcije nerijetko počinju i četiri do šest sati nakon konzumiranja hrane. Većina bolesnika reagira na jednu ili dvije specifične namirnice odnosno skupine namirnica, iako sve više bolesnika reagira na veći broj namirnica. Znakovi i simptomi kojima se ove vrste alergijskih reakcija mogu očitovati uključuju manifestacije na koži, respiratornom, gastrointestinalnom te kardiovaskularnom sustavu[9]. Predisponirajući čimbenici za razvoj ovog oblika alergije su razvojna nezrelost crijevne barijere i imunološkog sustava u dojenčadi i male djece, kao i gastroenterokolitis i imunodeficijencija[10]. Tijekom IgE posredovane alergijska reakcija dolazi do aktivacije neprikladnog TH2 imunološkog odgovora. Epitelne stanice crijeva i crijevne dendritične stanice obrađuju antigen i prezentiraju T stanicama na kompleksu MHC klase II. TH2 stanice proizvode IL-4, IL-5 i IL-13 koji zatim stimuliraju B stanice da proizvode specifični IgE za određenu bjelančevinu iz hrane. On se dalje veže na mastocite te uzrokuje senzibilizacija. Naknadno izlaganje može potaknuti kliničke simptome jer bjelančevine iz hrane posredno povezuju specifični IgE na mastocite, oslobađajući tako specifične medijatore[4]. Na alergiju na hranu potrebno je posumnjati u pojedinca sa anafilaksijom ili pojavom bilo kakvih simptoma koji se pojavljuju nakon konzumancije hrane, poglavito u male djece i kod osoba kod kojih se ponavljaju reakcije na određenu hranu. Dijagnoza se temelji na anamnezi (osobnoj i obiteljskoj), kliničkom pregledu i laboratorijskom obradom (ukupni IgE i specifični IgE na pojedini alergen) te testiranja (kožni ubodni test), koje međutim nije 100% specifično ni osjetljivo. Zlatni standard je provođenje tzv. ekspozicijskog pokusa[9]. Prognoza alergija na hranu je povoljna i 80% djece u dobi do treće godine više nema kliničke simptome alergije na hranu.

Dvije različite gastrointestinalne manifestacije ovog tipa reakcije; sindrom oralne alergije i anafilaksija.

Oralni alergijski sindrom ili sindrom alergije na pelud i hranu smatra se oblikom kontaktne alergije koja je česta u bolesnika s alergijskim rinitisom na pelud. Najčešće se manifestira nakon konzumacije sirovog voća, povrća i lješnjaka[11]. Najvjerojatnije uzrokovano prisutnošću epitopa unutar ovih namirnica koje su unakrsno reaktivne s alergenima iz peludi. Posljedica je aktivacije lokalnih mastocita. Simptomi su ograničeni gotovo isključivo na orofarinks i uključuju trenutnu pojavu svrbeža, iritacije i blagi otok usana, jezika, nepca i grla[12]. Kuhano voće i povrće obično ne izaziva simptome. Simptomi obično nestaju u roku od nekoliko minuta nakon prestanka uzimanja. Iako se smatra blagom gastrointestinalnom manifestacijom može doći do progresije i razvoja sistemskih simptoma, a zabilježena je i anafilaksija. Simptomi su često uočljiviji tijekom sezone peludi[12].

Anafilaksija je akutna, potencijalno po život opasna sistemska reakcija preosjetljivosti. Iako se ona ne manifestira isključivo na gastrointestinalnom sustavu važno je i ovdje je spomenuti. Klasično, anafilaksija je reakcija posredovana imunoglobulinom E; međutim, imunološke reakcije povezane s IgG ili imunološkim sustavom komplementa koje dovode do degranulacije mastocita, također mogu uzrokovati anafilaksiju. Alergeni iz hrane najčešći su uzrok anafilaksije, a slijede je lijekovi. Najčešća hrana koja uzrokuje anafilaksiju su kravlje mlijeko u dojenčadi, kikiriki u djece te orašasti plodovi i školjke kod mladih odraslih osoba. Po definiciji, anafilaksija je sistemska reakcija koja uključuje simptome najmanje dva organska sustava ili pojavu hipotenzije bez drugih kliničkih znakova nakon izlaganja specifičnom alergenu koji je od prije poznat pojedincu. Bolesnici s anafilaksijom obično imaju simptome koji zahvaćaju kožu ili sluznicu, nakon čega slijede respiratorni i gastrointestinalni simptomi. Lijek izbora je adrenalin[13].

Ostale gastrointestinalne manifestacije ovog tipa alergijskih reakcija su mučnina, bol i grčevi u trbuhu te

povraćanje i/ili proljev. Obično se javljaju vrlo brzo nakon izlaganja alergenu i ne kasnije od dva do četiri sata. Vrlo su rijetko jedina manifestacija alergijske reakcije na hranu, češće se gastrointestinalni simptomi javljaju zajedno sa zahvaćenošću drugih ciljnih organa (koža, oči, dišni i kardiovaskularni sustav) u sklopu anafilaktičke reakcije[9].

Alergijske reakcije koje nisu posredovane imunoglobulinima E

Alergije na hranu koje nisu posredovane IgE-om se manifestiraju kao subakutni i/ili kronični simptomi koji su tipično izolirani u gastrointestinalnom traktu i/ili koži. Gastrointestinalni manifestacije koje nisu posredovani imunoglobulinom E uključuju sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama iz hrane (engl. *food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES), enteropatiju izazvanu bjelančevinama iz hrane (engl. *food protein-induced enteropathy,* FPE) i alergijski proktokolitis izazvan bjelančevinama iz hrane (engl. *food protein-induced allergic proctocolitis*, FPIAP). U literaturi se ponekad u ovu skupinu ubraja i celijakija/dermatitis herpetiformis i nedostatak željeza kao posljedica alergije na bjelančevine kravljeg mlijeka[14].

Dijagnoza alergijske reakcije koja nije posredovana imunoglobulinima E postavlja se klinički (osim enteropatije uzrokovane bjelančevinama hrane kod koje je obično potrebna i histološka potvrda) i oslanja se na niz tipičnih simptoma koji se poboljšavaju nakon uklanjanja određene hrane. Kad je moguće, potrebno je pokušati ponovno uvesti hranu, uz promatranje eventualne ponovne pojave simptoma kako bi se postavila konačna dijagnoza (tzv. ekspozicijski pokus). Prognoza je općenito povoljna, a većina slučajeva spontano prođe prije školske dobi[15,16].

Sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hranom može se manifestirati akutnim i kroničnim razvojem simptoma. Akutnu manifestaciju obilježava obilno i ponavljajuće povraćanje (>95% pacijenata) koje se javlja jedan do četiri sata nakon uzimanja hrane. Proljev može uslijediti pet do deset sati kasnije, iako je to rjeđa manifestacija (25–50%). Dojenčad često izgleda septično, letargično (65–100%), blijedo (30–90%) uz hipotenziju i hiipotermiju (5%). Simptomi mogu biti jako izraženi i dovesti do hemodinamske nestabilnosti (15%)[17]. Simptomi obično prestaju unutar 24 sata od prestanka izlaganja alergenu. Kroničnu manifestaciju ove reakcije obilježavaju kronični vodenasti proljevi (povremeno s krvlju ili sluzi), povremeno povraćanje, nadutost i/ili slabije napredovanje na tjelesnoj masi. Vrlo rijetko simptomi se mogu progresivno pogoršavati i dovesti do dehidracije (15–45%) i metaboličkih poremećaja (5%)[17]. Kronična se manifestacija reakcije obično događa na proteine kravljeg mlijeka ili soje dok se akutno najčešće manifestira reakcija na rižu. Sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hranom rijetko se javlja kod isključivo dojene djece[18]. Dob početka razvoja simptoma varira od četvrtog mjeseca vezano za kravlje mlijeko i soju pa do kasnije dobi ovisno o uvođenju komplementarne prehrane. Opisuje se i podskupina dojenčadi koja ima tipične simptome enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hrane ali se tijekom dijagnostičke obrade utvrdi pozitivan kožni test i/ili serumski IgE specifičan na pojedinu hranu. Ova manifestacija naziva se atipična. Najčešće bude posljedica reakcije na bjelančevine kravljeg mlijeka, a iako većina bolesnika zadržava fenotipske karakteristike enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hrane, pojedinci mogu s vremenom razviti i tipičnu IgE posredovanu alergijsku reakciju na hranu[19].

Enteropatija izazvana bjelančevinama hrane neuobičajen je sindrom oštećenja tankog crijeva s posljedičnom malapsorpcijom sličnom onoj koja se javlja kod celijakije. Karakterizira ga patohistološki nalaz abnormalne sluznice tankog crijeva tijekom izlaganja alergenu, najčešće bjelančevinama kravljeg mlijeka. Klinički se manifestira dugotrajnim proljevom tijekom prvih devet mjeseci (najčešće prva dva mjeseca) a tipično se javlja nakon uvođenja mliječnog pripravka, iako i ostali alergeni iz hrane mogu biti uzročnici. Nerijetko se javlja i povraćanje, usporen rast i razvoj i nadutost. Najčešće nema primjesa krvi u stolici[14].

Alergijski proktokolitis izazvan bjelančevinama hrane najčešće se dijagnosticira kod dojenčadi koja su dobrog općeg stanja i urednog kliničkog statusa, ali imaju vidljivu krv u stolici (nerijetko uz primjese sluzi). Ponekad ova dojenčad ima grčeve, odbijaju jelo ili su razdražljivi, a vrlo rijetko povraćaju, imaju proljev ili zaostaju u rastu i razvoju. Ovi simptomi se tipično povlače izbjegavanjem alergena ali se ponavljaju nakon ponovnog oralnog opterećenja određenim alergenom. Za razliku od prethodno opisanih kliničkih manifestacija alergijski proktokolitis se javlja u isključivo dojene dojenčadi unutar prvih tjedana života zbog neizravne izloženosti alergenima putem majčinog mlijeka[20].

Mješovite alergijske reakcije, IgE posredovane i ne IgE posredovane

Gastrointestinalne manifestacije mješovitih alergijskih reakcija su eozinofilni ezofagitis i ostale eozinofilne gastrointestinalne bolesti.

Eozinofilni ezofagitis je kronični poremećaj karakteriziran simptomima disfunkcije jednjaka i upale jednjaka s intraepitelnim eozinofilima, a predstavlja važan uzrok morbiditeta gornjeg dijela probavnog sustava trakta s incidencijom od 34,4/100 000 u svijetu. Kod djece se može klinički manifestirati mučninom i povraćanjem, regurgitacijom, žgaravicom, bolovima u

trbuhu, bolovima u prsnom košu, anoreksijom te zaostatkom u rastu i razvoju. Nerijetko ova djeca imaju astmu ili alergijskih rinitis, a mogu i razviti anafilaktičku reakciju na hranu. Tijekom endoskopije moguće je uočiti razne promjene jednjaka, ovisno o dobi bolesnika. Kod djece se najčešće vide upalni infiltrati, linearne brazde, edem ili smanjena vaskularizacija. Za postavljanje dijagnoze nužna su tri dijagnostička kriterija: simptomi disfunkcije jednjaka, postojanje barem 15 eozinofila na vidnom polju tijekom histološke analize i isključenje drugih mogućih uzroka eozinofilnog ezofagitisa (ahalazija, infekcija, bolesti vezivnog tkiva, Crohnova bolest, preosjetljivost na lijekove). Liječenje se sastoji od inhibitora protonske pumpe, lokalnih steroida, eliminacije potencijalnih alergena iz hrane i prilagođena prehrana dok se dilatacija jednjaka primjenjuje samo kod pacijenata sa simptomatskim suženjem jednjaka[21].

Eozinofilni gastritis/gastroenteritis rijetki su eozinofilni infiltrativni poremećaji u djece i odraslih koje ubrajamo u eozinofilne poremećaje probavnog sustava. U potonju skupinu se osim eozinofilnog ezofagitis uključuje još i eozinofilni kolitis. Učestalost ovih bolesti nije velika i kreće se od 5,1 do 5,3/100 000, otpada sa dobi, a najviša je u djece dobi od pet godina. Više od dvije trećine bolesnika su bijelci[22]. Trenutno ne postoje zlatni standardi dijagnostičkih kriterija za eozinofilni gastritis/gastroenteritis. Predložen je dijagnostički pristup Talley i suradnika koji obuhvaća tri kriterija: endoskopske biopsije koje pokazuju histološku prisutnost eozinofilne infiltracija unutar probavnog sustava, opsežno isključenje drugih uzroka periferne i/ili tkivne eozinofilije i prisutnost simptoma probavnog sustava (bolovi u trbuhu, bolovi u prsima, krvarenje iz probavnog sustava, nadutost, usporen rast i razvoj, volvulus, gubitak tjelesne mase, opstrukcije probavnog sustava i dr.)[23]. Iako ne postoje jasne granične vrijednosti eozinofila za postavljanje dijagnoze trenutni podaci ukazuju na raspon srednjeg broja eozinofila (po vidnom polju) u želucu: 86,7, duodenumu: 61,1, jejunumu: 76,7, ileumu: 73,6, a za eozinofilni kolitis 75,6 eozinofila u desnom debelom crijevu, 64,1 u lijevom debelom crijevu, te 38,9 po vidnom polju u rektosigmoidnom kolonu[24–26]. Iako etiologija još uvijek nije u potpunosti jasna, hipotetski mehanizmi iznjedrili su različite mogućnosti liječenja ovih heterogenih poremećaji. Standardno liječenje i dalje je usmjereno na kortikosteroide[27].

Zaključak

Reakcije na hranu mogu imati različite gastrointestinalne manifestacije koje uzrokuju značajno oštećenje tkiva i morbiditet pacijenata. Neophodno je koristiti odgovarajući dijagnostički pristup, uključujući anamnezu, klinički pregled, laboratorijske nalaze, alergološko testiranje te endoskopiju s biopsijom i patohistološkom analizom, pravilno tumačiti rezultate testa i sukladno rezultatima izabrati najbolju terapijsku opciju. Učestalost alergija na hranu je u porastu te predstavlja nov i značajan javnozdravstveni problem.

LITERATURA

1. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126.
2. *Ruiz Sánchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López LM, Gómez-Candela C.* A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and food intolerance. Nutr Hosp. 2018;35.
3. *Sicherer SH, Sampson HA.* Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2014;133; 291–307.
4. *Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA.* Immunology of Food Allergy. Immunity. 2017 47:32–50.
5. *Comberiati P, Costagliola G, D'Elios S, Peroni D.* Prevention of food allergy: The significance of early introduction. Medicina. 2019:55:323.
6. *Dunlop JH, Keet CA.* Epidemiology of Food Allergy. Immunol Allergy Clin North Am. 2018:38:13–25.
7. *Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Managing patients with food allergy in the community. Allergy. 2014;69:1046–57.
8. *Sicherer SH, Sampson HA.* Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:41–58.
9. *Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM.* IgE-Mediated Food Allergy. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;57:244–260.
10. *Chehade M, Mayer L.* Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:3–12.
11. *Ta V, Scott DR, Chin WK, Wineinger NE, Kelso JM, White AA.* Differential skin test reactivity to pollens in pollen food allergy syndrome versus allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2015;36:379–85.
12. *Muluk NB, Cingi C.* Oral allergy syndrome. Am J of Rhinol and Allergy. 2018;32:27–30.
13. *Poowuttikul P, Seth D.* Anaphylaxis in Children and Adolescents. Pediatr Clin North Am. 2019;66:995–1005.
14. *Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H.* Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14:56.
15. *Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111–1126.
16. *Blackman AC, Anvari S, Davis CM, Anagnostou A.* Emerging triggers of food protein–induced enterocolitis syndrome: Lessons from a pediatric cohort of 74 children in the United States. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2019; 122:407–411.
17. *Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al.* Clinical features and resolution of food

protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;134:382–9.

18. *Kaya A, Toyran M, Civelek E, Mısırlıoglu ED, Kırsaçlıoglu CT, Kocabaş CN.* Food protein-induced enterocolitis syndrome in two exclusively breastfed infants. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27:749–750.
19. *Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Wegrzyn A.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: A review of the new guidelines. World Allergy Organ J. 2018;11:4.
20. *Labrosse R, Graham F, Caubet JC.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: An update. Nutrients. 2020;12:2086.
21. *Reed CC, Dellon ES.* Eosinophilic Esophagitis. Med Clin North Am. 2019;103:29–42.
22. *Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES.* Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:36–42.
23. *Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR.* Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut. 1990;31:54–8.
24. *Pesek RD, Reed CC, Collins MH, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, et al.* Association Between Endoscopic and Histologic Findings in a Multicenter Retrospective Cohort of Patients with Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. Dig Dis Sci. 2020;65:2024–2035.
25. *Collins MH.* Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43:257–68.
26. *Lwin T, Melton SD, Genta RM.* Eosinophilic gastritis: Histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. Mod Pathol. 2011;24:556–63
27. *Chen PH, Anderson L, Zhang K, Weiss GA.* Eosinophilic Gastritis/Gastroenteritis. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23:13.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:104–114
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-16

Pregled | Review

Eozinofilni ezofagitis – što smo do danas naučili?

Eosinophilic esophagitis – what have we learned so far?

Orjena Žaja[1,2,3]✉, Vedrana Čović[3], Matea Crnković Ćuk[1], Barbara Perše[1]

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

Ključne riječi
EOZINOFILNI EZOFAGITIS;
EZOFAGEALNA EOZINOFILIJA;
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE;
KLINIČKE MANIFESTACIJE;
NUTRITIVNA ALERGIJA

SAŽETAK. Eozinofilni ezofagitis (EoE) trenutno se definira kao kronična, imunološki posredovana progresivna bolest jednjaka, obilježena eozinofilnom infiltracijom i kliničkim simptomima disfunkcije jednjaka. Nutritivni alergeni prema dosadašnjim spoznajama imaju dominantnu ulogu u posredovanju imunološke reakcije. EoE je prvi puta opisan u literaturi krajem prošlog stoljeća, brojni dokazi potvrđuju kako se radi o novom entitetu, a ne o boljem prepoznavanju bolesti. Prateći epidemiološke trendove atopije općenito, bilježi se značajan porast učestalosti broja oboljelih kod kojih često postoji osobna ili obiteljska anamneza atopijskih poremećaja, poput astme, ekcema, rinitisa i anafilaksije na hranu. EoE se može javiti u bilo kojoj dobi, već od dojenačkog perioda. Klinička prezentacija podrazumijeva čitav spektar dobno uvjetovanih simptoma i znakova zahvaćanja probavne cijevi. Neliječena bolest dovodi do trajnih oštećenja funkcije jednjaka, vezivnog pretvaranja tkiva s posljedičnom stenozom. Dijagnostički i terapijski pristup doživio je brojne i značajne izmjene, no temelj potvrde dijagnoze ostaje histološka analiza sluznice jednjaka. Za sada ne postoji valjani biomarker koji bi mogao zamijeniti biopsiju i omogućiti neinvazivno praćenje bolesnika. Stoga jedan od najvećih izazova u liječenju djece i adolescenata s EoE, predstavlja veliki broj endoskopija nužnih za procjenu aktivnosti bolesti. U pedijatrijskih bolesnika koriste se različite mogućnosti liječenja; farmakoterapija inhibitorima protonske pumpe i topičkim kortikosteroidima, dijetoterapija, te endoskopska dilatacija kod stenoze. Recentne smjernice razmatraju eozinofiliju jednjaka koja reagira na inhibitore protonske pumpe kao dio spektra EoE, a potonje pozicioniraju u prvu liniju liječenja. Unatoč dramatičnom napretku razumijevanja patogeneze i evolucije bolesti u relativno kratkom vremenu od prvog opisa EoE pred tri desetljeća, mnoga otvorena pitanja ostaju nerazjašnjena.

Key words
EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS;
ESOPHAGEAL EOSINOPHILIA;
PROTON PUMP INHIBITORS;
CLINICAL MANIFESTATION;
FOOD ALLERGY

SUMMARY. Eosinophilic esophagitis (EoE) is currently defined as a chronic, immune-mediated progressive disease of the oesophagus, characterized by eosinophilic infiltration and symptoms of oesophageal dysfunction. Food-based allergens have a dominant role in mediating the immune response. It is a new entity, first described in the literature at the end of the last century. The scientists confirmed that EoE is a new phenomenon and not a better recognition due to new diagnostic methods. Following the atopy epidemiological trends in general, there is a significant increase in EoE incidence. Patients often have a personal or family history of atopic disorders, such as asthma, eczema, rhinitis, and food anaphylaxis. EoE can occur at any age, with different age-dependent clinical manifestations. Untreated disease leads to permanent damage of the esophageal function, connective tissue transformation with consequent stenosis. The diagnostic and therapeutic approach has undergone numerous and significant changes, but the basis for confirming EoE remain histological analysis of the oesophageal mucosa. Still, there is no valid biomarker that could replace oesophageal biopsy and thus allow non-invasive methods to monitor patients. Therefore, one of the biggest challenges in the treatment of children and adolescents is the large number of endoscopies necessary to monitor disease activity. Various treatment options have been used in paediatric patients, including proton pump inhibitors, elimination diets, ingested topical steroids, and endoscopic dilatations. More recently, oesophageal eosinophilia that responds to a proton pump inhibitor and EoE have been considered as part of the same spectrum, and proton pump inhibitors are considered the first line in the treatment. Despite dramatic advances in understanding the pathogenesis and evolution of disease in the relatively short period of time since the discovery and first description of EoE three decades ago, many open questions remain unresolved.

Eozinofilni ezofagitis (EoE) posljednjih se godina sve češće prepoznaje u pedijatrijskoj populaciji. Prvi zapisi datiraju pred 4 desetljeća (Picus 1981), dok se kao zaseban kliničko-patološki entitet definira ranih 1990-ih[1]. EoE je kronična imunološki posredovana progresivna bolest, obilježena dobno uvjetova-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0003-3987-8008
Klinika za pedijatriju, KBC sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Hrvatska,
e-pošta: orjena.zaja@kbcsm.hr

nim simptomima i znakovima disfunkcije jednjaka te histološki eozinofilnom upalom[2,3]. U zadnjoj dekadi svjedočimo porastu incidencije i prevalencije bolesti koja postaje vodeći uzrok disfagije u djece i mladih odraslih[4,5]. Dijagnostičko-terapijske smjernice kontinuirano evoluiraju. Najveću promjenu bilježe inhibitori protonske pumpe (IPP), koji od isključnog dijagnostičkog kriterija postaju prva linija terapije. Nužnost potvrde dijagnoze biopsijom nameće potrebu pronalaska neinvazivnih biomarkera aktivnosti bolesti[2,6,7]. Unatoč dramatičnom napretku razumijevanja bolesti u relativno kratkom vremenu, mnoga pitanja ostaju otvorena[8,9]. Cilj rada je prikazati recentne spoznaje i povećati vidljivost EoE među pedijatrima kako bi se izbjegla odgođena dijagnoza koja može rezultirati fibrostenozom.

Epidemiologija

Isprva smatran rijetkim poremećajem, EoE zbog iznenađujućeg porasta učestalosti posljednjih godina postaje epidemiološki relevantna bolest. Točnu učestalost i prevalenciju teško je utvrditi, sa značajnim geografskim razlikama[5,9]. Nakon prvih opisa u Sjevernoj Americi i Europi, EoE je danas globalni fenomen, stopa usporedivih s Crohnovom bolesti[4,10]. Procijenjena incidencija u djece iznosi 4–6.6/100.000, ukupna skupna (engl. *pooled*) prevalencija 19.1–34/100.000. Češći je u muških (3:1) neovisno o dobi, vrška pojavnosti između 20–40 godina[9–13]. Svaki dramatični porast incidencije nove bolesti nameće pitanje radi li se o stvarnom porastu ili povećanoj svjesnosti o bolesti koja je oduvijek među nama relativno stabilne epidemiološke distribucije? Umjeren porast stope biopsije jednjaka zadnjih godina, neuporedivo je manji od stope porasta biopsija s dijagnostički značajnom eozinofilijom. To se može objasniti isključivo stvarnim porastom pojavnosti, sukladno konzistentnim potvrdama brojnih epidemioloških studija iz razvijenih zemalja[13,14]. Iako su razlozi trenda još nejasni, ubrzana pojavnost unutar relativno kratkog intervala snažno govori u prilog važne uloge okoliša[8].

Etiopatogeneza

Usprkos dramatičnom napretku razumijevanja, etiopatogneza EoE ostaje enigmatična[8]. Dokazi govore u prilog multifaktorijalne etiologije, a trenutačna paradigma podrazumijeva kompleksan međuodnos genske predispozicije, imunodisregulacije i čimbenika okoliša[15]. Predisponirane osobe izložene okolišnim alergenima razvijaju kronični upalni odgovor posredovan urođenim i specifičnim imunitetom koji uključuje eozinofile, mastocite, dendritičke stanice, bazofile, T i B limfocite, imunoglobuline i medijatore upale poput interleukina (IL), –4, –5 i –13. Nekoliko citokina i kemokina potiču reakcije specifične za hranu, tijekom kojih lokalna proizvodnja IgE, ali i IgG4 može imati važnu ulogu. IgG4 posredovan EoE možda predstavlja zaseban fenotip[16,17]. Patogenetska uloga signalnih putova ovisnih o receptorima za prepoznavanje mikroba, potakla je hipotezu o mogućoj ulozi mikrobiote jednjaka, općenito značajno skromnije od ostalih dijelova probavne cijevi. U razvijenoj bolesti mijenja se sastav mikrobiote, no daleko smo od spoznaje uzročno-posljedične veze ovih promjena i nije moguće zamisliti racionalne intervencije za modulaciju mikrobiote[18,19].

EoE je novi član atopijskog marša, dijagnosticiran obično u kasnijoj fazi progresije[20]. Nedavna pedijatrijska studija europske kohorte 'RetroPEER', potvrdila je mlijeko i jaja kao najčešći uzročni alergen[21]. Iako se smatra da alergeni hrane potiču Th2 upalni odgovor, rastu dokazi o ulozi aeroalergena i postojanju pratećih atopijskih bolesti; alergijskog rinitisa, astme, IgE-posredovane nutritivne alergije (FA) i atopijskog dermatitisa. Bliska interakcija ovih organ-specifičnih bolesti otvara mogućnost zajedničkih uzročnih antigena[6]. Atopijske bolesti neovisno i kumulativno povećavaju rizik za EoE; do 9x u djece s IgE-FA. Rastu uvjerenja o postojanju različitih puteva atopijskog marša u pojedinaca pod utjecajem interakcije genskih, okolišnih i psihosocijalnih čimbenika. Razumijevanje ovih razlika moglo bi omogućiti identificiranje agensa/alergena i potencijalnih događaja iz djetinjstva kao pokretača patogenetskog slijeda[20,22].

Geni prema procjenama doprinose patogenezi EoE oko 14.5% obzirom na podudarnosti u blizanaca (58% monozigotnih, 36% dvojajčanih). Do danas je 31 neovisni lokus rizika povezan s EoE, većina utječe na Th2 posredovan imunološki odgovor ili integritet epitelne barijere[16,17].

Okolišni čimbenici doprinose varijacijama nasljeđa oko 81%. Uključuju febrilitet trudnice, prijevremeni porod, carski rez, primjenu antibiotika i antisekretornih lijekova u dojenčadi, vrstu i vrijeme izlaganja oralnim i aeroalergenima te poremećaj mikrobiote nakon fizioloških događaja (porod). Pretpostavljeni zaštitni čimbenici su kućni krzneni ljubimci i terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima dok o ulozi infekcije *Helicobacter pylori* postoje kontroverzna izvješća[23–25]. EoE se može javiti kao komplikacija sublingvalne i oralne imunoterapije[26].

Oslikavajući koncepte drugih imunološki posredovanih kroničnih bolesti, vjerojatno nećemo otkriti 'jedan i jedini' temeljni patogenetski čimbenik, već relativni doprinos i važnost endogenih (genetika, aberantni imunološki odgovor) i vanjskih čimbenika (nutritivni ili aeroalergeni) te događaja ranog djetinjstva koji se bitno razlikuju među pojedincima s EoE[8].

Tablica 1. Dobno uvjetovan spektar simptoma u pedijatrijskom eozinofilnom ezofagitisu; prilagođeno prema (10).
Table 1. Age dependent clinical symptoms in pediatric eosinophilic esophagitis; based on (10).

Dojenčad/mala djeca / Infant/toddlers	Djeca školske dobi / Children	Adolescenti / Adolescents
slabije napredovanje na tjelesnoj masi *(medijan 2.0 g)* / failure to thrive *(median 2.0 yr)*	otežano gutanje – disfagija / dysphagia	otežano gutanje – disfagija *(medijan 13.4 g)* / dysphagia *(median 13.4 yr)*
odbijanje obroka / food refusal	bolno gutanje – odinofagija / odynophagia	bolno gutanje – odinofagija *(medijan 13.4 g)* / odynophagia *(median 13.4 yr)*
povraćanje / vomiting	impakcija bolusa hrane / food impactions	impakcija bolusa hrane *(medijan 16.8 g)* / food impaction *(median 16.8 yr)*
zagrcavanje zalogajem hrane / chocking with meals	zagrcavanje zalogajem hrane / chocking with meals	izbjegavanje hrane / food avoiding
dugotrajno žvakanje zalogaja / excessive mastication	dugotrajno žvakanje zalogaja / excessive mastication	tvrdokorna piroza / intractable heartburn
poremećaj spavanja / sleep disturbance	bolovi u trbuhu / abdominal pain	regurgitacija *(medijan 12.0 g)* / regurgitation *(median 12.0 yr)*
	bolovi u prsištu / chest pain	mučnina *(medijan 12.0 g)* / nausea *(median 12.0 yr)*
	grlobolja / throat pain	bol iza prsne kosti / retrosternal pain
	povraćanje/regurgitacija *(medijan 8.1 g)* / vomiting/regurgitation *(median 8.1 yr)*	epigastrična bol *(medijan 12.0 g)* / epigastric pain *(median 12.0 yr)*
	mučnina / nausea	averzija prema hrani / food aversion/anxiety
	poremećaj spavanja / sleep disturbance	
	smanjen apetit / decreased appetite	

Klinička slika i evolucija bolesti

Od prvog opisa, EoE se definira kao kliničko-patološki entitet[1]. Javlja se u svim dobnim skupinama i klinička prezentacija ovisi o sposobnosti pojedinca da opiše simptome disfunkcije jednjaka[27]. Jednjak je skriveni organ, a upalni proces u EoE rijetko izaziva **sistemne učinke**, stoga klinički dio dihotomne definicije podrazumijeva gotovo isključivo simptome. **Fizikalni pregled** i laboratorijski nalazi su neupadljivi[28]. **Patološki** dio definicije podrazumijeva histološki nalaz eozinofilne infiltracije sluznice jednjaka. Kako u mnogim okolnostima može postojati prolazna eozinofilija, kronicitet je daljnji element nužan za dijagnozu[28]. ***'Simptomi disfunkcije jednjaka'*** krovni su pojam kliničke manifestacije[14]. Slijede hijerarhijski i piramidalni obrazac od ranog djetinjstva do odrasle dobi (tablica 1). U dojenčadi i male djece javlja se širok spektar nespecifičnih simptoma. Povraćanje se javlja intermitentno, nevezano za jelo i rijetko <6 mjeseci. Adolescenti većinom imaju tipične simptome, bolno/otežano gutanje krute hrane sve do impakcije, koja je tipičan i ponavljajući simptom[28]. Bol u prsima nepovezanu s gutanjem, spontano ili nakon tjelovježbe/kiselih pića, ima >50% adolescenata[29]. EoE može imitirati gastroezofagealnu refluksnu bolest-GERB. Simptomi mogu biti dugo prisutni prije postavljanja dijagnoze. Neki pacijenti imaju minimalne tegobe, tada treba analizirati obrazac jedenja. Sporo jedenje, dugo žvakanje, obilno zalijevanje zalogaja tekućinom i izbjegavanje krute hrane mogu biti mehanizmi prilagodbe za ublažavanje tegoba, koji prikriju ili dodatno odgode dijagnozu[10,27,29]. Razvijeni klinički alati, validirani za praćenje aktivnosti bolesti i kvalitete života, nemaju vrijednost u inicijalnom pristupu[30,31]. Potrebni su novi, uključujući neinvazivne biomarkere, za razlikovanje uzroka disfunkcije jednjaka[32]. Ne postoji patognomoničan klinički znak, a korelacija histoloških promjena i simptoma je slaba, jer simptomi nisu posljedica samo upale već i dismotiliteta zbog fibroznih promjena i bez upale, moguće i psiholoških čimbenika[27,33]. Iako je razumijevanje prirodne evolucije i podtipova EoE još ograničeno, jasno je kako se radi o doživotnoj bolesti s kroničnim, perzistentnim ili relapsirajućim tijekom[34]. Evolucijom bolesti dolazi do progresije od upalnog do fibrostenotičkog fenotipa sa zadebljanjem stijenke povećane krhkosti i striktura, što konačno izaziva strukturno i funkcijsko oštećenje jednjaka[31]. Stenoza je najteža komplikacija remodeliranja, prezentira se disfagijom, odgođenim tranzitom i ponavljanom impakcijom hrane. Evolucijom bolesti >30% odraslih doživjeti će dugotrajne impakcije što zahtjeva hitnu endoskopiju[29]. U Nizozemskoj kohorti 721 pacijenta (117 djece), svaka dodatna godina nedijagnosticiranog EoE povećava rizik stenoze za 9%; kašnjenje u dijagnozi i muški spol glavni su rizici[35]. Dugotrajna impakcija rizik je za rupturu jednjaka uzrokovanu povraćanjem (Boerhaa-

veov sindrom), perforaciju nakon zahvata i aspiracijsku pneumoniju[29]. Remodeliranje može narušiti funkciju donjeg zatvarača jednjaka što dovodi do sekundarnog refluksa. U seriji slučajeva, 38% odraslih s EoE imalo je pH-metrijom potvrđen koegzistirajući GERB[8]. Izvješća restrospektivnih analiza o evoluciji bolesti najvećih pedijatrijskih centara za EoE su kontradiktorna. S jedne strane se trogodišnjem praćenjem u 3% djece bez dijetoterapije bilježi histološka remisija i u 10% razvoj oralne tolerancije. Većina onih koji su odbili liječenje imaju perzistentne simptome uz eozinofiliju; 17% razvija disfagiju nakon 6, a 50% nakon 15 godina od inicijalne endoskopije. Pri tranziciji 30–50% djece ima disfagiju nekoliko godina po dijagnozi. Drugi centri izvještavaju o relativno benignom tijeku, odsutnoj ili blagoj disfagiji u većine, s/bez terapije[2,36]. Čini se kako EoE ne krije povećani rizik od malignoma[31].

Endoskopska slika

Neinvazivni testovi za dijagnozu i praćenje aktivnosti EoE su netočni, stoga je ezofagogastroduodenoskopija (EGD) s biopsijom jednjaka nužna u dijagnozi i praćenju terapijskog učinka, unatoč potrebi učestalog ponavljanja[6,10,31]. Ne postoji patognomoničan endokopski znak. Određene promjene, koje se obično javljaju nasumično u pojedinog pacijenta, imaju vrlo visoku osjetljivost. Uključuju ***bijele plakove ili eksudate, edem, krhkost sluznice*** pri prolazu endoskopa i ***uzdužne brazde*** koje odražavaju akutnu upalu, dok su ***prstenovi*** (traheizacija) i ***strikture sa suženjem kalibra*** jednjaka posljedica fibroze (slika 1). Prevalencija promjena dobno je uvjetovana s dominacijom upale u djece, dok adolescenti češće imaju prstenove i strikture. Različiti obrasci mogu postojati u istog pacijenta. Ezofagealna eozinofilija (EE) nejednako je raspoređena, stoga treba uzeti bioptate u područjima abnormalnosti. Preporuča se uzeti najmanje 6 bioptata s dva različita mjesta (proksimalno i distalno). Kod kliničke sumnje na EoE i urednog makroskopskog nalaza treba bioptirati nasumično, iz proksimalnog, srednjeg i distalnog dijela. Potrebno je bioptirati duodenum i želudac za isključiti eozinofilni gastroenteritis[6,31,37].

Kako bi standardizirali procjenu endoskopskih nalaza, Hirano i sur. validirali su sustav bodovanja nazvan ***Endoscopic Reference Score*** **(EREFS),** koji je u širokoj primjeni (tablica 2). Visok stupanj korelacije čini ga korisnim alatom za dijagnozu i praćenje. Vizualizacija >1 abnormalnosti kod dijagnostičke endoskopije identificira EoE u djece s 89,6% osjetljivosti i 87,9% specifičnosti[37,38]. Negativna prediktivna vrijednost veća je kod starijih pa EREFS 0 pouzdanije isključuje EoE u djece >10 godina. Svi znakovi upućuju na dijagnozu, ali zahtijevaju histološku potvrdu[39].

Slika 1. Uzdužne brazde i traheizacija jednjaka u pacijenta s eozinofilnim ezofagitisom (iz arhive O. Žaja; prikazano s dopuštenjem)
Figure 1. Longitudinal furrows and esophageal trachealisation in patient with eosinophilic esophagitis (from the archive O. Žaja; published with permission)

Makroskopski nalaz može biti uredan u EoE, udio se nakon uvođenja EREFS-a smanjio s prosječnih 21% na 7%. Češći je u mlađe djece, s bolovima u trbuhu i kraćeg trajanja simptoma, a rjeđi kod disfagije i impakcije. Ostaje nejasno je li uredan endoskopski izgled zaseban fenotip ili se radi o neprepoznatim promjenama. Mala djeca ne mogu točno razlikovati simptome disfagije i boli u trbuhu, stoga i kod djece s bolovima u trbuhu treba razmišljati o EoE čak i bez disfagije i uz uredan nalaz EGD. Endoskopske značajke potencijalno se razvijaju tijekom bolesti pa normalan nalaz može predstavljati rani stadij bolesti, a ne zaseban fenotip[39,40]. Endoskopija s biopsijama nužna je za procjenu učinkovitosti liječenja i potvrdu histološke remisije, jer rezolucija tegoba nije pouzdana u procjeni aktivnosti bolesti. Nedavna multicentrična studija potvrdila je značajan nesklad simptoma i endoskopskog ili histološkog odgovora na farmakoterapiju[10]. Kako odlučiti kada i koliko često ponavljati EGD s biopsijom za nadzor pacijenata trenutno nije sasvim jasno. Invazivna priroda, zabrinutost pacijenata, moguće nuspojave anestezije i trošak, neke istraživače potiču na ograničavanje broja endoskopija. Zbog loše korelacije simptoma i aktivnosti bolesti, ovaj pristup može uzrokovati greške pri terapijskim odlukama[12].

Patohistološke promjene

Povećani broj eozinofila u epitelu jednjaka, sluznici koja je tipično bez eozinofila, histološki je znak EoE[14]. Dijagnoza je potvrđena kada se izbroji ***≥15 eozinofila po velikom vidnom polju (hpf)*** u bioptatu proksimalnog i srednjeg jednjaka (osjetljivosti 100%, spe-

Tablica 2. Endoskopski bodovnik za eozinofilni ezofagitis (engl. '*Endoscopic Reference Score*' – EREFS; prema (37).
Table 2. Endoscopic reference score of eosinophilic esophagitis – EREFS; based on (37).

Endoskopske promjene / Endoscopic features		Bodovi / Scoring
Major	FIKSNI PRSTENOVI *koncentrični prstenovi, valoviti jednjak, valoviti prstenovi, prstenasti jednjak, traheizacija* / FIXED RINGS *concentric rings, corrugated oesophagus, corrugated rings, ringed oesophagus, trachealisation*	0 – nema / absent
		1 – naznačeni prstenovi / subtile circumferential ridges
		2 – prstenovi ne ometaju prolaz standardnog dijagnostičkog endoskopa / rings do not impaire passage of standard diagnostic endoscope
		3 – prstenovi ometaju prolaz standardnog endoskopa / rings that do not permit passage of a diagnostic endoscope
	EKSUDAT *bijele mrlje, plakovi* / EXUDATES *white spots, plaques*	0 – nema / absent
		1 – zahvaća <10% površine jednjaka / involving <10% of the oesophagus
		2 – zahvaća >10% površine jednjaka / involving >10% of the oesophagus
	BRAZDE *uzdužne linije, longitudinalne brazde* / FURROWS *vertical lines, longitudinal furrows*	0 – nema / absent
		1 – prisutno / present
	EDEM *smanjeno vidljiv vaskularni crtež, blijeda sluznica* / EDEMA *decreased vascular pattern, mucosal pallor*	0 – vidljiv vaskularni crtež / vascularity present
		1 – vaskularni crtež nije vidljiv / loss of vascularity markings
	STRIKTURE / STRICTURES	0 – nema / absent
		1 – prisutno / present
Minor	'KREP PAPIR' JEDNJAK *vunerabilna sluznica ili laceracije pri prolazu endoskopa ali ne nakon dilatacije insuflacijom zraka* / CREPE-PAPER ESOPHAGUS *mucosal fragility or laceration upon passage of diagnostic endoscope but not after oesophageal dilation*	0 – nema / absent
		1 – prisutno / present
UKUPNO / TOTAL		

cifičnosti 96%)[2,6]. Eozinofili se nakupljaju ispod površine epitela, često u aglomeratima nazvanima ***mikroapscesi.*** Upalu ne obilježava samo jedna vrsta stanica, povećava se i broj različitih limfocita i mastocita što potvrđuje prisutnost Th2 upalnog odgovora. Javljaju se i nestanične, strukturne abnormalnosti: *proširen međustanični prostor, raslojavanje površine, hiperplazija bazalne zone i produljenje papila*[8,31]. Patološka EE povezana je i s drugim uzrocima (tablica 3) među kojima je GERB najčešći. Prisutnost >15 eozinofila/hpf pouzdano razlikuje EoE od GERB-a, kod kojeg manji broj eozinofila obično zahvaća distalni dio jednjaka[10].

Dijagnostički kriteriji i diferencijalna dijagnoza

Smjernice za dijagnozu i liječenje pedijatrijskog EoE još uvijek se razvijaju. Prema smjernicama iz 2017. i nedavnom ažuriranju dijagnoza se može postaviti na temelju ***3 kriterija:***

1. Produženo trajanje ***simptoma disfunkcije jednjaka***
2. **≥15 eozinofila/hpf** u proksimalnom i srednjem jednjaku
3. **Isključenje drugih uzroka eozinofilije jednjaka** (tablica 3)[6,31,41].

Važno je naglasiti kako EE koja reagira na IPP nije ništa drugo nego tipičan EoE koji reagira na etablirano liječenje, stoga je ***dijagnostički IPP test zastario*** i više nije potreban za postavljanje dijagnoze a smjernice brojnih društava su izbacile termin IPP-osjetljive EE (slika 2)[6,8,21,31,41]. Iako EoE predstavlja epitom, EE je opisana i u drugim bolestima koje je potrebno analizirati usprkos postojanja simptoma disfunkcije jednjaka i ≥15 eozinofila/hpf. Te su bolesti često povezane s EoE, pa drugi razlog za EE nikada ne isključuje njegovo postojanje[8]. *GERB*, kao najčešći, ima slične simptome, a klinički i endoskopski nalazi imaju nisku osjetljivost i specifičnost. Pogrešna dijagnoza EoE u bolesnika s refluksnim tegobama može biti odraz niske stope rutinskih biopsija jednjaka. Danas niti jedan test ne može sa potpunom sigurnošću isključiti postojanje GERB-a, a ove dvije bolesti mogu i koegzistirati[33]. Kod adolescenata s EoE može se pogrešno dijagnosticirani *poremećaj u jedenju* zbog simptoma tjeskobe povezane s hranom, povraćanja i averzije prema hrani[33]. EoE je češći kod pacijenata s celijakijom nego što se moglo

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza ezofagealne eozinofilije (EE); prilagođeno prema (41).
Table 3. Eosinophilic eosinophilia (EE) differential diagnosis; based on (41).

Eozinofilni ezofagitis – EoE / Eosinophilic esophagitis – EoE
Gastroezofagealna refluksna bolest – GERB / Gastroesophageal reflux disease – GERD
Eozinofilni gastrointestinalni poremećaji – eozinofilni gastritis; enteritis; kolitis, sa zahvaćanjem jednjaka / Eosinophilic gastrointestinal disorders-EGID, gastritis; enteritis; colitis with esophageal involvement
Crohnova bolest / Crohn's disease
Preosjetljivost na lijekove / Drug hypersensitivity reactions
Bolesti veziva / Connective tissue disorders
Hipereozinofilni sindrom / Hypereosinophilic syndrome
Oralna imunoterapija / Oral immunotherapy
Ahalazija i drugi poremećaji motiliteta / Achalasia and other motility disorders
Infektivne bolesti – virusne, gljivične / Infections (viral, fungal)
Reakcija transplantata protiv primatelja / Graft vs host disease
Autoimune bolesti i vaskulitisi / Autoimmune disorders and vasculitides
Dermatološke bolesti sa zahvaćanjem jednjaka poput pemfigoida / Dermatologic conditions with esophageal involvement(pemphigus)
Celijakija / Celiac disease
Mendelski nasljedne bolesti (Marfan sindrom II, HIper IgE sindrom, Netherton sindrom..) / Mendelian disorders (Marfan Syndrome II, Hyper-IgE syndrome, Netherton's Syndrome..)

očekivati[2]. Prevalencija EoE kod endoskopija u djece s impakcijom hrane i/ili disfagijom je visoka, stoga se preporuča biopsija jednjaka tijekom hitne dezimpakcije. Jaka retrosternalna ili bol u prsištu često je povezana s akutnom impakcijom. Kada simptomi ne reagiraju na farmakoterapiju za GERB, treba se razmotriti EoE, kao i među djecom s kašljem koji ne reagira na agresivnu terapiju astme[33]. Normalan nalaz endoskopije i biopsije ne može definitivno isključiti EoE u bolesnika na terapiji IPP-om[41]. Zbog naglog porasta incidencije i prevalencije EoE, povećane su šanse za susret s oboljelim u endoskopskoj sali. Ipak, prosječno dijagnostičko kašnjenje je 3–6 godina u djece i odraslih[10]. Aktualne dijagnostičko-terapijske smjernice u pedijatrijskom EoE zahtijevaju ponavljane endoskopije s biopsijom. Očigledna potreba za boljim metodoma potaknula je intenzivno istraživanje manje invazivnih postupaka predloženih kao poboljšanja prema tradicionalnoj endoskopiji (nazalna endoskopija, '*string test*', '*cytosponge test*', mukozna impedancija). Svaki od njih ima prednosti i nedostatke, neki su bliže široj uporabi. Nijedan nije potpuno neinvazivan pa se nastavlja potraga za pouzdanim i neinvazivnim biomarkerom za dijagnosticiranje i praćenje terapijskog odgovora[42–44]. Najnovije studije pokazuju obećavajuće rezultate s biomarkerima poput razine progenitora eozinofila za praćenje aktivnosti EoE u pacijenata na dijetoterapiji[45,46].

Atipična prezentacija

Iako je eozinofilija jednjaka glavno obilježje EoE, ključna uloga eozinofila u posljednje se vrijeme propituje. Skromna korelacija simptoma i EE ukazuje na prisutnost drugih patogenih mehanizama. Pridržavanje proizvoljno odabranoj graničnoj vrijednosti za dihotomiju pacijenata na postojanje ili odsutnost EoE doima se prejednostavno. Podtipovi ili varijante mogu postojati razotkrivajući EoE kao spektar poremećaja u kojem bi klasični EoE sa značajnom EE bio vrh sante, najekstremniji i najprivlačniji fenotip[8].

Bolest slična EoE (engl. *EoE-like disease*) je fenomen opisan 2016., podrazumijeva pacijente s tipičnim simptomima EoE, ali bez EE. Rezistentni na visoke doze IPP, simptomi brzo reagiraju na topičke kortikosteroide (KS). Endoskopske promjene su minimalne uz histološki nalaz infiltracije T-stanica i mastocita s abnormalnostima ekspresije gena sličnim klasičnom EoE, što sugerira zajedničku patogenezu[47]. U nekih je zabilježena progresija u klasičnu formu EoE što podržava hipotezu o spektru poremećaja, poput *sindroma upalne disfagije ili upalne bolesti jednjaka*.

Limfocitni ezofagitis je kronični ezofagitis s obilnom intraepitelnom infiltracijom limfocita bez granulocita, kod starijih pacijenata, češće žena, iste kliničke prezentacije kao EoE.

Klinička implikacija varijanti je da dijele kliničku sliku s EoE, dok tipična EE izostaje. Poznavanje je važno, jer se u protivnom kod pacijenta bez dijagnostičkih kriterija može postaviti dijagnoza funkcijskog poremećaja. Predstavljaju li ova stanja različite entitete, podtipove, varijante, ranu fazu ili jako kasnu fazu EoE, ostaje za utvrditi[8,43].

Terapija

Liječenje je višeslojno i uključuje dijetoterapiju, farmakoterapiju (IPP i topički KS) i endoskopsku dilataciju[3,6,40,48]. Sve navedene terapije mogu predstavljati prvu liniju i kasnije se izmjenjivati (slika 2). Pri izboru treba uzeti u obzir fenotip (upalni vrs fibrostenotički), klinička obilježja, prihvaćanje izbora, troškove i raspoloživu stručnost[4,9,10]. Smjernice za liječenje EoE značajno su se promijenile posljednjeg desetljeća i još se razvijaju[21,49]. Napredovale su od elementarne formule za djecu i dilatacije jednjaka za odrasle do eli-

Slika 2. Dijagnostičko-terapijski postupnik u eozinofilnom ezofagitisu; prilagođeno prema (6,10,41,50).
Figure 2. Diagnostic and therapeutic algorithm in eosinophilic esophagitis; based on (6,10,41,50).

minacijskih dijeta i topičkih KS. Primarni terapijski cilj sukladan je dihotomiji definicije EoE: rješavanje simptoma i normalizacija makro- i mikroskopskih abnormalnosti (cijeljenje sluznice) te uspostava normalnog kalibra jednjaka kod fibrostenoze[8,27]. Bitno je izbjegavanje nuspojava i malnutricije uz održavanje primjerene kvalitete života[10,50].

Farmakoterapija

Inhibitori protonske pumpe obično se preporučuju kao prvi izbor, zbog učinkovitosti u indukciji i održavanju remisije te povoljnog sigurnosnog profila[3,6]. Dva su glavna učinka: smanjenje kiselog refluksa pogoduje obnavljanje mukozne barijere i ograničava izloženost okolišnim alergenima; smanjuju razine eotaksi-

na-3, Th-2 citokina uključenog u eozinofilnu upalu[10]. IPP monoterapija dovodi do kliničke i histološke remisije u 50–65% djece. Po ukidanju terapije, recidiv se javlja kroz 3–6 mjeseci. Preporučena doza je 1–2 mg/kg dnevno, maksimalno 2x40 mg dnevno u adolescenata; nakon 8 tjedana se procjenjuje odgovor[6,31,50]. Učinkoviti su u terapiji održavanja; u prospektivnoj multicentričnoj studiji 78,6% djece održalo je remisiju nakon jednogodišnjeg praćenja na standardnim dozama (esomeprazol 1 mg/kg/d)[51]. Odgovor je niži od KS, ali njihova sigurnost i jednostavnost primjene čine ih dobrom opcijom prve linije. U prospektivnoj, nekontroliranoj studiji većina pacijenata koji reagiraju na početnu terapiju visokim dozama IPP zadržala je odgovor po smanjenju doze[40]. Ipak, optimalne doze i trajanje još nisu utvrđeni. Trenutno je najrazumnija strategija progresivno smanjenje doze do najniže učinkovite za očuvanje remisije[10,50]. Dugotrajna primjena standardnih doza je sigurna u odraslih. Nasuprot tome, iako je tijekom kratkotrajne primjene dobra podnošljivost, nisu dostupni konačni podaci o dugotrajnoj sigurnosti u djece[50]. Stoga za pacijente s inicijalnim dogovorom, kliničar mora odlučiti o nastavku dugotrajne primjene ili daljnjoj terapijskoj evaluaciji[41].

Kortikosteroidi predstavljaju temelj u terapiji EoE. Protuupalno djelovanje smanjuje fibrozu i remodeliranje te poboljšava integritet mukozne barijere jednjaka. I sistemski i topički KS učinkoviti su u poticanju histološke remisije svih dobnih skupina. Zbog ozbiljnih nuspojava sistemske primjene, preferiraju se topički oblici koji nemaju relevantne nuspojave, osim kandidijaze jednjaka (5–26%) koja u pravilu dobro odgovori na oralne antimikotike[50,52–55]. Kemijske formulacije topičkih KS uključuju pripravke za inhaliranje (progutane), viskozne tablete i suspenzije. Kako histološko poboljšanje ovisi o vremenu kontakta sa sluznicom, viskozne formulacije smatraju se optimalne[50,56,57]. U djece, smjernice predlažu doze flutikazon-propionata (FP) 880–1760 mcg/d za indukciju i 440–880 mcg/d za održavanje te budezonida 1–2 mg/d za indukciju i 1 mg/d za održavanje. Histološki odgovor se procjenjuje nakon 3 mjeseca[10,55,58]. Dovoljno je kliničkih dokaza koji podržavaju topičke KS za indukciju remisije, ali su ograničeni podaci o održavanju dugotrajne remisije. Nakon početnog histološkog odgovora na topičke KS, po ukidanju se brzo javlja recidiv koji u većine nije pouzdano otkriven simptomima, pa se preporuča terapija održavanja u bolesnika s inicijalnim odgovorom[55]. Dulje trajanje terapije, do 48 tjedana budezonidom rezultiralo je znatno boljim održavanjem remisije u odnosu na placebo, bez sigurnosnih pitanja u odraslih[59]. U djece na dugotrajnoj terapiji progutanim KS opisana je supresija nadbubrega (10% liječenih progutanim FP >440 μg/d), stoga se preporuča praćenje kortizola[8,54]. U literaturi nema izvješća o poremećaju rasta u ovoj populaciji[31,60]. Terapija svaki drugi dan nije učinkovita za održavanje remisije. Trajanje terapije je vjerojatno doživotno jer vrlo mali broj pacijenata održi remisiju bez terapije. Potrebne su daljnje studije kako bi se odredilo optimalno doziranje i strategije terapije održavanja[61].

Dijetoterapija

Obzirom na patogenetsku ulogu alergena hrane, modifikacija prehrane izbjegavanjem okidača iz hrane jedina je terapija usmjerena na uzrok EoE. Uloga terapijske dijete opsežno je proučavana u djece i dokazano izaziva i održava histološku remisiju[3]. Trenutačno je izazov identificirati nutritivni alergen kao i pacijente prikladne za dijetoterapiju**.**

Tri su glavna tipa terapijske dijete: elementarna, ciljana i empirijska eliminacijska dijeta[6,8,10]. Elementarna i empirijska eliminacijska dijeta 6 namirnica, dosljedno imaju najbolje stope izlječenja, ali visoka razina restrikcija i potreba za višestrukim endoskopijama ograničavaju primjenu. Jednostavnije i manje restriktivne empirijske metode, poput dijete s eliminacijom 4 ili 2 namirnice, pokazuju ohrabrujuće rezultate[50]. U multicentričnoj studiji europske kohorte, najčešće eliminacijske dijete bile su: ciljana (27,5%), 6 namirnica (21%), temeljem anamneze (12,7%) i eliminacija mlijeka (10,3%)[21].

Elementarna dijeta ima impresivnu učinkovitost, stopu histološke remisije 84,7–95,5%, stoga je najučinkovitija dijetoterapija. Međutim, zbog kronične prirode bolesti nije izvediva tijekom dugog razdoblja. Bolesnici se moraju hraniti isključivo elementarnom formulom 4–6 tjedana, histološku remisiju treba potvrditi biopsijom, a pojedine namirnice uvoditi svakih 5–7 dana počevši od najmanje alergene. Složenost postupka, okus i cijena formulacija ograničavajući su faktori za kliničku uporabu. Dvije su potencijalne indikacije; izostanak učinka farmakoterapije i manje restriktivne dijete, te indukcija u teškim oblicima bolesti[8,10,48].

Ciljana eliminacijska dijeta ima ograničenu vrijednost jer nisu dostupni valjani alati za identifikaciju uzročnog alergena hrane, iako bi upravo ovo bio optimalan oblik individualizirane terapijske dijete[10,61]. Nažalost, kako IgE ne igra ključnu ulogu u izazivanju upale, valjanost testova temeljenih na IgE (kožni ubodni testovi (SPT) ili specifični reagini) razočaravajuće je niska. Dok će 15–43% pacijenata s EoE imati IgE-posredovanu FA, alergološko testiranje prije uvođenja eliminacije neće točno identificirati okidače iz hrane. Kada se isključi hrana pozitivna na SPT, stopa histološke remisije u djece iznosi svega 45,5%, a rezultati SPT imaju izuzetno nisku podudarnost s histološkim odgovorom nakon opterećenja. Bolji je ishod kod kombiniranja SPT i epikutanog testa, pri čemu 78% pacijenata postiže kliničku i histološku remisiju, ali potonji nije validiran za FA[8,31,48]. O*vaj oblik terapijske dijete se ne preporuča.*

Empirijska eliminacijska dijeta temelji se na isključenju najčešćih namirnica za koje je poznato da pokreću EoE. Nakon 8 tjedana eliminacije procjenjuje se histološki odgovor. Zatim se uvodi po jedna namirnica, uz nadzorne endoskopije 8 tjedana kasnije za svaku namirnicu kako bi se potvrdila/isključila remisija[3]. Razvijena su tri empirijska pristupa:

1. Eliminacija 6 namirnica **(6-FED)**: mlijeko, pšenica, jaja, soja, orašasti plodovi i riba/školjke. Kliničku i histološku remisiju postiže 72% pacijenata prema nedavnoj meta-analizi. Unatoč širokoj eliminaciji, ne uzrokuje malnutriciju ili usporenje rasta[48].
2. Eliminacija 4 namirnice **(4-FED)**: mlijeko, pšenica, jaja i orašidi jer su bili najčešći okidači kod ispitanika koji su odgovorili na 6-FED. Djelotvorna je u 64% djece i manje restriktivna[62].
3. Eliminacija 2 namirnice **(2-FED)**: pola ispitanika koji su odgovorili na 4-FED i 3/4 onih na 6-FED imali su jedan ili dva okidača, mlijeko i gluten. Inducira remisiju u 43% pacijenata[62].

Strategija postupnog smanjenja, počevši od 6-FED, kontroliranim uvođenjem namirnica, trenutno je najbolje procijenjena i učinkovita dijetoterapija EoE[48]. S ciljem smanjenja nutritivnih ograničenja i broja endoskopija sve se češće zagovara promjena paradigme; inicijalno 2-FED, potom povećanje restrikcije ako izostane odgovor (*2–4–6–FED STEP-UP*). Lakše praćenje moglo bi povećati suradljivost pacijenata i liječnika a bilježe se i prvi obećavajući rezultati. Nakon identificiranja uzročnog alergena, savjetuje se doživotna eliminacija za održanje remisije bez farmakoterapije[62].

Endoskopska dilatacija (ED)

Balon dilatacija ili bužiranje, opcije su liječenja disfagije povezane s fibrostenozom, znatno češće u odraslih. ED je učinkovita mjera za kontrolu simptoma u kombinaciji s farmako- ili dijetoterapijom kod djece s teškom disfagijom[63]. Iako nema utjecaja na upalu, medijan 3 dilatacije učinkovit je i nudi trajno olakšanje u 95% pacijenata svih dobnih skupina[64]. ED je sigurna u odraslih; stopa teških komplikacija <1%, perforacije 0,3%, bez smrtnih ishoda[65], a medijan trajanja oporavka je godina dana (1tj–36mj)[36,63,66]. Optimalno vrijeme za intervenciju još nije definirano[12]. Nedavna pedijatrijska retrospektivna studija nije utvrdila teške nuspojave; 4% pacijenata žalilo se na bol iza zahvata od čega je 0,4% hospitalizirano[67]. Iako je ED općenito sigurna u pedijatriji, kako nema standardne tehnike za djecu, a mnoge su prakse ekstrapolirane iz adultne literature, o rizicima i koristima valja detaljno razgovarati s obitelji[65].

Raste broj podskupina pacijenata s EoE, pa iako liječenje EoE može biti slično u većine, specifični scenariji zahtijevaju promjenu standardnih pristupa. Neki mogu imati EoE u okviru generaliziranih eozinofilnih gastrointestinalnih poremećaja i zahtijevaju sistemnu terapiju ili dijetoterapiju umjesto topičkih KS za jednjak. Ostali mogu imati EE u okviru druge osnovne bolesti. Potreban je sveobuhvatan klinički pristup, procjena simptoma, laboratorijskih nalaza i drugih ispitivanja. Prepoznavanjem funkcijskih tegoba u bolesnika s EoE važno je izbjeći nepotrebnu eskalaciju terapije temeljem simptoma, u nedostatku objektivnih dokaza aktivnosti bolesti[6,40].

Nove terapije za EoE se razvijaju. Rastući broj bioloških lijekova i imunomodulatora usmjerenih na različite molekularne mehanizme patogeneze, pokazuju obećavajuće rezultate u studijama. Mogli bi biti korisni kod rezistentnih formi ili nepodnošenja standardne terapije[3,68]. Nijedan još nije preporučen u djece[26,68]. Smjernice predlažu korištenje IL monoklonskih antitijela, montelukasta, kromolin natrija, imunomodulatora i anti-TNF, samo u kontekstu kliničkog ispitivanja dok se anti-IgE terapija ne preporuča[6].

Zaključak

Zbog porasta incidencije i prevalencije sve češće susrećemo pacijente s EoE u endoskopskoj sali. EoE je vodeći uzrok impakcije hrane i disfagije i jedan od uobičajenih organskih gastrointestinalnih bolesti s kojima će se susresti opći pedijatar. Važna je svijest o različitim dobno uvjetovanim kliničkim manifestacijama kako bi se oboljeli pravovremeno uputili pedijatrijskom gastroenterologu, smanjio rizik strikture jednjaka i impakcije hrane uslijed remodeliranja i fibroze. EoE je kronično stanje koje značajno utječe na kvalitetu života pacijenata. Većina treba dugotrajnu dijeto- ili farmakoterapiju zbog visoke stope recidiva po ukidanju. Liječenje je izazovno, kako zbog nesklada simptoma i histologije, tako i zbog nedostatka neinvazivnih biomarkera aktivnosti bolesti. U tijeku su studije koje analiziraju složene procese bolesti, a nove terapije mogle bi pružiti rješenje kod izostanka odgovora na konvencionalnu terapiju. Kako često biva u medicini, slika postaje sve složenija prije nego dođe u fokus. EoE nije jedna, uniformna bolest, već mozaik podtipova koji različito reagiraju na terapiju. Unatoč značajnom napretku, nasušna je potreba za prospektivnim dugoročnim studijama ishoda, kako bi razumjeli kako pratiti pacijente i koji će, prema fenotipu, genotipu ili endotipu, najbolje odgovoriti na određenu terapiju.

LITERATURA

1. *Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB.* Esophageal eosinophilia with dysphagia – a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109–16.
2. *Dellon ES, Hirano I.* Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–332.
3. *Bhesania N, Selvakumar PKC, Patel S.* Eosinophilic esophagitis: A review of the pediatric population and consideration of upcoming therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2021 Oct 16. doi: 10.1111/ jgh. 15706.

4. *Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF, Chehade M.* Eosinophilic esophagitis-Where are we today? J Pediatr (Rio J) 2019;95(3):275–281.
5. *Iuliano S, Minelli R, Vincenzi F, Gaiani F, Ruberto C, Leandro G i sur.* Eosinophilic esophagitis in pediatric age, state of the art and review of the literature. *Acta Biomed* 2018;89(8–S): 20–26.
6. *Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR i sur.*; *AGA Institute Clinical Guidelines Committee;* Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158(6):1776–1786.
7. *Barni S, Arasi S, Mastrorilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F i sur.* Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. Ital J Pediatr 2021;47(1):230.
8. *Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P.* Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol* 2021;43(3):319–335.
9. *Tukan A, Biank VF.* Eosinophilic Esophagitis for the General Pediatrician. Pediatr Ann. 2021;50(8):e325–e329.
10. *Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Di Chio T, Bronzini F, Tolone S i sur.* Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. Therap Adv Gastroenterol 2021;14: 1756284820980860.
11. *Robson J, O'Gorman M, McClain A, Mutyala K, Davis C, Barbagelata C i sur.*. Incidence and Prevalence of Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Utah Based on a 5-Year Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17(1):107–14 e1
12. *Muir A, Falk GW.* Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA 2021;326(13):1310–1318.
13. *Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ.* Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2019;49(9):1116–1125.
14. *Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE i sur.* Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133: 1342–63.
15. *Lehman HK, Lam W.* Eosinophilic Esophagitis. Immunol Allergy Clin North Am 2021;41(4):587–598.
16. *Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al.* Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2014; 134:1084–1092.e1.
17. *Rochman M, Travers J, Miracle CE, Bedard MC, Wen T, Azouz NP i sur.* Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2017;140(3):738–749.e3.
18. *Mennini M, Tambucci R, Riccardi C, Rea F, De Angelis P, Fiocchi A, Assa'ad A.* Eosinophilic Esophagitis and Microbiota: State of the Art. Front Immunol 2021;12:595762.
19. *Busing JD, Buendia M, Choksi Y, Hiremath G, Das SR.* Microbiome in Eosinophilic Esophagitis-Metagenomic, Metatranscriptomic, and Metabolomic Changes: A Systematic Review. Front Physiol 2021;12:731034.
20. *Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM.* Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(5):1528–1533.
21. *Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, ReaF4, Chong S, Oudshoorn J i sur.* Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 68(4):552–558.
22. *Chehade M, Aceves SS.* Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Diet or Medication? J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(9):3249–3256.
23. *Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES.* Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 214–222.
24. *von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito 1M, Miehlke S i sur.* Helicobacter pylori infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43:825–830.
25. *Molina-Infante J, Gutierrez-Junquera C, Savarino E, Penagini R, Modolell I, Bartolo O i sur.* Helicobacter pylori infection does not protect against eosinophilic esophagitis: results from a large multicenter case-control study. Am J Gastroenterol 2018; 113: 972–979.
26. *Gabryszewski SJ, Hill DA.* One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;127(3):293–300.
27. *Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH i sur.; ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee*. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(1):107–18.
28. *Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128(1):3–20.e6.
29. *Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A.* Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:598–600.
30. *Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP i sur.* Development of a validated patientreported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. BMC Gastroenterol 2011;11:126.
31. *Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C i sur.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United Eur Gastroenterol J 2017;5:335–58.
32. *Bose P, Albright E, Idrees MT, Perkins A, Sawyers C, Gupta SK i sur.* Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores Are High in Children Without Eosinophilic Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;Oct11.doi:10.1097/MPG.0000000000003324. Epub ahead of print.
33. *De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD, Pacchiarotti C, Di Giulio E, Villa MP i sur.* Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach. Curr Pediatr Rev 2020;16(3):206–214.
34. *Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU.* Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. Gastroenterology 2003;125:1660–1669
35. *Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout AJPM, Bredenoord AJ.* The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. Am J Gastroenterol 2018;113(6): 836–844.
36. *Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A i sur.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. Am J Gastroenterol 2010;105: 1062–70.

37. *Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR i sur.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut 2013; 62: 489–495.
38. *Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF.* Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(7):1056–1063.
39. *Ahuja N, Weedon J, Schwarz SM, Sklar R, Rabinowitz SS.* Applying the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Scores (EREFS) to Different Aged Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71(3):328–332.
40. *Hirano I, Furuta GT.* Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2020;158(4):840–851.
41. *Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N i sur.* Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology 2018;155(4): 1022–1033.e10.
42. *Baker RD, Baker SS.* Towards Better Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: Are We There Yet? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70(4):410.
43. *Ahmed M, Mansoor N, Mansoor T.* Review of eosinophilic oesophagitis in children and young people. Eur J Pediatr 2021; 180(12):3471–3475.
44. *McGowan EC, Aceves SS.* Noninvasive tests for eosinophilic esophagitis: Ready for use? Ann Allergy Asthma Immunol 2021;24:S1081–1206(21)01175–3.
45. *Choudhury S, Kozielski R, Hua J, Wilding GE, Baker S.* Do Histological Features of Eosinophilic Esophagitis in Children Correlate With Peripheral Eosinophils? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70(5):604–607.
46. *Henderson A, Magier A, Schwartz JT, Martin LJ, Collins MH, Putnam PE i sur.* Monitoring Eosinophilic Esophagitis Disease Activity With Blood Eosinophil Progenitor Levels. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70(4):482–488.
47. *Straumann A, Blanchard C, Radonjic-Hoesli S, Bussmann CH, Hruz P, Safroneeva E i sur.* A new eosinophilic esophagitis (EoE)-like disease without tissue eosinophilia found in EoE families. Allergy 2016;71:889–900.
48. *Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ.* Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014; 146: 1639–48
49. *Tourlamain G, Garcia-Puig R, Gutiérrez-Junquera C, Papadopoulou A, Roma E, KalachN i sur.* ESPGHAN EGID Working group. Differences in Management of Eosinophilic Esophagitis in Europe: An Assessment of Current Practice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(1):83–90.
50. *Munoz-Persy M, Lucendo AJ.* Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. Eur J Pediatr 2018;177(5):649–663.
51. *Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML et al.* High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62: 704–10
52. *Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P.* A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. J Clin Gastroenterol 2021;55(5):400–410.
53. *Hirano I, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R i sur.* Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;S1542–3565(21)00456–0.
54. *Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF.* Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. J Pediatr 2016; 170: 240–5.
55. *Hirano I, Safroneeva E, Roumet MC, Comer GM, Eagle G, Schoepfer A i sur.* Randomised clinical trial: the safety and tolerability of fluticasone propionate orally disintegrating tablets versus placebo for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2020;51(8):750–759.
56. *Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM i sur.* Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2012; 143: 321–4.
57. *Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE i sur.* Rapid Recurrence of Eosinophilic Esophagitis Activity After Successful Treatment in the Observation Phase of a Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(7):1483–1492.e2.
58. *Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J i sur.* International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology 2019;157(1):74–86.e15.
59. *Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L i sur.; International EOS-2 Study Group*. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2020;159(5):1672–1685.e5.
60. *Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagiella E i sur.* Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2016;111:1187–97.
61. *Rubinstein E, Hait EE, Mitchell PD, Lee JJ.* Every-other-day dosing of oral viscous budesonide is not effective in the management of eosinophlic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66:395–7.
62. *Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A i sur.* Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2–4–6 study. J Allergy Clin Immunol 2018;141(4):1365–1372.
63. *Robles-Medranda C, Villard F, Le Gall C, Rivet C, Bouvier R, Dumortier J i sur.* Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50: 516–20.
64. *Moawad FJ, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Cantrell SE, Tmanova L, Douglas KM.* Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2017;46(2):96–105.
65. *Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Amindra S, Arora MB, Chir B i sur.* Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc 2011;73:15–21.
66. *Runge TM, Eluri S, Cotton CC, Burk CM, Woosley JT, Shaheen NJ i sur.* Outcomes of esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety, efficacy, and persistence of the fibrostenotic phenotype. Am J Gastroenterol 2016;111: 206–13.
67. *Menard-Katcher C, Furuta GT, Kramer RE.* Dilation of Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Adverse Events and Short-term Outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:701–6.
68. *Zhang S, Assa'ad AH.* Biologics in eosinophilic esophagitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021;21(3):292–296.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:115–120
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-17

Pregled | Review

Atipična anoreksija nervoza – bitno je oku nevidljivo

Atypical anorexia nervosa – eating disorder that we can't see

Barbara Perše[1]✉, Matea Crnković Ćuk[1], Orjena Žaja[1,2,3]

[1] Centar za poremećaje u jedenju kod djece i adolescenata, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[2] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi
POREMEĆAJI U JEDENJU,
ANOREKSIJA NERVOZA,
ATIPIČNA ANOREKSIJA NERVOZA

SAŽETAK. Kada je riječ o anoreksiji nervozi (AN), posljednjih godina došlo je do značajnih epidemioloških promjena; bilježi se porast incidencije, pojava u mlađim dobnim skupinama, a prepoznaju se i „novi" podtipovi bolesti s atipičnim obilježjima koji nisu manje ozbiljni. Sukladno tome dolazi i do promjena u klasifikaciji, te se definiraju specifični poremećaji. Jedan od njih je atipična anoreksija nervoza (AAN) koja je po svim obilježjima ista klasičnoj AN, izuzev po pitanju tjelesne mase (TM) koja može biti normalna ili čak veća od one u vršnjaka. Upravo zbog činjenice da nisu naočigled pothranjeni, pacijenti se često shvaćaju olako iako njihove somatske komplikacije mogu biti jednako ozbiljne i klinički izazovne kao i kod pacijenata s klasičnom AN. Štoviše, komplikacije AAN mogu biti i teže, a psihoemotivni problemi dublji i u usporedbi s pacijentima koji boluju od klasičnog tipa AN. Cilj ovog članka je upoznati čitatelje s relativno novim pojmom atipične anoreksije nervoze, karakteristikama te sličnostima i razlikama prema klasičnoj AN.

Key words
EATING DISORDERS,
ANOREXIA NERVOSA (AN),
ATYPICAL ANOREXIA NERVOSA (AAN)

SUMMARY. When it comes to anorexia nervosa (AN), there have been significant epidemiological changes over the past years; an increase in the incidence has been recorded, shift to younger age groups, and "new" subtypes of the disease with atypical features have been recognized. Subsequently, there have been changes in the classification of disorders and specific disorders have been defined. One of them is atypical anorexia nervosa (AAN) which is in all aspects the same as classic AN except in terms of body weight which can be normal or even higher in comparison with peers. Due to the fact that they are not obviously skinny, these patients are often not taken seriously enough, although their medical complications can be just as serious and clinically challenging as in patients with classic AN. In fact, complications of AAN can be even more severe with more prominent psychoemotional problems compared to patients suffering from the classic type of AN. The aim of this article is to familiarize readers with this new term of an old eating disorder and explain the similarities and differences it shares with the classic type of AN.

Anoreksija nervoza (AN) se smatra bolešću modernog doba. Međutim, prvi opisi datiraju iz srednjeg vijeka, a u stručnoj literaturi ju je opisao Wiliam Gull još 1888.[1] Od prvih opisa do danas stečeno je mnogo znanja međutim još postoje mnoge nepoznanice i neodgovorena pitanja.

Poremećaji u jedenju su skupina bolesti kojoj pripada i AN i atipična anoreksija nervoza (AAN). Karakterizira ih trajno narušen odnos prema jelu, promijenjena percepcija vlastita izgleda što dovodi do restriktivnog obrasca u jedenju koji, ponekad uz kompenzacijske oblike ponašanja (vježbanje, povraćanje, korištenje diuretika i laksativa), dovodi do značajnog oštećenja zdravlja, kako fizičkog tako i psihoemotivnog te do izrazito narušenog socijalnog funkcioniranja. U pedijatrijskoj populaciji medicinske komplikacije ometaju rast i razvoj, a somatske promjene mogu biti i životno ugrožavajuće. Nužno ih je prepoznati te započeti pravovremeno liječenje kako bi izbjegli potencijalni razvoj ireverzibilnih komplikacija. U zadnje vrijeme svjedoci smo porasta incidencije AAN, poremećaja u jedenju koji je po ozbiljnosti kliničke slike jednak klasičnoj AN, ali izostaje jedan kriterij, a to je značajno niska tjelesna masa (TM) pri postavljanju dijagnoze.[2]

Definicija, klasifikacija i terminologija

Anoreksija nervoza je definirana u Dijagnostičko statističkom priručniku mentalnih poremećaja (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, DSM*). Kriteriji su se mijenjali, kako smo se upoznavali problematikom. Prema DSM-IV[3] pedijatrijski pacijenti s jasnim poremećajima u jedenju često nisu zadovoljavali stroge kriterije te je velik broj njih (62,4–74 %)[4–6] svrstan u nespecifične poremećaje u jedenju. Obzirom na to nametnula se potreba za boljom definicijom. U posljednjem, V. izdanju DSM-a[2] definirani su specifič-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Barbara Perše, dr. med., Centar za poremećaje u jedenju kod djece i adolescenata, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: barbara.perse@gmail.com

Tablica 1. Zajednička obilježja i razlike u DSM-V dijagnostičkim kriterijima za anoreksiju nervozu i atipičnu anoreksiju nervozu; prilagođeno prema (2)
Table 1. Common features and differences in DSM-V diagnostic criteria for anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa; based on (2).

1. Snažan strah od dobivanja na tjelesnoj masi ili debljanja odnosno ustrajni postupci koji onemogućavaju porast tjelesne mase, čak i u slučaju pacijenata s niskom tjelesnom masom / Intense fear of gaining weight or becoming fat, or persistent behavior that interferes with weight gain, even though at significantly low weight
2. Smetnje u doživljaju vlastite tjelesne mase ili oblika tijela i neprimjeren utjecaj na samovrednovanje i neshvaćanje ozbiljnosti aktualno niske tjelesne mase / Disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced, undue influence of body weight or shape on selfevaluation, or persistent lack of recognition of seriousness of current low body weight

ANOREKSIJA NERVOZA / ANOREXIA NERVOSA
3. Ograničenje energetskog unosa u odnosu na potrebe, što dovodi do značjno niske mase obzirom na dob, spol, razvojnu fazu i zdravstveno stanje. Značajno niska masa se definira kao masa koja je manja od minimalno normalne ili, ako je riječ o djeci i adolescentima, koja je manja od minimalno očekivane / Restriction of energy intake relative to requirements, leading to significantly low body weight in the context of age, sex, developmental trajectory and physical health. Significantly low weight defined as weight that is less than minimally normal or, for children and adolescents less than minimally expected.

ATIPIČNA ANOREKSIJA NERVOZA / ATYPICAL ANOREXIA NERVOSA
3. Ograničenje energetskog unosa u odnosu na potrebe, što dovodi do značajnog pada na tjelesnoj masi / Restriction of energy intake relative to requirements, leading to significantweight loss

ni poremećaji u jedenju. Jedan od tih je i AAN koja ima sva obilježja klasične AN (snažnu restrikciju unosa hrane, dismorfofobiju i strah od debljanja), ti pacijenti su značajno izgubili na tjelesnoj masi (TM), ali ključna je razlika da u trenutku postavljanja dijagnoze nisu pothranjeni (tablica 1.). Obzirom da se pacijenti ne uklapaju u tipičnu sliku našeg doživljaja AN kao bolesti „mršavih", AAN je nerijetko teško prepoznati, a kada ju prepoznamo, skloni smo podcijeniti ozbiljnost bolesti. Upravo ova grupa pacijenata može biti značajno metabolički ugrožena i sve češće zbog komplikacija zahtijeva hospitalizaciju.[7] Ne postoji konsenzus oko toga što označava značajni gubitak na TM. Prema istraživanjima već gubitak od 5% ukoliko je povezan s narušenom kognicijom i nezdravim oblicima ponašanja se definira kao AAN.[8]

Etiologija

Unatoč brojnim teorijama ostaje otvoreno pitanje etiologije poremećaja. Opće je prihvaćeno mišljenje da se radi o kompleksnom utjecaju psiholoških, genetskih, bioloških, razvojnih i okolišnih odnosno socijalnih faktora. Pacijenti sa AAN su u velikom broju slučajeva, do 71%, prije razvoja bolesti imali prekomjernu TM,[9] a restrikciju su provodili kroz duži vremenski period i izgubili ukupno više kilograma u odnosu na pacijente sa AN prije nego je postavljena dijagnoza.[9] Pretilost i poremećaji u jedenju, iako su na prvi pogled na različitim stranama spektra, imaju puno više sličnosti no što se površnom promatraču doima. Živimo u doba epidemije pretilosti u svim dobnim skupinama pa tako i kod djece. Pretila djeca su često izložena stigmatizaciji i izrugivanju okoline, a nerijetko potiču iz obitelji s nezdravim prehrambenim navikama.[10] Ova skupina djece započinju inicijalno objektivno opravdanu dijetu, no bez nadzora medicinskog stručnjaka i često, u želji da što brže postignu idealnu TM, provode rigoroznu restrikciju. Zbog toga sam proces mršavljenja može otići nepredvidivim pravcem i u neurobiološki ili genetički predisponiranih osoba biti okidač razvoja AN. Poznato je da je samo provođenje dijete značajan rizični čimbenik, čak 18 puta su veće šanse za razvoj poremećaja u jedenju. [11] Inicijalno, kako krene pad na masi, pacijenti imaju osjećaj postignuća (osjećaj kontrole, dobivaju pohvale okoline), a kasnije klasičnim kondicioniranjem ovo postane način života, [12] ulaze u začarani krug gladovanja, straha od hrane i debljanja te iskrivljene percepcije izgleda vlastitog tijela. Dakle, gubitak na TM potiče promjenu kognicije i stvara „anorektičan" način razmišljanja. Imajući sve ovo na umu ne iznenađuje pojava i porast incidencije AAN.

Incidencija

Općenito govoreći poremećaji u jedenju su treća kronična bolest po učestalosti u adolescentica i mladih žena s visokom smrtnošću.[13] Sama prevalencija jako varira ovisno o kriterijima koji su korišteni za postavljanje dijagnoze. [14] Od AN boluje oko 0,3% djevojaka,[15] dok se prevalencija tijekom života procjenjuje na 0,5% do 2%.[16] Prema prethodnom, DSM-IV, [3] velik dio pedijatrijskih pacijenata nije zadovoljavao stroge kriterije te je ukupna prevalencija poremećaja u jedenju (uključujući nespecifične) iznosila oko 3%.[5] Čak je i ovaj broj je lažno nizak jer, s jedne strane pacijenti su često ne-

prepoznati, a s druge strane postoji realan porast, posebno sada u vrijeme pandemije SARS-CoV-2. U prvim izvješćima prije i za vrijeme pandemije prati se porast incidencije oko 60%,[17,18] a velik broj pacijenata (40,4%) navodi kako su upravo restrikcije vezane uz pandemiju bile okidač bolesti.[17] Što se tiče AAN, teško je dobiti točne podatke o prevalenciji. Novija istraživanja ukazuju kako je zastupljena kod otprilike trećine hospitaliziranih pacijenata s poremećajima u jedenju,[19] ponegdje i > 40 %.[9] U jednoj australskoj studiji bilježi se izrazit porast hospitalizacija pacijenata sa AAN u intervalu od 6 godina od 8% na 47%.[7] Što se tiče AAN, još uvijek nema podataka o zastupljenosti spolova. Prema našim iskustvima, čini se da je zadržan tipičan obrazac kao u klasičnoj AN u kojemu dominira ženski spol, otprilike 10:1.[2]

Medicinske komplikacije

Tradicionalno, pothranjenost se smatrala glavnom kliničkom manifestacijom AN i biljegom težine bolesti. No prepoznavanje AAN kao posebnog entiteta je uvelike demantiralo ovo shvaćanje. Somatske promijene i metaboličke komplikacije vrlo su slične kod ova dva entiteta i jednako su ozbiljne. Tome u prilog govori da je za komplikacije odgovorna kronična i akutna prilagodba organizma na niski energetski unos i starvaciju[20] što posljedično utječe na gotovo sve organske sustave. Ukupni gubitak mase je pokazatelj kronične, a gubitak mase neposredno pred prijem je pokazatelj akutne prilagodbe na starvaciju.[20] Komplikacije su detaljno navedene u tablici 2, a u tekstu ćemo opisati neke od komplikacija i naglasiti sličnosti te razlike kod AN i AAN ukoliko o njima postoje izvješća u literaturi.

Najčešće i najteže komplikacije vezuju se uz kardiovaskularni sustav. Ovi pacijenti imaju bradikardiju ponekad ekstremnih razmjera, koja se jednako često javlja u grupi pacijenta s AN i AAN.[9] Naime, bradikardija ovisi o ukupno izgubljenoj TM i postotku gubitka neposredno pred hospitalizaciju, a ne o aktualnoj TM pri prijemu.[9] Također je učestala ortostatska hipotenzija koja je izraženija što je ukupni pad na TM[9] bio veći, ali ovisi i o aktualnoj masi pri prijemu, odnosno jače je izražena kod teže pothranjenih pacijenata.[20] Zbog toga se ortostatska hipotenzija, očekivano, ipak nešto rjeđe opisuje u pacijenata s AAN.[9] Drugi oblici ostalih dizritmija, uključujući i prolongaciju QT intervala, također se viđaju u ovih pacijenata. Kod djece sportaša, koji zbog dugogodišnjeg aktivnog bavljenja sportom imaju tzv. 'sportsko srce', bradikardija zna biti izrazito teška i dugotrajna. Iz vlastitog iskustva izdvajamo pacijenta s ekstremnom prezentacijom bradikardije, kod kojeg je minimalna srčana frekvencija iznosila u snu 18 otkucaja/min, što predstavlja značajan rizik za naglu srčanu smrt. Uz poremećaje ritma, nerijetko se razvija perikardijalni izljev koji nastaje po principu „ex vacuo", odnosno zbog gubitka mase srčanog mišića, a ne bolesti samog miokarda ili perikarda. Neovisno o patogenetskom mehanizmu, perikardijalni izljev jednako predstavlja potencijalnu životnu ugrozu kao i u slučaju drugih etioloških čimbenika.[21]

Druga teška, akutna, komplikacija je poremećaj elektrolita. Pacijenti s restriktivnim tipom, koje najčešće viđamo u praksi uglavnom imaju uredne serum-

Tablica 2. Medicinske komplikacije anoreksije nervoze; modificirano prema (21, 36)
Table 2. Medical complications of anorexia nervosa, based on (21,36)

Poremećaj vode i elektrolita / Fluid and electrolytes disturbances	Dehidracija / Dehydration Hipokalemija / Hypokalemia Hiponatremija / Hyponatremia Hipokloremična alkaloza / Hypochloremic alkalosis
Kardiovaskularni / Cardiovascular	Bradikardija / Bradycardia Ortostatska intolerancija / Orthostatic intolerance Aritmije / Arrhythmia Prolongirani QT interval / Prolonged QT interval Perikardijalna efuzija / Pericardial effusion Prolaps mitralne valvule / Mitral valve prolaps
Neurološki / Neurologic	Atrofija kore mozga / Cerebral cortical atrophy Promjene u EEG-u / EEG disturbances Kognitivne promjene / Cognitive changes
Endokrinološki i metabolički sustav / Endocrine and metabolic system	Netiroidna bolest štitnjače / Euthyroid sick syndrome Hipogonadotropni hipogonadizam / Hypogonadotropic hypogonadism Hiperkortizolizam / Hypercortisolemia Smanjene razine IGF-I / Low IGF-1 Dislipidemija / Dyslipidemia
Koštani / Bone	Smanjena gustoća kostiju / Low bone density Usporenje rasta / Linear growth retardation
Gastrointestinalni / Gastrointestinal	Dismolitet / Dysmotility Usporeno pražnjenje želudca / Delayed gastric emptying Opstipacija / Constipation Masna infiltracija jetre / Fatty liver disease Erozije jednjaka, Barrett-ov jednjak / Esophageal erosions, Barrett's esophagus
Bubrezi / Nephrological	Hipokalemijska nefropatija / Hypokalemic nephropathy Akutna bubrežna ozljeda / Acute kidney disease Kronično bubrežno zatajenje / Chronic kidney disease Nefrolitijaza / Nephrolithiasis
Kožne promjene / Skin changes	Akrocijanoza / Acrocyanosis Karotinemija / Carotenemia Russelov znak (ožiljci kože šaka) / Russel sign Lanugo / Lanugo
Ostalo / Other	Hipotermija / Hypothermia Leukopenija, trombocitopenija, anemija / Leukopenia, thrombocytopenia, anemia Dentalne erozije / Dental erosions Hiperferitinemija / Hyperferitinemia

ske elektrolite. Hipokalemija, praćena metaboličkom alkalozom i hipokloremijom javlja se mahom kod pacijenata koji uz restrikciju energetskog unosa imaju i kompenzacijska ponašanja (povraćanje, uzimanje diuretika i laksativa). Ovo stanje može biti praćeno hipernatremijom, koja je prouzrokovana dehidracijom, dok je hiponatremija povezana s ekscesivnim uzimanjem tekućine zbog niza razloga: psihijatrijskog komorbiditeta (potomanije), pokušaja manipulacije pri vaganju, u svrhu supresije apetita ili kao nuspojava psihofarmakoterapije. Hipofosfatemija se rijetko nalazi pri prvoj evaluaciji, najčešće pacijenti zbog straha od pregleda i hospitalizacije neposredno pred dolazak u zdravstvenu ustanovu konzumiraju veću količinu hrane, poglavito visokog kalorijskog indeksa poput slatkiša i razvija se realimentacijska hipofosfatemija (RH).

Hormonski status u cijelosti je poremećen. Niske su vrijednosti hormona štitnjače u sklopu netiroidne bolesti štitnjače (engl. *euthyroid sick syndrome*), što je adaptacija na starvaciju i ne zahtjeva nadoknadu hormona štitnjače.[22] Jedna od najizraženijih promjena je supresija osovine hipotalamus-hipofiza-spolne žlijezde i razvoja hipogonadotropnog hipogonadizma koji za posljedicu ima amenoreju kod pacijentica, a kod muških pacijenata može rezultirati niskim vrijednostima testosterona[23] i smanjenim volumenom testisa.[24] Iz nepoznatih razloga kod jednog dijela pacijentica amenoreja se javlja prije značajnog gubitka na masi, što govori u prilog tome da i sam emocionalni stres može pridonijeti hipogonadizmu.[25] Niske su vrijednosti IGF-1 i rezistencija na hormon rasta što zajedno s niskim vrijednostima hormona štitnjače i spolnih hormona utječe na linearni rast kostiju i konačnu visinu pacijenata.[26] Dosadašnja istraživanja nisu imala jednoznačne rezultate,[24] uglavnom nije bilo razlike u konačnoj visini u usporedbi sa zdravim kontrolama, što možemo objasniti činjenicom kako se poremećaji u jedenju uglavnom razvijaju u doba adolescencije, kada je većina pacijenata dosegla svoju konačnu visinu. Međutim, u praksi svjedočimo kako se kod pacijentica s teškom i kroničnom premenarhalnom anoreksijom može razviti potpun zastoja rasta i spolnog razvoja s konačno dosegnutom visinom ispod genetskog potencijala, stoga su potrebna istraživanja s dobnom stratifikacijom pacijenata.

Sve navedene promjene hormonskog statusa nepovoljno utječu na koštano zdravlje. Adolescencija je kritično vrijeme za stvaranje životnih zaliha koštane mase i zbog čega će dugotrajna starvacija u ovom razdoblju ireverzibilno ugroziti koštano zdravlje i pacijenti neće dostići svoj genetski potencijal. U adolescentica sa AN, dulje trajanje bolesti rezultiralo je nižim vrijednostima Z-scora koštane gustoće.[27] Uzrok niske koštane gustoće je na prvom mjestu niska vrijednost spolnih hormona, a tome pridonose i malnutricija s deficitom mikronutrijenata, niske vrijednosti IGF-1 i hiperkortizolizam.[21] Pacijenti sa AAN imaju ipak nešto bolju koštanu gustoću u odnosu na pacijente sa AN, posebno ako su prethodno bili pretili.[28] Bitno je napomenuti da nadoknada spolnih hormona nije imala utjecaj na koštanu gustoću te se ne preporuča terapija istim.

Kod AN su opisane strukturne i funkcionalne promjene mozga, prvenstveno atrofija kore mozga.[29] Međutim, prema prvim izvještajima iz literature, čini se da te promjene kod AAN nisu značajne, a ukoliko jesu prisutne, radi se minimalnim promjenama.[30]

Restriktivni poremećaji u jedenju su u osnovi psihoemocionalni poremećaji, često praćeni psihijatrijskim komorbiditetom poput anksioznog ili opsesivno kompulzivnog poremećaja, nerijetko je prisutna i teža psihopatologija poput depresije[9,31] pa i suidicalnosti. Kod AAN se viđaju jednake psihološke karakteristike i psihijatrijski komorbiditeti s tom razlikom što je kod AAN veći stupanj opsesije hranom i doživljajem vlastitog tijela te niže samopouzdanje u usporedbi s klasičnom AN.[9] Dublja analiza psihološkog profila pacijenata s poremećajima u jedenju prelazi okvire ovog članka i kompetencija pedijatra koji je prvenstveno posvećen somatskim aspektima bolesti.

Liječenje

Za razliku od odraslih, kod djece je bitno započeti liječenje što ranije i to vrlo agresivno kako bi spriječili neposredne i kronične posljedice i time poboljšali šanse za oporavak. Glavni koordinator u liječenju djece a AAN treba biti pedijatar[21] najčešće gastroenterolog. No liječenje mora biti multidisciplinarno, uključivati pedijatre ostalih subspecijalnosti, psihologe, psihijatre, zatim ginekologe, posebno educirane medicinske sestre i nutricioniste (preporuka da ne bude u direktnom kontaktu s oboljelom djecom).

Bolničko liječenje je nužno u velikom broju slučajeva, prvenstveno kod pacijenata koji su teško pohranjeni, imaju akutne metaboličke komplikacije i u slučajevima izostanka uspjeha ambulantnog liječenja. Na prvom mjestu je liječenje akutnih medicinskih komplikacija, s tim paralelno i nutricijsko liječenje kliničkom prehranom, koja je bitna kako za somatski oporavak tako i za razbijanje patološkog obrasca ponašanja i izgladnjivanja. Bez ovog krucijalnog dijela daljnji psihoterapijski tretman nije uspješan. Indikacije za hospitalizaciju su navedene u tablici 3, modificirane prema smjernicama AAP (American Academy of Pediatrics)[21] i Junior MARSIPAN preporukama.[32] TM koja se u svim smjernicama navodi kao jedna od indikacija, vrlo je bitna. No danas možemo reći kako je jednako važan kriterij dinamika mase u prethodnom razdoblju,[20] što još nije u smjernicama AAP-a, dok je uključeno u MARSIPAN preporukama[32] ali samo kao gubitak u tjednima neposredno pred prijem, a ne kroz ukupni postotak izgubljene TM. Obzirom na epidemiološke trendove i recentne spoznaje o AAN, za očekivati je

Tablica 3. Indikacije za hospitalizaciju djece i adolescenata s (atipičnom) anoreksijom nervozom; modificirano prema (21,32), *medijan ITM se izračunava kao ITM/ITM na 50. percentili za dob i spol u referentnoj populaciji x 100

Table 3. Indications for hospitalization for children and adolescents with (atypical) anorexia nervosa; based on (21,32), *percent median BMI is calculated as patient BMI/50th percentile BMI for age and sex in reference population x 100

Medijan indeksa tjelesne mase (ITM) ≤ 75% * / <75% median body mass index (BMI) for age and sex
Gubitak 0,5–1 kg tjedno zadnja dva tjedna / Recent loss of weight of 0,5–1 kg or more/week for 2 consecutive weeks
Dehidracija / Dehydration
Poremećaji elektrolita (hipokalemija, hipofosfatemija, hiponatremija) / Electrolyte disturbance (hypokalemia, hyponatremia, hypophosphatemia)
Bradikardija / Bradycardia
Poremećaji ritma (prolongirani QTc, duge aritmije) / Irregular heart rhythm (prolonged QTc, other arrhythmias)
Ortostatska intolerancija / Orthostatic intolerance
Teška hipotermija – < 35,6^{0}C / Severe hypothermia – < 35,6 ^{0}C
Akutno odbijanje hrane / Acute food refusal
Neuspjeh ambulantnog liječenja / Failure of outpatient treatment
Druge akutne medicinske komplikacije (sinkopa, konvulzije, pankreatitis…) / Acute medical complications of malnutrition (syncope, seizures, pancreatitis...)
Nekontrolirano vježbanje uz restrikciju (1–2 sata dnevno) / High levels of uncontrolled exercise in the context of malnutrition (1–2 hour a day)
Teški psihijatrijski komorbiditet ili suicidalnost – zahtjeva hospitalizaciju na psihijatrijskom odjelu / Severe psychiatric comorbidity or suicidal ideas – requires hospitalization in a psychiatric ward

kako će kriterij dinamike TM u prethodnom periodu zasigurno biti uključen u nove ili revidirane buduće smjernice. Kod prolongirane starvacije, postoji bojazan od razvoja realimentacijskog sindroma (*engl. refeeding syndrome,* RS). RS dovodi do značajnih metaboličkih promjena, što može rezultirat ozbiljnim kliničkim manifestacijma (srčane aritmije i/ili zastoj, delirij, mišićna slabost, rabdomioliza, poremećaje disanja, kolvulzije, kome pa čak i smrt). Glavno je obilježje realimentacijska hipofosfatemija (RH), ali javljaju se i poremećaji koncentracije drugih elektrolita. Naime, kod prolongane starvacije zbog smanjene sinteze ATP-a dolazi do deplecije fosfata iz organizma i smanjenog izlučivanja inzulina. Nakon početka realimentacije ugljikohidrati postaju glavni izvor energije, počinje sinteza ATP-a i javlja se potreba za fosfatima, a zbog naglog izlučivanja inzulina fosfat ulazi u stanice i dodatno se smanjuju njegove rezerve u krvi. Prosječna učestalost realimentacijskog sindroma je oko 14%.[33] Upravo zbog straha od RS, prethodne preporuke su isticale važnost spore realimentacije, s 30–50% dnevnih potreba i polaganim podizanjem dnevnog kalorijskog unosa takozvanim „*start low, go slow*“ principom. Međutim, ovaj pristup dovodi do slabog prirasta na masi i prolongiranja bolesti. Sve više istraživanja potvrđuje kako RH zapravo ovisi o stupnju pothranjenosti, postotku ukupno izgubljene TM i brzini gubitka dok je manje značajan sam inicijalni energetski unos,[20] te se danas preporučuje agresivna realimentacija uz brižljiv nadzor elektrolitskog statusa i u slučaju naznaka hipofosfatemije suplementacije fosfata.[34,35] U prvim danima, kada je najveća incidencija RH najveća, elektrolite određujemo svakih 24–48 sati, a kod pojedinih pacijenata čak i češće. Kako pacijenti sa AAN nisu pothranjeni, imaju manji rizik za razvoj RS. Međutim, nema izvješća o njegovoj incidenciji stoga se svakako preporuča pojačan nadzor nad pacijenticama.

Kod pacijenata sa AN cilj inicijalnog liječenja tijekom hospitalizacije predstavlja poticanje anabolizma s prirastom mase. Preporučuje se 0,5–1 kg tjedno, ovisno o dobi i početnoj TM. U skupini pacijenata sa AAN inicijalni cilj je zaustaviti katabolizam i stabilizirati TM. Kod obje grupe pacijenata važno je poticanje normalizacije obrasca jedenja i smanjivanje straha psihološkom terapijom.[36] Za vrijeme hospitalizacije, usporedo s nutricijskim liječenjema počinje, a po otpustu se nastavlja, intenzivno i dugotrajno psihijatrijsko liječenja uz redovit somatski nadzor.[36]

Zaključak

Zadnjih godina došli smo do spoznaje kako, suprotno uvriježenom mišljenju, nije samo aktualna (niska) TM biljeg ozbiljnosti bolesti, već su to i dinamika te postotak izgubljene TM u prethodnom periodu, što uvelike mijenja naša shvaćanja i stavlja u fokus novu skupinu pacijenta, onih sa AAN. Obzirom na normalnu masu, ukoliko ne vodimo ciljanu anamnezu, moguće je u prvom kontaktu previdjeti ozbiljnost situacije, zbog čega pacijenti nerijetko dugo lutaju zdravstvenim sustavom prije postavljanja dijagnoze.

Medicinsko osoblje, posebno liječnici primarne zdravstvene zaštite; pedijatri, liječnici školske i obiteljske medicine, trebaju biti svjesni ovog problema i brojnih zdravstvenih komplikacija koje ih prate kako bi na vrijeme prepoznali problem. Nužno je pratiti dinamiku mase, pitati pacijente kod kojih primijetimo pad o prehrambenim navikama i načinu provođenja dijete. Pravovremenim prepoznavanjem i liječenjem izgledi za oporavak su veći, a rizik za ireverzibilne sekvele bolesti puno manje.

Također treba imati na umu kako pretilost i poremećaji u jedenju nisu dijametralno suprotni već imaju puno preklapanja, čega moramo biti svjesni u pristupu pacijentu. Ukoliko se radi o pretiloj djeci i adolescentima koji iz objektivnih zdravstvenih razloga trebaju regulirati tjelesnu masu, važan je redovit nadzor od strane educiranih zdravstvenih djelatnika, kako cijeli proces ne bi završio na drugoj strani spektra, s razvojem AAN ili drugih oblika poremećaja u jedenju.

LITERATURA

1. *Gull, W.* Anorexia nervosa. Lancet 1888;131(3368): 516–517.
2. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2013
3. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 1990
4. *Peebles R, Hardy KK, Wilson JL, Lock JD.* Are diagnostic criteria for eating disorders markers of medical severity? Pediatrics. 2010 May;125(5):e1193–201
5. *Machado PP, Machado BC, Gonçalves S, Hoek HW.* The prevalence of eating disorders not otherwise specified. Int J Eat Disord. 2007 Apr;40(3):212–7
6. *Fisher M, Gonzalez M, Malizio J.* Eating disorders in adolescents: how does the DSM-5 change the diagnosis? Int J Adolesc Med Health. 2015 Nov;27(4):437–41
7. *Whitelaw M, Gilbertson H, Lee KJ, Sawyer SM.* Restrictive eating disorders among adolescent inpatients. Pediatrics. 2014 Sep;134(3):e758–64
8. *Forney KJ, Brown TA, Holland-Carter LA, Kennedy GA, Keel PK.* Defining "significant weight loss" in atypical anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2017 Aug;50(8):952–962
9. *Sawyer SM, Whitelaw M, Le Grange D, Yeo M, Hughes EK.* Physical and Psychological Morbidity in Adolescents With Atypical Anorexia Nervosa. Pediatrics. 2016 Apr;137(4): e20154080
10. *Kimber M, Dimitropoulos G, Williams EP, Singh M, Loeb KL, Hughes EK, i sur.* Tackling mixed messages: Practitioner reflections on working with adolescents with atypical anorexia and their families. Eat Disord
11. *Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R.* Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years. BMJ. 1999 Mar 20;318(7186):765–8
12. *Coniglio KA, Becker KR, Franko DL, Zayas LV, Plessow F, Eddy KT, i sur.* Won't stop or can't stop? Food restriction as a habitual behavior among individuals with anorexia nervosa or atypical anorexia nervosa. Eat Behav. 2017 Aug;26:144–147
13. *Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S.* Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. Arch Gen Psychiatry. 2011 Jul; 68(7):724–31
14. *Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW.* Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. Curr Psychiatry Rep. 2012 Aug;14(4):406–14
15. *Hoek HW.* Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. Curr Opin Psychiatry. 2006 Jul;19(4):389–94.
16. *Campbell K, Peebles R.* Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. Pediatrics. 2014 Sep;134(3): 582–92
17. *Springall G, Cheung M, Sawyer SM, Yeo M.* Impact of the coronavirus pandemic on anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa presentations to an Australian tertiary paediatric hospital. J Paediatr Child Health. 2021 Sep 27:10.1111/jpc.15755
18. *Agostino H, Burstein B, Moubayed D, Taddeo D, Grady R, Vyver E, i sur.* Trends in the Incidence of New-Onset Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa Among Youth During the COVID-19 Pandemic in Canada. JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12):e2137395
19. *Forman SF, McKenzie N, Hehn R, Monge MC, Kapphahn CJ, Mammel KA, i sur.* Predictors of outcome at 1 year in adolescents with DSM-5 restrictive eating disorders: report of the national eating disorders quality improvement collaborative. J Adolesc Health. 2014 Dec;55(6):750–6
20. *Whitelaw M, Lee KJ, Gilbertson H, Sawyer SM.* Predictors of Complications in Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa: Degree of Underweight or Extent and Recency of Weight Loss? J Adolesc Health. 2018 Dec;63(6):717–723
21. *Hornberger LL, Lane MA, AAP THE COMMITTEE ON ADOLESCENCE.* Identification and Management of Eating Disorders in Children and Adolescents. Pediatrics. 2021; 147(1): e2020040279
22. *Warren MP.* Endocrine manifestations of eating disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):333–43. doi: 10.1210/jc.2009-2304
23. *Sabel AL, Rosen E, Mehler PS.* Severe anorexia nervosa in males: clinical presentations and medical treatment. Eat Disord. 2014;22(3):209–20
24. *Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB i sur.* Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8): 3029–3036
25. *Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, i sur.* Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. Pediatrics. 2004 Dec;114(6): 1574–83
26. *Katzman DK.* Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. Int J Eat Disord. 2005;37 Suppl:S52–9; discussion S87–9
27. *Balenović A, Žaja Franulović O, Jurčić Z, Vrkić N, Punda M, Kusić Z.* Poremećaj gustoće kostiju u djece s poremećajem hranjenja. Paediatr Croat 2008; 52 (Supl 1): 126–129
28. *Nagata JM, Carlson JL, Golden NH, Long J, Murray SB, Peebles R.* Comparisons of bone density and body composition among adolescents with anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2019 May;52(5):591–596
29. *Gaudio S, Nocchi F, Franchin T, Genovese E, Cannatà V, Longo D, Fariello G.* Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents. Psychiatry Res. 2011 Jan 30;191(1):24–30
30. *Olivo G, Solstrand Dahlberg L, Wiemerslage L, Swenne I, Zhukovsky C, Salonen-Ros H, et al.* Atypical anorexia nervosa is not related to brain structural changes in newly diagnosed adolescent patients. Int J Eat Disord. 2018 Jan;51(1):39–45
31. *Monge MC, Forman SF, McKenzie NM, Rosen DS, Mammel KA, Callahan ST, et al.* Use of Psychopharmacologic Medications in Adolescents With Restrictive Eating Disorders: Analysis of Data From the National Eating Disorder Quality Improvement Collaborative. J Adolesc Health. 2015 Jul;57(1): 66–72
32. *Royal College of Psychiatrists.* Junior MARSIPAN: Management of Really Sick Patients under 18 with Anorexia Nervosa (College Report CR168). London: Royal College of Psychiatrists, 2012
33. *O'Connor G, Nicholls D.* Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. Nutr Clin Pract. 2013 Jun;28(3):358–64
34. *Garber AK, Mauldin K, Michihata N, Buckelew SM, Shafer MA, Moscicki AB.* Higher calorie diets increase rate of weight gain and shorten hospital stay in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. J Adolesc Health. 2013 Nov;53(5): 579–84
35. *Whitelaw M, Gilbertson H, Lam P-Y, Sawyer SM.* (2010). Does Aggressive Refeeding in Hospitalized Adolescents With Anorexia Nervosa Result in Increased Hypophosphatemia? Journal of Adolescent Health, 46(6), 577–582.
36. *Moskowitz L, Weiselberg E.* Anorexia Nervosa/Atypical Anorexia Nervosa. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2017 Apr;47(4):70–84

SEKCIJA 3 / *SECTION 3*

COVID-19 u dječjoj dobi
COVID-19 in children

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:123–127
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-18

Izvorni rad | Original article

Početak pandemije COVID-19 u hitnim pedijatrijskim ambulantama – izvješća iz Hrvatske i ostatka svijeta

The beggining of COVID-19 pandemic in pediatric emergency departments – reports from Croatia and rest of the world

Ante Šokota[1]✉, Laura Prtorić[1], Goran Tešović[1,2]

[1] Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
COVID-19,
PANDEMIJA,
PEDIJATRIJSKA HITNA AMBULANTA

SAŽETAK. *Cilj:* Pregledom literature definirati utjecaj početka pandemije COVID-19 na pedijatrijske hitne ambulante u Hrvatskoj i svijetu. *Metode i materijali:* Pretraživane su baze PubMed i Web of Science definiranim parametrima. Pregledana je objavljena literatura vezana za karakteristike i broj pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama u svijetu s podacima iz prvog vala pandemije COVID-19. *Rezultati:* Od ukupno 176 znanstvenih radova, 25 su zadovoljila svim kriterijima ovog istraživanja. Uključeno je 18 zemalja, a najviše (n=3) radova potječe iz Kanade, SAD-a i Italije. Sve studije uspoređivale su pandemijske podatke s predpandemijskim i u svima je notiran značajan pad u broju pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama. Broj hospitalizacija je uglavnom pratio pad broja pregleda. Redukcija u broju pregleda je u svim studijama u različitom postotku bila zbog infektivnih bolesti. Nije primijećen značajan porast u broju pregleda zbog životno-ugrožavajućih stanja. *Zaključci:* COVID-19 pandemija je neposredno dovela do značajnog pada pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama diljem svijeta. Do redukcije je došlo zbog pada broja pregleda bolesti infektivne etiologije. Glavni teoretizirani razlozi su pojačane higijenske mjere, smanjena mobilnost stanovništva i strah od akviriranja COVID-19.

Keywords
COVID-19,
PANDEMIC,
PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENT

SUMMARY. *Aim:* To define the effect of the beginning of COVID-19 pandemic on pediatric emergency departments. *Materials and methods:* The search od PubMed and Web of Science databases was done with predefined parameters. A review of published literature concerning the characteristics and number of visits to pediatric emergency departments globally during the first wave of COVID-19 pandemic was performed. *Results:* Out of 176 original scientific reports, 25 made the inclusion criteria of this review. 18 countries were included with Canada, USA and Italy producing the most eligible reports (n=3). All the studies compared the pandemic to pre-pandemic data, and all showed a significant reduction in number of visits to the pediatric emergency departments. The number of hospitalizations mostly correlated with the decrease in number of visits. The reduction in number of visits in all studies was due to infectious diseases. There was no notable increase in life-threatening conditions. *Conclusions:* COVID-19 pandemic directly contributed to the significant reduction in number of visits to the pediatric emergency departments across the world. The general reduction in visits was mostly due to reduction in infectious diseases. Main theorized reasons are increased hygiene, reduced population mobility and fear of catching COVID-19.

Pandemija COVID19 značajno je utjecala na naš svakodnevni život. Od samog početka pa sve do danas, COVID-19 konstantno mijenja naše društvo i pojam što je „normalno". Kao što su naši privatni životi bili u potpunosti nepripremljeni za promjene koje nam je donio COVID-19, jednako su bili nepripremljeni i zdravstveni sustavi diljem svijeta[1–11]. Prvi izvještaji o COVID-19 dolaze iz Kine i govore o počecima nove koronavirusne infekcije koja je decimirala njihov zdravstveni sustav[11]. S obzirom na epidemiološke karakteristike COVID-19 i globalizaciju, COVID-19 se vrlo brzo proširio u sve krajeve svijeta pa je 11. ožujka 2020. proglašena svjetska pandemija od strane Svjetske zdravstvene organizacije[12]. Prvi europski slučajevi potječu iz Italije. Izvještaji s početka 2020. govore o masivnom kolapsu talijanskog zdravstvenog sustava i teretu COVID-19 na njihovo društvo[4,6,13,14]. Počeci pandemije prvotno su govorili o COVID-19 kao bolesti odrasle populacije koja je bila značajnije pogođena nego djeca[15]. Razvojem novih varijanti virusa i postinfektivnih imunoloških komplikacija (poput multisistemskog upalnog sindroma povezanog s COVID-19), pedijatrijska populacija zauzima značajnije mjesto u COVID-19 pandemiji[16]. Dvije godine od početka pandemije, provedena znanstvena istraživanja

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ante Šokota, https://orcid.org/0000-0002-1038-4787
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" Zagreb, Mirogojska 8, 10 000 Zagreb,
e-pošta: asokota@bfm.hr

su nam donijela nova saznanja o samome virusu SARS-CoV-2 kao i bolesti COVID-19 koja su rezultirala novim načinima liječenja i cjepivima, no ipak čini se da je pandemija daleko od kraja[17,18]. Ostaje pitanje hoćemo li savladati pandemiju u cijelosti, čime će COVID-19 postati samo poglavlje u budućim povijesnim knjigama ili ćemo jednostavno naučiti živjeti s COVID-19. Trenutna situacija u društvu dočarava šaroliku sliku – zaštitne maske su sveprisutne kao i svojevrsne COVID potvrde, dok se s druge strane iz raznih smjerova pokušavaju diskreditirati opće poznate znanstvene činjenice. Što se tiče zdravstvenog sustava, on već dulje vrijeme *živi s COVID-om* pri čemu je svatko potencijalan izvor infekcije SARS-CoV-2 uz važnu napomenu da je dužnost zdravstvenog sustava zaštita pacijenata i osoblja. No nerijetko se nađemo prisjećajući se početaka pandemije – od prvih pacijenata koji su pridošli iz endemičnih COVID-19 područja i prvog odijevanja višeslojne zaštitne opreme do prvih pacijenata koji su zahtijevali bolničko liječenje. Kao liječnike koji se bave dječjim infektivnim bolestima, isto nas je ponukalo na istraživanje literature i uvida kako je početak COVID-19 pandemije utjecao na hitne pedijatrijske ambulante u ostatku svijeta i da li ih je zaintrigiralo isto pitanje kao i nas – postaje li ovo naša svakodnevica?

Metode i materijali

Definirani su jedinstveni parametri za pretraživanje baze podataka *PubMed* i *Web of Science*. Korištene su ključne riječi „COVID“ ili „COVID-19“, „pandemic“ i „pediatric emergency department visits“. U studiju su uključeni svi oblici znanstvenih radova čiji podaci potječu iz prvog pandemijskog vala 2020. godine odnosno prvih 6 mjeseci iste godine, a govore o kvantitativnim podacima djece (0–18 g.) koja su hospitalizirana ili obrađena putem hitnih pedijatrijskih ambulanti. Isključene su studije s isključivo odraslim bolesnicima ili podacima iz kojih nije moguće diferencirati odraslu i dječju populaciju, radovi koji su se bavili isključivo COVID-19 simptomatologijom u djece ili jednom skupinom dijagnoza. Također, isključeni su radovi koji nisu na engleskom jeziku ili je dostupan samo dio rada. Dobiveni podaci su sumirani u tablični prikaz i kategorizirani prema državama u kojima su istraživanja provedena.

Rezultati

Od ukupno 176 objavljenih radova 26 su zadovoljila uključne kriterije[7,19–42]. Rezultati studija prema državama porijekla prikazani su u tablici 1. Najviše objavljenih članaka potječe iz Italije (n=3), Kanade (n=3) i SAD-a (n=3)[7,19,20,29,40]. U većini studija (n=21) uspoređivalo se prve mjesece pandemije s istim razdobljem iz prijašnjih godina, dok su 4 studije uspoređivale pandemijske mjesece s predpandemijskim mjesecima nepo-

Tablica 1. Prikaz razlike u broju pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama i hospitalizacija prema državama odabranih studija u vrijeme prvog vala COVID-19 pandemije u odnosu na predpandemijski period
Table 1. The difference in number of visits to the pediatric emergency departments and hospital admissions in countries of selected studies between first wave of COVID-19 pandemic wave and pre-pandemic periods

	Razlika u broju pregleda (%)	Razlika u hospitalizacijama (%)
Hrvatska	–54	–41.2
Njemačka	–30 – (–68)	–43.7
Francuska	–68	–45
Italija	–73 – (–81)	+4.8
Španjolska	–23	–
Nizozemska	–59	–57
Portugal	–60	+2.6
Austrija	–26	+6.3
SAD	–70	–57
Kanada	–57 – (–70)	+3%
Brazil	–70%	–30
Japan	–34%	–35
Južna Koreja	–58.1	+4.7%
Tajvan	–50	–
Indija	–65	–
Turska	–55.8	–31
Izrael	–50	+25
Etiopija	–40.4	–28

sredno prije početka pandemije. Sve su studije pokazale značajan pad u broju posjeta pedijatrijskim hitnim ambulantama pri čemu je najznačajnija redukcija bila u SAD-u, Brazilu i Italiji (70%, 70% i 81%)[7,19,20,29,33,40]. Većina pada u broju posjeta hitnim pedijatrijskim ambulantama je zbog bolesti infektivne etiologije, uglavnom uslijed akutnih respiratornih i gastrointestinalnih infekcija, pri čemu prednjači Izrael s redukcijom od 50%[22,35]. Broj hospitalizacija je bio u značajnom padu pri čemu su iznimke Izrael s porastom hospitalizacija od 25%, uglavnom blago bolesne djece, Austrija sa 6,3% te Italija, Kanada, Koreja i Portugal s manje od 5% porasta u hospitalizacijama[23,25,28,29,31,34–36,40]. Španjolska, Indija i Tajvan nisu iznijele podatke o postotku hospitalizacija (tablica 1)[32,39,42]. Svi porasti u hospitalizacijama su bili zbog neinfektivne etiologije od čega prednjači traumatizam. Postotak hospitalizacija zbog kroničnih srčanih i neuroloških bolesti povećan je u dvije studije (Japan i Turska)[27,37]. Tri studije su objavile stagnaciju postotka pregleda u hitnim pedijatrijskim

ambulantama/hospitalizacijama onkoloških bolesnika[24,26,27]. Osam se studija posebno osvrće na urinarne infekcije od kojih 5 bilježe pad ili stagnaciju, a 3 porast hospitalizacija uslijed akutnih urinarnih infekcija[7,20,21,29,30,37–39]. Španjolska i talijanska studija su zabilježile veći broj kompliciranih slučajeva apendicitisa i povezala ih s duljim vremenom potraživanja zdravstvene pomoći[3,42]. Japanska studija jedina bilježi pad u broju pregleda i hospitalizacija zbog Kawasakijevog sindroma[37]. Broj hospitalizacija uslijed životno ugrožavajućih stanja odnosno hospitalizacija u jedinicama intenzivnog liječenja u svim studijama je ostao nepromijenjen.

Rasprava

Pandemija COVID-19 drastično je promijenila način funkcioniranja zdravstvenog sustava kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Dostupnost zdravstvene zaštite je teorijski ostala ista, premda su mnogi praktički razlozi sprječavali bolesnike da potraže zdravstvenu skrb. Iako sama pandemija nosi negativne konotacije, podaci koje nam pruža o raznim drugim zdravstvenim stanjima nevezanim uz COVID-19 su značajni. Ovaj pregledni članak potvrđuje inicijalnu hipotezu: broj pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama u cijelom svijetu za vrijeme prvog vala pandemije je u značajnom padu. Razlozi teoretizirani u evaluiranim člancima su različiti, no glavna misao je da su za smanjenje broja pregleda odgovorne pojačane epidemiološke mjere širenja zaraznih bolesti („lockdown", socijalno distanciranje, higijenske mjere, nošenje zaštitnih maski) i strah od akviriranja COVID-19 u bolničkom okruženju. To je potkrijepljeno i činjenicom da u tim istim studijama razlog u redukciji leži u značajnom smanjenju pregleda zbog infektivnih dijagnoza, uglavnom respiratornih i gastrointestinalnih infekcija. Time je svakako potvrđena važnost higijenskih navika u sprječavanju širenja zaraznih bolesti. Što se tiče traumatizma, pojedine se studije razlikuju. Dok većina podataka govori o smanjenju broja ozljeda, određene studije poput korejske (12%) govore o porastu broja pregleda zbog ozljeda, uglavnom zadobivenih u obitavališnim prostorima[31]. Izraelska studija pokazuje značajan porast udjela hospitalizacija u inicijalnom „lockdown-u"[35]. Razlog za navedeno nije povećan broj COVID pozitivne djece ili teži slučajevi drugih bolesti već hospitalizacija blaže bolesne djece na već postojeći smanjeni kapacitet u hitnim pedijatrijskim ambulantama. Japanski osvrt na pad broja oboljelih od Kawasakijeve bolesti očekivan je s obzirom na već dugo prisutnu hipotezu o infekcijskom „okidaču" imunološke reakcije kao uzroku Kawasakijeve bolesti. Stoga manje infektivnih bolesti pridonosi smanjenju broja slučajeva Kawasakijeve bolesti[37]. Talijanska, nizozemska i tajvanska studija iznose podatke o povećanom broju akutnih urinarnih infekcija i hospitalizacija uslijed istih. To je odstupanje od ostalih studija u kojima se iznose podaci o urinarnim infekcijama, uključujući i hrvatsku, u kojima je dokazan značajan pad ili stagnacija u broju pregleda i hospitalizacija radi akutne urinarne infekcije[7,20,21,29,30,37–39]. U hrvatskoj studiji postavljena je hipoteza o povećanim higijenskim mjerama i odsutnosti iz kolektiva kao mogućim razlozima smanjenja broja urinarnih infekcija kod dojenčadi i male djece koja još nisu uspostavila voljnu kontrolu mikcije dok ranije navedene studije, koje govore o povećanim brojevima pregleda i hospitalizacija uslijed urinarnih infekcija, ne iznose zaključke o razlozima povećanja urinarnih infekcija. Potrebna su daljnja istraživanja u svrhu definiranja potencijalnih uzroka. Njemačke i turska studija iznose podatak o stagnaciji u broju pregleda/hospitalizacijama onkoloških bolesnika što govori u prilog da početak pandemije nije imao akutnog utjecaja na zdravstvenu zaštitu onkoloških bolesnika, no potrebne su dugoročne studije da se potvrdi točnost istog[24,26,27]. Također su potrebne studije da se utvrdi eventualan negativan utjecaj pandemije na rano otkrivanje malignih oboljenja s obzirom da su pacijenti u početku pandemije bili skloniji oklijevanju u potrazi za zdravstvenom skrbi. Studija provedena u Hrvatskoj u skladu je s globalnim trendovima. Prati se značajan pad pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama (54%) i hospitalizacija (41.2%) u centrima u kojima je studija provedena (Zagreb, Split, Rijeka). Razlozi se zasigurno ne razlikuju od ostatka svijeta s obzirom da je Hrvatska prošla kroz vrlo slične faze pandemije – od potpunog „lockdown-a" do suživota s COVID-om. U analiziranim studijama zastupljene su zemlje različitog stupnja gospodarskog razvoja. Nije nađeno razlike među podacima o broju pregleda i hospitalizacija ovisno o stupnju razvijenosti pojedine zemlje.

Limitacija ove analize je nemogućnost obuhvaćanja svih studija koje se bave ovom problematikom odabranim ključnim riječima. Također, iz analize su isključeni podaci o pedijatrijskim bolesnicima koji su objavljeni zajedno s onima iz odrasle populacije, čime je dio podataka nedostupan, kao što su izostavljeni i podaci objavljeni u člancima koji nisu dostupni u cijelosti. Premda su u našoj analizi zastupljene zemlje iz krajnjih stupnjeva razvoja prema *Human Development Index-u*, važno je naglasiti da omjer slabije razvijenih i razvijenih zemalja nije podjednak (1:3,5). Stoga podaci iz različitih skupina razvoja zemalja nisu usporedivi[43].

Zaključci

Početak COVID-19 pandemije uzrokovao je pad u broju pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama.

Najznačajnija redukcija dogodila se zbog smanjenog obolijevanja od infekcijskih bolesti, nevezanih uz SARS-CoV-2 infekciju. Broj hospitalizacija je uglavnom pratio pad broja pregleda u hitnim pedijatrijskim ambulantama. Nije zabilježen porast broja životnougrožavajućih stanja.

LITERATURA

1. *van Aert GJJ, van der Laan L, Boonman-de Winter LJM, Berende CAS, de Groot HGW, Boele van Hensbroek P, i sur.* Effect of the COVID-19 pandemic during the first lockdown in the Netherlands on the number of trauma-related admissions, trauma severity and treatment: the results of a retrospective cohort study in a level 2 trauma centre. BMJ Open. 2021;11(2):e045015.
2. *Bamaga AK, Alharbi O, Bajuaifer M, Batarfi A, Althobaiti KH, AlQusaibi B.* The effect of the COVID-19 pandemic on emergency department visits for neurological diseases in Saudi Arabia. Cureus. 2020;12(12):e12200.
3. *Rotulo GA, Percivale B, Molteni M, Naim A, Brisca G, Piccotti E, i sur.* The impact of COVID-19 lockdown on infectious diseases epidemiology: The experience of a tertiary Italian pediatric emergency department. Am J Emerg Med. 2021; 43:115–7.
4. *Santacroce L, Bottalico L, Charitos IA.* The Impact of COVID-19 on Italy: a lesson for the future. Int J Occup Environ Med. 2020;11(3):151–2.
5. *Talarico V, Pinto L, Marseglia GL, Centonze A, Cristofaro C, Reina R, i sur.* Impact of novel coronavirus Disease-19 (COVID-19) pandemic in Italian pediatric emergency departments: a national survey. Ital J Pediatr. 2021;47(1):47.
6. *Bellan M, Gavelli F, Hayden E, Patrucco F, Soddu D, Pedrinelli AR, i sur.* Pattern of emergency department referral during the COVID-19 outbreak in Italy. Panminerva Med. 2021;63 (4):478–81.
7. *Sokoloff WC, Krief WI, Giusto KA, Mohaimin T, Murphy-Hockett C, Rocker J, i sur.* Pediatric emergency department utilization during the COVID-19 pandemic in New York City. Am J Emerg Med. 2021;45:100–4.
8. *DeLaroche AM, Rodean J, Aronson PL, Fleegler EW, Florin TA, Goyal M, i sur.* Pediatric emergency department visits at US children's hospitals during the COVID-19 pandemic. Pediatrics. 2021;147(4):e2020039628. Epub 2020 Dec 23.
9. *Sheridan GA, Nagle M, Russell S, Varghese S, O'Loughlin PF, Boran S, i sur.* Pediatric trauma and the COVID-19 pandemic: a 12-year comparison in a level-1 trauma center. HSS J. 2020;16(Suppl 1):92–6.
10. *Lucero AD, Lee A, Hyun J, Lee C, Kahwaji C, Miller G, i sur.* Underutilization of the emergency department during the COVID-19 pandemic. West J Emerg Med. 2020;21(6):15–23.
11. *Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, Mikolajczyk A, Schubert J, Bania J, i sur.* The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China. J Travel Med. 2020;27(3):1–7.
12. *Jee Y.* WHO international health regulations emergency committee for the COVID-19 outbreak. Epidemiol Health. 2020; 42:e2020013.
13. *Rubino S, Kelvin N, Bermejo-Martin JF, Kelvin D.* As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation. J Infect Dev Ctries. 2020;14(3): 265–7.
14. *Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments Research G.* Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med. 2020;383(2):187–90.
15. *Zimmermann P, Curtis N.* Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(5):355–68.
16. *Esposito S, Principi N.* Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. Paediatr Drugs. 2021;23 (2):119–29.
17. *Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ.* COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective. Curr Opin Pediatr. 2021; 33(1):144–51.
18. *Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH.* COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. Clin Immunol. 2021;222:108634.
19. *Pepper MP, Leva E, Trivedy P, Luckey J, Baker MD.* Analysis of pediatric emergency department patient volume trends during the COVID-19 pandemic. Medicine (Baltimore). 2021; 100(27):e26583.
20. *Pines JM, Zocchi MS, Black BS, Carlson JN, Celedon P, Moghtaderi A, i sur.* Characterizing pediatric emergency department visits during the COVID-19 pandemic. Am J Emerg Med. 2021;41:201–4.
21. *Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, i sur.* Coronavirus disease 2019 pandemic: impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections-a time series analysis. Clin Infect Dis. 2021;72(2):319–22.
22. *Gavish R, Levinsky Y, Dizitzer Y, Bilavsky E, Livni G, Pirogovsky A, i sur.* The COVID-19 pandemic dramatically reduced admissions of children with and without chronic conditions to general paediatric wards. Acta Paediatr. 2021;110(7): 2212–7.
23. *Beck N, Michel M, Klingkowski U, Binder E, Kapelari K, Maurer M, i sur.* The COVID-19 pandemic reduced paediatric emergency department visits but did not significantly increase urgent cases. Acta Paediatr. 2022;111(1):130–2.
24. *Dopfer C, Wetzke M, Zychlinsky Scharff A, Mueller F, Dressler F, Baumann U, i sur.* COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization – a concerning trend. BMC Pediatr. 2020;20(1):427.
25. *Finkelstein Y, Maguire B, Zemek R, Osmanlliu E, Kam AJ, Dixon A, i sur.* Effect of the COVID-19 pandemic on patient volumes, acuity, and outcomes in pediatric emergency departments: a nationwide study. Pediatr Emerg Care. 2021;37 (8):427–34.
26. *Donath H, Zielen S, Wittekindt B, Klingebiel T, Graf J, Eckrich M, i sur.* Effects of the SARS-CoV2-lockdown on pediatric care in the Rhine-Main Area. Klin Padiatr. 2021;233(1):31–6.
27. *Tuygun N, Karacan CD, Goktug A, Caglar AA, Tekeli A, Bodur I, i sur.* Evaluation of changes in pediatric emergency department utilization during COVID-19 pandemic. Arch Pediatr. 2021;28(8):677–82.
28. *Paiva R, Martins C, Rodrigues F, Domingues M.* Impact of COVID-19 on a paediatric emergency service. Eur J Pediatr. 2021;180(8):2571–9.
29. *Liguoro I, Pilotto C, Vergine M, Pusiol A, Vidal E, Cogo P.* The impact of COVID-19 on a tertiary care pediatric emergency department. Eur J Pediatr. 2021;180(5):1497–504.

30. *Kruizinga MD, Peeters D, van Veen M, van Houten M, Wieringa J, Noordzij JG, i sur.* The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. Eur J Pediatr. 2021;180(7):2271–9.
31. *Choi DH, Jung JY, Suh D, Choi JY, Lee SU, Choi YJ, i sur.* Impact of the COVID-19 outbreak on trends in emergency department utilization in children: a multicenter retrospective observational study in Seoul Metropolitan Area, Korea. J Korean Med Sci. 2021;36(5):e44.
32. *Raman R, Madhusudan M.* Impact of the COVID-19 pandemic on admissions to the pediatric emergency department in a tertiary care hospital. Indian J Pediatr. 2021;88(4):392.
33. *Souza JL, Jr.*, Teich VD, Dantas ACB, Malheiro DT, Oliveira MA, Mello ES, i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits: experience of a Brazilian reference center. Einstein (Sao Paulo). 2021;19:eAO6467.
34. *Irvine MA, Portales-Casamar E, Goldman RD.* An interrupted time-series analysis of pediatric emergency department visits during the Coronavirus disease 2019 pandemic. Pediatr Emerg Care. 2021;37(6):325–8.
35. *Erlichman M, Zalut T, Schwartz S, Weiser G.* The ongoing indirect effect of the COVID-19 pandemic on a pediatric emergency department. PLoS One. 2021;16(5):e0251003.
36. *Goldman RD, Grafstein E, Barclay N, Irvine MA, Portales-Casamar E.* Paediatric patients seen in 18 emergency departments during the COVID-19 pandemic. Emerg Med J. 2020;37(12):773–7.
37. *Shichijo K, Takeuchi S, Tayama T, Takei M, Fujioka K, Ono A, i sur.* Patient attendance at a pediatric emergency referral hospital in an area with low COVID-19 incidence. PLoS One. 2021;16(10):e0258478.
38. *Sokota A, Prtoric L, Hojsak I, Trivic I, Juric F, Lah Tomulic K, i sur.* Pediatric tertiary emergency care departments in Zagreb, Rijeka, and Split before and during the coronavirus disease 2019 pandemic: a Croatian national multicenter study. Croat Med J. 2021;62(6):580–9.
39. *Lin CF, Huang YH, Cheng CY, Wu KH, Tang KS, Chiu IM.* Public health interventions for the COVID-19 pandemic reduce respiratory tract infection-related visits at pediatric emergency departments in Taiwan. Front Public Health. 2020;8:604089.
40. *Matera L, Nenna R, Rizzo V, Ardenti Morini F, Banderali G, Calvani M, i sur.* SARS-CoV-2 pandemic impact on pediatric emergency rooms: a multicenter study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(23).
41. *Abebe W, Worku A, Moges T, Tekle N, Amogne W, Haile T, i sur.* Trends of follow-up clinic visits and admissions three-months before and during COVID-19 pandemic at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia: an interrupted time series analysis. BMC Health Serv Res. 2021;21 (1):731.
42. *Moratilla Lapena L, Delgado-Miguel C, Sarmiento Caldas MC, Estefania K, Velayos M, Munoz-Serrano A, i sur.* Impact of SARS-CoV-2 pandemic on emergency department activity at the pediatric surgery unit of a third-level hospital. Cir Pediatr. 2021;34(2):85–9.
43. *World Population Review [Internet]; c2022.* Dostupno na https://worldpopulationreview.com/country-rankings/developed-countries. Pristupljeno 15. 2. 2022.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:128–132
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-19

Pregled | Review

Utjecaj COVID-19 na zdravstvenu skrb u podršci dojenju tijekom trudnoće i nakon poroda

Impact of COVID-19 pandemic on health care in breastfeeding support during pregnancy and after delivery

Anita Pavičić Bošnjak[1]✉

[1] Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Hrvatska banka tkiva i stanica, Banka humanog mlijeka, Odjel za podršku dojenju

Ključne riječi
COVID-19, ZDRAVSTVENA SKRB, DOJENJE, TRUDNOĆA, RODILIŠTE PRIJATELJ DJECE

SAŽETAK. Rodilišne prakse kao što su ostvarivanje kontakta koža na kožu neposredno nakon poroda, početak dojenja unutar jednog sata od rođenja, zajednički boravak majke i djeteta te podrška dojenju smatraju se standardima kvalitete u perinatalnoj skrbi, a dio su programa "Rodilište prijatelj djece" Svjetske zdravstvene organizacije i UNICEF-a. Pandemija COVID-19 značajno je promijenila provedbu ovih praksi, posebno u početnoj fazi pandemije. Socijalno distanciranje poremetilo je pristup zdravstvenim uslugama vezanim za edukaciju trudnica i mladih obitelji o dojenju i roditeljstvu, kao i dostupnost podrške za dojenje u rodilištima i na odjelima za neonatologiju te nakon otpusta kući. Sve ove promjene negativno su utjecale na emocionalno zdravlje majki i obitelji, a nemogućnost pružanja osobne edukacije i podrške dojenju nastojala se premostiti u virtualnom svijetu, online tečajevima i savjetovanjima. Pandemija je utjecala na smanjenje stope dojene djece, što dugoročno gledano može imati značajne negativne učinke na zdravlje djece, majki i društva u cjelini.

Keywords
COVID-19, HEALTH CARE, BREASTFEEDING, PREGNANCY, BABY FRIENDLY HOSPITAL INITIATIVE

SUMMARY. Maternity practices such as skin-to-skin contact immediately after birth, breastfeeding within one hour of birth, rooming-in, and breastfeeding support are considered quality standards in perinatal care and are part of the Baby Friendly Hospital Initiative, a program developed by the World Health Organization and UNICEF. The COVID-19 pandemic significantly disrupted and reduced the implementation of these practices, especially in the initial phase of the pandemic. Social distancing has disrupted access to health services intended to educating pregnant women and young families about breastfeeding and parenthood, as well as the availability of breastfeeding support in maternity and neonatology wards and after discharge home. All these changes have negatively affected the emotional health of mothers and families, and the inability to provide personal education and support for breastfeeding has been sought in the virtual world, online courses and counseling. The pandemic has reduced the rate of breastfed children, which in the long-term can have significant negative effects on the health of children, mothers and society as a whole.

Podrška dojenju, prisutnost osobe u pratnji pri porodu, ostvarivanje kontakta koža na kožu (KNK) između majke i novorođenčeta neposredno nakon poroda, početak dojenja unutar jednog sata od rođenja, te zajednički boravak majke i djeteta u rodilištu (rooming-in) smatraju se standardima kvalitete u perinatalnoj skrbi. Ovi standardi dio su globalnog programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i UNICEF-a "Rodilište prijatelj djece" (RPD), a vrijede kako za donošenu novorođenčad i njihove majke, tako i za nedonošenu i bolesnu djecu koja se liječe na odjelima za neonatologiju, odnosno u jedinicama intenzivnog neonatalnog liječenja i njege (JINL/JINNJ)[1]. Pozitivni učinci praksi programa RPD dokazani su[2], ipak, njihova je provedba tijekom pandemije COVID-19 bila značajno poremećena. U početku pandemije COVID-19 preporuke nekih stručnih društava o skrbi za majku i dijete u vezi poroda i boravka u rodilištu bile su ograničavajuće u različitim aspektima skrbi[3]. SZO se od početka proglašenja pandemije (11. ožujka 2020.) u privremenim smjernicama objavljenim u ožujku 2020. zalaže da majke s COVID-19 mogu prakticirati kontakt KNK, zajednički boravak u sobi s novorođenčetom i izravno dojenje pridržavajući se higijenskih zaštitnih mjera (nošenje maske za lice tijekom dojenja, pranje ruku prije i poslije podoja, dezinfekcija površina koje se koriste), osim ako su previše bolesne za to[4]. U tom slučaju SZO je preporučila hranjenje djeteta izdojenim majčinim mlijekom, a ako niti to nije moguće, tada hranjenje darovanim humanim mlijekom iz banke humanog mlijeka. Slične preporuke

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. prim. dr. sc. Anita Pavičić Bošnjak, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-9887-9038
Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Hrvatska banka tkiva i stanica, Banka humanog mlijeka, Odjel za podršku dojenju, Petrova 13, 10000 Zagreb, e-pošta: apavici1@kbc-zagreb.hr

donio je i stručni tim Ureda UNICEF-a za Hrvatsku koje su bile objavljene u ožujku 2020. na stranicama HZJZ[5]. S većim brojem spoznaja o virusu SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19, stručna udruženja diljem svijeta ističu važnost edukacije o dojenju tijekom trudnoće i provedbe rodilišnih praksi koji promiču dojenje te skrb usmjerenu na obitelj. Cilj je ovog rada prikazati kako je pandemija COVID-19 ujecala na prakse zdravstvenog sustava u smislu podrške dojenju prije i oko poroda.

SARS-CoV-2 i majčino mlijeko

Bolest COVID-19 uzrokovana virusom SARS-CoV-2 pojavila se u Kini u prosincu 2019. i ubrzo poprimila pandemijske razmjere ugrožavajući zdravlje čitave populacije, a među njima i zdravlje trudnica, majki i djece. Poseban izazov u borbi s pandemijom predstavljala je zaštita i podrška dojenju u djece čije su majke oboljele od COVID-19 ili se sumnjalo da imaju ovu bolest[6]. Do danas nema jasnih dokaza o prijenosu bolesti COVID-19 putem majčinog mlijeka. U nekim studijama u mlijeku žena koje su imale COVID-19 dokazana je prisutnost nukleinske kiseline virusa SARS-CoV-2 metodom polimeraza lančane reakcije[7–9]. Međutim, nalaz nukleinske kiseline ne znači da se majčinim mlijekom prenosi vijabilan virus koji ima sposobnost repliciranja. Vijabilan virus do sada nije izoliran iz majčina mlijeka, niti postoje jasni dokazi da prisutnost nukleinske kiseline SARS-CoV-2 u majčinom mlijeku uzrokuje bolest u djeteta koji se njime hrani[6–10].

Majka oboljela od SARS-CoV-2 stvara protutijela protiv ovog virusa koja se putem mlijeka predaju djetetu i štite ga od infekcije[10–12]. Sekretorni imunoglobulin A (sIgA) je najznačajnije i najzastupljenije protutijelo u majčinom mlijeku – čini oko 79% svih protutijela reaktivnih protiv SARS-CoV-2 S1 i S2 komponente šiljastog proteina, dok je IgG zastupljen s 9%, a sIgM/IgM s 2%[12]. IgA u usporedbi s IgM i IgG bolje preživljavaju digestiju u probavnom sustavu, uključujući u probavnom sustavu nedonoščadi[13]. Protutijela se javljaju u mlijeku majke već u 1. tjednu nakon pojave simptoma COVID-19 ili pozitivnog testa na SARS-Cov-2[10,11], a prisutna su oko 10 mjeseci nakon infekcije majke[14]. Osim toga, u majčinom mlijeku se nalaze brojne druge bioaktivne tvari koje mogu pružiti zaštitu od COVID-19 kao što su laktoferin, laktadherin, tenascin-C, interleukin 10, dugolančane višestruko-nezasićene masne kiseline, mucin tip 1 i 4, oligosaharidi i dr.[15].

Podrška dojenju tijekom trudnoće

Pandemija COVID-19 utjecala je na reproduktivno i perinatalno zdravlje izravno kroz samu infekciju, ali i neizravno kao posljedica promjena u zdravstvenoj skrbi te društvenim i ekonomskim okolnostima (16). Mnoge zemlje izvijestile su o opterećenosti zdravstvenog sustava te potrebi za njegovom reorganizacijom i prilagodbom na izvanredne okolnosti pandemije. Globalno je zabilježeno značajno smanjenje broja antenatalnih posjeta i povećana učestalost problema s mentalnim zdravljem trudnica[16]. Nedavna meta-analiza pokazala je da je tijekom pandemije COVID-19 prevalencija depresije među trudnicama iznosila 31%, a anksioznosti 37%[17]. Osjećaji tjeskobe i depresije u trudnoći bili su povezani sa strahom od vertikalnog prijenosa virusa na novorođenče, ograničenom dostupnosti prenatalne skrbi i nedostatkom socijalne podrške[16,17]. Socijalno distanciranje te postupci izolacije i karantene dodatno su povećali rizik od pojave psihičkih problema među trudnicama[16,18].

Pandemija COVID-19 nepovoljno se odrazila i na podršku dojenju u prenatalnom razdoblju. Mjere socijalnog distanciranja poremetile su pristup uslugama vezanim za edukaciju trudnica i mladih obitelji o dojenju i roditeljstvu, kao i dostupnost kvalificirane podrške za dojenje u rodilištima i nakon otpusta kući. O hrvatskim iskustvima govore rezultati istraživanja "Dostupnost zdravstvene skrbi žena tijekom pandemije COVID-19" koje je provedeno u srpnju 2020. u organizaciji Pravobraniteljice za ravnopravnost spolova i udruge RODA. Istraživanje u kojemu je sudjelovalo oko 1500 žena obuhvatilo je razdoblje potpune izolacije. Prema rezultatima istraživanja, dostupnost tečajeva pripreme za porod i dojenje bila je znatno smanjena. Među ženama koje su pohađale neki tečaj za vrijeme izolacije, a takvih je bilo 47 %, najviše je onih koje su pohađale online tečaj za trudnice udruge Roda, a 34 % trudnica pohađalo je tečaj u domu zdravlja ili rodilištu (prije uvođenja ili nakon popuštanja epidemioloških mjera)[19]. Nedostatak osobne podrške i edukacije o dojenju posebno je bio izražen u početnoj fazi pandemije. Međutim, ovi su nedostaci potaknuli suvremenija i sadašnjem, tehnološki usmjerenom, društvu prilagođena rješenja u vidu virtualnih edukacija i podrške dojenju. Slijedeći globalni trend, mnoge organizacije, stručne i civilne udruge organizirale su online tečajeve dojenja koji su bili veoma dobro posjećeni[20,21]. Činjenica je da virtualni svijet može biti od pomoći za edukaciju i podršku dojenju, međutim, on ipak ne može zamijeniti svijet osobnog kontakta[21].

Podrška dojenju u rodilištu i nakon otpusta kući

Rezultati istraživanja provedenog tijekom potpune izolacije u Hrvatskoj pokazali su da je kontakt KNK proveden u 75% majki, ali je taj kontakt proveden pravilno (što znači da je započeo unutar 5 min. po porodu i trajao neprekinuto 1 sat) tek za 20% njih. Rooming-

in je ostvaren za 36% majki, a isključivo je bilo dojeno 41% novorođenčadi[19]. Ovi rezultati upućuju na to da su uslijed pandemije rodilišne prakse bile značajno promijenjene na nacionalnoj razini neovisno o tomu što sva hrvatska rodilišta nose naziv RPD, od kojih je 50% njih taj naziv obnovilo u razdoblju 2018.–2019. god. O sličnim iskustvima izvijestile su i studije iz drugih zemalja. Studija iz Španjolske analizira je rodilišne prakse u podršci dojenju u ranoj fazi pandemije COVID-19[22]. U usporedbi sa ženama koje nisu imale COVID-19, žene s dokazanom COVID-19 rjeđe su ostvarile kontakt KNK (52% vs. 32%), bile u roomiginu (98% vs. 74%) i imale podršku za dojenje (94% vs. 78%). Bolnice koje su provodile program RPD imale su viši postotak kontakta KNK (45,2% vs. 10,5%) i rooming-ina kod majki s dokazanom COVID-19 nego bolnice koje nisu provodile ovaj program[22].

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), podaci koje je za razdoblje srpanj-kolovoz 2020. prikupio Centar za kontrolu i prevenciju bolesti o rodilišnim praksama u slučaju kada je majci dokazana ili se sumnjalo da ima COVID-19, pokazali su da je od 1344 bolnice njih 20,1% obeshrabrivalo izravno dojenje, iako bi zdravstveni radnici dopustili dojenje ako je to bio majčin izbor[23]. Samo 13% bolnica podržavalo je provedbu kontakta KNK, dok je u 6,5% bolnica taj kontakt bio zabranjen. Više od trećine bolnica nije podržavalo rooming-in, a 5,3% ga je zabranilo. Nepodržavanje pozitivnih rodilišnih praksi znači propuštanje prilike za podršku uspostavljanju dojenja, posebice uzimajući u obzir rani otpust majki i novorođenčadi (s manje od 48 sati nakon rođenja)[22,23]. Primjer pozitivne prakse jest pružanje virtualne konzultacije o dojenju u 48,7% bolnica u SAD-u[23] čime se nastojala ublažiti nedostatna osobna podrška dojenju. Nažalost, ograničenja poput zabrane neposrednog kontakta KNK i dojenja te postnatalno odvajanje majke i novorođenčeta, izazvali su kod žena, djece i njihovih obitelji visoku razinu uznemirenosti i tjeskobe[16,22]. Ovdje treba istaknuti kako provedba praksi programa RPD kao što su kontakt KNK, dojenje i rooming-in uz odgovarajuće mjere prevencije ne povećava rizik od pojave bolesti u djeteta[24,25].

Stanje u zemaljama Europske regije SZO u vezi kvalitete skrbi za majke i djecu tijekom pandemije COVID-19 analizirano je u studiji u kojoj su sudjelovale majke iz 12 europskih zemalja (N= 21027), od kojih je 458 (2,2%) bilo iz Hrvatske[26]. Percepcija majki o kvaliteti skrbi u zdravstvenoj ustanovi u vrijeme poroda ispitana je pomoću 40 indikatora koji tvore "Quality of maternal and newborn care (QMNC)" indeks. Prema rezultatima studije, 9,1% žena koje su rodile vaginalno nije ostvarilo kontakt KNK s novorođenčetom, 12,9% nije dojilo u prvom satu iza poroda, 19,4% nije bilo u rooming-inu, a 31,1% smatra da nije primilo odgovarajuću podršku za dojenje. Čak 62% žena iskusilo je ograničenja u vezi prisutnosti osobe u pratnji pri porodu. Zabilježene su velike razlike u praksama između pojedinih zemalja, pa je tako QMNC indeks bio najniži u Hrvatskoj, Rumunjskoj i Srbiji, dok je Luksemburg imao značajno viši indeks od vrijednosti za ukupni uzorak.

Odvajanje majki i djece tijekom boravka u rodilištu imao je negativan utjecaj na stopu dojenja u rodilištu i nakon otpusta kući[25,27]. Popofsky i sur. su u longitudinalnoj opažajnoj studiji pratili 160 djece rođenih u ranom razdoblju pandemije COVID-19 u tri bolničke ustanove koje su nosile naziv RPD[27]. Djeca koja su bila u zajedničkom boravku s majkom isključivo su dojila u značajno većem postotku nego djeca koja su bila odvojena od majke – u rodilištu (22% vs. 0%, $p<0.001$) i nakon otpusta kući (28% vs. 12%, $p=0.012$) tijekom 45 dana prosječnog razdoblja praćenja.

Podrška dojenju u jedinicama intenzivnog neonatalnog liječenja

Istraživanje Rao i sur. provedeno među 1120 zdravstvenih radnika iz 62 zemlje sa svih kontinenata pokazalo je značajan negativan utjecaj pandemije COVID-19 na prakse u JINL/JINNJ[28]. Mnoge bolnice izvjestile su o nedovoljnom broju osoblja te povišenom stresu i strahu za vlastito zdravlje u zdravstvenih radnika. Organizacija službe bila je promijenjena na način da su neke JINL/JINNJ bile dislocirane u drugi prostor, a osoblje premještano iz drugih službi. Klokanska skrb provodila se rutinski u 55% bolnica naspram 85% prije pandemije. Međutim, trajanje kontakta KNK bilo je kraće (26,5% ustanova), a u 7% ustanova se ovaj postupak nije primjenjivao. Na provedbu klokanske skrbi najviše je utjecao SARS-CoV-2 status majke: 79,2% bolnica je rutinski provodilo klokansku skrb ako je majka bila dokazano SARS-CoV-2 negativna, dok se ta skrb provodila za samo 32,4% djece čije su majke bile SARS-CoV-2 pozitivne, a 12% bolnica je u slučaju kad je majka bila pozitivna u cijelosti razdvojilo majku i dijete, uz prehranu djeteta dojenačkom formulom. Promijenjene su i prakse u vezi posjeta roditelja u JINL: 51,2% bolnica dopuštalo je samo posjet majke, a tek su u 11,4% njih posjete članova obitelji bile kao i prije pandemije[28].

U studiji Kostenzer i sur. čiji je cilj bio ispitati roditeljska iskustava o skrbi u JINL tijekom pandemije COVID-19 i provedbi skrbi usmjerene na obitelj sudjelovalo je 2103 roditelja iz 56 zemalja, uključujući jednog roditelja iz Hrvatske[29]. Prema rezultatima studije, čak 21% ispitanika izjavilo je da niti jednom roditelju nije bila dopuštena posjeta u JINL. Četrdeset posto očeva/partnera i 28% majki nisu uopće bili uključeni u skrb o djetetu tijekom njegova boravka u

bolnici, a 18% ispitanika izvijestilo je da nisu imali podršku za dojenje. Pored navedenog, ovo je istraživanje pokazalo kako je više od 75% roditelja bilo zabrinuto u vezi s pandemijom COVID-19, što predstavlja dodatnu stresnu okolnost za već postojeću stresnu situaciju vezanu uz činjenicu o prijevremenom rođenju djeteta ili boravku bolesnog djeteta u JINL. Ovdje valja istaknuti da su roditelji u RH u početnoj fazi pandemije COVID-19 imali dodatnu stresnu okolnost proizašlu iz elementarne nepogode – razornog potresa koji je 22. ožujka 2020. zahvatio grad Zagreb. U tom je potresu osobito stradalo rodilište Kliničkog bolničkog centra Zagreb, te su nedonoščad i bolesna djeca preseljena na drugu lokaciju gdje nije bio moguć zajednički boravak majki i djece, niti su bile moguće posjete roditelja. Međutim, u ovoj dvostruko izvanrednoj i iznimno stresnoj situaciji za roditelje i djecu, za prehranu nedonoščadi upotrebljavalo se darovano humano mlijeko iz banke humanog mlijeka čime su se zasigurno smanjili zdravstveni rizici za djecu, a ujedno se štitilo i promicalo dojenje. To je bila prva veća akcija novoosnovane banke humanog mlijeka u Hrvatskoj[30,31]. Nažalost, nekoliko mjeseci kasnije RH je još jednom iskusila izvanrednu situaciju potresa u Sisačko-moslavačkoj županiji što je zahtijevalo dodatnu prilagodbu zdravstvenog sustava kako bi se smanjili zdravstveni rizici i neželjene posljedice koje takav događaj ima na cijelu populaciju, a posebice djecu i majke.

Zaključak

Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na pružanje podrške dojenju u prenatalnom i postnatalnom razdoblju. Najveće teškoće proizašle su iz nejednake dostupnosti zdravstvene skrbi i neujednačenosti rodilišnih praksi u podršci dojenju koje se smatraju standardima kvalitete u perinatalnoj skrbi. Prakse poput zabrane kontakta KNK i dojenja, te postnatalno odvajanje majki i novorođenčadi nisu u skladu s medicinom temeljenom na dokazima. Socijalno distanciranje poremetilo je pristup zdravstvenim uslugama kao što su trudnički tečajevi i tečajevi roditeljstvu, kao i dostupnost podrške za dojenje u rodilištima, na odjelima za neonatologiju i nakon otpusta kući. Sve ove promjene negativno su utjecale na emocionalno zdravlje majki i obitelji, a nemogućnost pružanja osobne edukacije i podrške dojenju nastojala se premostiti u virtualnom svijetu, online tečajevima i savjetovanjima. Iako su se s vremenom rodilišne prakse u podršci dojenju mijenjale u pozitivnom smjeru, pandemija je ipak imala bitan ograničavajući učinak na njihovu provedbu u punom opsegu. Posljedično, promjene su negativno utjecale na stopu dojene djece, što dugoročno gledano može imati značajne negativne učinke na zdravlje djece, majki i društva u cjelini.

LITERATURA

1. *WHO, UNICEF.* Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services – the revised Baby-friendly Hospital Initiative. Geneva: World Health Organization; 2018. Dostupno na: https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation-2018.pdf (pristupljeno 11.2.2022.).
2. *WHO.* Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Geneva: World Health Organization; 2017. Dostupno na: https://apps.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/index.html (pristupljeno 11.2.2022.)
3. *Yeo KT, Oei JL, De Luca D, Schmölzer GM, Guaran R, Palasanthiran P i sur.* Review of guidelines and recommendations from 17 countries highlights the challenges that clinicians face caring for neonates born to mothers with COVID-19. Acta Paediatr. 2020;109(11):2192–2207. doi: 10.1111/apa.15495.
4. *WHO.* Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446 (pristupljeno 11.2.2022.)
5. *Pavičić Bošnjak A, Grgurić J, Stanojević M, UNICEF Projektni tim za program "Rodilište prijatelj djece".* COVID-19: Preporuke o dojenju. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-i-dojenje_HR-2.pdf (pristupljeno 11.2.2022.)
6. *WHO.* Living guidance for clinical management of COVID-19 Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2 (pristupljeno 11.2.2022.)
7. *Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Rogers L i sur.* Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. Ann N Y Acad Sci. 2021;1484(1):32–54. doi: 10.1111/nyas.14477.
8. *Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM i sur.* SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? Matern Child Nutr. 2020;16(4):e13032. doi: 10.1111/mcn.13032.
9. *Kilic T, Kilic S, Berber NK, Gunduz A, Ersoy Y.* Investigation of SARS-CoV-2 RNA in milk produced by women with COVID-19 and follow-up of their infants: A preliminary study. Int J Clin Pract. 2021;75(7):e14175. doi: 10.1111/ijcp.14175.
10. *Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA.* Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. mBio. 2021;12(1):e03192–20. doi: 10.1128/mBio.03192-20.
11. *Lebrão CW, Cruz MN, Silva MHD, Veríssimo Dutra L, Cristiani C, Fonseca FLA.* Early Identification of IgA Anti-SARSCoV-2 in Milk of Mother With COVID-19 Infection. J Hum Lact. 2020;36(4):609–13. doi: 10.1177/0890334420960433.
12. *Demers-Mathieu V, Do DM, Mathijssen GB, Sela DA, Seppo A, Järvinen KM i sur.* Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk. J Perinatol. 2021;41(4):850–9. doi: 10.1038/s41372-020-00805-w.
13. *Demers-Mathieu V, Underwood MA, Beverly RL, Nielsen SD, Dallas DC.* Comparison of Human Milk Immunoglobulin

Survival during Gastric Digestion between Preterm and Term Infants. Nutrients. 2018;10(5):631. doi: 10.3390/nu10050631.

14. *Juncker HG, Romijn M, Loth VN i sur.* Antibodies Against SARS-CoV-2 in Human Milk: Milk Conversion Rates in the Netherlands. J Hum Lact. 2021;37(3):469–76. doi: 10.1177/08903344211018185.
15. *Morniroli D, Consales A, Crippa BL, Vizzari G, Ceroni F, Carasani J i sur.* The Antiviral Properties of Human Milk: A Multitude of Defence Tools from Mother Nature. Nutrients. 2021;13(2):694. doi: 10.3390/nu13020694.
16. *Kotlar B, Gerson E, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H.* The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. Reprod Health. 2021;18(1):10. doi: 10.1186/s12978-021-01070-6.
17. *Yan H, Ding Y, Guo W.* Mental health of pregnant and postpartum women during the coronavirus disease 2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Front Psychol. 2020;11:617001. doi: 10.3389/fpsyg.2020.617001
18. *Liu CH, Erdei C, Mittal L.* Risk factors for depression, anxiety, and PTSD symptoms in perinatal women during the COVID-19 Pandemic. Psychiatry Res. 2021;295:113552. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113552
19. Rezultati istraživanja Dostupnost zdravstvene skrbi žena tijekom pandemije COVID-19 (internet) Dostupno na: https://www.roda.hr/udruga/projekti/zagovaranje-za-zdravstvenu-skrb-zena-temeljenu-na-dokazima-u-doba-pandemije-covid-19/rezultati-istrazivanja-dostupnost-zdravstvene-skrbi-zena-tijekom-pandemije-covid-19.html (pristupljeno 11.2. 2022.).
20. *Palmquist AEL, Parry KC, Wouk K, Lawless GC, Smith JL, Smetana AR.* Ready, Set, BABY Live Virtual Prenatal Breastfeeding Education for COVID-19. J Hum Lact. 2020;36(4): 614–8. doi: 10.1177/0890334420959292.
21. *Spatz DL.* The COVID-19 Pandemic and Breastfeeding: Concerns & Positive Opportunities. MCN Am J Matern Child Nurs. 2021;46(4):238. doi: 10.1097/NMC.0000000000000732.
22. *Muñoz-Amat B, Pallás-Alonso CR, Hernández-Aguilar MT.* Good practices in perinatal care and breastfeeding protection during the first wave of the COVID-19 pandemic: a national situation analysis among BFHI maternity hospitals in Spain. Int Breastfeed J. 2021;16(1):66. doi: 10.1186/s13006-021-00407-y.
23. *Perrine CG, Chiang KV, Anstey EH, Grossniklaus DA, Boundy EO, Sauber-Schatz EK i sur.* Implementation of Hospital Practices Supportive of Breastfeeding in the Context of COVID--19 – United States, July 15–August 20, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(47):1767–70. doi: 10.15585/mmwr.mm6947a3.
24. *Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W.* Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. BJOG. 2020; 127(11):1324–36. https://doi.org/10.1111/1471-0528.16362.
25. *Bartick MC, Valdés V, Giusti A, Chapin EM, Bhana NB, Hernández-Aguilar MT.* Maternal and Infant Outcomes Associated with Maternity Practices Related to COVID-19: The COVID Mothers Study. Breastfeed Med. 2021;16(3):189–199. doi: 10.1089/bfm.2020.0353.
26. *Lazzerini M, Covi B, Mariani I, Drglin Z, Arendt M, Hersoug Nedberg I i sur.* Quality of facility-based maternal and newborn care around the time of childbirth during the COVID-19 pandemic: online survey investigating maternal perspectives in 12 countries of the WHO European Region. Lancet Reg Health Eur. 2022;13:100268. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100268.
27. *Popofsky S, Noor A, Leavens-Maurer J, Quintos-Alagheband ML, Mock A, Vinci A i sur.* Impact of Maternal SARS-CoV-2 Detection on Breastfeeding Due to Infant Separation at Birth. J Pediatr. 2020:S0022-3476(20)30986-0. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.004.
28. *Rao SPN, Minckas N, Medvedev MM, Gathara D, Prashantha Y N, Estifanos AS.* Small and sick newborn care during the COVID-19 pandemic: global survey and thematic analysis of healthcare providers' voices and experiences. BMJ Glob Health. 2021;6(3):e004347. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004347.
29. *Kostenzer J, Hoffmann J, von Rosenstiel- Pulver C, Walsh A, Zimmermann LJI, Mader S; COVID-19 Zero Separation Collaborative Group.* Neonatal care during the COVID-19 pandemic – a global survey of parents' experiences regarding infant and family-centred developmental care. EClinicalMedicine. 2021;39:101056. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101056.
30. *Stanojević M, Pavičić Bošnjak A, Grgurić J.* Dojenje u izvanrednim situacijama s osvrtom na nedavne humanitarne krize i pandemiju virusa COVID-19. Paediatr Croat. 2020; 64:88–93
31. *Golubić Ćepulić B, Novoselac J, Pavičić Bošnjak A, Leskovar I, Gojčeta K, Rimac V.* Banka humanog mlijeka u Hrvatskoj: prva iskustva. Paediatr Croat. 2020;64:103–110.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:133–138
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-20

Izvorni rad | Original article

Djeca i mladi u pandemiji COVID-19

Children and adolescents during the COVID-19 pandemic

Željka Karin[1]✉, Diana Nonković[1], Majda Gotovac[1]

[1] Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko dalmatinske županije

Ključne riječi
PANDEMIJA COVID-19,
DJECA, MLADI, CIJEPLJENJE

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Prikazati ukupan broj COVID-19 oboljele djece u dobi od 0–17 godina u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji, udio oboljele djece u ukupnom broju oboljelih te broj cijepljene djece u vrijeme pandemije. *Ispitanici i metode:* Istraživanje je provedeno za razdoblje od 25. veljače 2020. do 31. prosinca 2021. Korištene su metode deskriptivne statistike u analizi dostupnih podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o oboljelim osobama od COVID-19, dokazanih PCR metodom. Prikazani su apsolutni brojevi oboljele djece od 0–17 godina, udjeli u ukupnom broju oboljelih, te stope incidencije COVID-19 u promatranim dobnim skupinama. Prikazan je ukupan broj cijepljene djece protiv COVID-19 mlađe od 15 godina. *Rezultati:* Od ukupnog broja 720.662 slučaja SARS-CoV-2 infekcije u Hrvatskoj, udio oboljele djece od 0–17 godina bio je 12,7 %. U Splitsko-dalmatinskoj županiji od ukupno 89.729 oboljelih, udio oboljele djece bio je 14,8 %. Najveći broj oboljele djece zabilježen je u zadnjem tromjesečju 2021. godine, a najviše stope obolijevanja u dobnim skupinama od 10–14 godina i 15–17 godina. Protiv COVID-19 u Hrvatskoj u dobi od 5 do 15 godina potpuno je cijepljeno 6.795, u Splitsko dalmatinskoj županiji 1.104 osoba. *Zaključak:* Djeca i mladi tijekom epidemije izloženi su brojnim zdravstvenim izazovima na koje treba odgovoriti odgovarajućom roditeljskom, zdravstvenom i socijalnom podrškom.

Keywords
THE COVID-19 PANDEMIC,
CHILDREN, ADOLESCENTS, VACCINATION

SUMMARY. *Aim of the study:* To show total COVID-19 cases reported in the age group 0–17 for Croatia and Split and Dalmatian County, the share of affected children in total number of patients as well as number of children vaccinated during the pandemic. *Respondents and methods:* The study was conducted for the period from February 25th 2020 to December 31st 2021. Based on the analysis of the available data from the Croatian Institute of Public Health on COVID-19 patients who tested positive to PCR, descriptive statistics methods were used. The absolute number of children with COVID-19 aged 0–17, the share in total number of patients, and the incidence rates of COVID-19 in the observed age groups were presented. The total number of children under age 15 having been vaccinated against COVID-19 was presented. *Results:* Out of 720.662 cases of SARS-CoV-2 infection reported in Croatia, the proportion of the affected children (0–17 years) was 12.7%. In Split and Dalmatian County, out of total number of 89.729 infected individuals, the share of the affected children was 14.8 %. The highest number of the infected children was reported in the last quarter of 2021 and the highest infection rates in the age groups of 10–14 years and 15–17 years. In Croatia, there are 6.795 children aged 5 to 15 who are fully vaccinated against COVID-19, and 1.104 in Split and Dalmatian County. *Conclusion:* During the epidemic, children and adolescents are exposed to a number of health challenges that need to be addressed with an appropriate parental, health and social support.

Pojavnost novog SARS-CoV-2 virusa (eng. Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) razlog je izbijanju jedne od najvećih pandemija u povijesti čovječanstva. COVID-19 epidemija započela je u kineskom gradu Wuhanu koncem 2019. godine, uzrokujući bolest u rasponu od asimptomatske infekcije do opasnog respiratornog sindroma s mogućim smrtnim ishodom. Bolest se proširila skoro na sve države svijeta i do sredine siječnja 2022. godine infekcijom je bilo zahvaćeno više od 317.26 milijuna svjetskog stanovništva, praćeno s 5.52 milijuna smrtnih ishoda[1]. Infekcija SARS-CoV-2 virusom zabilježena je u svim dobnim skupinama uključujući dojenčad, djecu i adolescente.

Prvi slučaj potvrđene infekcije SARS-CoV-2 virusom u Hrvatskoj zabilježen je krajem veljače 2020. godine kod 26-godišnjaka koji je prije obolijevanja boravio u Milanu[2].

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) koncem siječnja 2020. godine objavila je „Public Health Emergency of International Concern", kada je epidemiju proglasila javnozdravstvenim hitnim stanjem od međunarodnog značaja, kako bi potakla sve dionike na što žurniji odgovor radi iznimno brzog širenja novog koronavirusa[3]. Objavom tog dokumenta, vlade različitih država pokrenule su niz mjera zaključavanja,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Željka Karin, https://orcid.org/0000-0002-7148-7368
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko dalmatinske županije,
Vukovarska 46, 21000 Split;
e-pošta: karinzeljka@gmail.com, zeljka.karin@mefst.hr

tzv. "lockdown" kako bi se usporila cirkulacija virusa u populaciji. Odlukom ministra zdravstva Republike Hrvatske, 11. ožujka 2020. („Odluka o proglašenju epidemije bolesti COVID-19 uzrokovane SARS-CoV-2") proglašena je epidemija na području čitave zemlje, a istovremeno je Svjetska zdravstvena organizacija deklarirala prethodnu epidemiju pandemijom.

Prema podatcima Sveučilišta u Oxfordu za više od 180 zemalja svijeta (The Oxford COVID-19 Goverment Response Tracker), Republika Hrvatska početkom 2020. godine bila je među državama s najstrožim restrikcijama i mjerama za smanjenje širenja novog SARS-CoV-2 virusa[4]. Epidemiološke mjere koje su bile na snazi dovele su do ograničenja kretanja i okupljanja građana, zatvaranja brojnih javnih mjesta, škola, vrtića i svih drugih ne-esencijalnih uslužnih djelatnosti. Ograničenja nametnuta radi kontrole prijenosa virusa i izravan utjecaj virusa odrazili su se na svakodnevni život cijele populacije, posebice djece i mladih, smanjenim pristupom uobičajenim aktivnostima uključujući socijalizaciju, tjelovježbu i slobodne aktivnosti.

Tijekom protekle dvije godine, koliko traje pandemija, diljem svijeta mjere su se mijenjale ovisno o trenutnoj epidemiološkoj situaciji i broju novozaraženih osoba.

Prema službeno dostupnim podatcima (do 4. veljače 2022.) u Hrvatskoj je od COVID-19 oboljelo 963.000, a preminulo 13.989 osoba. U Splitsko-dalmatinskoj županiji zabilježeno je 67.362 slučajeva bolesti, a 770 osoba imalo je smrtni ishod[2].

Ukupan broj simptomatskih infekcija, slučajeva teške bolesti i smrti od COVID-19 u djece i adolescenata u usporedbi sa starijim dobnim skupinama proporcionalno je manji u svim zemljama zahvaćenim pandemijom. Sustavni pregledni članak koji obuhvaća 128 studija o ranom utjecaju pandemije COVID-19 na djecu i njihove potencijalne uloge u prijenosu infekcije ukazuje da su djeca u manjoj mjeri osjetljiva na infekciju SARS-CoV-2 od odraslih. Djeca najčešće imaju blagu kliničku sliku bolesti ili su asimptomatski zaražena. Teška bolest može se javiti i kod djece, no smrtni slučajevi od COVID-19 i dalje su rijetki[5]. Podatci Svjetske zdravstvene organizacije prema prijavama obolijevanja i smrti od COVID-19 u razdoblju od 30. prosinca 2019. do 25. listopada 2021., prema dobi pokazuju kako djeca mlađa od pet godina predstavljaju 2 % (1.890.756) prijavljenih slučajeva bolesti i 0,1 % (1.797) prijavljenih smrtnih slučajeva na globalnoj razini. Starija djeca i mlađi adolescenti (5 do 14 godina) čine 7 % (7.058.748) prijavljenih slučajeva bolesti i 0,1 % (1.328) prijavljenih globalnih smrti, dok stariji adolescenti i mladi odrasli (15 do 24 godine) predstavljaju 15 % (14.819.320) svih prijavljenih slučajeva bolesti COVID-19 te 0,4 % (7.023) prijavljenih smrtnih slučajeva u svijetu. Smrti za sve dobi mlađe od 25 godina predstavljale su manje od 0,5 % prijavljenih globalnih smrtnih slučajeva[6].

Dugoročno rješenje za suzbijanje pandemije kao najdjelotvorniji način prevencije bolesti i širenja zaraze je cijepljenje. Od početka dostupnosti cjepiva pa do kraja 2021. godine, protiv SARS-CoV-2 virusa u Hrvatskoj je potpuno cijepljeno 52,8 % ukupnog stanovništva, a 55,7 % je primilo barem jednu dozu cjepiva[2]. U Republici Hrvatskoj u svrhu zaštite zdravlja stanovništva cijepljenjem, za sada su dostupne 4 vrste cjepiva: dva glasnička (Comirnaty i Spikevax) i dva vektorska cjepiva (Vaxzevria i Janssen). Od kraja 2021. u Hrvatskoj je omogućeno cijepljenje djece starije od pete godina, s glasničkim cjepivom Comirnaty (5 i više godina) i Moderna (12 i više godina), a osobito se preporučuje djeci s kroničnim bolestima, onima koji žive u kućanstvu s kroničnim i imunokompromitiranim članovima, djeci u učeničkim domovima, učenicima završnih razreda srednje škole te djeci koja pohađaju specifične srednje škole.

Preporuke Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz Atlante (Center for Disease Control and Prevention) naglašavaju važnost što prije mogućeg cijepljenja svih u dobi od 5 godina i starijih, kako bi se zaštitili od COVID-19 i njegovih potencijalno teških komplikacija[7].

Materijali i metode

U analizi dostupnih podataka o oboljelim osobama od COVID-19, dokazanih PCR metodom (eng. RT-PCR, real-time reverse transcription polymerase chain reaction) u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji, korištene su metode deskriptivne statistike koja obuhvaća postupke grafičkog prikaza podataka i izračunavanja opisnih statističkih pokazatelja. Prikazani su apsolutni brojevi oboljele djece i mladih od COVID-19 u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji, te udjeli promatranih dobnih skupina (0–17 godina) u ukupnom broju oboljelih. Izračunate su stope incidencije, prikazane kao nestandardizirane ili grube stope kojima je pokazano kretanje bolesti COVID-19 u populaciji djece i mladih u Hrvatskoj u dobi od 0–17 godina i Splitsko-dalmatinskoj županiji od 0–19 godina.

Rezultati

Od početka pandemije 25. veljače 2020. do 31. prosinca 2021. godine u Hrvatskoj je zabilježeno 720.662 slučajeva SARS-CoV-2 infekcije, a udio oboljele djece i mladih (0–17 godina) bio je 12,7 % tijekom istog perioda. U Splitsko-dalmatinskoj županiji potvrđeno je 89.729 oboljelih osoba s udjelom od 14,8 % oboljele djece i mladih u dobi od 0–17 godina (tablica 1.).

Tablica 1. Broj i udio oboljelih od COVID-19 u Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji, od početka pandemije do kraja 2021. godine

Table 1. Number of COVID-19 cases and proportions in Croatia and Split and Dalmatian County, from the beginning of the pandemic to the end of 2021.

Varijable / Variables	Hrvatska / Croatia	Splitsko-dalmatinska županija / Split and Dalmatian County
	N (%)	N (%)
Djeca (0–17) / Children (0–17)	91.475 (12,7)	13.247 (14,8)
Odrasli (≥ 18) / Adults (≥ 18)	629.187 (87,3)	76.482 (85,2)

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, tijekom 2020. godine u Republici Hrvatskoj od COVID-19 oboljelo je 18.684 djece i mladih u dobi od 0–17 godina, a do kraja 2021. godine registrirano je još 72.791 novooboljelih iste dobi (slika 1.). Najveći broj

Slika 1. Djeca i mladi oboljeli od COVID-19 u Hrvatskoj od početka pandemije do kraja 2021. Godine

Figure 1. Children and adolescents affected by COVID-19 in Croatia from the beginning of the pandemic to the end of 2021.

Slika 2. Djeca i mladi oboljeli od COVID-19 u Splitsko-dalmatinskoj županiji od početka pandemije do kraja 2021. godine

Figure 2. Children and adolescents affected by COVID-19 in Split and Dalmatian County from the beginning of the pandemic to the end of 2021.

Slika 3. Stope oboljele djece i mladih (0–17) od COVID-19 u Hrvatskoj od početka pandemije do kraja 2021. godine, na 100.000 stanovnika

Figure 3. Rates for children and adolescents (0–17) affected by COVID-19 in Croatia from the beginning of the pandemic to the end of 2021., per 100,000 inhabitants

Slika 4. Stope oboljele djece i mladih (0–19) od COVID-19 u Splitsko-dalmatinskoj županiji od početka pandemije do kraja 2021. godine, na 100.000 stanovnika

Figure 4. Rates for children and adolescents (0–19) affected by COVID-19 in Split and Dalmatian County from the beginning of the pandemic to the end of 2021., per 100.000 inhabitants

oboljelih (53.976) bio je u zadnjem tromjesečju 2021. godine.

U istom vremenskom razdoblju u Splitsko-dalmatinskoj županiji u promatranim dobnim skupinama (0–17 godina) zabilježeno je 13.247 oboljele djece i mladih; 2020. godine 2.813 oboljelih / 2021. godine 10.434 oboljelih (slika 2.).

Prema prikazanim grubim stopama incidencije COVID-19 kod djece i mladih u Hrvatskoj, uočene su više stope obolijevanja u dobnim skupinama 10–14 godina (3.473/100.000 u 2020. godini; 13.378/100.000 u 2021. godini) te 15–17 godina (5.646/100.000 u 2020. godini; 16.167/100.000 u 2021. godini). (slika 3.).

Izračunate grube stope incidencije COVID-19 kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji, pokazale su više stope obolijevanja u dobnim skupi-

nama 10–14 godina (4.563/100.000 u 2020. godini; 17.030/100.000 u 2021. godini) te 15–19 godina (6.671/100.000 u 2020. godini; 18.605/100.000 u 2021. godini) (slika 4.).

Do 9. veljače 2022. godine u Hrvatskoj je završeno cijepljenje za 6.795 djece, što predstavlja 1,17 % populacije mlađe od 15 godina, dok je u Splitsko dalmatinskoj županiji cijepljeno 1.104 djece iste dobi.

Rasprava

Zlatni standard za dokazivanje SARS-CoV-2 je PCR test. Navedenu laboratorijsku metodu u dijagnostici COVID-19 bolesti koriste svi mikrobiološki laboratoriji mreže zavoda za javno zdravstvo RH, a u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije od ožujka 2020. godine do danas učinjeno je više od 370.000 testiranja.

U razdoblju od početka pandemije SARS CoV-2 infekcije pa do kraja 2021. godine u Hrvatskoj, ukupno je oboljelo 18.684 osoba u dobi od 0–17 godina, što predstavlja jednu osminu ukupno oboljelih stanovnika Hrvatske tijekom prve dvije pandemijske godine. U istom vremenskom razdoblju u Splitsko-dalmatinskoj županiji pozitivan rezultat PCR testa na SARS-CoV-2 imalo je 13.247 djece i mladih u dobi od 0–17 godina (6.653 muškog spola; 6.594 ženskog spola) što čini 14,8 % od ukupno oboljelih stanovnika Splitsko-dalmatinske županije i predstavlja približno isti udio u oboljelima kao na razini Hrvatske.

Unatoč činjenici da djeca i mladi imaju blaže simptome bolesti, ne smiju se zanemariti učinci COVID-19 bolesti na ove dobne skupine kao i potencijalno dugoročne posljedice infekcije SARS-CoV-2.

Nakon SARS-CoV-2 infekcije moguć je širok raspon simptoma koji obuhvaćaju gotovo sve organske sustave. Dugotrajni COVID (stanje nakon COVID-19, post-akutne posljedice COVID-19 ili kronični COVID sindrom) uključuje objektivne komplikacije COVID-19 (plućnu fibrozu, disfunkciju miokarda), stanja mentalnog zdravlja i subjektivne nespecifične simptome slične onima koji se javljaju u sindromu post-virusnog kroničnog umora (mijalgični sindrom)[8,9,10]. Kod djece i adolescenata za sada imamo manje dostupnih podataka o dugotrajnom COVID-u u usporedbi s odraslima zbog manjeg broja oboljelih i blažih kliničkih simptoma[11].

Podatci iz Norveške prema istraživanju Magnussona i suradnika o zdravstvenoj skrbi više od 700.000 djece i adolescenata u dobi od 1–19 godina, pokazali su povećanje potrebe za zdravstvenom skrbi na primarnoj razini zdravstvene zaštite, nakon preboljenja COVID-19 u svim dobnim skupinama uključenim u studiju. Povećanje potrebe za zdravstvenom skrbi kroz 4 tjedna nakon infekcije odnosilo se na respiratorne teškoće i nespecifična stanja djece starije od 5 godina, dok je za djecu u dobi od 1–5 godina potreba za zdravstvenom skrbi trajala i do 6 mjeseci nakon preboljenja[12].

Visoka učestalost SARS-CoV-2 infekcija, osobito s varijantom Omikrona, upućuje da bi veliki broj djece mogao zahtijevati liječenje.

Restriktivne mjere kojima se nastoji smanjiti i usporiti širenje SARS CoV-2 među stanovništvom tijekom ove pandemije znatno su utjecale na populaciju djece i mladih (dobne skupine mlađe od 19 godina). COVID-19 stvorio je najveći poremećaj obrazovnog sustava u povijesti, zahvativši gotovo 1.6 milijardi učenika u više od 190 zemalja. Tijekom prvog ''lockdowna'', škole u kojima djeca i mladi provode velik dio svakodnevnog života bile su zatvorene nekoliko mjeseci, što je imalo za posljedicu potpunu promjenu njihove svakodnevne rutine. Mijenjao se stil života, a slobodno vrijeme nije se provodilo u kontaktima s vršnjacima ili slobodnim aktivnostima, već kod kuće.

Prema istraživanju „Pulse" (SZO) objavljenom u kolovozu 2020. godine, tijekom pandemije COVID-19 smanjio se i kontinuitet zdravstvenih usluga. U 90 % zemalja prijavljen je prekid u pojedinim osnovnim zdravstvenim uslugama od početka pandemije COVID-19, što uključuje i zdravstvene usluge bitne za djecu kao što je rutinska imunizacija, uključujući 70 % terenskih usluga i 61 % usluga u ustanovama[13].

Izolacija uslijed COVID-19 smanjila je razinu tjelesne aktivnosti iznimno važnu tijekom rasta i razvoja. Povećala se izloženost ekranima i elektronskim uređajima, vrijeme spavanja imalo je tendenciju povećavanja uz promjenu obrasca i slabljenje kvalitete spavanja, te se smanjila konzumacija voća i povrća što je imalo negativan utjecaj na fizičko i mentalno zdravlje djece i mladih[14]. Pregledni članak Rossi i suradnika koji je uključivao 84 studije o tjelesnoj aktivnosti djece za vrijeme COVID-a ukazao je na pogoršanje trenda neaktivnosti koji je bio alarmantan i prije pandemije. Tjelesna aktivnost posebno se smanjila s većom dobi djece i nižim socioekonomskim statusom[15].

Prelaskom na *online* nastavu onemogućilo se odvijanje nastave tjelesne i zdravstvene kulture, važne sastavnice tjelesne aktivnosti djece u uobičajenim uvjetima. Ograničenja i zabrane tijekom pandemije imala su uglavnom negativan utjecaj na tjelesnu aktivnost djece širom svijeta s razlikom među zemljama. Djeca i adolescenti u zemljama s blažim ograničenjima kao što su Njemačka i Zapadna Australija smjeli su izaći van radi vježbanja držeći socijalnu distancu te su bili fizički aktivniji od djece u zemljama sa strogim zatvaranjem kao što je Španjolska[16,17].

Društvena izolacija, usamljenost, nedostatak tjelesne aktivnosti i obiteljski stres tijekom pandemije pri-

donijeli su povećanoj anksioznosti i depresiji kod djece i adolescenata. Roditeljski stres i problemi s mentalnim zdravljem doveli su djecu u povećani rizik od zlostavljanja. U studiji Stephensona i suradnika trećina od 234.803 djece i adolescenata s dijagnosticiranim COVID-19 u dobi između 11 i 17 godina prijavilo je negativne emocije, poput tuge ili tjeskobe kao posljedicu COVID-a i pandemije[18].

Sustavni pregled 16 kvantitativnih istraživanja provedenih u razdoblju od 2019. do 2021. godine s 40.076 sudionika na globalnoj razini ukazao je na veće stope anksioznosti, depresije i stresa kod adolescenata različitog porijekla. Adolescenti su tijekom pandemije češće koristili alkohol i kanabis[19]. Problemi mentalnog zdravlja adolescenata veći su među onima s već postojećim mentalnim poteškoćama, posebno tijekom kriznog razdoblja, što može biti rezultat izolacije, osjećaja neizvjesnosti, nedostatka dnevne rutine, nedostatka pristupa zdravstvenim uslugama ili podršci koja se pruža kroz škole[20].

Socijalna podrška, pozitivne vještine suočavanja sa stresom i razgovori između roditelja i djece pozitivno utječu na mentalno zdravlje djece i adolescenata tijekom trajanja ove javnozdravstvene krize[19].

Široko rasprostranjeno cijepljenje među svim dobnim skupinama ključno je u naporima suzbijanja pandemije. Izravne prednosti sprječavanja infekcije SARS-CoV-2 u djece i adolescenata uključuju zaštitu od teških bolesti, hospitalizacija i teških komplikacija kao što je multisistemski inflamatorni sindrom. Neizravna korist uključuje smanjenje mogućnosti prijenosa virusa u obitelji i školi, ukidanje karantene i smanjuje mogućnost postojanja potencijalno stalnog rezervoara infekcije[21].

Unatoč dostupnosti cjepiva protiv COVID-19 za djecu stariju od pet godina i preporuci o dobrovoljnom prioritetnom cijepljenju osobito osjetljivih skupina djece, provedba imunizacija u Hrvatskoj nije dosegla dovoljnu razinu, osobito u dječjim dobnim skupinama[22].

Zaključak

Cijepljenje djece i mladih moglo bi pomoći ne samo u njihovoj osobnoj zaštiti od SARS-CoV-2 infekcije već i smanjenju cirkulacije virusa u općoj populaciji. Imunizacija djece može pridonijeti smanjenju neizravnih šteta uzrokovanih testiranjem i izolacijom, zatvaranjem škola i društvenih aktivnosti. Iako je SARS-CoV-2 pretežno blaga infekcija u mladoj populaciji, mogućnost pojave dugotrajnog COVID-a s posljedicama na fizičko i mentalno zdravlje, trebala bi biti jedan od ključnih čimbenika u odluci roditelja o cijepljenju vlastite djece[23,24,25].

Djeca i adolescenti iz cijelog svijeta zbog COVID-19 suočavaju se s brojnim zdravstvenim izazovima. Stresni životni događaji, produženi boravak u kući, smanjena tjelesna aktivnost, zabrinutost, prekomjerna upotreba interneta i društvenih medija čimbenici su koji bi mogli utjecati na tjelesno i mentalno zdravlje djece i adolescenata tijekom ove pandemije. Socijalna deprivacija negativno utječe na emocionalni i motorički razvoj djece. Kod značajnog broja djece i adolescenata tijekom pandemije nedostaju odgovarajuće zdrave i trajne rutine s kognitivnim i fizičkim podražajima nužnim za dob. U budućnosti su svakako potrebna daljnja istraživanja na ovu temu[26,27,28].

Unatoč neizvjesnosti trenutne krize, važno je da djeca i adolescenti dobiju fizičku i mentalnu skrb koja im je potrebna za rast, razvoj i napredak. Potrebno je tražiti i koristiti sve dostupne zdravstvene, društvene i obiteljske resurse kako bi im pomogli u prilagodbi na različite izazove tijekom pandemije. Posljedice bi se mogle ublažiti usklađivanjem radnog i obiteljskog vremena, roditeljskom podrškom i usmjeravanjem, podrškom zajednice, škole i boljom dostupnošću zdravstvenih usluga[29,30,31].

LITERATURA

1. *Johns Hopkins Coronavirus Resource Centar.* COVID-19 Dashboard. Baltimore: Johns Hopkins University & Medicine, 2022. Dostupno na: https://coronavirus.jhu.edu/map.htlm//. Pristupljeno 20.1.2022.
2. *Vlada Republike Hrvatske.* Koronavirus – statistički pokazatelju za Hrvatsku i EU. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske, 2022. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/. Pristupljeno 4.2.2022.
3. *World Health Organization.* Timeline: WHO COVID-19 response. Geneva: World Health Organization, 2019. Dostupno na: htpps://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline. Pristupljeno 7.01.2022.
4. *University of Oxford.* The Oxford COVID-19 Government Response Tracker. Oxford: University of Oxford, 2022. Dostupno na: https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/oxford-covid-19-government-response-tracker. Pristupljeno 7.01.2022.
5. *Gaythorpe KAM, Bhatia S, Mangal T, Unwin HJT, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, i sur.* Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. Sci Rep. 2021;11 (1):13903.
6. *World Health Organization.* Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents. Geneva: WHO official web page, 2021 Nov 24. Dostupno na: https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents. Pristupljeno 15.1.2022.
7. *Centers for Disease Control and Prevention.* National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. Selected adverse events reported after COVID-19 vaccination. CDC official web page, 2021 Feb 16. Dostupno na: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/102833. Pristupljeno 15.1.2022.

8. *Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A.* Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. Eclinical Medicine. 2021;36:100899.
9. *Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, i sur.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):16144.
10. *Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, i sur.* Short-term and longterm rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2128568. Dostupno na : https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen. Pristupljeno 7.2.2022.
11. *Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N.* How Common is Long COVID in Children and Adolescents? Pediatr Infect Dis J. 2021;40(12):e482–e487.
12. *Magnusson K, Skyrud KD, Suren P, Greve-Isdahl M, Størdal K, Kristoffersen DT, i sur.* Healthcare use in 700 000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study. BMJ. 2022;376:e066809.
13. *World Health Organization.* COVID-19 and children. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2021. Dostupno na: htpps//www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stage/child-and-adolescent-health/covid-19-and children. Pristupljeno 5.2.2022.
14. *López-Bueno R, López-Sánchez GF, Casajús JA, Calatayud J, Gil-Salmerón A, Grabovac I, i sur.* Health-Related Behaviors Among School-Aged Children and Adolescents During the Spanish Covid-19 Confinement. Front Pediatr. 2020;8:573.
15. *Rossi L, Behme N, Breuer C.* Physical Activity of Children and Adolescents during the COVID-19. Pandemic-A Scoping Review. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18:11440.
16. *Uddin R, Salmon J, Islam SMS, Khan A.* Physical education class participation is associated with physical activity among adolescents in 65 countries. Sci Rep. 2020;10(1):22128.
17. *Kharel M, Sakamoto JL, Carandang RR, Ulambayar S, Shibanuma A, Yarotskaya E, i sur.* Impact of COVID-19 pandemic lockdown on movement behaviours of children and adolescents: a systematic review. BMJ Glob Health. 2022;7(1): e007190.
18. *Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z, i sur.* Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). BMJ Open. 2021;11(8):e052838.
19. *Jones EAK, Mitra AK, Bhuiyan AR.* Impact of COVID-19 on Mental Health in Adolescents: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(5):2470.
20. *Lee J.* Mental health effects of school closures during COVID--19. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(6):421.
21. *Committee on Infectious Diseases.* COVID-19 Vaccines in Children and Adolescents. Pediatrics. 2022;149(1): e20210 54332. Dostupno na: https://doi.org/10.1542/peds.2021-054 332. Pristupljeno 10.2.2022.
22. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Dobrovoljno cijepljenje djece protiv COVID-19 u dobi od 5 i više godina. Zagreb: HZJZ, 2022. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/. Pristupljeno 9.2.2022.
23. *Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N.* Should children be vaccinated against COVID-19? Arch Dis Child. 2021;323040.
24. *Wallace M.* COVID19 mRNA vaccines in adolescents and young adults: Benefit-risk discussion 2021. In Proceedings of the ACIP Meeting COVID-19 Vaccines, online, 23 June 2021. Dostupno na: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/108331. Pristupljeno 9.2.2022.
25. *Stein M, Ashkenazi-Hoffnung L, Greenberg D, Dalal I, Livni G, Chapnick G, i sur.* The Burden of COVID-19 in Children and Its Prevention by Vaccination: A Joint Statement of the Israeli Pediatric Association and the Israeli Society for Pediatric Infectious Diseases. Vaccines (Basel). 2022;10(1):81.
26. *Bick J, Luyster R, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA.* Effects of early institutionalization on emotion processing in 12-year-old youth. *Dev Psychopathol.* 2017; 29:1749–61.
27. *Levin AR, Zeanah CH, Fox NA, Nelson CA.* Motor outcomes in children exposed to early psychosocial deprivation. J Pediatr. 2014; 164:123–9.
28. *Young A, Luyster RJ, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA.* The effects of early institutionalization on emotional face processing: evidence for sparing via an experience-dependent mechanism. Br J Dev Psychol. 2017; 35:439–53.
29. *Kar SK, Saxena SK, Kabir R.* The relevance of digital mental healthcare during COVID-19: Need for innovations. Nepal J Epidemiol. 2020;10(4):928–929.
30. *Betz CL.* COVID-19 and school return: The need and necessity. J Pediatr Nurs. 2020;54:A7-A9.
31. *Cusinato M, Iannattone S, Spoto A, Poli M, Moretti C, Gatta M, i sur.* Stress, Resilience, and Well-Being in Italian Children and Their Parents during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8297.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:139–143
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-21

Izvorni rad | Original article

Utjecaj COVID-19 na provođenje Programa obveznog cijepljenja djece i mladeži u Federaciji Bosne i Hercegovine

The effect of COVID-19 on the implementation mandatory vaccination of children and adolescents in the Federation of Bosnia and Herzegovina

Lutvo Sporišević[1]✉, Anes Jogunčić[2], Sadžida Oručević[1], Sanjin Musa[3]

[1] Dom zdravlja Kantona Sarajevo, BiH
[2] Zavod za javno zdravstvo Kantona Sarajevo, BiH
[3] Zavod za javno zdravstvo Federacije BiH, BiH

Ključne riječi
OBVEZNO CIJEPLJENJE, FBIH, CIJEPLJENJEM PREVENTABILNE BOLESTI, DJECA, COVID-19

SAŽETAK. *Uvod.* Početak pandemije COVID-19 doveo je do zatvaranja (engl. *lockdown*) rezultirajući smanjenjem obuhvata obvezne imunizacije djece u 82 države svijeta za 85% u svibnju 2020. naspram siječnja i veljače 2020. Svjetska zdravstvena organizacija navodi da je tijekom prva četiri mjeseca 2020. prvi put nakon 28 godina značajno opala procijepljenost djece sa trećem dozom cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca. *Cilj istraživanja.* Utvrditi učinak COVID-19 na provedbu obveznog cijepljenja djece i mladeži u Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH) u 2020. naspram 2019**.** *Ispitanici i metode.* Podaci o obuhvatu cijepljenjem djece i mladeži u FBiH su preuzeti iz službenih izvještaja Zavoda za javno zdravstvo FBiH. Analiziran je broj datih obveznih cjepiva izražen procentualno u primarnom cjepljenju i docjepljivanju po županijama FBiH u 2020. i 2019. u odnosu na planirani broj djece. *Rezultati.* Istraživanjem je utvrđen pad procjepljenosti prvim dozama cjepiva u FBiH, sa izuzetkom BCG cjepiva koje ima porast od 2,3% u odnosu na 2019. Posebno se uočava pad procjepljenošću trećom dozom HBV cjepiva i DTaP-IPV-Hib cjepiva.U 2020. u FBiH uočen je pad od 26,7% u procjepljenosti sa prvom dozom MRP cjepiva. *Zaključak.* Istraživanjem smo utvrdili značajan pad procijepljenosti djece i mladeži za skoro sva cjepiva u svim županijama FBiH u 2020. što ukazuje na povećan rizik od cijepljenjem preventabilnih bolesti. Potrebno je intenzivirati aktivnosti poboljšanja cijepljenja u FBiH kako bi se smanjio/spriječio rizik od cijepljenjem preventabilnih bolesti.

Keywords
MANDATORY VACCINATION, FBIH, VACCINE-PREVENTABLE DISEASES, CHILDREN, COVID-19

SUMMARY. *Introduction.* The beginning of the COVID-19 pandemic led to a lockdown resulting in an 85% reduction in the compulsory immunization of children in 82 countries in May 2020 compared to January and February 2020. The World Health Organization states that during the first four months, for the first time in 28 years, the vaccination coverage of children with the third dose of gout, tetanus, and pertussis vaccines dropped significantly. The objective of the research is to determine the effect of COVID-19 on the implementation of mandatory vaccination of children and youth in the FBiH in 2020 compared to 2019. Subjects and methods: Data for vaccination coverage for children and youth in FBiH were extracted from the official records of the Institute for Public Health of the FBiH, in 2019 and 2020. The percentage of children vaccinated through mandatory vaccination processes was analyzed, expressed as a percentage in primary vaccination and revaccination by FBiH counties in 2020 and 2019 in relation to the planned number of children. *Results.* The study found a decrease in vaccination with the first doses of vaccine in FBiH, with the exception of the BCG vaccine, which has an increase of 2.3% compared to 2019. In particular, there is a decrease in vaccination with the third dose of the Hepatitis B vaccine and the DTaP-IPV-Hib vaccine third dose. In 2020, in the FBiH, there was a decrease of 26.7% in vaccination with the first dose of MRP vaccine. *Conclusion.* The research found a significant decline in the vaccination of children and youth for almost all vaccines in all FBiH counties in 2020, which indicates an increased risk for vaccine-preventable diseases.Vaccination improvement activities in the FBiH need to be intensified in order to reduce the risk of vaccine-preventable diseases.

Krajem prosinca 2019. u kineskom gradu Wuhan pojavili su se prvi slučajevi koronavirusne bolesti 2019 (engl.*Coronavirus disease* 2019, COVID-19) uzrokovane novim koronavirusom (engl.*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-COV-2.[1] Nakon početka COVID-19 u Wuhanu infekcija se počela naglo širiti diljem svijeta te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 11.3.2020. proglasila stanje pandemije. Prema podatcima SZO na dan 4.2.2022.u svijetu je registrirano 386.548.962 slučajeva COVID-19 sa 5.705.754 umrlih.[2] Prvi slučaj bolesti COVID-19 u Bosni u Hercegovini (BiH) utvrđen je 5.3.2020. god. u Banja Luci, 9.3.2020. javlja se slučaj COVID-19 u Zenici, te je prema podatcima SZO na dan 4.2. 2022. u BiH 353.137 inficiranih od SARS-CoV-2 a 14.603 umrlih od posljedica COVID-19.[2–3]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Lutvo Sporišević, https://orcid.org/0000-0002-8075-961X,
Centar za nastavnu i naučno-istraživačku djelatnost, Dom zdravlja Sarajevo,
Vrazova 11, 71 000 Sarajevo, BiH
e-mail: dr.sporisevic@gmail.com

Vrijednosti predstavljaju procenat cjepljene djece u odnosu na planirani broj djece za cjepljenje.
/ The values represent the percentage of vaccinated children in relation to the planned number

Slika 1. Primarno cijepljenje djece uzrasta do 24 mjeseca u Federaciji Bosne i Hercegovine
Figure 1. Primary vaccination of children up to 24 months of age in the Federation of Bosnia and Herzegovina

COVID-19 osim visoke stope oboljevanja i umiranja doveo je u pitanje i održivost zdravstvenog sustava i u najrazvijenim zemljama. Početak pandemije COVID-19 doveo je do zatvaranja (engl.*lockdown)* rezultirajući da je u 82 države svijeta došlo do 85% smanjenja obvezne imunizacije djece u svibnju 2020. naspram siječnja i veljače 2020.[4] SZO[5] navodi da je tijekom prve trećine 2020. prvi put nakon 28 godina značajno opala procijepljenost djece sa trećem dozom cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca [DTaP3]. Navedena ograničenost ili nemogućnost provođenja redovite imunizacije tijekom pandemije COVID-19 dovodi neredovito cijepljenu djecu u ozbiljan rizik od cijepljenjem preventabilnih bolesti, te je SZO dala preporuke[6] fokusirane na ponovno uspostavljanje redovitosti cijepljenja djece, osobito primarnog cijepljenja djece dobi do 24 mjeseca kao i docjepljivanja, uz striktno poštivanje uobičajenih protuepidemijskih mjera s ciljem što ranijeg dostizanja primjerene procijepljenosti. Odgovor na pandemiju COVID-19, koji je uključivao javnozdravstvene i društvene mjere, fokusiranje zdravstvenih profesionalaca i u Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH) na adekvatno zbrinjavanje oboljelih od COVID-19, kao i strah roditelja od rizika infekcije, rezultirao je otežanim provođenjem obveznog cijepljenja u dječjoj dobi. Navedeno je bilo izraženo u razdoblju potpunog zatvaranja koje je u FBiH proglašeno 16. 3.- 4. 5. 2020.

U FBiH provodi se centralizirani model cijepljenja, u skladu sa Programom obveznog cijepljenja[7] realizira se cijepljenje protiv deset antigena (tuberkuloza-BCG cjepivo, hepatitis B-HBV cjepivo, difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize i Hemofilusa influence tip b-DTaP-IPV-Hib i ospica, rubele i zaušnjaka-MRP cjepivo). Cijepljenje se provodi prema rasporedu: primarno cjepljenje (BCG u rodilištu; HBV u rodilištu, 1. i 2. djetetovom mjesecu; DTaP-IPV-Hib u 2. 4. i 6. mjesecu i MRP cjepivo nakon navršenog 1. rođendana) i docjepljivanje (DTaP-IPV-Hib u 2. godini, DTaP-IPV u 5. god., MRP cjepivo u 6. god.i dT adultis cjepivo u dobi 14–18 god).

Vođeni činjenicom da je pandemija COVID-19 predstavila brojne izazove i pokazala slabosti zdravstvenog sustava diljem svijeta, osobito u zemljama s niskim i srednjim prihodima, odlučili smo utvrditi učinak COVID-19 u FBiH na provođenje obveznog programa cijepljenja u djece i mladeži, usporedbom obuhvata cijepljenja u razdoblju pandemije (2020.) i razdobolju prije pandemije (2019.).

Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje na temelju službenih izvještaja Zavoda za javno zdravstvo FBiH (Godišnje izvješće o zaraznim bolestima i provedenim imunizacijama u FBiH u 2020. i 2019.) o broju cijepljenje djece (primarno cijepljenje i docjepljivanje) po županijama (Unsko-sanska, Županija Posavska, Tuzlanska, Zeničko-dobojska, Bosansko-podrinjska županija Goražde, Županija Središnja Bosna, Hercegovačko-neretvanska, Županija Zapadnohercegovačka, Sarajevska i Hercegbosanska županija) FBiH za razdoblje pandemije (2020.) i razdoblje prije pandemije (2019.).[8–9] Prema podatcima Federalnog Zavoda za statistiku, sredinom 2020. FBiH imala je 2.184.680 stanovnika, u dobi 0–14 god. 314.266.[10] Procijepljenost djece i mladeži u FBiH evaluirana je administrativnom metodom. Izvještavanje je bazirano na papirnatim izvještajima zdravstvenih ustanova o broju datih doza određenih cjepiva u odnosu na procijenjeni broj djece u ciljnoj kohorti, i provodi se na mjesečnoj, kvartalnoj i godišnjoj razini. Podatke prikupljaju, evaluiraju i izvještavaju na razini županije nadležni županijski zavodi za javno zdravstvo, a na razini FBiH to radi Zavod za javno zdravstvo FBiH.

U statističkoj analizi podataka korištena je dekriptivna statistika (udio cijepljene djece u odnosu na broj pla-

Tablica 1. Procjepljenost djece do 24 mjeseca života po Županijama u Federaciji BiH
Table 1.Vaccination of children up to 24 months of age in Cantons of Federation BiH

Varijabla	HBV 1 (%)		HBV 3 (%)		DTaP-IPV-Hib 1 (%)		DTaP-IPV-Hib 3 (%)		MRP 1 (%)		HBV 1 (%)	
Županija	2019.	2020.	2019.	2020.	2019.	2020.	2019.	2020.	2019.	2020.	2019.	2020.
ŽUS	88,6	85,4	89,1	86,0	88,4	59,9	99,5	76,0	97,0	62,1	89,8	54,4
ŽP	50,0	55,0	93,1	68,6	98,5	85,7	100,0	117,1	99,2	87,1	96,2	98,6
ŽT	92,3	97,4	94,6	89,1	91,8	79,3	89,1	88,4	85,9	72,4	87,5	64,0
Ž.ZeDo	96,5	93,7	96,1	94,4	76,6	61,7	87,8	72,9	77,8	59,4	72,1	55,1
ŽBP	83,8	84,8	83,8	84,8	90,2	99,5	96,2	82,4	91,9	96,2	76,7	90,0
ŽSB	83,8	99,6	86,9	98,7	86,8	68,1	86,7	78,3	85,0	63,3	98,7	51,2
ŽHN	90,3	93,4	92,7	95,2	99,1	80,1	92,1	95,4	91,1	76,1	79,7	65,6
ŽZH	90,7	96,7	94,7	98,0	86,4	67,5	94,6	80,3	83,8	65,3	73,5	45,5
SŽ	99,0	95,5	99,6	98,4	61,4	55,9	82,5	71,4	60,6	46,7	62,1	32,4
Ž10	92,2	90,6	91,9	91,2	91,7	76,5	98,9	92,4	91,7	87,6	98,9	85,3

ŽUS – Županija Unsko sanska, ŽP – Županija Posavska; ŽT – Tuzlanska županija; Ž.ZeDo – Županija Zeničko-dobojska, ŽBP – Županija Bosansko podrinjska; ŽSB – Županija Središnja Bosna; ŽHN – Županija Hercegovačko-neretvanska; ŽZH – Županija Zapadnohercegovačka; SŽ; Sarajevska županija, Ž10 – Županija 10
Vrijednosti predstavljaju procentualni prikaz cjepljene djece u odnosu na planirani broj djece za cjepljenje.The values represent the percentage of vaccinated children in relation to the planned number

nirane djece koja bi se trebala cijepiti u datoj godini, cjepivima protiv BCG, HBV, DTaP-IPV-Hib, MRP u primarnom cijepljenju i DTaP-IPV, MRP i dT u docjepljivanju) po županijama FBiH, tijekom 2020. i 2019. godine. Analizirana je i razlika u cijepljenju tijekom 2020. i 2019. godina po županijama FBiH primjenom računalnog programa *MS Office Excel* verzija 2021.

Rezultati

Istraživanjem je utvrđen pad procjepljenosti prvim dozama cjepiva u FBiH, sa izuzetkom BCG cjepiva koje ima porast od 2,3% u odnosu na 2019. Posebno se uočava pad procjepljenošću trećim dozama HBV cjepiva i DTaP-IPV-Hib cjepiva. U 2020. u FBiH uočen je pad od 26,7% u procjepljenosti sa prvom dozom MRP cjepiva (slika 1.). Najniži postotak djece cijepljenje prvom dozom MRP cjepiva (~50%).

Najniža procijepljenost registrirana je u Sarajevskoj županiji, Posavskoj županiji, Zapadnohercegovačkoj županiji i Zeničko-dobojskoj županiji (tablica 1.)

U svim županijama, cjepiva aplicirana neposredno po rođenju (BCG i HBV prva doza) zadržali su visok nivo procjepljenosti, u nekim slučajevima i veći nego tijekom 2019.Već na prvim dozama DTaP-IPV-Hib cjepiva, uočava se značajan pad u cjepljenju, pri čemu je procjepljenost snižena u rasponu od 0,7% u Tuzlanskoj županiji do 23,5% u Županiji Unsko-sanskoj. Pad u procjepljenosti sa MRP prvom dozom, ogleda se u rasponu od 13,6% u Županiji 10 do pada od 47,5% u Županiji Središnja Bosna. U pojedinim županijama koje graniče sa Republikom Hrvatskom, dio djece se rađa i tamo započinje cijepljenje što može voditi variranju obuhvata pojedinim dozama određenog cjepiva.

U FBiH tijekom 2020. docjepljivanje DTaP-IPV cjepivom sniženo je za 20,8%, procjepljenost drugom dozom MRP cjepiva sniženo je za 19,5%, a dT docjepljivanje je imalo pad za 28% (tablica 2.).

Rasprava

Istraživanjem smo željeli utvrditi utjecaj pandemije COVID-19 na obveznu imunizaciju u FBiH, usporedbom obuhvata imunizacijom tijekom 2020. naspram 2019. Utvrđen je pad procijepljenosti za primovakcinaciju u FBiH s izuzetkom BCG cjepiva, koje bilježi porast od 2,3% naspram 2019.

COVID-19 diljem svijeta doveo je do otežanog provođenja obveznog cijepljenja djece i mladeži. Procjenjuje se da tijekom 2020. ~30 milijuna djece nije primilo DTaP 3 i ~30 milijuna nije primilo prvu dozu cjepiva protiv ospica što je ~8% manja procjepljenost za DTaP 3 i ~8% manja procjepljenost za prvu dozu cjepiva protiv ospica.[11] SZO ukazuje da je u razdoblju ožujak-travanj 2020. u više od 50% država svijeta došlo do otežanog provođenja ili prekida provođenja cijepljenja djece[12]. U zemljama sa niskim prihodima, kao što je Pakistan je za ~50% smanjena posjeta liječnicima radi cijepljenja uspoređujući šest tjedana nakon potpunog zatvaranja zbog COVID-19 sa prethodnih šest mjeseci. U Engleskoj je procjepljenost bila niža za 20% sa prvom dozom MRP cjepiva u 2020. naspram 2019.[13]

Zatvaranje je dovelo do prekida u snadbijevanju svakodnevnih potrepština, uređaja, lijekova, pa tako i cjepiva. Strogi režimi ograničenja kretanja, reorganizacija i nedostatak zdravstvenog kadra su u velikoj mjeri onemogućili provedbu obvezne imunizacije. Strah od COVID-19, nepovjerenje roditelja u sigurnost djece prilikom rutinskih pregleda, nedostatak točnih i obilje dezinformacija imali su učinka na pad obveznog cijepljenja djece.[14–16]

Tablica 2. Obuhvat docjepljivanja djece dobi 4-18. godina u Federaciji Bosne i Hercegovine
Table 2. Coverage of revaccination of children aged 4 to 18 in the Federation of Bosnia and Herzegovina

Varijabla	DTaP-IPV		MRP 2		dT	
Županija	**2019.**	**2020.**	**2019.**	**2020.**	**2019.**	**2020.**
Županija Unsko-sanska	72%	50%	78%	63%	61%	43%
Županija Posavska	53%	45%	62%	65%	82%	39%
Tuzlanska županija	74%	56%	75%	49%	75%	46%
Zeničko-dobojska županija	80%	67%	79%	73%	86%	64%
Županija Bosansko-podrinjska	100%	87%	99%	107%	96%	78%
Županija Središnja Bosna	68%	46%	81%	55%	84%	51%
Županija Hercegovačko-neretvanska	77%	47%	71%	40%	61%	45%
Županija Zapadnohercegovačka	74%	41%	70%	64%	69%	47%
Sarajevska županija	54%	33%	45%	24%	72%	16%
Hercegbosanska županija	96%	73%	82%	87%	37%	128%
FBiH	**69,80%**	**49,00%**	**68,50%**	**49,00%**	**73,30%**	**45,30%**

Vrijednosti predstavljaju procenat cjepljene djece u odnosu na planirani broj djece za cjepljenje. The values represent the percentage of vaccinated children in relation to the planned number

Istraživanja sprovedena u Italiji su otkrila da je 1 od 3 roditelja odgodio imunizaciju djeteta tijekom pandemije.[17] Chiappini E. i sur.[17] utvrdili su da je najveći pad imunizacije registriran kod cjepiva: DTaP-IPV-Hib-HBV, MRP i cjepiva protiv meningokoka i pneumokoka među djecom dobi 0–2 god. Analizirajući utjecaj COVID-19 na cijepljenje djece utvrdi se da su Gana i Pakistan imali najveći pad cijepljenja BCG cjepivom, a u Francuskoj mnoga cjepiva su manje data [DTaP-IPV-HiB i IPV-DTaP-Hib-HBV za 35%, MRP i HPV za 43–67%, a cjepivo protiv tetanusa za 71%].[14,18,19] U dobro organiziranim zdravstvenim sustavima, kao što imaju Holandija i Škotska, uspješno je nastavljeno redovito cijepljenje sa beznačajnim utjecajima na procijepljenost.[20–21] Najmanje 80 milijuna dojenčadi diljem svijeta uslijed prekinutog ili otežanog provođenja programa cijepljenja u riziku je obolijevanja od cijepljenjem preventabilne bolesti.[13] Opravdana bojazan je da bi moglo doći do pojave sekundarnih epidemija cijepljenjem preventabilnih oboljenja, kao što se to dogodilo tijekom epidemije Ebole u području Zapadne Afrike, pojavom sekundarne epidemije ospica pri čemu je prethodila značajno smanjenje MRP procijepljenosti za 25–75%.[14] Pad procijepljenosti DTaP-IPV-Hib cjepivom je zabilježen diljem svijeta, što je vjerojatno i uzrok povećanog broja slučajeva dječje paralize u Afganistanu, Pakistanu i Ukrajini.[14–15,22]

Trend niske procjepljenosti u svim županijama FBiH održava se od 2015., a procjepljenost za treću dozu protiv dječje paralize u 2016. u FBiH bila je 71,3% a isti trend pokazuje docjepljivanje protiv dječje paralize u 2. i 5. godini.[23–24] Značajno niska procjepljenost[24] je bila i za MRP1 cjepivo u 2016. u FBiH (63,5%). Na temelju navedenoga FBiH smatra se područjem endemske transmisije ospica i zemljom rizika od uvoza dječje paralize i održivog prijenosa.[24] U FBiH za sada osim sporadičnih slučajeva ospica i zaušnjaka nisu evidentirane epidemije cijepljenjem preventabilnih bolesti, iako Lo N. i sur.[25] ukazuju da smanjenje MRP procijepljenosti za 5% dovodi do 3x povećane učestalosti ospica. Među razlozima za nisku procjepljenost djece i mladeži tijekom COVID-19 u FBiH treba istaći nedostatan broj liječnika pedijatara i liječnika školske medicine, što je izraženo i prije ove pandemije.

Napori zdravstvenog osoblja trebaju biti usmjereni na uobičajene postupke poboljšanja imunizacije (česta provjera cijepnog statusa, podsjetnici i pozivi roditeljima /starateljima da trebaju dovesti dijete na cijepljenje i nadoknadno cijepljenje). FBiH nema elektronski program evidencije cijepljenja po županijama FBiH što bi omogućilo precizniju i lakšu evidenciju i evaluaciju imunizacije po županijama FBiH. Jedno od ograničenja dostizanja poželjnog cijepnog statusa djece i mladeži je i shvatanje da je cijepljenje bitno samo za dječju dob. Imunizaciju treba shvatiti kao cjeloživotnu preventivnu aktivnost, tj. da se sva cjepiva mogu nadoknaditi i u odrasloj dobi ako iz bilo kojih razloga nisu data u dječjoj dobi. Modusi poboljšanja imunizacije trebaju biti fokusirani i na intenzivnu edukaciju zdravstvenih profesionalaca, zdravstvnoodgojni rad s roditeljima, prosvjetnim djelatnicima i javnim medijima s ciljem informiranja o relevantnim stručnim informacijama o cijepljenju kako bi se mnoge dileme razriješile s ciljem poboljšanja imunizacije.

Rezultati ovog istraživanje mogu biti poticaj na poduzimanju koordiniranih i intenzivnih aktivnosti poboljšanja obveznog cijepljenja u FBiH kako bi se što prije dostigla primjerena procijepljenost. Administrativna metoda, kao i izvještavanje koje uključuje papirnatu dokumentaciju o procijepljenosti iz zdravstvenih ustanova i županija, ima određena ograničenja u evaluaciji procijepljenosti. Vjerojatno će naredna istraživanja, koje će uključiti i pitanja uzroka za smanjenje obuhvata imunizacijom, nadopuniti ovo istraživanje.

Zaključak

COVID-19 doveo je do otežanog funkcioniranja zdravstvenog sustava kao i provedbe obveznog cijepljenja u FBiH. Pad obuhvata imunizacijom u svim županijama FBiH, ukazuje na povećan rizik od pojave cijepljenjem preventabilnih bolesti, i na produžene negativne učinke pandemije. Zdravstveni profesionalci u kontinuiranoj i intenzivnoj suradnji sa ostalim relevantnim subjektima (roditelji ili staratelji djece, mladež, prosvjetni djelatnici, masovni mediji i društvo u cjelini) trebaju ukazivati na značaj redovitog i pravovremenog cijepljenja djece i mladeži u FBiH. Osim toga, treba intenzivirati dokazane postupke poboljšanja cijepljenja (podsjećanje, pozivi i nadoknadno cijepljenje) kako bi se što prije dostigao poželjan prag procijepljenosti, a time smanjio/spriječio rizik pojavnosti cijepljenjem preventabilnih bolesti u FBiH.

LITERATURA

1. *Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J i sur.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382(8):727–33.
2. *World Health Organization.*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Situation by Region, Country, Territory & Area 2022 Feb.4 [pristupljeno 2022 Feb 5]: Dostupno na: https://covid19.who.int/table
3. *Arapović J, Skočibušić S.* The first two months of the COVID-19 pandemic in Bosnia and Herzegovina: Single-center experience. Bosn J Basic Med Sci 2020;20(3): 396–400.
4. *Kuehn BM.* Routine Vaccinations Decline During Pandemic. JAMA 2020; 324(11):1025.
5. *World Health Organization.* WHO and UNICEF warn of a decline in vaccinations during COVID-19. 2020 Jul. [pristupljeno 2022 Feb.1]: Dostupno na: https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19
6. *World Health Organization, Regional Office for Europe.*Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region. 2022 Mar.[pristupljeno 2022 Feb.1]: Dostupno na: https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2020/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region,-20-march-2020-produced-by-whoeurope
7. *Federalno ministarstvo zdravstva.* Naredba o Programu obveznih imunizacija pučanstva protiv zaraznih bolesti u 2020. godini. Službene novine Federacije BiH 2020 Feb.12.(8 str.). Dostupno na: https://www.zzjzfbih.ba/wp-content/uploads/2021/02/Naredba-o-imunizacija-2021.pdf
8. *Zavod za javno zdravstvo Federacije Bosne i Hercegovine.*Godišnji izvještaj o zaraznim bolestima i provedenim imunizacijama u Federaciji Bosne i Hercegovine u 2019.godini. ZZJZ FBiH, Sarajevo/Mostar, 2020.
9. *Zavod za javno zdravstvo Federacije Bosne i Hercegovine.* Godišnji izvještaj o zaraznim bolestima i provedenim imunizacijama u Federaciji Bosne i Hercegovine u 2020.godini. ZZJZ FBiH, Sarajevo/Mostar, 2021.
10. *Federalni Zavod za statistiku.* Procjena ukupnog broja stanovnika u Federaciji BiH, 2020; stan je sredina godine. 2022 Aug.[pristupljeno 2022 Feb 1]. Dostupno na: http://fzs.ba/wp-content/uploads/2020/08/14.2.1.pdf
11. *Causey K, Fullman N, Sorensen RJD, Galles NC, Zheng P, Aravkin A.* Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pandemic in 2020: a modelling study. Lancet. 2021;398(10299):522–34.
12. *World Health Organization.* At least 80 million children under one at risk of diseases such as diphtheria, measles and polio as COVID-19 disrupts routine vaccination efforts, warn Gavi, WHO and UNICEF.2020 May 22 [pristupljeno 2022 Feb.1]: Dostupno na: https://www.who.int/news/item/22-05-2020-at-least-80-million-children-under-one-at-risk-of-diseases-such-as-diphtheria-measles-and-polio-as-covid-19-disrupts-routine-vaccination-efforts-warn-gavi-who-and-unicef
13. *Shapiro GK, Gottfredson N, Leask J, Wiley K, Ganter-Restrepo FE, Jones SP i sur.* COVID-19 and missed or delayed vaccination in 26 middle- and high-income countries: An observational survey. Vaccine 2022;40(6):945–952.
14. *Chandir S, Siddiqi DA, Mehmood M, Setayesh H, Siddique M, Mirza A i sur.* Impact of COVID-19 pandemic response on uptake of routine immunizations in Sindh, Pakistan: An analysis of provincial electronic immunization registry data.Vaccine 2020;38(45):7146–7155.
15. *Olusanya OA, Bednarczyk RA, Davis RL, Shaban-Nejad A.* Addressing Parental Vaccine Hesitancy and Other Barriers to Childhood/Adolescent Vaccination Uptake During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Front Immunol. 2021;12: 663074.
16. *Russo R, Bozzola E, Palma P, Corsello G, Villani A.* Pediatric routine vaccinations in the COVID 19 lockdown period: the survey of the Italian Pediatric Society. Ital J Pediatr 2021; 47(1):72.
17. *Chiappini E, Parigi S, Galli L, Licari A, Brambilla I, Tosca MA.* Impact that the COVID-19 pandemic on routine childhood vaccinations and challenges ahead: A narrative review. Acta Paediatr 2021; 110(9):2529–535.
18. *Bimpong KA, Nuertey BD, Seidu AS, Ajinkpang S, Abdul-Mumin A.* Decline in Uptake of Childhood Vaccinations in a Tertiary Hospital in Northern Ghana during the COVID-19 Pandemic. Biomed Res Int 2021;2021:6995096.
19. *Billon-Denis E, Tournier JN.* COVID-19 et vaccination : une dérégulation globale [COVID-19 and vaccination: a global disruption]. Med Sci (Paris) 2020;36(11):1034–37.
20. *Middeldorp M, van Lier A, van der Maas N, Veldhuijzen I, Freudenburg W, van Sorge NM.* Short term impact of the COVID-19 pandemic on incidence of vaccine preventable diseases and participation in routine infant vaccinations in the Netherlands in the period March-September 2020. Vaccine 2021;39(7):1039–43.
21. *Jarchow-MacDonald AA, Burns R, Miller J, Kerr L, Willocks LJ.* Keeping childhood immunisation rates stable during the COVID-19 pandemic. Lancet Infect Dis 2021;21(4):459–60.
22. *Ahmadi A, Essar MY, Lin X, Adebisi YA, Lucero-Prisno DE.* Polio in Afghanistan: The Current Situation amid COVID-19. Am J Trop Med Hyg 2020;103(4):1367–69.
23. *Husić F, Jatić Z, Jogunčić A, Sporišević L.* Evaluation of the Immunization Program in the Federation of Bosnia and Herzegovina- Possible Modalities for Improvement. Mater Sociomed 2018;30(1):70–5.
24. *Zavod za javno zdravstvo FBiH.* Epidemiološki nadzor nad zaraznim bolestima u Federaciji Bosne i Hercegovine, 2016. godina. 2017 Apr.(68 str.). Dostupno na: https://www.zzjzfbih.ba/wp-content/uploads/2019/01/Zarazne-bolesti-u-FBiH-Epidemiolo%C5%A1ki-bilten-za-2016.-godinu.-min.pdf
25. *Lo NC, Hotez PJ.* Public Health and Economic Consequences of Vaccine Hesitancy for Measles in the United States. JAMA Pediatr 2017;171(9):887–92.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:144–148
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-22

Izvorni rad | Original article

COVID-19 u djece – iskustvo jednoga centra

COVID-19 in children – a single center experience

Mirta Šašić[1], Srđan Roglić[1,2]

[1] Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević", Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi
COVID-19, DJECA,
KLINIČKA SLIKA, LIJEČENJE

SAŽETAK. *Cilj studije:* Cilj studije bio je ispitati kliničke karakteristike, liječenje i ishod djece hospitalizirane zbog COVID-19. *Ispitanici i metode:* Proveli smo retrospektivnu studiju djece mlađe od 18 godina hospitalizirane zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević" u Zagrebu u periodu od 01.07.2020. do 01.01.2022. Prikupili smo i statistički obradili demografske podatke, podatke o kliničkoj slici i tijeku bolesti te modalitetima liječenja. *Rezultati:* U promatranome periodu bolnički je liječeno 136 djece, od toga polovica mlađa od godinu dana. Dječaka je bilo malo više nego djevojčica. Većina djece (71%) imala je blagu bolest. Najčešći simptomi bili su vrućica i respiratorni simptomi (kašalj, začepljenost nosa, tahi/dispneja). Gastrointestinalne simptome imalo je manje od 20%, a neurološke manje od 10% djece. Oko četvrtine bolesnika trebalo je oksigenoterapiju, a 4% mehaničku ventilaciju. Ishod bolesti bio je povoljan – nije bilo smrtnog ishoda, a sva su djeca otpuštena izliječena ili poboljšanoga stanja. *Zaključci:* COVID-19 je blaga bolest u djece. Vrućica i kašalj su najčešći simptomi COVID-19 u hospitalizirane djece.

Key words
COVID-19, CHILDREN,
SIGNS AND SYMPTOMS, TREATMENT

SUMMARY. *Objective:* Explore clinical characteristics, treatment and outcome of pediatric COVID-19. *Methods:* Retrospective analysis of children under 18 admitted for COVID-19 to University Hospital for Infectious Diseases „Dr Fran Mihaljević", Zagreb between July 1st 2020. and January 1st 2022. We analyzed demographic data as well as data on clinical characteristics, treatment and outcome. *Findings:* 136 children were included, half of them being infants. There was a slight male predominance. Disease severity was mild in most cases (71%). Fever and respiratory symptoms (cough, rhinorrhea, tachi/dyspnea) were the most common. Gastrointestinal symptoms and neurologic involvement occurred in less than 20% and 10% of children, respectively. Oxygen supplementation was applied in a quarter of cases, and mechanical ventilation in 4%. Outcome was good overall – none of the children died and all were discharged cured or recovered. *Conclusion:* COVID-19 is generally a mild disease in children. Fever and cough were the most common symptoms in hospitalized children.

Krajem 2019. godine u kineskoj pokrajini Hubei pojavio se klaster bolesnika s pneumonijom nejasne etiologije. Ubrzo je ustanovljeno da je uzročnik novi koronavirus kojem je dodijeljen naziv SARS-CoV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19 (engl. coronavirus disease) i u nekoliko mjeseci proširila se po cijelom svijetu pa je Svjetska zdravstvena organizacija u ožujku 2020. proglasila pandemiju koja još uvijek traje.

Pandemija COVID-19 značajno je opteretila bolnički sustav zbog visoke zaraznosti uzročnika, ali i značajnog udjela teže bolesnih s potrebom hospitalizacije među odraslima. Međutim, to nije bio slučaj u djece. Već su prvi izvještaji iz Kine ukazivali da djeca obolijevaju bitno rjeđe od odraslih i da je klinička slika u djece značajno blaža nego u odraslih, a smrtnost u djece puno niža[1,2]. To su potvrdile i studije iz ostatka svijeta, pogotovo iz Europe i Sjedinjenih Američkih Država[3–5]. S pojavom novih varijanti SARS-CoV-2 došlo je do izjednačavanja incidencije u djece i u odraslih, no s većim udjelom asimptomatskih među djecom[6]. Širenje omikron varijante dovelo je do većeg broja hospitalizirane djece, no s manjim udjelom teško bolesnih[7].

Klinička slika COVID-19 u djece ne razlikuje se bitno od kliničke slike drugih respiratornih infekcija. Najčešći su simptomi vrućica, kašalj i grlobolja, a pojavljuju se također hunjavica, glavobolja, mialgije, proljev i povraćanje[8,9]. Gubitak njuha i okusa, simptomi koji pomažu u razlikovanju COVID-19 od drugih respiratornih infekcija, u djece su rijedak simptom[8,9]. U dojenčadi se COVID-19 uobičajeno prezentira nespecifičnim simptomima (vrućica, inapetencija, pospanost, razdražljivost i povraćanje), dok su respiratorni simptomi rjeđe prisutni i uglavnom blagi[10].

Komplikacije su u djece rijetke, kao i smrtni ishod COVID-19[4]. Rizični faktori za težu bolest i za hospita-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Srđan Roglić, dr. med.,
Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Mirogojska 8,
e-pošta: sroglic@bfm.hr

lizaciju su pretilost kao i kronične bolesti – diabetes melitus, kardiovaskularne i plućne bolesti, neurološke bolesti i druge[11]. Multisistemski upalni sindrom u djece povezan s COVID-19 novi je entitet koji se javlja kao kasna komplikacija bolesti s latencijom od dva do šest tjedana.

Liječenje COVID-19 u djece bazira se isključivo na rezultatima ispitivanja u odraslih bolesnika. Većina djece liječi se simptomatski, a kod teških i kritičnih oblika u obzir dolazi primjena antivirusnih lijekova remdesivira i baricitiniba[12]. Zbog predominacije soja omikron upitna je korist od monoklonskih protutijela s obzirom na slabiji učinak na njega. Primjena lijekova koji suprimiraju imunološki odgovor (kortikosteroidi, tocilizumab i drugi) rijetko je indicirana u djece.

Cilj ovoga rada prikazati je osnovne karakteristike COVID-19 u hospitalizirane djece s naglaskom na kliničku sliku i tijek bolesti.

Ispitanici i metode

Retrogradno smo analizirali podatke o djeci dobi do 18 godina koja su bila hospitalizirana zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KZIB) u periodu od 01. 07. 2020. do 01. 01. 2022. Iz baze podataka bolnički liječenih bolesnika izdvojili smo one kojima je jedna od otpusnih dijagnoza po MKB-10 bila U07.1. Iz studije smo isključili djecu koja su imala COVID-19, no razlog hospitalizacije bila je druga dijagnoza. Dijagnoza je u svih bolesnika potvrđena dokazom SARS-CoV-2 iz uzoraka respiratornoga trakta (većinom brisa nazofarinksa) metodom lančane reakcije polimeraze (PCR, engl. polymerase chain reaction). Analizirali smo demografske podatke, kliničku sliku i težinu bolesti, komplikacije i ishod te modalitete liječenja. Po težini bolesti bolesnike smo podijelili u tri skupine: blaga, srednje teška i teška bolest. Modificirali smo stupnjeve težine bolesti po Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji tako da blaga bolest uključuje bolesnike bez simptoma ili s uobičajenim simptomima COVID-19, srednje teška one s pneumonijom, a teška one bolesnike koji zahtijevaju respiratornu potporu ili nadomještanje drugih vitalnih funkcija[13]. Posebno smo izdvojili bolesnike koji su zahtijevali respiratornu potporu te one kod kojih je primijenjen antivirusni lijek remdesivir ili drugo antimikrobno liječenje.

Statistička analiza provedena je korištenjem programa Microsoft Excel.

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KZIB.

Rezultati

Tijekom razdoblja od 01. 07. 2020. do 01. 01. 2022. u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zbog COVID-19 hospitalizirano je 136 pedijatrijskih bolesnika. Dječaka je bilo 77 (56.6%), a djevojčica 59 (43.4%). Najmlađi bolesnik bilo je novorođenče koje je hospitalizirano u prvom danu života, a najstarije dijete je kod prijema imalo 17 godina i 10 mjeseci. Medijan dobi bio je 1 godina i 1 mjesec. Dobna raspodjela bolesnika prikazana je na slici 1 i slici 2.

Slika 1. Dobna raspodjela bolesnika
Figure 1. Age distribution

Slika 2. Dobna raspodjela bolesnika
Figure 2. Age distribution

Većina hospitaliziranih bolesnika imala je blagu bolest, njih 97 (71%). Srednje tešku bolest imalo je 6 bolesnika (5%), a tešku bolest njih 33 (24%).

U tablici 1. prikazali smo učestalost simptoma u hospitaliziranih bolesnika. Najčešći simptomi bili su febrilitet kojeg je imalo 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 imalo 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 je tijekom COVID-19 infekcije imalo konvulzije. Novorođenčad i mala dojenčad su

Tablica 1. Učestalost pojavljivanja simptoma
Table 1. Clinical symptoms frequency

Simptom	Broj pacijenata sa simptomom (N)	Broj pacijenata sa simptomom (%)
Febrilitet	128	94,1
Kašalj	66	48,5
Kongestija/sekrecija iz nosa	50	36,8
Tahi/dispneja	27	19,9
Proljevaste stolice	26	19,1
Povraćanje	21	15,4
Mučnina	19	14,0
Mialgija	13	9,6
Pospanost	12	8,8
Grlobolja	11	8,1
Umor/slabost	11	8,1
Glavobolja	10	7,4
Konvulzije	10	7,4
Bolovi u abdomenu	7	5,1
Smanjen apetit	6	4,4
Bolovi u prsima	6	4,4
Osip	5	3,7
Anosmija	3	2,2
Apneja	1	0,7
Ageuzija	1	0,7
Vrtoglavica	1	0,7
Hemipareza, zamućenje vida	1	0,7

među češćim simptomima imali nespecifične tegobe kao što su pospanost i smanjeni apetit.

Temelj liječenja bila je suportivna terapija – antipireza, toaleta gornjih dišnih putova, parenteralna rehidracija, inhalatorna terapija. Suplementaciju kisikom zahtijevalo je 36 bolesnika (26%), a od toga njih dvanaest i dodatnu respiratornu potporu. Petero djece liječeno je visokim protocima kisika (engl. High Flow Nasal Cannula – HFNC), troje neinvazivnom, a četvero invazivnom mehaničkom ventilacijom. Jedan dječak koji je k nama premješten zbog COVID-19 od ranije je bio mehanički ventiliran zbog osnovne bolesti.

Niskomolekularni heparin primalo je 12 hospitaliziranih adolescenata, jedan zbog radiološki verificirane tromboze subsegmentalnih ogranaka plućne arterije, a ostali profilaktički.

Antivirusnim lijekom remdesivirom liječeno je 12 pacijenata, većina zbog težine kliničke slike, a manji broj zbog rizičnih čimbenika. Dvogodišnji kondicionirani dječak čiji se tijek bolesti komplicirao otežanom ventilacijom i hipoksijom te bolničkim infekcijama primao je i rekonvalescentu plazmu. 24 bolesnika primalo je kortikosteroid, uglavnom deksametazon, za liječenje COVID-19 pneumonije.

Osim navedenog liječenja COVID-19, dio bolesnika je zbog koinfekcije ili bakterijske superinfekcije primao antimikrobnu terapiju. Antibiotsku terapiju primalo je 49 djece, a većinom se radilo o cefalosporinu treće generacije (ceftriakson ili cefotaksim). Mali broj bolesnika primao je azitromicin ili rezervne antibiotike. Tri bolesnika liječena su oseltamivirom zbog dokazane koinfekcije virusom gripe.

Svi bolesnici koji su bili hospitalizirani tijekom navedenog razdoblja imali su povoljan ishod bolesti. Sva djeca, uključujući i onu s teškom kliničkom slikom koja su bila mehanički ventilirana, oporavila su se ili im je stanje bilo poboljšano u trenutku otpusta, odnosno premještaja u drugu ustanovu.

Rasprava

Pandemija COVID-19 predstavlja veliki javnozdravstveni problem u Republici Hrvatskoj kao i u gotovo svim zemljama svijeta. Međutim, djeca su značajno manje opteretila bolnički zdravstveni sustav od odraslih. Glavni su razlozi manji udio oboljelih i blaža klinička slika u djece. To potvrđuju i naši rezultati – u promatranome razdoblju od 18 mjeseci zbog COVID-19 bilo je hospitalizirano svega 136 djece, od čega značajan dio zbog koinfekcije ili osnovne bolesti, a ne zbog težine COVID-19. Tijekom većega dijela pandemije gotovo sva hospitalizirana djeca s područja Grada Zagreba, Zagrebačke županije i Krapinsko-zagorske županije liječena su u KZIB pa dolazimo do broja 38,6 hospitalizirane djece na 100.000 djece godišnje. Podaci iz Sjedinjenih Američkih Država pokazuju da je kod njih broj hospitalizirane djece postupno rastao i u periodu dominacije delta soja dosegao oko 200 hospitaliziranih na 100.000 djece godišnje[7].

Točno polovica hospitalizirane djece bila je mlađa od godinu dana, od njih je polovica bila mlađa, a druga polovica starija od mjesec dana. Međutim, iako se dob manja od godinu dana navodi kao rizični faktor za težu bolest, većina dojenčadi u našoj studiji imala je blagu bolest – samo je troje novorođenčadi i jedno dojenče imalo tešku bolest[14]. To ukazuje da su kriteriji za hospitalizaciju u toj dobnoj skupini često blaži nego za stariju djecu[15]. Razlozi za hospitalizaciju često su bili paramedicinski (strah roditelja ili nemogućnost adekvatne skrbi kod kuće, hospitalizacija majke), ali i koinfekcije (uglavnom uroinfekcije). Dio dojenčadi hospitaliziran je zbog zabrinjavajućih simptoma poput izrazite pospanosti i odbijanja hrane. Usprkos značajnom udjelu novorođenčadi i dojenčadi među hospitaliziranima naša studija nije potvrdila

da je dob manja od godinu dana rizični čimbenik za težu bolest.

Nismo našli drugu statističku posebnost u raspodjeli po dobi osim što je dojenčad činila polovicu hospitaliziranih. U promatranom periodu nije bio hospitaliziran nijedan devetogodišnjak, dok je najviše bilo šesnaestogodišnjaka – deset. Dječaka je bilo nešto više nego djevojčica (57:43) što se slaže s dostupnim podacima iz literature[16].

Većina hospitalizirane djece imala je blagu bolest, njih 71%. Ako promatramo samo starije od godinu dana onda je njih 33 imalo blagu bolest (48,5%), 6 srednje tešku (8,8%), a 29 tešku bolest (42,7%). To je još jedan pokazatelj da je COVID-19 u djece većinom blaga bolest – od ionako maloga udjela hospitalizirane djece samo je četvrtina imala tešku bolest. Još je manji udio bolesnika koji su trebali mehaničku ventilaciju – samo 4%, što je u skladu s podacima iz literature[3].

Najčešći simptom bila je vrućica, u čak 94,1% bolesnika, a potom kašalj u skoro polovice bolesnika. To su najčešći simptomi u većini studija, iako je udio bolesnika s vrućicom u drugim studijama manji[9,16]. Sljedeći simptom po učestalosti bio je začepljenost ili sekrecija iz nosa s malo većom učestalošću nego u drugim studijama[9,16]. To je vjerojatno posljedica velikog udjela dojenčadi među hospitaliziranima. Isto vrijedi i za veći udio djece s tahi/dispnejom (skoro petina) i manju zastupljenost grlobolje nego u drugim studijama. Gastrointestinalni simptomi (mučnina, proljev, povraćanje) bili su prisutni u manje od petine bolesnika što je uobičajen broj[17].

Pospanost i inapetencija javljali su se u manje od desetine bolesnika i to isključivo u novorođenčadi i dojenčadi. S druge strane anosmija i ageuzija, simptomi karakteristični za COVID-19, bili su rijetki (ukupno četiri bolesnika) i to isključivo u djece starije od 15 godina.

Najčešći je neurološki simptom bio konvulzije, u deset bolesnika, od kojih je jedan imao afebrilne konvulzije. Dobni raspon djece s konvulzijama bio je širok – najmlađi je imao 3 mjeseca, a najstariji nepunih 18 godina. Jedan je bolesnik imao vrtoglavicu, a jedna šesnaestogodišnjakinja hemiparezu i mutan vid. U oboje su se neurološki simptomi ubrzo u potpunosti povukli. Ukupno je manje od 10% bolesnika imalo neurološke simptome, što je manje nego u drugim studijama.(18,19) Doduše, u tim su studijama uključeni i simptomi poput glavobolje, umora, gubitka okusa. S druge strane nijedno dijete u našoj studiji nije imalo težu neurološku prezentaciju, npr. encefalopatiju, edem mozga ili demijelinizaciju.

Liječenje djece s COVID-19 bazira se na podacima o odraslim bolesnicima jer još nema studija u djece[12]. Mi smo koristili remdesivir (16% bolesnika) i kortikosteroid (32% bolesnika) bez značajnih nuspojava i s dobrim kliničkim odgovorom.

Ishod bolesti u naših bolesnika također potvrđuje da je COVID-19 u djece većinom blaga bolest. Nijedno dijete u promatranome periodu nije umrlo, svi su kući otpušteni izliječeni ili poboljšanoga stanja, a nitko nije ponovno hospitaliziran zbog pogoršanja. Djeca koja su premještena u druge ustanove također su u trenutku premještaja bili u poboljšanju ili izliječeni od COVID-19, a premješteni su radi nastavka liječenja od ranije poznatih ili novootkrivenih kroničnih bolesti.

Rezultati naše studije ne razlikuju se bitno od dostupnih podataka iz literature. S obzirom da je Republika Hrvatska među državama s najvećom smrtnošću od COVID-19 na milijun stanovnika ohrabruje činjenica da podaci za djecu ne odudaraju od onih iz razvijenih država svijeta, posebno smrtnost i ishodi hospitalizirane djece.

Zaključci

Naša je studija potvrdila da je COVID-19 u djece blaga bolest. Većina hospitalizirane djece imala je blagu bolest, samo je 4% hospitalizirane djece trebalo mehaničku ventilaciju, nije bilo smrtnih ishoda, već su sva djeca otpuštena izliječena ili poboljšanoga stanja. Iako su dojenčad činila polovicu hospitaliziranih gotovo su sva imala blagu bolest pa ne možemo tvrditi da je dob manja od godinu dana rizični čimbenik za težu bolest. Najčešći simptomi bili su vrućica i kašalj, a pojavnost simptoma nije se razlikovala od do sada opisane u literaturi.

LITERATURA

1. *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. Vol. 323, JAMA – Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
2. *Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z i sur.* Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020 Mar 16;
3. *Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Calò Carducci FI i sur.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Heal. 2020 Sep 1;4(9): 653–61.
4. *Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N i sur.* Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12-march 16, 2020. Vol. 69, Morbidity and Mortality Weekly Report. Department of Health and Human Services; 2020. p. 343–6.
5. *Ludvigsson JF.* Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020 Jun 14;109(6):1088–95.
6. *Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, Stanford JB, Duque J, Rolfes MA i sur.* Incidence Rates, Household Infection Risk, and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults in Utah and New York City, New York. JAMA Pediatr. 2022 Jan 1;176(1):59–67.

7. *Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H i sur.* Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Feb 18;71(7):271–8.
8. *Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S i sur.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
9. *Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D i sur.* Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. Arch Dis Child. 2021 Aug 1;106(8):802–7.
10. *Leibowitz J, Krief W, Barone S, Williamson KA, Goenka PK, Rai S i sur.* Comparison of Clinical and Epidemiologic Characteristics of Young Febrile Infants with and without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection. J Pediatr. 2021 Feb 1;229:41–47.e1.
11. *Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B i sur.* Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. JAMA Netw open. 2021;4(6).
12. *Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG i sur.* Multicenter Initial Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Pediatric Infect Dis Soc.
13. *World Health Organization (WHO).* Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 May 21]. Available from: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
14. *Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J i sur.* Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. Pediatrics. 2021 Jan 1;149(1).
15. *Wanga V, Gerdes ME, Shi DS, Choudhary R, Dulski TM, Hsu S i sur.* Characteristics and Clinical Outcomes of Children and Adolescents Aged. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Dec 31;70(5152):1766–72.
16. *Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z.* Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2021 May 1;106(5):440–8.
17. *Assa A, Benninga MA, Borrelli O, Broekaert I, de Carpi JM, Saccomani MD i sur.* Gastrointestinal Perspective of Coronavirus Disease 2019 in Children-An Updated Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Sep 1;73(3):299–305.
18. *Larovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M i sur.* Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol. 2021 May 1;78(5):1.
19. *Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, Stulce C i sur.* Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C. Pediatr Neurol. 2022 Mar 1; 128:33–44.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:149–152
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-23

Pregled | Review

Multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C) u djece

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

Lorna Stemberger Marić[1,2]✉, Hrvoje Kniewald[3]

[1] Klinika za infektivne bolesti „dr.Fran Mihaljević", Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Klinika za pedijatriju KBC „Sestre Milosrdnice", Zagreb

Ključne riječi
MULTISISTEMSKI UPALNI SINDROM U DJECE POVEZAN S COVID-19, DIJAGNOZA, LIJEČENJE

SAŽETAK. Multisistemski upalni sindrom u djece povezan s COVID-19 je relativno novi klinički sindrom sličan Kawasakijevoj bolesti koji se javlja oko 2–6 tjedana nakon preboljele SARS-CoV-2 infekcije. Bolest karakterizira vrućica uz zahvaćanje više organa i organskih sustava (koža/sluznice, gastrointestinalni, kardiovaskularni...), a u laboratorijskim nalazima dominiraju povišeni upalni parametri. Nema specifičnog dijagnostičkog testa za potvrdu ove bolesti, već je to dijagnoza isključenja, a postavlja na temelju dijagnostičkih kriterija. Osnovu liječenja čini primjena intravenskih imunoglobulina i kortikosteroida uz simptomatske i suportivne mjere. Bolest je karakterizirana sklonošću izazivanja kardioloških komplikacija zbog čega je važno sustavno praćenje ovih bolesnika i nakon akutne bolesti.

Keywords
MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH COVID-19, DIAGNOSIS, TREATMENT

SUMMARY. Multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 is a relatively new clinical syndrome similar to Kawasaki disease that occurs about 2–6 weeks after SARS-CoV-2 infection. The disease is characterized by fever and involvement of several organ systems (skin/mucous membranes, gastrointestinal, cardiovascular...) associated with elevated inflammatory parameters. There is no specific diagnostic test to confirm this disease, it is a diagnosis of exclusion, based on specific diagnostic criteria. The basis of treatment is the use of intravenous immunoglobulins and corticosteroids with symptomatic and supportive measures. The disease is characterized by tendency to cause cardiac complications, which is why it is important to systematically monitor these patients even after acute illness.

COVID19 je respiratorna bolest uzrokovana sa SARS-COV-2 virusom, čiji uobičajeni simptomi uključuju vrućicu, suhi kašalj i dispneju. Iako djeca u većini slučajeva ne obolijevaju teško od COVID19, zamijećeno je kako se u bliskoj vremenskoj povezanosti (2–6 tjedana) s nedavnom SARS-CoV-2 infekcijom u djece može javiti multisistemska upalna bolest/sindrom (MIS-C, od engl. multisystemic inflammatory syndrome in children, u britanskoj literaturi poznatiji kao PIMS-TS (od engl. pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), koja često zahtijeva hospitalizaciju i intenzivno liječenje. S obzirom da ne postoji karakterističan klinički, kao ni laboratorijski ili radiološki znak patognomoničan za ovu bolest, ona je zapravo dijagnoza isključenja.[1,2,3]

Postoje različite varijante smjernica za dijagnozu MIS-C-a: one Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention; CDC) i britanskog Kraljevskog koledža za pedijatriju i zdravlje djece (engl. Royal College of Paediatrics and Child Health; RCPCH), od kojih su u Republici Hrvatskoj najčešće upotrebljavani upravo oni SZO.[4,5,6]

Dijagnostički kriteriji za MIS-C SZO:[4]

1. Dob 0–19 godina
2. Vrućica koja traje najmanje 3 dana
3. Zahvaćanje više organa/organskih sustava (barem dva od navedenih):
   1) Osip, ili bilateralni nepurulentni konjuktivitis, ili mukokutane promjene ustiju, na dlanovima ili stopalima
   2) Hipotenzija ili šok
   3) Znakovi disfukcije miokarda, perikarditis, valvulitis ili patološke promjene koronarnih arterija (uključuje promjene na UZV-u srca i/ili povišeni troponin/NT-proBNP)
   4) Koagulopatija (produljen PV ili APTV, povišeni D-dimeri)
   5) Gastrointestinalni simptomi (proljev, povraćanje ili bol u trbuhu)
4. Povišeni markeri upale (SE, CRP, PCT ili drugi)
5. Isključen infektivni uzrok simptoma, uključujući bakterijsku sepsu i stafilokokni ili streptokokni toksični šok sindrom

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Lorna Stemberger Marić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5523-0426
Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević", Zagreb, Mirogojska 8,
e-pošta: lorna.stemberger@gmail.com

6. Dokaz SARS-CoV-2 infekcije (pozitivan PCR, ili antigenski test, ili pozitivna serologija na SARS-CoV-2, ili podatak o kontaktu s oboljelim od COVID-19)

Mogu oboljeti djeca svih dobi (od 1 mj do 21 godinu, ovisno o dijagnostičkim kriterijima), no najčešće su to ipak djeca školske dobi (medijan dobi u većini studija je 9 godina). Nešto češće su zahvaćena djeca muškog spola (62%, omjer dječaci:djevojčice 1,6:1). Većina je djece prethodno zdrava (73%), a najčešće prisutan komorbiditet je pretilost (12%), rjeđe astma, srčane bolesti i imunodeficijencije.[3] Prepoznato je kako se i novorođenčad može prezentirati kao MIS-C (tada se zove MIS-N, N kao engl. neonatal), češće u prematurusa, a manifestira se sa simptomima respiratornog distresa (70%), srčane disfunkcije (60%) i simptomima sličnima sepsi (letargija, poremećaj hranjenja u 60%). U ovoj dobnoj skupini je posebno zahtjevno postaviti dijagnozu, a ukoliko su ostale moguće dijagnoze isključene, MIS-N se može uzeti u obzir kod zahvaćenosti dva ili više organskih sustava, u prisutnosti antitijela na SARS-CoV2 i povišene upalne parametre.[7]

Iako je patogeneza MIS-C-a još uvijek nejasna, pretpostavlja se da je u podlozi imunološki posredovan postinfektivni proces na SARS-CoV-2 virus, čemu u prilog govori snažna vremenska povezanost s COVID19 (maksimum pojavnosti je tri do pet tjedana nakon vrhunca epidemije) i visok postotak IgG seropozitivnosti.[8,9] Smatra se kako hipercitokinemija uzrokuje neregulirano hiperinflamatorno stanje s povećanim biljezima akutne faze kao što su feritin, C-reaktivni protein (CRP) i prokoagulantni faktori, a upalni odgovor (između ostalog) rezultira uništenjem limfocita s posljedičnom limfopenijom, osobito u teškim slučajevima.[3]

Trajanje simptoma do prijema u bolnicu se kreće od 2–9 dana, a vrućica je prisutna u svih bolesnika. Često nisu svi simptomi/znakovi prisutni istovremeno, već se bolest „razvija" tokom nekoliko dana. Primijećeno je kako bolest često započinje gastrointestinalnim simptomima (prisutni su u oko 70–90% bolesnika!), a uključuju bol u trbuhu (64%), povraćanje (63%) i proljev (60%). S obzirom na jaki intenzitet bolova u trbuhu i sumnju na kirurško zbivanje, neki su bolesnici podvrgnuti i eksplorativnoj laparotomiji.[10]

Bolest se na početku pandemije prepoznala kao bolest slična Kawasakijevoj bolesti (KB), upravo zbog često prisutnih mukokutanih promjena. Među njima su najčešći kožni osip u 57% i konjunktivalna injekcija u 48–54%, a rjeđe su dokumentirane promjene oralne sluznice i edemi ruku ili stopala. Iako MIS-C s Kawasakijevom bolešću dijeli mnoge kliničko-laboratorijske značajke, bolesnici s MIS-C-om su većinom nešto stariji, imaju izražene gastrointestinalne simptome, jače izraženu limfopeniju i višu razinu CRP-a. Iako je kardiološka zahvaćenost karakteristična za oba sindroma, može se reći kako su bolesnici s MIS-C-om teže bolesni od onih s KB jer češće imaju oštećenu globalnu srčanu funkciju, a rjeđe zahvaćene koronarne arterije (4% naspram 20%), uz značajno veću incidenciju šoka (76%).[9,11] Također se pokazalo kako se mlađa djeca češće prezentiraju s bolešću sličnoj Kawasakijevoj, dok stariji češće imaju miokarditis i šok.[12]

Za ove je bolesnike upravo ta uključenost kardiovaskularnog sustava u prezentaciju zabilježena u značajnoj mjeri; 52–55%% djece se u toku bolesti prezentira sa hipotenzijom/šokom. Studija koja uspoređuje MIS-C prezentaciju sa i bez šoka, utvrdila je da su djeca sa šokom starija, češće imaju miokarditis s povišenim troponinom, proBNP-om i disfunkciju lijevog ventrikula, a kod njih se i češće može vidjeti neutrofilija s limfopenijom. Oko 35% bolesnika ima srčanu disfunkciju, od kojih skoro polovica ima ejekcijsku frakciju ispod 55%. Dilatacije/aneurizme koronarnih arterija zabilježene su u oko 13(4–20)%. Mogu se pojaviti i elektrofiziološke abnormalnosti koje uključuju atrioventrikularni blok, sinusnu tahikardiju, ventrikularnu tahikardiju, nespecifične promjene T vala i abnormalnu QRS os.[3,9,11,13,14]

Osim navedenog, bolest često karakteriziraju i neurološki simptomi, najčešće aseptički meningitis ili konvulzije.[3,9,11,14,15]

S obzirom na ovakvu kliničku prezentaciju, veliki dio ovih bolesnika zahtijeva liječenje u jedinici za intenzivno liječenje (JIL). Preko trećine bolesnika u toku bolesti zahtijeva neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju (32–37%).[16] Gotovo 40% pacijenata kojima je potrebna intenzivna njega razvija i akutnu renalnu insuficijenciju u prvih 48 sati boravka na jedinici intenzivne njege.[17] Imunodeficijencija u anamnezi, prisutnost gastrointestinalnih simptoma, povišenje srčanih biljega (veći pro-BNP i troponin), radiološki nalazi upale pluća ili akutnog respiratornog distresa su u literaturi povezivani s većom potrebom za prijemom u JIL.[3,15]

Svi dijagnostički kriteriji navode nedavno preboljeli COVID19 i/ili kontakt s osobom s COVID19 infekcijom nužan za postavljanje dijagnoze. S obzirom da vrhunac MIS-C slučajeva slijedi COVID19 za otprilike 3–5 tjedana, većina ove djece ima prethodno (često asimptomatski/oligosimptomatski) COVID što se potvrđuje postojanjem protutijela na SARS-CoV-2 virus (u preko 75%). Određeni (manji) broj djece ima (još uvijek) pozitivan i RT-PCR na SARS-CoV-2 virus (36.8%).[16]

Osim ranije spomenute neutrofilije s limfopenijom i povišenih upalnih parametara (koji su i dijagnostički kriterij), te laboratorijske znakove ozljede srčane funkcije (povišen troponin i proBNP), ovi bolesnici često

imaju i poremećaj faktora koagulacije (u vidu povišenog fibrinogena i D-dimera, značajno rjeđe poremećaj PV-a). U dijelu bolesnika se zamijećuje hipoalbuminemija u toku bolesti.[3,13,14]

Najčešći radiološki znakovi su plućni infiltrati ili znakovi opterećenja tekućinom, prisutni u 29% bolesnika.[13,14,18] Jedna studija s 35 djece koja je ispitivala radiološke značajke bolenika s MIS-C-om (kompjuterizirana tomografija (CT) toraksa, UZV srca i UZV abdomena) pokazala je da su ova djeca imala konsolidaciju plućne baze s kolapsom u 39%, pleuralne izljeve u 30%, aneurizme koronarnih arterija u čak 20%, a na ultrazvuku abdomena se nalazila anehogena slobodna tekućina (53%) i mezenterijalni i/ili terminalni ileitis (47%). Samo 9% bolesnika imalo difuzno zamućenje plućnog stakla (karakteristično za COVID19) na CT-u prsnog koša.[19]

Većina trenutnih kliničkih smjernica preporučuje intravenske imunoglobuline (IVIG) kao prvu terapiju i glukokortikoide kao komplementarnu terapiju za teške ili refraktorne slučajeve. Druga/ponovljena doza IVIG-a se ne preporučuje zbog rizika od opterećenja volumenom i hemolitičke anemije. Približno 30–80% bolesnika ne reagira samo na IVG i može zahtijevaju dodatnu imunomodulatornu terapiju za kontrolu upale.[3,4,5,6,13,20] Ovo je u suprotnosti s klasičnom KB gdje je otpornost na IVIG viđena u manje od 15% bolesnika.[20] Ukoliko su glukokortikoidi kontraindicirani ili je bolest refrekterna na IVIG-e i kortikosteroide, daje se anakinra.[12,21,22] Također, studija McArdle i sur. koja je uspoređivala učinkovitost liječenja u 3 skupine (one primarno liječene samo s IVIG-om, zatim IVIG plus glukokortikoidima ili samim glukokortikoidima), utvrdila je da je vrijeme do početka regresije bolesti slično u sve tri skupine. Još jedna je studija nedavno izvijestila da je inicijalno liječenje kombinacijom IVIG-a i glukokortikoida bilo povezano s nižim rizikom od kardiovaskularne disfunkcije nego sam IVIG, te se sve više kortikosteroidi (većinom u malim dozama 2–3 mg/kg) daju u inicijalnoj terapiji MIS-C-a.[23,24] U teškim slučajevima mogu se uz IVIG dati i pulsne doze metilprednizolona (10–30 mg/kg/dan tijekom 3–5 dana), nakon čega slijedi postupno smanjenje doze (peroralnog) prednizolona kroz 1–2 tjedna.[12,21,22,23]

Ne navode sve studije upotrebu antibiotika, no s obzirom da se bolest inicijalno prezentira kao febrilno stanje s povišenim upalnim parametrima, oni su skoro redovno korišteni, barem do potvrde dijagnoze MIS-C-a (45% do 100%).[3,13,14]

Postoje kontroverze oko potrebe upotrebe antikoagulantne terapije. Većina smjernica predlaže niske doze acetil-salicilne kiseline (ASK; 3–5 mg/kg per os) za sve bolesnike, koje treba nastaviti do normalizacije broja trombocita i urednog nalaza ultrazvuka koronarnih arterija na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon dijagnoze. Terapiju ASK-om treba izbjegavati u bolesnika koji aktivno krvare ili imaju značajan rizik za krvarenje (koagulopatija i/ili razina trombocita ≤80x 10^9/L).[12] Antikoagulanciju s enoksaparinom treba davati bolesnicima s dokumentiranim trombozama ili s ejekcijskom frakcijom ispod 35%.[3,12,13,14,22]

Iako su ovi bolesnici često i težeg općeg stanja s potrebom za intenzivnim liječenjem, medijan trajanja hospitalizacije kreće se od četiri do deset (većinom oko 6,5) dana.[3]

Sustavni pregled 31 studije s uključenih 1415 bolesnika je pokazao kako je smrtnost manja od 2%. Kratkoročno, čini se da je ishod povoljan, s oporavkom srčane disfunkcije i niskom stopom smrtnosti, no s obzirom da je bolest „mlada“, potrebno je daljnje dugoročno praćenje kako bi se utvrdilo (ne)postojanje dugoročnih komplikacija. U ovom trenutku, preporučuje se praćenje ovih bolesnika kroz najmanje godinu dana (potvrda normalizacije laboratorijskih nalaza, UZV srca, EKG) nakon inicijalne dijagnoze. U bolesnika koji su imali ventrikularnu disfunkciju, magnetska rezonanca srca (MRI) se može razmotriti 2–6 mjeseci nakon akutne faze.[3]

I na kraju, postavlja se pitanje može li cijepljenje protiv SARS-CoV-2 virusa uzrokovati MIS-C?

Uz sve veći broj cijepljene djece, pojavili su se opisi sindroma nazvanog MIS-V, gdje se pod V misli na vaccine, od engl. cjepivo (neovisno o vrsti cjepiva).[25] Do sada najveća studija (provedena u Francuskoj) koja je uključila cijepljenu djecu dobi 12–17 godina (4 079 234 djece i primjenjenih 8 113 058 doza COVID-19 mRNA cjepiva) opisala je MIS-V u 9 djece (od toga ih je troje imalo dokaz o ranijoj infekciji sa SARS-CoV-2). Izračun stope MIS-V-a bio je 1,1 (0,5; 2,1) na 1 000 000 doza što je značajno manje od incidencije MIS-C-a (1–2 na 10000 inficirane djece) nakon preboljele infekcije SARS-CoV-2 virusom. Ovi podaci (po dosadašnjim spoznajama) podržavaju dobrobit cijepljenja protiv SARS-CoV-2 kod djece starije od 12 godina, no potrebne su daljnje (veće!) studije kako bi se točno ispitala incidencija ovog sindroma među cijepljenim bolesnicima.[26,27,28]

LITERATURA

1. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J i sur.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020;324(3):259–69.
2. *Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV.* A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. Lancet Child Adolesc Heal. 2021;5(2): 133–41.

3. *Guimarães D, Pissarra R, Reis-Melo A, Guimarães H.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC): A systematic review. Int J Clin Pract. 2021 Nov;75(11):e14450..
4. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. World Health Organization, Geneva; 2020.
5. *US Centers for Disease Control and Prevention.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19)., Atlanta, GA; 2020.
6. *Health RC of P and C.* Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020.
7. *More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G i sur.* Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. Eur J Pediatr. 2022 Jan 14:1–16.
8. *Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2020; 9(3): 393–8.
9. *Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L.* Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. The Journal of pediatrics 2020; 224: 141–5.
10. *Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S.* Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int. 2021 Jan;41(1):19–32.
11. *Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD.* Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. J Am Coll Cardiol 2020; 76(17):1947–61.
12. *Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i sur.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. Arthritis Rheumatol 2020; 72; 1791–1805.
13. *Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. The Journal of pediatrics 2020;224: 24–9.
14. *Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S.* Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. Circulation 2021;143(1):21–32.
15. *García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Ramírez JB, Slöcker Barrio M, Leóz Gordillo I.* Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. Critical care (London, England) 2020;24(1):666.
16. *Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Abbasi Shaye Z.* COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2020 Dec 19;19(6):570–588.
17. *Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N.* Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. Crit Care Med 2020.
18. *Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Posada R, Sordillo EM.* Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. J Med Virol 2020.
19. *Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N.* Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. Pediatric pulmonology 2020; 55(10): 2565–75.
20. *McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation 2017; 135(17): e927–e99.
21. *Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H.* Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2020.
22. *Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramana AV.* A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. The Lancet Child & adolescent health 2021; 5(2):133–41.
23. *McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C i sur; BATS Consortium.* Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1): 11–22.
24. *Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH.* Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. World J Pediatr. 2022 Feb; 18(2):83–90.
25. *Buchhorn R, Meyer C, Schulze-Forster K, Junker J, Heidecke H.* Autoantibody Release in Children after Corona Virus mRNA Vaccination: A Risk Factor of Multisystem Inflammatory Syndrome?. Vaccines (Basel). 2021;9:1353.
26. *Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. JAMA. 2021:e2123262.
27. *Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA.* Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years — United States, July–December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:52–8.
28. *Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C.* Multisystemic inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: a national post-authorization pharmacovigilance study. medRxiv 2022.01.17.22269263.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:153–157
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-24

Izvorni rad | Original article

Evaluation of coronary artery and immunologic status in post-COVID-19 children in Sarajevo

Evaluacija koronarnih arterija i imunološkog statusa kod post-COVID-19 djece u Sarajevu

Senka Mesihović-Dinarević[1,2]✉, Jasminka Prguda-Mujić[3], Timur Šečić[2]

[1] Academy of Arts and Sciences of Bosnia and Herzegovina
[2] Eurofarm Center Polyclinic, Department of Pediatrics, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
[3] Eurofarm Center Polyclinic, Clinical Laboratory Department, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Key words
POST-COVID-19,
SEROPOSITIVITY,
CORONARY ARTERY

SUMMARY. *Introduction:* Although evidence has demonstrated that SARS-COV-2 primarily affects the upper respiratory tract, other systems are also involved such as gastrointestinal and cardiovascular system. At present, there is insufficient data on cardiovascular and immunologic involvement in COVID-19 paediatric patients. *Patients and Methods:* This study evaluated 70 children previously healthy or with no pre-existing heart disease from Sarajevo with positive post-COVID history. Detailed cardiovascular examination was performed, with parameters of body weight, height, oxygen saturation, pulse, blood pressure, electrocardiogram (ECG), 24hrs Holter ECG, echocardiography. Laboratory tests included values of polymerase chain reaction (PCR) and SARS-COV-2 immunoglobulin G /IgG/ and immunoglobulin M /IgM/, CBC /complete blood count/, creatinine phosphokinase myofibrilae /CPKMB/, creatinine phosphokinase/CPK/, lactate dehydrogenase /LDH/, liver enzymes, D dimer, C reactive protein/CRP/ and urine. *Results:* Majority of children (64.3%) were asymptomatic. ECG was normal in relation to patients' age, except in eight patients (intermittent palpitations on exertion): short PR interval, so in 24hrs ECG Holter there was no significant arrhythmias except incomplete right branch block /IRBB/ in 12%, monofocal ventricular ectopicextrasystole /VES/ in 15%. Echocardiogram was normal in all patients with normal ejection fraction of the left ventricle, no pericardial effusion, vegetations or thrombus was detected. Mean diameter of coronary arteries right /RCA/ and left /LCA/ ranged from 1.98 mm to LCA 2.09 mm except in one symptomatic patient a diameter of left coronary artery /LCA/ was enlarged up to 3.8 mm. The concentration levels of COVID-19 IgG showed a statistical significance when compared between younger and older age groups in examined children ($p < 0.05$; $p = 0.043$). *Conclusion:* Cardiovascular evaluation should always be an option in post-COVID patients. Immunological assessment is necessary in post-COVID patients in order to gain a further understanding of patient's status.

Ključne riječi
POSTCOVID-19,
SEROPOZITIVNOST,
KORONARNE ARTERIJE

SAŽETAK. *Uvod:* Iako su rezultati studija pokazali da SARS-COV-2 prvenstveno utiče na gornje respiratorne puteve, uključeni su i gastrointestinalni i kardio vaskularni sistem. Trenutno,nema dovoljno podataka o kardiovaskularnoj i imunološkoj zahvaćenosti kod COVID19 pedijatrijskih pacijenata. *Pacijenti i metode:* U studiji je učestvovalo 70 djece iz Sarajeva, koja su prethodno bila zdrava ili nisu imala srčane bolesti, s pozitivnom anamnezom nakon COVID-a. Urađen je detaljan kardiovaskularni pregled, uz parametre tjelesne težine, visine, mjerenja saturacije kiseonika, pulsa, krvnog pritiska, elektrokardiogram (EKG), 24 satni Holter EKG, ehokardiografija i laboratorijski testovi koji su uključivali vrijednosti lančane reakcije polimeraze (PCR) i SARS-COV-2 imunoglobulina G /IgG/ i imunoglobulin M /IgM/, KKS /kompletna krvna slika/, kreatinin fosfo kinaza miofibrila /CPKMB/, kreatinin fosfokinaza /CPK/, laktat dehidrogenaza /LDH/, enzimi jetre, D-dimer, C reaktivni protein /CRP/ i urin. *Rezultati:* Većina djece (64.3%) bila je asimptomatska. EKG je bio uredan u odnosu na dob pacijenata osim kod osam pacijenata /intermitentne palpitacije na napor/sa skraćenim PR intervalom, a u 24h Holter EKG nije bilo signifikantne aritmije osim u 12% inkompletan blok desne grane i kod 15% monofokalne ventrikularne ektopične ekstrasistole. Ehokardiogram je bio uredan kod svih pacijenata sa normalnom ejekcionom frakcijom lijeve komore, bez perikardne efuzije, vegetacije ili tromba. Prosječan dijametar koronarnih arterija desne i lijeve je iznosio od 1.98 mm do 2.09 mm osim kod jednog simptomatskog pacijenta: uvećan dijametar lijeve koronarne arterije /LKA/ do 3.8 mm. Nivoi koncentracije COVID-19 IgG pokazali su statističku značajnost u poređenju između mlađe i starije starosne grupe kod ispitivane djece ($p<0,05$;$p=0,043$). *Zaključak:* Kardiovaskularna evaluacija bi uvijek trebala biti opcija kod pacijenata nakon COVID-a. Imunološka procjena je neophodna kod pacijenata nakon COVID-a kako bi se steklo dalje razumijevanje statusa pacijenta.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. Senka Mesihović-Dinarević, https://orcid.org/0000-0002-0862-0103
Academy of Arts and Sciences of Bosnia and Herzegovina, e-pošta: dinarevicsenka@gmail.com

The SARS-COV-2 (COVID19) has become a major concern due to its high death rate and its unknown nature[1]. SARS-COV-2 continues to spread rapidly across the globe causing serious concerns. Although evidence has demonstrated that SARS-COV-2 primarily affects the upper respiratory tract followed by lower respiratory tract damage leading to severe pneumonia, other systems are also involved such as gastrointestinal and cardiovascular as well[2,3]. Studies have shown that patients with cardiovascular diseases may be subject to an increased risk of death[4]. The clinical manifestation varied among the population and the main symptoms of the infection are fever, dry cough, headache, and dyspnoea, with the progress to pneumonia[5]. The manifestation and the behaviour of the virus infection in children are poorly defined[6]. Severe manifestation of SARS-COV-2 in children is rear and the hospitalisation rate is significantly lower compared to adults[7]. Similar to adults, the respiratory tract is affected most commonly. In the largest study up to date, 2143 paediatric patients, 94.1% of the children were either asymptomatic or had mild to moderate disease. The study also showed that, 5.2% of children had respiratory distress or hypoxia and 0.6% who progressed to acute respiratory distress syndrome or multiple organ dysfunctions[8]. Most of the studies have shown that SARS-COV-2 infection is involved in cardiovascular system, however, mostly in adults[9]. Earlier studies showed a milder clinical course for infants; few of them needed the intensive-care treatment. At present, there is insufficient data on cardiovascular and myocardial involvement in COVID-19 paediatric patients.

The aim of this study is to evaluate the cardiovascular status and immunological in post-COVID-19 children in Sarajevo.

Patients and methods

The total of 70 paediatric patients previously healthy or with no pre-existing heart disease from Sarajevo region with positive post-COVID history were evaluated. They were examined in the Eurofarm Polyclinic in Sarajevo, from October 2020 until April 2021. Patients were referred from local paediatrician or by parents concerned due to child's symptoms. The children have been previously SAR-COV-2 positive or had a previous contact with a positive person. Epidemiological data were collected, establishing the 1th day of the symptoms or the contact with SARS-COV-2 positive person, a detailed examination was performed, including parameters such as oxygen saturation, pulse, blood pressure (BP), body weight and height. Echocardiography was performed by a paediatric cardiologist. The examination included left ventricle ejection fraction (LVEF), left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricle end-systolic diameter (LVESD), S (septum), LVPW (left ventricle posterior wall), diameter of RCA (right coronary artery) and LCA (left coronary artery). In addition, blood examination was performed including complete blood count (CBC), C-reactive protein (CRP), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), creatinine phosphokinase myofibrilae (CPKMB), creatinine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH) and tests for immunological status: values of polymerase chain reaction (PCR) or serological test on corona: immunoglobulin G /IgG/ and immunoglobulin M /IgM.

Statistical Analysis

All data were analysed using the SPSS version (Version 26.0.0.0.2019) in this study.

Ethical considerations

The informed consent form was obtained from all parents following the explanation the aim of the study.

Results

In the group of 70 children (40 boys and 30 girls) there were: infants <1 (n =10), 1–5 years (n= 20); 6–10 years (n=12); 11–15 years (n=21) and 16–18 years (n= 7) (Table 1.). All children were in relation to percentile scale within the average height and weight range from 25p-97p. The mean body temperature at the time of examination was: 36.6°C (34.3–37.6°C), mean oxygen saturation was 97.6% (94–99%). Pulse rate was within a normal range for age as was BP for age, height, and sex. Before referral to paediatric cardiologists, 24 patients were seen by local paediatrician. The period from contact with COVID-19 through a family member or at school, until referral to paediatrician was 7.5 days (1–21 days). Symptoms differed depending on age group; younger children had no or mild symptoms in comparison to the older group of children (Table 1). Majority of children (64.3%) were asymptomatic, except two 14-year-old boys, with palpitation on exertion, shortness of breath, including ECG changes: denivelation of ST segment in lead II, V5 and V6, lower oxygen saturation 91% and 94%, elevated CPKMB (38 and 45), with mildly enlarged in one patient a diameter of left coronary artery (LCA) up to 3.8 mm, no aneurysm, no skin changes, and with normal EF of LV. They were on short period (10–15 days) nonsteroids treatment, including low doses of Aspirin and vitamins (C and D), rest and no physical activity. Following the treatment and non-activity regime, they were fully recovered, free of symptoms, with normal oxygen saturation and normal values of CPKMB and CBC, diameter of LCA was within the normal range according to patients' age and body

Table 1. Clinical characteristic

Clinical presentation	Children, No./total No. (%)
Sex (n =70)	
Boys	40 (57.1%)
Girls	30 (42.9%)
Age groups	
<1 year	10 (14.2%)
1–5 y	20 (28.5%)
6–10y	12 (17.1%)
11–15y	21 (30.1%)
16–18y	7 (10.1%)
Symptoms	
Asymptomatic	45(64.2%)
Cough	15(21.4%)
Tiredness	2(2.8%)
Sweats	5(7.14%)
Palpitation on exertion	8(11.4%)
Abdominal pain	4(5.71%)
Fever	21(30.1%)
Diarrhoea	4(5.71%)
Exanthema	3(4.28)
Shortness of breath	2(2.85)

Table 2. Laboratory parameters

Laboratory parameters	Mean (±SD)
Complete blood count	
Lymphocytes (10^9/L)	7.01 (±3.28)
RBC (10^{12}/L)	4.70 (±1.7)
Hb (g/L)	115 (±30.4)
Plt (10^9/L)	311 (±118)
AST (U/L)	16.0 (±6.3)
ALT (U/L)	17.0 (±6.5)
CPK	1.22 (±1.18)
CK-MB	26.1 (±12.1)
D-DIMER (mg/L)	0.2 (±0.4)
SARS-COV-2 IgG	42.7 (±22.3)
SARS-COV-2 IgM	0.25 (±0.35)

weight. CBC, including platelets and white blood count, were within normal range, as well as urine, D-dimer, CRP, LDH, liver enzymes, CPK, CPKMB except as mentioned earlier (Table 2). ECG was normal, corresponding to patients' age, except in eight patients (intermittent palpitations on exertion) who had short PR interval 0.120–0.140 ms, with no delta wave, so 24 h ECG Holter was performed without any significant arrhythmias, except incomplete right branch block / IRBB/ that has been documented in 12%, and monofocal ventricular ectopic extrasystole in 15% (Table 2). The concentration of SARS-COV-2 IgG showed a statistical significance when compared between age groups ($p < 0.05$; $p = 0.043$). Echocardiogram was normal in all patients with normal ejection fraction of left ventricle (Table 3). No pericardial effusion, vegetation's or thrombus was detected. Mean diameter of coronary arteries right (RCA) and left (LCA) ranged 1.98 mm to LCA 2.09 mm. Z score calculation for coronary arteries including: body weight, height and gender of every patient, was within normal values for RCA and LCA (21,22). No anomalies were detected in their flow and diameter, with no aneurisms, except stated earlier in the text.

Table 3. Echocardiography parameters

Echocardiography parameters	Mean (SD ±)	p values
LVEF (%)	69.7 (±3.27)	0.38
LVEDD (mm)	29.7 (± 3.7)	0.42
LVESD (mm)	32.1 (±1.8)	0.56
RCA (mm)	1.98 (±0.38)	0.41
LCA (mm)	2.09 (± 0.29)	0.38

Discussion

The present study was conducted to evaluate the cardiovascular and immunological status in post-COVID-19 children in Sarajevo. Cardiovascular system complications such as heart failure, myocardial infarction, and arrhythmia, are not uncommon among adult patients infected with COVID-19[10]. However, the proportion of severe and critical cases in children was 10.6% under 1 year of age, and 3.0% among the 1–5, 6–10, 11–15, and >15 years' subsets, suggesting that infants may be at higher risk of severe respiratory failure than firstly thought[8]. Most commonly, the COVID-19 infection is manifested as mild disease in children according to the literature and data in our study.

Analysing the symptoms in children, fever is present in 40–60% of children, cough occurs in 40–50% of children, and headache, myalgia, and sore throat are more common than shortness of breath. After 7–10 days[19], children usually recover, whereas more severe forms are characterized by dyspnoea, hypoxia, cyanosis, dehydration with signs of respiratory distress syndrome, shock, myocardial lesions, or multiorgan failure[19].

A study conducted in the past among children showed that symptoms such as fever is present in 40–60% of children, cough occurs in 40–50% of children, whereas headache, myalgia, and sore throat are more common than shortness of breath. After 7–10 days, children usually recover, and more severe forms are characterised by dyspnoea, hypoxia, cyanosis, dehydration with signs of respiratory distress syndrome, shock, myocardial lesions, or multiorgan failure (27–29). In our study group, fever was present in 15 (70), cough 21 (70), shortness of breath 8 (70) patients, and majority were asymptomatic, which is the case with most of reported paediatric patients in post-COVID period. Identical changes have been reported by An-

dina et al.[30] in Madrid in 22 children, aged 6–17 years with moderate symptoms of COVID-19 disease. These atypical manifestations of COVID-19 disease did not require treatment and had a good outcome prognosis.

A study conducted in the past has revealed that children have a qualitatively different response to SARS-CoV-2, which may be related to the characteristics of their immune system to better control and localise COVID-19 infection to the upper respiratory tract resulting in milder infections[12,13]. Study conducted by Wang *et.al* has reviled during the examination that 7.2% of 138 COVID-19 adult patients had myocarditis[10]. While in another study performed by Zeng *et al.* 419 patients have been examined and increased LVED diameter, decreased LVEF and interventricular septum thickening was found in 11 patients[13]. Unlike during the previous study, we did not find any significant difference in terms of echocardiography examination, such as LVEF and LVED diameter, among examined children except for two 14-year-old boys with ECG changes: denivelation of ST segment in lead II, V5 and V6, lower oxygen saturation 91% and 94% respectively, elevated CPKMB with mildly enlarged diameter of left coronary artery (LCA) up to 3.8 mm in one patient, with no aneurysm, no skin changes, and with normal EF of LV. They were on short period (10–15 days) on nonsteroids treatment, including low doses of Aspirin and vitamins (C and D), with recommended rest and no physical activity. After the treatment and non-activity regime, they were fully recovered, free of symptoms, with normal oxygen saturation and normal values of CPKMB and FBC, diameter of LCA was within the normal range according to patients' age and body weight.

In the previous studies, few children have developed multisystem inflammatory response to SARS-COV-2 in common with Kawasaki disease, staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome, bacterial sepsis, and macrophage activation syndrome[14]. The main manifestation in Kawasaki disease in children <5 years is characterized by fever, skin rash, lymphadenopathy, and conjunctivitis. Inflammation of the coronary arteries occurs in severe cases of Kawasaki disease that spreads, causing a coronary artery aneurysm with the possibility of myocardial infarction in children, which is verified by ultrasound colour Doppler examination of the heart[15,16]. In our study group of children, there were no cases of multisystem inflammatory response to SARS-COV-2. Study conducted by Licciardi *et al* showed a Kawasaki-like hyper inflammatory syndrome in two children (7 and 2-year-old boys) as a delayed response to SARS-COV-2 infection, which caused mucocutaneous changes, elevated markers of inflammation, lymphopenia, thrombocytopenia[17]. Multisystem inflammatory response to SARS-COV-2 could be associated with altered cardiac parameters[18], however, in the series of patients evaluated in the current study, none of them fulfilled the MISC, typical or atypical Kawasaki disease criteria. All the patients were evaluated for coronary artery involvement, which was negative for all of them except as stated earlier.

Studies have shown that adults are more susceptible to severe infections and even severe forms of COVID-19 due to the large release of cytokines (cytokine storm) from macrophages, monocytes, and lymphocytes, leading to lung tissue damage and multiorgan failure[11,12]. In our study, the values of immunoglobulin G were significantly higher in the older group of children which indicates that with age the immune system is getting more responsive to the virus.

Conclusion

Cardiovascular evaluation should always be an option in post-COVID patients. Immunological assessment is necessary in post-COVID patients in order to gain a further understanding of patient's status.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

The paper has been revised and proofread by Samra Mušija, certified translator/interpreter for English with an extensive experience in translation, revision and proofreading of medical-related papers and documents.

REFERENCE

1. *Lai C-C, Ko W-C, Lee P-I, Jean S-S, Hsueh P-R.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. (2020) 2020:106024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.
2. *Bertoncelli D, Guidarini M, Della Greca A, Ratti C, Falcinella F, Iovane B, et al.* COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. Acta Bio Med AteneiParmensis. 2020;91: 177. doi: 10.23750/bm.v91i2.9655.
3. *Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P.* SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart. Heart Lung Circ. 2020; 29:973–87. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.101.
4. *Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X.* COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259–60.
5. *Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):1–4. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
6. *Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al.* COVID-19 infection in children. Lancet Respir Med. 2020;8:446–7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1.
7. *Leeb RT, Price S, Sliwa S, Kimball A, Szucs L, Caruso E, et al.* COVID-19 trends among school-aged children United States, March 1-September 19, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1410–5.

8. *Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X,Jiang F, Jiang Z.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020.
9. *Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. Life Sci. (2020) 2020:117723. doi: 10.1016 /j.lfs.2020.117723.
10. *Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
11. *Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R.* Pathophysiology of COVID-19: Why children fare better than adults? Indian J Pediatr 2020;87(7):537–46.
12. *Brodin P.* Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatr 2020;109(6):1082 ps://doi.org/10.1111/apa.15271.
13. *Zeng J-H, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W-B, Li J-X, et al.* Clinical characteristics and cardiac injury description of 419 cases of COVID-19 in Shenzhen, China. (2020). doi: 10.2139/ssrn. 3556659.
14. *Royal College of Pediatrics and Child Health.* Guidance-Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19; 2020. Available from: https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19. [Last accessed on 2020 May 17].
15. *Viner RM, Whittaker E.* Kawasaki-like disease: Emerging complication during the COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395(10239):1741–3.
16. *Dinarević S, Henein MY, Zaghal AA, Shinebourne EA, Gibson DG.* Exercise stress echocardiography in children with Kawasaki disease-left ventricular axis selectively impaired. The second world congress of paedatric cardiology and cardiac surgery. Am J Cardiol 1998;81(11):1356–9.
17. *Rodriguez-Gonzalez M, Rodríguez-Campoy P, Sánchez-Códez M, Gutiérrez-Rosa I, Castellano-Martinez A, Rodríguez-Benítez A.* New onset severe right ventricular failure associated with COVID-19 in a young infant without previous heart disease. Cardiol Young 2020;30(9):1346–9.
18. *Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al.* Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. J Am CollCardiol. 2020;76: 1947–61. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.056.
19. *CDC COVID-19 Response Team.* Coronavirus disease 2019 in children-United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(14):422–6.
20. *Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, et al.* Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. PediatrDermatol 2020;37(3):406–11.
21. *Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, et al.* New Z score curve of the coronary arterial internal diameter using the lambda-mu-sigma method in a pediatric population. J Am SocEchocardiogr 2016;29(8): 794–801.e29.
22. *Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al.* Relationship of echocardiographic Z scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: The pediatric heart network normal echocardiogram database. CircCardiovasc Imaging 2017;10(11):e006979

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:158–162
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-25

Izvorni rad | Original article

Iskustva u liječenju djece oboljele od bolesti COVID-19 u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

Children treated due to COVID-19 in Department of Paediatrics of University Hospital Centre Split – single centre experience

Saša Sršen[1]✉, Antonija Vuković Novogradec[1], Davor Petrović[1], Luka Stričević[1], Vitomir Metličić[1]

[1] Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi
COVID-19, MIS-C, DIJETE, ADOLESCENT

SAŽETAK. *Cilj:* ispitati demografske značajke, tijek bolesti, ishod i način liječenja djece liječene zbog COVID-19 bolesti i multisitemskog upalnog sindroma (MIS-C). *Ispitanici i metode:* provedeno je retrospektivno istraživanje djece liječene tijekom 2020. i 2021. godine u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. *Rezultati:* ukupno je liječeno 59 djece zbog COVID-19 bolesti u promatranom razdoblju, u najvećem broju dojenačke i predškolske dobi. Većina oboljelih imala je blažu kliničku sliku bolesti, ali petero djece je zahtijevalo mjere intenzivnog liječenja, a dvoje djece s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom je preminulo. Najčešće su liječeni simptomatskom i potpornom terapijom, ali 50,85% oboljelih je liječeno i antibioticima, a 23,73% glukokortikoidima. U navedenom razdoblju liječeno je i 26 djece s MIS-C-om. Njihova dobna raspodjela je bila ravnomjernija nego u populaciji djece liječene zbog COVID-19 bolesti, ali i tu je najveći broj djece bio mlađi od 10 godina. Više od 90% oboljelih je liječeno intravenskim imunoglobulinima, glukokortikoidima i acetilsalicilnom kiselinom, ali i antibioticima. 53,85% djece je zahtijevalo mjere intenzivnog liječenja. I kod djece liječene zbog COVID-19 bolesti i kod djece s MIS-C-om prevladavao je muški spol. *Zaključak:* kod oboljelih od COVID-19 najčešće se radilo o djeci s blagom kliničkom slikom, dok su u skupini djece liječene zbog MIS-C-a klinička slika i tijek bolesti bili teži. Naša iskustva su slična onima opisanima u literaturi.

Keywords
COVID-19, MIS-C, CHILD, ADOLESCENT

SUMMARY. *Aim:* to evaluate demographic characteristics, course of disease, treatment and outcome of disease of children treated due ro COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Patients and methods:* retrospective medical chart review of children traeted during 2020 and 2021 in Department of Paediatrics of University Hospital Centre Split in Split, Croatia. *Results:* a total number of 59 children were treated due to COVID-19 in observed period of time, mostly infants and toddlers. Most of them had mild clinical presentation of disease, but five of them required intensive care treatment, and two children died. In most of the cases they were treated with symptomatic and supportive therapy, but 50.85% were treated with antibiotics and 23.73% with glucocorticoids. During observed period of time 26 children were treated due to MIS-C. Their age distribution was more even, but also most of the children were younger than 10 years of age. More than 90% of patients were treated with intravenous immunoglobulines, glucocorticoids anda acetylsalicylic acid, but also with antibiotics. 53.85% of children required intensive care treatment. Both in groups of children with COVID-19 and MIS-C most of the patients were male. *Conclusion:* COVID-19 patients most often were children with a mild clinical picture, while in the group of children treated for MIS-C the clinical picture and the course of the disease were more severe. Our experiences are similar to those described in the literature.

U studenom 2019. godine počele su pristizati prve informacije o novoj respiratornoj bolesti iz kineskog Wuhana. Uskoro se ispostavilo kako je uzročnik bolesti novi koronavirus-2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2), a bolest je postala poznata pod imenom koronavirusna bolest 2019, engl. corona virus disease 2019 (COVID-19).[1] U sljedećim tjednima virus se proširio svijetom, počele su pristizati vijesti o teškom stanju u Italiji i to prije svega u području Bergama, što je bila naznaka kako će se uskoro bolest pojaviti i u Hrvatskoj.[2] I to se i dogodilo u veljači 2020. godine, kada je zabilježen prvi slučaj infekcije SARS – CoV – 2 virusom u našoj zemlji, a u ožujku 2020. je proglašena pandemija COVID-19 bolesti.[3,4] Od tada su se svakodnevni život i rad svih građana, a osobito medicinskih djelatnika promijenili na način kako do nedavno nismo mogli ni zamisliti. Brojne promjene u svakodnevnom radu su se dogodile i u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split), od početnog prekida rada hladnog pogona, praćenog postupnim otvaranjem prema strogim epidemiološkim mjerama koje su se mijenjale sukladno epidemiološkoj situaciji i novim

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Saša Sršen, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6555-2613
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: ssrsen@kbsplit.hr

Slika 1. Broj bolesnika liječenih zbog COVID-19 bolesti i multisistemskog inflamatornog sindroma kod djece (MIS-C) po mjesecima.

Figure 1. Number of patients treated due to COVID-19 and MIS-C by months.

saznanjima o SARS – CoV – 2 virusu, ustroja trijažne jedinice gdje se inicijalno hospitaliziraju djeca bez PCR testa na SARS – CoV – 2 te otvaranja COVID odjela za pedijatrijsku populaciju, pa sve do odlaska pedijatara i pedijatrijskih medicinskih sestara iz naše Klinike na rad u Respiracijski intenzivistički centar, podnijevši tako svoj dio tereta u aktualnoj pandemiji.

U ovom članku ćemo prikazati najbitnije značajke SARS – CoV – 2 pozitivnih bolesnika liječenih u našoj Klinici tijekom 2020. i 2021. godine, kao i onih liječenih zbog posljedica infekcije navedenim virusom i to prije svega djece koja su razvila multisistemski upalni sindrom (engl. multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C), kao posljedicu nedavne COVID-19 bolesti koju su preboljeli bilo s kliničkim manifestacijama ili asimptomatski. MIS-C smo definirali prema kriterijima Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).[5]

Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje pregledom medicinske dokumentacije koje je obuhvatilo sve bolesnike koji su tijekom 2020. i 2021. godine liječeni u Klinici za dječje bolesti KBC Split, a imali su pozitivan brzi antigenski ili PCR test na SARS – CoV – 2 virus, odnosno bili su liječeni zbog multisistemskog upalnog sindroma kod djece.

Proučavali smo opće demografske podatke oboljelih, dužinu liječenja, lijekove i metode kojima su liječeni, znakove i simptome kojima se bolest manifestirala i konačni ishod bolesti.

Dobiveni podaci su analizirani osnovnim metodama deskriptivne statistike, a za analizu smo upotrijebili program Microsoft Excel.

Rezultati

Tijekom 2020. i 2021. godine u Klinici za dječje bolesti KBC Split liječeno je ukupno 3371 dijete i to 1642 u 2020. godini i 1729 u 2021. Od tog broja, njih 16 je tijekom 2020. imalo pozitivan nalaz brisa na SARS – CoV – 2 virus, a 2021. njih 43. Pored toga je 7 djece tijekom 2020. liječeno zbog MIS-C-a, a u 2021. još njih 19. Prvo dijete oboljelo od COVID-19 bolesti hospitalizirano je u travnju 2020. godine, a u promatranom dvogodišnjem razdoblju najviše hospitalizirane djece s COVID-om je bilo od jeseni 2020. do proljeća 2021. te opet u jesen 2021., s najvećim brojem hospitalizirane djece u studenom 2020., travnju i studenom 2021. godine (slika 1).

Prvo dijete oboljelo od multisistemskog upalnog sindroma liječeno je u našoj Klinici u studenom 2020., s dva vrhunca broja djece hospitalizirane zbog MIS-C-a u prosincu 2020. i svibnju 2021. godine (slika 1).

Od 59 djece koja su u navedenom dvogodišnjem razdoblju bila hospitalizirana s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom, bilo je 35 dječaka i 24 djevojčice. Najveći broj liječene djece bio je mlađi od 5 godina, i to gotovo polovina dojenčadi. Prosječna dob liječenih je bila 4,1 godinu. Petero djece (8,47%) je liječeno u jedinici intenzivnog liječenja djece. Nažalost dvoje djece s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom je preminulo (3,39%) (tablica 1).

Od 59 djece kod njih 23 je glavni razlog hospitalizacije bila upravo COVID-19 bolest. Ostala djeca su bila hospitalizirana iz drugih razloga, ali su u trenutku hospitalizacije bili SARS – CoV - 2 pozitivni, ili su se pak razboljeli tijekom liječenja. Njih 31 su imali simptome COVID-19 bolesti, iako to nije bio glavni razlog hospitalizacije, a preostalih 5 su bili asimptomatski SARS – CoV - 2 pozitivni bolesnici.

Dio djece liječene u našoj Klinici je upućen k nama na liječenje iz drugih ustanova na području Dalmacije i to dvoje iz Šibenika, a jedno iz Zadra i Knina.

Djeca s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom su u 50% slučajeva liječena antibiotikom, a u nešto manje od če-

Tablica 1. Značajke bolesnika liječenih zbog COVID-19 bolesti i multisistemskog upalnog sindroma u Klinici za dječje bolesti KBC Split.

Table 1. Characteristics of patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Department of Paediatrics of University Hospital Centre Split, Split, Croatia.

	COVID-19	MIS-C
Ukupno liječenih / Number treated	59	26
Spol / Gender		
Muški / Male	35 (59,32%)	17 (65,38%)
Ženski / Female	24 (40,68%)	9 (34,62%)
Razdioba prema dobnim skupinama (godine) / Age distribution (years)		
0	28 (47,46%)	1 (3,85%)
1 – 5	14 (23,73%)	8 (30,77%)
6 – 10	4 (6,78%)	8 (30,77%)
11 – 14	8 (13,55%)	7 (26,92%)
15 – 17	5 (8,47%)	2 (7,69%)
Prosječna dob oboljelih u godinama (+/– 2 SD) / Average age (years) (+/– 2 SD)	4,10 (+/–9,18)	8,12 (+/–9,18)
Dužina liječenja u danima (+/– 2 SD) / Duration of hospitalization (days) (+/– 2 SD)	4,78 (+/–9,38)	10,88 (+/–5,89)
Bolesnici liječeni u JILD-u / Pateints treated in PICU	5 (8,47%)	14 (53,85%)
Ishod liječenja / Outcome		
Izlječenje / Recovery	57 (96,61%)	26 (100%)
Smrt /Death	2 (3,39%)	0
Razlog hospitalizacije / Hospitalized due to		
COVID-19 / COVID-19	23 (38,98%)	
Druge bolesti, ali su imali simptomatski COVID-19 / Other disease, but with symptomatic COVID-19	31 (52,54%)	
Druge bolesti, asimptomatski bolesnici / Other disease, asymptomatic regarding COVID-19	5 (8,47%)	
Bolesnici premješteni iz drugih ustanova / Patients transfered from other hospitals		
OB Zadar / Zadar GH	1 (1,69%)	7 (26,92%)
OB Šibensko – kninske županije Šibenik / Šibenik GH	2 (3,39%)	2 (7,69%)
OVB „Hrvatski ponos“ Knin / Knin GH	1 (1,69%)	1 (3,85%)
OB Dubrovnik / Dubrovnik GH	0	1 (3,85%)
Lijekovi / Medications		
Antibiotici / Antibiotics	30 (50,85%)	25 (96,15%)
IVIG /IVIG	0	24 (92,31%)
Glukokortikoidi / Glucocorticoids	14 (23,73%)	25 (96,15%)
Acetilsalicilna kiselina / Acetylsalicylic acid	0	25 (96,15%)
Antikoagulansi / Anticoagulants	0	2 (7,69%)
Inotropni lijekovi / Inotropic drugs	0	5 (19,23%)
Diuretici / Diuretics	0	11 (42,31%)
Simptomatska terapija / Symptomatic treatment	36 (61,07%)	26 (100%)
Terapija osnovne bolesti ili kronična terapija / Chronic therapy and therapy for other diseases	13 (22,03%)	1 (3,85%)

Kratice / Abbreviations:
SD – standardna devijacija / standard deviations, JILD / PICU – jedinica intenzivnog liječenja djece / pediatric intensive care unit, COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 / coronavirus disease-2019, OB / GH – opća bolnica / general hospital, OVB – opća veteranska bolnica / general veterans hospital, IVIG – intravenski imunoglobulini / intravenous immunoglobuline.

tvrtine slučajeva glukokortikoidima. Pored toga 61% djece je liječeno simptomatskom terapijom (antipiretici, rehidracija, inhalacijska terapija, nadoknada kisika...), a 22% djece je liječeno drugim lijekovima zbog osnovne bolesti koja je bila razlog njihove hospitalizacije, odnosno lijekovima koje redovno uzimaju zbog svojih kroničnih bolesti (tablica 1).

Kada su u pitanju djeca liječena zbog multisistemskog upalnog sindroma, u promatranom razdoblju liječeno je 17 dječaka i 9 djevojčica (tablica 1)

Djeca oboljela od MIS-C-a liječena u našoj Klinici su prema dobi bila svih dobnih skupina, s ipak najvećim brojem djece mlađe od 10 godina. Prosječna dob oboljelih bila je 8,1 godinu.

Više od polovine djece liječene zbog MIS-C-a je liječeno u jedinici intenzivnog liječenja djece, a među liječenima nije bilo preminulih. I djeca oboljela od MIS-C-a su upućivana u našu Kliniku iz drugih dalmatinskih bolnica i to najviše iz Zadra (njih 7), a dvoje djece je upućeno iz Šibenika, te po jedno iz Dubrovnika i Knina.

Tablica 2. Učestalost pojave zahvaćenosti organa i organskih sustava kod bolesnika s multisistemskim upalnim sindromom djece.

Table 2. Prevalence of organic systems affection in children with multisystem inflammatory syndrome in children.

Organi i organski sustavi / Organs and organ systems	Broj oboljelih (udio u ukupnom broju oboljelih) / Number of patients (percentage of total number of patients)
Koža / Skin	14 (53,85%)
Oči / Eyes	15 (57,69%)
Kardiovaskularni / Cardiovascular	20 (76,92%)
Probavni / Gastrointestinal	22 (84,62%)
Limfni / Lymphatic	17 (65,38%)
Krv / Hematological	23 (88,46%)
Živčani / Nervous	1 (3,85%)
Dišni / Respiratory	7 (26,92%)

Gotovo sva djeca s MIS-C-om su liječena kombinacijom intravenskih imunoglobulina, glukokortikoida i acetilsalicilne kiseline, a praktički svi su i barem u jednom dijelu svog liječenja liječeni i antibiotikom. Svi su također primali i simptomatsku terapiju, a kod teže bolesne djece su korišteni i diuretici (kod njih 42%) i inotropna potpora (19% oboljelih). Dvoje djece je liječeno i antikoagulansima (tablica 1).

Djeca oboljela od MIS-C-a su se najčešće manifestirala hematološkim promjenama (trombocitopenija, leukocitoza) te simptomima od strane probavnog sustava (bolovi u trbuhu, povraćanje, proljev). Više od tri četvrtine oboljelih imalo je znakove zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava (sistolička, ali i dijastolička disfunkcija, hipotenzija...). Više od polovine bolesnika je imalo i limfadenitis, konjunktivitis i osip. Manji dio oboljelih je ima respiratorne simptome, odnosno neurološke manifestacije bolesti (tablica 2).

Rasprava

Udio djece s pozitivnim SARS – CoV – 2 testom liječene u Klinici za dječje bolesti KBC Split tijekom 2020. i 2021. godine bio je nešto manji od 2% svih bolesnika liječenih u promatranom razdoblju. Riječ je bila uglavnom o djeci s blažom kliničkom slikom, što odgovara iskustvima i u drugim sredinama diljem svijeta, iako i djeca mogu razviti i vrlo teške kliničke slike COVID-19 bolesti, koja može završiti i smrtnim ishodom.[6–11] U prilog činjenici kako se u najvećoj mjeri radilo o djeci s blažom kliničkom slikom COVID-19 bolesti govori i podatak da je oko 60% djece imalo blagu kliničku sliku koja inače ne bi zahtijevala bolničko liječenje ili su čak bili bez simptoma, uz pozitivan nalaz testa na SARS – CoV – 2 virus, ali su bili hospitalizirani zbog drugih bolesti. Ipak i u našoj populaciji smo imali petero djece (8,47%) koja su zbog težine svoje bolesti zahtijevala mjere intenzivnog liječenja. Također su 2 djeteta s pozitivnim SARS – CoV – 2 nalazom preminula. Potrebno je napomenuti kako se u oba slučaja radilo o djeci s teškim komorbiditetima i dugogodišnjim kroničnim bolestima, s iznenadnim incidentima koji su se dogodili kod kuće, u oba slučaja bez uvjerljivih znakova COVID-19 bolesti. Oba djeteta su reanimirana već prije dolaska u našu bolnicu te je upitno postoji li uzročno – posljedična veza između infekcije SARS – CoV – 2 virusom, na koji su oba djeteta imala pozitivan PCR test i samog događaja i smrtnog ishoda.

Najveći broj djece hospitalizirane zbog COVID-19 bolest je bio dojenačke dobi, a potom su slijedila djeca predškolske dobi, što se može protumačiti oprezom liječnika koji odlučuju o bolničkom liječenju djece kod mlađe i osjetljivije populacije, a slično se može vidjeti i u iskustvima drugih centara u inozemstvu.[7]

U populaciji djece liječene od MIS-C-a, imamo ravnomjerniju zastupljenost djece svih dobnih skupina u odnosu na skupinu djece liječene zbog COVID-19 bolesti, iako i tu dominiraju mlađe dobne skupine. Stoga niti ne izneneđuje podatak da su djeca liječena zbog MIS-C-a u prosjeku bila dvostruko starija od one liječene zbog COVID-a.

Najveći broj djece hospitalizirane zbog COVID-19 bolesti imali smo u kasnu jesen i zimu 2020. na 2021., sve do kasnog proljeća te opet u jesen 2021., što je ujedno odgovaralo kretanjima broja inficiranih u općoj populaciji i vjerno ocrtavalo drugi, treći i četvrti val pandemije u Hrvatskoj. S određenim vremenskim odmakom od nekoliko tjedana zakašnjenja bilježi se i porast hospitalizacija djece s MIS-C-om, što je posljedica same prirode bolesti, koja se javlja nekoliko tjedana nakon infekcije SARS – CoV – 2 virusom.

U uzorku djece liječene u našoj Klinici zbog COVID-19 bolesti, kao i zbog MIS-C-a dominiraju bolesnici muškog spola u približnom omjeru 3:2 kod COVID-a, odnosno 2:1 kod MIS-C-a. Poznato je da je i u općoj populaciji veća sklonost za razvoj teške kliničke slike bolesti kod muškaraca, a što se tumači facilitacijskim utjecajem androgena na transmembranske proteine koje šiljak protein SARS – CoV – 2 virusa koristi za ulazak u stanicu.[12]

O razlici u težini kliničke slike djece s MIS-C-om i one s COVID-19 bolesti svjedoči podatak da je više od pola djece s MIS-C-om zahtijevalo mjere intenzivnog liječenja, za razliku od manje od 10% oboljelih od COVID-a te je samo liječenje u bolnici u prosjeku trajalo dvostruko duže. I dok se broj djece s COVID-19 bolesti koja su zahtijevala mjere intezivnog liječenja podudara sa sličnim podacima u literaturi, broj djece s MIS-C-om koja su bila liječena u jedinici intenzivnog liječenja djece je gotovo dvostruko viši od onog zabilježenog u velikim studijama.[13] To se jednim dijelom može objasniti činjenicom kako je KBC Split jedina tercijarna ustanova na području Dalmacije kojoj gravitiraju

najteži bolesnici s područja ne samo Splitsko – dalmatinske, nego i Šibensko – kninske, Zadarske i Dubrovačko – neretvanske županije. Djeca koja su zahtijevala mjere intenzivnog liječenja iz tih županija su upućivana u našu Kliniku. Pored toga, susret s novom, još nedovoljno poznatom bolesti koja može imati teški tijek i završiti smrtnim ishodom je zasigurno i nas potaknuo da budemo oprezniji i malo olabavimo kriterije za prijem djece u jedinicu intenzivnog liječenja.

Djeca s COVID-19 bolesti su u najvećoj mjeri bila liječena simptomatskim i potpornim mjerama, što je u skladu s preporukama i iskustvima iz drugih centara.[6] Ipak, polovica oboljelih je bila liječena antibiotikom, bilo iz razloga što su imali upalu pluća ili neku drugu dodatnu infekciju (upala uha, upala mokraćnih putova i sl.) ili su pak kod same hospitalizacije, na temelju inicijalne dijagnostičke obrade i kliničke slike, a prije nego što je bio izrađen test na SARS – CoV – 2 virus, započeli liječenje antibiotikom. Oko četvrtina djece je zahtijevala liječenje glukokortikoidima, a radilo se o djeci s težom kliničkom slikom bolesti.

Kada su u pitanju djeca s MIS-C-om, ona su sukladno smjernicama liječena s kombinacijom intravenskih imunoglobulina, glukokortikoida i acetilsalicilne kiseline, uz simptomatsku i potpornu terapiju.[5] Zbog sličnosti kliničke slike s teškim bakterijskim infekcijama (sepsa, toksični šok sindrom), gotovo sva djeca su barem u početnoj fazi liječenja liječena i antibioticima. Kod manjeg broja djece bile su potrebne i mjere intenzivnog liječenja i primjena inotropnih lijekova, kao i antikoagulantna profilaksa niskomolekularnim heparinom.

U kliničkoj slici djece oboljele od MIS-C-a su dominirali simptomi od strane probavnog, kardiovaskularnog sustava, kao i promjene u krvnoj slici te osip, konjunktivitis i limfadenopatija, što odgovara iskustvima iz literature.[8,14,15]

Zaključak

Dvogodišnja iskustva Klinike za dječje bolesti KBC Split u liječenje djece s COVID-19 bolesti i MIS-C-om se u najvećoj mjeri podudaraju s onima zabilježenima u literaturi. COVID-19 kod djece je najčešće blaga bolest s povoljnim ishodom, dok je s druge strane multisistemski upalni sindrom teža bolest sa značajnim rizikom razvoja teške kliničke slike, potrebe za intenzivnim liječenjem, pa i potencijalno smrtnog ishoda.

LITERATURA

1. *CDC.* 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. Jan 2020 (pristupljeno 2022 Feb 13). Dostupno na https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html.
2. *Remuzzi A, Remuzzi G.* COVID-19 and Italy: what next? Lancet. 2020 Apr 11;395(10231):1225–1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178769; PMCID: PMC7102589.
3. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja. Mar 2020 (pristupljeno 2022 Feb 10). Dostupno na https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvog-slucaja/
4. *World Health Organization.* WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 Mar 2020. (pristupljeno 2022 Jan 15). Dostupno na https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
5. *Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i sur.*. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. Arthritis Rheumatol. 2020 Nov;72(11):1791–1805. doi: 10.1002/art.41454. Epub 2020 Oct 3. PMID: 32705809; PMCID: PMC7405113.
6. *Ludvigsson JF.* Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020 Jun;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32202343; PMCID: PMC7228328.
7. *Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N i sur.* Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2021 Jan 22;39(4):667–677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.
8. *Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N.* Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2020 Oct;55(10):2565–2575. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32725955.
9. *Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB i sur.* SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. Clin Infect Dis. 2020 Dec 3;71(9):2469–2479. doi: 10.1093/cid/ciaa556. PMID: 32392337; PMCID: PMC7239259.
10. *de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB.* Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2020 Aug;55(8):1892–1899. doi: 10.1002/ppul.24885. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32492251; PMCID: PMC7300659.
11. *American Academy of Pediatrics.* Children and COVID-19: State-Level Data Report. Feb 2022 (pristupljeno 2022 Feb 13). Dostupno na https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/
12. *Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB.* Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. Endocrine. 2021 Jan;71(1):3–8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179220; PMCID: PMC7657570
13. *Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z.* Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2021 Feb 16;106(5):440–8. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385. Epub ahead of print. PMID: 33593743; PMCID: PMC8070630.
14. *Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J i sur.*. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev. 2021 Jun;38:51–57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32891582; PMCID: PMC7417920.
15. *Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F.* Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. Eur J Pediatr. 2021 Jul;180(7):2019–2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.

SEKCIJA 4 / *SECTION 4*

Nefrologija
Nefrology

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:165–166
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-26

Pregled | Review

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)

Prirođene anomalije bubrega i urinarnog trakta (CAKUT)

Anita Racetin[1]✉, Nela Kelam[1], Natalija Filipović[1], Vlatka Martinović[2], Adela Arapović[3], Mirna Saraga-Babić[1], Marijan Saraga[3], Katarina Vukojević[1]

[1] Department of Anatomy, Histology and Embryology, School of Medicine, University of Split, Split, Croatia
[2] Department of Surgery, University of Mostar, School of Medicine and University Hospital Center Mostar
[3] Department of Pediatric Nephrology, University of Split School of Medicine and University Hospital in Split

Key words
CONGENITAL, ANOMALIES;
KIDNEY;
URINARY TRACT

SUMMARY. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are wide spectrum of prenatal malformations (isolated or as a part of syndromes), accounting for up to one quarter of overall birth defects and causes end-stage renal disease in up to a half of these cases. The most sever CAKUT phenotypes arise from a disturbed differentiation or interaction of the ureteric bud and the metanephric mesenchyme. CAKUT can be triggered through interplay of various genetic and epigenetic factors, as well as by numerous extrinsic factors including maternal diabetes, medications, and folate and iron deficiency, highlighting environmental factors that modify expression of disease. Genetic impairments (about 40 monogenic isolated and about 150 as a part of a syndrome) underlay about 15% of cases with variable expressivity and incomplete penetrance. Copy number variations (CNVs) and submicroscopic chromosomal imbalances are diagnostic challenge. Early identification of mutations in genes which can lead to CAKUT can facilitate targeted therapy. Gene panels based on next generation sequencing technology (NGS) might elucidate and significantly improve the process of testing and may lead to proper and thereby more effective diagnosis of CAKUT.

Ključne riječi
PRIROĐENE, ANOMALIJE;
BUBREG;
URINARNI TRAKT

SAŽETAK. Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta (CAKUT) predstavljaju širok spektar prenatalnih malformacija (izoliranih ili u sklopu sindroma), koje čine do jedne četvrtine ukupnih urođenih mana i uzrokuju završnu bubrežnu bolest u do polovice ovih slučajeva. Najteži CAKUT fenotipovi proizlaze iz poremećene diferencijacije ili interakcije mokraćovodnog pupoljka i metanefričkog mezenhima. CAKUT može nastati međudjelovanjem različitih genetskih i epigenetskih čimbenika, kao i zbog brojnih vanjskih čimbenika kao što su dijabetes majke, lijekovi, nedostatak folata i željeza, uz naglasak na čimbenike okoliša koji modificiraju ekspresiju bolesti. Genetski poremećaji (oko 40 izoliranih gena i oko 150 koji su dio sindroma) su u pozadini oko 15% slučajeva s promjenjivim izražajem i nepotpunom penetrantnosti. Varijacije broja kopija i submikroskopske kromosomske neravnoteže predstavljaju dijagnostički izazov. Rano prepoznavanje mutacija u genima koje mogu dovesti do CAKUT-a olakšali bi ciljanu terapiju. Paneli gena temeljeni na tehnologiji sekvenciranja sljedeće generacije mogli bi razjasniti i značajno poboljšati proces testiranja i dovesti do ispravne i učinkovitije dijagnoze CAKUT-a.

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) comprise a clinically wide spectrum of malformations and are among most identified prenatal defect, accounting for up to 23% of overall birth defects[1,2]. CAKUT can present as an isolated renal condition or as a part of a syndrome[3]. The incidence of CAKUT is approximately 1 to 4 per 1000 pregnancies[3]. About 40% to 50% of pediatric and 7% of adult end-stage renal disease are thought to be caused by CAKUT[3]. Among the most prevalent CAKUT subtypes are kidney agenesis, hypodysplastic kidneys, hydronephrosis, megaureter, duplicated ureter, ureteropelvic junction obstruction (UPJO), and vesicoureteral reflux (VUR), ureterovesical junction obstruction (UVJO), or posterior urethral valves (PUV)[4]. Although some of them are clinically insignificant, about half of chronic kidney disease (CKD) patients below 18 years of age are result from CAKUT[4].

The most sever CAKUT phenotypes arise from a disturbed differentiation or interaction of the ureteric bud and the metanephric mesenchyme, while the less sever defects arise later during the development[5–7]. CAKUT can be triggered through interplay of various genetic and epigenetic factors, as well as by numerous extrinsic factors including maternal diabetes, medications, and folate and iron deficiency, highlighting environmental factors that modify expression of disease[1]. Because of wide genetic heterogeneity the etiology of CAKUT often remain unknow, but it is thought to be multifactorial in many cases[5].

Genetic conditions underlying CAKUT contribute to disease etiology in ~ 16% of children with CAKUT[4]. While most cases of CAKUT seems to be sporadic, about 15% demonstrate familial aggregation, typically

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Anita Racetin, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-0123-7558
Department of Anatomy, Histology and Embryology, School of Medicine,
University of Split, Soltanska 2, 21000 Split, Croatia,
e-mail: anita.muic@mefst.hr

inherited in autosomal dominant order, with variable expressivity and incomplete penetrance. A smaller number of familial cases are inherited in autosomal recessive order, usually as syndromic CAKUT[4]. Until now, about 40 monogenic causes for CAKUT as an isolated renal condition and about 150 monogenic causes of CAKUT as a part of a syndrome have been identified[3]. Some of single-gene causes of isolated CAKUT are mutations in *HNF1B, PAX2, EYA1, SALL1, GATA3* and *PBX1* genes[4]. Mutations in *KMT2D, EP300, NOTCH2, CHD7, ANOS1* and many other gene have been identified as single-gene causes of syndromic CAKUT[4]. CAKUT as a phenotypic component may be included in more than 150 different rare multiorgan syndromes, e.g. Potter syndrome, Fraser syndrome, Allagille syndrome, Pallister-Hall syndrome, Kallmann syndrome, Prune-belly syndrome[4,8]. The etiology of CAKUT often involves copy number variations (CNVs), submicroscopic chromosomal imbalances which are usually challenged to identify[4]. For example, deletion at the 22q11.2 locus was found as the culprit for CAKUT in DiGeorge syndrome as well as in sporadic cases of CAKUT. In this region, CRKL appears to be the critical driver for the kidney phenotype[4,9].

It is suspected that approximately 20% of patients may have a genetic disorder that is not detected by standard clinical examination, implicating even higher number of different mutational mechanisms and pathogenic pathways that may cause CAKUT[1]. Everyone with familial cases, syndromic cases, persons with kidney failure or significant extra-kidney malformations should be encouraged to perform genetic counselling and genetic testing[4]. Early identification of mutations in genes which can lead to CAKUT can facilitate targeted therapy[3]. Gene panels based on next generation sequencing technology (NGS) allow the study of multiple genes together, thus significantly improve the process of testing[3]. The mainstay for the discovery of new genes in various kidney disorders is whole exome sequencing (WES). However, some molecular changes could be happened in the introns, or due to copy number changes and these could reliably be studied only by whole genome sequencing, which can analyse all the introns and the exons[3].

Understanding of the pathophysiology and the natural history of CAKUT is challenging as it comprises a broad clinical conditions without a clear understanding of developmental etiology[10]. As we are entering in postgenomic era of personalized medicine, genetic testing may lead to proper and thereby more effective diagnosis of CAKUT, providing a greater chance of delaying or even avoiding renal impairment[11,12]. Furthermore, clinical care is improved thanks to the decreased costs of whole genome sequencing and numerous valuable results from the studies focused on the genotype-phenotype correlations and animal models of the gene mutations[13]. Even a small volume of collected urine is respectable source for reprogrammable somatic cells that can be utilized to generate induced pluripotent stem cells (iPSC) and consequently to generate kidney organoids, which are a promising tool to investigate genetic mechanisms underlying CAKUT conditions[14]. iPSC and kidney organoids are valuable models in the discovering and screening new drug compounds, thereby contributing to development of personalized drug treatment[15]. In the light of all these findings we can conclude that multidisciplinary team approach is required to diagnose and treat these complex disorders.

REFERENCES

1. *Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, Gharavi AG.* Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Clin Invest. 2018;128(1):4–15.
2. *Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd PA, Eurocat.* EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. J Med Screen. 2010;17(2):97–8.
3. *Arora V, Anand K, Chander Verma I.* Genetic Testing in Pediatric Kidney Disease. Indian J Pediatr. 2020;87(9):706–15.
4. *Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A.* The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol. 2022.
5. *Kohl S, Habbig S, Weber LT, Liebau MC.* Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Mol Cell Pediatr. 2021;8(1):2.
6. *Vize PD WA, Bard JBL.* The Kidney: From normal development to Congenital disease2003.
7. *EL P.* Normal and abnormal development of the kodney1972.
8. *Nigam A, Knoers N, Renkema KY.* Impact of next generation sequencing on our understanding of CAKUT. Semin Cell Dev Biol. 2019;91:104–10.
9. *Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, Burgess KE, Nees SN, Perry BJ, et al.* Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations. N Engl J Med. 2013;369(7):621–9.
10. *Nakai H, Asanuma H, Shishido S, Kitahara S, Yasuda K.* Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT. Pediatr Int. 2003;45(5):634–41.
11. *Rasouly HM, Lu W.* Lower urinary tract development and disease. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2013;5(3):307–42.
12. *Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA.* Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(7):1844–55.
13. *Uy N, Reidy K.* Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Pediatr Genet. 2016;5(1):51–60.
14. *Mulder J, Sharmin S, Chow T, Rodrigues DC, Hildebrandt MR, D'Cruz R, et al.* Generation of infant- and pediatric-derived urinary induced pluripotent stem cells competent to form kidney organoids. Pediatr Res. 2020;87(4):647–55.
15. *van de Hoek G, Nicolaou N, Giles RH, Knoers NV, Renkema KY, Bongers EM.* Functional models for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Nephron. 2015;129(1):62–7.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:167–172
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-27

Pregled | Review

Najčešće bolesti urinarnog sustava novorođenčeta

The most common diseases of urinary tract in newborns

Vesna Stojanović[1]✉

[1] Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Klinika za pedijatriju, Novi Sad, Srbija

Ključne riječi
NOVORENĐENČE,
BOLESTI URINARNOG SUSTAVA,
NEONATALNA NEFROLOGIJA

SAŽETAK. Neonatalna nefrologija je vrlo složena i za sada još uvijek u mnogim aspektima nedorečena grana nefrologije. Puno je pitanja i dilema u vezi bolesti urinarnog sustava novorođenčeta koji su još bez odgovora, a naročito kada se govori o novorođenčadi male i veoma male rodne mase. Kao što je poznato, fetalni bubreg je veoma važan za normalan razvoj fetusa, a nakon rođenja osnovna uloga bubrega je održavanje ravnoteže elektrolita i tekućine. Najčešće bolesti urinarnog sustava novorođenčeta su kongenitalne malformacije, a zatim i druge bolesti kao što su infekcije urinarnog sustava, nefrokalcinoza, glomerulopatije, hipertenzija i dr. Veoma je važno što prije dijagnosticirati ove bolesti i stanja te primjeniti odgovarajuće liječenje u cilju sprječavanja nastanka trajnih oštećenja bubrega koja u kasnijem životnom dobu mogu dovesti i do kronične bubrežne insuficijencije. Sve veći broj studija ukazuje i na povezanost između prenatalnih i neonatalnih događaja na kasniji razvoj hipertenzije kod adolescenata i odraslih.

Keywords
NEWBORNS,
URINARY TRACT DISEASES,
NEONATAL NEPHROLOGY

SUMMARY. Neonatal nephrology is really complex and still a somewhat incomplete branch of nephrology. There are many questions and dilemmas about the diseases of the urinary tract in newborns that we don't have an answer to, and even more so when it comes to neonates with low birth weight and extremely low birth weight. As we all know, the fetal kidney is of utmost importance for the normal growth of the fetus, and after birth, the primary function of the kidneys is maintaining the homeostasis of the electrolytes and fluids. The most common diseases of newborns' urinary tract are congenital malformations of the urinary tract and then many other diseases such as urinary tract infections, nephrocalcinosis, glomerulopathy, hypertension, etc. It's very important to diagnose these diseases and conditions as soon as possible and apply the corresponding therapy in order to prevent permanent kidney injury which could lead, later in life, to a terminal kidney injury. There has been an increasing number of studies pointing out that there is a connection between prenatal and neonatal events that affect the development of hypertension in adolescents and adults.

Praćenje djece s antenatalno dijagnosticiranom hidronefrozom

Antenatalna hidronefroza (AH) se definira kao dilatacija kanalnog sustava bubrega fetusa. Incidencija je 1–5 % svih trudnoća. Najveći broj bolesnika je pri rođenju asimptomatski. Manje od 5 % novorođenčadi razvije bubrežnu insuficijenciju ili zahtijeva transplantaciju bubrega. Postnatalno je važno prepoznati rizične bolesnike, koji zahtjevaju daljnja ispitivanja, prije nego što se razviju simptomi, komplikacije ili oštećenja bubrega[1,2,3].

Veliki je spektar stanja koja su udružena s AH. Uključuju: prolaznu dilataciju kanalnog sustava (41–88 %), opstruktivnu uropatiju donjeg ili gornjeg dijela urinarnog sustava uključujući i opstrukciju pijeloureteričnog vrata (PUV) (10–30 %), ureterocelu/ektopični ureter (5–7 %), opstrukciju ureterovezikalnog spoja (5 %), valvulu stražnje uretre i atreziju uretre (1–2 %), neopstruktivna stanja kao što su vezikoureteralni refluks (10–20 %), multicistični displastični bubreg (4–6 %) i megaureter (5 %)[1,3].

Pravilnije je koristiti izraz dilatacija urinarnog susava, nego hidronefroza ili pijeloektazija.

Prolazne dilatacije urinarnog sustava

Tijekom vremena nestaju. To su obično spazmi ili presavinuća (nabori) koji nastaju tijekom embriogeneze i nestaju sazrijevanjem. Incidencija prolazne hidronefroze je 40 do 82 % kada je antero-posteriorni promjer (APP) bubrežne nakapnice u trećem trimestru manji od 10, odnosno 12 mm. Kod 19–25 % bolesnika je ipak potrebna kirurška intervencija najčešće zbog stenoze PUV. Incidencija prolazne hidronefroze opada s 80,6 % kod novorođenčadi s normalnim prvim postnatalnim ultrazvukom (UZ) na 3,7 % kod djece s teškom hidronefrozom na prvom postnatalnom UZ. Vrijeme praćenja ove djece od strane nefrologa je indivi-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. Vesna Stojanović, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4917-8961
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Klinika za pedijatriju, Hajduk Veljkova 10., 21000 Novi Sad, Srbija, e-pošta: vsnefro@gmail.com

dualno, iako je preporuka da se u prvoj godini života svi prate[4,5].

Procjena stupnja hidronefroze

Postoje dva osnovna sustava za procjenu težine hidronefroze:

- Mjerenje antero-posteriornog (AP) promjera bubrežne nakapnice
- SFU (Society for Fetal Urology) sustav

Antenatalna hidronefroza (mjerenje AP promjera):

- Blaga – APP 4–6 mm u drugom trimestru i 7–9 mm u trećem trimestru trudnoće.
- Teška – iznad 10 mm u drugom trimestru i iznad 15 mm u trećem trimestru trudnoće.

Dijagnoza novorođenačke hidronefroze se postavlja kada je AP promjer pijelona ≥ 7 mm.

AP promjer pijelona iznad 15 mm u trećem trimestru predviđa 88 % postnatalne patologije. Od svih bolesnika kod kojih je antenatalno viđena hidronefroza bez obzira na stupanj, kod njih 36 % se nađu patološke promjene< i postnatalno[6,7,8].

Na AP promjer pijelona utječe i položaj bolesnika, ispunjenost mokraćnog mjehura urinom i hidracija. Zato UZ reevaluaciju treba raditi kada je mokraćni mjehur prazan i uvijek u istom položaju bolesnika.

Kod *SFU stupnjevanja* se pored stupnja dilatacije nakapnice u obzir uzima i stupanj dilatacije čašica i promjene bubrežnog parenhima. Ako nema dilatacije kanalnog sustava to je stupanj O. Ako je bubrežni sinus (središnji kompleks, pelvis) neznatno podijeljen to je stupanj 1 hidronefroze. Ako je središnji kompleks u većoj mjeri podijeljen dilatacijom intrarenalnog i ekstrarenalnog dijela nakapnice ili dilatacijom velikih čašica to je stupanj 2, ako su dilatirane i male čašice to je stupanj 3, a ako je to sve udruženo i sa stanjenim bubrežnim parenhimom onda je to stupanj 4 hidronefroze. Stanjivanje bubrežnog parenhima definirano je kao debljina bubrežnog parenhima manja za 50 % od kontralateralne strane. Ako su oba bubrega zahvaćena onda se definira kao bubrežni parenhim tanji od 4 mm.

Na osnovu svega, novorođenčad se postnatalno mogu svrstati u 3 kategorije rizika:

- Nizak rizik – AP promjer pijelona 10–15 mm i/ili dilatacija središnjih čašica.
- Umjereni rizik – AP promjer nakapnice ≥15 mm, dilatacija perifernih čašica i/ili dilatacija uretera.
- Visoki rizik – kao umjereni rizik plus abnormalnosti parenhima (stanjivanje, ehogenost i/ili smanjena kortikomedularna diferencijacija) i/ili abnormalnosti mokraćnog mjehura (zadebljana stijenka, ureterocela ili dilatacija stražnje uretre)[9, 10].

Postnatalna procjena

Kod svakog novorođenčeta s dijagnosticiranom AH (čak i ako se više ne vidi na prenatalnom UZ u trećem trimestru) treba uzeti detaljnu anamnezu trudnoće (oligohidramanion?), uraditi kompletni fizički pregled, izmjeriti krvni tlak, provjeriti funkciju bubrega (dušični spojevi u krvi, serumski bikarbonati, natrij i kalij u serumu; u urinu – proteinurija) i funkciju donjeg dijela urinarnog sustava, postojanje komplikacija uključujući i infekcije, kao i utvrditi etiologiju hidronefroze (svima uraditi UZ urinarnog sustava).

Vrijeme kada treba uraditi prvi postnatalni UZ nakon prenatalno dijagnosticirane hidronefroze

- Izolirana bubrežna dilatacija: unilateralna hidronefroza, bilateralna blaga hidronefroza – UZ uraditi krajem prvog do trećeg tjedna života.
- Hidroureter – UZ uraditi tijekom prvog tjedna života.
- Opstrukcija donjeg dijela urinarnog sustava (anamneza o oligohidramnionu, zadebljala stijenka mokraćnog mjehura, dilatacija stražnje uretre), bilateralna umjerena ili teška hidronefroza, solitarni bubreg – UZ uraditi hitno, u prva tri dana života[8,11].

Profilaksa antibioticima

U slučaju umjerene i teške hidronefroze koja je bilateralna ili jednostrana ili u slučaju sumnje na opstrukciju donjeg dijela urinarnog sustava preporučuje se antibiotska profilaksa (kotrimoksazol 1–2 mg/kg/dan ili nitrofurantoin 1 mg/kg/dan ili amoksicilin ili cefaleksin po 10 mg/kg/dan) dok se dijagnostička obrada ne završi. Antibiotska profilaksa se preporučuje i u slučaju hidrouretera (s i bez refluksa).

Preporuke za praćenje

U slučaju **teške hidronefroze (SFU 4, APP veći od 15 mm)** ukoliko se dijagnosticira refluks (MCUG uraditi u prvom mjesecu života) potebno je uraditi i DMSA statičku scintrigrafiju kako bi se isključila renalna displazija. Ako se isključi vezikoureteralni refluks (VUR) indiciran je diuretski renogram jer u ovakvim situacijama postoji visoka sumnja na značajnu opstrukciju urinarnog sustava, kada je indicirana kirurška intervencija. Također, ako se ne dokaže VUR antibiotska profilaksa se može prekinuti (neki autori se ne slažu s ovim stavom!).

Umjerena hidronefroza (SFU 3, APP od 10–15 mm) – nema jasnih protokola (individualno se donose odluke u razgovoru s roditeljima). Ovu djecu treba UZ pratiti do trećeg mjeseca života. MCUG treba uraditi u prvih 4–6 tjedana života, a ukoliko nema refluksa indicirana je renografija. Ako je i renogram negativan, UZ i renogram treba ponoviti u trećem mjesecu života.

Ako hidronefroza perzistira ovu djecu treba pratiti minimalno do 18. mjeseca života. Ako nema refluksa nije indicirana profilaksa antibioticima.

Blaga bilateralna ili unilateralna hidronefroza (SFU 1–2, APP 7–10 mm) – incidencija refluksa je od 10–19 % i veliki je postotak spontane regresije. Ne radi se rutinski MCUG. Nije potrebna antibiotska profilaksa.

Nema hidronefroze (SFU 0, APP manji od 7 mm) – normalni postnatalni UZ se nađe kod 21–33 % djece s AH, ali tijekom praćenja ove djece se ipak kod 45 % dijagnosticira abnormalni UZ, a kod 19 % se tijekom praćenja nađe patološki supstrat urinarnog sustava. Važno je ponoviti UZ za 4–6 tjedana. Ako je i kontrolni UZ normalan može se isključiti značajna opstrukcija urinarnog trakta. Ne preporučuje se profilaksa antibioticima.

Kasnije pogoršanje ili recidiv hidronefroze se najčešće događa u prve dvije godine života (rijetko do 5. ili 6. godine)[12,13].

Zaključak: kod djece s umjereno teškom i teškom hidronefrozom (SFU 3 i SFU 4) treba ranije i češće raditi postnatalne UZ nego kod onih s blagom hidronefrozom. Kod djece s dijagnosticiranom hidronefrozom u prvom mjesecu života preporučuje se praćenje na 3–6 mjeseci, a zatim na 6–12 mjeseci sve do regresije. Pri svakoj kontroli treba uraditi UZ i isključiti infekciju urinarnog sustava (IUS). Za hidronefroze koje su blaže, kontrole ne moraju biti ovako učestale. MCUG i/ili renogram, su indicirani kod djece kod koje tijekom kontrola dođe do razvoja IUS, pogoršanja stupnja hidronefroze ili progresivnog stanjivanja bubrežnog parenhima. Neki autori smatraju da djecu s blagom hidronefrozom u prvom mjesecu života ne treba pratiti i ispitivati dok se ne jave komplikacije u smislu razvoja IUS ili bola. Tada je indicirano uraditi MCUG, a prema potrebi i renogram.

Infekcije urinarnog sustava novorođenčeta

Dijagnosticiranje IUS kod novorođenčeta je teško. Prevalencija IUS kod donošene novorođenčadi je od 0,1–1 % (prevalencija je od 10 do 15 % ukoliko je novorođenče febrilno), a kod prijevremeno rođenih od 4–25 %. IUS se vrlo rijetko dijagnosticiraju kod djece u prva tri dana života (0–1,8 %)[14,15].

Na tri načina se može uzorkovati urin za urinokulturu (UK) i analizu urina: kateterizacija, suprapubična punkcija i upotrebom vrećice kolektora za urin (sterilna "vrećica"). IUS se definira nalazom piurije (pozitivna leukocitna esteraza ili nitrita u urinu – rijetko se nalaze u urinu novorođenčadi s IUS zbog veoma čestih mikcija što ne dozvoljava zadovoljavajuću koncentraciju ovih supstanci u urinu) i pozitivnom UK (ako je urin uzorkovan kateterizacijom) – više od 50 000 kolonija/ml urina (jedna vrsta bakterije) ili ≥10 000 kolonija/ml urina ako istovremeno postoji i patološki nalaz urina. Nije definiran broj leukocita u sedimentu urina koji s velikom sigurnošću ukazuje na suspektnu IUS (veći broj autora smatra da ≤10 leukocita u sedimentu urina ukazuje na mali rizik postojanja bakterijske infekcije). Ako se urin za UK uzorkuje suprapubičnom punkcijom IUS se dijagnosticira porastom više od 100 000 kolonija/ml urina jedne vrste bakterije. Odsustvo piurije i febrilnosti isključuje dijagnozu IUS u 98 % slučajeva, ali prisustvo piurije i febrilnosti samo u 20% slučajeva potvrđuje dijagnozu IUS[16,17].

Udruženost meningitisa kod novorođenčadi s IUS je rijetka, ali se u velikom broju slučajeva može istovremeno dijagnosticirati i bakterijemija (pozitivna hemokultura) izazvana istom bakterijom kao i IUS.

Klinički simptomi IUS u novorođenačkoj dobi su nespecifični – povišena temperatura, hipotermija, bljedilo, cijanoza, povraćanje, abdominalna distenzija, inflamacija umbilikusa, iritabilnost, letargija, konvulzije, patološki Moro refleks. Novorođenčadi kod koje žutica traje duže od osam dana obavezno treba isključiti IUS. Hiperbilirubinemija može biti direktnog, ali najčešće je indirektnog tipa.

Danas još uvek ne postoji koncenzus kada je riječ o definiciji IUS novorođenčadi, kao ni indikacijama za UZ urinarnog sustava i/ili izvođenje mikcijske cistouretrogarfije (MCUG). Neke studije su dokazale da UZ ima senzitivnost od 60–86 % za detekciju vezikoureteralnog refluksa (VUR) IV.–V. stupnja, ali samo 32 % za detekciju VUR svih stupnjeva[18,19]. Druge studije nisu utvrdile povezanost između dilatacije bubrežne nakapnice (dijagnosticirane UZ) i VUR-a[20,21]. Interesantno je da u studiji Waslawender i sur. od sve novorođenčadi koja nisu ispunjavala laboratorijske kriterije za dijagnozu IUS kod većeg postotka je dijagnosticirana ultrazvučno hidronefroza (40 %) u odnosu na novorođenčad koja su imala laboratorijski dokazane kriterije za dijagnozu IUS (37 %). Također, bolesnicima koji nisu imali laboratorijske kriterije za dijagnozu IUS je češće dijagnosticiran VUR putem MCUG nego bolesnicima koji su imali laboratorijske kriterije za IUS (55 % *vs* 43 %). Novorođenčadi s normalnim UZ urinarnog sustava kojima je urađena MCUG, VUR je dijagnosticiran u 40 % slučajeva kada su postojali i laboratorijski kriteriji, a u 23 % slučajeva kada nisu postojali laboratorijski kriteriji za IUS. Wallace i sur. su dokazali da je osjetljivost UZ urotrakta za VUR kod djece do drugog mjeseca života kod kojih je dijagnosticirana IUS 33 % za VUR I.–V. stupnja i 86 % za VUR IV.–V. stupnja[18]. Što je novorođenče manje gestacijske dobi manja je i učestalost dijagnosticiranih prirođenih anomalija urinarnog sustava nakon IUS.

Od većeg broja autora je danas ipak prihvaćeno da u akutnoj fazi prve IUS svakom novorođenčetu treba uraditi UZ urotrakta, a nakon 2–4 tjedna i MCUG.

Najčešći uzročnici IUS su *Escherichia coli* (u 50 % slučajeva svih pozitivnih UK), koagulaza negativan *Staphylococcus, Klebsiella sp., Enterocccus, Enterobacter* itd. Candidom izazvane IUS se najčešće diagnosticiraju kod ekstremno nezrele novorođenčadi.

Oko polovice novorođenčadi s febrilnom IUS ima neku abnormalnost urinarnog sustava (VUR, hidronefroza, dvostruki kanalni sustav, valvulu stražnje uretre, atrofiju ili ožiljke bubrežnog parenhima). Iako su i kod novorođenčadi s IUS koji su imali normalan UZ i MCUG, na DMSA skenu viđena kortikalna oštećenja.

Terapija IUS kod novorođenčadi je parenteralna antibiotska, 7–14 dana (ekstremno nezrele novorođenčadi). Kod zrelije novorođenčadi prvih dana infekcije može se primenjivati parenteralno (3–4 dana), a zatim nastaviti peroralno liječenje (10 dana). Kao empirijska terapija se preporučuje ampicillin i gentamicin ili ampicillin i cefotaksim. IUS uzrokovana enterokokom je rezistentnija na terapiju.

Kod trećine novorođenčadi u prvih šest mjeseci dolazi do ponavljanja epizoda IUS (ipak čak do 75 % njih nema u pozadini anomaliju urinarnog sustava). Preventivno antibiotsko liječenje ne sprječava razvoj ožiljaka bubrežnog parenhima, ali smanjuje incidenciju recidiva IUS (ipak, ne preporučuje se rutinsko davanje iste)[18,22].

Nefrokalcinoza

Nefrokalcinoza podrazumijeva depozite kristala kalcija unutar medularnih piramida bubrežnog parenhima. Incidencija kod novorođenčadi mlađe od 32 gestacijska tjedna (GT) ili lakše od 1500 g rodne mase je 2,5–64 %. Premda može nestati spontano, u nekim slučajevima može dovesti i do dugoročnih sekvela (npr. rijetko do smanjenja bubrežne funkcije). Dijagnoza se postavlja na osnovu postojanja ehogenosti bubrežnih piramida na UZ pregledu. Sličan UZ nalaz se može naći i u slučaju depozita mokraćne kiseline u sklopu akutnog bubrežnog oštećenja ili prolazne bubrežne disfunkcije praćene oligurijom, ali u tim slučajevima dolazi do brze regresije promjena. Iz tih razloga se preporučuje ponoviti UZ urotrakta za dva tjedna. Etiologija je multifaktorijalna: furosemid, kortikosteroidi, gentamicin, mala rodna masa, teški respiratorni distres, visok unos kalcija, fosfora i C vitamina.

Kod prijevremeno rođene novorođenčadi praćenjem u prosjeku do sedam godina dolazi do potpune regresije promjena.

Klinička slika: mikroskopska hematurija, infekcije urinarnog sustava, urolitijaza, proteinurija.

Praćenjem ove djece, utvrđena je normalna glomerulska filtracija i tubulska funkcija. Prijevremeno rođena novorođenčad imaju veću sklonost za hiperkalciuriju ili obrnuto, hiperkalciurija je posljedica nefrokalcionoze?! Ne remeti se rast bubrega. Ne uzrokuje kasnije u životu veću incidenciju hipertenzije (neki autori su ipak dokazali da kod prijevremeno rođene djece kasnije dolazi do razvoja hipertenzije).

Prevencija i liječenje: kod nedonoščadi se za prevenciju preporučavalo davanje citrata (Na-citrat 0,13 mmol/kg/dozi 4x na dan), na osnovi pozitivnih učinaka kod veće djece i odraslih. Studije za sada nisu dokazale benefit ove terapije u smanjivanju incidencije nefrokalcinoze. U slučaju formiranja kalkulusa u urinarnom sustavu postoje studije na malom broju prijevremeno rođene dece kod koje je u prosjeku u 13. mjesecu života rađena izvantjelesna litotripsija udarnim valovima s dobrim rezultatima i bez neželjenih posljedica na bubrege. U tijeku su veće studije[23,24].

Novorođenačko akutno bubrežno oštećenje

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je složeni poremećaj s kliničkim manifestacijama od blage disfunkcije do kompletne anurične bubrežne insuficijencije. Akutno bubrežno oštećenje (ABO) se dijagnosticira kod 2.4–56 % kritično oboljele novorođenčadi koja se liječe u Odjelima intenzivnog liječenja novorođenčadi. Mortalitet je 33–78 %. Danas se još uvek serumski kreatinin (SCr) koristi kao pokazatelj bubrežne funkcije iako ima puno nedostataka. SCr je marker funkcije – ne oštećenja; koncentracija SCr se ne mora mijenjati dok se 25–50 % funkcije bubrega ne izgubi; pri niskoj glomerularnoj filtraciji (GF) koncentracija SCr precjenjuje bubrežnu funkciju jer dolazi do tubulske sekrecije kreatinina; SCr varira s mišićnom masom, stanjem hidracije, spolom, uzrastom; kada se započne dijaliza, SCr se više ne može koristiti za procjenu bubrežne funkcije jer se lako dijalizira; normalan razvoj bubrega kod zdravog donošenog novorođenčeta počinje u osmom GT i nastavlja se do 34. GT; lijekovi i bilirubin mogu utjecati na mjerenje SCr Jaffe metodom; relativno mali broj nalaza SCr po bolesniku; varijabilna GF; nepostojanje referentnih vrijednosti: mjerenje diureze često nije precizno (rijetko su plasirani urinarni kateteri).

Novim biomarkerima se ABO može dijagnosticirati unutar par sati nakon djelovanja etiološkog faktora. Najviše ispitivani su: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-NGAL, Urine IL-18; Kidney injury molecule – KIM-1; Osteopontin – OPN; Beta-2 microglobulin; Serum cistatin C itd.

U riziku za razvoj ABO su: prijevremeno rođena novorođenčad koja se liječe u Odjelima intenzivnog liječenja novorođenčadi nakon rođenja, donošena novorođenčad koja su rođena u distresu zbog ishemije i/ili infekcije, novorođenčad koja zahtjevaju kardiopulmonalni bypass, novorođenčad koja su na ECMO uređajima[25,26,27,28].

Novorođenačka hipertenzija

Najčešći uzrok hipertenzije kod novorođenčadi su renovaskularne i bolesti renalnog parenhima. Veliki problem je što se kod novorođenčadi ne znaju i nisu uniformno definirane normalne vrijednosti krvnog tlaka. Krvni tlak je veći što je veća gestacijska dob, rodna masa i korigirana gestacijska dob. Hipertenzija se definira kao porast krvnog tlaka iznad 95. centile za novorođenče slične getacijske i postkoncepcijske dobi.

Incidencija novorođenačke hipertenzije je 0,2–3 % (do 9 % kod bolesnika s bronhopulmonalnom displazijom (BPD), otvorenim duktusom arteriosusom, intraventrikularnom hemoragijom ili kod novorođenčadi koji imaju plasiran umbilikalni arterijski kateter).

Etiologija: mnoga stanja i bolesti mogu dovesti do hipertenzije. Najznačajnija su renalna arterijska stenoza, tromboembolije, koarktacija aorte, renalna venska tromboza, kompresija na renalnu arteriju, policistični bubrezi, multicistični displastični bubrezi, opstrukcija pijeleoureteričnog vrata, unilateralna renalna hipoplazija, akutna tubularna nekroza, kortikalna nekroza, intersticijski nefritis, BPD, hiperaldosteronizam, lijekovi (deksametazon, teofilin, kofein), Wilmsov tumor, neuroblastom, bol, intrakranijska hipertenzija, konvulzije, adrenalna hemoragija, hiperkalcijemija, asfiksija itd.).

Klinička slika: kongestivna srčana insuficijencija i kardiogeni šok, odbijanje obroka, neobjašnjiva tahipneja, apneja, letargija, iritabilnost ili konvulzije.

Krvni tlak se može mjeriti direktno preko plasiranog arterijskog katetera u radijalnoj ili umbilikalnoj arteriji. Najčešće se mjeri pomoću automatskog oscilometra, pri čemu je važno odabrati odgovarajuću veličinu orukvice i najbolje je mjeriti uvijek na istoj ruci, desnoj, dok dijete spava. Inicijalno je važno izmjeriti krvni tlak na sva četiri ekstremiteta (isključiti na taj način koarktaciju torakalne aorte).

Osnovne laboratorijske i druge pretrage: urin (UK +/–), KKS i trombociti, elektroliti, urea, kreatinin u serumu, kalcij, plazmatski renin, RTG pluća, UZ bubrega s Dopplerom. Prema potebi uraditi i hormone štitnjače, VMA/HVA u urinu, aldosteron, kortizol, ehokardiografiju, UZ abdomena/zdjelice, MCUG, aortografiju, renalnu angiografiju, DTPA/MAG3.

Liječenje: liječiti osnovni uzrok! Prije uvođenja antihipertenziva po mogućnosti isključiti jatrogene čimbenike koji su mogli dovesti do hipertenzije (inotropi, volumno opterećenje, bol). Najbolje je primjeniti kontinuiranu intravensku infuziju antihipertenzivnog lijeka (diazoksid, enalaprilat, esmolol, hidralazin, labetalol, nikardipin, Na nitroprusid). Krvni tlak treba pratiti kontinuirano ili ga mjeriti svakih 10–15 minuta. Lijek se može davati i intravenski intermitentno kod lake i umjereno teške hipetenzije (hidralazin, labetalol, enalapril). Oralno se daje kod blažih formi i u slučaju kronične hipertenzije (kaptopril, klonidin, hidralazin, isradipin, amlodipin, minoksidil, propranolol, labetalol, spironolakton, hidroklorotiazid).

U nekim slučajevima se primenjuje kirurško liječenje (tumori, opstrukcija uretera, koarktacija aorte, renalna arterijska stenoza, multicistični displastični bubreg)[29,30].

LITERATURA

1. *Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P i sur.* The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. J Pediatr Urol 2010;6:212–31.
2. *Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, Thilaganathan B.* Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:191–6.
3. *Mallik M, Watson AR.* Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. Pediatr Nephrol 2008;23:897–904.
4. *Dhillon HK.* Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. Br J Urol 1998;81(Suppl. 2):39.
5. *Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC, Fernbach SK, Conway JJ.* Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis: a report from the Society for Fetal Urology. J Urol 1998;159:222.
6. *Coplen DE, Austin PF, Yan Y, Blanco VM, Dicke JM.* The magnitude of fetal renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis, and direct postnatal evaluation and management. J Urol 2006;176(2):724–7.
7. *Sinha A, Bagga A, Krishna A, Bajpai M, Srinivas M, Uppal R, Agarwal I, Indian Society of Pediatric Nephrology.* Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. Indian Pediatr 2013;50(2):215–31.
8. *Elsheemy MS.* Postnatal management of children with antenatal hydronephrosis. Elsheemy Afr J urol 2020;26:86.
9. *Keays MA, Guerra LA, Mihill J, Raju G, Al-Asheeri N, Geier P i sur.* Reliability assessment of Society for Fetal Urology ultrasound grading system for hydronephrosis. J Urol 2008;180 (4 Suppl):1680–2.
10. *Sibai H, Salle JL, Houle AM, Lambert R.* Hydronephrosis with diffuse or segmental cortical thinning: impact on renal function. J Urol 2001;165(6 Pt 2):2293–5.
11. *Vemulakonda V, Yiee J, Wilcox DT.* Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management. Curr Urol Rep 2014; 15(8):430.
12. *Wollenberg A, Neuhaus TJ, Willi UV, Wisser J.* Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25(5):483–488.
13. *Lidefelt KJ, Herthelius M.* Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. Pediatr Nephrol 2008;23(11):2021–2024.
14. *M.*F. Weems, D. Wei, R. Ramanathan, L. Barton, L. Vachon, S. Sardesai. Urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. Am J Perinatol 2015; 32: 695–702
15. *E.*E. Foglia, S.A. Lorch. Clinical predictors of urinary tract infection in the neonatal intensive care unit. J Neonatal Perinatal Med 2012;5:327–333.
16. *Zorc JJ, Levine DA, Platt SL.* Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. Pediatrics 2005;116:644–648.

17. *Lin DS, Huang SH, Lin CC.* Urinary tract infection in febrile infants younfger than eight weeks of age. Pediatrics 2000; 105:E20.
18. *Walawender L, Hains DS, Schwaderer AL.* Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. Pediatrics and neonatology 2020;61: 195–200.
19. *Arshad M, Seed PC.* Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol 2015;42(1):17–vii.
20. *Cheng JY.* Clinical characteristics and outcomes of the first episode of urinary tract infection in neonates and infants younger than 2 months of age. Child Kidney Dis 2017;21: 94–100.
21. *Mohamed W, Algameel A, Bassyouni R, Mahmoud AT.* Prevlence and predictors of urinary tract infection in full-term and preterm neonates. Egyptian Association Gazzette 2020; 68:12.
22. *Biyikli NK, Alpay H, Ozek E.* Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. Pediatr Int 2004;46:21–25.
23. *Premji SS, Kamaluddeen M.* Should we screen preterm infants for nephrocalcinosis? An evidence-based decision. Pediatr Health 2010;4(1):24–35.
24. *Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S.* Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol 2019; 34:1765.
25. *Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, i sur.* Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates (AWAKEN): design of a retrospective cohort study. Front Pediatr 2016;19:68.
26. *Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-mims MM, Kimmel PL, Star RA, i sur.* Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. Pediatr Res 2017;82(4):569–73.
27. *Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, D'Angio C, Fuloria M, i sur.* Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(2):184–95.
28. *Stojanović V, Barišić N, Radovanović T, Bjelica M, Milanović B, Doronjski A.* Acute kidney injury in premature newborns-definition, etiology, and outcome. Pediatr Nephrol 2017;32 (10):1963–1970.
29. *Flynn JT.* Neonatal hypertension: diagnosis and management. Pediatr Nephrol 2000;14:332–341.
30. *Starr MC, Flynn JT.* Neonatal hypertension: cases, causes and clinical approach. Pediatr nephrol 2019;34(5)787–799.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:173–179
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-28

Pregled | Review

Metode oslikavanja u pedijatrijskoj nefro/uroradiologiji: Do kuda smo stigli?

Imaging methods in pediatric nephro/uroradiology: How far have we come?

Goran Roić[1]✉, Ana Tripalo Batoš[1], Alemka Jaklin Kekez[2], Iva Palčić[2], Andrea Cvitković Roić[3]

[1] Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb
[2] Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Osijek

Ključne riječi
KONTRASTOM POJAČANI ULTRAZVUK (ceUS) KONTRASTNO POJAČANA ULTRAZVUČNA CISTOGRAFIJA, CEVUS, MAGNETNO REZONANTNA UROGRAFIJA (MRU), FUNKCIONALNA MAGNETNO REZONANTNA UROGRAFIJA (fMRU), MOKRAĆNI SUSTAV, DJECA

SAŽETAK. Novije dijagnostičke tehnike oslikavanja mokraćnog sustava u dječjoj dobi, obzirom na visoki potencijal dijagnostičke evaluacije anatomije i fiziologije bubrega i mokraćnog sustava bez primjene ionizirajućeg zračenja, privukle su povećanu pozornost kao inovativni i neinvazivni dijagnostički alati za dječje nefrologe i urologe. Napredak u ultrazvučnoj dijagnostici koja se uz visoku dijagnostičku pouzdanost odlikuje i visokim sigurnosnim profilom, niskoj cijeni, širokoj primjeni i dostupnosti uz krevet, posebno obećava. Razvoj ultrazvučnog kontrastnog sredstva i kontrast specifičnog softvera omogućio je danas rutinsku primjenu kontrastno pojačane mikcijska urosonografije (ceVUS) u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa (VUR) umjesto mikcijske uretrocistografije (MCUG), te kontrastno pojačane urosonografije (CEUS) u dijagnostici žarišnih lezija parenhima bubrega i traume bubrega. Magnetno rezonantna urografija (MRU) kao i funkcionalna magnetno rezonantna urografija (fMRU) izuzetno su korisne slikovne dijagnostičke metoda u pedijatrijskih pacijenata, koja nam omogućuje detaljnu morfološku ali i funkcionalnu procjenu bubrega te gornjih i donjih mokraćnih putova, pružajući jedinstvene informacije, koje bi inače zahtijevale više drugih slikovnih dijagnostičkih pretraga kao i izlaganje ionizirajućem zračenju. Još uvijek nedostaje znanje o primjenjivosti, indikacijama i ograničenjima novijih dijagnostičkih modaliteta snimanja bubrega i mokraćnog sustava. Ovaj pregled pruža dječjem nefrologu i urologu uvid u pedijatrijski-specifične tehnike snimanja, dajući praktične smjernice za dijagnostiku poremećaja bubrega i mokraćnog sustava i potencijal kliničke primjene ovih slikovnih dijagnostičkih tehnika.

Key words
CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND (ceUS), CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND CYSTOGRAPHY, CEVUS, MAGNETIC RESONANCE UROGRAPHY (MRU), FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE UROGRAPHY (fMRU), URINARY TRACT, CHILDREN

SUMMARY. Newer diagnostic techniques for imaging the urinary system in childhood, given the potential to characterize the anatomy and physiology of the kidney and urinary system without the use of ionizing radiation, have attracted increasing attention as innovative and noninvasive diagnostic tools for pediatric nephrologists and urologists. Advances in ultrasound diagnostics, which are characterized by a high safety profile, low cost, wide application and availability by the bed, are especially promising. The development of ultrasound contrast medium and contrast specific software has enabled the routine use of contrast enhanced urinary urosonography (ceVUS) in the diagnosis of vesicoureteral reflux (VUR) instead of Voiding urethrocystography (VCUG) and contrast enhanced urosonography (CEUS) in the diagnosis of focal and cystic kidney lesions. Magnetic resonance urography (MRU) as well as functional magnetic resonance urography (fMRU) are extremely useful imaging diagnostic methods in pediatric patients, which allows us a detailed morphological and functional assessment of the kidneys and upper and lower urinary tract, providing unique information that would otherwise require several other imaging diagnostic tests as well as exposure to ionizing radiation. This review provides the pediatric nephrologist and urologist insight into the potential of the clinical application of these imaging diagnostic techniques.

U dijagnostici mokraćnog sustava u dječjoj dobi tradicionalno su se koristile različite dijagnostičke metode oslikavanja, a to su intravenska urografija (IVU), mikcijska cistouretrografija (MCUG), B-mod ultrazvuk (UZV), scintigrafija bubrega, kompjutorizirana tomografija (CT). Novije dijagnostičke tehnike oslikavanja mokraćnog sustava u dječjoj dobi, obzirom na potencijal dijagnostički pouzdane evaluacije morfologije i funkcije bubrega i mokraćnog sustava bez primjene ionizirajućeg zračenja, privukle su povećanu pozornost kao inovativni i neinvazivni dijagnostički alati u prvom redu za dječje nefrologe i urologe. Razvoj ultrazvučnog kontrastnog sredstva i kontrast specifičnog softvera omogućio je danas rutinsku primjenu kontrastno pojačane mikcijska urosonografije (ceVUS) u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa umjesto mikcijske uretrocistografije (MCUG) te kontrastno pojačane urosonografije (CEUS) u dijagnostici žarišnih i cističnih lezija parenhima bubega te traume

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof dr sc. Goran Roić, https://orcid.org/0000-0003-0320-0588
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb;
e-pošta: goran.roic@kdb.hr

bubrega. Magnetno rezonantna urografija (MRU) kao i funkcionalna magnetno rezonantna urografija (fMRU) izuzetno su korisne slikovne dijagnostičke metoda u pedijatrijskih pacijenata, koja nam omogućuje detaljnu morfološku ali i funkcionalnu procjenu bubrega te gornjih i donjih mokraćnih putova, pružajući jedinstvene informacije, koje bi inače zahtijevale više drugih slikovnih dijagnostičkih pretraga kao i izlaganje ionizirajućem zračenju.

Kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS)

U dijagnostici vezikoureteralnog refluksa (VUR) danas se rutinski koriste tri cistografske metode: rentgenska mikcijska cistouretrografija (MCUG), radionuklidna cistografija (RNC), te kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS). Kod sve tri metode potrebno je kateterizirati mokraćni mjehur, a jedino ultrazvučna pretraga isključuje upotrebu ionizirajućeg zračenja. Kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS – *Contrast enhanced voiding urosonography*), doživjela je prekretnicu nakon uvođenja ultrazvučnih kontrastnih sredstava druge generacije kao i softvera osjetljivog na contrast što je pridonijelo vrlo visokoj osjetljivosti i specifičnosti ove metode te je danas rutinska dijagnostička metoda za dijagnostiku i određivanje stupnja vezikoureteralnog refluksa (VUR)[1]. Vezikoureteralni refuks jedna je od najčešćih abnormalnosti mokraćnog sustava u djece, povezana s razvojem ožiljčenja bubrega i refuksne nefropatije (RN). Tijekom zadnjeg desetlječja došlo je do revolucionarnog napretka kontrastne ultrazvučne dijagnostike VUR-a, zahvaljujući u prvom redu razvoju takozvane kontrast-osjetljive ultrazvučne tehnologije kao što je kontrast osjetljivi harmonični imaging, koristeći softver osjetljiv koji omogućuje kodiranje ultrazvučnog kontrastnog sredstva bojom da bi njegova uočljivost na podlozi B-mod ultrazvučnog prikaza sive skale. Ova je tehnologija omogućila visoku kontrastnu rezoluciju uz redukciju artefakata, a što je omogućilo vrlo visoku osjetljivost ove ultrazvučne metode u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa (VUR)[2]. Metoda kontrastne ultrazvučne dijagnostike naziva naziva se kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (*engl. contrast enhanced voiding urosonography – ceVUS*), a obzirom na svoje prednosti, sve šire se koristi u dijagnostici kao i praćenju vezikoureteralnog refluksa. Osjetljivost ove metode na prikaz mikromjehurića je vrlo visoka što izrazito olakšava izvođenje pretrage te povećava sigurnost. Nakon što se mokraćni mjehur ispuni fiziološkom otopinom, instilira se ultrazvučno kontrastno sredstvo u količini od 1% instiliranog volumena fiziološke otopine (*ultrazvučni kontrast druge generacije, Sonovue®*), pri čemu se lumen mokraćnog mjehura ispuni do očekivanog volumena te uz pomoć

Slika 1. Kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS). Refluks kontrastnog sredstva u kanalni sustav bubrega

Slika 2. Kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS). Intrarenalni refluks kontrastnog sredstva (IRR)

Slika 3. Kontrastno pojačana mikcijska urosonografija (ceVUS). Kontrastni prikaz muške uretre tijekom mikcije

kontrast osjetljivog softvera homogeno kontrastno opacificira. Nakon što je mokraćni mjehur primjereno ispunjen kontrastnim sredstvom, potrebno je utra-

Slika 4. Kontrastom pojačani ultrazvuk (I.v. CEUS). Trauma bubrega. A) B-mod (*"siva skala"*); B) kontrast osjetljivi softver (CEUS)

zvučno prikazati retrovezikalno područje odnosno područje trigonuma i ureteralnih ušća, a kako bi se uočilo širenje kontrasta iz mokraćnog mjehura u prevezikalne odsjećke uretera. U slučaju pojave refluksa, moguće je pratiti tok kontrasta kroz uretere, a pojava kontrastnog sredstva u lumenu uretera i kanalnog sustava bubrega siguran je i pouzdan kriterij za vezikoureteralni refluks (slika 1.). Pri tome je potrebno procijeniti maksimalni stupanj dilatacije kanalnog sustava bubrega kao i uretera da bi se oredio stupanj refluksa, i to tijekom punjenja kao i tijekom mikcije. Moguče je precizno detektirati i prodor kontrasta i u parenhim bubrega, što se naziva intrarenalni /intraparenhimni/ refluks (IRR) (slika 2.). Osjetljivost ove metode viša je u usporedbi s rentgenskom mikcijskom cistouretrografijom[3,4]. Analiza muške uretre tijekom mikcije moguća je i kod mikcijske urosonografije perinealnim ili suprapubičnim pristupom, te se danas dijagnostika muške uretre ne smatra ograničenjem ove metode (slika 3.)[5]. Prisutnost intrarenalnog refuksa (IRR) faktor je rizika za razvoj RN, jer omogućuje urinu da izravno uđe u bubrežni parenhim. Iako su IRR nalazi u VUR slikama nisu rijetki, radovi o IRR-u u djece su rijetki[6–9]. Rane studije su pokazale učestalost IRR-a tijekom mikcijske cistouretrografije (MCUG) od <1–10%,[10,11,12]. Razvoj kontrastne ultrazvučne metode detekcije refluksa značajno je povisio osjetljivost i unaprijedio dijagnostiku VUR-a, te je ova metoda s obzirom na svoje karakteristike superiorna u dijagnostici refluksa.

Kontrastom pojačani ultrazvuk (CEUS)

Kontrastom pojačani ultrazvuk (CEUS – *Contrast enhanced ultrasound*) dijagnostička je metoda koja se zbog svojih prednosti afirmirala i u dječjoj dobi. Ova dijagnostička metoda isključuje upotrebu ionizirajućeg zračenja, sigurna je, te je u određenim kliničkim situacijama vrlo osjetljiva i specifična dijagnostička metoda. Ova metoda koristi ultrazvučnu tehnologiju (*kontrast specifični softver*) u kombinaciji sa komercijalno dostupnom drugom generacijom ultrazvučnog kontrasta, koji se aplicira intravenski. U području nefrologije u dječjoj dobi inravenske (I.v.) primjena ultrazvučnog kontrastnog sredstva najčešće se koristi pri karkaterizaciji žarišnih i cističnih promjena parenhima bubrega, za praćenje terapijskog odgovora solidnih malignih tumora tijekom kemoterapije, kao i za dijagnostiku tupe traume bubrega. Iako su od 2016. godine za primjenu u dječjoj dobi legalizirana jedino primjena ultrazvučnog kontrasta druge generacije za karakterizaciju žarišnih promjena jetre i dijagnostiku vezikoureteralnog refluksa, takozvana *off-label* upotreba ove metode puno je šira i zasigurno će se i u drugim područjima afirmirati kao vrlo pouzdana i sigurna dijagnostička metoda koja ne koristi ionizirajuće zračenje.

Anatomska obilježja dječje dobi čini ih ranjivijim na ozljedu solidnih abdominalnih organa kod tupe traume abdomena i pri manjoj traumi[13]. Hemodinamički status pacijenta prije svega određuje način i tijek liječenja nakon tupe traume abdomena, a slikovna dijagnostička obrada ima ključnu ulogu u cjelokupnom procesu donošenja odluka za daljnji postupak sa pacijentom. Posljednjih godina intravenski CEUS dobiva sve značajniju ulogu u dijagnostičkom algoritmu tupe traume abdomena, posebice u djece sa manjom traumom i izoliranom tupom traumom trbušnih organa, kada CT nije uvijek indiciran[14,1]. Među prednostima CEUS-a u ovom području je i to što može izvesti brzo i prenosivo pored kreveta, bez izlaganja ionizirajućem zračenju. Slike se mogu interpretirati u stvarnom vremenu i brzo priopćiti kliničkom timu[16]. Traumatske ozljede bubrega pojavljuju se pri CEUS-u kao

Slika 5. Kontrastom pojačani ultrazvuk (I.v. CEUS). Nefroblastom. A) B-mod (*"siva skala"*); B) kontrast osjetljivi softver (CEUS)

hipoopacificirane ili neopacificirane, s jasnim i neravnim rubom u usporedbi s susjednim normalno perfuziranim bubrežnim parenhimom koji je homogeno opacificiran (slika 4.)[17]. CEUS može precizno odrediti lezije na temelju njihovog položaja i stupnja s obzirom na kapsulu organa[18,13]. Intravenski CEUS je također osjetljiv na otkrivanje aktivnog krvarenja iz parenhimskih ozljeda. Aktivno krvarenje očitovati će se kao područje kontrastnog združivanja koje kontinuirano mijenja veličinu i oblik tijekom različitih vaskularnih faza, bilo lokalno unutar lezije ili se nakuplja izvan kapsule bubrega[19]. Odluka o indikaciji za CEUS u dijagnostici i procjeni traume bubrega uvijek bi trebala biti stvar kliničke prosudbe, prilagođena pojedinačnim pacijentu i kliničkoj situaciji, nakon konzultacije radiologa i liječnika koji indicira pretragu.

Jedna od važnih primjena intravenskog CEUS-a je praćenje reakcije solidnih malignih tumora bubrega tijekom kemoterapije (slika 5.). Kvantifikacija protoka kontrastnog sredstva u tumoru može odražavati promjene u protoku krvi tijekom i nakon intervencijskih postupaka, poput radiofrekventne ablacije, kemoembalizacije ili antiangiogenih terapija. U tim slučajevima, pored anatomske procjene, dinamički CEUS također pruža analizu kontrastne kinetike unutar lezija izračunavanjem krivulja intenziteta i vremena. Ti podaci daju objektivne, kvantitativne i usporedive informacije i mogu poslužiti kao markeri vaskularnosti tumora da bi ranije predvidjeli odgovor ili progresiju tumora.

Slika 6. MRU – *Volume Rendering Technique* (VRT): Hidroureteronefroza – Stenoza pijeloureteričkog spoja lijevo

Magnetno rezonantna urografija (MRU) i funkcionalna magnetno rezonantna urografija (fMRU)

Magnetno rezonantna urografija (MRU) tehnika je koja koristi magnetsku rezonanciju s potencijalo neinvazivne cjelovite i specifične slikovne dijagnostičke metode u dijagnostici abnormalnosti mokraćnog sustava u dječjoj dobi, bez uporabe ionizirajućeg zračenja[20]. Funkcionalna magnetno rezonantna urografija (*engl. fMRU – functional magnetic resonance urography*) napredna je tehnika snimanja koja kombinira izvrstan kontrast mekih tkiva konvencionalnog MRI-a s kvantitativnom procjenom na temelju unosa i kinetike izlučivanja kontrastnog sredstva, kako bi pružila informacije o bubrežnoj funkciji i drenaži. Ove su metode od posebnog značaja za pacijente dječje dobi posebice pri dijagnostici relativno čestih urođenih anomalija urogenitalnog sustava (*uključujući bubrege, mokraćni mjehur i uretere*), dijagnostici uzroka i razine opstrukcije urinarnog sustava (slika 6.). Prednost magnetske rezonancije pred drugim slikovnim metodama, kao što su ultrazvuk, scintigrafija bubrega i mikcij-

ska cistoureterografija (MCUG), je u mogućnosti cjelovite i objedinjene morfološke i funkcijske evaluacije mokraćnog sustava, kao i neinvazivnosti u smislu poštede od ionizirajućeg zračenja. Obzirom na navedene karakteristike, MRU i fMRU značajno pomažu u donošenju ispravnih kliničkih odluka za konzervativno ili kirurško liječenje, pri procjeni stanja uslijed komplikacija kirurških zahvata, te u slučajevima kada ostale slikovne metode ne daju dostatne dijagnostičke informacije. Najčešće kliničke indikacije za primjenu MRU i fMRU-a su sumnja na opstrukciju urinarnog trakta, planiranje operativnog zahvata, postoperativne komplikacije, detaljna procjena anatomije urogenitalnog bubrega te kvantitativna procjena bubrežne funkcije i ekskrecije. MRU i fMRU su stoga u dječjoj dobi izuzetno korisne i informativne dijagnostičke metode koje nam omogućuju cjelovitu morfološku i funkcionalnu procjenu bubrega i mokraćnog sustava, pružajući jedinstvene i pouzdane dijagnostičke informacije, zamjenjujući niz drugih slikovnih pretraga. Relativni nedostatak je potreba anestezije ili sedacije pri izvođenju pretrage u djece mlađe od 5 godina, te složenost programa kojim se funkcijski podaci analiziraju, što iziskuje visokospecijalizirani kadar ali i vrijeme potrebno za obradu i interpretaciju podataka.

Pretraga se može podijeliti u dva dijela. Prvi dio, takozvana MR hidrografija, koncentrirana je na morfologiju mokraćnog sustava i sastoji se od anatomskog MRI trbuha i zdjelice. Pri MR hidrografiji koriste se sekvencije koje prikazuju kanalni sustav bubrega, uretere i mokraćni mjehur i bubrežni parenhim. Dvodimenzionalne i volumetrijske trodimenzionalne T2 slike visoke rezolucije mogu razgraničiti morfologiju pelvikalnog sustava i anatomske odnose mokraćnog sustava; a trodimenzionalne slike mogu se koristiti za stvaranje različitih rekonstrukcija (VRT – *Volume Rendering Technique)*. Drugi dio se sastoji od određivanja bubrežne funkcije uz pomoć T1 postontrastnih slika dobivenih tijekom razdoblja od 15 minuta. Bubrezi se iznova slikaju prije i nakon primjene kontrasta. Postkontrastne slike oduzimaju se od predkontrastnih slika kako bi se dobio izgled i protok kontrasta kroz krvožilni sustav, bubrege i mokraćni sabirni sustav. Intenzitet i mjesto kontrasta mogu se izmjeriti iz ovih oduzetih slika. Iz ovih mjerenja mogu se izračunati različiti bubrežni funkcionalni parametri (tablica 1.)[21,22].

Programski sustav analizira protok kontrasta kroz trodijelni sustav: vaskularni, bubrežni korteks i sabirni sustav. Program izračunava koliko kontrasta prolazi kroz svaki bubreg kako bi se odredila separatna bubrežna funkcija i koliko brzo prolazi kontrast, te da bi se steklo uvid u to koliko učinkovito nefroni u svakom bubregu filtriraju. Vrijednosti „Patlaka“ koje izračunava softver gruba su procjena brzine glomerularne filtracije i povezane su s kinetičkim konstantama koje

Tablica 1. fMRU parametri bubrežne funkcije

- **CTT** („*Calyceal transit time*“) – vrijeme potrebno da kontrast stigne do kaliksa
- **RTT** („*Renal transit time*“) – vrijeme potrebno da kontrast stigne do uretera u razini donjeg pola bubrega
- **TTP** („*Time-to-peak*)“ – vrijeme do maksimalnog intenziteta kontrasta u parenhimu bubrega
- **Volumen bubrega** – 3D volumen parenhima, pijelona i kaliksa bubrega
- **Volumen parenhima bubrega** – 3D volumen parenhima bubrega bez pijelona i kaliksa
- **DRF** (*Diferencijalna /separatna/ funkcija bubrega*) – funkcijski parametri koji uspoređuju jedan bubreg sa drugim
  a) **vDRF** (*diferencijalna /separatna/ funkcija volumena bubrega*)
  b) **pDRF** (*diferencijalna/separatna/ funkcija Patlak vrijednosti*) – potencijalni indikator stope gloretularne filtracije, temelji se na Patlak-Ruthland metodi
  c) **vpDRF** (*diferencijalna funkcija volumena bubrega i Patlak vrijednosti*) – pokazatelj ukupne funkcije oba bubrega
- **Patlak** (mL/min.)/mL
- **BSA Patlak** (mL/min./mL)

Slika 7. CHOP-fMRU – Automatizirana funkcionalna analiza

reguliraju kretanje kontrasta kroz krv, bubrege i sabirne sustave. Te se informacije koriste za izračunavanje točne i sveobuhvatne procjene bubrežne funkcije i drenaže[23,24,25]. Funkcionalna analiza MRU skeniranja zahtijeva vanjsku naknadnu obradu pomoću posebnog namjenskog softvera. Jedan od takvih besplatno dostupnih programa naziva se „CHOP-fMRU“ (slika 7.), koji je razvila bolnica ”*Children's Hospital of Philadelphia*“ (CHOP), a preduvjet za sveobuhvatnu analizu je optimalno skeniranje[20,24,26]. Nakon primjene intravenskog kontrastnog sredstva, dinamički dio snimanja traje od 15 do 20 minuta s pauzama između snimanja, koristeći 3D T1 sekvencu komercijalnog imena „*Volumetric Interpolated Breath-hold Examination*“ (VIBE-Siemens) s prilagođenim parametrima.

Tablica 2. Primjer analitičkih rezultata funkcije mokraćnog sustava iz programa CHOP-fMRU

PARAMETAR	Desni bubreg	Lijevi bubreg
CTT	2 min 19 s	2 min 33 s
RTT	2 min 33 s	3 min 0 s
TTP	2 min 19 s	2 min 46 s
Volumen bubrega (mL)	173.1 mL	244.8 mL
Volumen parenhima (mL)	35.82 mL	65.85 mL
vDRF	35.22 %	64.77 %
pDRF	53.13 %	46.86 %
vpDRF	38.14 %	61.85 %
Razlika vDRF pDRF	17.90 %	17.90 %
Patlak (mL/min)/mL	0.59240	0.52245
BSA Patlak (mL/min)/mL	0.52467	0.46272

Primjer rezultata funkcionalne analize mokraćnog sustava tijekom fMRU nakon obrade uz pomoć programa CHOP-fMRU prikazuje tablica 2. Iako se i danas kao metoda izbora za procjenu funkcije bubrega koristi renalna scintigrafija, danas sve više komparativnih studija pokazuje podudarne rezultata scintigrafije i fMRU-a u procjeni bubrežne funkcije[27,28–31].

Najčešće kliničke indikacije za primjenu MRU-a su sumnja na opstrukciju urinarnog trakta, planiranje operativnog zahvata, postoperativne komplikacije, detaljna procjena anatomije i anatomskih odnosa urogenitalnog sustava i bubrega te funkcijska procjena bubrega[32].

Zaključak

Novije dijagnostičke tehnike oslikavanja mokraćnog sustava u dječjoj dobi zbog svojih su se prednosti, u prvom redu visoke dijagnostičke pouzdanosti i osjetljivosti, afirmirale kao rutinske i stručno priznate slikovne dijagnostičke metode. Kontrastne ultrazvučne pretrage (ceVUS, CEUS) su sigurne, praktične i relativno jednostavne i dostupne za izvođenje, te ne koriste ionizirajuće zračenje. Razvoj kontrastne ultrazvučne metode detekcije refluksa (ceVUS) doživjeo je prekretnicu uvođenjem ultrazvučnih kontrastnih sredstava druge generacije, kao i primjenom softvera osjetljivog na kontrast, što je značajno povisilo osjetljivost i unaprijedio dijagnostiku VUR-a. Ova je metoda obzirom na svoje karakteristike danas superiorna u dijagnostici refluksa. Kontrastom pojačani ultrazvuk (CEUS – *Contrast enhanced ultrasound*) metoda je koja koristi ultrazvučnu tehnologiju (*kontrast specifični softver*) u kombinaciji sa komercijalno dostupnom drugom generacijom ultrazvučnog kontrasta, koji se aplicira intravenski. U području dječje nefro/urologije kontrastom pojačani ultrazvuk (CEUS) najčešće se koristi pri karkaterizaciji žarišnih i cističnih lezija parenhima bubrega, za praćenje terapijskog odgovora solidnih malignih tumora tijekom kemoterapije, kao i za dijagnostiku traume bubrega. Magnetno rezonantna urografija (MRU) kao i funkcionalna magnetno rezonantna urografija (fMRU) izuzetno su korisne slikovne dijagnostičke metode koja nam omogućuju detaljnu morfološku ali i funkcionalnu procjenu bubrega te gornjih i donjih mokraćnih putova u pedijatrijskih pacijenata, Ove su metode danas prepoznate i priznate kao sigurne i pouzdane slikovne dijagnostičke metode i u dječjoj dobi.

LITERATURA

1. *Roic G, Cvitković Roic A, Palcic I, Miletic D.* Ultrasound contrast cystography with contrast enhanced software in the diagnosis of vesicoureteral reflux. Medicina Fluminensis. 2014; 50(2):188–96.
2. *Venhola M.* Vesicoureteral reflux in children. Tampere: Juvenes print Universitatis Oulensis, 2011;23–4. 16.
3. *Grunberg J, Bonelli S, Velasco M, Rebori A, Estevan M.* Recurrent febrile urinary tract infections with normal voiding cystography. Absent or elusive vesico-ureteric reflux? Pediatr Nephrol 1991;5:761–2. 17.
4. *Dikshit MP, Acharya VN, Shikare S, Merchant S, Pardanani DS.* Comparison of direct radionuclide cystography with micturating cystourethrography for the diagnosis of vesicoureteric reflux, and its correlation with cystoscopic appearances of the ureteric orifices. Nephrol Dial Transplant 1993; 8:600–2.
5. *Poli-Merol ML, Francois S, Pfliger F, Lefebvre F, Roussel B, Liehn JC i sur.* Interest of direct radionuclide cystography in repeated urinary tract infection exploration in childhood. Eur J Pediatr Surg 1998;8:339–42.
6. *Roić G, Grmoja T, Posarić V, Marjanović J, Odorčić-Krsnik M, Cvitković Roić A.* „Image Gently"; Racionalni pristup imaging metodama u dječjoj dobi. Paediatr Croat 2012;56(Suppl): 143–6.
7. *Schneider KO, Lindemeyer K, Kammer B.* Intrarenal refux, an overlooked entity—retrospective analysis of 1166 voiding cysturethrographies in children. Pediatr Radiol 2019;49(5): 617–625.
8. *Colleran GC, Barnewolt CE, Chow JS, Paltiel HJ.* Intrarenal refux: diagnosis at contrast-enhanced voiding urosonography. J Ultrasound Med Of J Am Inst Ultrasound Med 2016; 35(8):1811–1819.
9. *Fukui S, Watanabe M, Yoshino K.* Intrarenal refux in primary vesicoureteral refux. Int J Urol Of J Jpn Urol Assoc 2013; 20(6):631–636.
10. *Darge K, Trusen A, Gordjani N, Riedmiller H.* Intrarenal reflux: diagnosis with contrast-enhanced harmonic US. Pediatr Radiol 2003;33(10):729–731.
11. *Gotoh T, Asano Y, Nonomura K, Togashi M, Koyanagi T.* Intrarenal refux in children with vesicoureteral refux. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi 1991;82(9):1480–1486.
12. *Cremin BJ.* Observations on vesico-ureteric refux and intrarenal refux: a reviewand survey of material. Clin Radiol 1979; 30(6):607–621.

13. *Hambidge SJ, Davidson AJ, Gonzales R, Steiner JF.* Epidemiology of pediatric injury-related primary care office visits in the United States. Pediatrics 2002;109:559–65.
14. *Fenton SJ, Meyers RL, Vargo DJ et al.* CT scan and the pediatric trauma patient-are we overdoing it? J Pediatr Surg Dec 2004;39(12):1877–81.
15. *Streck CJ, Jewett BM, Wahlquist AH, Gutierrez PS, Russell WS.* Evaluation for intra-abdominal injury in children after blunt torso trauma: can we reduce unnecessary abdominal computed tomography by utilizing a clinical prediction model? J Trauma Acute Care Surg 2012;73:371–6.
16. *Armstrong LB, Mooney DP, Paltiel H, BArnevolt C, Dionigi B, Arbuthnot M i sur.* Contrast en-hanced ultrasound for the evaluation of blunt pediatric abdominal trauma. J Pediatr Surg.
17. *McGahan JP, Horton S, Gerscovich EO, Gillen M, Richards JR, Cronan MS i sur.* Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience. AJR Am J Roentgenol 2006;187: 658–66.
18. *Sessa B, Trinci M, Ianniello S et al.* Blunt abdominal trauma: role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the detection and staging of abdominal traumatic lesions compared to US and CE-MDCT. Radiol Med 2015;120:180–9.
19. *Roić G, Roić AC, Grmoja T, Posarić V, Marijanović J, Miletić D i sur.* Diagnostic imaging in the diagnosis of vesicoureteral reflux: From the beginning to the present. Paediatr Croat. 2014;58(2):125–32.
20. *Leyendecker JR, Barnes CE, Zagoria RJ.* MR urography: Techniques and clinical applications. In: Radiographics. 2008. p. 23–46.
21. *Zhang JL, Morrell G, Rusinek H, Sigmund EE, Chandarana H, Lerman LO, i sur.* New magnetic resonance imaging methods in nephrology. Vol. 85, Kidney International. Nature Publishing Group; 2014. p. 768–78.
22. *Bokacheva L, Rusinek H, Chen Q, Oesingmann N, Prince C, Kaur M, et al.* Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T 1-weighted MR renography studies. Magnetic Resonance in Medicine. 2007;57(6).
23. *Chan SS, Ntoulia A, Khrichenko D, Back SJ, Tasian GE, Dillman JR, i sur.* Role of magnetic resonance urography in pediatric renal fusion anomalies. Vol. 47, Pediatric Radiology. Springer Verlag; 2017. p. 1707–20.
24. *Khrichenko D, Darge K.* Functional analysis in MR urography – Made simple. Pediatric Radiology. 2010;40(2):182–99.
25. *Darge K, Anupindi SA, Jaramillo D.* MR imaging of the abdomen and pelvis in infants, children, and adolescents. Vol. 261, Radiology. 2011.
26. *Bobinec D.* Pediatric MR urography: Indications, techniques and role in uroradiology. Paediatrics Today. 2016;12(2): 179–83.
27. *Hadjidekov G, Hadjidekova S, Tonchev Z, Bakalova R, Aoki I.* Assessing renal function in children with hydronephrosis-additional feature of MR urography. Radiology and Oncology. 2011;45(4).
28. *Karaveli M, Katsanidis D, Psarrakos K, Sioundas A, Dimitriadis A, Haritanti A, i sur.* MR urography: Anatomical and quantitative information on congenital malformations in children. Nigerian Medical Journal. 2013;54(2).
29. *Rohrschneider WK, Haufe S, Wiesel M, Tönshoff B, Wunsch R, Darge K, i sur.* Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilatation by using combined static-dynamic MR urography: Findings in kidneys with a single collecting system. Radiology. 2002;224(3).
30. *Sanavi C, Dacher JN, Caudron J, Dolores M, Liard A, Vivier PH.* Supranormal differential renal function in unilateral hydronephrotic kidney: Insights from functional MR urography. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2014;40(3).
31. *Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, Grattan-Smith JD.* A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. Journal of Urology. 2003;170(4 I).
32. *Morin CE, McBee MP, Trout AT, Reddy PP, Dillman JR.* Use of MR Urography in Pediatric Patients. Vol. 19, Current Urology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:180–184
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-29

Pregled | Review

Urolitijaza u djece: metabolički uzroci i prevencija

Urolithiasis in children: metabolic causes and prevention

Danko Milošević[1,2]✉

[1] Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb
[2] Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Bračak

Ključne riječi
UROLITIJAZA,
METABOLIČKI UZROCI,
DIJETA,
DJECA

SAŽETAK. Urolitijaza u djece, osobito u adolescenata, se sve češće dijagnosticira. Najčešće se radi o kacij oksalatnoj uroltijazi sa predominacijom metaboličkih uzroka u ranoj životnoj dobi djeteta, osobito hiperkalcurije i hiperoksalurije. U adolescentnoj dobi uzroci nastanka kamenaca sve više nalikuju onima u odraslih osoba uz sve veću ulogu hipocitraturije i sniženog izlučivanja glikozaminoglikana mokraćom. Cistinurija i urični kamenci su rjeđi uzrok nastanka kamenaca u urotraktu u dječjoj dobi. Osobita se pažnja pridaje ulozi pH urina i povišenom zasićenju mokraće. Odgovarajuća dijeta i unos tekućine mogu spriječiti povrat većine urolitijaze u djece. Terapiju citratima treba ograničiti na onu djecu u kojih se ne može postići kontrola zasićenja mokraće dijetom. Specifična terapija se primjenjuje u djece s metaboličkim/genetskim oboljenjima i za koje je u nekih uskoro moguća genska terapija.

Keywords
UROLITHIASIS,
METABOLIC CAUSES,
DIET,
CHILDREN

SUMMARY. Urolithiasis in children, especially in adolescents, is increasingly being diagnosed. Calcium-oxalate urolithiasis is the most common cause of urolithiasis with the predominance of metabolic causes in early childhood, especially hypercalciuria and hyperoxaluria. In adolescence, the causes of stone formation are increasingly similar to those in adults with an increasing role of hypocitraturia and decreased urinary excretion of glycosaminoglycans. Cystinuria and urinary stones are less common causes of urinary tract stones in childhood. Particular attention is given to the role of urine pH and increased urine saturation. Proper diet and fluid intake can prevent the return of most urolithiasis in children. Citrate therapy should be limited to those children in whom control of urine saturation by diet cannot be achieved. Specific therapy is used in children with metabolic/genetic diseases and for some of whom gene therapy may soon be possible.

Kalcij oksalatna urolitijaza se u djece u Republici Hrvatskoj sve češće dijagnosticira[1].Ovaj porast incidencije kamenaca u mokraćnim putevima u djece je zapravo globalna pojava, zamijećena kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju[2]. Uzročno-posljedična sveza nastanka ureterolita zbog opetovanih upala urinarnog sustava je sve rjeđa, dok su razlozi za pojavu urolitijaze metaboličkog porijekla sve učestaliji. Razlozi za ovu promjenu su mnogobrojni. Sve bolja zdravstvena skrb dovela je do ranog dijagnosticiranja urinarnih anomalija koje su u važna podloga za nastanak kamenaca upalnog uzroka. Stoga se broj uroinfekcija uzrokovanih anomalijama urinarnog sustava postupno smanjuje. Anomalije urotrakta se sada dijagnosticiraju u ranoj životnoj dobi djeteta (često i prenatalno) i, ukoliko je potrebno, operativno korigiraju. Nekorigirane se anomalije urinarnog sustava sada rijetko nalaze u životnoj dobi iznad 5 godine života djeteta, kada počinje razdoblje značajnijeg porasta incidencije urolitijaze[1]. Međutim, uz pad broja anomalijama uzrokovanih uroinfekcija između 5 i 10 godine života djeteta, povećava se učestalost cističnog cistitisa koji uz anomalije urotrakta (n.pr.vezokoureteralni refluks) može dovesti do stvaranja nukleusa ureterolita upalnog uzroka, osobito u ženske djece[3]. Ciljanom dijagnostikom cističnog cistitisa UZV pretragom debljine stijenke mokraćnog mjehura a po potrebi i cistoskopijom, uz profilaksu uroinfekcija, sprječava se pojava recidiva uroinfekcija. Pored toga, svjesnost o potrebi urodinamske dijagnostike i s time svezana terapija doprinose kontroli povišenog tlaka u mokraćnom mjehuru, sprječavajući pojavu vezikoureteralnog i intrarenalnog refluksa[4–6]. Sve ovo dovelo je do pada učestalost urolitijaze upalne geneze. Stoga su metabolički uzroci sa predominacijom kalcij oksalatne urolitijaze preuzeli primat u nastanku kamenaca urotrakta. Upravo kalcij oksalatna urolitijaza pokazuje sve veći porast incidencije[1,7].

Osnovna načela čimbenika rizika nastanka urolitijaze i prevencija

Dob

Dob djeteta je važan čimbenik u procjeni najvjerojatnijeg uzroka urolitijaze. Ona se najčešće dijagnosti-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Danko Milošević, dr. med.,
Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Šalata 3, 10 000 Zagreb,
e-pošta: danko.milosevic@zg.t-com.hr

cira oko 10 godine života djeteta ali je zadnje vrijeme zamjetan sve veći pomak učestalosti prema adolescentnoj životnoj dobi, osobito u djece s većim BMI indeksom[1]. Ako se urolitijaza nalazi u mlađeg djeteta, osobito u slučaju obostrane urolitijaze, vjerojatniji je metabolički uzrok njenog nastanka[8]. Metabolički uzroci su često različiti za djecu prije i poslije puberteta. Za djecu prije puberteta je češći uzrok povećano izlučivanje kalcija mokraćom, dok je za djecu nakon puberteta češći razlog nedostatak inhibitora urolitijaze[9]. Razlog ovih promjena rizika nastanka kamenca u urotraktu leži djelomično u hormonskim peripubertetskim/postpubertetskim promjenama ali i u izmjenama životnih navika djece te promjenama u prehrani. Stoga svaka strategija prevencije urolitijaze u djece mora uvažavati dob djeteta i djetetove osobne životne navike.

Ako se urolitijaza nađe u djeteta prije puberteta treba prvenstveno pokloniti pažnju hiperkalciuriji kao mogućem uzroku kamenca u mokraćnim putevima. Omjer izlučivanja kalcija i citrata u mokraći je često presudan za za otkrivanje uzroka nastanka urolitijaze ali i za sprječavanje njenog povrata[10]. Nakon puberteta, hiperkalciurija ostaje i nadalje značajan čimbenik stvaranja urolitijaze, dok sa povećanjem životne dobi sve značajniji postaju inhibitori stvaranja kamenca u mokraćnim putevima. Kako izlučivanje citrata mokraćom pokazuje značajan pad u djece nakon puberteta, pri kraju adolescentne dobi uzroci nastanka kamenaca sve više nalikuju onima u odraslih osoba[1,7,9].

Spol

Urolitijaza se nalazi u djece oba spola sa nešto većim riizikom za muški spol (m : ž = 1.17 : 1). U Republici Hrvatskoj se metabolički se uzroci nalaze najviše u muške djece (obiteljska urolitijaza m : ž = 1.46 : 1)[1]. Najveći rizik urolitijaze u djece prije puberteta imaju muška djeca dok se u djevojčica pokazuje porast rizika urolitijaze nakon puberteta[3]. S povećanjem životne dobi metabolički se rizici nastanka kamenca sve više smanjuju, dok suptilne razlike omjera promotora/inhibitora urolitijaze dolaze sve više do izražaja. Kako se u adolescentnoj se dobi povećava utjecaj izlučivanja citrata urinom, uočena je se sve veća izjednačenost spolova u nastanku kamenca u urotraktu.

Izlučivanje kalcija urinom pokazuje razlike između spolova. Najveće su razlike izlučivanja kalcija mokraćom nađene u muške i ženske u djece prije puberteta u odnosu na mušku djecu nakon puberteta. Ovi rezultati ukazuju na kalciuriju kao značajanog čimbenika nastanka urolitijaze za oba spola prije puberteta ali i da se u muške djece nakon puberteta smanjuje rizik kalciurije u nastanku kamenca[9]. Izlučivanje citrata mokraćom također pokazuje razlike po spolu. Osobito se pokazala razlika u izlučivanju citrata urinom između ženske djece prije puberteta i muške djece nakon puberteta[9]. Stoga, premda se rizik nastanka urolitijaze kalciurija za mušku djecu nakon puberteta smanjuje, pad citraturije (najveći upravo za taj spol) doprinosi značajnom povećanju rizika nastanka urolitijaze u ovog spola.

Hiperkalciurija

Hiperkalciurija je u djece u Republici Hrvatskoj odavno prepoznata kao značajan rizik nastanka urolitijaze, osobito u nastanku kalcij oksalatnog kamenca[11–13]. Dijagnoza hiperkaciurije se postavlja ako se nađu majmanje dvije povišene vrijednosti izlučivanja kalcija mokraćom. Dijete s povišenim omjerom Ca:Cr koji se povremeno vraća na normalne vrijednosti definira se kao prolazna/intermitentna hiperkalciurija. Povišeno izlučivanje kalcija mokraćom značajno povećava zasićenje urina, što dovodi do povišenja rizika nastanka urolitijaze. U svim oblicima hiperkalciurije u djece potrebno je isključiti resorptivni oblik urolitijaze kao genetske oblike hiperkalciurije. Utjecaj izlučivanja kalcija mokraćom na nastanak urolitijaze osobito je istraživan u ljudi u uvjetima besteži̇nskog stanja kada se rizik nastanka hiperkalciurije značajno povećava.

Važno je da djeca uzimaju dovoljno kalcija za rast i razvoj. Stoga je odgovarajući balans između unosa kalcija potrebnog za rast i razvoj i pojave hiperkalciurije teško odmjeriti. Restrikcija unosa kalcija hranom samo povećava resorpciju oksalata crijevom, što u konačnici dovodi do povišenog rizika nastanka kalcij oksalatne urolitijaze. Stoga su odgovarajući unos tekućine i soli, izbjegavanje dehidracije i pravilna prehrana od iznimne važnosti u ove djece. Djeca s perzistentnom hiperkalciurijom koja stvaraju kamence unatoč povećanom unosu tekućine i prehrani s malo soli, liječe se tiazidnim diureticima. Obzirom na dugotrajnost liječenja preporuča se izbjegavati terapiju diureticima koliko je moguće.

Hiperoksalurija

Hiperoksalurija je drugi najvažniji čimbenik nastanka urolitjaze u djece. U ranoj životnoj dobi obično je razlog obostrane urolitijaze genetski uvjetovana primarna hiperoksalurija (*AGXT, GRHPR* ili *HOGA1)*[14]. Lumasiran je lijek koji smanjuje proizvodnju oksalata u djece i odraslih s primarnom hiperoksalurijom uz Vitamin B6 i odgovarajući unos fosfata i citrata. Preporuča se također unos povećene količine tekućine i pojačana diureza. Dijeta sa smanjenjem unosom oksalata i soli hranom kao i unos Oxalobacter formigenes rijetko dovode do značajnijeg učinka.

Povećano izlučivanje oksalata mokraćom također povećava zasićenje mokraće, slično kao hiperkalciurija ali je rast rizika nastanka urolitijaze znatno sporiji u odnosu na kalciuriju[11]. Spoj kalcija s oksalatom dovodi vrlo brzo do nastanka kalcij oksalatnog kristala i to pri vrlo niskom zasićenju mokraće. Stoga je određivanje izlučivanja oksalata u urinu od jednake važnosti kao

određivanje kalciurije u procjeni rizika nastanka kalcij oksalatne urolitijaze. U djece u Republici Hrvatskoj hiperoksalurija se uglavnom nalazi izned životne dobi djece od 5 godina, najviše u adolescenata[1]. Povećana diureza s povećanim unosom tekućine i restrikcijom soli te odgovarajućom prehranom najčešće je dovoljna za kontrolu povišenog rizika nastanka kamenca uzrokovanog hiperoksalurijom.

Hipocitraturija

Izlučivanje citrata mokraćom je iznimno značajno za prevenciju urolitijaze. Spoj kalcija i citrata je topljiv i stoga je citraturija važna u inhibiciji stvaranja kalcij oksalatih kamenaca. Izlučivanje citrata treba uvijek staviti u odnos sa drugim promotorima i inhibitorima urolitijaze, posebno na kalcijem i oksalatima. Omjer kalcij/citrat se nalazi jednim od najvažnijih rizika za nastanak urolitijaze[9,10]. Stoga je određivanje ovog omjera važno za procjenu rizika nastanka kanemca u mokraćnim putevima.

U Republici Hrvatskoj u djece se u većini slučajeva nalazi umjerena hipocitraturija koja je više rezultat dijetnih pogrešaka nego genetskih abormalnosti transporta citrata u organizmu[1]. Stoga se njihova rutinska primjena u djece s urolitijazom ne preporuča jer je na duži vremenski period neodrživa, ako se ne mijenjaju dijetne navike djeteta. Pored toga, unos citrata *per os* ne stimulira endogenu produkciju citrata u organizmu pa u konačnici njegovo ukidanje u odrasloj dobi može dovesti do recidiva urolitijaze koju pedijatar ne zapaža zbog nedovoljne koordinacije s internistom/urologom. U Republici Hrvatskoj smo u ukupnom broju od više od 100 djece s urolitijazom zapazili svega dvoje djece koja su se mogla smatrati genetskim oblicima hipocitraturije.

Hipomagnezurija

Uloga izlučivanja magnezija urinom u nastanku urolitijaze daje oprečne rezultate. Magnezij može vezivati kalcij ali i citrate u mokraći ali u konačnici najčešće djeluje inhibirajuće na urolitijazu. Nalaz normalnog izlučivanja magnezija u djece s urolitijazom nije standardiziran po dobi i spolu. Većina se autora slaže da suplementiranje magnezija *per os* nije preporučljivo u svih osoba s urolitijazom jer se tako ne postiže značajnije povećanje magnezurije[15]. Stoga ga se njegova nadoknada preporuča isključivo u osoba s hipomagnezemijom.

Glikozaminoglikani

Glikozaminglikani su važni inhibitori urolitijaze sa snažnim potencijalom vezivanja kalcija čime se smanjuje zasićenje mokraće, Vezani su za izlučivanje citrata, naime, sniženo izlučivanje citrata mokraćom prati i sniženo izlučivanje glikozaminoglikana[10]. Zastupljeni su u urinu u relativno niskoj koncentraciji te je stoga njihov učinak protekcije urolitijaze slabiji od citrata. U omjeru oksalat/citrat x glikozaminoglikani pokazali su se učinkovitim u poboljšanju protektivnog djelovanja citrate[9,10]. Za sada nema mogućnosti njihove nadoknade.

Cistinurija

Povećano izlučivanje cistina mokraćom dovodi do cistinurije koja stvara cistinske kamence. Bolest je uzrokovana je mutacijama SLC3A1 i SLCA9 gena koji dovode do nemogućnosti reapsorpcije cistina, ornitina, arginina i lizina u proksimalnim tubulima bubrega. Stvaranje kamenaca u urotraktu se sprječava smanjenjem izlučivanja cistina i povećanjem njegove topljivosti. Ovo uključuje dobru hidraciju djeteta, dijetu kojom se smanjuje unos cistina, alkalinizaciju mokraće uz uzimanje citrata i lijekova kojima se vezuje cistin u mokraći. Preporuča se smanjenje unosa metionina, proteina i soli hranom koji pak ne smiju biti ispod fizioloških potreba djeteta. Kalijev citrat se preporuča za alkalinizaciju mokraće, a po potrebi mogu se dodati bikarbonati kako bi se postigao pH mokraće oko 8. D-penicilamin i N-(dimerkaptopropionil)glicin služe za vezivanje cistina u mokraći. Do sada smo se pretežito služili potonjim kojim se postiže dobra korekcija izlučivanja cistina. Tijekom praćenja, preporuča se mjerenje (pre)zasićenosti mokraće cistinom koje služi za optimizaciju i individualizaciju ove terapije. Uskoro se očekuje genska terapija ove bolesti.

Fosfaturija

Kalcij fosfatni kamenci se rjeđe nalaze u Republci Hrvatskoj. Uglavnom se nalaze u djece s pojačanim izlučivanjem kalcija mokraćom (hiperkalciurija). Formiranje kamenca potaknuto je prezasićenošću urina za hidroksiapatit i brušit. Kako kalijev citrat smanjuje nukleaciju CaP, ova terapija služi u prevenciji ovog oblika urolitijaze. Uz to se preporuča povećati unos tekućine, smanjiti alkalinizaciju mokraće i unos soli.

Urična kiselina

Bolesnici s metaboličkim sindromom su skloni nastanku bubrežnih kamenaca uzrokovanih uratima, za koje se smatra da su posljedica metaboličkih abnormalnosti koje povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline. U djece se, osobito u adolescenata, često nalazi povećana razina urične kiseline u serumu ali ne i njihovo pojačano lučenje mokraćom. Stoga je ova urolitijaza rijetka u djece i najčešće povezana s kemoterapijom tumorskih bolesti (leukemija, limfomi). Ova se urolitijaza nalazi u ranoj životnoj dobi u pojedinih metaboličkih oboljenja (npr. Lesch-Nyhanov sindrom).

Sulfaturija

Izlučivanje sulfata mokraćom je odraz unosa proteina hranom. Računanje zasićenje mokraće uz sulfaturi-

ju može stoga pomoći u procjeni unosa proteina hranom kako se ne bi njihov unos smanjio preko granica potrebnih za rast i razvoj djeteta.

Povećano zasićenje mokraće

Ioni se u otopini stupaju u međusobnu interakciju Brownovim gibanjem te u određenim uvjetima zasićenja mogu stvoriti kristale. Stoga ioni, ako se nađu blizu jedan drugom, stupaju u međusobne odnose koji ovise o njihovom obliku, veličini i naboju.

Zbog niskog produkta topljivosti, povišeno zasićenje mokraće je osobito važno za nukleaciju kalcijevog oksalata koji danas čini najveći postotak urolitijaze u djece i odraslih[1]. Određivanje zasićenja mokraće stoga služi za procjenu i po potrebi korekciju individualnog unosa tekućine i dijete, ali i učinaka terapije. Osobito je važno da zasićenje bude ispod razine produkta stvaranja kada počinje spontana nukleacija ureterolita. Iznad produkta nastajanja nalazi se zona nestabilnog prezasićenja kada je nukleacija ureterolita neizbježna.

Metaboličke bolesti (renalna tubulska acidoza)

Defekti zakiseljavanja mokraće (izlučivanje neodgovarajuće alkalne, odnosno kisele mokraće) promoviraju pojavu bubrežnih kamenaca. Renalna tubulska acidoza tipa I dovodi do pojave bubrežnih kamenaca putem hiperkalciurije i sniženog izlučivanja citrata mokraćom. Liječi se bikarbonatima i kalijevim citratom. Uskoro se očekuje genska terapija ove bolesti.

Endokrine bolesti

Sniženo izlučivanje amonijaka u bolesnika s metaboličkim sindromom povezano je s zakiseljavanjem mokraće a što može dovesti do nukleacije kamenaca uzrokovanih mokraćnom kiselinom. Kako povišen BMI dovodi do zakiseljavanja mokraće, povećana tjelesna masa pogoduje taloženju urične kiseline ali i cistina.

pH mokraće

pH urina utječe na stvaranje pojedinih vrsta bubrežnih kamenaca. Tijekom acidoze povećava se izlučivanje kalcija i magnezija ali i smanjuje izlučivanje citrata mokraćom što pogoduje nukleaciji kalcijevog oksalata. Kiseli pH urina potiče stvaranje mokraćne kiseline ili cistinskih kamenaca dok alkalni pH promotivno utječe na kristalizaciju kamenaca koji sadrže kalcij i fosfate. Alkalinizacija mokraće se postiže unosom kalijevog citrata i bikarbonata.

Dijeta

Općenito se preporuča se povećan unos tekućine, smanjen unos šećera i soli, veći unos biljnih u odnosu na unosu na životinjske proteine, normalan unos kalcija, po potrebi unos citrata, umjerena tjelovježba i redukcija vanjske temperature kojima se izbjegava dehidracija. Ovome zadnjem ide u prilog zapažanje da su Britanski vojnici u kolonijama imali značajno veću incidenciju urolitijaze u odnosu na ostale vojnike u Britaniji.

Unos tekućine treba povećati tako da diureza zavisno o dobi djeteta iznosi barem 1–2 litre dnevno. Povećanu diurezu ne treba postizati pićima s dodatkom glukoze, fruktoze ili saharoze pri čemu treba paziti i na kalorijski unos ovakvih napitaka. Unos kalcija ne treba ograničavati pri čemu se mora paziti na ukupni sadržaj kalcija hranom. Visok unos kalcija hranom može dovesti do hiperkalciurije ako se ne može izbalansirati odgovarajućim unosom oksalata hranom. Stoga ova dijeta mora biti izbalansirana.

Unos soli treba ograničiti ali ne u potpunosti. Povećano izlučivanje soli mokraćom dovodi do povećane reapsorpcije kalcija nefronima te stoga potpomaže nastanku urolitijaze i zasićenju mokraće. Ograničen unos proteina smanjuje rizik nastanka urolitijaze putem redukcije purina i snižavanjem pH mokraće. Nizak pH mokraće pak potpomaže hiperkalciuriju resorpcijom kalcija iz kosti. Povećan unos proteina potpomaže i hiperoksaluriju povećavajući unos oksalata iz crijeva ali i stimulirajući njegovu endogenu produkciju. Budući da je dijete u razvoju, ova se restrikcija unosa proteina treba pažljivo balansirati kako ne bi došlo do poremećaja djetetovog rasta i razvoja.

Nije moguće preporučiti uniformnu dijetu koja se ne oslanja na želje i navike djeteta jer je ovakva dijeta na duži vremenski period neprovediva. Istodobno, mora biti i raznovrsna I nejednolična jer može dovesti do gađenja i odbijanja ovakve hrane. Za ilustraciju, jedan od poznatih načina eliminacije nepoćudnih u pretkolumbovskoj mezoamerici je svakodnevno nuđenje potpuno istovrsnog jela osuđenicima. Glede provođenja individualizirane dijete, neophodna je konzultacija s djetetom i roditeljima kako bi bila uspješna. Oko 2/3 djece s urolitijazom povoljno reagira na ovu dijetu i nema recidiv urolitijaze niti zahtijeva primjenu citrata *per os*[1]. Poteškoće u primjeni ovih dijetetskih preporuka leže u nedovoljnom poznavanju sadržaja kalcija i oksalata u mnogim namirnicama.

Ovaj je način rada vremenski zahtjevan za liječnika ali u konačnici izbjegava davanje medikamenata (uključivo citrata). Uz individualiziranu dijetu neophodna je povremena kontrola zasićenja mokraće i citraturije. Odstupanje od ove dogovorene i preporučene dijete je dakako moguće jer djetetu treba ispuniti i poneku želju koja nije po dijetnim pravilima. Stoga se povremeno odstupanje od standardne dijete dogovara s roditeljima koji su upoznati s kompenzirajućim unosom odgovarajuće hrane koja po sastavu i količini dje-

luje na uspostavu novog balansa. Ova se odstupanja od raznovrsne standardne dijete ipak ne mogu pokazati pravilom. Stoga je edukacija roditelja glede dijete neophodna a sama je dijeta i u potpunosti individualizirana te usklađena s djetetovim navikama. Suradnja, upornost i strpljenje pacijenta, roditelja i liječnika su od presudne važnosti za postizanje optimalnog učinka metodom „uspjeha i pogreške". Kada se dijete privikne na ovakvu prehranu, najčešća odstupanja se nalaze samo za ljetnih mjeseci. Redovita kontrola mokraće na eritrocituriju i povremena kontrola metaboličkih parametara su od velikog značaja za sprečavanje recidiva urolitijaze.

LITERATURA

1. *Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP.* Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. Eur J Pediatr. 2014 Mar;173(3):353–9. doi: 10.1007/s00431-013-2165-6.
2. *Chimenz R, Cannavò L, Viola V, Di Benedetto V, Scuderi MG, Pensabene L, i sur.* Pediatric urolithiasis. J Biol Regul Homeost Agents. 2019 Sep–Oct;33(5 Suppl. 1):39–44.
3. *Schwaderer AL, Raina R, Khare A, Safadi F, Moe SM, Kusumi K.* Comparison of Risk Factors for Pediatric Kidney Stone Formation: The Effects of Sex. Front. Pediatr., 12 February 2019 | https://doi.org/10.3389/fped.2019.00032
4. *Milosević D, Batinić D, Tesović G, Konjevoda P, Kniewald H, Subat-Dezulović M.* i sur. Cystitis cystica and recurrent urinary tract infections in children. Coll Antropol. 2010 Sep; 34(3):893–7.
5. *Milošević D, Trkulja V, Turudić D, Batinić D, Spajić B, Tešović G.* Ultrasound bladder wall thickness measurement in diagnosis of recurrent urinary tract infections and cystitis cystica in prepubertal girls. J Pediatr Urol. 2013 Dec;9(6 Pt B):1170-7. doi: 10.1016/j.jpurol.2013.04.019.
6. *Cvitkovic-Roic A, Turudic D, Milosevic D, Palcic I, Roic G.* Contrast-enhanced voiding urosonography in the diagnosis of intrarenal reflux. J Ultrasound. 2021 Feb 26. doi: 10.1007/s40477-021-00568-w
7. *Perinpam M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardia SL, Lieske JC.* Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. Urology. 2015 Oct;86 (4):690–6. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.012.
8. *Çaltik Yilmaz A, Ünal N, Çelebi Tayfur A, Büyükkaragöz B.* How important urolithiasis is under 2 years of age? Urolithiasis. 2021 Nov 29. doi: 10.1007/s00240-021-01295-x
9. *Turudic D, Golubic AT, Lovric M, Bilic M, Milosevic D.* Age-Specific Excretion of Calcium, Oxalate, Citrate, and Glycosaminoglycans and Their Ratios in Healthy Children and Children with Urolithiasis. Biomolecules. 2021;11(5):758. Published 2021 May 19. doi:10.3390/biom11050758
10. *Turudic D, Batinic D, Golubic AT, Lovric M, Milosevic D.* Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. Eur J Pediatr. 2016 Dec; 175(12):1959–1965. doi: 10.1007/s00431-016-2792-9
11. *Milosević D, Batinić D, Blau N, Konjevoda P, Stambuk N, Votava-Raić A, i sur.* Determination of urine saturation with computer program EQUIL 2 as a method for estimation of the risk of urolithiasis. J Chem Inf Comput Sci. 1998 Jul–Aug;38(4):646–50. doi: 10.1021/ci9701087.
12. *Milosević D, Batinić D, Konjevoda P, Blau N, Stambuk N, Nizić L i sur.* Analysis of calcium, oxalate, and citrate interaction in idiopathic calcium urolithiasis in children. J Chem Inf Comput Sci. 2003 Nov–Dec;43(6):1844–7. doi: 10.1021/ci020060j
13. *Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenhauer D, Smeulders N, Van't Hoff W.* Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. BMC Nephrol. 2017 Apr 18;18(1):136. doi: 10.1186/s12882-017-0505-x.
14. *Milosevic D, Rinat C, Batinic D, Frishberg Y.* Genetic analysis--a diagnostic tool for primary hyperoxaluria type I. Pediatr Nephrol. 2002 Nov;17(11):896–8. doi: 10.1007/s00467-002-0977-0.
15. *Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellstrom B, Ljunghall S, Wikstrom B.* Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide. J Urol. 1980;124(December):770–4.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:185–190
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-30

Pregled | Review

Kirurški pristup liječenju anomalija mokraćnog sustava

Surgical approach to the treatment of urinary tract anomalies

Zenon Pogorelić[1]✉

[1] Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

Ključne riječi
ANOMALIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA;
ANOMALIJE BUBREGA;
KIRURŠKO LIJEČENJE

SAŽETAK. Anomalije mokraćnog sustava su najčešće kongenitalne anomalije uopće i uključuju različite promjene oblika, položaja i mase bubrega, promjene krvožilnog sustava bubrega, cistične bolesti bubrega, anomalije položaja bubrega, anomalije uretera, mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Čine oko 30% svih kongenitalnih anomalija. Danas nam u liječenju prirođenih anomalija mokraćnog sustava na raspolaganju stoje brojne kirurške metode (endoskopske, minimalno invazivne i klasične). U ovom preglednom radu prikazujemo najčešće anomalije mokraćnog sustava u djece i modalitete kirurškog liječenja.

Key words
URINARY TRACT ANOMAIES;
KIDNEY ANOMALIES;
SURGICAL TREATMENT

SUMMARY. Urinary tract abnormalities are the most common congenital anomalies in general and include various changes in the shape, position and mass of the kidneys, changes in the renal vascular system, cystic kidney disease, kidney position abnormalities, ureteral, bladder and urethral anomalies. The incidence is about 30% of all congenital anomalies. Today, numerous surgical methods (endoscopic, minimally invasive and open) are available for the treatment of congenital anomalies of the urinary tract. In this review, we present the most common anomalies of the urinary tract in children and modalities of surgical treatment.

Anomalije mokraćnog sustava zahvaćaju oko 10% populacije i uključuju različite promjene oblika, položaja i mase bubrega, promjene krvožilnog sustava bubrega, cistične bolesti bubrega, anomalije uretera, mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Čine oko 30% svih kongenitalnih anomalija[1]. Napretkom prenatalne i ultrazvučne dijagnostike ove se anomalije danas otkrivaju ranije nego što je to bio slučaj u prethodnim desetljećima kada su bile uzrok čak 45% slučajeva kroničnog bubrežnog zatajenja u djece[2].

Razlog velike učestalosti kongenitalnih anomalija mokraćnog sustava posljedica je složenosti zajedničkog embrionalnog razvoja mokraćnog i spolnog sustava u čovjeka. Najčešće se sporadično javljaju iako neki oblici anomalija mogu bit i nasljedni. Najčešće, anomalije mokraćnog sustava uzrokuju opstrukciju tijeka mokraće[2–4]. Uz ove anomalije u oko 50–75% slučajeva nalazimo pridružene anomalije drugih organskih sustava[4,5].

Važno ih je na vrijeme otkriti kako bi se preveniralo nepovratno oštećenje bubrega, a samim time i razvoj bubrežne insuficijencije. Zbog navedenog prenatalni i postnatalni ultrazvučni probir mokraćnog sustava ima važnu ulogu u ranom otkrivanju ovih anomalija[2,6]. Prenatalni ultrazvučni probir predstavlja veliki izazov u prenatalnoj dijagnostici s visokom stopom detekcije oko 90%, premda je uzrok i vrstu anomalije teže izdiferencirati[6]. Zahvaljujući ranom ultrazvučnom skriningu veliki dio anomalija mokraćnog sustava se rano otkrije, ali još uvijek postoji manji udio bolesnika u kojih se ove anomalije kasno otkriju i dovedu do značajnog oštećenja bubrežnog tkiva.

Anomalije mokraćnog sustava klinički se najčešće prezentiraju znakovima infekcije, bolovima, zaostajanja djeteta u rastu, tumefakcije u trbuhu ili renalne insuficijencije. Najveći dio liječenja anomalija mokraćnog sustava u djece je u domeni pedijatra nefrologa, ali kako je velik dio ovih anomalija opstruktivne prirode ipak je kirurško liječenje često od presudnog značaja[1,3].

Danas nam u liječenju prirođenih anomalija mokraćnog sustava na raspolaganju stoje brojne kirurške metode (od endoskopskih, minimalno invazivnih do klasičnih kirurških zahvata)[7]. Indikacije za kirurško liječenje ovih anomalija ovise o nizu čimbenika, a u prvom redu o funkciji bubrega. Ako je funkcija bubrega odmah po rođenju narušena onda kirurški zahvat treba indicirati rano, kako bi se spasilo bubrežno tkivo od daljnjeg propadanja. Ukoliko funkcija bubrega nije bitnije narušena onda možemo primijeniti konzervativno liječenje te kirurški zahvat indiciramo ovisno o stanju bubrega tijekom perioda opservacije[7].

Prirođene anomalije bubrega

Agenezija bubrega

Nastaje zbog poremećaja u stapanju metanefrosa i ureteralnog pupoljka. Obostrana agenezija je izuzetno rijetka i većina djece je mrtvorođena. Već intrauterino

✉ **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

Slika 1. Cistični oblik displazije bubrega u djeteta starosti 7 mjeseci

prezentira se oligohidramnionom. Često je nalazimo u sklopu Potterovog sindroma[8]. Jednostrana agenezija ne mora biti klinički značajna ako je drugi bubreg normalan. Uz jednostranu ageneziju bubrega mogu postojati i pridružene anomalije. Osobe s jednostranom agenezijom češće imaju arterijsku hipertenziju[9].

Displazija bubrega

Prirođena anomalija u koje se krvne žile, tubuli, sabirni kanalići ili izvodni kanali ne razvijaju na normalan način. Postoje dva oblika– cistični i aplastični. Displazija može biti jednostrana ili obostrana i često je udružena s drugim anomalijama mokraćnog sustava. Cistični oblik najčešće je jednostran, u bubregu nalazimo brojne ciste, bubreg nema funkciju (slika 1). Aplastični oblik predstavlja rudimentaran ostatak bubrega. Nefrektomija je indicirana samo u simptomatskih bolesnika[10].

Kongenitalna policistična bolest bubrega

Policistična bolest bubrega nasljedna je bolest koju karakterizira cistična dilatacija svih djelova nefrona. Razlikujemo dva oblika bolesti: *Infantilni tip* nasljeđuje se autosomno recesivno, incidencija iznosi 1:10 000, uglavnom je obostrana. Oba bubrega prožeta su brojnim cistama. Često je udružena s displazijom ili hipoplazijom pluća zbog čega se djeca obično rađaju mrtva[11]. *Adultni tip* značajno je češći, s incidencijom 1:1250. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Ciste u ovom obliku nastaju vrlo često, rastu i manifestiraju se u kasnijoj životnoj dobi. Pored cista u bubrezima često nalazimo ciste u jetri, gušterači i drugim parenhimskim organima. U početku je bolest obično asimptomatska, da bi se tijekom vremena pojavili simptomi: lumbalna bol, hematurija, pijelonefritis, kamenci. Bubrežni parenhim s vremenom propada i bolest može rezultirati kroničnim bubrežnim zatajenjem[12]. U >50% bolesnika indicirana je nefrektomija, a ukoliko je bolest obostrana dijaliza i transplantacija bubrega.

Anomalije položaja bubrega

Predstavljaju poremećaj u kranijalnoj migraciji bubrega. Bubreg se može naći u različitim nefiziološkim položajima. Ektopija je najčešće unilateralna. Bubreg je najčešće smanjenih dimenzija, malrotiran, displastičnih nepravilnih kontura. Razlikujemo nekoliko tipova ektopije bubrega: pelvična– bubreg je u zdjelici (ispod bifurkacije aorte), često ima diskoidni izgled; ilijačna– bubreg je u razini ilijačne kriste; lumbalna– bubreg je nešto kranijalnije od kriste ilijake i križna– bubreg se nalazi na suprotnoj strani. Rijetko su prisutni simptomi. Najčešće se otkrije slučajno u sklopu dijagnostičke obrade. Kirurški se liječe samo simptomatski oblici[7].

Potkovasti bubreg

Nalazimo ga u 1:400–1800 živorođene djece. Često je udružen s drugim prirođenim anomalijama. Bubrezi su spojeni parenhimskim spojem u kaudalnom dijelu. Promijenjena je longitudinalna osovina bubrega (umjesto lateralno i kranijalno, bubreg je usmjeren medijalno i kaudalno). Većinom su simptomatski– pijeloureteralni vrat i proksimalni dio uretera idu preko parenhimskog mosta što otežava drenažu mokraće i uzrokuje hidronefrozu. Dijagnoza se postavlja slikovnom dijagnostikom (slika 2), a liječenje je kirurško: resekcija parenhimskog mosta, derotacija i fiksacija oba bubrega, pijeloplastika[13].

Anomalije pijeloureteričnog vrata

Hidronefroza

Hidronefroza označava dilataciju bubrežne nakapnice i čašica uz stanjenje bubrežnog parenhima zbog suženja pijeloureteričnog vrata i nemogućnosti normalnog otjecanja mokraće. Zbog zapreke otjecanju mokraće, raste tlak koji unutar kanalnog sustava bubrega smanjuje protok krvi kroz bubreg i glomerularnu filtraciju, pa nastaje ishemija i dolazi do gubitka

Slika 2. Kompjuterizirana tomografija u dvogodišnjeg dječaka s potkovastim bubregom

nefrona. Težina oštećenja ovisi o visini, stupnju i trajanju opstrukcije. Neliječena hidronefroza može relativno brzo dovesti do propadanja bubrežnog parenhima, pijelonefritisa, hipertenzije i zatajenja bubrega, stoga se pravovremenim kirurškim zahvatom zaustavlja daljnje oštećenje bubrega. Incidencija hidronefroze u novorođenčadi iznosi 1–2%[14]. Uzroci hidronefroze mogu biti *ekstraluminalni*–aberantna krvna žila, presavinuća, priraslice, tumori; *intramuralni*– nepravilna distribucija mišićnih niti u pijeloureteralnom segmentu, funkcijske smetnje i *intraluminalni*– polip, kamenac, valvula, tumor[7,14]. Infekcija mokraćnog sustava najčešće dovede dijete liječniku, osobito u prve dvije godine života. U starije djece česti su intermitentni bolovi, povraćanje i hematurija, simptomi infekcije mokraćnog sustava, kamenci. Ultrazvuk je osnovna pretraga za procjenu i praćenje hidronefroze u djece. Njegova prednost je neinvazivnost, brzina i neizlaganje djeteta ionizirajućem zračenju[15]. Dinamička scintigrafija metoda je izbora za procjenu funkcije i opstrukcije bubrega. Intravenska/ekskrecijska urografija je tradicionalna metoda procjene stupnja hidronefroze jer dobro vizualizira kanalni sustav i mjesto opstrukcije[15].

Samo postojanje dilatiranog pijelona nije indikacija za operacijski zahvat. Potrebno je redovito pratiti funkciju bubrega i donositi odluke u skladu s dinamikom stanja funkcije bubrega. Još uvijek postoje različiti pristupi i dvojbe u indikacijama za operacijsko liječenje hidronefroze. Prema nalazu dinamičke scintigrafije, funkcija bubrega ispod 20% je zasigurno loša, a iznad 40% dobra[14,16]. Trenutni pokazatelji funkcije i stanja bubrega, osim u nedvojbenim krajnjim slučajevima, služe nam kao početne vrijednosti praćenju bolesnika te ćemo se prikloniti kirurškom liječenju kada se pogoršavaju, a konzervativnom ukoliko se ne mijenjaju ili poboljšavaju. Najčešće se koristi pijeloplastika po metodi Hynes-Anderson kojim se resecira pijeloureterični vrat, reducira prekomjerno dilatirani pijelon i anastomozira ureter s pijelonom. Postupak se može izvesti otvoreno i laparoskopski, a u najnovije vrijeme i pomoću robotske kirurgije[17]. Endoskopski se može učiniti incizija pijeloureteričnog vrata, dilatacija balonom i sl. Ovdje možemo spomenuti i privremeno umetanje tzv. ''JJ'' proteze u pijelon, odnosno mjehur, kod dvojbenih situacija te kod nekih općih kontraindikacija za operacijski zahvat. U novorođenčadi je tako moguće odgoditi operacijski zahvat za šest i više mjeseci, dok će u neke novorođenčadi doći do maturacije pijeloureteričnog vrata i naknadno neće biti potrebe za operacijskim zahvatom[16].

Anomalije uretera

Megaureter / ureterohidronefroza

Normalan promjer uretera u dječjoj dobi je oko 5 mm, dilatacija uretera iznad 7 mm predstavlja proširenje uretera. Megaureter je prirođeno dilatirani ureter, koji je vrlo često elongiran i tortuozan. Može biti obostran i jednostran. Dijelimo ga na opstrukcijski i refluksni. Kliničkom slikom dominiraju simptomi infekcije mokraćnog sustava, u akutnom i kroničnom obliku. S obzirom na dob djeteta, simptomi su najčešće opći, teži i s visokom temperaturom u novorođenčeta i dojenčeta te kronični s akutnim fazama kod starije djece.

Danas se megaureter kao i hidronefroza, zbog praćenja trudnica ultrazvukom, otkriva najčešće prenatalno. U 80% djece se otkriva u asimptomatskoj fazi[7,18]. Pristup liječenju megauretera može biti konzervativan ili kirurški. Značajan broj djece s megaureterom, bez opstrukcije, može imati poboljšanje funkcije bubrega bez kirurške intervencije. Konzervativni pristup je karakteriziran prvenstveno suzbijanjem infekcije mokraćnog sustava i zahtijeva pažljivo, redovito praćenje bolesnika[7,18,19]. Indikacije za operacijski zahvat mogu biti vitalne (urosepsa, pionefros), apsolutne (povećanje hidronefroze, pogoršanje renalne funkcije) i relativne (razvitak infekcije mokraćnog sustava ili rekurentna bol).

Megaureter koji nastaje sekundarno zbog opstrukcije ili jakog VUR-a, obično zahtijeva modeliranje i reinplantaciju uretera. Sužavanje kalibra uretera i antirefluksna ureterocistoneoanastomoza može se izvesti otvorenim intravezikalnim i ekstravezikalnim ili laparoskopskim pristupom[18]. Ponekad je megaureter jako proširen i uz to, zbog zastoja urina i razvitka infekcije, pun gnoja, pa je potrebno učiniti odterećujuću drenažu sadržaja uretera bilo pijelonefrostomijom ili jednim od oblika ureterokutanostomije. Nažalost, u ekstremnim slučajevima, mora se učiniti ureteronefrektomija. U novije vrijeme dobre rezultate pokazuje

Slika 3. Ureterocela u dvomjesečne djevojčice – A) Ultrazvučni prikaz; B) Cistoskopski prikaz tijekom laserske fenestracije

i cistoskopska balon dilatacija suženog distalnog dijela uretera[19].

Duplikacija uretera

Relativno je česta anomalija i ukoliko ne postoji opstrukcija, asimptomatska. Postoje različite kombinacije duplikacije uretera. Ukoliko postoje dva ureteralna pupoljka, nastaje kompletna duplikacija, ukoliko se iz jednog razvije još jedan, onda je duplikacija tipa "Y"[1,7]. Veliki broj ovakvih nakaznosti ostaje asimptomatski. Ukoliko postoje dva ušća u mjehuru, prema Weigert-Meyerovom zakonu, kranijalnije ušće pripada donjem ureteru a kaudalnije gornjem ureteru. Operacija ovisi o vrsti anomalije i simptomatologiji. Najčešće je udružena s vezikoureteralnim refluksom ili ureterocelom, pa se riješava u sklopu navedenih anomalija.

Ureterocela

Ureterocela je cistično proširenje submukoznog dijela intravezikalnog uretera. Česta je u sklopu drugih uroloških nakaznosti, najčešće kod dvostrukog uretera i češća je u djevojčica (oko 80%). Incidencija je oko 1:5000–12000 djece. Oko 10% su bilateralne, dok je 80% u sklopu dvostrukog uretera[7,20]. Ukoliko se ureterocela nalazi u mjehuru, nazivamo je intravezikalnom, a ako se nalazi u vratu mjehura, uretri ili se vidi na vanjskom ušću uretre, nazivamo je ektopičnom. Ušće ureterocele može biti stenotično, normalno ili široko otvoreno te lokalizirano intra ili ekstravezikalno. Ukoliko se ureterocela nalazi na ureteru koji dolazi iz gornjeg pola bubrega (najčešće), obično je taj dio bubrega displastičan[7]. Klinička slika je posljedica opstrukcije i/ili refluksa. Najčešće se manifestira znakovima infekcije mokraćnog sustava, koji može prijeći i u sepsu.[20–22]. Jednostavno se može dijagnosticirati pomoću ultrazvuka (slika 3A). Liječenje je kirurško. Kod opstruktivne uropatije u novorođenčeta se učini endoskopska incizija, kako bi se osigurala normalna drenaža urina. Kasnije se po potrebi može učiniti definitivni operacijski zahvat. U novije se vrijeme umjesto elektroincizije preferira fenestracija ureterocele laserom (slika 3B) jer se nakon takvog zahvata značajno rjeđe pojavljuje VUR[21]. Ukoliko je ureter s ureterocelom jako dilatiran ili postoji VUR, potrebno je naknadno učiniti reinplantaciju uretera. Ukoliko je dio bubrega propao potrebno je učiniti heminefrektomiju i pripadajuću ureteroktomiju[21,22].

Anomalije mokraćnog mjehura

Vezikoureteralni refluks

Vezikoureteralni refluks (VUR) označava povrat mokraće iz mokraćnog mjehura u gornje dijelove mokraćnog sustava i najčešća je nakaznost mokraćnog sustava u dječjoj dobi, zahvaća oko 0.4–1.8% sve djece[23]. Posljedica je inkompetencije vezikoureteralnog mehanizma, koji u normalnim uvjetima sprječava povrat urina iz mokraćnog mjehura u ureter. Patofiziološki gledano, ureter, pristupajući mokraćnom mjehuru, probija mišić, potom prolazi ispod sluznice prema distalno (submukozni odsječak) i otvara se u mjehuru. Dužina submukoznog odsječka uretera od presudne je važnosti u mehanizmu ventilne funkcije vezikoureteralnog spoja. Ukoliko je dužina submukoznog odsječka nedostatna, posljedično dolazi do inkompetencije vezikoureteralnog mehanizma i refluksa. Primarni (kongenitalni) VUR je posljedica kratkog submukoznog odsječka, ali može biti i posljedica slabosti trigonuma, pozicije ušća uz divertikul ili samih anomalija ušća[23,24]. Sekundarni VUR nastaje kao posljedica neke stečene bolesti. Prema međunarodnoj klasifikaciji VUR dijelimo u pet stupnjeva. Klinička slika najčešće se prezentira infekcijom mokraćnog sustava i može varirati od gotovo asimptomatske pa sve do teških pijelonefritisa[23,24]. Nakon izlječenja prve ili druge infekcije mokraćnog sustava, pogotovo u dojenčadi, potrebno je učiniti pretrage kojima je cilj dokaza-

ti ili isključiti postojanje VUR-a. Dijagnoza se postavlja prvenstveno pomoću mikcijske cistoureterografije i radionuklidne cistografije koja je osjetljivija i manje štetna (manje zračenje). Zadnjih godina uvela se ultrazvučna cistografija, koja ima veću specifičnost od mikcijske cistografije, a ne postoji opasnost štetnog zračenja. Liječenje VUR-a može biti konzervativno, kirurško i endoskopsko[23–26]. Kirurškim liječenjem VUR-a nastoji se produžiti submukozni tijek uretera i tako uspostaviti kompetentnost ventilnog mehanizma ureterovezikalnog spoja. Postoje brojne kirurške tehnike koje načelno možemo podijeliti u dvije skupine: intravezikalne (Leadbetter –Politano, Cohen) i ekstravezikalne (Lich-Gregoire, Bradić-Pasini). Sve navedene tehnike mogu se izvesti klasičnim (otvorenim) pristupom ili laparoskopski[26]. Zadnjih godina endoskopski način liječenja je postao prva linija terapije u djece s VUR-om zbog jako visokog uspjeha liječenja i niske incidencije komplikacija i smatra se zlatnim standardom u liječenju VUR-a[25]. Endoskopska metoda liječenja VUR-a temelji se na injektiranju odgovarajuće tvari (kopolimer dekstrana i hijaluronske kiseline) submukozno ispod refluksnog ušća uretera. Na takav način se produži submukozni tijek uretera, pojača stražnji oslonac intramuralnom dijelu uretera i usidri ušće[24].

Ekstrofija mokraćnog mjehura

Relativno je rijetka anomalija u koje postoji defekt trbušne stijenke te je mokraćni mjehur otvoren i eksponiran. Često je udružena s epispadijom. Zajedno s epispadijom, posljedica je nesraštanja lateralnih mezodermalnih elemenata koji čine genitalne tuberkule, prednji dio uretre i mjehura, simfize i donjeg dijela trbušnog zida. Karakteristike ove bolesti su promjene na otvorenoj sluznici: upala, granulacije, bolnost na dodir, ciste, polipi, metaplazije i ulceracije, zatim ascenzija infekcije, stenoze, hidronefroza i maligna alteracija. Liječenje je kirurško i uključuje rekonstrukciju zdjelice, rekonstrukciju mokraćnog mjehura i trbušnog zida[7].

Anomalije uretre

Epispadija

Epispadija predstavlja dorzalni rascjep uretre u dječaka i djevojčica. Incidencija ove anomalije je 1:500 000 rođene djece. Ovisno o mjestu vanjskog meatusa epispadija može biti: glandularna, penilna i penopubična kod koje se vidi i sluznica mjehura. Ova anomalija vrlo često je udružena s ekstrofijom mokraćnog mjehura. Anomalija je daleko češća u dječaka nego u djevojčica. Liječenje je operacijsko (meatotomija, kordektomija i plastika uretre)[7]. Unatoč uspješnom kirurškom zahvatu bolesnici mogu patiti od inkontinencije i seksualne disfunkcije.

Hipospadija

Hipospadija je prirođena anomalija muškog spolovila koju karakterizira defekt prednje uretre, postojanje vezivne korde od vrha glansa do ektopičnog meatusa, koja zakrivljuje penis ventralno i defekt u razvoju prepucija na takav način da je dorzalno razvijen prekomjerno, a ventralno nedostaje. Vanjski otvor uretre je često stenotičan i može se nalaziti bilo gdje ventralno od perineuma do vrha glansa. Kontinencija je uvijek očuvana jer nije zahvaćen mehanizam sfinktera. Ventralna zakrivljenost penisa i prekomjerna dorzalna razvijenost prepucija nisu konstanta, kao i stenoza ektopičnog vanjskog meatusa mokraćne cijevi. Incidencija je oko 1:150 živorođene muške djece. Ovisno o mjestu lokacije vanjskog meatusa, razlikujemo vrste hipospadije: glandularna, penilna, penoskrotalna, skrotalna i perinealna. Liječenje je operacijsko. Poznato je >200 operacijskih postupaka, što znači da nijedan nije idealan[7]. Najčešće komplikacije kirurškog liječenja su nastanak poslijeoperacijske fistule uretera i stenoza meatusa uretre.

LITERATURA

1. *Narikot A, Pardeshi VC, Shubha AM, Iyengar A, Vasudevan A.* Deciphering the mutation spectrum in south Indian children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. BMC Nephrol. 2022;23:1.
2. *Epelman M, Daneman A, Donnelly LF, Averill LW, Chauvin NA.* Neonatal imaging evaluation of common prenatally diagnosed genitourinary abnormalities. Semin Ultrasound CT MR. 2014;35:528–54.
3. *Matsell DG, Bao C, Po White T, Chan E, Matsell E, Cojocaru D, i sur.* Outcomes of solitary functioning kidneys-renal agenesis is different than multicystic dysplastic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2021;36:3673–80.
4. *Pini Prato A, Arnoldi R, Falconi I, Dusio MP, Ceccherini I, Tentori A, i sur.* Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in a cohort of 280 consecutive patients with Hirschsprung disease. Pediatr Nephrol. 2021;36:3151–8.
5. *Alp EK, Dönmez Mİ, Alp H, Elmacı AM.* The association between the congenital heart diseases and congenital anomalies of the kidney and the urinary tract in nonsyndromic children. Congenit Anom. 2022;62:4–10.
6. *Schürch B, Manegold-Brauer G, Schönberger H, Büchel J, Lapaire O, Butenschön A, i sur.* Diagnostic accuracy of an interdisciplinary tertiary center evaluation in children referred for suspected congenital anomalies of the kidney and urinary tract on fetal ultrasound – a retrospective outcome analysis. Pediatr Nephrol. 2020;36:3885–97.
7. *Budimir D, Todorić J, Milunović KP, Saraga M, Jurić I, Šušnjar T, i sur.* Surgical treatment of congenital urinary tract anomalies in children at University Hospital Split. Paediatr Croat. 2015;59(Supl 1):18–23.
8. *Acién P, Acién M.* Renal agenesis, associated genital malformations, and responsible genes. Fertil Steril. 2021;116: 1370–1.
9. *Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Jelin A.* Renal agenesis. Am J Obstet Gynecol. 2021;225:B28–30.

10. *Carazo-Palacios ME, Couselo-Jerez M, Serrano-Durbá A, Pemartín-Comella B, Sangüesa-Nebot C, Estornell-Moragues F, i sur.* Multicystic dysplastic kidney: Assessment of the need for renal scintigraphy and the safety of conservative treatment. Actas Urol Esp. 2017;41:62–7.
11. *Society for Maternal-Fetal Medicine, Swanson K.* Autosomal recessive polycystic kidney disease. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(5):B7–8.
12. *Ishiko S, Morisada N, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Okada E, i sur.* Clinical features of autosomal recessive polycystic kidney disease in the Japanese population and analysis of splicing in PKHD1 gene for determination of phenotypes. Clin Exp Nephrol. 2022;26:140–53.
13. *Esposito C, Masieri L, Blanc T, Manzoni G, Silay S, Escolino M.* Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty (RALP) in children with horseshoe kidneys: results of a multicentric study. World J Urol. 2019;37:2257–63.
14. *Çetinkaya PG, Gülhan B, Düzova A, Beşbaş N, Hayran M, Topaloğlu R, i sur.* Clinical characteristics of children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and predictive factors of chronic kidney disease. Turk J Pediatr. 2020; 62:746–755.
15. *Kazlauskas V, Bilius V, Jakutis V, Komiagiene R, Burnyte B, Verkauskas G.* Urine biomarkers combined with ultrasound for the diagnosis of obstruction in pediatric hydronephrosis. Front Pediatr. 2022;9:762417.
16. *Pogorelić Z, Brković T, Budimir D, Todorić J, Košuljandić Đ, Jerončić A, i sur.* Endoscopic placement of double-J ureteric stents in children as a treatment for primary hydronephrosis. Can J Urol. 2017;24:8853–8.
17. *Ghidini F, Bortot G, Gnech M, Contini G, Escolino M, Esposito C, i sur.* Comparison of cosmetic results in children >10 years old undergoing open, laparoscopic or robotic-assisted pyeloplasty: A multicentric study. J Urol. 2021.101097JU0000000 000002385.
18. *Gerber JA, Koh CJ.* Robot-assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: a valuable alternative to open surgery. World J Urol. 2020;38:1849–54.
19. *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.
20. *Merlini E, Lelli Chiesa P.* Obstructive ureterocele-an ongoing challenge. World J Urol. 2004;22:107–14.
21. *Jain V, Agarwala S, Dhua A, Mitra A, Mittal D, Murali D, i sur.* Management and outcomes of ureteroceles in children: An experience of 25 years. Indian J Urol. 2021;37:163–8.
22. *Pogorelić Z, Todorić J, Budimir D, Saraga M.* Laser-puncture of the ureterocele in neonatal patients significantly decreases an incidence of de novo vesico-ureteral reflux than electrosurgical incision. J Pediatr Urol. 2021;17:492.e1–492.e6.
23. *Todorić J, Budimir D, Saraga M, Košuljandić Đ, Arapović A, Šušnjar T, i sur.* Vesicoureteral reflux: etiology, classification and diagnostic investigation Pediatr Croat 2014;58(Supl 1): 115–8.
24. *Lorenzo AJ.* Vesicoureteral reflux, renal scars, and urinary tract infections in children: a new way to think about an old problem. Eur Urol. 2022;81:155–6.
25. *Pogorelić Z, Gudelj K, Budimir D, Todorić J, Jukić M, Furlan D, i sur.* Comparison of dextranomer/hyaluronic acid based bulking agents in the treatment of vesicoureteral reflux in children: Deflux versus Vurdex. Can J Urol. 2016;23:8312–7.
26. *Esposito C, Yamataka A, Varlet F, Castagnetti M, Scalabre A, Fourcade L, i sur.* Current trends in 2021 in surgical management of vesico-ureteral reflux in pediatric patients: results of a multicenter international survey on 552 patients. Minerva Urol Nephrol. 2021. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04430-X.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:191–193
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-31

Pregled | Review

Dijagnostički postupnik kod djece s infekcijom mokraćnog sustava

Diagnostic procedures in children with urinary tract infections

Jadranka Arambašić[1]✉, Jerko Arambašić[2]

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek
[2] Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek

Ključne riječi
INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA,
BAKTERIURIJA,
AKUTNI PIJELONEFRITIS,
DIJAGNOSTIKA

SAŽETAK. Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su značajan uzrok pobola s mogućim trajnim posljedicama i jedan su od najčešćih razloga primjene antimikrobnih lijekova. To je heterogena skupina bolesti obzirom na dob, spol, kliničku sliku, lokalizaciju upale i obzirom na prisutnost anomalija mokraćnog sustava. Infekcije mokraćnog sustava mogu biti simptomatske ili bez simptoma. Ponekad je samo prva infekcija simptomatska, a druge prolaze bez ili s vrlo malo simptoma. Ovo je vrlo važno znati u patogenezi bolesti jer i asimptomatske IMS mogu uzrokovati bubrežno oštećenje. Zamijećeno je da trećina djece s IMS ima anomaliju mokraćnog sustava. U dijagnostici IMS najvažniji je pregled urina pomoću probirnih testova (nitritni test, leukocitna esteraza), mikroskopskog pregleda sedimenta na leukocite (L) i bakterije te kultura urina. Kada se urin prikuplja vrećicom za urin i tehnikom "srednjeg čistog mlaza" značajan je broj bakterija $\geq 10^5$ CFU/mL, za urin uzet kateterom $\geq 10^3$ CFU/mL, a za suprapubičnu aspiraciju značajan je svaki broj bakterija. Važni su i nalazi iz krvi: C-reaktivni protein, L i prokalcitonin. Slikovne pretrage u dijagnozi IMS su ultrazvuk mokraćnog sustava i statička scintigrafija bubrega Tc99mDMSA. Zlatni standard za dijagnozu akutne upale bubrežnog parenhima i ožiljnih promjena bubrega kod djece je statička scintigrafija bubrega.

Keywords
URINARY TRACT INFECTIONS,
BACTERIURIA,
ACUTE PYELONEPHRITIS,
DIAGNOSTICS

SUMMARY. Urinary tract infections (UTI) make a significant count of infections in children with potentially permanent consequences. This is a heterogeneous group of diseases considering age, gender, clinical picture, localisation of infection and potential anatomy anomalies of urinary tract. Urinary tract infections can be symptomatic or asymptomatic. Sometimes, only the first infection is symptomatic, and others have none or few symptoms. The later can also cause renal injury. In diagnostics, the most important step is a urinalysis (nitrite tests and leukocyte esterase), microscopic exam of urine sediment (Leukocytes and bacteria), and urine culture. Depending on the sampling technique, significant bacteriuria is $\geq 10^5$ CFU/mL for clean catch technique and midstream technique. For sampling using urine catheter, significant bacteriuria is $\geq 10^3$ CFU/mL and for suprapubic aspiration technique, any count of bacteria is significant. Blood samples are also important: C-reactive protein, leukocytes, procalcitonin. Imaging methods in UTI are ultrasound of urinary tract and static scintigraphy of kidney with Tc99mDMSA. The golden standard for the diagnosis of acute pyelonephritis and kidney scars is static scintigraphy.

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su značajan uzrok pobola u djece s mogućim trajnim lošim posljedicama na mokraćni sustav. One se pojavljuju u oko 8 % djevojčica i u oko 1,7 % dječaka do sedme godine života. Čak trećina djece koja obole od infekcija mokraćnog sustava imaju anatomske anomalije. IMS najčešće nastaju ascendentnim putem; u novorođenačkom razdoblju mogu nastati i hematogeno. Najčešće su uzrokovane Gram-negativnim bakterijama iz probavnog sustava, a Escherichia coli (E. coli) bude izolirana u >80 % mikrobioloških nalaza. Razlikujemo infekciju donjeg i gornjeg mokraćnog sustava, tj. cistitis i cistouretritis te akutni pijelonefritis (APN).

Dijagnostika

Vrlo je važno na vrijeme dijagnosticirati IMS, kako bi se moglo započeti specifično liječenje. Dijagnoza počinje pouzdanom anamnezom i kliničkim pregledom. Uz kliničke simptome bolesti u dijagnozi važnu ulogu imaju laboratorijski nalazi i slikovne pretrage. Smatra se da je prisutna upala bubrežnog parenhima kad je povišena tjelesna temperatura (>39°C), ubrzana sedimentacija eritrocita > 35 mm/sat, povišen C-reaktivni protein >20 mg/l, prokalcitonin >1 ng/ml i postojanje leukocitnih cilindara u sedimentu urina.[1–5]

Klinička obilježja IMS

Klinički simptomi upale mokraćnog sustava mogu biti teški, a isto tako dijete može biti i bez simptoma. Simptomi ovise o lokalizaciji IMS, uzročniku upale, radi li se o prvoj ili recidivirajućoj IMS, te o dobi i spolu djeteta. Američka akademija za pedijatriju (AAP)

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. mr. sc. Jadranka Arambašić,
Klinika za pedijatriju, KBC Osijek, Ul. Josipa Huttlera 4, 31000, Osijek,
e-pošta: arambasic.jadranka@kbo.hr

preporučuje da se IMS uzme u obzir kod dojenčadi i djece u dobi između dva mjeseca i dvije godine s nejasnim febrilitetom. U djece s upalom donjeg dijela mokraćnog sustava vodeći simptomi su učestalo i bolno mokrenje, mokraća može biti mutna i neugodnog mirisa. Simptomi akutnog pijelonefritisa (APN) u veće djece su: povišena tjelesna temperatura, bol u trbuhu, osjetljivost lumbalnih loža, povraćanje, oslabljen apetit. U novorođenčadi simptomi su nespecifični: produljena žutica, povraćanje, iritabilnost, ili upadna uspavanost, nenapredovanje na tjelesnoj težini, poteškoće u hranjenju, te znaci sepse. Kod dojenčadi i male djece IMS se može prezentirati povišenom temperaturom, povraćanjem, proljevom, meteorizmom, blijedom ili sivkastom bojom kože, nemirom, plačem pri mokrenju, nenapredovanjem na težini ili urinom neugodnog mirisa.[1–5]

Laboratorijska obilježja IMS

U dijagnostici IMS najvažniji je pregled urina pomoću probirnih testova, mikroskopskog pregleda sedimenta i mikrobiološke kulture urina, te upalni parametri iz seruma. Od probirnih testova koristi se nitritni test i test na leukocitnu esterazu (LE). Leukocitna esteraza specifična je za neutrofile prisutne kod upale. Osjetljivost pretrage je oko 83 %, a specifičnost 78 %. Nitritni test dokazuje neke Gram-negativne bakterije koje u mjehuru reduciraju nitrate u nitrite. Osjetljivost mu je 15–82 %, a specifičnost oko 98 %. Kombinacijom probirnih testova osjetljivost dokazivanja IMS je u prosjeku 93 %, a specifičnost 72 % (Tablica 1).

Tablica 1. Osjetljivost i specifičnost probirnih testova za IMS

Table 1. Sensitivity and specificity of screening tests for UTI

Probirni test / Screening	Osjetljivost / Sensitivity (%)	Specifičnost / Specificity (%)
LE	83 (67–94)	78 (64–92)
Nitriti / Nitrites	53 (15–82)	98 (90–100)
LE/nitriti / LE/nitrites	93 (90–100)	72 (58–91)
Leukociturija / Leukocyturia	73 (32–100)	81 (45–98)
Bakteriurija / Bacteriuria	81 (16–99)	83 (11–100)
LE/nitriti/mikroskopija / LE/nitrites/microscopy	99,8 (99–100)	70 (60–92)

Mikroskopskom analizom sedimenta mokraće dokazuje se prisutnost leukociturije i bakteriurije. Patološkim se smatra nalaz $^{3}10$ leukocita u mm^3 necentrifugiranog uzorka mokraće ili >5 leukocita u vidnom polju na velikom povećanju (x400) centrifugiranog uzorka mokraće. Osjetljivost nalaza leukociturije je prosječno 73 %, dok je specifičnost oko 81 %. Analiza i prisutnost bakterija u brojevoj komori u svježem necentrifugiranom urinu obojenog po Gramu dobro kolerira sa značajnom bakteruirijom. Prema smjernicama ako je negativna test traka na LE i nitrite te broj L u sedimentu uredan, nije potrebno uzimati urinokulturu.

Za dijagnozu IMS važno je otkrivanje značajne bakteriurije. Broj bakterija u mililitru mokraće ovisi o metodi kojom je uzorak uzet. Izbor metode ovisi o dobi djeteta. Djetetu koje kontrolira mokrenje uzorak mokraće uzima se metodom "srednjeg čistog mlaza". U dojenčadi i male djece mokraća se najčešće skuplja u standardnu vrećicu za sakupljanje urina. Za takav način skupljanja uzorka pouzdan je samo negativan nalaz, jer ima značajnu stopu lažno pozitivnih nalaza i do 63 %. Prema preporukama potrebna je potvrda kateterizacijom ili suprapubičnom aspiracijom (SPA). Metoda prikupljanja urina vrećicom za urin se u male djece najčešće koristi u svakodnevnoj praksi. Novije tehnike uzorkovanja mokraće u novorođenčadi i manje dojenčadi su tz. Herreros zahvat i Quick Wee metoda, kojima se relativno brzo može dobiti uzorak urina u sterilnu posudu. Navedenim metodama pokušava se smanjiti stopa kontaminacije uzorka mokraće.

Za urin dobiven "srednjim čistim mlazom" i vrećicom za urin značajna je bakteriurija $\geq 10^5$ CFU/mL. Za uzorak uzet kateterizacijom značajna je bakteriurija $^{3}10^3$ CFU/ml, dok je za SPA značajan svaki broj bakterija. U dijagnozi IMS važni su i laboratorijski nalazi iz krvi: C-reaktivni protein (CRP), brzina sedimentacije eritrocita (SE), broj leukocita u krvi (L) i prokalcitonin (PCT). Njihov porast može upućivati na infekciju gornjeg mokraćnog sustava.[1–5]

Slikovne pretrage u IMS

Vrijednost slikovnih pretraga je u procjeni zahvaćenosti bubrežnog parenhima upalom, ali i otkrivanje mogućih anatomskih anomalija. Koriste se: ultrazvuk (UZ) mokraćnog sustava (UZ) i statička scintigrafija bubrega s Tc99mDMSA. Ultrazvuk za dijagnozu upale bubrežnog parenhima ima osjetljivost 39–49,2 %, a specifičnost 88%. UZ nalaz koji bi mogao upućivati na upalu bubrežnog parenhima je: nejasna kortikomedularna granica, hiperehogenost parenhima, neravna vanjska kontura bubrega, uvećani voluminozan bubreg i eventualno proširenje pijelona. UZ ima značajno veću ulogu u dijagnozi mogućih anomalija mokraćnog sustava. U novije vrijeme koristi se UZ nakon intravenske aplikacije kontrasta, tz. CEUS, pomoću kojeg se vizualiziraju hipoperfuzirani dijelovi bubrežnog parenhima i mogući apscesi. U dječjoj dobi još uvijek je zlatni standard u dijagnostici akutnih parenhimskih upalnih promjena i ožiljaka parenhima bubrega statička scintigrafija bubrega. Ta pretraga najbolje prikazuje bubrežni parenhim i koristi se za otkrivanje malih kortikalnih lezija i ožiljaka bubrežnog

tkiva. Tipične promjene kod akutnog pijelonefritisa su žarišno ili generalizirano smanjenje nakupljanja radioizotopa u parenhimu, dok se ožiljne promjene na bubrezima prikazuju kao defekti u nakupljanju izotopa uz izmijenjen oblik bubrega i smanjenu ukupnu masu funkcionirajućeg parenhima. Ona se može koristiti u akutnoj fazi APN za potvrdu dijagnoze, ali i 6–12 mjeseci nakon upale radi utvrđivanja eventualnog postojanja ožiljnih promjena.[6–8]

Zaključak

Dijagnoza IMS kod djece je veoma važna i treba biti pouzdana radi izbjegavanja nepotrebnih pretraga i liječenja. Isto tako, neprepoznata i/ili neadekvatno liječena IMS, posebno APN može imati za posljedicu ožiljčenje bubrežnog parenhima, povišeni arterijski krvni tlak, bubrežnu insuficijenciju, proteinuriju te u žena moguće komplikacije u trudnoći. Dobro poznavanje simptoma i primjena odgovarajućih dijagnostičkih testova osigurava pravilno postavljanje dijagnoze IMS.

LITERATURA

1. *Simões e Silva AC, Oliveira EA, Makb RH.* Urinary tract infection in pediatrics: an overview. Jornal de Pediatria. 2020;96 (1):65–79.
2. *Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP.* Contemporary management of urinary tract infection in children. Pediatrics 2021; 147(2):e2020012138. doi.org/10.1542.
3. *Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee.* Urinary tract infection in infants and children: diagnosis and management. Paediatrics & Child Health. 2014;19(6):315–19, https://doi.org/10.1093/pch/19.6.315
4. *Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L.* Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. BMJ Paediatrics Open. 2019;3e000487.doi:10.1136
5. *American Academy of Pediatrics.* Urinary Tract Infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 Months. Pediatrics. 2011. Vol.128 (3):585–609.doi/10.1542/peds.2011-1330
6. *Wang YT, Chiu NT, Chen MJ, Huang JJ, Chou HH, Chiou YY.* Correlation of renal ultrasonographic findings with inflammatory volume from dimercaptosuccinic acid renal scans in children with acute pyelonephritis. J Urol. 2005;173(1):190–4. doi: 10.1097/01.ju.0000148315.63223.36.PMID: 15592072
7. *Jung HJ, Choi MH, Pai KS, Kim HG.* Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for acute pyelonephritis in children. Sci Rep. 2020;10(1):10715. doi: 10.1038/s41598-020-67713
8. *Šubat-Dežulović M.* Radionuklidne pretrage u pedijatrijskoj nefrologiji. Paediatr Croat 2002;46(1):51–8.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:194–200
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-32

Pregled | Review

Neinvazivna dijagnostička procjena poremećaja mokrenja u djece

Non-invasive diagnostic evaluation of voiding disorders in children

Đurđica Košuljandić[1]✉

[1]KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju

Ključne riječi
POREMEĆAJI MOKRENJA,
FUNKCIONALNI POREMEĆAJI,
NEINVAZIVNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI,
DJECA

SAŽETAK. Kod djece poremećaji mokrenja su česti. Klinički se očituju inkontinencijom i/ili opstrukcijom protoka mokraće. Funkcionalni poremećaji su obilježeni disfunkcijom u fazi punjenja i/ili pražnjenja mjehura. Od važnosti su zbog udruženosti s ponavljajućim infekcijama mokraćnog sustava, vezikoureteralnim refluksom, nastankom bubrežnih ožiljaka, poteškoćama pražnjenja crijeva te mogućim razvojem emocionalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Iako je urodinamsko ispitivanje zlatni standard u procjeni poremećaja mokrenja, kod djece se primjenjuje neinvazivan pristup uz jednostavne dijagnostičke postupke koji se mogu započeti već na razini Primarne zdravstvene zaštite. Ciljevi tih postupaka su utvrđivanje tipa poremećaja, uz probir djece s disfunkcijom mokrenja koja zahtijevaju daljnje invazivne pretrage. Neinvazivna dijagnostika uključuje strukturiranu anamnezu (uz primjenu upitnika/sustava bodovanja), fokusirani fizikalni pregled, vođenje dnevnika pijenja i mokrenja, dnevnika stolice, pretrage urina, ultrazvučni pregled mokraćnog sustava s određivanjem rezidualnog urina te mikciometriju. Pravodobno otkrivanje i liječenje poremećaja mokrenja otklanja potencijalne rizike oštećenja gornjeg mokraćnog sustava, doprinosi osnaživanju djeteta, razvoju samopoštovanja te smanjuje stres u obitelji.

Key words
VOIDING DISORDERS,
FUNCTIONAL VOIDING DISORDERS,
NON-INVASIVE DIAGNOSTICS,
CHILDREN

SUMMARY. Voiding disorders are common in children, manifesting clinically as incontinence and/or obstruction of urine flow. Functional voiding disorders with dysfunction of the filling and/or emptying bladder phase are significant for its association with recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, renal scarring, bowel emptying difficulties, and possible development of emotional and behavioral disorders. Despite urodynamic testing being the gold standard in the voiding disorders assessment, in children, a non-invasive approach is preferred with simple diagnostic procedures that can start at the level of general practice already. The goal of these procedures is to determine the disorder type and screening for children with voiding dysfunction requiring further invasive examinations. Non-invasive diagnostics include structured medical history (using a questionnaire/scoring system) as well as focused clinical examination, voiding and stool diary, urine analysis, urinary tract ultrasound examination with post-void residual urine scan, and uroflowmetry. Timely detection and treatment of voiding disorders eliminate the potential risks of upper urinary system damage, contribute to the child getting stronger, self-esteem development, and reduce stress in the family.

Djeca s dijagnozom poremećaja mokrenja (PM) čine više od 40% kliničkih posjeta nefrologu/urologu[1]. Studije pokazuju održavanje kliničkih simptoma PM kod 17–22% djece iza navršene pete godine života[2–5]. Nerijetko su izvor stresa školske djece te imaju negativan učinak na razvoj samopoštovanja[6]. Djeca, posebno adolescenti, mogu razviti emocionalne poremećaje i poremećaje ponašanja (anksioznost, depresiju, agresivnost ili socijalnu izoliranost) i mogu biti izvrgnuti vršnjačkom nasilju[7,8].

Definicija poremećaja mokrenja standardizirana je temeljem kliničkih simptoma i urodinamskih testova prema *International Children's Continence Society – ICCS* te se odnosi na djecu stariju od pet godina[9,10]. Obzirom na udruženost poremećaja mokrenja s poteškoćama pražnjenja crijeva uveden je zajednički naziv disfunkcija mjehura i crijeva – *bladder and bowel dysfunction – BBD*[9,10]. Klinički simptomi PM su podijeljeni prema fazi punjenja i pražnjenja mokraćnog mjehura i važno ih je poznavati kako bi se inicijalno odredio tip poremećaja. Najčešći klinički simptomi u *fazi punjenja* mjehura su: inkontinencija mokraće tj. nekontrolirani bijeg mokraće (kontinuiran ili intermitentan), po tipu dnevne inkontinencije ili noćne enureze (nehotično mokrenje u krevet za vrijeme sna u djece iznad pet godina), zatim hitnost/urgencija koja se očituje iznenadnim, prisilnim nagonom za mokrenjem te povećana (≥ 8x dn.) ili smanjena učestalost mokrenja (≤ 3x dn.). Spontano buđenje radi mokrenja tijekom noći naziva se nokturija.

Simptomi u *fazi pražnjenja* mjehura obuhvaćaju oklijevanje na početku mokrenja, napinjanje, slab mlaz mokraće, isprekidano i bolno mokrenje. Ostali simptomi su manevri zadržavanja mokraće, osjećaj nepotpune ispražnjenosti mjehura, postmikcijsko ka-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. mr. sc. Đurđica Košuljandić, dr. med.,
KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju, Istarska 43, 51000 Rijeka, Hrvatska,
e-pošta: dr_djuke7@ net.hr

panje mokraće te bolovi u mjehuru/mokraćnoj cijevi ili u području genitalne regije.

Etiološki uzroci poremećaja mokrenja mogu biti anatomski, neurološki i funkcionalni ili idiopatski. U kliničkoj praksi najčešći su funkcionalni poremećaji, primarna monosimptomatska enureza i kao složeni, zaseban, entitet neurogena disfunkcija mokraćnog mjehura. Osnovno obilježje funkcionalnih poremećaja je disfunkcija u fazi punjenja i/ili pražnjenja mjehura, što se klinički očituje kao inkontinencija i/ili funkcionalna opstrukcija protoka mokraće. Važnu ulogu u njihovoj patogenezi imaju zakašnjelo sazrijevanje retikulospinalnih putova i inhibicijskih centara srednjeg mozga i moždane kore, prolongirano održavanje infantilne faze mokrenja ili pogrešno usvojen obrazac mokrenja kod uspostavljanja higijenskih navika[9–11].

Prema klasifikaciji *International Children's Continence Society* oblici funkcionalnih poremećaja su: prekomjerno aktivan mjehur, disfunkcijsko mokrenje, hipoaktivan („lijeni") mjehur te ostala stanja, poput postmikcijskog kapanja mokraće (vaginalni refluks), inkontinencije mokraće u smijehu te primarne disfunkcija vrata mjehura[9,10]. Prekomjerno aktivan mjehur, ranije poznat kao „nestabilan mjehur" najčešći je funkcionalni poremećaj DMS u djece, a njegova se prevalencija s godinama smanjuje[12–15]. Disfunkcijsko (ne-neurogeno) mokrenje, drugi je poremećaj po učestalosti, čije su posljedice, ako se ne liječi, najlošijeg ishoda po gornji mokraćni sustav[16].

Pridružena stanja u djece s poremećajem mokrenja su infekcije mokraćnog sustava (IMS), vezikoureteralni refluks (VUR), ožiljci bubrežnog parenhima i opstipacija. Poznato je da IMS mogu biti uzrok i posljedica disfunkcije mokraćnog mjehura[17]. Rizik kolonizacije mjehura i mogućnost infekcije veći je u djece s nepotpunim pražnjenjem mjehura uslijed disfunkcijskog mokrenja ili hipoaktivnog mjehura te u djece s primarnom disfunkcijom vrata mjehura. Povezanost poremećaja PM i ponavljajućih infekcija potvrđena je studijama[18,19]. U studiji s 1000 djece selekcioniranih za videourodinamiku, rizik za IMS utvrđen je samo kod ženskog spola. Infekcije su dokazane kod trećine djevojčica s disfunkcijskim mokrenjem i polovice djevojčica s hipoaktivnim mjehurom[18]. Kod djece s PM vezikoureteralni refluks je čest nalaz[20–22]. U studiji u kojoj je sudjelovalo 340 djece s dijagnozom prekomjerno aktivnog detruzora, 46% je imalo vezikoureteralni refluks[20]. Kod disfunkcijskog mokrenja dolazi do porasta intravezikalnog tlaka što doprinosi razvoju i održavanju VUR-a[22]. Ujedno zbog hipertrofije detruzora i zadebljanja stjenke mjehura ureterovezikalno ušće postaje inkompetentno te nastaje sekundarni VUR. U maloj seriji djece s disfunkcijom mjehura, ponavljajućim IMS i refluksom, opisana je kronična bubrežna bolest[23].

Udruženosti opstipacije s ponavljajućim IMS i s disfunkcijom DMS potvrđena je u brojnim radovima[24–28]. Djeca s opstipacijom imaju 6,8 puta češće PM od djece s normalnim pražnjenjem crijeva[25]. U studiji s 2759 djece s dijagnozom VUR-a, 36% djevojčica i 21% dječaka istodobno je imalo poremećaj mokrenja i pražnjenja crijeva[26]. Opstipaciju treba zbrinjavati paralelno s liječenjem PM, što smanjuje kliničke simptome inkontinencije i vjerojatnost razvoja IMS[27,28]. Od ostalih komorbiditeta poznata je pojavnost PM kod djece s ADHD sindromom[29].

Neinvazivne dijagnostičke pretrage

Obzirom na predočenu povezanost PM s uroinfekcijama, VUR-om i rizikom za oštećenje bubrega, djeca sa kliničkim simptomima PM zahtijevaju proaktivan pristup, što znači da za njima treba ciljano tragati i to na razini Primarne zdravstvene zaštite, bilo u okviru sistematskih pregleda ili rutinskih posjeta. Nerijetko roditelji ne pridaju važnost pojedinim simptomima koje toleriraju ili „banaliziraju", obično navodeći da se dijete pomokri u gaćice jer je „zaigrano" ili „se ne odvaja od računala" tako da se tek u duljem i strpljivom razgovoru mogu otkriti prave tegobe. U nekim sredinama, enureza je još uvijek „tabu" tema, koju treba demistificirati i putem medija djelovati na osvješćivanju problema, jer se liječenje može započeti na primarnoj razini.

Obvezatno se primjenjuje neinvazivan pristup. Izbjegavaju se nepotrebne invazivne dijagnostičke pretrage, koje kod djeteta izazivaju dodatne frustracije i stres te općenito povećavaju troškove i predstavljaju opterećenje za zdravstveni sustav.

Ciljevi neinvazivne dijagnostički procjene su:

1. utvrđivanje tipa poremećaja
2. selekcioniranje djece koja zahtijevaju daljnje invazivne pretrage

Algoritam neinvazivnih pretraga se sastoji od strukturirane anamneze (uključivo primjene upitnika/sustava bodovanja), fokusiranog fizikalnog pregleda, vođenja dnevnika pijenja i mokrenja (ili u mlađe djece 4-satnoj opservaciji mokrenja) i dnevnika stolice, pretraga urina, ultrazvučnog pregleda mokraćnog sustava te izvođenja neinvazivne urodinamske pretrage – mikciometrije.

Anamneza

Prva stepenica na putu utvrđivanja tipa poremećaja započinje anamnezom ciljanim pitanjima koja se odnose na sve okolnosti u svezi mokrenja i pražnjenja crijeva, obrascu sna, trudnoći, porođaju, perinatalnoj anamnezi, dosadašnjem psihomotornom razvoju, dobi uspostavljanja higijenskih navika, prethodnim urinarnim infekcijama ili operacijskim zahvatima te obitelj-

skoj anamnezi[9–11,30–32]. Za detaljnu i strukturiranu anamnezu moramo ostaviti dovoljno vremena te je po mogućnosti, ovisno o uzrastu i kognitivnim sposobnostima, uzeti od samog djeteta[31]. Tijekom anamnestičke obrade potrebno je procijeniti emocionalnu zrelost i ukupan stupanj razvoja djeteta. S nekoliko kratkih pitanja o bitnim događajima tijekom razvoja (kada je dijete prohodalo, progovorilo, dob kada je usvojilo kontrolu sfinktera) orijentiramo se o psihomotornom razvoju djeteta. Vrsta inkontinencija se procjenjuje prema kriterijima ICSS[9,10]. Ciljanim i usmjerenim pitanjima dobiti ćemo od roditelja informacije o mokrenju. Potrebno je ispitati mokri li dijete nekontrolirano isključivo noću ili postoje klinički simptomi poremećaja DMS: dnevna inkontinencija mokraće, hitnost/urgencija, učestalo ili rijetko mokrenje, manevri zadržavanja? Prema jednoj studiji, utvrđeno je da 73% djece s PM izvodi manevre zadržavanja mokraće[33]. Informiramo se kako dijete započinje mokrenje, napreže li se, mokri li kod smijeha, kašljanja, tjelesne aktivnosti tj. ima li elemente stresne inkontinencije? Važni su podatci o snazi mlaza, isprekidanom mlazu, osjećaju nedovoljne ispražnjenosti mjehura ili curenju mokraće nakon akta mokrenja. Dodatno treba ispitati ponašanje na toaletnoj školjci tj. kakav položaj dijete zauzima pri mokrenju. Procjena gubitka mokraće je uvijek subjektivna, no moguće ju je objektivizirati, npr. primjenom „pad testa“, o čemu u djece ne postoji konsenzus[31].

Uvijek propitujemo navike pražnjenja crijeva tj. podatke o opstipaciji i „prljanju“ gaćica (enkoprezi). Za procjenu pražnjenja crijeva primjenjuju se IV. Rimski kriteriji (*Rome IV criteria for functional GI disorders*)[34], uz slikovni prikaz *Bristol stool scale*[9,10].

U razgovoru s djetetom je važno doznati kako proživljava tegobe – je li anksiozno, depresivno, osjeća li se socijalno isključeno[7], posramljuje li ga obitelj ili je izloženo vršnjačkom zlostavljanju[8].

U sklopu anamnestičkih podataka se primjenjuju *uputnici/sustavi bodovanja*[1,9,10,31]. Upitnik o simptomima disfunkcije mokrenja se sastoji od 10 pitanja koja procjenjuju dnevnu inkontinenciju, opstipaciju, hitnost, učestalost mokrenja i dizuriju[1]. Od koristi je i pedijatrijski *Incontinence Symptom Indeks*[35] te *Dysfunctional Voiding and Incontinence Symptoms Score* za procjenu dnevnih i noćnih simptoma, pražnjenja crijeva i kvalitete života[36]. Iako nisu popularni među pedijatrijskim nefrourolozima, olakšavaju postavljanje dijagnoze i korisni su za procjenu učinka terapije. Kombiniraju se s dnevnikom mokrenja i neinvazivnim urodinamskim studijama.

Dnevnik pijenja/mokrenja je najvažniji, jednostavan alat u dijagnostici PM u djece. Dnevnik s bilježenjem vremena, količine i vrste uzete tekućine te vremena i volumena izmokrenog urina tijekom 48 (ili 72) sati obično se vodi tijekom vikenda, pri tome ne nužno dva dana za redom[9,10,37]. Daje objektivne informacije o unosu, vrsti i distribuciji tekućine, o učestalosti mokrenja, funkcionalnom kapacitetu mokraćnog mjehura (FKMM) te noćnoj produkciji urina. Funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura odgovara maksimalnom volumenu mokraće zabilježenom tijekom vođenja dnevnika. Normalan FKMM je kapacitet za dob +/– 20% ml. Očekivani kapacitet mokraćnog mjehura izračunava se prema formuli (dob u godinama × 30 ml) + 30 ml[9,10] ili prema formuli: (dob u godinama +2) x (30 ml) – za djecu od 2 do 16 g.[38] Smanjen je ako iznosi < 65 % (70 %) od očekivanog za dob, povećan ako je > 150 % od očekivanog[9,10]. Noćna poliurija (produkcija veća od 130% od očekivanog kapaciteta za dob) je najčešći uzrok noćne enureze. Predloženo je da se standardnim dnevnikom mokrenja prate epizode dnevne inkontinencije tijekom 14 dana, kao i enureza i/ili nokturija tijekom 14 noći. Preporuča se bilježiti volumen urina kod enureze 7 dana, vrijeme spavanja i buđenja 14 dana, te dnevnik stolice 14 dana[9,10]. Od koristi je i motivacijski dnevnik u kojem se, na djetetu prihvatljiv, poticajan način (crtanje sunca/emotikona-smješka), bilježe epizode inkontinencije, uz psihološku tehniku „žetoniranja“ tj. simbolične nagrade za suhe dane/noći. Služi u procjeni učestalosti inkontinencije i vrijedan je u praćenju učinka terapije.

Tehnika 4-satne opservacije mokrenja se koristi kod djece koja nisu uspostavila kontrolu sfinktera, a sastoji se u čestom praćenju mokrenja (ili vaganja pelena), uz sonografsko određivanje rezidualnog urina iza svakog mokrenja[9,10].

Klinički pregled

Anamnezu nadopunjuje fokusirani fizikalni pregled. Uključuje procjenu rasta i razvoja (tjelesna masa i visina), palpaciju trbušne stjenke (distenzija mjehura, prisutnost fekalnih masa), pregled spolovila i perigenitalnog područja. Inspekcijom perigenitalnog područja se mogu uočiti znakovi iritacije ili hiperemija koji su česti kod inkontinencije mokraće, nenormalni položaj ušća uretre (meatalne anomalije, fimoza, sinehije labija u djevojčica nakon ponavljajućih upala vanjskog spolovila), te znakovi traume, kod npr. seksualnog zlostavljanja[39,40]. Posebno je važno tragati za znakovima skrivenog neurološkog deficita. U tom je smislu koristan pregled lumbosakralne kralježnice gdje se mogu naći pigmentacije, čuperak dlačica, udubljenja, kožni nabori, asimetrična glutealna brazda, što zahtjeva daljnju obradu. Zaravnjeni gluteusi mogu biti znak sakralne ageneze. Obavezno treba ispitati bulbokavernozni i anokutani refleks. Pregled donjih udova, procjena trofike mišića, motorike, senzibiliteta, hoda, tetivnih refleksa na nogama, može postaviti sumnju na neurogenu podlogu PM. Fizikalni pregled ponekad uključuje i promatranje samog čina mokrenja, uključivo položaja koje dijete koristi na toaletnoj školjci[41].

Laboratorijske pretrage

Kod djece s PM uvijek je potrebno učiniti kompletni pregled mokraće s urinokulturom. U djece s inkontinencijom se nerijetko javlja asimptomatska bakteriurija[31]. U nekim slučajevima od koristi je određivanje osmolalnosti prvog jutarnjeg urina i serumskog kreatinina te indeksa kalcija/kreatinina u spotu urina[31]. Kod djece s ponavljajućim IMS neophodna je daljnja invazivna dijagnostika.

Ultrazvučna pretraga u procjeni poremećaja mokrenja u djece

U sve djece s poremećajem DMS neophodno je učiniti ultrazvučni pregled mokraćnog sustava i to s punim mjehurom, uz određivanje rezidualnog urina nakon mokrenja. Prethodno je potrebno izmjeriti debljinu stjenke mjehura, ev. dilataciju prevezikalnog segmenta uretera te vizualizirati vrat mjehura. Netom nakon mokrenja određuje se rezidualni urin. Povećan je ako iznosi > 10 % očekivanog kapaciteta mjehura u ml[29] ili opetovano iznosi > 20 ml (kod djece < 6 g.) ili ako je > 15 % kapaciteta mjehura (izmokreni urin + rezidualni urin u ml) ili repetitivno iznosi > 20 ml kod djece > 7 g.[10]. Debljina stjenke mjehura određuje se prije i nakon mokrenja. Stjenka mjehura normalno mjeri ≤ 3 mm kada je mjehur pun ili ≤ 5.0 mm kad je mjehur prazan[42]. Zadebljana stjenka mjehura indikativna je za upalu, subvezikalnu opstrukciju (anatomsku ili funkcionalnu kod disfunkcijskog mokrenja), prekomjerno aktivan ili neurogeni mjehur. Debljina detruzora je evaluirana kod zdrave djece[43] te kod djece s neurogenim mjehurom i patološkim urodinamskim nalazom, kod koje je dokazano zadebljanje detruzora[44]. U radu hrvatskih autora je utvrđena statistički značajna razlika u debljini detruzora između djece sa urednim urodinamskim nalazom i djece s ne-neuropatskim mjehurom/disfunkcijom sfinktera, ali se nije mogla odrediti granična vrijednost koja bi razlikovala te dvije skupine[45]. Noviji mjerni alat u neinvazivnoj dijagnostici disfunkcije mokrenja u djece je omjer debljine stjenke punog i praznog mjehura *(F/E) BWT ratio*[46]. Nalaz opetovano prisutnog značajnog rezidualnog urina, uz postmikcijski zadebljanu stjenku mjehura, indikativan je za disfunkciju mokrenja i zahtjeva daljnju obradu[31].

Kod opstipirane djece treba sonografski izmjeriti širinu rektuma, pri čemu je od kliničkog značaja dijametar > 3 cm[47].

Neinvazivno urodinamsko ispitivanje – mikciometrija

Zlatni standard u procjeni funkcionalnih poremećaja mokrenja je urodinamsko ispitivanje koje precizno definira poremećaje faze punjenja i pražnjenja DMS. Koriste se neinvazivne pretrage, poput mikciometrije u kombinaciji s EMG uretralnog sfinktera (zdjelične muskulature) te invazivne pretrage, kombinirano mjerenje ili tlak/protok/EMG studija.

Mikciometrija s određivanjem rezidualnog urina je zbog svoje jednostavnosti, neinvazivnosti, te isplativosti, dragocjena preliminarna pretraga. To je metoda mjerenja dinamike protoka urina za vrijeme mokrenja. Protok urina kao konačni rezultat akta mokrenja pruža uvid u cjelokupnu funkciju DMS (kontrakcija detruzora, otvaranje vrata mjehura i prohodnost uretre). Nedostatak je nemogućnost određivanja lokalizacije lezije. Postupak je idealan za dječju dob[31,32]. Dijete spontano mokri u posebno konstruiran uređaj – mikciometar. Vrijednosti se prikazuju grafički i brojčano. Ocjenjuju se slijedeći parametri: vrijeme do početka mokrenja, vrijeme do maksimalnog protoka, maksimalni protok, srednji protok, vrijeme mokrenja i protoka, izmokreni volumen te izgled krivulje, od koji je najvažniji potonji. Oblik krivulje determiniran je sposobnošću kontraktilnosti detruzora, naprezanjem trbušne muskulatere i prohodnošću uretre. Razlikuje se pet osnovnih oblika krivulje[9,10]. Normalna krivulja zdravog djeteta ima oblik zvona (parabole), neovisno o spolu, dobi i volumenu urina. Krivulja koja ima oblik tornja obilježena je visokom amplitudom i kratkim trajanjem, uslijed eksplozivne kontrakcije te je indikativna za prekomjerno aktivan mjehur. „Staccato“ krivulja – iregularan i fluktuirajući oblik krivulje, pri čemu je protok kontinuiran, te nikad ne dosiže „nultu“ vrijednost tijekom mokrenja tipična je za disfunkcijsko mokrenje. Isprekidana krivulja, pri čemu je mokrenje frakcionirano, uz postojanje segmenata koji dosižu „nultu“ vrijednost, upućuje na hipoaktivan/lijeni mjehur. Svaki pojedini šiljak („peak“) učinak je naprezanja trbušne muskulature (Valsalva manevar) da isprazni mjehur. Krivulja tipa platoa obilježena je niskom amplitudom i prolongiranim trajanjem tipično za subvezikalnu opstrukciju (anatomsku – kao kod valvula stražnje uretre ili dinamičku kod toničke kontrakcije sfinktera). Ovaj oblik krivulje može se naći i kod hipoaktivnog mjehura za vrijeme dugotrajne kontinurane kontrakcije trbušne muskulature[9,10]. Neki autori predlažu pojednostavljenu klasifikaciju oblika krivulje na tipično normalnu, tipično patološku i tip „neodređene“ krivulje. Naime, pri analizi krivulje postoji puno varijabilnosti u tumačenju kako među promatračima, tako i kod samog promatrača[48,55]. Najveće je slaganje oko prosudbe „bez abnormalnosti“. Stoga je identificiranjem djece s potvrđenom tipično normalnom krivuljom, moguće izbjeći invazivno urodinamsko ispitivanje[48]. Za određivanje maksimalnog protoka, koji ima veći značaj u adultnoj urologiji, svojedobno su korišteni Miskolc nomogrami *(Szabo i sur., 1995.)*[49]. Minimalni prihvatljivi protok iznosi u dječaka 10 ml/s, a u djevojčica 15 ml/s[50]. Mikciometrija se

izvodi u djece koja su usvojila higijenske navike (minimalna dob 4 g., iskustveno i prije toga). Djetetu treba omogućiti privatnost, opuštenu i prijateljsku atmosferu, bez požurivanja i pritiska, uz nazočnost roditelja kod mlađe djece. Potrebno je učiniti više od jedne krivulje, optimalno tri[9,10]. Volumen izmokrenog urina treba biti veći od 50 % očekivanog kapaciteta za dob. Za adekvatnu interpretaciju obzirom na dob djeteta, najniži prihvatljivi volumen urina se određuje prema formuli: (dob u godinama x 5) + 50 ml[51]. Distendirani mjehur uslijed hiperhidracije (> 115% očekivanog kapaciteta) u trećine djece rezultira krivuljom koja nema oblik zvona, uz povećani rezidualni urin[52]. Mikciometriju treba obavezno nadopuniti s ultrazvučnim pregledom mjehura i to unutar par minuta od pretrage te po potrebi s EMG zdjeličnih mišića (kod sumnje na disfunkcijsko mokrenje). Određuje se rezidualni urin i debljina stjenke mjehura. Opetovano patološka krivulja, uz značajan rezidualni urin i zadebljanu stjenku mjehura indicira invazivno urodinamsko ispitivanje[31], koje se istodobno može nadopuniti sofisticiranim pretragama za detekciju vezikoureteralnog refluksa[53]. U studiji s malim brojem ispitanika kombinacija neinvazivnih testova u korelaciji s invazivnim urodinamskim testovima kod djece s definiranim simptomima PM (prekomjerno aktivnim mjehurom i disfunkcijskim mokrenjem) pokazuje senzitivnost od 88.4% i 87.5% te nisku specifičnost 72.7% i 69.2%[54].

Završno, ako dijete s PM temeljem neinvazivnih postupaka ima neopterećenu anamnezu, uredan fizikalni pregled, odsustvo IMS, normalan sonografski nalaz bubrega, mokraćnog mjehura i mikciometrije, bez značajnog rezidualnog urina, daljnja dijagnostika nije potrebna. Kod djece s anamnezom ponavljajućih IMS, uz patološki sonografski nalaz i nalaz mikciometrije, indicirana je invazivna dijagnostička obrada (urodinamika, cistografija za evaluaciju VUR-a te po potrebi cistoskopija i magnetska rezonanca lumbosakralne kralježnice).

Zaključak

Djeca sa spektrom poremećaja mokrenja čest su problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pojedini oblici poremećaja mokrenja, posebno oni koji predstavljaju funkcionalnu opstrukciju toku mokraće, povezani su s rizikom oštećenja gornjeg mokraćnog sustava. Stoga pristup toj djeci mora biti proaktivan, uz inicijalno jednostavne dijagnostičke postupke koji se mogu započeti već na primarnoj razini. Ciljevi neinvazivne dijagnostičke procjene sastoje se u utvrđivanju tipa poremećaja mokrenja, uz selekciju one skupine djece koja će imati koristi od daljnjih invazivnih pretraga, što je preduvjet uspješnog liječenja, očuvanja bubrežne funkcije i njihovog mentalnog zdravlja.

Skraćenice

PM – poremećaji mokrenja,
DMS – donji mokraćni sustav,
BBD – bladder and bowel dysfunction,
IMS – infekcija mokraćnog sustava,
FKMM – funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura.

LITERATURA

1. *Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian Pa, Khoury A i sur.* The dysfunctional voidning scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. J Urol. 2000;164:1011–5. doi: 10.1097/00005392-200009020-00023.
2. *Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, Craig J.* A population-based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. J Urol. 2009;181:808–15. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.044.
3. *Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, Ferreira AL, Magalhães PG, Silva FM, i sur.* Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. Pediatr Nephrol. 2012; 27:597–603. doi: 10.1007/s00467-011-2028-1.
4. *Barroso U Jr, Dultra A, De Bessa J Jr, Barros DG, Maron F, Barroso DV, i sur.* Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalised and non-institutionalised children. BJU Int. 2006; 97:813–5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06034.x
5. *Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF.* Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. J Pediatr. 2000;137:814–8. doi: 10.1067/mpd.2000.109196.
6. *Hägglöf B, Andrên O, Bergström E, Marklund L, Wendelius M.* Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. Eur Urol. 1998; 33 Suppl 3:16–9. doi: 10.1159/000052236.
7. *Özen MA, Mutluer T, Necef I, Shabsog M, Taşdemir M, Bilge I, i sur.* The overlooked association between lower urinary tract dysfunction and psychiatric disorders: a short screening test for clinical practice. J Pediatr Urol. 2019;(4):332.e1-332.e5. doi: 10.1016/j.jpurol.2019.03.025.
8. *Ching CB, Lee H, Mason MD, Clayton DB, Thomas JC, Pope JC 4th, i sur.* Bullying and lower urinary tract symptoms: why the pediatric urologist should care about school bullying. J Urol. 2015;193:650–4. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.103
9. *Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmas K, Bauer S, Bower W, i sur.* The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardisation commitee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2006;176:314–24. 10.1016/S0022-5347(06)00305-3.
10. *Austin FP,† Bauer BS, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, i sur.* The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2014;191:1863–65. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.110.
11. *Batinić D.* Neurovezikoureteralna disfunkcija i drugi poremećaji mokrenja. U: Zergolern LJ, Reiner Banovac Ž, Barišić i suradnici. Pedijatrija. Str. 1185–1191.
12. *Van Gool J, De Jonge GA.* Urge syndrome and urge incontinence. Arch Dis Child 1989;64:1629–34. doi: 10.1136/adc.64.11.1629.

13. *Fisher R, Frank D.* Detrusor instability, day and night time wetting, urinary tract infections. Arch Dis Child. 2000;83 (2):135–7. doi: 10.1136/adc.83.2.135.
14. *Helstrőm A, Hanson E, Hansson S, Jodal U.* Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr 1990;149:434–7. doi: 10.1007/BF02009667.
15. *Helstrőm A, Hanson E, Hansson S, Jodal U.* Micturition habits and incontinence at age 17-reinvestigation of a cohort studied at age 7. Br J Urol. 1995;76:231–4. doi:10.1111/j.1464-410x.1995.tb07681.x.
16. *Feldman AS, Bauer SB.* Diagnosis and management of dysfunctonal voiding. Curr Opin Pediatr. 2006;18:139–47. doi: 10.1097/01.mop.0000193289.64151.49.
17. *Bauer SB.* Special considerations of the overactive bladder in children. Urology. 2002;60:43–8. discussion 49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01793-4.
18. *Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, De Walle JV.* One thousand video-urodynamics studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. BJU Int. 2001;87:575–580. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00083.x.
19. *Van Batavia JP, Ahn JJ, Fast AM, Combs AJ, Glassberg KI.* Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction. J Urol. 2013;190(4 Suppl):1495–9. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.016.
20. *Ural Z, Ulman I, Avanoglu A.* Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idioapthic lower urinary tract dysfunction in children. J Urol 2008;179:1564–7. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.095.
21. *Cvitković Roić A, Roić G, Valent Morić B, Palčić I.* Vezikoureteralni refluks i poremećaji funkcije donjeg mokraćnog sustava. Paediatr Croat 2014;58:47–50. doi: http://dx.doi.org/10.13112/PC.2014.8
22. *Chandra M, Maddix H.* Urodynamics dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. J Pediatr. 2000;136: 754–9. PMID: 10839872.
23. *Varlam DE, Dippel J.* Non-neuogenic bladder and chronic renal insufficiency in childhood. Pediatr Nephrol.1995;9:1–5. doi: 10.1007/BF00858952.
24. *Burgers RE, Mugie SM, Chase J, Cooper CS, von Gontard A, Siggaard Rittig C i sur.* Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Comitte of the International Children's Continence Society. J Urol. 2013,190:29–36. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.001.
25. *Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG, Veiga ML, Bastos Netto JM, Barroso U Jr.* Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. Front Pediatr. 2016;4:101. doi: 10.3389/fped.2016.00101.
26. *Combs AJ, Van Batavia JP, Chan J, Glassberg KI.* Dysfunctional elimination syndrome-how closely linked are constipation and encopresis with specific lower urinary tract conditions? J Urol. 2013;190:1015–20. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.111.
27. *Santos J, Varghese A, Williams K, Koyle MA.* Recommendations for the management of bladder bowel dysfunction in children. Pediat Therapeut.2014;4:191. doi: 10.4172/2161-0665.1000191.
28. *Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S.* Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. Acta Paediatr. 2013;102:e215–20. doi: 10.1111/apa.12158
29. *Duel BP, Steinberg-Epstein R, Hill M, Lerner M.* A survey of voiding dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. J Urol. 2003;170:1521–23. doi: 10.1097/01.ju.0000091219.46560.7b.
30. *Silay MS, Aslan AR, Erdem E, Tandogdu Z, Tekgul S.* Evaluation of functional lower urinary tract dysfunction in children: are the physicians complying with the current guidelines? Sci World J. 2013:341606. doi: 10.1155/2013/341606.
31. *Hoebeke P, Bower W, Combs A, De Jong T, Yang S.* Diagnostic Evaluation of Children With Daytime Incontinence. J Urol 2010; 183:699–703. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.038.
32. *Nijman RJ.* Diagnosis and management of urinary incontinence an functional fecal incontinence (encopresis) in children. Gastroenterol Clin N Am 2008; 37: 731–748. doi: 10.1016/j.gtc.2008.06.007.
33. *Gondim R, Azevedo R, Braga AA, Veiga ML, Barroso U Jr.* Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency. Int Braz J Urol. 2018;44:378–83. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2017.0434.
34. *Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, vin Tilburg M.* Childhood functional gastrointestinal disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016;150:1456–1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
35. *Nelson CP, Park JM, Bloom DA, Wan J, Dunn RL, Wei JT.* Incontinence Symptom Index-Pediatric: development and initial validation of a urinary incontinence instrument for the older pediatric population. J Urol. 2007;178(4 Pt 2):1763–7; discussion 1767. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.180.
36. *Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S.* Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. J Urol. 2005;173(3):969–73. doi: 10.1097/01.ju.0000152183.91888.f6.
37. *Lopes I, Veiga ML, Braga AA, Brasil CA, Hoffmann A, Barroso U Jr.* A two-day bladder diary for children: is it enough? J Pediatr Uro. 2015;11:348.e1–4. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.04.032.
38. *Koff SA.* Estimating bladder capacity in children. Urology. 1983;21:248. doi: 10.1016/0090-4295(83)90079-1
39. *Hoebeke P, Van Laecke E, Raes A, Van Gool JD, Vande Walle J.* Anomalies of the external urethral meatus in girls with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. BJU Int. 1999;83 (3):294–8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1999x.00929.x.
40. *Ellsworth PI, Merguerian PA, Copening ME.* Sexual abuse: another causative factor in dysfunctional voiding. J Urol. 1995; 153(3 Pt 1):773–6. PMID: 7861534.
41. *Mulders MM, Cobussen-Boekhorst H, de Gier RP, Feitz WF, Kortmann BB.* Urotherapy in children: quantitative measurements of daytime urinary incontinence before and after treatment according to the new definitions of the international children's continence society. J Pediatr Urol. 2011;7:213–8. doi: 10.1016/j.jpurol.2010.03.010.
42. *Jequier S, Rousseau O.* Sonographic measurements of the normal bladder wall in children. AJR AM J Roentgenol.1987;149: 563–6. doi: 10.2214/ajr.149.3.563.
43. *Kuzmic AC, Brkljacic B, Ivankovic D.* Sonographic measurement of detrusor muscle thickness in healthy children. Pediatr Nephrol. 2001;16:1122–5. doi: 10.1007/s004670100042.
44. *Muller L, Abrahamsson K, Sillen U, Jacobsson B, Oden A, Hellström M i sur.* Ultrasound assessment of detrusor thickness in children and young adults with myelomeningocele. J Urol. 2006; 175: 704-708. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00182-5.
45. *Cvitkovic-Kuzmic A, Brkljacic B, Ivankovic D, Grga A.* Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. Eur Urol. 2002; 41:214–218; discussion 218–9. doi: 10.1016/s0302-2838(01)00023-9.

46. *Tangal S, Gökçe Mİ, Özayar A, Gülpınar B, Haliloğlu AH, Burgu B, Özdiler E.* Evaluation of a new ultrasound measurement tool for the diagnosis of dysfunctional voiding in pediatric population: full/empty bladder wall thickness ratio. Urology. 2014;83(6):1369–72. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.036.
47. *Klijn AJ, Asselman M, Vijverberg MA, Dik P, de Jong TP.* The diameter of the rectum on ultrasonography as a diagnostic tool for constipation in children with dysfunctional voiding. J Urol. 2004;172(5 Pt 1):1986–8. doi: 10.1097/01.ju.0000142686.09532.46.
48. *Chang SJ, Yang SS.* Inter-observer and intra-observer agreement on interpretation of uroflowmetry curves of kindergarten children. J Pediatr Urol. 2008;4(6):422–7. doi: 10.1016/j.jpurol.2008.05.002.
49. *Szabő L, Fegyverneki S.* Maximum and average urine flow rates in normal children – the Miskolc nomograms. Brit J Urol. 1995;76; 19–20.doi:10.1111/j.1464-410x.1995.tb07824.x.
50. *Yamanishi T, Yasuda K, Murayama N, Sakakibara R, Uchiyama T, Ito H i sur.* Biofeedback training for detrusor overactyviti in children. J Urol 2000; 164: 1686–90. PMID: 11025748.
51. *Chang SJ, Chen JY, Chiang IN, Yang SS.* Lowest Acceptable Bladder Capacity for Interpretation of Uroflowmetry Tests in Children. Low Urin Tract Symptoms. 2017;9(3):161–165. doi: 10.1111/luts.12128.
52. *Yang SS, Chang SJ.* The effects of bladder over distention on voiding function in kindergarteners. J Urol. 2008;180(5):2177–82. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.063.
53. *Cvitković Roić A, Palčić I, Jaklin Kekez A, Roić G.* Videourodinamika uz kontrastnu mikcijsku urosonografiju – nova metoda u pedijatrijskoj nefrourologiji; Paediatria Croatica 60(2):64–69. doi:10.13112/PC.2016.10
54. *Ramamurthy HR, Kanitkar M.* Non invasive urodynamic assessment in children--are they reliable? Validation of non-invasive urodynamics in children with functional voiding disorders. Indian J Pediatr. 2010;77(12):1400–4. doi: 10.1007/s12098-010-0170-6.
55. *Gacci M, Del Popolo G, Artibani W, Tubaro A, Palli D, Vittori G, Lapini A, Serni S, Carini M.* Visual assessment of uroflowmetry curves: description and interpretation by urodynamists. World J Urol. 2007;25(3):333–7. doi: 10.1007/s00345-007-0165-8.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:201–206
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-33

Pregled | Review

Suvremeni pristup neurogenom mokraćnom mjehuru u djece

Contemporary approach to neurogenic urinary bladder in children

Andrea Cvitković Roić[1], Iva Palčić[2]✉, Tatjana Lesar[2], Goran Roić[3], Alemka Jaklin Kekez[2]

[1] Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka; Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb
[2] Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka; Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

Ključne riječi
NEUROGENI MOKRAĆNI MJEHUR,
SPINA BIFIDA,
URODINAMSKO ISPITIVANJE,
KONTRASTNA MIKCIJSKA UROSONOGRAFIJA,
DJECA

SAŽETAK. Neurogeni mokraćni mjehur (NMM) uzrokovan je oštećenjem inervacije donjeg mokraćnog sustava i predstavlja rizik za ponavljane upale mokraćnog sustava, nastanak vezikoureteralnog refluksa, hidronefroze, urolitijaze i oštećenje bubrežne funkcije. Urodinamska ispitivanja omogućila su nam bolje razumijevanje patofiziologije ovih poremećaja i rano otkrivanje čimbenika rizika za oštećenje bubrežnog parenhima. Odmah nakon postavljanja sumnje na neurogeni poremećaj nužna je kompletna nefrološka obrada koja uključuje ultrazvučne metode, 4 satnu opservaciju mokrenja, kontrastnu mikcijsku urosonografiju, urodinamiku i videourodinamiku. Glavni ciljevi liječenja i praćenja su očuvanje bubrežne funkcije, a nakon školske dobi i socijalno prihvatljiva kontinencija. U ovom radu iznosimo suvremeni pristup djetetu s neurogenim mokraćnim mjehurom uz osvrt na vlastito dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju djece i adolescenata s raznim oblicima ovog poremećaja.

Key words
NEUROGENIC URINARY BLADDER,
SPINA BIFIDA,
URODYNAMICS,
CONTRAST-ENCHANCED VOIDING UROSONOGRAPHY,
CHILDREN

SUMMARY. Neurogenic urinary bladder is caused by impaired innervation of the lower urinary tract and is a risk factor for recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, hydronephrosis, urolithiasis and impaired renal function. Urodynamic studies have allowed us to better understand the pathophysiology of these disorders and early detection of risk factors for renal parenchymal damage. Immediately after the suspicion on a neurogenic dysfunction, complete diagnostic workup is necessary, which includes ultrasound methods, 4-hour voiding observation, contrast-enchanced voiding urosonography, urodynamics and videourodynamics. The main goals of treatment and follow-up are the preservation of renal function, and after school age, socially acceptable continence. In this paper, we present contemporary approach to a child with neurogenic bladder with reference to our own many years of experience in the diagnosis and treatment of children and adolescents with various forms of this disorder.

Neurogeni mokraćni mjehur (NMM) uzrokovan je oštećenjem inervacije donjeg mokraćnog sustava i najčešće se klinički prezentira nemogućnošću potpunog pražnjenja mjehura, inkontinencijom urina, nedostatnim osjetom punoće mjehura i ponavljanim upalama mokraćnog sustava[1]. U ovom radu iznosimo suvremeni pristup djetetu s neurogenim mokraćnim mjehurom uz osvrt na vlastito dugogodišnje iskustvo u dijagnostici i liječenju djece i adolescenata s raznim oblicima NMM.

Etiologija

Uzroci neurogenog mjehura mogu biti kongenitalni ili stečeni. Najčešći kongenitalni uzrok je spina bifida ili rascjep kralježnice. Spina bifida (SB) je skupina prirođenih grešaka razvoja neuralne cijevi kojeg karakterizira rascjep kralježnice u bilo kojoj razini od cervikalne do sakralne, a razvija se već u prvim tjednima trudnoće kada se kralješci ne zatvore pravilno oko leđne moždine. Posljedično dolazi do raznog stupnja oštećenja leđne moždine i živaca. Iako se incidencija kongenitalnih anomalija kralježnice smanjuje, one i dalje predstavljaju najznačajniji uzrok neurogene disfunkcije mokraćnog mjehura koja se javlja u oko 95% ove djece. Učestalost ove anomalije iznosi oko 0,5–1:1000 živorođenih. Postoji više oblika ovog poremećaja. U najčešćem i najblažem obliku ne postoji samo koštani dio kralježnice i moždina je uredno prekrivena ovojnicama i kožom (spina bifida okulta – skriveni rascjep kralješnice). Osobe s ovim oblikom anomalije često su bez simptoma. Najteži oblik rascjepa je kada kroz defekt kralježaka uz ovojnicu izlazi i kralježnična moždina. U tom najtežem obliku bolesti nužno je neposredno nakon rođenja zatvoriti ovojnice neurokirurškim zahvatom kako bi se spriječio prodor bakterija te posljedična upala leđne moždine i mozga. Najveći broj pacijenata koji se prezentiraju kliničkom slikom neurogenog mjehura ima mijelomeningokelu, lipomeningokelu, dijastematomijeliju, agenezu sakruma,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Iva Palčić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7979-1276
Poliklinika za dječje bolesti Helena, Branimirova 71, 10000 Zagreb,
e-pošta: iva.palcic@yahoo.com

sindrom kaudalne regresije, tethered cord sindrom[2,3]. Dijagnosticira li se anomalija u ranijoj trudnoći, u nekoliko svjetskih specijaliziranih centara posljednjih se godina provodi prenatalni neurokirurški zahvat, odnosno zatvaranje defekta. Ovaj zahvat moguće je napraviti od 23. do 26. tjedna trudnoće i djeca operirana u fetalnoj dobi rjeđe zahtjevaju ugradnju shunta zbog hidrocefalusa te imaju bolji motorički razvoj u ranoj dobi[4].

Najčešći stečeni uzroci neurogenog mjehura su cerebralna paraliza, transverzalni mijelitis, multipla skleroza, tumori i trauma kralježnične moždine. Svaki od ovih uzroka može dovesti do različitog stupnja gubitka funkcije mokraćnog sustava[1].

Naše iskustvo

U Poliklinici za dječje bolesti Helena zahvaljujući projektu Europske unije osnovan je Regionalni centar izvrsnosti za dijagnostiku i liječenje pacijenata s disfunkcijama mokraćnog mjehura i crijeva[5]. Unazad 16 godina liječili smo 437 djece s neurogenim mokraćnim mjehurom. Prosječna dob naših ispitanika bila je od 2 tjedna do 30 godina starosti, 161 (36,8 %) pacijenata je bilo muškog, a 276 (63,2 %) ženskog spola. Najveći broj naših pacijenata operirao je mijelomeningokelu. U tablici 1 prikazane su neurološke dijagnoze naših pacijenata.

Tablica 1. Osnovne dijagnoze kod naših 437 pacijenata s neurogenim mjehurom

Table 1. Basic diagnosis in our 437 patients with neurogenic bladder

Dijagnoza	Broj pacijenata (%)
Mijelomeningokela	306 (70 %)
Anorektalne maloformacije	43 (9,8 %)
Druge anomalije kralješnice	30 (7 %)
Lipom kralješničke moždine	13 (3 %)
Stanje nakon operacije u zdjelici	9 (2 %)
Cerebralna paraliza	8 (1,8 %)
Tumori živčanog sustava	8 (1,8 %)
Neuromišične bolesti	7 (1,6 %)
Trauma leđne moždine	6 (1,4 %)
Ostalo	7 (1,6 %)

Dijagnostički algoritam

Dijagnostički algoritam uključuje detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, neurološki pregled, ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura, mikcijsku cistouretrografiju ili ultrazvučnu kontrastnu urosonografiju (ceVUS, engl „contrast enchanced voiding urosonography“), urodinamsko ispitivanje, anorektalnu manometriju, u dojenačkoj dobi ultrazvuk mozga i kralježnice, a kasnije magnetsku rezonancu (MR) mozga i lumbosakralne kralježnice[6,7]. Kod starije djece s inkontinencijom potrebno je pažljivo pregledati leđa tražeći kožne znakove okultnog spinalnog dizrafizma (pigmentacija, udubljenje kože, dlaka itd.). Pregled uključuje i ispitivanje perinealnog i perianalnog osjeta, tonusa analnog sfinktera, refleksa donjih udova, uključujući bulbokavernozni i anokutani refleks. Kod novorođenčadi i male dojenčadi procjena uvijek započinje ultrazvučnim pregledom mokraćnog sustava i 4-satnom opservacijom mokrenja. Ultrazvukom tražimo indirektne znakove povišenog intravezikalnog tlaka poput zadebljanja stijenke mokraćnog mjehura, dilatacije uretera i kanalnog sustava bubrega[8]. 4-satna opservacija mokrenja daje nam vrijedne podatke o broju mikcija, funkcionalnom kapacitetu mjehura i mogućnosti pražnjenja mjehura ovisno o prisutstvu ostatnog urina. Kontrastna mikcijska urosonografija pokazuje da li se razvio vezikoureteralni refluks (VUR) koji je kod ove djece većinom sekundarni[9,10].

Urodinamsko ispitivanje i faktori rizika kod neurogenog mokraćnog mjehura

Urodinamsko ispitivanje predstavlja zlatni standard u procjeni svih funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava. Zahvaljujući modernim urodinamskim uređajima danas je moguće i bolje razumijevanje patofiziologije neurogenih disfunkcija. Pomoću urodinamskog ispitivanja određuje se intravezikalni tlak, kapacitet i rastezljivost mjehura, aktivnost detruzora i sfinktera u fazi punjenja i pražnjenja mjehura, tlak kod kojeg nastupa inkontinencija (*eng. leak point pressure*) i elektromiografija sfinktera. Važno je utvrditi i da li su funkcije detruzora i vanjskog sfinktera koordinirane. Kontrakcija sfinktera tijekom pražnjenja mokraćnog mjehura naziva se detruzor/sfinkter dissinergija. Pomoću urodinamskih parametara planira se terapijski pristup i procjenjuje rizik oštećenja gornjeg mokraćnog sustava. Glavni čimbenici rizika za oštećenje bubrega su niska rastezljivost mjehura, detruzor-sfinkter dissinergija i hiperrefleksija detruzora[1–4,11].

Kod svakog djeteta s neurogenim mokraćnim mjehurom ubrzo nakon neurokirurške intervencije provodi se urodinamsko ispitivanje bez sedacije, u ležećem položaju na leđima, a kod starijeg djeteta i u sjedećem položaju. Ispitivanje se sastoji od istovremenog mjerenja i računalnog prikaza intravezikalnog i abdominalnog tlaka, elektromiografije vanjskog uretralnog sfinktera za vrijeme punjenja i mikcije (cistometrija). Koristi se dvolumenski uretralni 7F ili 9F kateter i rektalni jednolumenski kateter, a mokraćni mjehur se puni fiziološkom otopinom temperature 35–37°C, brzinom 10 do 30 ml/min. Abdominalni tlak mjeri se

kao rektalni tlak, a tlak detruzora aparat automatski izračunava kao razliku intravezikalnog i rektalnog tlaka. EMG vanjskog uretralnog sfinktera procjenjuje se preko aktivnosti zdjeličnog mišićja, mjerenog površnim, samoljepivim elektrodama postavljenim simetrično s jedne i druge strane vanjskog analnog sfinktera[12]. Metode, definicije i jedinice odgovaraju standardima preporučenim od International Continence Society[13]. Zadnjih godina u našoj ustanovi kod djece s neurogenim mjehurom uveli smo videourodinamiku s kontrastnom ultrazvučnom cistografijom. Naime, kroz isti dvolumenski kateter u mjehur instaliramo ultrazvučno kontrastno sredstvo druge generacije i na taj način u istom aktu dobivamo informaciju o anatomiji mjehura i prisutstvu VUR-a uz sve funkcionalne urodinamske parametre. Videourodinamika predstavlja zlatni standard jer nam daje vrijedne prognostičke podatke i smjernice za daljnje liječenje i praćenje pacijenta. Naime, VUR koji se javlja kod višeg intravezikalnog tlaka i većeg kapaciteta mjehura može se uspješnije liječiti konzervativno i veliki broj ovih refluksa, čak višeg stupnja, spontano nestaje nakon uvođenja antikolinergika i čiste intermitetne kateterizacije[14,15].

Urodinamski razlikujemo nekoliko tipova neurogene disfunkcije. Funkcija detruzora i vanjskog sfinktera uretre mogu biti normalne, prekomjerne (hiperfunkcija) i slabe ili odsutne (hipo/arefleksija)[11]. Postoji više klasifikacija neurogene disfunkcije. Stara podjela na lezije gornjeg i donjeg motornog neurona nije dovoljno precizna jer se kod jednog djeteta mogu naći sve kombinacije aktivnosti detruzora i sfinktera ovisno o tome u kojoj mjeri su zahvaćena simpatička, parasimpatička i somatska vlakna. Prema van Goolu postoje četiri najčešća podtipa neurogenog mjehura: (1) hiperrefleksija detruzora i hiperrefleksija sfinktera, (2) hiperrefleksija detruzora i hiporefleksija sfinktera, (3) hiporefleksija detruzora i hiperrefleksija sfinktera, (4) hiporefleksija detruzora i sfinktera[11]. Kod naših pacijenata urodinamski smo, prema aktivnosti sfinktera i detruzora, našli sva četiri osnovna tipa neurogenog mjehura no, većina naših pacijenata imala je hiperrefleksiju detruzora i hiperrefleksiju sfinktera, uz dissinergiju detruzora i sfinktera. Ova skupina djece ima najveći rizik za oštećenje bubrega. Većina ima febrilne i afebrilne uroinfekcije i VUR, a u starijoj dobi i urolitijazu. Kod djece s hiporefleksijom detruzora i sfinktera i hiperrefleksijom detruzora i hiporefleksijom sfinktera niti jedan naš pacijent nije imalo febrilne uroinfekcije i VUR, no glavni klinički problem kod ovih pacijenata je teška inkontinencija. Kod pacijenata s hiporefleksijom detruzora i hiperrefleksijom sfinktera češće su febrilne i afebrilne upale i VUR. Ova djeca najčešće imaju retencije urina uz preljevnu inkontinenciju[5].

Čak 80% naših pacijenata imalo je hiperrefleksiju sfinktera, najčešće praćenu dissinergijom detruzora i sfinktera. Kod djece s detruzor/sfinkter dissinergijom postoji funkcionalna infravezikalna opstrukcija koja je patofiziološki značajna kao i anatomska opstrukcija. Svaka dugotrajna opstrukcija izlaza mjehura dovodi do hipertrofije glatkog mišića i promjena u matriksu vezivnog tkiva. Povećano pericelularno nakupljanje kolagena tipa III unutar detruzora je najvećim dijelom odgovorno za smanjenje rastezljivosti[16,17,19]. Visoki intravezikalni tlak, trabekulacije i zadebljanja stijenke mokraćnog mjehura tijekom vremena mogu dovesti do razvoja hidronefroze, VUR-a i oštećenja bubrežne funkcije. Niska rastezljivost mjehura uzrokuje poremećenu aktivnost uretera što onemogućuje normalnu urodinamiku gornjeg mokraćnog sustava, dovodi do čestih uroinfekcija te ožiljčenja bubrega[18]. Povezanost infravezikalne opstrukcije s nastankom vezikoureteralnog refluksa najbolje je prikazana kod djece s valvulama stražnje uretre i neurogenim mjehurom[2,3,20,22]. Kod djece s mijelomeningokelom u više radova dokazano je štetno djelovanje visokog intravezikalnog tlaka[21,23,24]. McGuire i suradnici su otkrili VUR kod 68 %, a megaureter kod 80 % pacijenata s intravezikalnim tlakom iznad 40 cm H_20[16]. Učestalost promjena na gornjem mokraćnom sustavu kod djece s visokim intravezikalnim tlakom zbog dissinergije detruzora i sfinktera ili hiperrefleksije detruzora iznosi od 40 do 86 %[19,20]. Stoga su ovi parametri važni u procjeni izbora terapije. Većina autora preporučuje započeti čistu intermitentnu kateterizaciju mokraćnog mjehura kod svakog djeteta sa sniženom rastezljivošću, dissinergijom detruzora i sfinktera te povišenim intravezikalnim tlakom prije razvoja promjena na gornjem mokraćnom sustavu[2,3,16,25]. Čak do 80 % djece s ovim čimbenicima rizika će razviti VUR, hidronefozu i oštećenje bubrega ako se terapijski ne intervenira[2].

Iako kod djece s hiporefleksijom sfinktera nisu nađeni značajni čimbenici rizika za oštećenje bubrega, prospektivne studije pokazuju da u djece, osobito u prvoj godini života, postoji tendencija urodinamskim promjenama u smislu povišenja tlaka detruzora i smanjenja rastezljivosti[3]. Stoga je nužno praćenje ovih parametera tijekom djetinjstva radi pravovremenog započinjanja čiste intermitentne kateterizacije i eventualnog uvođenja antikolinergika. Razlog urodinamskim promjenama u rano dojenačko doba je ili kirurška trauma koja dovodi do spinalnog šoka s prolaznom hipoaktivnšću detruzora ili odgovor detruzora na neurogenu infravezikalnu opstrukciju. U kasnijem djetinjstvu, redovito praćenje nužno je zbog urodinamskih promjena povezanih s mogućim razvojem "tethered cord" sindroma, fibrozom sfinktera, malformacijama shunta[1–3].

Bez urodinamskog ispitivanja nije moguće prepoznavanje tipa neurogenog mjehura. Rano postavljanje točne dijagnoze, odnosno definiranje točnog poremećaja na nivou detruzora i sfinktera, te redovito praćenje zbog očekivanih promjena u ranom djetinjstvu, omogućuje planiranje terapije i sprječavanje očekivanih posljedica.

Liječenje neurogenog mokraćnog mjehura

Pravovremenim terapijskim pristupom mogu se procijeniti čimbenici rizika i spriječiti oštećenje gornjeg mokraćnog sustava. Djeca s prisutnim faktorima rizika zahtjevju vrlo intenzivan program liječenja i praćenja[7]. Cilj je postići niski intravezikalni tlak u mokraćnom mjehuru primjerene rastezljivosti i volumena. Terapijski pristup značajno se promijenio unazad dvadesetak godina. Glavni cilj terapije je očuvanje bubrežne funkcije, a u školskoj dobi i postizanje kontinencije[1,7].

Osnova liječenja je čista intermitentna kateterizacija[25]. Njome se postiže potpuno pražnjenje mjehura pod niskim tlakom. Kateterizacija sprječava oštećenje bubrega i inkontinenciju, razvija samopoštovanje i omogućuje što normalniji razvoj djeteta s neurogenim mjehurom. U našoj ustanovi provodimo program edukacije kateterizacije roditelja već od novorođenačke dobi, a edukaciju samokateterizacije započinjemo od 6. do 7. godine života ovisno o intelektualnim sposobnostima i finoj motorici djeteta[5].

Osim kateterizacije koriste se antikolinergici, a rjeđe i alfa adrenergici, kolinergici, simpatikolitici, relaksansi poprečnoprugastih mišića. Antimuskarinski lijekovi čine temelj farmakoterapije neurogenog mokraćnog mjehura te postoji dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti[7]. Ova skupina lijekova djeluje na vezanje acetilkolina na M2 i M3 muskarinske receptore u mokraćnom mjehuru. Antimuskarinski lijekovi djeluju kao kompetitivni antagonisti acetilkolina. Naime, vezanjem za muskarinske receptore sprječavaju vezanje acetilkolina i na taj način smanjuju kontraktilnost mokraćnog mjehura, sprječavaju spontane kontrakcije detruzora tijekom faze punjenja i povećavaju maksimalni cistometrijski kapacitet. Oxybutynin hydrochloride je registriran za djecu i može se davati peroralno, intravezikalno ili transdermalno. Najčešće ga dajemo u dojenačkoj dobi intravezikalno, a kasnije peroralno u dozi 0,2–0,4 mg/kg u 2–3 doze na dan. Glavni nedostatak ovog lijeka su sistemne nuspojave poput suhoće usta i kože, opstipacija, mutan vid, glavobolja, crvenilo lica. Zadnjih godina sve češće se koriste i selektivni antikolinergici novije generacije poput tolterodina, derifenacina, solifenacina i propiverina. Najnoviji lijek koji se koristi većinom kod djece s nuspojavama na antikolinergike je Mirabegron koji je selektivni agonist B3 adrenoreceptora. Više studija je pokazalo da je ovaj lijek efikasan i siguran kod odraslih i djece s neurogenim mjehurom. Osim što ima rjeđe nuspojave dovodi i do povećanja kapaciteta mjehura i rastezljivosti te smanjenja inkontinencije. Primjenjuje se oralno u dozi 25–50 mg, jednom dnevno. Najčešće nuspojave ovog lijeka su infekcije urinarnog trakta i tahikardija[26–29].

U slučaju neuspjeha ili nuspojava konzervativne medikamentozne terapije prvi izbor je neuromodulacija. Neuromodulacija je promjena živčane aktivnosti primjenom električne stimulacije ili kemijskih tvari na ciljana mjesta u tijelu[30]. To je minimalno invazivni postupak, a točan mehanizam kojim utječe na neurogeni mokraćni mjehur još nije posve jasan. Neuromodulacija nam omogućuje novi pristup pacijentima s neurogenom disfunkcijom mokraćnog mjehura/crijeva te može pomoći u obnavljanju funkcije ili ublažavanju simptoma koji imaju neurološku osnovu. Može se primijeniti transkutano primjenjujući samoljepive elektrode na tibijalni živac (TTNS – transkutana tibijalno neurostimulacija), perkutano pomoću iglične elektrode (PTNS – perkutana tibijalna neurostimulacija) ili sakralno (TENS). Najmanje invazivna od navedenih metoda je transkutana stimulacija tibijalnog živca (TTNS) koja se koristi kod djece i odraslih s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom, neopstruktivnom retencijom, kroničnom opstipacijom, fekalnom inkontinencijom i sindromom kronične zdjelične boli. Iskustva s liječenjem djece i adolescentima s neurogenim disfunkcijama vrlo su ograničena. U našoj ustanovi provodi se program kućnog liječenja TTNS-om, svakodnevno kroz 30 minuta. Samoljepiva aktivna elektroda postavlja se 4–5 cm kranijalno od medijalnog maleola. Naši rezultati na skupini od 39 pacijenata pokazuje da kod 8 pacijenata (20 %) nismo imali nikakav učinak na simptome od strane mokraćnog, niti gastroenterološkog sustava. Kod 20 (51,3 %) pacijenata postigao se bolji osjet punoće crijeva, kod 12 (30,8 %) je postignuta kontinencija stolice, kod 12 (30,8 %) bolji osjet punoće mjehura, kod 6 (15,4 %) kontinencija urina, a kod 4 (10,2 %) mokrenje s manje naprezanja. Niti jedan pacijent nije imao nuspojave terapije. Iako su rezultati tromjesečnog liječenja značajno slabiji nego kod djece s ne-neurogenim mokraćnim mjehurom/crijevom, većina naših pacijenata ima pozitivan učinak na motilitet crijeva i bolji osjećaj punoće rektuma što je preduvjet za postizanje kontinencije. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju pacijenata radi procjene dugoročnog terapijskog učinka TTNS kod djece kao i učinka kombinacije neuromodulacije s drugim metodama liječenja[31].

Ukoliko se medikamentozno i neuromodulacijom ne uspije postići snižavanje intravezikalnog tlaka danas je prva terapija izbora intravezikalna primjena Botulin toksina tip A (BTX-A) (1, 7, 33). BTX-A je mi-

šićni relaksans koji se koristi za liječenje brojnih stanja u medicini. To je neurotoksin kojeg proizvodi anaerobna Gram pozitivna bakterija Clostridium botulinum i blokira oslobađanje acetilkolina na presinaptičkim živčanim završecima, što dovodi do privremene kemijske denervacije te opuštanja glatkog mišića mjehura. Osim acetilkolina, BTX može inhibirati oslobađanje i nekih drugih neurotransmitora kao što je tvar P. glutamat te na taj način djeluje i na aferentne odnosno osjetilne putove donjeg mokraćnog sustava. Injekcija botulinum toksina u detruzor izvodi se pomoću cistoskopa pod općom anestezijom. Postoje različiti protokoli injiciranja botulinum toksina u detruzor koji se međusobno razlikuju po dozi, razrjeđenju i broju te mjestu injekcija. U liječenju neurogenog mjehura u djece koristi se 10 jedinica/kg do maksimalno 300 U BTX razrijeđenog u fiziološkoj otopini (10 U/kg/ml) koji se potom injicira u 20–30 različitih mjesta stjenke mokraćnog mjehura[33]. Maksimalni učinak je 4–6 tjedana iza injekcije. Terapija se može ponoviti nakon što klinički učinak BTX nestane, što se u prosjeku događa nakon 3–8 mjeseci. Najčešće nuspojave koje se javljaju kao posljedica ove terapije su infekcija urinarnog trakta te privremena retencija mokraće koja ne predstavlja problem kod djece koja se već kateteriziraju. Studije su pokazale da je oko 65–87 % djece koja su liječena BTX iskusilo poboljšanje, u smislu smanjenja maksimalnog tlaka detruzora i povećanja rasteljivosti[1,7,33]. Najranija dob kod koje se terapija preporučuje je 2 godine. U našoj ustanovi provodimo liječenje Botulin toksinom već dugi niz godina u suradnji s urolozima iz Hrvatske i inozemstva.

Osim navedenih oblika liječenja kod djece s neurogenim mjehurom važne su bihevioralne i fizioterapijske metode koje se prilagođavaju svakom djetetu individualno. U našoj ustanovi formiran je tim specijalista koji se bave raznim rehabilitacijskim metodama kod ove velike i heterogene skupine djece te osim pedijatara nefrologa i gasteronetrologa uključene su usko specijalizirane medicinske sestre i fizioterapeuti. Liječenje se započinje uvijek bihevioralnom terapijom. To je skupina različitih intervencija pomoću kojih se djeca i roditelji uče novim vještinama i navikama s ciljem uspostave bolje kontrole mokraćnog mjehura i crijeva. S pacijentima se provode i vježbe mišića dna zdjelice te vježbe abdominalne muskulature kako bi se poboljšala snaga, kontrola i tehnika mokrenja i defekcije. Od oko 4–5 godina života provode se i biofeedback vježbe, vježbe percepcije, vježbe izgona balona i Giger MD biofeedback. Ove terapije se kombiniraju i terapijski plan se prilagođava svakom pacijentu individualno ovisno o stupnju neurološkog oštećenja, motoričkim i intelektualnim sposobnostima i jačini simptoma (34).

Kod djece kod koje se konzervativnim putem ne može postići poboljšanje urodinamskog obrasca indicirano je kirurško liječenje (augmentacija i autoaugmentacija mokraćnog mjehura, rekonstrukcija vrata mjehura, apendikovezikostomija itd.[1,7,35].

Kao što je više puta naglašeno, djeca s neurogenim mjehurom zahtjevaju multidisciplinarni pristup. Posljedice koje spina bifida ostavlja različite su ovisno o razini i veličini defekta te kvaliteti postnatalne neurokirurške intervencije. Najčešće i najteže posljedice tog razvojnog defekta su problemi s pokretljivošću – od lakših teškoća s hodanjem do potpune oduzetosti donjih ekstremiteta, hidrocefalus, epilepsija, skolioza, neurogeni mokraćni mjehur i neurogeno crijevo, ortopedske anomalije, skolioze, problemi s disanjem, teškoće učenja i koncentracije. Većina pacijenata ima normalnu ili čak natprosječnu inteligenciju.

Neurogeni mjehur je najčešće praćen i neurogenim crijevom koje karakterizira smanjeni osjet punoće crijeva, inkontinencija stolice i opstipacija. Ukoliko se rano ne intervenira, problem sa stolicom postaje i veliki socijalni problem nakon polaska u dječji kolektiv. Pomoću kliničkog pregleda pedijatra gasteronetrologa i anorektalne manometrije može se utvrditi koji tip neurogenog crijeva dijete ima te na vrijeme započeti odgovarajuću terapiju. Zbog slabije pokretljivosti ova su djeca sklona i debljini. Pravilna prehrana od rane dobi ključna je za uspostavljanje što normalnije funkcije crijeva te za uredan rast i razvoj.

Zaključak

Svako dijete s neurogenim mjehurom potrebno je rano uputiti na urodinamsko ispitivanje i kompletnu nefrološku obradu. Potrebno je otkriti čimbenike rizika za oštećenje bubrega i za svako dijete individualno napraviti plan liječenja i praćenja. Danas je zahvaljujući ranoj urodinamskoj dijagnozi, ranom početku liječenja koje, osim lijekova uključuje bihevioralne, neuromodulacijske i rehabilitacijske metode te intravezikalnu primjenu Botulin toksina, u većini ove djece moguće očuvanje bubrežne funkcije. U tijeku su nova istraživanja lijekova s većom selektivnošću za mokraćni mjehur kojima bi se smanjila učestalost nuspojava, te istraživanja u području farmakogenomike, genske terapije i terapije matičnim stanicama.

LITERATURA

1. *Mitra A, Bajpai M, Gupta A, Sharma N, Panda S.* Modern managment of neurogenic bladder: making the child the focus of therautic efforts. Journal Of Progress in Paediatric urology. 2014;17:15–23.
2. *Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, i sur.* The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proatectively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. J Urol. 1995;154: 1500–1504.

3. *Sutherland RS, Mevorach RA, Baskin LS, Kogan BA.* Spinal dysraphism in children: an overview and an approach to prevent complications. Urology. 1995;46(3):294–303.
4. *Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP.* A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med. 2011;364(11): 993–1004.
5. *Cvitković Kuzmić A, Bastić M, Bahtijarević Z, Fattorini I.* Neurogeni mokraćni mjehur u djece – naša iskustva. Paediatr Croat. 2003;47:199–202.
6. *Bankhaed RW, Kropp BP, Cheng EY.* Evaluation and treatment of children with neurogenic bladders. J Child Neurol. 2000; 15:141–148.
7. *Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, Bauer SB, Franco I, deJong TP, Jorgensen TM.* International childrens Continence Society's Recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourology and urodynamics. 2012;9999:1–6.
8. *Cvitkovic Kuzmic A, Brkljacic B, Ivankovic D, Grga A.* Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphyncter dysfunction. Eur Urol. 2002;41:214–218.
9. *Roic G, Cvitkovic Roic A, Palčić I, Miletić D.* Ultrasound contrast cystography with contrast enhanced software in the diagnosis of vesicoureteral reflux. Medicina Fluminensis. 2014; 50(2):188–196.
10. *Cvitković Roić A, Grmoja T, Palčić I.*, Tripalo Batoš A. Mikcijska urosonografija pojačana kontrastom (ceVUS) u dijagnostici VURa. Liječ Vjesn. 2016;138:39–46.
11. *Van Gool JD.* Spina biffida and neurogenic bladder dysfunction – a urodynamic study. Utrecht: Impress, 1986.
12. *Wan J, Greenfield SP.* Pediatric urodynamics. U: Blaivas J, Chancellor M (eds). Atlas of urodynamics, Williams and Wilkins, Baltimore. 1996;251–71.
13. *Mattiasson A, Djurhuus JC, Fonda D, Lose G, Nordling J, Stohrer M.* Standardization of outcome studies in patients with lower urinary tract dysfunction: a report on general principles from the Standardisation Commitie of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 1998;17: 249–253.
14. *Cvitković Roić A.* Palčić I, Jaklin Kekez A, Roić G. Videourodinamika s kontrastnom mikcijskom urosonografijom – nova metoda u pedijatrijskoj nefrologiji. Paediatr Croat. 2016; 60:64–9.
15. *Cvitković Kuzmić A, Marić Š.* Vezikoureteralni refluks u djece s urodinamskim poremećajima. Paediatr Croat. 2002; 46:1–5.
16. *McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA.* Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a follow up study. J Urol. 1983;129:823–6.
17. *Sillen U, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U.* Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. Br J Urol. 1996;78:596–601.
18. *McGuire EJ.* Detrusor response to outlet obstruction. World J Urol. 1984; 45:208–16.
19. *Ghoniem GM, Regnier CH, Biancani P, Johnson L, Susset JG.* Effect of vesical outlet obstruction on detrusor contractility and passive properties in rabbit. J Urol. 1986; 135: 1284–9.
20. *Brem AS, Martin D, Callaghan J, Maynard J.* Long term renal risk factors in children with meningomyelocele. J of Pediatrics. 1987; 110:51–55.
21. *Ogawa T.* Bladder deformities in patients with neurogenic bladder dysfunction. Urol Int. 1991;47 Suppl 1:59–62.
22. *Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR.* The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol. 1998; 160:1019–22.
23. *Kaufman AM, Ritchey ML, Roberts AC, Rudy DC, McGuire EJ.* Decreased bladder compliance in patients with myelomeningocele treated with radiological observation. J Urol. 1996; 156:2031–3.
24. *Hackler RH, Hall MK, Zampieri TA.* Bladder hypocompliance in the spinal cord injury population. J Urol. 1989; 141: 1390–3.
25. *Wyndaele JJ.* Complications of intermittent catheterisation: their prevention and treatment. Spinal Cord. 2002;40:536–41.
26. *Baka-Ostrowska M, Bolong D· Tøndel C, Steup A, Lademacher Ch· Martin N.* Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. Neurourol Urodyn. 2021;40(6):1490–1499.
27. *Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC.* Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. Neurourol Urodyn. 2014;33:17–30.
28. *Tubaro A, Batista JE, Nitti VW, et al.* Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: a critical analysis of five phase III studies. Ther Adv Urol. 2017; 9:137–154.
29. *Rittig S, Baka-Ostrowska M, Tøndel C, Vande Walle J, Kjaeer B, Passier P i sur.* The pharmacokinetics, safety, and tolerability of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity or idiopathic overactive bladder and development of a population pharmacokinetic model-based pediatric dose estimation. J Pediatr Urol. 2020;16(31): 31.e1–31.e10.
30. *Sanford M, Suskind A.* Neuromodulation in neurogenic bladder. Transl Androl urol. 2016;5(1):117–126.
31. *Cvitković Roić A, Jaklin Kekez A, Škunca M, Smiljanec Ž, Palčić I, Kumanović V.* Transcutaneous tibial nerve stimulation in children and adolescents with neurogenic bladder and bowel dysfunction. Archives of Disease in Childhood Oct 2021;106(Suppl 2):A160.
32. *Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E.* Botulinom toxin A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. J Pediatr urol. 2009; 5:156–164.
33. *Wu SY, Chang SJ, Yang SS, Hsu CK.* Botulinum toxin injection for medically refractory neurogenic bladder in children: a systematic review. Toxins (Basel). 2021; 13(7):447.
34. *Matijević V, Cvitković Roić A, Martić M.* GIGER MD – novi izazov u rehabilitaciji. Paediatr Croat. 2019; 63 (supl 1): 98–101.
35. *Gonzalez R, Schimke CM.* Strategies in urological reconstruction in myelomeningocele. Curr Opin Urol.2002; 12(6): 485–490.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:207–213
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-34

Pregled | Review

Arterijska hipertenzija u djece: novi hrvatski postupnik za dijagnostiku i liječenje

Hypertension in children: new Croatian Guidelines on diagnosis and treatment

Bernardica Valent Morić[1]✉

[1] Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Ključne riječi
HIPERTENZIJA,
ARTERIJSKI TLAK,
DJECA,
ADOLESCENTI

SAŽETAK. Hipertenzija u djece i adolescenata ima bitan utjecaj na kvalitetu života u odrasloj dobi zbog povećanja kardiovaskularnog rizika. Zbog porasta prevalencije hipertenzije, prvenstveno uslijed epidemije pretilosti među djecom, postala je i javnozdravstveni problem. U nastojanju da se podigne svjesnost o arterijskoj hipertenziji u pedijatrijskoj populaciji i olakša njihovo zbrinjavanje u svakodnevnoj praksi, 2019. godine objavljene su prve Praktične smjernice za dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije u djece i adolescenata. U ovom preglednom članku obrađen je samo dio sadržaja Smjernica uključujući definiciju i klasifikaciju hipertenzije, metode mjerenja arterijskoga tlaka te indikacije i osnovne principe liječenja arterijske hipertenzije u djece.

Key words
HYPERTENSION,
BLOOD PRESSURE,
CHILDREN,
ADOLESCENTS

SUMMARY. Pediatric hypertension has a profound effect on later life by increasing the risk for future cardiovascular events. With it's growing prevalence, mostly because of the obesity epidemic, it has become a public health problem. As an attempt to raise awareness of pediatric hypertension and to provide practical guidelines on diagnosis and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, in 2019 our national guidelines were published. This review focuses on selected parts of the guidelines including definition and clasiffication of hypertension, blood pressure measurement techniques and therapeutic approach to pediatric hypertension.

Arterijski tlak vitalni je parametar u procjeni zdravstvenog stanja ljudi. Mjeri se neinvazivnom, jednostavnom metodom dostupnom na svim razinama zdravstvene zaštite. Šteta koja može biti učinjena ukoliko se propusti detektirati povišeni arterijski tlak jasno premašuje minimalnu nelagodu koju stvara mjerenje tlaka.

Arterijska hipertenzija svrstava se danas među najčešće kronične bolesti u pedijatrijskoj populaciji, prvenstveno među adolescentima. Također, zbog fenomena „tracking-a“ tj. praćenja vrijednosti arterijskoga tlaka koje se iz pedijatrijske prenose u odraslu dob, prepoznata je kao jedan od najvažnijih čimbenika kardiovaskularnog rizika u odraslih na koji je moguće rano utjecati. Međutim, usprkos navedenome, hipertenzija u djece i adolescenata često ostaje neprepoznata jer se arterijski tlak nedovoljno mjeri.

Arterijski tlak u djece mijenja se s rastućom dobi, a bitno ovisi i o razini tjelesne aktivnosti, stresu i drugim okolnostima. Također, dječaci u prosjeku imaju viši arterijski tlak u odnosu na djevojčice. Povišena varijabilnost tlaka prepoznata je kao čimbenik kardiovaskularnog rizika u odraslih, no u njenoj ulozi u pedijatrijskoj populaciji nema još jasnih dokaza [1]. Zbog svoje varijabilnosti, arterijski tlak treba regularno mjeriti.

Prevalencija hipertenzije

Prevalencija arterijske hipertenzije u djece i adolescenata značajno se razlikuje između pojedinih regija i kreće se u rasponu od 2,2% do 13% u Europi i SAD-u. Razlike postoje i prema dobnim skupinama s rastućom prevalencijom od novorođenačke i dojenačke dobi gdje iznosi od 0,2% do 0,8% do 12–13% u adolescenata. Također, vidljiv je trend postupnog porasta vrijednosti arterijskoga tlaka na populacijskoj razini, osobito u posljednjih nekoliko desetljeća [2,3]. Ovaj trend povezuje se s rastućom prevalencijom debljine među djecom.

Indeks tjelesne mase pokazao se kao čimbenik s najjačim utjecajem na arterijski tlak u adolescenata. Dok se prevalencija hipertenzije u djece normalne tjelesne mase kreće oko 1,4%, a u onih prekomjerne tjelesne mase 7,1%, u pretilih ona iznosi 25% ukazujući kako rastući indeks tjelesne mase značajno utječe na prevalenciju hipertenzije [4]. Na sličan zaključak navode i rezultati hrvatskog istraživanja koju su ukazali statistički značajno višu prevalenciju hipertenzije u pretile djece i adolescenata u odnosu na vršnjake normalne tjelesne mase (20% vs. 6.8%) [5]. Nadalje, u Hrvatskoj su u sklopu istraživanja “Zdravstvena anketa školske djece i mladih 2003./2004. godine” hipertenzivne vrijednosti arterijskoga tlaka zabilježene u 12,2% ispitanika prvih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Bernardica Valent Morić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6516-5955
Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: bvmoric@hotmail.com

razreda osnovne škole, 12,6% ispitanika osmih razreda osnovne škole te u 14,5% ispitanika trećih razreda srednje škole svrstavajući nas u skupinu zemalja s višom prevalencijom hipertenzivnih vrijednosti arterijskog tlaka u pedijatrijskoj populaciji [6].

Drugi važan čimbenik koji značajno utječe na arterijski tlak na individualnoj i populacijskoj razini je unos soli. Rezultati nacionalnog projekta "Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj "(EH-UH 1 i 2) ukazali su kako je unos soli u našoj populaciji dvostruko veći od preporučenog, no i kako smanjenje unosa soli dovodi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Prekomjeran unos soli potvrđen je također u pedijatrijskoj populaciji u više istraživanja u Europi i SAD-u [7,8].

Novi hrvatski postupnik

Svjesni važnosti ranog otkrivanja hipertenzije u djece, članovi Hrvatskog društva za pedijatrijsku kardiologiju i reumatologiju, Hrvatskog društva za pedijatrijsku nefrologiju, Hrvatskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu i Hrvatskog društva za hipertenziju izdali su 2019. godine „Praktične smjernice za dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije u djece i adolescenata". Smjernice su temeljene na recentnoj literaturi i smjernicama međunarodnih stručnih društava.

Kako predstavljanje cjelovitog sadržaja Smjernica u ovom tekstu nije moguće, u nastavku će biti obrađene definicija i klasifikacija hipertenzije, metode mjerenja arterijskoga tlaka te indikacije i osnovni principi liječenja. Smjernice su dostupne u cijelosti na stranicama Hrvatskog društva za hipertenziju (*https://hdh.emed.hr/upload/hdh_smjernica/dokument_1581600283.pdf).*

Definicija i klasifikacija hipertenzije

Za razliku od odraslih gdje su povišene vrijednosti arterijskoga tlaka određene vrijednošću tlaka koji je povezan s rizikom za kardiovaskularni događaj, u djece je definicija hipertenzije vezana za normalnu distribuciju arterijskoga tlaka u populaciji zdrave djece i adolescenata. Hipertenzija u djece definirana je kao vrijednost sistoličkog i/ili dijastoličkog arterijskoga tlaka ≥95. centile za dob, spol i tjelesnu visinu izmjerene na tri odvojena posjeta. Ova definicija primjenjuje se za djecu od 0–15 godina. Za 16-godišnjake i starije koristi se referentne vrijednosti kao i za odrasle (tablica 1) [2].

Tablica 1. Klasifikacija arterijskoga tlaka u djece i adolescenata na temelju ordinacijskog mjerenja tlaka
Table 1. Classification of hypertension in children and adolescents (office blood pressure measurement)

Kategorija / Category	0 – 15 godina / 0-15 years SAT i/ili DAT (centile) SBP and/or DBP (percentile)	≥ 16 godina / ≥ 16 years SAT i/ili DAT (mm Hg) SBP and/or DBP (mmHg)
Normalan / Normal	< 90	< 130/85
Visoko normalan / High-normal	≥ 90 do < 95	130 – 139/85 – 89
Hipertenzija / Hypertension	≥ 95	≥ 140/90
Hipertenzija I. stupnja / Stage I hypertension	95 do 99 + 5 mmHg	140 – 159/90 – 99
Hipertenzija II. stupnja / Stage II hypertension	> 99 + 5 mmHg	160 – 179/100 – 109
Izolirana sistolička hipertenzija / Isolated systolic hypertension	SAT ≥ 95 DBP < 90	≥140/< 90

SAT – sistolički arterijski tlak; DAT – dijastolički arterijski tlak / SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure
Preuzeto iz/Adopted from: Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Kennedy Cruicksnank J, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016;34:1887-1920.

Mjerenje arterijskog tlaka: kada, kome i kako?

Mjerenje arterijskoga tlaka treba biti sastavni dio pregleda svakog zdravog djeteta od navršene 3. godine života uz kontrolu tlaka jednom godišnje. Djeci mlađoj od 3 godine arterijski tlak potrebno je mjeriti uz okolnosti koje povećavaju rizik za hipertenziju: nedonošenost i niska porodna masa, djeca koja su u novorođenačkoj dobi liječena u jedinicama intenzivnog liječenja, prirođene srčane greške, bolesti bubrega i mokraćnog sustava, maligna bolest, transplantacija organa, lijekovi koji podižu arterijski tlak, povišeni intrakranijalni tlak. Uz ove okolnosti tlak je potrebno mjeriti pri svakom pregledu. Arterijski tlak potrebno je također mjeriti pri svakom posjetu neovisno o dobi djeci i adolescentima koji su pretili, boluju od šećerne bolesti, bubrežne bolesti, imaju srčanu grešku, rođena su kao nedonoščad ili uzimaju antihipertenzive.

Arterijski tlak može se mjeriti auskultacijskom i oscilometrijskom metodom. Auskultacijsko mjerenje vrši se tlakomjerom na pero (aneroidni tlakomjeri). Oscilometrijski tlakomjeri su posljednjih nekoliko godina sve češće u upotrebi. Jednostavni su za korištenje i najčešći su izbor za kućna mjerenja tlaka. Za razliku od auskultacijske metode kojom se izravno mjeri sistolički i dijastolički tlak, kod oscilometrijske metode mjeri se srednji arterijski tlak iz kojega uređaj prema algoritmu izračunava sistolički i dijastolički tlak zbog čega postoji mogućnost pogreške. Stoga je pravilo da se oscilometrijski izmjeren povišen arterijski tlak mora

potvrditi auskultacijskim mjerenjem. Tlakomjeri moraju biti baždareni jednom godišnje i validirani za korištenje u pedijatrijskoj populaciji (podaci o validaciji uređaja dostupni su na www.dableducational.org).

Mjerenje arterijskoga tlaka u djece ima neke specifičnosti. Prije mjerenja dijete treba sjediti u mirnoj prostoriji barem 5 minuta. Pri prvom mjerenju tlak treba izmjeriti na obje ruke zbog mogućnosti lažno niskih vrijednosti na lijevoj ruci kod koarktacije aorte, a ako je razlika veća od 5 mmHg zabilježiti obje, ali uzeti u obzir veću vrijednost. Dijete treba sjediti naslonjeno leđima s nogama na podu ili nekoj drugoj podlozi, a ruka treba imati potporu u razini srca.

Nepridržavanje ovih preporuka rezultira lažno višim ili nižim arterijskim tlakom. Primjerice, sjedenje bez naslanjanja leđa povisuje dijastolički tlak za 6 mmHg, a prekrižene noge kao i nepoduprta ruka dat će više sistoličke vrijednosti tlaka za 8–10 mmHg. Također, viši ili niži položaj ruke rezultirat će nižim, odnosno višim tlakom uslijed promjena u hidrostatskom tlaku. Kod male, nesuradljive djece tlak se iznimno može mjeriti dok sjede u krilu roditelja iako ovakav način mjerenja treba izbjegavati. Čest izvor pogreške pri mjerenju je korištenje neadekvatne orukvice. Naime, premala orukvica dat će lažno visoke, a prevelika orukvica lažno niske vrijednosti tlaka. Optimalna širina orukvice treba biti oko 40% opsega nadlaktice, a duljina 80–100% opsega nadlaktice. Arterijski tlak treba mjeriti tri puta u razmacima od tri minute, a u obzir uzeti srednju vrijednost drugog i trećeg mjerenja.

Procjena arterijskoga tlaka u novorođenčadi složenija je nego u ostalim dobnim skupinama s obzirom da tlak varira ovisno o trajanju gestacije, postkoncepcijskoj dobi i porodnoj masi. Za novorođenčad postoje i posebne tablice za procjenu arterijskoga tlaka dostupne u našim Smjernicama. Protokol mjerenja arterijskog tlaka u novorođenčadi također ima svoje specifičnosti. U odnosu na stariju djecu, u novorođenčadi tlak se mjeri uvijek oscilometrijskim uređajem, u ležećem položaju na desnoj ruci dok je dijete mirno ili spava.

Kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka

Procjena arterijskoga tlaka u uvjetima ordinacijskoga mjerenja pri sumnji na hipertenziju danas se ne smatra dostatnom. Naime, ordinacijsko mjerenje tlaka izvor je mogućeg efekta bijele kute, njime se ne može dijagnosticirati maskirana hipertenzija, ne daje uvid u noćne vrijednosti tlaka niti varijabilnost tlaka. Stoga je kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka (KMAT) danas nezaobilazna metoda u dijagnostici i praćenju djece s hipertenzijom kojom procjenjujemo arterijski tlak u kontekstu svakodnevnog života, a ne samo u umjetnom okruženju liječničke ordinacije.

Kliničke indikacije za KMAT u prvom redu su potvrda dijagnoze hipertenzije (stabilne hipertenzije, hipertenzije bijele kute ili maskirane hipertenzije), zatim procjena težine stupnja hipertenzije, procjena noćnog pada tlaka u bolesnika s visokim rizikom za oštećenje ciljnih organa, kao i procjena učinkovitosti antihipertenzivnog liječenja. KMAT se koristi i za evaluaciju obrasca arterijskoga tlaka u djece s oštećenjem ciljnih organa, u bolesnika s povišenim rizikom za razvoj hipertenzije kao što su bolesnici sa šećernom bolešću, kroničnom bubrežnom bolešću, pretili, nakon transplantacije solidnih organa ili oni s anamnezom nedonošenosti, kod hipertenzivnog odgovora tijekom ergometrije, zatim ako postoji nesuglasje između kućnih i ordinacijskih vrijednosti tlakova, ali i kod simptoma hipotenzije.

KMAT se može koristiti u djece s navršenih 5 godina kod koje se može očekivati suradljivost te djece tjelesne visine ≥ 120 cm za koju postoje normativne vrijednosti.

Za KMAT se preporuča korištenje validiranih uređaja i orukvica odgovarajućih veličina. Orukvica se stavlja na nedominantnu ruku. Uređaj se programira da mjeri tlak svakih 15 minuta tijekom dana (07–22 h) i svakih 30 min tijekom noći (22–07 h). Noćni period određuje se temeljem dnevnika u kojem ispitanik zapisuje svoje aktivnosti. Djeci se savjetuje da dan provedu u uobičajenim aktivnostima uz izbjegavanje većih tjelesnih napora. U trenutku mjerenja potrebno je ispružiti i relaksirati ruku. Pretraga se smatra adekvatnom ukoliko ima najmanje 40 do 50 valjanih mjerenja kroz 24 h te minimalno 1 mjerenje po satu, uključujući i noćni period. Urednim noćnim padom tlaka (engl. „*dipping*“) smatra se pad vrijednosti tlaka noću >10% u odnosu na dnevne vrijednosti.

Klinička interpretacija KMAT-a u djece temelji se na korištenju adekvatnih referentnih vrijednosti dostupnih u obliku tablica iznad kojih se tlak klasificira kao povišen. One su u djece definirane prema spolu i tjelesnoj visini ili prema spolu i dobi pri čemu se 95. centila koristi kao granična vrijednost, a sve vrijednosti iznad 95. centile definiraju kao povišene. Ukoliko vrijednosti 95. centile za određeno dijete premašuju prag definiran za odrasle (24 h 130/80 mmHg, dnevni 135/85 mmHg; noćni 125/75 mmHg), koriste se referentne vrijednosti za odrasle. Za adolescente s navršenih 16 g. i starije koriste se također referentne vrijednosti za odrasle. Klasifikacija hipertenzije temeljem kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka u djece prikazana je u tablici 2. Prema ovoj klasifikaciji, osim normalnog arterijskog tlaka i hipertenzije,definirana su još tri stanja: prehipertenzija, hipertenzija bijele kute i maskirana hipertenzija[9].

Prehipertenzija

Prehipertenziju u djece definiramo kao stanje s vrijednostima ordinacijskog tlaka višim od 90. centile ili

Tablica 2. Klasifikacija hipertenzije temeljem kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka u djece
Table 2. Classification of hypertension according to ambulatory blood pressure measurement in children

Klasifikacija / Classification	Ordinacijski AT / Office BP	srednji SAT ili DAT / mean ambulatory SBP or DBP	SAT ili DAT >95.c (%) / SBP or DBP >95.c (%)
Normalan AT / Normal BP	<90.c	<95.c	<25
Hipertenzija bijele kute / WCH	≥95.c	<95.c	<25
Prehipertenzija / prehypertension	≥ 90.c ili 120/80 mmHg	<95.c	≥25
Maskirana hipertenzija / Masked hypertension	<95.c	>95.c	≥25
Hipertenzija / hypertension	>95.c	>95.c	25-50
Teška hipertenzija (s rizikom za oštećenje ciljnih organa) Severe hypertension (at risk for end-organ damage)	>95.c	>95.c	>50

AT – arterijski tlak; c – centila; SAT – sistolički arterijski tlak, DAT – dijastolički arterijski tlak
/ BP – blood pressure; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; WCH – white coat hypertension
Preuzeto iz/Adopted from: Flynn J, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescens: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2014; 63:1116-35.

višim od 120/80 mmHg uz sistolički i/ili dijastolički tlak u KMAT-u ispod 95.centile, ali uz postotak vrijednosti koje premašuju 95.centilu (engl. *BP load*) većim od 25. Klinički značaj prehipertenzije je u većem riziku za razvoj hipertenzije ili oštećenja ciljnih organa (npr. hipertrofija lijeve klijetke, povećana krutost arterija) u odnosu na normotenzivnu djecu[10]. S obzirom da su ove promjene u djetinjstvu potencijalno reverzibilne potrebno je savjetovati promjenu životnih navika u svrhu normalizacije arterijskoga tlaka.

Hipertenzija bijele kute

Hipertenzija bijele kute čest je entitet u kliničkoj praksi s prevalencijom i do 50% među djecom upućenom na obradu radi ordinacijski povišenih vrijednosti arterijskoga tlaka [11]. Definirana je hipertenzivnim vrijednostima arterijskoga tlaka u kliničkim uvjetima uz normalne vrijednosti van ordinacije potvrđene KMAT-om. Dijagnosticiranje hipertenzije bijele kute znatno smanjuje broj djece kod koje je potrebna daljnja obrada i/ili antihipertenzivna terapija. Podaci o dugoročnom ishodu i mogućim kardiovaskularnim rizicima hipertenzije bijele kute u djece nisu dostupni. Istraživanja u odrasloj populaciji ukazuju na povećan rizik kardiovaskularne i sveukupne smrtnosti u ispitanika s neliječenom hipertenzijom bijele kute u odnosu na normotenzivnu populaciju [12]. Hipertenzija bijele kute statistički je češća u ženskog spola te u pretilih, a postoji i obiteljska sklonost. Zbog mogućnosti prijelaza u stabilnu hipertenziju (osobito u pretilih) ovu djecu potrebno je pratiti uz periodičke kontrole arterijskoga tlaka i ponavljanje KMAT-a svakih 1–2 godine.

Maskirana hipertenzija

Maskirana hipertenzija odnosi se na stanje normalnog ordinacijskog tlaka i povišenih vrijednosti tlakova pri KMAT-u. Radi se o entitetu koji je u kliničkoj praksi prepoznat pred 20 godina, odnosno s uvođenjem KMAT-a u redovne kliničke protokole. U odraslih, maskirana hipertenzija povezana je s većim rizikom za razvoj oštećenja ciljnih organa i povećanim kardiovaskularnim rizikom sličnim onome kod stabilne hipertenzije [13]. Kardiovaskularne rizike u djece je teško procijeniti s obzirom na nedostatak studija praćenja, no poznato je da je maskirana hipertenzija prekursor stabilne hipertenzije koju je važno na vrijeme otkriti [14]. Sumnju na maskiranu hipertenziju treba postaviti u djece s normalnim ordinacijskim tlakom uz anamnezu roditeljske hipertenzije, u pretilih, kod onih s oštećenjem ciljnih organa uz normalan ordinacijski tlak, kod kroničnih bubrežnih bolesnika i djece sa šećernom bolešću. Kod svakog djeteta s maskiranom hipertenzijom liječenje treba započeti nefarmakološkim mjerama (normalizacija tjelesne mase, smanjenje unosa soli, optimalna tjelesna aktivnost), dok je medikamentno liječenje ove forme hipertenzije, osobito u djece, predmetom kontroverzi.

Etiologija hipertenzije

Prema etiologiji razlikujemo dvije skupine uzroka hipertenzije: primarnu (esencijalnu) hipertenziju i sekundarnu hipertenziju.

Primarna hipertenzija koja se nekad smatrala rijetkom u pedijatrijskoj populaciji, danas je predominantna forma hipertenzije u djece, a osobito u adolescenata [15]. Uzrok primarne hipertenzije nije razjašnjen i vjerojatno je multifaktorski. Postoji jasna povezanost između primarne hipertenzije i pretilosti, a od ostalih preventabilnih čimbenika navode se prekomjeran unos soli, nedostatak tjelesne aktivnosti i stres. Na pojavu primarne hipertenzije mogu utjecati i određeni nepreventabilni čimbenici kao što su rasa, spol, genet-

ska predispozicija, niska porodna masa i socioekonomski čimbenici, kao i stanja vezana uz trudnoću (prehrana majke u trudnoći, majčina debljina, kortikosteroidna terapija i dr.) Osnovne karakteristike djece s primarnom hipertenzijom uključuju dob > 8 godina, prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost kao i podatak o roditeljskoj hipertenziji. Primarna hipertenzija često je asimptomatska, najčešće je I. stupnja uz viši sistolički u odnosu na dijastolički tlak. Često je udružena s dislipidemijom i inzulinskom rezistencijom.

Na sekundarnu hipertenziju treba posumnjati kod mlađeg djeteta, osobito uz hipertenziju II. stupnja, odnosno držati se pravila „ što je dijete mlađe, a arterijski tlak viši, vjerojatnije je da se radi o sekundarnoj hipertenziji". Uzroci sekundarne hipertenzije u djece najčešće su renalne parenhimske bolesti (prvenstveno refluksna nefropatija, ali i druge kongenitalne anomalije bubrega, policistična bolest bubrega i glomerulonefritisi), kao i renovaskularne bolesti (najčešće fibromuskularna displazija). Od ostalih uzroka diferencijalno dijagnostički mogući su koarktacija aorte, zatim endokrine bolesti (hiperaldosteronizam, feokromocitom, Cushingov sindrom, kongenitalna adrenalna hiperplazija, bolesti štitnjače), a rjeđe pulmonalni, neurološki i ijatrogeni uzroci (steroidi, dekongestivi, neki biljni pripravci npr. na bazi sladića).

Najčešći uzroci hipertenzije razlikuju se i prema dobi djeteta. Tako je u novorođenčadi hipertenzija najčešće uzrokovana trombozom renalne arterije ili vene, kongenitalnom anomalijom bubrega, koarktacijom aorte ili bronhopulmonalnom displazijom. U djece od 1–6 godina najčešći uzroci su stenoza renalne arterije i renoparenhimske bolesti, Wilmsov tumor, neuroblastom i koarktacija aorte, a u onih 7–12 godina uz renalne to su i endokrini uzroci te esencijalna hipertenzija. U adolescenata najvišu prevalenciju ima esencijalna hipertenzija, a slijede renoparenhimni i endokrini uzroci.

Liječenje arterijske hipertenzije

Odluku o načinu liječenja djeteta s povišenim arterijskim tlakom određuje nekoliko čimbenika. To su u prvom redu stupanj hipertenzije, zatim njena etiologija (primarna ili sekundarna), trajanje hipertenzije, prisutnost oštećenja ciljnih organa (srce, bubreg, oko, mozak) kao i postojanje pridruženih bolesti (npr. šećerna bolest, kronična bubrežna bolest, urođena srčana greška) i/ili dodatnih čimbenika rizika kao što su pretilost, roditeljska hipertenzija ili anamneza ranih kardiovaskularnih incidenata u obitelji. Cilj liječenja je prevenirati razvoj oštećenja ciljnih organa te spriječiti prosljeđivanje hipertenzije u odraslu dob čime se bitno smanjuje budući kardiovaskularni rizik.

Dva su osnovna načina liječenja: nefarmakološko koje uključuje promjene životnih navika i farmakološko (medikamentno) liječenje.

Nefarmakološku terapiju treba primijeniti u sve djece s povišenim arterijskim tlakom, a treba je nastaviti i nakon uvođenja antihipertenziva. U djece s primarnom hipertenzijom liječenje se prvenstveno usmjerava na čimbenike rizika koji utječu na arterijski tlak (debljina, prekomjeran unos soli i šećera, niska razina tjelesne aktivnosti). Kod potvrđene sekundarne hipertenzije (renalne, kardiovaskularne, endokrinološke ili druge etiologije) potrebno je odmah započeti liječenje osnovne bolesti.

Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje čini temelj svake antihipertenzivne terapije i savjetuje se svoj djeci s arterijskom hipertenzijom. U djece s visoko normalnim tlakom i hipertenzijom I. stupnja bez oštećenja ciljnih organa to je i jedini način liječenja.

Nefarmakološko liječenje bazira se na promjenama životnih navika koje se odnose na tjelesnu masu, tjelesnu aktivnost i prehranu. Preporuka je održavati tjelesnu masu < 85. centile, odnosno postupno reducirati tjelesnu masu na tu vrijednost u pretilih adolescenata pri čemu se preporuča gubitak od najviše 1–2 kg mjesečno. U mlađe djece savjetuje se održavati tjelesnu masu između 85. i 95.c.

Optimalnom tjelesnom aktivnošću smatra se barem 60 min aktivnosti umjerenog do jakog intenziteta dnevno. Iako tijekom tjelesne aktivnosti fiziološki dolazi do porasta tlaka, dugoročno redovita tjelesna aktivnost vodi u smanjenje arterijskoga tlaka (sistoličkog za 7 do 12 mmHg, dijastoličkog za 2 do 7 mmHg). Pritom je važnija količina i redovitost aktivnosti nego intenzitet vježbanja.

Klinički potvrđena strategija prehrane u liječenju arterijske hipertenzije je i DASH dijeta (*The Dietary Approaches to Stop Hypertension*) koja uključuje prehranu bogatu voćem i povrćem, mliječnim proizvodima s niskim sadržajem masnoće, cjelovite žitarice, orašaste plodove i ribu, a od mesa perad i nemasno crveno meso. Jedna od najvažnijih intervencija u prehrani jest smanjenje unosa soli čiji je učinak na smanjenje arterijskoga tlaka dokazan i u nacionalnoj EH-UH studiji. Glavni izvor soli u prehrani naše djece su pekarski proizvodi, brza hrana i grickalice te bi ih trebalo izbjegavati.

Važna prehrambena mjera je i smanjenje unosa šećera koji se najviše konzumira u obliku zaslađenih pića i slatkiša s obzirom na potvrđenu poveznicu između unosa šećera i viših vrijednosti arterijskoga tlaka[16].

Farmakološko (medikamentno) liječenje

Uz primjenu antihipertenzivnih lijekova u djece veže se nekoliko problema. Jedan od njih je nedostatak kvalitetnih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti većine antihipertenziva u djece zbog čega su upute o do-

Slika 1. Kad započeti s medikamentoznom antihipertenzivnom terapijom?

Figure 1. When to initiate antihypertensive treatment?

Preuzeto iz „Praktične smjernice za dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije u djece i adolescenata", Medix God.XXV, broj 139, listopad/studeni 2019. / Downloaded from Practical guidelines on diagnosis and treatment of arterial hypertension in children and adolescents„ Medix God.XXV,number 139, October/Novemberi 2019.

ziranju često izvedene iz podataka istraživanja u odrasloj populaciji. Također, osim propranolola (koji se vrlo rijetko koristi kao antihipertenziv u djece) nijedan drugi lijek nije dostupan u tekućem obliku već je za manju djecu odgovarajuću dozu lijeka u tabletama potrebno pripraviti u formi prašaka.

Osnovni principi liječenja hipertenzije prikazani su na slici 1.

Na odabir lijeka kojim se započinje liječenje utječe etiologija hipertenzije, prisutnost kliničkih stanja kod kojih su određene skupine antihipertenzivnih lijekova preporučene ili kontraindicirane, kao i osobno iskustvo liječnika s primjenom nekih od lijekova. Uvijek treba koristiti lijekove koji su registrirani za primjenu u djece. Liječenje treba započeti jednim lijekom (monoterapija), po mogućnosti onim koji se dozira jednom na dan radi bolje suradljivosti. Liječenje treba započeti s najmanjom preporučenom dozom uz titriranje doze kroz nekoliko tjedana do postizanja ciljnih vrijednosti tlaka. Prelazak na kombiniranu terapiju potreban je kod nezadovoljavajućeg odgovora uz monoterapiju.

Kao i u odraslih, i u djece se primjenjuje 5 osnovnih skupina antihipertenzivnih lijekova: ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, β-blokatori, blokatori kalcijskih kanala i diuretici uz napomenu da se β-blokatori izuzetno rijetko koriste kao prva terapijska linija.

Ordiniranje medikamentne terapije indicirano je u slučaju kad se nefarmakološkim mjerama kroz 6 do 12 mjeseci nije postigla zadovoljavajuća regulacija arterijskoga tlaka, zatim kod simptomatske hipertenzije, hipertenzije II. stupnja, kod sekundarne hipertenzije, hipertenzije uz oštećenje ciljnih organa te u djece sa šećernom bolešću.

Zaključak

Iako se prema statističkim podacima arterijska hipertenzija ubraja među najčešće kronične bolesti u djece i adolescenata, u praksi joj se takva važnost ne pridaje, a zbog svog često asimptomatskoga tijeka ponekad ostaje neprepoznata. Epidemija pretilosti u djece i uz nju vezan porast prevalencije hipertenzije te spoznaja da se hipertenzija iz djetinjstva prosljeđuje u odraslu dob povećavajući tako kardiovaskularni rizik ukazuje na potrebu njenog pravodobnog dijagnosticiranja, liječenja i praćenja.

Popis kratica

KMAT kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka

LITERATURA

1. *Mallamaci F, Minutolo R, Leonardis D, D'Arrigo G, Tripepi G, Francesco Rapisarda F i sur.* Long-term visit-to-visit office blood pressure variability increases the risk of adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2013;84:381–9.
2. *Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Kennedy Cruicksnank J, Erdine S, Hirth A, Invitti C i sur.* 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016;34:1887–1920.
3. *Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR.* Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140:e20171904.
4. *Genovesi S, Antolini L, Giussani M, Pieruzzi F, Galbiati S, Valsecchi MG i sur.* Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. J Hypertens 2008; 26:1563–70.
5. *Pećin I, Samovojska R, Heinrich B, Zeljković-Vrkić T, Laganović M, Jelaković B.* Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. Coll Antropol 2013; 37:761–4.
6. *Jureša V, Musil V, Kujundžić Tiljak M.* Growth Charts for Croatian School Children and Secular Trends in Past Twenty Years. Coll antropol 2012;36:47–58.
7. *7.* Tian N, Zhang Z, Loustalot F, Yang Q, Cogswell ME. Sodium and potassium intakes among US infants and preschool children, 2003–2010. Am J Clin Nutr 2013;98:1113–22.
8. *Campanozzi A, Avallone S, Barbato A, Iacone R, Russo O, De Filippo G, MINISAL-GIRCSI Program Study Group.* High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure PLoS One 2015 Apr 8;10(4):e0121183.
9. *Flynn J, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, i sur.* Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescens: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2014; 63: 1116–35.
10. *Redwine KM, Daniels SR.* Prehypertension in adolescents: risk and progressuin. J Clin Hypertens 2012;14:360–364.
11. *Hanevold CD.* White coat hypertension in Children and Adolescents. Hypertension 2019;73:24–30.
12. *Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ i sur.* Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. N Engl J Med 2018;378:1509–1520.
13. *Mancia G,Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R.* Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846–853.
14. *Lurbe E, Thijs L, Torro MI, Alvarez J, Staessen JA, Redon J.* Sexual Dimorphism in the Transition From Masked to Sustained Hypertension in Healthy Youths. Hypertension 2013; 62:410–414.
15. *Flynn JT,Alderman MH.* Characteriscics of children with primary hypertension seen at a referral center. Pediatr Nephrol 2005;20:961–966.
16. *Farhangi MA, Nikniaz L, Khodarahmi M.* Sugar-sweetened bevegares increase the risk of hypertension among children and adolescents: a systematic review and dose-response meta-analyisis. J Transl Med 2020;18:344.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:214–217
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-35

Pregled | Review

Pristup djetetu s kroničnom bubrežnom bolesti

Clinical Approach to the Child with Chronic Kidney Disease

Martin Ćuk[1]✉, Slaven Abdović[1]

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

Ključne riječi
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST, GLOMERULARNA FILTRACIJA, RAST, RAZVOJ, PREHRANA

Keywords
CHRONIC KIDNEY DISEASE, GLOMERULAR FILTRATION RATE, GROWTH, DEVELOPMENT, NUTRITION

SAŽETAK. Kronična bubrežna bolest (KBB) u djece postaje sve veći javnozdravstveni problem. Pojavnost u dječjoj dobi je 12,1 na milijun djece. Najčešći uzroci KBB u djece su: kongenitalne anomalije (opstruktivna uropatija, refluksna nefropatija). Pravovremeno postavljanje dijagnoze i adekvatno liječenje te nutritivna potpora mogu odgoditi bubrežno nadomjesno liječenje. U članku će biti riječi o definiciji KBB, simptomima i liječenju.

SUMMARY. Chronic kidney disease represents a major health issue. The incidence is 12,1 per million children worldwide. The most frequent causes in the pediatric population are: CAKUT (obstructive uropathy, reflux nephropathy). If the diagnosis is made early, adequate treatment and therapy could prolongate the need for renal replacement therapy.

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja sve veći javnozdravstveni izazov kako u svijetu tako i u nas. Prema međunarodnim registrima incidencija je 12,1 na milijun djece[1]. Za razliku od odraslih u kojih su najčešći uzorci hipertenzija i šećerna bolest, u djece su to prirođene anomalije kao što su opstruktivna i refluksna nefropatija, hipoplazija bubrega, cistične bubrežne bolesti itd.

KBB se definira se kao pad glomerularne filtracije (GFR) ispod 60 ml/min/1,73 m^2 (G3 stadij prema KDIGO smjernicama)[2], koji traje dulje od tri mjeseca ili postojanje abnormalnosti u nalazu mokraće kao što su na primjer (eritrociturija, proteinurija, …), histološke abnormalnosti u bubregu te ultrazvučne ili druge abnormalnosti prema slikovnim pretragama koje također traju dulje od tri mjeseca uz urednu glomerularnu filtraciju (period od tri mjeseca nije primjenjiv za dojenčad mlađu od 3 mjeseca). Ovakva definicija, iako općeprihvaćena ima svojih manjkavosti, jer prema njoj u kroničnu bubrežnu bolest spada i manje odstupanje u ultrazvučnom nalazu kao npr. hidronefroza II. stupnja kao i dugotrajna proteinurija nefrotskih razmjera ili značajno niska glomerularna filtracija. Tijekom prve dvije godine dolazi do progresivnog sazrijevanja bubrežne funkcije te se definicija prema vrijednosti GFR u toj dobnoj skupini ne primjenjuje. U djece do dvije godine života smatra se da izuzev odstupanja u urinu i slikovnim pretragama bubrežna bolest postoji, ukoliko je uz normalnu prehranu potrebno aktivno liječenje elektrolitskih disbalansa, acidoze metaboličkih promjena koje zahvaćaju koštani sustav, hipervolemije, hipertenzije itd.

GFR prema ml/min/1,73 m^2

G1 ≥ 90 normalna

G2 60–89 blago snižena

G3a 45–59 blago do umjereno snižena

G3b 30–44 umjereno do jako snižena

G4 15–29 jako snižena

G5 < 15 bubrežno zatajenje

Određivanje bubrežne funkcije

Glomerularna filtracija je prihvaćena kao najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Točno se određuje na temelju klirensa inulina, ioheksola ili DTPA. Nažalost, navedene metode nisu dostupne u svakodnevnoj praksi i tehnički su kompleksne. Stoga se najčešće upotrebljava serumska koncentracija kreatinina iz koje se računski određuje GFR[4,5]. Serumska koncentracija kreatinina ovisi o dobi, tjelesnoj visini, tjelesnoj masi i o metodi kojom se određuje. Optimalno bi bilo koristiti enzimsku metodu umjesto Jaffeove. Stoga je potrebno znati kojom metodom je određena koncentracija kreatinina.

U posebnih skupina kao što su sportaši, pretili, pothranjeni te oboljeli od miopatija preporučuje se izračunavanje GFR prema koncentraciji cistatina C. U zadnje vrijeme je došlo do korekcije Schwartzove metode kako bi se isključio bias na račun mišićne mase. Sve je više u upotrebi i tzv. (FAS – full age spectrum) korekcija koja je primjenjiva i na populaciju bez bubrežnog oštećenja[4]. Za napomenuti je kako Schwartzova metoda nije dobar izbor za procjenu GFR u zdrave populacije, jer je inicijalno kreirana prema vri-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Martin Ćuk, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-1362-2418
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16,
e-pošta: martin.cuk@kdb.hr

jednostima kreatinina u djece s kroničnom bubrežnom bolesti stadija G2-G4[5] i reproducibilna je kod stabilne koncentracije kreatinina. Putem različitih aplikacija ili na internetu postoje kalkulatori koji se mogu primjenjivati u svakodnevnoj praksi.

Bubreg ima tri glavne uloge: regulatornu, ekskretornu i endokrinu, a iz toga slijede i glavni poremećaji.

Poremećaj regulatorne funkcije bubrega (uremija, hipervolemija, hipertenzija, acidoza)

Regulatorna funkcija podrazumijeva održavanje sastava i volumena tjelesnih tekućina, održavanje acidobazne ravnoteže i krvnog tlaka. U fazi bubrežnog zatajenja, bubreg ne može održati adekvatnu homeostazu te dolazi do retencija natrija i vode te stvaranja edema i posljedičnog nastanka hipertenzije koju je bez dijaliznog liječenja teško kontrolirati. Bolesnici u stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja su redovito u stanju hipervolemije koja se teško može riješiti konzervativno (ograničenjem soli i tekućine te diureticima), već je potrebna dijaliza. Metabolička acidoza se javlja zbog nedostatne reapsorpcije bikarbonatnih iona u tubulima. Metabolička acidoza doprinosi razvoju inzulinske rezistencije te posljedične intolerancije glukoze, doprinosi katabolizmu bjelančevina, pothranjenosti, a negativno utječe na linearan rast kostiju te doprinosi niskom rastu i osteoporozi.

Ekskretorna funkcija se može opisati na slijedeći način: filtriranjem plazme u glomerulima nastaje ultrafiltrat slobodan od bjelančevina koji prolazi kroz tubule gdje dolazi do reapsorpcije esencijalnih tvari i sekrecije neželjenih tvari – (najviše dušičnih spojeva koji nastaju razgradnjom bjelančevina, kao i kalija, fosfora,...), u slučajevima smanjenje koncentracije fosfora, kalcija magnezija i kalija zdravi bubreg će povećati njihovu reapsorpciju. U stadiju bubrežnog zatajenja postoji nemogućnost adekvatne eliminacije dušičnih spojeva koji nastaju kao rezultat razgradnje bjelančevina te dolazi do porasta koncentracije ureje i uremijskih toksina što za posljedicu ima neurokognitivne poremećaje, sklonost krvarenju, anoreksiju a može se razviti i perikarditis. Hiperkalijemija također nastaje u stadiju bubrežnog zatajenja. Važno je u toj fazi bolesti ograničiti unos kalija kako bi se izbjegle posljedice hiperkalijemije, od kojih je najopasniji poremećaj srčanog ritma, koji može dovesti do smrti. Ukoliko prehranom nije postignuta normokalijemija upotrebljavaju se vezači kalija kao na primjer kalcij-polistiren-sulfonat.

Poremećaj endokrine funkcije bubrega (anemija, bolest kostiju)

Endokrina funkcija podrazumijeva sintezu hormona kao što su eritropoetin, renin i kalcitriol. Anemija se javlja zbog nedostatne sinteze eritropoetina te neadekvatnog unosa željeza, folne kiseline i B12 vitamina. Dodatno joj doprinosi i metabolička acidoza i pojačana sklonost krvarenju iz probavnog trakta zbog visoke koncentracije ureje koja usporava zgrušavanje krvi.

Liječenje anemije se provodi rekombinantnim eritropoetinom uz neizostavnu terapiju željezom (unos željeza hranom nije dostatan), a čiju adekvatnost procjenjujemo prema koncentraciji feritina.

U velikom broju slučajeva potrebna je i dodatna terapija folnom kiselinom i B12 vitaminom. Uz navedeno bubrezi su zaduženi za razgradnju i nekih metabolita i hormona kao što je prolaktin. Metabolička bolest kostiju nastaje zbog nekoliko čimbenika. Među najvažnijima je nedostatan unos kolekalciferola, naročito u dojenačkom razdoblju. Progresijom bubrežne bolesti javlja se i neadekvatna 1-hidroksilacija kolekalciferola 25(OH)D u kalcitriol 1,25(OH)D – aktivnu formu vitamina D. Manjak kalcitriola dovodi do smanjene apsorpcije kalcija iz probavnog sustava što dovodi do hipokalcijemije. Hiperfosfatemija (fosfatni spojevi također nastaju razgradnjom bjelančevina) nastaje zbog rezistencije tubula na paratireoidni hormon (PTH) uslijed uremije, što posljedično dovodi do slabog izlučivanja fosfata urinom. Hiperfosfatemija i hipokalcijemija pak dovode do pojačanog izlučivanja PTH te tako nastaje hiperparatireoidizam koji stimulira osteoklaste i dovodi do razgradnje kostiju – osteoporoze, a u djece koja rastu se razvija rahitis. Navedeni poremećaji se javljaju u početnim stadijima kronične bubrežne bolesti te je potrebna pravovremena intervencija i redovita kontrola Ca, P, alkalne fosfataze, PTH i vitamina D. Na PTH se može djelovati terapijom vitaminom D, ograničavanjem fosfora u prehrani, vezačima fosfora i dijalizom. Nadoknadom kolekalciferola potrebno je postići serumsku koncentraciju kolekalciferola od 75 nmol/L, a ukoliko i uz tu koncentraciju i nadalje perzistira hiperparatireoidizam, u terapiju se dodaje kalcitriol ili kalcidiol.

Ovisno o stadiju bubrežne bolesti i o tome je li započeta dijaliza ili ne, različite su ciljne vrijednosti PTH. Do početka dijaliznog liječenja preporučuje se da je koncentracija PTH oko gornje granice, a kada se započne s dijaliznim liječenjem koncentracija PTH ne bi smjela pasti ispod dvostruke gornje vrijednosti, jer to za posljedicu može imati nastanak adinamične kosti. Adinamična kost je posljedica prestanka aktivnosti osteoblasta i osteoklasta, odnosno prestanak stvaranja novog koštanog materijala – osteida. Za održavanje željene koncentracije PTH najbitnija je koncentracija fosfora u krvi. Ograničavanje fosfora u prehrani najčešće nije dovoljno da bi se normalizirala koncentracija fosfora te je potrebna i terapija "vezačima fosfora". Najčešće se upotrebljava kalcijev karbonat ($CaCO_3$), koji u kasnijoj fazi bolesti, s obzirom na sadržaj kalcija

i uz terapiju vitaminom D može dovesti do hiperkalcijemije pa je često potrebno upotrijebiti vezače fosfora koji ne sadržavaju kalcij. Vezači fosfora se primjenjuju uvijek uz obroke.

Hiperparatireoidizam uzrokuje kalcifikacije krvnih žila te povećava smrtnost i od kardiovaskularnih bolesti.

Poremećaji rasta i razvoja

Normalan rast u djece se može podijeliti u tri faze ovisno o utjecaju pojedinih čimbenika na rast: dojenački (u kojoj dominira prehrana), djetinji (u kojoj dominira hormon rasta) i pubertet (u kojem dominiraju spolni hormoni).

U zdravoj se populaciji prelazak iz dojenačke u djetinju fazu rasta događa između šestog i dvanaestog mjeseca života. U djece s kroničnim bubrežnim zatajenjem taj se prijelaz događa kasnije – u dobi od druge do treće godine života[3]. Kronično bubrežno zatajenje također odgađa početak puberteta, štoviše pubertetski je zamah rasta kraćeg trajanja. Kako bi se na vrijeme primijetilo odstupanje u rastu, potrebno je redovito mjerenje opsega glave u djece do treće godine života, mjerenja tjelesne mase i visine te uvrštavanje u centilne krivulje i to dvostruko češće nego u zdravoj populaciji. Slijedom navedenoga, potrebna su 4 mjerenja u prvom mjesecu, 2 mjerenja do navršenoga 2. mjeseca, 1 mjerenje mjesečno do navršenih 18 mjeseci i nakon toga svaka 3 mjeseca do navršene 2. godine[2,5,6,7]. Kako bi se osigurao adekvatan rast i razvoj potrebno je aktivno utjecati na unos energije i nutrijenata. Također važno je pravovremeno, ukoliko je osiguran adekvatan energetski unos započeti terapiju hormonom rasta kako bi se spriječilo znatno zaostajanje u visini, a što prije omogućilo u onih u kojih je potrebna transplantacija primanje odraslog bubrega.

Indikacije za liječenje rekombinantnim humanim hormonom rasta su: GFR<75 ml/min/1,73 m^2, brzina rasta <-2 SD ili visina <-1,88 SD, izostanak malignih bolesti, zadovoljene suportivne mjere koje mogu utjecati na rast, učinjeni nalazi.

Čimbenici koji utječu na prehranu

Ovisno o stupnju bubrežnog zatajenja kao i o njegovom uzroku prisutni su različiti poremećaji hranjenja. Ukoliko je uzrok kroničnom bubrežnom zatajenju opstruktivna/refluksna nefropatija koja za čestu komplikaciju ima sekundarni nefrogeni dijabetes insipidus, tada je adekvatan kalorijski unos otežan uzimanjem velikih volumena tekućine kako bi se spriječila dehidracija. U bolesnika s kroničnom bubrežnim zatajenjem četvrtog i petog stupnja (preterminalni i terminalni), kalorijski unos je ograničen anoreksijom uslijed poremećaja okusa, gastroezofagealnog refluksa, produljenog zadržavanja hrane u želucu, kao i povišene koncentracije proupalnih citokina (leptina, IL-1, IL-6 i TNF-α) koji djelujući na melanokortinski sustav u hipotalamusu uzrokuju smanjenje apetita. Kako bi se utvrdio kalorijski unos kao i unos bjelančevina, potrebno je povremeno učiniti trodnevni dnevnik prehrane u manje djece, a u adolescenata je prilikom kontrola potrebno ispuniti nekoliko dvadesetčetiri satnih jelovnika po sjećanju. Trodnevni jelovnici moraju uključivati i jedan dan tijekom vikenda.

Slično kao i u oboljelih od drugih bolesti, nakon određivanja stanja uhranjenosti i utvrđivanja uzroka eventualnog odstupanja, nužno je djetetu i obitelji pružiti dijetetski savjet prilagođen dobi pacijenta i predznanju odraslih osoba. Ukoliko to nije dostatan za dob primjeren rast i razvoj dodaju se oralni nutritivni suplementi. Ukoliko se zbog ranije navedenih čimbenika i nadalje ne postiže adekvatan kalorijski unos i dijete ne raste, indicirano je započeti hranjenje putem nazogastrične sonde ili stome[5,9]. Većina autora priklanja se stomi zbog dugotrajne, najčešće višemjesečne potrebe za enteralnom prehranom te zbog komplikacija nazogastrične sonde. U pravilu, perkutana endoskopska gastrostoma, (PEG) mora se postaviti prije peritonejskog katetera ili se u istom aktu postavljaju i PEG i peritonejski kateter[9]. Ukoliko se PEG postavi nakon peritonejskog katetera, u gotovo 60% slučajeva razvija se peritonitis uzrokovan kandidom.

Ciljne vrijednosti laboratorijskih pretraga

K unutar referentnog raspona.

HCO_3: 22 – 24 mmol/L.

Krvni tlak: RR <75. centile ako nije prisutna proteinurija i <50. centile ako je prisutna proteinurija.

Albuminurija: <18 mg/mmol kreatinina, <4 mg/m^2/h.

Hgb (g/L): >110 (do 5 godina), >115 (5–12 godina), >120 (12–15 godina), >120 (djevojčice >15 godina), >130 (dječaci >15 godina), kod terapije agensima koji stimuliraju eritropoezu 110–120 uz izbjegavanje >130.

Pretrage željeza: TSAT >20% i feritin >100 ng/ml.

Kalcij: unutar referentnog raspona.

Fosfati (mmol/L): u donjoj polovici referentnog intervala (G1-4); 1,29 – 1,93 (G5, 1–12 godina); 1,13 – 1,78 (G5 adolescenti).

PTH (pg/mL): 35–70 (G2-3), 70–110 (G4), 200–300 (G5), 100–300 (dijaliza).

25-OH-vitamin D: >75 nmol/L, određivanje koncentracije 1,25 (OH) D nije nužno-

Liječenje izuzev bubrežnog nadomjesnog liječenja

Liječenje bolesnika s KBB temeljeno je na prihvaćenim smjernicama (KDIGO, K/DOQI) i (ESCAPE, CKiD).

Kod retencije Na i hipervolemije indicirana je restrikcija unosa soli na 2–3 g/dan uz tiazidni diuretik (1–3 mg/kg/dan, maksimalno 50 mg/dan) u ranom i furosemid (0,5–2 mg/kg/dan u 1–2 doze) u kasnom stadiju KBB.

Hiperkalijemija se kontrolira liječenjem metaboličke acidoze (ako je HCO_3<22 mmol/L), prehranom siromašnom kalijem, primjenom vezača kalija (polistiren sulfonat) i furosemida.

Metabolička acidoza se liječi $NaHCO_3$ 2–3 mmol/kg/dan u 3–4 doze uz titraciju ovisno o vrijednosti HCO_3.

Prva linija lijekova u liječenju hipertenzije su ACE-inhibitori. Druga linija su blokatori angiotenzinskih receptora (ARB). Prednost ACE-inhibitora i ARB-ova se temelji na dodatnom učinku smanjenja proteinurije. Treća linija su kalcijevi blokatori, beta blokatori, diuretici i vazodilatatori. Učinkovitost samo promjena životnih navika (redukcija tjelesne mase, tjelovježba i redukcija unosa soli) je i dalje nužna. Kod anemije uz TSAT <20% i feritin <100 ng/mL indicirana je primjena Fe (elementarno 2–6 mg/kg/dan). Ukoliko je TSAT >20% i feritin >100 ng/mL, ali Hg <110 g/L indiciran je agens koji stimulira eritropoezu uz neizostavan nastavak terapije željezom.

U dislipidemiji (TGC >5,65 mmol/L) inicijalno se uvode promjene životnih navika (prehrana s malim udjelom zasićenih masnih kiselina, svakodnevna tjelesna aktivnost, ograničenje neaktivnosti na <2 h/dan).

LITERATURA

1. *Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E i sur.* ItalKid P. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics. 2003; 111(4 Pt 1):e382–7
2. *KDOQI Work Group.* KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary. Am J Kidney Dis. 2008;53(3 Supl 2):S11–104.
3. *KDIGO Work Group.* KDIGO 2012 Clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease, http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Pristupljeno: travanj 2016.
4. *Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO i sur.*. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant. 2016;31: 798–806.
5. *Mian AN, Schwartz GJ.* Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:348–356.
6. *KDIGO Work Group.* KDIGO Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder, Kidney Int. 2009;78(Supl 113).
7. *Mak RH, Cheung E, Cone RD, Marks DL.* Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69(5):794–7.
8. *Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M, Wingen AM, Ridgen S, Mehls O.* Early age-dependant growth impairment in chronic renal failure. Pediatr Nephrol.1996;10:283–287.
9. *Rees I, Mak RH.* Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2011;7:615–623.
10. *Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne Jl, Kershaw DB, Bunchman TE i sur.* Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. J Am Soc Nephrolo. 2001;12(11):2418–26.
11. *Rees L.* Menagement of the infant with end –stage renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2002;1789):1564–7.
12. *Graf L, Reidy K, Kaskel FJ.* Nutrition and management in childhood kidney disease: An integrative and lifo-course approach//Pediatric Nephrology/Avner ED,Harmon WE, Niaudet P, Yoshikava N, Emma F, Goldstein S. 7. izd, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2016. Str. 342–345.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:218–225
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-36

Izvorni rad | Original article

Nasljedne glomerulopatije dječje dobi: Hrvatsko iskustvo

Inherited glomerulopathies of children: a Croatian experience

Petar Šenjug[1], Danica Galešić Ljubanović[1,2]✉

[1] Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska
[2] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi
HEREDITARNI NEFRITIS;
BENIGNA OBITELJSKA HEMATURIJA;
KOLAGEN TIP IV;
GENSKO TESTIRANJE

SAŽETAK. Bolesti iz spektra Alportovog sindroma (AS-a) nastaju kao posljedica mutacija gena za kolagen tip IV (*COL43*, *COL4A4* i *COL4A5*). Spektar bolesti obuhvaća sve od tzv. benigne obiteljske hematurije na jednom kraju do klasičnog AS-a s ranom progresijom bolesti i izvanbubrežnim manifestacijama na drugom kraju spektra. Istraživačko iskustvo naše skupine počelo je 2003. godine, kada se prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović vratila s edukacije iz nefropatologije od 18 mjeseci u Denveru, SAD i otvorila nefropatološki laboratorij u KB Dubrava. Dugogodišnji rad rezultirao je projektom Hrvatske zaklade za znanost "Genotip-fenotip korelacija u AS-u i nefropatiji tankih glomerularnih bazalnih membrana (TBMN)" provedenom u periodu od 2015. do 2019. godine kojeg je profesorica bila voditelj. Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi prevalenciju AS-a i TBMN-a u Hrvatskoj i razjasniti AS i TBMN histološki, genetski i klinički s krajnjim ciljem stvaranja registra pacijenta s ovim bolestima. Dijagnostički proces poremećaja iz spektra AS-a je često zahtijevan. Postoji velika varijabilnost u kliničkoj prezentaciji bolesti, ali i u histološkoj slici. Najtočniji test za otkrivanje uzročnih patogenih varijanti u genima kolagena tipa IV je opsežno paralelno genetsko testiranje čitavih kodirajućih sekvenci sva tri gena *COL4A5*, *COL4A3* i *COL4A4*. Biopsija bubrega je od posebne koristi ako su klinički i podaci o članovima obitelji negativni i ne postoji mogućnost genetskog testiranja. Biopsija daje uvid u stupanj oštećenja parenhima bubrega te je u nekim slučajevima neizbježna dijagnostička metoda, osobito u pacijenata s neobičnim kliničkim tijekom bolesti (npr. neočekivano povećanje proteinurije). Tanke glomerularne bazalne membrane (GBM) su morfološki entitet utvrđen mjerenjem na elektronskoj mikroskopiji (EM) te su za razumijevanje njihovog značaja neophodni klinički i genetski podaci.

Key words
NEPHRITIS, HEREDITARY;
HEMATURIA, BENIGN FAMILIAL;
COLLAGEN TYPE IV;
GENETIC TESTING

SUMMARY. Alport spectrum disorders are result of mutations in the type IV collagen genes (*COL43*, *COL4A4* and *COL4A5*). The spectrum of diseases includes the so-called benign familial hematuria at one end to classic Alport syndrome (AS) with early progression and extrarenal manifestations at the other end of the spectrum. The research experience of our group started in 2003 when professor Danica Galešić Ljubanović returned to Zagreb after 18 months education in renal pathology (Denver, USA) and started a renal pathology laboratory at Dubrava University Hospital. This long-term work resulted in a project of the Croatian Science Foundation "Genotype-phenotype correlations in Alport's syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy" conducted in the period from 2015 to 2019 under the leadership of professor Galešić Ljubanović. The main goal of the study was to determine the prevalence of AS and thin glomerular basement membrane nephropathy (TBMN) in Croatia and to clarify AS and TBMN histologically, genetically and clinically with the ultimate goal of creating a registry of patients with AS and TBMN. The diagnostic process of AS spectrum disorders is often challenging. There is great variability in the clinical presentation of the disease, but also in the histological findings. The most accurate test for detecting causative pathogenic variants in type IV collagen genes is extensive parallel genetic testing of the entire coding sequences of all three *COL4A5*, *COL4A3*, and *COL4A4* genes. A kidney biopsy is especially helpful if there are negative clinical and pedigree data and there is no possibility of genetic testing. The biopsy provides insight into the degree of kidney parenchymal injury and is in some cases an unavoidable diagnostic method, especially in patients with type IV collagen mutations with an unusual clinical course of the disease (such as an unexpected increase in proteinuria). Thin glomerular basement membranes are a morphological entity determined by measurement on electron microscopy, and clinical and genetic data are necessary to understand their significance.

Nasljedne glomerulopatije su bolesti bubrega nastale kao posljedica mutacija gena koji kodiraju proteine koji su strukturalno ili funkcionalno važni u glomerulu. U doba dostupnosti genske analize i sve prisutnijeg sekvenciranja gena ili čak cijelog genoma, broj gena povezanih s bolestima bubrega je velik i posebno je narastao posljednjih godina.[1] Nasljedne bolesti glomerula se mogu podijeliti na one koje zahvaćaju glomerularnu bazalnu membranu (GBM) i na one koje zahvaćaju podocite (podocitopatije).[2] Obzirom da su glavni fokus naše istraživačke skupine poremećaji

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2850-6316
Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Šalata 10, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: danica.ljubanovic@mef.hr

uzrokovani mutacijama kolagena tipa IV, u ovom ćemo se tekstu ograničiti na poremećaje iz spektra Alportovog sindroma (AS-a).

Kolagen tipa IV je ubikvitarni protein u bazalnim membranama i čini njihovu glavnu, kolagenu komponentu. Svaka molekula kolagena tipa IV je trimer koji se sastoji od tri α lanca. U GBM-u to su α1α1α2 trimeri (koji se nalaze u građi svih bazalnih membrana u tijelu) te α3α4α5 trimeri koji se nalaze u GBM-u, Bowmanovoj čahuri, distalnim bubrežnim kanalićima te u nekim očnim i kohlearnim membranama.[2]

Bolesti izazvane mutacijama kolagena tipa IV su vrlo heterogene. Opisan je velik broj mutacija koje su moguće u tri gena za kolagen tipa IV (*COL4A3, COL4A4 i COL4A5*). Naravno, moguća je prisutnost više mutacija istovremeno. Miner[3] je 2014. godine u časopisu Kidney International napisao da je poremećaje uzrokovane *COL4A3, COL4A4 i/ili COL4A5* mutacijama najbolje shvatiti kao spektar AS-a. To bi obuhvatilo sve poremećaje koji nastaju mutacijama gena za kolagen tipa IV, a koji se na jednom kraju spektra očituju kao benigna obiteljska hematurija (bez posljedičnog učinka na funkciju bubrega), a na drugom kao klasični AS s nedetektabilnim kolagenom tipa IV u GBM-u, progresijom u završnu fazu bubrežne bolesti (ESKD – eng. *end stage kidney disease*) te slušnim i vidnim smetnjama. Sve između tih dviju krajnosti ulazi u spektar poremećaja AS-a, uključujući i nasljednu fokalnu sgmentalnu glomerulosklerozu (FSGS). Obzirom da mutacija koja uzrokuje samo hematuriju kod jednog pojedinca u drugoga može uzrokovati progresivnu bubrežnu bolest, Miner je također napisao da bi klasifikacija tih poremećaja u određene dijelove spektra AS-a bila korisna za kliničare, ali i za bolesnike i njihove obitelji, kako bi bili upoznati s realnim rizikom kronične bubrežne bolesti.

Klasični AS je prvi opisao Arthur Cecil Alport 1927. godine.[4] Devedesetih godina prošlog stoljeća dokazano je da AS nastaje kao posljedica defekta lanaca α3α4α5 kolagena tipa IV.[5] Klinički se AS prezentira kao progresivna nasljedna nefropatija koju karakterizira progresivni hematurički nefritis uz ultrastrukturne promjene GBM-a (nepravilna stanjenja, zadebljanja i cjepkanja), gubitak sluha za tonove visokih frekvencija i oftalmološki problemi (prednji lentikonus, makularne pjege, kornealne endotelne vezikule, rekurentne kornealne erozije i katarakte).[4,6,7] U 85 % pacijenata genska osnova AS-a je mutacija X vezanog gena *COL4A5* smještenog na Xq22 regiji, koji kodira α5 lance kolagena tipa IV.[8] U ovom podtipu, muški spol ima težu kliničku sliku u odnosu na ženski. Muškarci s X-vezanim AS-om koji razviju ESKD-e prije dobi od 30 godina uglavnom imaju pridruženu većinu izvanbubrežnih manifestacija bolesti,[9,10] dok oni s kasnijim razvojem ESKD-a imaju pridružen samo gubitak sluha.[11] Gubitak sluha za spektar visokofrekventnih tonova javlja se u 70 %, a lentikonus u 30 % obolje-lih muškaraca do četvrtog desetljeća života kada su zatajenje bubrega, gubitak sluha i retinopatija već zajedno prisutni.[11] Gotovo sve bolesnice (95 %) s X-vezanim AS-om imaju hematuriju te većina naposljetku razvije i ostale kliničke karakteristike bolesti: proteinuriju (75 %),[12] ESKD-e (8 – 30 %), gubitak sluha (40 %) i/ili retinopatiju (40 %).[10,11,13] Oko 15 % svih AS-a su posljedica autosomne mutacije gena koji kodiraju α3 i/ili α4 lance kolagena tipa IV (*COL4A3* i/ili *COL4A4*), koji se najčešće nasljeđuju recesivno. [14–16] Kliničke karakteristike bolesnika s autosomno recesivnim AS-om su iste kao kod muških članova obitelji s X-vezanim tipom bolesti.[11] Termin autosomno dominantnog AS-a (AS uzrokovan jednom mutacijom *COL4A3* ili *COL4A4*) iako opisan, još je uvijek stvar literaturnih prijepora i debata. Dio stručnjaka izbjegava taj termin o čemu će biti riječi kasnije u tekstu.[17–19]

Kod analize **biopsije bubrega** ne postoje patognomonične promjene na svjetlosnoj mikroskopiji (SM) za AS. U ranijim fazama bolesti glomeruli najčešće imaju urednu morfologiju. Često su prisutne diskretne promjene glomerula koje uključuju blago fokalno proširenje mezangija (na račun povećane količine mezangijskog matriksa i/ili povećanog broja mezangijskih stanica). Kako bolest napreduje, pojavljuju se fokalne segmentalne (sl. 1.A) ili globalne glomeruloskleroze. Pjenušave stanice (sl. 1.B) se najčešće nalaze u uzorcima biopsija bubrega starije djece i odraslih kod kojih su pronađene i kronične promjene, ali nisu patognomoničan nalaz.[20–23] U kasnijim fazama bolesti, uz pojavu FSGS-a i globalne glomeruloskleroze, posljedično se razvijaju intersticijska fibroza i tubularna atrofija te nespecifična arteriolosklerozа. Imunofluorescentna mikroskopija (IF) je negativna ili nespecifična. Glavna ultrastrukturna (elektronsko mikroskopska – EM) karakteristika X-vezanog AS-a je izmjena stanjenih i zadebljanih područja GBM-a, fragmentacija i lameliranje (sl. 2.), pojava sitnih granula unutar GBM-a te nepravilne vanjske konture GBM-a.[7,22–26]

U posljednja dva desetljeća u centru istraživanja poremećaja iz spektra AS-a je genotip-fenotip korelacija. Postoje studije koje su opisale cijeli spektar kliničkih fenotipa mutacija gena *COL4A5* – **studije genotip-fenotip korelacije za X-vezani AS**. Navedene studije potvrdile su položaj i tip svake pojedine mutacije te opisali kako ta mutacija određuje kliničke karakteristike bolesti (težinu bolesti i brzinu progresije u ESKD-e).[9,12,27–29] Određeni tipovi mutacija koreliraju s težim fenotipom bolesti, a Gross i suradnici su predložili klasifikaciju fenotipa bolesnika s X-vezanim AS-om u tri tipa: tip S (teški), tip MS (umjereni-teški) i tip M (umjereni).[27] Varijante bolesti koje rezultiraju blagim kliničkim fenotipom (zatajenje bubrega u ka-

Slika 1. Svjetlosna mikroskopija tkiva bubrega u pacijenta s Alportovim sindromom. A) Segmentalna glomeruloskleroza (strelica). Jones methenamine silver bojenje, originalno povećanje 400 x. B) Pjenušave stanice u intersticiju bubrega (strelice). Jones methenamine silver bojenje, originalno povećanje 400 x.

Figure 1. Kidney biopsy, light microscopy of the patient with Alport syndrome. A) Segmental glomerulosclerosis (arrow). Jones methenamine silver stain, original magnification x400. B) Interstitial foamy cells (arrows). Jones methenamine silver stain, original magnification x400.

Slika 2. Ultratrustruktura glomerula pacijenta s Alportovim sindromom. Vidljiva je dijelom stanjena, a dijelom zadebljana glomerularna bazalna membrana s fragmentiranjem i lameliranjem (strelica). E-endotel, P – podocit. Transmisijska elektronska mikroskopija, originalno povećanje 20 000 X.

Figure 2. Glomerular ultrastructure of the patient with Alport syndrome. There is a partially thinned and partially thickened glomerular basement membrane with fragmentation and lamellation (arrow). E – endothelial cell, P – podocyte. Transmission electron microscopy, original magnification x20.000.

snijim srednjim godinama) nazivaju se hipomorfne varijante. Primjer takve varijante je mutacija *COL4A5 G624D* koju su prvi opisali Martin i suradnici, a relativno je česta u području istočne i srednje Europe.[28,30,31]

Valja naglasiti da postoji velika varijabilnost u fenotipu za poremećaje iz spektra AS-a čak i unutar iste obitelji (pacijenti s istom mutacijom) pogotovo kada se radi o hetrozigotnim pacijentima – **pacijenti s jednom *COL4A3* ili *COL4A4* mutacijom**.[32] Kod takvih pacijenata i kod muških i ženskih članova obitelji fenotip može varirati od potpuno asimptomatskog stanja, preko izolirane hematurije do ESKD-a, a u nekim slučajevima prisutan je i gubitak sluha.[33–37] Nomenklatura heterozigotnih pojedinaca (pacijenti s jednom *COL4A3* ili *COL4A4* mutacijom) nije razriješena te je predmet rasprave stručnjaka. Analiza *COL4A3, COL4A4* i *COL4A5* patogenih varijanti u gnomAD bazi podataka je pokazala da je učestalost X-vezanog AS-a (mutacije *COL4A5*) otprilike jedan na 2 000, dok su pojedinačne heterozigotne *COL4A3* ili *COL4A4* mutacije znatno češće, u otprilike 1 na 100 pojedinaca.[38] Takva učestalost ih čini najčešćim uzrocima nasljednih bubrežnih bolesti. U više istraživanja je uočena korelacija nefropatije tankih glomerularnih bazalnih membrana (TBMN) s heterozigotnim mutacijama *COL4A3* ili *COL4A4* pri čemu se termin TBMN često izjednačavao s benignom obiteljskom hematurijom.[33,39–49] Međutim, rezultati genotip-fenotip korelacije su pokazali da nemaju svi heterozigotni nosioci *COL4A3* ili *COL4A4* mutacija benigni tijek bolesti, već su pojedinci imali progresivni tijek s hematurijom, hipertenzijom i ESKD-om.[32,33,50–56] Kod određenog broja takvih pacijenata će se razviti proteinurija i FSGS s progresijom u ESKD-e.[57–62] Takvi rezultati dovode u pitanje naziv autosomno dominantnog AS-a. Dio stručnjaka odbacuje taj termin i zalažu se za upotrebu TBMN-a kao valjanog termina, a Ciparska istraživačka grupa zagovara izraz Alport nefropatije s kasnom manifestacijom.[17,19,63] Argumenti za korištenje TBMN-a kao valjanog termina su: 1. činjenica da većina bolesnika iz te skupine nema gubitak sluha, oftalmološke promjene ili lameliranje GBM-a; 2. vjerojatnost progresije u ESKD-e je niska; 3. postavljanje dijagnoze AS-a vjerojatno bi imalo nepotreban negativan psihološki utjecaj na bolesnika zbog svih komplikacija koje se opisuju uz AS-u, a u većine ovih bolesnika će bubrežna funkcija ostati normalna.[11,19,64] Druga grupa stručnjaka zagovara klasificiranje heterozigotnih *COL4A3* ili *COL4A4* mutacija kao autosomni AS s ciljem redefiniranja termina TBMN-a, smatrajući kako je prisutnost tanke GBM samo morfološka promjena prisutna kod nekih bolesnika s X-vezanim AS-om, autosomno recesivnim AS-om i heterozigotnim *COL4A3* ili *COL4A4* mutacijama.[18] Danas se smatra da je opisana varijabilnost u fenotipu vjerojatno kombinacija više učinaka: vrste i težine mutacije, statusa u ostalim genima najčešće povezanima s nasljednim FSGS-om (tzv. geni s modificirajućim učinkom), ostalih čimbenika (pretilost, pušenje, hipertenzija, dijabetes) i drugih, nenasljednih bolesti bubrega.

Naša iskustva

Interes za detaljnije istraživanje hereditarnog nefritisa (AS-a i TBMN-a) i početak formiranja naše istraživačke grupe počeo je 2012. godine, a nastao je iz činjenice da smo u rutinskoj patohistološkoj dijagnostici (PHD) primijetili varijabilnost morfoloških promjena u AS-u i TBMN-u uz ograničenost do tada dostupnih metoda (SM, IF i EM) u postavljanju dijagnoze.

Kako je osnovni kriterij za dijagnozu TBMN-a difuzno stanjena GBM-a na EM-u, prvi korak u našem istraživanju bio je **standardizacija mjerenja debljine GBM-a** u Odjelu za nefropatologiju i EM, KB Dubrava. Metodom direktnog mjerenja udaljenosti od podocitne do endotelne membrane, modificirano prema postupku koji je opisao Haas, na 23 muška i 22 ženska ispitanika (s poremećajima koji ne utječu na debljinu GBM-a) odredili smo referentne debljine GBM-a odrasle populacije za naš laboratorij.[65] Utvrdili smo da raspon uredne debljine GBM-a iznosi 268 – 412 nm za muškarce i 213 – 389 nm za žene.[66]

Drugi korak u našem istraživanju bio je ispitivanje **imunohistokemijskog (IHC) bojenja na lance kolagena tipa IV** (α3, α4 i α5) u biopsijama bubrega. Istraživanje je financirano potporom Sveučilišta u Zagrebu, a provedeno je kao dio izrade disertacije dr. sc. Petra Šenjuga.[67] Počivalo je na hipotezi da IHC-e analiza α3, α4 i α5 lanaca kolagena tipa IV znatno pridonosi razlikovanju TBMN-a od AS-a i subtipiziranju AS-a. Analizirali smo tkivo nativnih bubrega 90 ispitanika. Iznenađujuća je bila činjenica da su na temelju IHC-e analize, iz skupine ispitanika s PHD-om AS-a (njih 30), subklasificirane samo dvije ispitanice kao nositeljice X-vezanog AS-a i dva ispitanika kao muškarci s X-vezanim AS-om. Dva ispitanika s PHD-om AS-a pokazivala su atipičan obrazac IHC-e bojenja s urednim bojenjem za α3 i α4 lance kolagena tipa IV u glomerulima, dok su α5 lanci u glomerulima bili negativni, ali su bili pozitivni u Bowmanovoj čahuri. Negativno bojenje za α5 lance kolagena tipa IV u glomerularnom klupku uz pozitivitet u Bowmanovoj čahuri karakteristično je za autosomno recesivni AS. Međutim, ono je tada kombinirano s negativnim bojenjem za α3 i α4 lance u glomerulima, što u našem istraživanju nije bio slučaj.[24] Niti jedan ispitanik nije pokazivao IHC-e obrazac bojenja karakterističan za autosomno recesivni AS. Osjetljivost IHC-e metode za subtipiziranje AS-a kojeg je dijagnoza postavljena na temelju SM, IF i EM u našem istraživanju je bila samo 20 %, što je bio razočaravajući rezultat. Od 33 ispitanika s PHD-om TBMN-a, jedan je imao atipičan obrazac bojenja za lance kolagena tipa IV, a svi ostali su, očekivano, imali uredne obrasce bojenja za sva tri lanca. Interesantno je da su među ispitanicima s nejasnim PHD-om (promjene na EM između AS-a i TBMN-a) dvije ispitanice pomoću IHC-a subklasificirane kao nositeljice X-vezanog AS-a.

Uzimajući u obzir dugogodišnje iskustvo u svakodnevnom radu i rezultate gore navedenog IHC-e istraživanja, odlučili smo aplicirati za **istraživački projekt** u okviru Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ). Projekt pod naslovom **"Genotip-fenotip korelacija u Alportovom sindromu i nefropatiji tankih glomerularnih bazalnih membrana"** je prihvaćen od HRZZ-a i proveden u periodu od 1. rujna 2015. do 1. rujna 2019. godine. Tijekom trajanja projekta, pod vodstvom prof. dr. sc. Danice Galešić Ljubanović, provedeno je multidisciplinarno, kolaborativno istraživanje na nacionalnoj razini, u kojem je sudjelovalo devet hrvatskih nefroloških, pedijatrijsko-nefroloških i nefropatoloških institucija (KB Dubrava, KB Merkur, Klinički bolnički centri Zagreb, Rijeka, Split, Osijek i Sestre Milosrdnice, te Klinika za dječje bolesti Zagreb i Opća bolnica Zadar). Prikupili smo kliničke podatke o bubrežnim i izvanbubrežnim simptomima te histološke podatke (uključujući bojenje za lance kolagena tipa IV) i proveli studije obitelji za pacijente s AS-om i TBMN-om. U svrhu otkrivanja mutacija gena *COL4A5, COL4A4 i COL4A3* koristili smo sekvenciranje slijedeće generacije (eng. *next generation sequencing – NGS*) na Illumina platformi uz potvrdu novih mutacija Sanger sekvenciranjem. Analize su bile provedene u molekularnom laboratoriju Zavoda za patologiju i Centru za translacijska i klinička istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi prevalenciju AS-a i TBMN-a u Hrvatskoj i razjasniti AS i TBMN histološki, genetski i klinički s krajnjim ciljem stvaranja registra pacijenta s AS-om i TBMN-om.

Inicijalna identifikacija probanda izvršena je pretragom zapisa PHD-e nalaza. Identificirano je 370 ispitanika s biopsijom bubrega kod kojih je postavljena dijagnoza AS-a ili TBMN-a. Ukupno je u istraživanju identificiran 681 ispitanik i član obitelji. Od navedenih 681 ispitanika 403 su regrutirana za gensku analizu na mutacije kolagena tipa IV. Od 403 testirana pacijenta 241 (60 %) su bile žene, a 162 (40 %) muškarci, dobi od jedne do 72 godine. Od 403 testirana pacijenta u 224 (56 %) nađena je patogena varijanta ili varijanta neodređenog značenja, dok u 179 ispitanika primijenjenom metodologijom genska mutacija nije nađena.

Rezultati našeg projekta slična su onima u svjetskoj literaturi. Zapazili smo veliku varijabilnost, kako u kliničkoj prezentaciji tako i u patohistološkoj slici, kod pacijenata s poremećajima iz spektra AS-a. Posebno se u toj skupini izdvajaju heterozigotni ispitanici. Mathaiou i suradnici su 2020. godine objavili sistematski pregled literature koji je uključio 48 publikacija o pacijentima s heterozigotnim mutacijama *COL4A3* ili *COL4A4* s ukupno 777 pacijenata iz 258 obitelji. Od 777 ispitanika 222 su bila podvrgnuta biopsiji, a 193 je imalo PHD-e nalaz. U EM-u je dominirao nalaz tankih GBM-a koji je u 27 % slučajeva bio udružen s

Slika 3. Obilježja ispitanika s jednom *COL4A3* ili *COL4A4* mutacijom i biopsijom bubrega. A) Udio ispitanika prema patohistološkim dijagnozama. AS – Alportov sindrom, TBMN – nefropatija tankih glomerularnih bazalnih membrana, TBMN+FSGS – nefropatija tankih glomerularnih bazalnih membrana s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom. B) Udio ispitanika s hematurijom, proteinurijom, fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom, kliničkim stadijem bubrežne bolesti kod biopsije bubrega i oštećenjem sluha.

Figure 3. Characteristics of subjects with one COL4A3 or COL4A4 mutation and renal biopsy. A) Proportion of subjects according to pathohistological diagnoses. AS – Alport syndrome, TBMN – thin glomerular basement membrane nephropathy, TBMN + FSGS – thin glomerular basement membrane nephropathy with focal segmental glomerulosclerosis. B) Proportion of subjects with hematuria, proteinuria, focal segmental glomerulosclerosis, clinical stage of renal disease at biopsy and hearing impairment.

nekom od promjena GBM-a koja upućuje na AS (zadebljanjem 18,4 %, cjepkanjem 16,1 %, lameliranjem 6,9 %, nabiranjem 1,7 %, izgledom pletene košare 5,8 %). Interesantno je da je kod naših 65 pacijenata s biopsijom bubrega i heterozigotnim mutacijama *COL4A3* ili *COL4A4* njih 32 % imalo promjene karakteristične za AS, a 17 % morfologiju između klasičnog AS-a i TBMN-a (sl. 3.A). Ostale karakteristike ovih pacijenata prikazane su na slici 3.B.

Varijabilnost u kliničkoj slici, ali i u histologiji prisutna je i među hetrozigotnim ispitanicima s istom mutacijom. Kao primjer navodimo skupinu naših pacijenata s mutacijom *COL4A4 c.193-2A>C*. Radi se o novo opisanoj mutaciji od strane naše grupe.[68,69] S navedenom mutacijom pronađeno je pet probanda s biopsijom bubrega i pet članova obitelji. Jedini homozigotni bolesnik, u dobi od dvije godine, imao je proteinuriju i hematuriju s očuvanom funkcijom bubrega i bez izvanbubrežnih simptoma. Taj bolesnik je imao promjene karakteristične za AS uočene EM-om. U heterozigotnoj skupini, šest pacijenata je imalo hematuriju, četiri bioptirana probanda imala su proteinuriju, a samo jedan je imao umjereno smanjenu bubrežnu funkciju. Heterozigotni probandi imali su varijabilne nalaze biopsije bubrega. Tri bolesnika imala su TBMN i FSGS, od kojih su dva imala i fokalno lameliranje GBM-a na EM-u. Jedan heterozigot je imao promjene karakteristične za AS na EM-u bez FSGS-a.

U ovom pregledu je važno dotaći se i pacijenata kod kojih su na biopsiji bubrega pronađene **tanke GBM**. Analiza *COL4A3, COL4A4 i COL4A5* patogenih varijanti u gnomAD bazi podataka je pokazala da je učestalost X-vezanog AS-a jedan na 2 000 dok su pojedinačne heterozigotne *COL4A3* ili *COL4A4* mutacije znatno češće, 1 na 100 pojedinaca.[38] Lemmink i suradnici su prvi opisali *COL4A4* mutaciju u bolesnika s TBMN-om.[39] Nakon njihovog istraživanja, uslijedio je cijeli niz istraživanja koja su ukazala na postojanje korelacije između TBMN-a i heterozigotnih mutacija *COL4A3* ili *COL4A4* s takozvanom ''benignom obiteljskom hematurijom''.[33,39–49] U našoj kohorti od 88 ispitanika s tankim GBM-om na EM-u u 42 (48%) nije pronađena mutacija za kolagen tip IV NGS analizom.

Također je interesantno prikazati rezultate mjerenja debljine GBM-a koje smo proveli na 84 biopsije transplantiranih bubrega koje su učinjene u trenutku transplantacije (tzv. nulte biopsije) u kojima je učestalost tankih GBM-a bila 31 %. Zanimljivo je da, kada se usporede podaci kod istih pacijenata 12 mjeseci nakon transplantacije, nije bilo razlike u proteinuriji, hematuriji i procijenjenoj brzini glomerularne filtracije između ispitanika sa i bez tankih GBM-a.[70] Navedeno nas navodi na nužan oprez kod interpretacije histološkog nalaza tanke GBM kao morfološkog entiteta koji ne treba *a priori* izjednačavati s poremećajima s mutacijom gena za kolagen tipa IV. Kod takvih pacijenata

važna je kliničko-patološka korelacija te cjelokupna obrada, uključujući i gensku analizu.

Tijekom provedbe ovog projekta uspostavljena je dobra suradnja s Ciparskim timom na čelu s profesorom Constantinosom Deltasom. Članovi projektnog tima aktivno sudjeluju u kongresima International workshop on Alport Syndrome.[71] Radi se o skupovima koji okupljaju istraživače iz cijelog svijeta koji se bave poremećajima iz spektra AS-a, a prof. Galešić Ljubanović je jedan od članova organizacijskog odbora. Članovi projektnog tima su također koautori smjernica za gensko testiranje i zbrinjavanje bolesnika s AS-om, a kao rad će biti publicirano izvješće sa skupova o AS-u koji su održani 2019. i 2021. godine u kojem će biti sažete i terapijske preporuke.[72]

Zaključci

Dijagnostički proces poremećaja iz spektra AS-a je često zahtijevan. Postoji velika varijabilnost u kliničkoj prezentaciji bolesti, ali i u patohistološkoj slici. Danas se smatra da je opisana varijabilnost u fenotipu vjerojatno kombinacija više učinaka: vrste i težine genetske mutacije, statusa u ostalim genima najčešće povezanima s nasljednom FSGS (tzv. geni s modificirajućim učinkom), ostalih čimbenika (pretilost, pušenje, hipertenzija, dijabetes) i eventualne prisutnosti drugih, nenasljednih bolesti bubrega. Najtočniji test za otkrivanje uzročne patogene varijante u genima kolagena tipa IV je opsežno paralelno genetsko testiranje čitavih kodirajućih sekvenci sva tri gena *COL 4A5, COL 4A3* i *COL 4A4*.[73] Biopsija bubrega je od posebne koristi ako su klinički i podaci o članovima obitelji negativni i ne postoji mogućnost genetskog testiranja.[74] Biopsija daje uvid u stupanj oštećenja parenhima bubrega te je u nekim slučajevima neizbježna dijagnostička metoda, osobito u pacijenata s mutacijama gena kolagena tipa IV s neobičnim kliničkim tijekom bolesti (npr. neočekivano povećanje proteinurije). Tanke GBM su morfološki entitet određen mjerenjem na EM-u te su za razumijevanje njihova značaja neophodni klinički i genetski podaci.

Zahvale

Iskreno se zahvaljujemo svim članovima projektnog tima, a posebno prof. dr. sc. Tamari Nikuševoj Martić, dr. Mariji Šenjug Perica i dr. Matiji Horačeku, te ostalim suradnicima koji su sudjelovali i dalje sudjeluju na ovom istraživačkom putu.

LITERATURA

1. *Pollak MR, Friedman DJ.* The Genetic Architecture of Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2020;15(2):268–75.
2. *Rheault MN, Kashtan CE.* Inherited Glomerular Diseases. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, ur. Pediatric Nephrology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016, str. 777–803.
3. *Miner JH.* Pathology vs. molecular genetics: (re)defining the spectrum of Alport syndrome. Kidney Int 2014;86(6):1081–3.
4. *Alport AC.* Hereditary Familial Congenital Haemorrhagic Nephritis. Br Med J 1927;1(3454):504–6.
5. *Hudson BG.* The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. J Am Soc Nephrol 2004;15(10):2514–27.
6. *Flinter F.* Alport's syndrome. J Med Genet 1997;34(4):326–30.
7. *Kashtan CE, Michael AF.* Alport syndrome. Kidney Int 1996; 50(5):1445–63.
8. *Pirson Y.* Making the diagnosis of Alport's syndrome. Kidney Int 1999;56(2):760–75.
9. *Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A i sur.* X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. J Am Soc Nephrol 2000;11(4):649–57.
10. *Tan R, Colville D, Wang YY, Rigby L, Savige J.* Alport retinopathy results from "severe" COL4A5 mutations and predicts early renal failure. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(1):34–8.
11. *Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F.* Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol 2013;24(3):364–75.
12. *Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A i sur.* X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol 2003;14 (10):2603–10.
13. *Dagher H, Buzza M, Colville D, Jones C, Powell H, Fassett R i sur.* A comparison of the clinical, histopathologic, and ultrastructural phenotypes in carriers of X-linked and autosomal recessive Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 2001;38(6): 1217–28.
14. *Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG.* Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. N Engl J Med 2003;348(25):2543–56.
15. *Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y i sur.* Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nat Genet 1994;8(1):77–81.
16. *Heidet L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal L, Mollet G, Gutierrez B i sur.* Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. J Am Soc Nephrol 2001;12(1):97–106.
17. *Savige J.* Should We Diagnose Autosomal Dominant Alport Syndrome When There Is a Pathogenic Heterozygous COL4A3 or COL4A4 Variant? Kidney Int Rep 2018;3(6):1239–41.
18. *Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K i sur.* Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. Kidney Int 2018;93(5):1045–51.
19. *Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O i sur.* Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. Pediatr Nephrol 2019;34(7):1175–89.
20. *Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D i sur.* Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. Am J Med 1981;70(3):493–505.
21. *Krickstein HI, Gloor FJ, Balogh K, Jr.* Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness. Arch Pathol 1966; 82(6):506–17.

22. *Yoshikawa N, White RH, Cameron AH.* Familial hematuria; clinico-pathological correlations. Clin Nephrol 1982;17(4): 172–82.
23. *Gubler M, Heidet L, Antignac C.* Alport's syndrome, thin basement membrane nephropathy, nail-patella syndrome, and type III collagen glomerulopathy. U: Jennette JC, Heptinstall RH, ur. Heptinstall's pathology of the kidney. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 487–517.
24. *Kashtan CE.* Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol 1998;9(9):1736–50.
25. *Hinglais N, Grunfeld JP, Bois E.* Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). Lab Invest 1972; 27(5):473–87.
26. *Rumpelt HJ.* Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. Clin Nephrol 1980;13(5):203–7.
27. *Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M.* Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. Nephrol Dial Transplant 2002;17(7):1218–27.
28. *Slajpah M, Gorinsek B, Berginc G, Vizjak A, Ferluga D, Hvala A i sur.* Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. Kidney Int 2007;71(12):1287–95.
29. *Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A i sur.* Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. J Am Soc Nephrol 2010;21(5): 876–83.
30. *Martin P, Heiskari N, Zhou J, Leinonen A, Tumelius T, Hertz JM i sur.* High mutation detection rate in the COL4A5 collagen gene in suspected Alport syndrome using PCR and direct DNA sequencing. J Am Soc Nephrol 1998;9(12):2291–301.
31. *Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC i sur.* Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science 1990;248(4960): 1224–7.
32. *Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, Zouvani I, Christodoulidou S, Hadjiconstantinou V i sur.* COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18(11):3004–16.
33. *Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C i sur.* COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. Kidney Int 2002;61(6):1947–56.
34. *Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJ, Doherty CC i sur.* Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collage alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). Nephrol Dial Transplant 1997;12 (8):1595–9.
35. *van der Loop FT, Heidet L, Timmer ED, van den Bosch BJ, Leinonen A, Antignac C i sur.* Autosomal dominant Alport syndrome caused by a COL4A3 splice site mutation. Kidney Int 2000;58(5):1870–5.
36. *Ciccarese M, Casu D, Ki Wong F, Faedda R, Arvidsson S, Tonolo G i sur.* Identification of a new mutation in the alpha4(IV) collagen gene in a family with autosomal dominant Alport syndrome and hypercholesterolaemia. Nephrol Dial Transplant 2001;16(10):2008–12.
37. *Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E i sur.* Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. Kidney Int 2004;65(5):1598–603.
38. *Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V i sur.* Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. J Am Soc Nephrol 2021;32(9):2273–90.
39. *Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, Schroder CH, Brunner HG, van Oost BA i sur.* Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. J Clin Invest 1996;98(5):1114–8.
40. *Buzza M, Wang YY, Dagher H, Babon JJ, Cotton RG, Powell H i sur.* COL4A4 mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome. Kidney Int 2001; 60(2):480–3.
41. *Ozen S, Ertoy D, Heidet L, Cohen-Solal L, Ozen H, Besbas N i sur.* Benign familial hematuria associated with a novel COL4A4 mutation. Pediatr Nephrol 2001;16(11):874–7.
42. *Badenas C, Praga M, Tazon B, Heidet L, Arrondel C, Armengol A i sur.* Mutations in theCOL4A4 and COL4A3 genes cause familial benign hematuria. J Am Soc Nephrol 2002;13(5): 1248–54.
43. *Buzza M, Dagher H, Wang YY, Wilson D, Babon JJ, Cotton RG i sur.* Mutations in the COL4A4 gene in thin basement membrane disease. Kidney Int 2003;63(2):447–53.
44. *Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M.* Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large consanguine family as a genetic link between benign familial haematuria and autosomal Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant 2003;18(6):1122–7.
45. *Tazon Vega B, Badenas C, Ars E, Lens X, Mila M, Darnell A i sur.* Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV diseases. Am J Kidney Dis 2003;42(5):952–9.
46. *Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J.* COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). Kidney Int 2004;65(3): 786–90.
47. *Rana K, Tonna S, Wang YY, Sin L, Lin T, Shaw E i sur.* Nine novel COL4A3 and COL4A4 mutations and polymorphisms identified in inherited membrane diseases. Pediatr Nephrol 2007;22(5):652–7.
48. *Baek JI, Choi SJ, Park SH, Choi JY, Kim CD, Kim YL i sur.* Identification of novel variants in the COL4A4 gene in Korean patients with thin basement membrane nephropathy. Indian J Med Res 2009;129(5):525–33.
49. *Endreffy E, Ondrik Z, Ivanyi B, Maroti Z, Bereczki C, Haszon I i sur.* Collagen type IV nephropathy: genetic heterogeneity examinations in affected Hungarian families. Mol Cell Probes 2011;25(1):28–34.
50. *Nieuwhof CM, de Heer F, de Leeuw P, van Breda Vriesman PJ.* Thin GBM nephropathy: premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure. Kidney Int 1997;51(5):1596–601.
51. *Nogueira M, Cartwright J, Jr.*, Horn K, Doe N, Shappell S, Barrios R i sur. Thin basement membrane disease with heavy proteinuria or nephrotic syndrome at presentation. Am J Kidney Dis 2000;35(4):E15.
52. *van Paassen P, van Breda Vriesman PJ, van Rie H, Tervaert JW.* Signs and symptoms of thin basement membrane nephropa-

thy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry. Kidney Int 2004;66(3): 909–13.

53. *Norby SM, Cosio FG.* Thin basement membrane nephropathy associated with other glomerular diseases. Semin Nephrol 2005;25(3):176–9.
54. *Haas M.* Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. Arch Pathol Lab Med 2006;130(5): 699–706.
55. *Pierides A, Voskarides K, Athanasiou Y, Ioannou K, Damianou L, Arsali M i sur.* Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2009;24(9): 2721–9.
56. *Papazachariou L, Demosthenous P, Pieri M, Papagregoriou G, Savva I, Stavrou C i sur.* Frequency of COL4A3/COL4A4 mutations amongst families segregating glomerular microscopic hematuria and evidence for activation of the unfolded protein response. Focal and segmental glomerulosclerosis is a frequent development during ageing. PLoS One 2014;9(12): e115015.
57. *Deltas C, Savva I, Voskarides K, Papazachariou L, Pierides A.* Carriers of Autosomal Recessive Alport Syndrome with Thin Basement Membrane Nephropathy Presenting as Focal Segmental Glomerulosclerosis in Later Life. Nephron 2015;130 (4):271–80.
58. *Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N i sur.* Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2016;31(6):961–70.
59. *Xie J, Wu X, Ren H, Wang W, Wang Z, Pan X i sur.* COL4A3 mutations cause focal segmental glomerulosclerosis. J Mol Cell Biol 2015;7(2):184.
60. *Malone AF, Phelan PJ, Hall G, Cetincelik U, Homstad A, Alonso AS i sur.* Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2014;86(6):1253–9.
61. *Temme J, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidet L, Torra R i sur.* Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. Kidney Int 2012;81 (8):779–83.
62. *Hoefele J, Lange-Sperandio B, Ruessmann D, Glockner-Pagel J, Alberer M, Benz MR i sur.* Novel heterozygous COL4A3 mutation in a family with late-onset ESRD. Pediatr Nephrol 2010;25(8):1539–42.
63. *Papazachariou L, Papagregoriou G, Hadjipanagi D, Demosthenous P, Voskarides K, Koutsofti C i sur.* Frequent COL4 mutations in familial microhematuria accompanied by later-onset Alport nephropathy due to focal segmental glomerulosclerosis. Clin Genet 2017;92(5):517–27.
64. *Deltas C, Pierides A, Voskarides K.* Molecular genetics of familial hematuric diseases. Nephrol Dial Transplant 2013;28 (12):2946–60.
65. *Haas M.* Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2009;133(2):224–32.
66. *Šenjug P, Krištić A, Bauer Šegvić A, Bacalja J, Bulimbašić S, Galešić Ljubanović D.* Standardization of measurement and determination of normal glomerular basement membrane thickness at Department of Pathology and Cytology, Dubrava University Hospital, Zagreb. Virchows Archiv 2015;467 (Supplement 1):33–34.
67. *Šenjug P.* Obilježja glomerularne bazalne membrane u Alportovom sindromu i nefropatiji tankih bazalnih membrana (Disertacija). Sveučilište u Zagrebu, Medicinski Fakultet, 2021.
68. *Senjug P, Nikuseva Martic T, Senjug Perica M, Oroz M, Horacek M, Gotovac Jercic K i sur.* Clinical and pathohistological characteristics of Alport spectrum disorder caused by COL4A4 mutation c.193-2A>C: a case series. Croat Med J 2021;62(3):204–14.
69. *Senjug P, Nikuseva Martic T, Senjug Perica M, Oroz M, Horacek M, Cuk M i sur.* Autosomal recessive Alport syndrome caused by a novel COL4A4 splice site mutation: a case report. Croat Med J 2019;60(5):458–62.
70. *Šenjug P, Horaček M, Maksimović B, Vučur K, Horvatić I, Zagorec N i sur.* Clinical siginificance of zero-time renal transplant biopsies and thin glomerular basement membranes in zero-time renal transplant biopsies. Acta Clin Croat (Suppl. 1) 2021;60:133–41.
71. *Odiatis C, Savva I, Pieri M, Ioannou P, Petrou P, Papagregoriou G i sur.* A glycine substitution in the collagenous domain of Col4a3 in mice recapitulates late onset Alport syndrome. Matrix Biol Plus 2021;9:100053.
72. *Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F i sur.* Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17(1): 143–54.
73. *Savige J, Storey H, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Renieri A i sur.* Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. Eur J Hum Genet 2021;29(8):1186–97.
74. *Kashtan CE, Gross O.* Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. Pediatr Nephrol 2021;36(3):711–19.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:226–231
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-37

Pregled | Review

Nefrotski sindrom u dječjoj dobi i nove preporuke o njegovom liječenju

Nephrotic syndrome in children and new treatment recommendations

Marijan Saraga[1]✉

[1] Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi
NEFROTSKI SINDROM,
DJECA,
KORTIKOSTEROIDI,
IMUNOSUPRESIVI

SAŽETAK. Nefrotski sindrom (NS) je je najčešća glomerulska bolest u dječjoj dobi, iako je njegova incidencija 2–7/100 000 djece na godinu. NS se može podijeliti prema dobi pojavljivanja, mogućem pojavljivanju u članova obitelji, mogućem pojavljivanju u sklopu sindroma, prema tome da li zahvaća samo bubreg ili nastaje u sklopu neke bolesti. Prema patohistološkom nalazu NS također može biti podijeljen na bolest minimalnih promjena, fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu, difuznu mezangijsku proliferaciju i IgM nefropatiju. U ovom radu analiziramo aktualne smjernice o vođenju i liječenju djece s NS.

Keywords
NEPHROTIC SYNDROME,
CHILDREN,
CORTICOSTEROIDS,
IMMUNOSUPPRESSIVES

SUMMARY. Nephrotic syndrome (NS) is the most frequent glomerular disease in the childhood with incidence of 2–7/100000 children/year. NS can be divided regarding the age of occurence, possible familiar appearance, whether it is a part of certain syndrome or comes alone, whether it affects the kidney only or it apears together with other diseases. According the pathohistological characteristics, NS can be divided in minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, difusse mesangial sclerosis, and IgM nephropathy. In this article we discuss actual guidelines for the management and therapy of NS.

Nefrotski sindrom (NS) je najčešća glomerulska bolest u dječjoj dobi, iako je njegova incidencija 2–7/100 000 djece na godinu[1]. Obilježen je neprimjerenom propusnošću glomerulske filtracijske barijere za proteine plazme s posljedičnom masivnom proteinurijom, koja je uglavnom selektivna, različitim stupnjevima hipoalbuminemije i hiperlipidemije. Kako gubitak proteina uzrokuje smanjen koloidno-osmotski tlak plazme, NS je uvijek praćen i pojavom edema. Proteinurija najčešće prelazi 40 mg/m^2/dan ili 50 mg/kg/dan, a omjer proteina i kreatinina je >2 mg/mg. Koncentracija serumskih proteina u NS je obično <50 g/L, albumina <25 g/L[2,3]. Osim vidljivih edema, bolesnici s NS su skloni nastupu hipovolemije i šoka, kao i akutnog bubrežnog zatajenja, ako se odmah ne započne s liječenjem. Pacijenti oboljeli od NS su skloni tromboemboliji, infekcijama, poremećajima metabolizma kalcija, smanjenom rastu, manjku hormona štitnjače, anemiji otpornoj na liječenje željezom, poremećajima metabolizma bakra[4–10]. (tablica 1)

Podjela NS

NS se može podijeliti na više načina, ovisno o aspektu proučavanja NS:

- prema dobi pojavljivanja dijelimo ga na NS nastao u prvoj godini života (kongenitalni i rani dojenački) i NS nastao nakon prve godine života.
- NS može biti obiteljski, ako se javlja u više članova jedne obitelji
- Sindromični, ako se javlja kao sastavnica nekog sindroma
- Primarni NS, odnosno onaj koji uglavnom zahvaća bubreg
- Sekundarni NS, odnosno onaj koji nastaje u sklopu neke bolesti

NS također može biti podijeljen prema obilježjima patohistološkog nalaza na:

- Bolest minimalnih promjena, engl. Minimal Change Disease (MCD)
- Fokalnu segmentalnu glomerulosklerozi (FSGS)
- Difuznu mezangijsku proliferaciju
- IgM nefropatiju[11].

Patogeneza NS

Patogeneza NS je različita i nedovoljno poznata, ali svi procesi koji se događaju u bubregu dovode do proteinurije i razvoja slične kliničke slike. Za sada se čini da u patogenezi nefrotskog sindroma, ako izuzmemo nasljedne i sekundarne oblike bolesti značajnu ulogu u stvaranju patološke propusnosti filtracijske barijere ima aktivacija T-limfocita, iako je u posljednje vrijeme dokazano i međudjelovanje celularne i humoralne

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. Marijan Saraga, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6855-163X
Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Klinički bolnički centar Split, e-pošta: msaraga@kbsplit.hr

Tablica 1. Definicija proteinurije nefrotskog razmjera i njezinih pojavnih oblika, kao i tumačenje nalaza test trake.
Table 1. The definition of nephrotic range proteinuria and its clinical manifestations, as well as the explanation of the dip-stick results.

Definicije pojmova	Vrijednosti proteinurije
Proteinurija nefrotskog razmjera	omjer protein/kreatinin >2 g/g (ili 200 mg/mol ili >3+ na test traki u prvom jutarnjem ili 24-satnom urinu
NS: proteinurija nefrotskog razmjera i hipoalbuminemija	(serumski albumin <30 g/L) ili prisutnost edema kada nije moguće dobiti nalaz serumskih albumina
Potpuna remisija	omjer protein/kreatinin u prvom jutarnjem ili 24-satnom urinu je <200 mg/g (ili 20 mg/mmol) ili negativan nalaz na test traki
Parcijalna remisija	omjer protein/kreatinin u prvom jutarnjem ili 24-satnom urinu je >200 mg/g, ali <2g/g (ili >20 i <200 mg/mol) i ako je serumski albumin >30 g/L
Relaps	ponovna pojava proteinurije nefrotskog razmjera. U djece se relaps obično dijagnosticira test trakom, kada su vidljiva 3+ tijekom 3 dana
Tumačenje nalaza test trake	negativno: 15–<30 mg/dl, trag: 15–<30 mg/dl, 1+: 30–<100 mg/dl, 2+: 100–<300 mg/dl, 3+: 300–<1000 mg/dl, 4+: >1000 mg/dl

Tablica 2. Definicije tipova nefrotskog sindroma, kao i njihovog odgovora na kortikosteroidno i imunosupresivno liječenje.
Table 2. Definitions of types of nephrotic syndromes, and their responses to corticosteroide and immunosupressive therapy.

Naziv NS	Definicija
Steroid osjetljivi NS (steroide sensitive NS, SSNS)	potpuna remisija nakon 4 tjedna liječenja prednisonom ili prednisolonom u standardnim dozama
Rijetko relapsirajući NS (Infrequent relapsing NS)	<2 relapsa u 6 mjeseci ili <4 relapsa u jednoj godini ili u periodu od 12 mjeseci
Često relapsirajući NS (Frequent Relapsing NS, FRNS)	>2 relapsa u 6 mjeseci ili >4 relapsa u jednoj godini ili u periodu od 12 mjeseci
Steroid ovisni NS (Steroid dependent NS, SDNS)	dva uzastopna relapsa za vrijeme liječenja prednisonom ili prednisolonom (ili na punoj dozi ili tijekom snižavanja iste) ili u periodu od 15 dana nakon prestanka liječenja
Steroid rezistentni NS (SRNS)	nedostatak potpune remisije tijekom 4 tjednog liječenja prednisonom ili prednisolonom u standardnim dozama
Kasni odgovor na liječenja (Late responder)	potpuna remisija tijekom 6 tjedana
Kalcineurin inhibitor odgovarajući SRNS (CNI responding SRNS)	parcijalna remisija nakon 6 mjesečnog liječenja ili potpuna remisija nakon 12 mjesečnog liječenja kalcineurinskim inhibitorima u standardnoj dozi
Kalcineurin inhibitor rezistentni SRNS (CNI resistant SRNS)	odsutnost parcijalne remisije nakon 6 mjesečnog liječenja kalcineurinskim inhibitorima u standardnoj dozi
SRNS rezistentan na sve lijekove (multi-drug resistant SRNS)	odsutnost potpune remisije nakon 12 mjeseci liječenja s dva različita lijeka koji štede kortikosteroide
Sekundarni SRNS	prethodno steroid senzitivni pacijent čiji je slijedeći relaps prestao reagirati remisijom na kortikosteroidne lijekove u standardnim dozama

imunosti, što je u konačnici potvrđeno imunosupresivnim lijekovima koji imaju djelovanje na celularnu i humoralnu imunost[3].

Odgovor na imunosupresivno liječenje

Prema odgovoru na imunosupresivne lijekove oboljeli od NS se mogu podijeliti na nekoliko slijedećih skupina:

- *Steroid senzitivni nefrotski sindrom* (*eng. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome, SSNS*), koji dobro odgovara na peroralno ili intravensko liječenje kortikosteroidnim lijekovima.
- *Brzo relapsirajući NS (eng. Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome, **FRNS**)*, koji brzo recidivira
- *NS ovisan o kortikosteroidnim lijekovima (eng. Steroid-dependent Nephrotic Syndrome, **SDNS**)*
- *NS koji je rezistentan na kortikosteroidne lijekove (eng. Steroid-resistant Nephrotic Syndrome, **SRNS**)*[12,13]. (tablica 2)

Kako bi se standardizirao pristup NS i poboljšala učinkovitost u liječenju NS osnovana je **KDIGO** (Kid-

ney **D**isease: **I**mproving **G**lobal **O**utcomes) – neprofitna organizacija koja ima cilj poboljšati ishode bubrežnih bolesti u bolesnika pomoću sustavnih analiza dostupne literature iz polja nefrologije, čiji program praćenja obuhvaća i **NS**[14].

Prema iskustvima Radne skupine za NS Europskog društva za dječju nefrologiju (ESPN), postoji značajna varijabilnost pristupa idiopatskom NS glede liječenja pa čak i glede definicija pojedinih oblika NS u mnogim europskim državama i klinikama pa se ukazuje potreba za uniformiranjem temeljnih pojmova vezanih za definicije i liječenje NS u djece, a KDIGO ulaže napore kako bi se standardi pristupa i liječenja ujednačili, čemu se pridružilo i Njemačko društvo za pedijatrijsku nefrologiju (GPN)[14–16].

Prognoza NS

Prognoza bolesti za djecu oboljelu od NS uglavnom je vezana za odgovor na početno liječenje i učestalost relapsa bolesti tijekom prve godine nakon liječenja. Stoga, biopsija bubrega uglavnom nije potrebna na početku bolesti i obično je rezervirana za djecu s rezistencijom na liječenje ili na atipični klinički tijek bolesti[14].

Principi liječenja NS i procjena njegove učinkovitosti

Uzročno liječenje NS je moguće samo u sekundarnim NS, imunosupresivno i smptomatsko liječenje moguće je u primarnim NS, dok su nasljedni oblici NS uglavnom rezistentni na kortikosteroidno i imunosupresivno liječenje, stoga se liječe samo simptomatski.

KDIGO analizira rezultate prema kvaliteti dokaza u četiri stupnja (A, B, C, D). Stupanj A predstavlja visoki stupanj dokaza temeljen na sustavnom pregledu randomiziranih kontroliranih studija (RCT) s uvjerenjem da istinski učinak leži blizu procijenjenog učinka. Stupanj B predstavlja umjereni stupanj dokaza, temeljen na individualnim RCT, čiji je istinski učinak vjerojatno blizu procijenjenog učinka, ali s mogućnošću da je on i bitno različit. Stupanj C predstavlja nizak stupanj dokaza, temeljen na opservacijskim studijama, čiji istinski učinak može biti bitno drugačiji od procijenjenog. Stupanj D je vrlo nizak stupanj dokaza, temeljen na malim serijama slučajeva, čija je procjena učinka vrlo nesigurna i često je daleko od istine.

Jačina preporuke po KDIGO-u ima dvije razine preporuka. Razina 1 znači „Preporučamo“ (ako je kvaliteta dokaza visoka da je intervencijski učinak jasno veći nego štetni učinci i Razina 2, što znači „Sugeriramo“ (ako su dokazi slabije kvalitete pa ostaju neke nesigurnosti i kompromisi između koristi i štete). KDIGO-ve preporuke i sugestije za liječenje djece sa SDNS su temeljene na najboljoj praksi[14].

Imunosupresivno liječenje NS

Obično oko 85% djece s NS dobro odgovori na liječenje peroralnim kortikosteroidnim lijekovima u trajanju od 4–6 tjedana, a ostalih 15% ne odgovori na takvo liječenje, čak i uz dodatnu intravensku primjenu metilprednisolona pa takav NS zovemo SRNS[15,16].

Preporuke za početno liječenje NS u djece

U početku bolesti se preporuča davati oralne kortikosteroidne lijekove tijekom 8 tjedana (4 tjedna davati svaki dan, zatim 4 tjedna svako drugi dan) ili 12 tjedana (6 tjedana svaki dan i 6 tjedana svaki drugi dan).

Preporučene doze su:

Prednisolon 60 mg/m^2/d ili 2 mg/kg/d (najviše 60 mg/d) tijekom 4 tjedna, zatim svaki drugi dan davati prednison ili prednisolon 40 mg/m^2 ili 1,5 mg/kg (najviše 50 mg) tijekom 4 tjedna ili

Prednisolon 60 mg/m^2/d ili 2 mg/kg/d (najviše 60 mg/d) tijekom 6 tjedana, zatim svaki drugi dan davati prednison ili prednisolon 40 mg/m^2 ili 1,5 mg/kg (najviše 50 mg) tijekom 6 tjedana[14]. Njemački terapijski postupnik se razlikuje u najvećoj dnevnoj dozi, koja bi po njihovoj preporuci trebala iznositi 80 mg/d[15].

Preporuke za prevenciju relapsa NS

Za djecu s FRNS i SDNS, koja momentalno uzimaju kortikosteroidne lijekove svaki drugi dan ili su prestali s uzimanjem istih, preporuča se dati 0,5 mg/kg kortikosteroidnih lijekova dnevno tijekom epizode infekcije gornjih dišnih putova i drugih upala tijekom 5–7 dana sa svrhom smanjenja rizika od relapsa[14].

Preporuke za liječenje relapsa NS

Liječenje relapsa NS temelji se na svakodnevnom davanju oralnih kortikosteroidnih lijekova u dozi od 60 mg/m^2/d ili 2 mg/kg/d (najviše 60 mg/d) do pojave remisije i 3 dana nakon remisije

Zatim je potrebno nastaviti oralne kortikosteroidne lijekove u dozi od 40 mg/m^2/d ili 1,5 mg/kg/d (najviše 50 mg/d) svaki drugi dan slijedeća 4 tjedna[14].

Njemački terapijski postupnik preporuča najveću dnevnu dozu kortikosteroida od 80 mg/d[15].

Djeci s FRNS ili SDNS koja nemaju znakove toksičnosti kortikosteroidne terapije može se ova shema liječenja primijeniti u svakom slijedećem relapsu bolesti, djeci koja imaju znakove ozbiljne toksičnosti kortikosteroidne terapije i nuspojave iste, mogu se dati kortikosteroidni lijekovi svako drugi dan u dozi od 0,5 mg/kg/d u svrhu prevencije relapsa bolesti.

Nuspojave kortikosteroidnih lijekova

Nuspojave kortikosteroidnih lijekova su dobro poznate i uključuju pretilost, arterijsku hipertenziju,

osteoporozu, smanjen linearni rast, adrenalnu supresiju, kušingoidni izgled, strije, glaukom, kataraktu, diabetes mellitus i psihičke poremećaje.

Djeci s FRNS SDNS koja razviju ozbiljne nuspojave na kortikosteroidne lijekove preporučuje se uzimati lijekove koji štede kortikosteroide, radije nego ukinuti liječenje ili nastaviti liječenje samo kortikosteroidnim lijekovima.

Bilo bi dobro da bolesnici budu u remisiji prije nego se započne liječenje lijekovima koji štede kortikosteroide. Za navedenu svrhu služe: ciklofosfamid, levamisol, mikophenolat mofetil (MMF), rituximab ili kalcineurinski inhibitori (CNI). Usporedno davanje kortikosteroida je preporučljivo više od 2 tjedna nakon uključivanja lijekova koji štede kortikosteroide[14].

Odabir lijeka koji štedi kortikosteroide ovisi o raspoloživosti lijeka, nuspojavama, pacijentovom odabiru i želji da uzima odabrani lijek.

Doze lijekova koji štede kortikosteroide

Oralni *ciklofosfamid* se daje u dozi od 2–2,5 mg/kg/d tijekom 8–12 tjedana (najveća kumulativna doza je 150–170 mg/kg). Treba napomenuti da ciklofosfamid ne bi trebalo davati prije nego bude postignuta remisija pomoću kortikosteroidnih lijekova. Također treba znati da se drugi ciklus ciklofosfamida ne bi trebao dati zbog mogućih negativnih nuspojava. Za vrijeme trajanja liječenja potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku jednom tjedno zbog moguće pojave jače leukopenije i supresije rada koštane srži. Ukoliko se to dogodi, potrebno je smanjiti dozu ili ukinuti terapiju[12,14]. Njemački terapijski postupnik više ne preporuča korištenje ciklofosfamida kao lijeka koji štedi kortikosteroide, osim u rijetkim pojedinim slučajevima FRNS ili SDNS, ako drugi lijekovi s manje nuspojava ne postignu učinak, dok se ostali lijekovi koji štede kortikosteroide koriste u sličnim dozama i za slične indikacije uz napomenu da ciklosporin ima blagu prednost pred takrolimusom[15].

Oralni *levamisol* se daje u dozi od 2–2,5 mg/kg svako drugi dan (najveća doza je 150 mg), ali optimalni protokoli nisu još utvrđeni. Preporučeno je davati ga bar 12 mjeseci. Tijekom liječenja treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku i jetrene enzime svaka 2–3 mjeseca, kao i ANCA svakih 3–6 mjeseci. Terapiju treba prekinuti ukoliko se pojave ANCA, kožni osip ili agranulocitoza. Zadržavanje male doze glukokortikoida u dane kada bolesnik ne prima levamisol može biti dobro u nekih bolesnika[12,14].

Oralni *mikofenolat mofetil* se daje u početnoj dozi od 1200 mg/m^2/d podijeljeno u 2 dnevne doze tijekom najmanje 12 mjeseci jer se u većine djece pojavi relaps nakon prestanka liječenja. U slučaju slabijeg odgovora na terapiju, doza bi mogla biti povećana na maksimalnu dozu od 1800 mg/m^2/d, iako nema puno iskustva u liječenju s višom dozom u djece sa SSNS[12,14].

Rituximab se daje i intravenskim putem u dozi od 375 mg/m^2 jednom do četiri puta, ovisno o učinku supresije na CD20. Upotrebljava se najčešće u skupini bolesnika koji imaju FRNS unatoč optimalnim dozama kortikosteroida i lijekovima koji štede kortikosteroide ili u onih koji imaju ozbiljne nuspojave liječenja. Prije samog liječenja *rituximabom* treba provjeriti serologiju na hepatitis B i kvantiferonski test na tuberkulozu. Također je potrebno provjeriti razinu IgG prije i nakon liječenja *rituximabom* kako bi u slučaju ozbiljne infekcije po potrebi indicirali nadomještanje imunoglobulina. Tijekom liječenja potrebno je postići da B stanice budu <1% od svih limfocita. *Rituximab* je učinkovitiji i sigurniji u djece starije od 6–8 godina[12,14].

Ciklosporin A se daje u dozi od 3–6 mg/kg/d u dvije dnevne doze tijekom najmanje 12 mjeseci, obzirom da većina djece dobiju relaps nakon prestanka liječenja. Kako je resorpcija individualna, potrebno je pratiti koncentraciju lijeka u krvi (poželjna koncentracija je 60–150 ng/ml). Nuspojave ovise o veličini doze i vremenom se povećavaju[12,14].

Takrolimus se daje u dozi od 0,1–0,2 mg/kg/d, podijeljeno u 2 dnevne doze. Lijek treba dozirati da se postigne razina u serumu od 4–8 ng/ml. Propisuje se obično bolesnicima s jakim kozmetičkim nuspojavama *ciklosporina*[12,14].

Liječenje SRNS

Liječenje SRNS je veliki izazov za liječnike, obzirom na heterogenost etiologije, česti izostanak remisije na standardne imunosupresivne doze lijekova, toksičnost lijekova, povećanu učestalost infekcija i tromboembolija, kao i pojave krajnjeg stupnja bubrežne bolesti (engl. End Stage Renal Disease, ESRD)[19]. Do danas, na žalost, nema sustavnih preporuka, razvijenih na temelju dokaza za dijagnozu i liječenje djece sa SRNS, osim dijela preporuka KDIGO-vih postupnika za bubrežne bolesti i radne skupine IPNA, koja je utemeljena u prosincu 2018. godine s ciljem razvoja praktičnih preporuka za dijagnozu i liječenje djece s SRNS[13,14].

SRNS nije jedna bolest i nema jedan uzrok. Do sada je poznato 80-tak gena čije mutacije rezultiraju SRNS-om[13]. Stoga postoji potreba za genetičkim testiranjem kod postojanja SRNS, kongenitalne i rane dojenačke forme NS, sindromičnih oblika NS, pozitivne obiteljske anamneze na postojanje SRNS ili FSGS jer je poznato da genski oblici NS rijetko odgovaraju na imunosupresivno liječenje. Stoga možemo djelovati imunosupresivnim lijekovima samo na neke SRNS, a na ostale možemo djelovati samo simptomatski.

U histološkoj podlozi SRNS najčešće se nalaze FSGS, MCD i difuzna mezangijska skleroza[17,18]. Ono što je do

sada dokazano je da su kombinacije imunosupresivnih lijekova najčešće učinkovitije od monoterapije. Preporučuje se uporaba ciklosporina ili takrolimusa.

Ponekad nije moguće postići remisiju CNI lijekovima, kao ni ostalim lijekovima (tablica 2). Tada ne preostaje ništa drugo, nego bolesnika liječiti simptomatski[13].

U stanjima proteinurije i ustrajne arterijske hipertenzije najčešće se u SRNS kao *simptomatska terapija* propisuju inhibitori angiotenzin-konvertirajućih enzima (engl. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, *ACE-inhibitori*) ili inhibitori angiotenzinskih receptora 2 (engl. Angiotensin Receptor Blockers, *ARB*). Prednost imaju lijekovi koji se ne metaboliziraju preko bubrega kao što je *ramipril*, iako se upotrebljava i *enalapril*. Pri tome treba biti oprezan i ne započinjati liječenje ili treba prestati s liječenjem, ako se bolesnik nalazi u IV. stupnju kronične bubrežne bolesti ili ima akutnu insuficijenciju bubrega, cirkulacijski šok, hiperkalijemiju ili često povraćanje i proljev[13]. U adolescentica treba osigurati provođenje kontracepcije u svrhu izbjegavanja mogućeg teratogenog učinka inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, *RAASi*)[13].

Prva linija imunosupresivnog liječenja u SRNS

Kao prva linija liječenja SRNS preporučaju se *CNI* (*ciklosporin ili takrolimus*) uz postupno snižavanje doza kortikosteroida tijekom 6 mjeseci. Ukoliko GFR padne ispod 30 ml/min/1,7m^2, pojavi se akutna bubrežna insuficijencija ili nekontrolirana arterijska hipertenzija, tada se preporuča prekid ili odgoda liječenja pomoću *CNI*. Preporučeno je praćenje razina *ciklosporina* ili *takrolimusa* u krvi jednom tjedno dok se ne postigne zadovoljavajuća razina, zatim svakih 1–3 mjeseca. Preporučeno je također liječenje u trajanju od minimalno 6 mjeseci, kako bi se utvrdio odgovor na terapiju. Ako se za to vrijeme ne postigne bar parcijalna remisija, preporučeno je terapiju prekinuti, a ako se parcijalna remisija postigne, preporuča se nastaviti terapiju bar 12 mjeseci. Ako se postigne potpuna remisija, tada se terapija održava na najnižoj razini koja omogućava održavanje remisije. Ipak, u nekim se slučajevima preporuča ukinuti terapiju nakon 12–24 mjeseca, kako bi se smanjio rizik od nefrotoksičnog učinka terapije.

Također se preporuča prekid liječenja s *CNI* i *kortikosteroidima* ukoliko se utvrdi monogenski uzrok bolesti. Ako liječenje pomoću *CNI* iz bilo kojeg razloga nije moguće, tada se preporuča liječenje *ciklofosfamidom* i *kortikosteroidima*. Također je potrebno upoznati roditelje s mogućim negativnim nuspojavama liječenja[13].

Ukoliko se u djeteta s SRNS razvije CKD s GFR <30 ml/min/1,7 m^2 tada bi bilo bolje preporučiti *MMF* nego *CNI* zbog manjeg rizika za nefrotosičnost tijekom uporabe *MMF*. U bolesnika koji su postigli punu remisiju na *CNI*, nakon 12 mjeseci se preporuča razmisliti o mogućem prelasku na *MMF*.

Indikacije za biopsiju bubrega

Biopsija bubrega je indicirana ako se NS pojavi u starosti od iznad 12 godina života, u djece u koje postoji SRNS ili prestanak odgovora na kortikosteroidne lijekove tijekom relapsa SSNS, u slučajevima kada postoji visoki stupanj sumnje na neku drugu bubrežnu ili sustavnu bolest, primjerice makroskopsku hematuriju, sustavni vaskulitis, hipokomplentemiju i sl.

Biopsija je indicirana i u slučajevima akutne bubrežne insuficijencije već kod prve pojave NS, koja nije u svezi s hipovolemijom, kao i u slučajevima postupnog smanjenja bubrežne funkcije u djece na dugotrajnom liječenju kalcineurinskim inhibitorima (2 do 3 godine).

Potreba za rebiopsijom bubrega u bolesnika sa SRNS javlja se ukoliko se zamijeti neobjašnjivi pad GFR ili nagli porast proteinurije tijekom praćenja te za praćenje moguće nefrotoksičnosti *CNI* i u bolesnika koji su primali *CNI* duže od 2 godine ili u slučajevima kada se uvodi liječenje s *CNI* po drugi put[13].

Druga linija liječenja bolesnika sa SRNS

Ako u bolesnika nije postignuta bar parcijalna remisija, tada se može razmotriti moguća uporaba *rituximaba* s namjerom reduciranja CD19 stanica na <1%. *Rituximab* ne bi trebao biti propisan ako bolesnik ima tuberkulozu, hepatitis B ili C infekcije. U slučaju nedjelotvornosti *rituximaba*, razmatraju se mogućnosti provođenja vantjelesnog pročišćavanja krvi kao što su izmjene plazme, imunoadsorpcija ili lipidna afereza[13].

Dodatne mjere za smanjenje simptoma bolesti i kontrolu edema

U tu svrhu je potrebno izbjegavati veći unos soli, balansirati, ali ne i reducirati unos tekućine. Diuretici se daju u edematoznih bolesnika samo u slučaju da nemaju smanjen volumen plazme, tahikardiju, hipotenziju, oliguriju, rizik za trombozu i akutno bubrežno zatajenje. U drugom slučaju se preporuča davanje *20%–25% humanih albumina* 0,5–1 g/kg tijekom 4–8 sati zajedno s *furosemidom* na sredini ili kraju infuzije u dozi od 1–2 mg/kg i.v.

Preporuke za život bolesnika s SRNS

Bolesniku se preporučaju tjelesne aktivnosti i zdrava prehrana, primjereno stupnju njegove kronične bubrežne bolesti.

Rutinski se antibiotička profilaksa ne preporučuje u bolesnika s SRNS, osim u slučajevima kada je bolesnik

na terapiji *rituximabom*, kada se propisuje profilaksa *co-trimoxazolom*.

U djece s SRNS cijepljenje se preporučuje, posebice za pneumokokne, meningokokne infekcije, kao i za Haemophilus influenzae i, ako je moguće, za varicella-zoster virus. Također se preporuča godišnje cijepljenje protiv gripe. Preporuča se cijepljenje prema nacionalnim smjernicama živim atenuiranim cjepivima u imunokompromitiranih bolesnika. Živa cjepiva se ne bi trebala davati bolesnicima s SRNS koji se liječe imunosupresivnim lijekovima.

U djece s SSNS i urednom razinom D vitamina suplementacija nije potrebna, ali se u slučajevima FRNS i SDNS i znane deficijencije D vitamina koštana redukcija može prevenirati oralnim davanjem kalcija i D vitamina. Ponekad se u bolesnika sa SRNS mora nadomještati tiroksin u situaciji da pacijent ima hipotireozu, koja se u ovoj bolesti očekuje zbog gubitka transportnog proteina za tiroksin[13].

LITERATURA

1. *Andolino TP, Reid-Adam J.* Nephrotic syndrome. Pediatrics. 2015;36:117.
2. *Boyer O, Tory K, Machuca E, Antignac C.* Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Pediatric Nephrology. New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag; 2016;806–37.
3. *Niaudet P, Broyer O.* Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Pediatric Nephrology. New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag, 2016;840–82.
4. *Thauber MAE, Salcedo JR, Chan JCM.* Hyperlypidemia in childhood nephrotic syndrome. Pedaiatr Nephrol. 1993;7: 559–66.
5. *Lilova MI, Velkovski IG, Velichov NI.* Bud-Chiari syndrome and inferior vena cava thrombosis in a neonate child. Pediatr Nephrol. 2000;14:412–5.
6. *Reid CID, Marsh IM, Clark G.* Nephrotic syndrome in childhood complicated by the life threatening pulmonary oedema. Br Med J. 1996;312:36–8.
7. *Sagripanti A, Barsotti G.* Hypercoagulability, intraglomerular coagulation and thromboembolism in nephrotic syndrome. Nephron. 1995;70:271–81.
8. *Hoyer PF,Gonda S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J.* Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Acta Paediatr Scand. 1986;75:804–10.
9. *Cameron JS.* The nephrotic syndrome: management, complications and patophysiology. U: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP i sur. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, Oxford 1997;461–92.
10. *Krensky A, Ingelfinger JR, Grupe WE.* Peritonitis in childhood nephrotic syndrome 1970–1980. Am J Dis Child. 1982;136: 732–6.
11. *Saraga M.* Nefrotski sindrom iza prve godine života. Paediart Croat. 2008;52(Supl 1):142–54.
12. *Zotta F, Vivarelli M, Emma F.* Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2022; 37:303–14.
13. *Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F i sur.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2020; 35:1529–61.
14. *KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases.* Kidney International. 2021;100:s1–s276.
15. *Ehren R, Benz MR, Brinkkotter PT, Dötsch J , Eberl WR, Gellermann J i sur.* Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy-short version of the updated German best practice guideline (S2e)-AWMF register no. 166-001, 6/2020. Pediatr Nephrol. 2021;36: 2971–85.
16. *Deschênes G, Vivarelli M, Peruzzi L; ESPN Working Group on Idiopathic Nephrotic Syndrome.* Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. Eur J Pediatr. 2017;176(5):647–54.
17. *Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM.* Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol. 2013;28(3):415–26.
18. *Tullus K, Webb H, Bagga A.* Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(12):880–90.
19. *Noone DG, Iijima K, Parekh R.* Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet.1018; 392:61–74.

Liječ Vjesn 2022;144;suplement 1:232–235
https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-38

Pregled | Review

IgA nefropatija – nove spoznaje o poznatoj bolesti

IgA nephropathy – new insights into IgA nephropathy

Adela Arapović[1]✉

[1] Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti

Ključne riječi
IgA NEFROPATIJA,
ZAVRŠNI STADIJ BUBREŽNOG ZATAJENJA,
GENETSKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI PATOGENEZE,
LIJEČENJE

SAŽETAK. *Uvod:* IgA nefropatija je najčešći oblik primarnog glomerulonefritisa u svijetu i značajno doprinosi nastanku kronične bolesti bubrega i završnog stadija bubrežnog zatajenja. *Cilj:* Prikazati nove spoznaje o IgA nefropatiji. *Metode:* Napravljen je pregled objavljene literature. *Rezultati:* Pojavnost IgA nefropatije među zemljama u svijetu je različita, dijelom je povezana s neujednačenim indikacijama za biopsiju bubrega u različitim centrima. Na učestalost IgA nefropatije utječu genetski i okolišni čimbenici. Spektar kliničkih manifestacija bolesti je širok, najčešća je hematurija. Patogeneza još uvijek nije u potpunosti jasna. Dijagnoza je zasnovana isključivo na patohistološkom imunofluoroscentnom nalazu dominantnih galaktoza-deficijentnih IgA1 depozita u mezangiju bubrega. Oksfordska klasifikacija boduje pet patohistoloških značajki IgA nefropatije kao neovisne prediktore rizika za progresiju bubrežne bolesti. Na aktivne lezije moguće je terapijski djelovati. Bolest se liječi neimunosupresivnim i imunosupresivnim lijekovima. Terapijski cilj u djece je smanjiti proteinuriju ispod 0,2 g/dan/1,73 m2 (ili <0,2 g/g kreatinina) i vrijednost krvnog tlaka održavati ispod 50. percentile za dob, spol i tjelesnu visinu. 15–20 godina nakon pojave bolesti, u 20–30% djece razvije se progresivna bolest. Starija dob, hipertenzija, proteinurija i oštećena bubrežna funkcija u času postavljanja dijagnoze loši su prognostički pokazatelji. 20–40% bolesnika razvije krajnji stadija bubrežnog zatajenja unutar 20 godina od dijagnoze. U 40 – 60% oboljelih nakon transplantacije bubrega javlja se povratak IgA nefropatije u transplantat. *Zaključak:* lako se razumijevanje patogeneze IgA nefropatije značajno proširilo od 1968. godine kada je bolest prvi put opisana, IgA nefropatija je još uvijek čest uzrok nastanka završnog stadija bubrežnog zatajenja. Potrebno je bolje razumijevanje svih čimbenika koji sudjeluju u patogenezi bolesti kako bi se omogućio razvoj učinkovitije terapije.

Keywords
IgA NEPHROPATHY,
END-STAGE RENAL DISEASE,
GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS
OF PATHOGENESIS, TREATMENT

SUMMARY. *Introduction:* IgA nephropathy is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and significantly contributes to the development of chronic kidney disease and end-stage renal failure. *Objective:* To present new insights into IgA nephropathy. *Aim:* To present new insights into IgA nephropathy. *Methods:* A review of the published literature is made. *Results:* The variability of the incidence of the disease among countries in the world is different, it is partly related to non-standardized indications for kidney biopsies in various centers. The frequency of IgA nephropathy is influenced by genetic and environmental factors. The spectrum of clinical manifestations of the disease is wide, the most common being hematuria. The pathogenesis of IgA nephropathy is still not completely clear. The diagnosis was based exclusively on the pathohistological immunofluorescence finding of dominant galactose-deficient IgA1 deposits in the renal mesangium. The Oxford Classification scores five pathohistological features of IgA nephropathy as independent risk predictors of renal disease progression. Therapeutic action is possible for active lesions. The disease is treated with non-immunosuppressive and immunosuppressive drugs. The therapeutic goal in children is to reduce proteinuria below 0.2 g/day/1.73 m2 (or <0.2 g/g creatinine) and to maintain blood pressure below the 50th percentile for age, sex and body height. 15–20 years after the onset of the disease, 20–30% of children develop progressive disease. Elderly age, hypertension, proteinuria, and impaired renal function at the time of diagnosis are poor prognostic indicators. 20–40% of patients develop end-stage renal failure within 20 years of diagnosis. The recurrence of IgA nephropathy in the transplanted kidney occurs in 40–60% of transplanted patients. *Conclusion:* Although the understanding of the pathogenesis of IgA nephropathy has expanded significantly since 1968 when the disease was first described, IgA nephropathy is still a common cause of end-stage renal disease. A better understanding of all the factors involved in the pathogenesis of the disease is needed to enable the development of more effective therapies.

IgA nefropatija (IgAN, Bergerova bolest) je najčešći oblik primarnog glomerulonefritisa u svijetu, nepoznate etiologije i autoimune patogeneze.

Klinički spektar je širok, od asimptomatske mikrohematurije do brzo progresivnog glomerulonefritisa. Većina oboljele djece ima ponavljajuće hematurije koje se obično javljaju uz infekcije gornjih dišnih puteva, tzv. sinfaringitički nefritis ili asimptomatsku eritrocituriju sa ili bez proteinurije. Vrlo rijetko se IgAN prezentira nefrotskim sindromom ili akutnim zatajenjem

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Adela Arapović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2462-039X
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, e-pošta: abram87@yahoo.com

Slika 1. Imunofluorescentni depozit u IgA nefropatiji: u mezangiju jako izraženi IgA (A) i umjereno izražen C3 (B), a negativan IgG (C) i IgM (D) (povećanje 400x). Protutijela su konjugirana fluorescein izotiocijanatom (FITC; zeleno). Gusti depoziti u mezangijskom matriksu (E) (TEM, povećanje 4000x). Autorica zahvaljuje na ustupljenim fotografijama prof. dr. sc. Merici Glavina Durdov i prof. dr. sc. Danici Galešić Ljubanović

Figure 1. Immunofluorescent deposits in IgA nephropathy: in the mesangium strongly expressed IgA (A) and moderately expressed C3 (B), and negative IgG (C) and IgM (D) (magnification 400x). Antibodies were conjugated to fluorescein isothiocyanate (FITC; green). Dense deposits in the mesangial matrix (E) (TEM, magnification 4000x). The author thanks prof. dr. sc. Merica Glavina Durdov and prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović

bubrega. Bolest može progredirati do završnog stadija bubrežnog zatajenja[1]. IgAN su prvi opisali francuski patolozi Jean Berger i Nicole Hinglais 1968. godine[2,3]. Prosječna incidencija je 25–50 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje. Vrhunac incidencije je u drugom i trećem desetljeću života. Omjer muškaraca i žena je 2:1 u Sjevernoj Americi i zapadnoj Europi, ta razlika se ne opaža među populacijama u Pacifiku. IgAN se javlja najčešće u Azijata i bijelaca, rijetko u crnaca. U Japanu čini oko 50% svih primarnih glomerulonefritisa, a u Europi 20–30%. Objašnjenje ove prividne varijabilnosti može biti povezano s različitim indikacijama za biopsiju bubrega u različitim centrima, ali i interakcijom genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika dovodeći do raznolikih kliničkih manifestacija bolesti[4,5]. Prehrambeni antigeni i infekcije sluznica respiratornog i probavnog sustava mogu potaknuti sintezu aberantno glikoliziranih IgA1 u populaciji limfocita B ili plazma stanica. Nedovoljna glikolizacija je većim dijelom genetski uvjetovana, ali nije dovoljna za razvoj bolesti. U krvi bolesnika se stvaraju autoprotutijela IgA i IgG razreda. Cirkulirajući IgA1 imuni kompleksi talože se u mezangiju bubrega, aktiviraju mezangijske stanice, induciraju proliferaciju i sekreciju ekstracelularnog matriksa, kemokina i citokina. Aktivizacijom alternativnog i lektinskog puta komplementa počinje kaskada upalnog odgovora, što dovodi do oštećenja glomerula. Pronađena je povezanost bolesti sa brojnim genskim lokusima, među kojima i s lokusima glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC, engl. *major histocompatibility complex*) te obiteljski oblik bolesti[6,7,8]. U laboratorijskim nalazima u polovice bolesnika nalazi se povišen IgA u krvi, najčešće tip IgA1. C3 i C4 komponente komplementa u serumu su uredne, proteinurija je najčešće neselektivna[9].

Dijagnoza se isključivo postavlja biopsijom bubrega, tj. imunofluoroscentnim nalazom dominantnih galaktoza-deficijentnih IgA1 depozita u mezangiju, rjeđe duž periferne kapilarne mreže. Mogu se naći slabije izraženi IgG, IgM i C3 depoziti. Gusti depoziti u mezangiju vide se i elektronskom mikroskopijom (slika 1.). Danas je u uporabi revidirana Oksfordska klasifikacija IgAN iz 2016. godine koja boduje pet patohistoloških značajki [M – mezangijska hipercelularnost, E – endokapilarna hipercelularnost, S – segmentalna glomeruloskleroza, T – tubularna atrofija/intersticijska fibroza i C – (engl. *crescent*) celularni polumjeseci] kao neovisne prediktore rizika za progresiju bubrežne bolesti (tablica 1.). Za prognozu su nepouzdani bioptirani uzorci s manje od osam glomerula. Patohistološki znakovi aktivne bolesti su mezangijska hipercelularnost, endokapilarna proliferacija i celularni polumjeseci. Glomeruloskleroza, tubularna atrofija i intersticijska fibroza su znakovi kroničnih promjena. Na aktivne lezije moguće je terapijski djelovati[10–14].

U sklopu Henoch-Schönlein purpure, Crohn-ove bolesti, HIV infekcije, ankilozirajućeg spondilitisa, herpetiformnog dermatitisa, toxoplazmoze, ciroze jetre, idiopatske trombocitopenije i celijakije mogu nastati sekundarni oblici IgAN[15].

IgAN se liječi neimunosupresivnim lijekovima (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora) i imunosupresijom (glukokortikoidi, ciklofosfamid, azatioprim, ciklosporin, mikofenolat mofetil, imunoglobulini i rituximab)[16,17]. Plazmafereza, kao metoda liječenja može se primijeniti kada kreatinin naglo poraste iznad 500

Tablica 1. Revidirana oksfordska klasifikacija IgA nefropatije iz 2016. godine (9,12).
Table 1. Revised Oxford classification of IgA nephropathy from 2016. (9,12).

Oksfordska klasifikacija IgA nefropatije Oxford classification IgA nephropathy		
Histološki kriterij / Histological criteria	**Definicija/Definition**	**Bodovanje/Scoring**
Mezaninska hipercelularnost / Mesangial hypercellularity (M)	četiri ili više mezangijskih stanica po mezangijskom području glomerula / four or more mesangial cells by the mesangial area glomerulus	M0 (prisutna u ≤50% glomerula / present in ≤50% of glomeruli) M1 (prisutna u >50% glomerula / present in >50% of glomeruli)
Endokapilarna hipercelularnost / Endocapillary hypercellularity (E)	povećan broja stanica unutar glomerularnih kapilara / increased number of cells within the glomerular capillaries	E0 (odsutna / absent) E1 (prisutna / present)
Segmentalna glomeruloskleroza / Segmental glomerulosclerosis (S)	adhezije/skleroza /adhesions/ sclerosis (segmentalna obliteracija kapilarnog lumena ekstracelularnim matriksom / segmental obliteration of capillary lumen with extracellular matrix)	S0 (odsutna / absent) S1 (prisutna / present)
Tubularna atrofija i intersticijska fibroza / Tubular atrophy and interstitial fibrosis (T)	procjena kortikalnog područja zahvaćenog tubularnom atrofijom/fibrozom / assessment of the cortical area affected by tubular atrophy/ fibrosis	T0 (0–25% kore / 0–25% of cortex) T1 (26–50% kore / 26–50% of cortex) T2 (>50% kore / (>50% of cortex)
Polumjeseci / Crescents (C)	prisutnost polumjeseca u Bowman-ovu prostoru / the presence of a crescent in Bowman's space	C0 (odsutni / absent) C1 (1–24% glomerula / 1–24% of glomeruli) C2 (>25% glomerula / >25% of glomeruli)

μmol/L[18]. Novije studije ukazuju na imunomodulatorno djelovanje i antiproteinurični učinak vitamina D dovodeći do usporavanja napredovanja bubrežnog oštećenja[19,20]. Neke studije navode učinkovitost različitih inhibitora komplementa u liječenju IgAN[21]. Za razliku od odraslih, koji obično imaju linearnu stopu pada bubrežne funkcije, djeca doživljavaju početno povećanje koje može trajati i do nekoliko godina, nakon čega slijedi linearni pad sličan onom u odraslih[22]. U djece s IgAN cilj liječenja je smanjiti proteinuriju do razine <0,2 g/dan/1,73 m2 (ili <0,2 g/g kreatinina) i vrijednost krvnog tlaka održavati ispod 50. percentile za dob, spol i tjelesnu visinu. Retrospektivne studije pokazuju da glukokortikoidi sami ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima značajno smanjuju proteinuriju i poboljšavaju bubrežnu funkciju[14,16,17]. 15–20 godina nakon pojave bolesti u 20–30% djece razvija se progresivna bolest. Desetogodišnje bubrežno preživljenje u djece je 90%[23]. Starija dob, hipertenzija, proteinurija i oštećena bubrežna funkcija u trenutku postavljanja dijagnoze loši su prognostički pokazatelji. Za 20 godina približno 20–40% bolesnika razvije završni stadij bubrežnog zatajenja[9,24,25,26]. Mogućnosti liječenja u toj fazi su nadomještanje bubrežne funkcije metodama peritonejske dijalize ili hemodijalize, tj. transplantacija bubrega. U 40–60% oboljelih nakon transplantacije bubrega javlja se povratak IgAN u presatku[25,27].

Zaključak

Iako se razumijevanje patogeneze IgA nefropatije značajno proširilo u zadnjih pedesetak godina, koliko dugo je bolest poznata, IgA nefropatija je još uvijek čest uzrok kronične bolesti bubrega i završnog stadija bubrežnog zatajenja. Potrebno je bolje razumijevanje genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika koji sudjeluju u patogenezi kako bi se omogućio razvoj učinkovitije terapije, specifične za bolest.

LITERATURA

1. *D'Amico G.* Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Semin Nephrol. 2004;24(3):179–96.
2. *Berger J, Hinglais N.* [Intercapillary deposits of IgA-IgG] Les Depots Intercapillaires d"IgA-IgG. J Urol Nephrol (Paris). 1968;74(9):694–5.
3. *Rodrigues JC, Haas M, Reich HN.* IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12 (4):677–86.
4. *Li LS; Liu ZH.* Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int. 2004;66(3):920–3.
5. *Schena FP, Nistor I.* Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective. Semin Nephrol. 2018;38:435–42.
6. *Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB.* Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Immunopathol. 2012;34(3):365–82.
7. *Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Barker CV, Woodford SY i sur.* Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:1008.

8. *Sanchez-Rodriguez E, Southard CT, Kiryluk K.* GWAS-Based Discoveries in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy, and Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. CJASN. 2021;16(3): 458–66.
9. *Galešić K, Galešić Ljubanović D, Horvatić I, Božić B.* Bolesti glomerula – primarne i sekundarne. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 31–148.
10. *Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo R, Troyanov S, et al.* The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. Kidney Int. 2010; 77:921.
11. *Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J i sur.* The MEST score provides earlier risk prediction in lgA nephropathy. Kidney Int. 2016;89:167.
12. *Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC i sur.* Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2013; 62:891.
13. *Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M i sur.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int 2017;91:1014.
14. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100:S1.
15. *McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS.* The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:414–30.
16. *Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, Hertig A, Deschenes G, Couchoud C i sur.* Immunosuppressive Treatment in Children With IgA Nephropathy and the Clinical Value of Podocytopathic Features. Kidney Int Rep. 2018;3:916.
17. *Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, Bomback AS, Matar RB, Cai Y i sur.* Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. Kidney Int Rep. 2018; 3:1373.
18. *Arun Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV.* IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. Am J Med Sci. 2021;361(2):176–94.
19. *Gembillo G, Siligato R, Amatruda M, Conti G, Santoro D.* Vitamin D and Glomerulonephritis. Medicina (Kaunas). 2021;57(2):186.
20. *Arapović A, Vukojević K, Glavina Durdov M, Benzon B, Šolić I, Racetin A i sur.* Expression of renal vitamin D receptors and metabolizing enzymes in IgA nephropathy. Acta Histochem. 2021;123:151740.
21. *Poppelaars F, Faria B, Schwaeble W, Daha MR.* The Contribution of Complement to the Pathogenesis of IgA Nephropathy: Are Complement-Targeted Therapies Moving from Rare Disorders to More Common Diseases? J. Clin. Med. 2021;10:4715.
22. *Barbour SJ, Coppo R, Er L, Russo ML, Liu ZH, Ding J i sur.* Updating the International IgA Nephropathy Prediction Tool for use in children. Kidney Int. 2021;99:1439.
23. *Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J i sur.* Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. Pediatr Nephrol. 2006;21:1266–73.
24. *Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S i sur.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009;76:534–45.
25. *MacDonald IM, Fairley KF, Hobbs JB, Kincaid-Smith P.* Loin pain as a presenting symptom in idiopathic glomerulonephritis. Clin Nephrol. 1975;3:129–33.
26. *Schena FP.* A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med. 1990;89: 209–15.
27. *Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M.* A personalized update on IgA nephropathy: a new vision and new future challenges. Nephron. 2020;144: 555–71.

Kazalo autora | Author's index

A

Abdović, Slaven 214
Aničić, Mirna Natalija 21, 27, 36, 89
Arambašić, Jadranka 191
Arambašić, Jerko 191
Arapović, Adela 165, 232

B

Bambir, Ivan 27
Baraba Dekanić, Kristina 78, 94

C

Crnković Ćuk, Matea 104, 115
Cvitković Roić, Andrea 173, 201

Č

Čičin-Šain, Luka 3
Čović, Vedrana 104

Ć

Ćatipović Ardalić, Tatjana 16
Ćuk, Martin 214

D

Despot, Ranka 43, 50, 83, 99
Drmić Hofman, Irena 6

F

Filipović, Natalija 165

G

Galešić Ljubanović, Danica 218
Gotovac, Majda 133

H

Hojsak, Iva 43, 50, 83

J

Jadrešin, Oleg 43, 50, 83
Jaklin Kekez, Alemka 173, 201
Jeličić Kadić, Antonia 99
Jogunčić, Anes 139

K

Karin, Željka 133
Kelam, Nela 165
Kniewald, Hrvoje 149
Kolaček, Sanja 43, 50, 83
Konjik, Vlatka 43, 50, 71, 83
Košuljandić, Đurđica 194
Kovačević, Tanja 16
Krželj, Vjekoslav 16

L

Lesar, Tatjana 201

M

Markić, Joško 16
Martinović, Vlatka 165
Mesihović-Dinarević, Senka 153
Meštrović, Julije 16
Metličić, Vitomir 158
Milošević, Danko 180
Mišak, Zrinjka 43, 50, 83
Močić Pavić, Ana 83
Musa, Sanjin 139

N

Nonković, Diana 133

O

Omerza, Lana 21, 27, 36, 89
Oručević, Sadžida 139

P

Palčevski, Goran 43, 50, 78, 83, 94
Palčić, Iva 173, 201
Pavičić Bošnjak, Anita 128
Perše, Barbara 43, 50, 83, 104, 115
Petrović, Davor 158
Pogorelić, Zenon 185
Polić, Branka 16
Prguda-Mujić, Jasminka 153
Prtorić, Laura 123

R

Racetin, Anita 165
Roglić, Srđan 144
Roić, Goran 173, 201

S

Saraga, Marijan 165, 226
Saraga, Mirna 165
Senečić Čala, Irena 43, 50, 83
Senečić-Čala, Irena 21, 27, 36, 89
Sporišević, Lutvo 139
Sršen, Saša 158
Stemberger Marić, Lorna 149
Stojanović, Vesna 167
Stričević, Luka 158

Š

Šašić, Mirta 144
Šečić, Timur 153
Šenjug, Petar 218
Šokota, Ante 123

T

Tešović, Goran 123
Tješić-Drinković, Dorian 27
Tješić-Drinković, Duška 21, 27, 36, 43, 50, 83, 89
Todorić, Ivana 27
Tripalo Batos, Ana 173

V

Valent Morić, Bernardica 207
Vidmar, Ivan 13
Vukić Dugac, Andrea 27
Vukojević, Katarina 165
Vuković, Jurica 21, 27, 36, 43, 50, 83, 89
Vuković Novogradec, Antonija 158

Ž

Žaja, Orjena 43, 50, 83, 104, 115
Židovec Lepej, Snježana 6
Žitko, Vanda 99