

LIJEČNIČKI VJESNIK

Supl 1

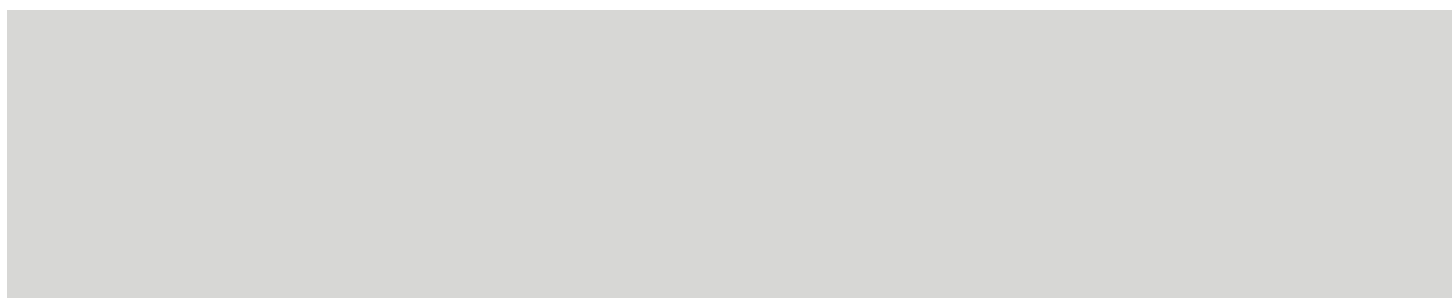
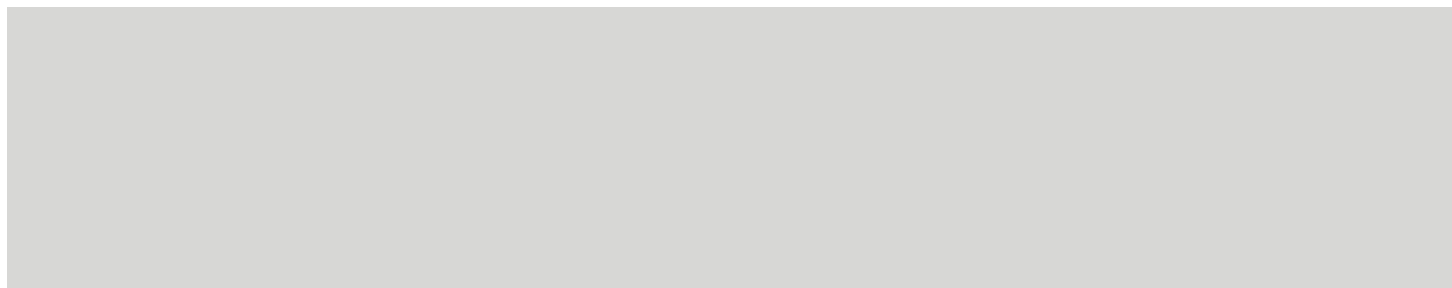
2024

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

UTEMELJEN 1877.

Liječ Vjesn God. / Vol. 146 [2024] Broj / Num. Supl 1 Str./Pag. 1-242 Zagreb, Hrvatska / Croatia
UDK 61(061.231)=862=20 / CODEN LIVJA5 / ISSN 0024-3477 [TISAK] / ISSN 1849-2177 [ONLINE]

FOUNDED 1877



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR



sto pedeset godina

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

Urednik web stranice

Alen Babacanli

Urednik suplemenata

Anko Antabak

Urednik smjernica

Mislav Planinc

Lektorica za hrvatski jezik

Silvija Brkić Midžić

Dizajn naslovnice

Ante Rašić, Studio Rašić

Tehnički urednik

Goran Vlahović

Slog

Gredice - Horvaćanska 67,

Zagreb, Hrvatska

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Članovi

Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pečina (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)

Zagreb, 2024.

OPIS

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini.

U Liječničkom vjesniku objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

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

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

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor

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

Na naslovnici: Ljubo Babić, *Zagorski pejzaž (Novembar), 1937.*

© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb. Sva prava pridržana. Slike se ne mogu reproducirati bez odobrenja NMMU, Zagreb.

LIJEČNIČKI VJESNIK – POVODOM 150. OBLJETNICE HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA 1874.-2024.



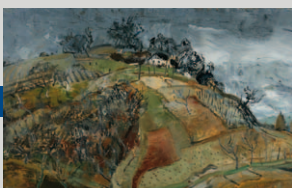
Suplementi *Liječničkog vjesnika* povodom obilježavanja jubilarne sto pedesete obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora (1874.–2024.), predstaviti će se u 2024. godini s novim vizualima naslovnica čiji osnovni motiv čine ponajbolja umjetnička djela iz fundusa Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu.

Nakon prvog broja *Liječničkog vjesnika* na čijoj naslovnici je reproducirano Bukovčevo djelo *Gundulić zamišlja Osmana* iz 1894., s arkadijskim ambijentom, kao svojevrsno snoviđenje u funkciji simboličkog iščekivanja onoga što će se u svjetlu ilirizma oblikovati kao hrvatski modernitet, kroz naslovnice suplemenata *Liječničkog vjesnika* u 2024. godini reproducirat će se djela **Ljube Babića, Vilka Gecana, Miljenka Stančića, Lea Juneka, Nikole Reisera i Miroslava**

Šuteja kao svojevrsni imaginarij 20. stoljeća hrvatske kulturne povijesti, vremena afirmacije i jačanja uloge Hrvatskoga liječničkog zbora, te doprinosa vezanih uz institucionalizaciju, profesionalizaciju i modernizaciju medicine s jasnim ciljem promicanja zdravlja, medicinske znanosti i prakse.

Kontekst različitih umjetničkih poetika, i stilskih formi nastavlja se slijedom odabranih djela od Babićevog *Zagorskog pejzaža* i

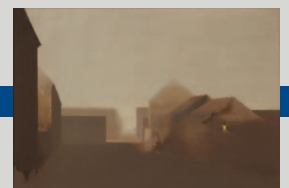
1



2



3



Founder and PublisherCROATIAN 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

Website editor

Alen Babacanli

Editor of supplements

Anko Antabak

Guidelines Editor

Mislav Planinc

Croatian Language Revision

Silvija Brkić Midžić

Front page

Ante Rašić, Studio Rašić

Technical Board

Goran Vlahović

TypesettingGredice - Horvaćanska 67,
Zagreb, Croatia**ADVISORY BOARD****President**

Mladen Belicza

Members

Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Miroslav Hromadko (Zagreb) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pečina (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 Sonnicki (Zagreb) - Davor Štimac (Rijeka) - Adriana Vince (Zagreb) - Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) - Michael Fuchsjaeger (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)

Zagreb 2023

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: lijeznicki-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 HR7 423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership fee for the family member is 15 euros. Subscription fee for Liječnički vjesnik is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association - Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal Liječnički vjesnik for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAT. Printed in Croatia.

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

Sto pedeset godina za stalež i struku

nagovještajem novih mijena u prvoj polovici dvadesetog stoljeća preko Gecanovog *Cinika*, Junekovog *Maternite de Porte Royal* nastalog u Parizu, zatim intimističkog, mističnog i magičnog prizora u djelu *Stara ulica* Miljenka Stančića i Reiserove *Mrtve prirode* prema avgardi koja prati historiografski realitet aktivnosti staleške udruge noseći obilježja i mijene pojedine epohe, zrcaleći pozitivističko-modernistički pokret u dodiru znanosti i umjetnosti u djelu *Ultra* A Miroslava Šuteja.

U preplitanju mijena u umjetnosti ogleđa se simbolički tkanje duštva unutar kojeg *Hrvatski liječnički zbor* tijekom 150 godina svog opstanka svojim djelovanjem kroz medicinu izrasta u nezaobilaznog činitelja društva, gradeći medicinu kao trajno razvijajuću praksu i umjetnost liječenja.

POPIS REPRODUCIRANIH DJELA IZ FUNDUSA**NACIONALNOG MUZEJA MODERNE UMJETNOSTI ZAGREB****1. Ljubo Babić: Zagorski pejzaž (Novembar), 1937.**

ulje, drvo; 62,2 x 75,6 cm
inv. br. MG-962

2. Vilko Gecan: Cinik, 1921.

ulje, platno; 110,5 x 99 cm
inv. br. MG-2668

3. Miljenko Stančić:

Stara ulica, 1955.
ulje, platno; 67,4 x 96,4 cm
inv. br. MG-8303

4. Leo Junek: Maternité de Porte Royal, Paris, 1940.

ulje, platno; 81 x 100 cm
inv. br. MG-1488

5. Nikola Reiser:

Mrtva priroda (Bijela i plava vaza), 1970.
ulje, daska; 63 x 85 cm
inv. br. MG-2944

6. Miroslav Šutej:

Ultra A, 1965.
polikolor, drvo;
220 x 20 x 121,5 cm
inv. br. MG-2592

Foto: Goran Vranic
© Nacionalni muzej
moderne umjetnosti Zagreb



40. HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

ORGANIZATORI

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

VODITELJICA

Doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.

ZAMJENIK

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

STRUČNI SAVJETNICI

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

POČASNI ODBOR

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

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Izv. prof. dr. sc. Bernarda Lozić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Ivana Unić, dr. med.; Tamara Tomić, bacc. med.techn.;
Kristina Kužnik, mag. med. techn.; Biljana Mijač, bacc. med. techn.; dr. sc. Tanja Kovačević, dr. med.; Tatjana
Čatipović Ardalić, dr. med.; doc. dr. sc. Željka Karin, dr. med.; Sanja Šolić, bacc. med.techn.; Saša Sršen, dr. med.;
dr. sc. Davor Petrović, dr. med.; Ivana Čulo Čagalj, dr. med.; dr. sc. Marko Šimunović, dr. med.; Ivana Jukić, dr.
med.; Katija Pivalica, dr. med.; Danijela Veljačić, dr. med.; Marijan Batinić, dr. med.; Ana Skelin Glavaš, dr. med.;
Mira Talaja, mag. med. techn.

UREDNICI SUPLEMENTA

Doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.
Prof. dr. sc. Julije Meštrović, dr. med.
Izv. prof. dr. sc. Joško Markić, dr. med.

MJESTO ODRŽAVANJA KONGRESA

Hotel Amphora u Splitu

40. HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

HPPŠ
40.

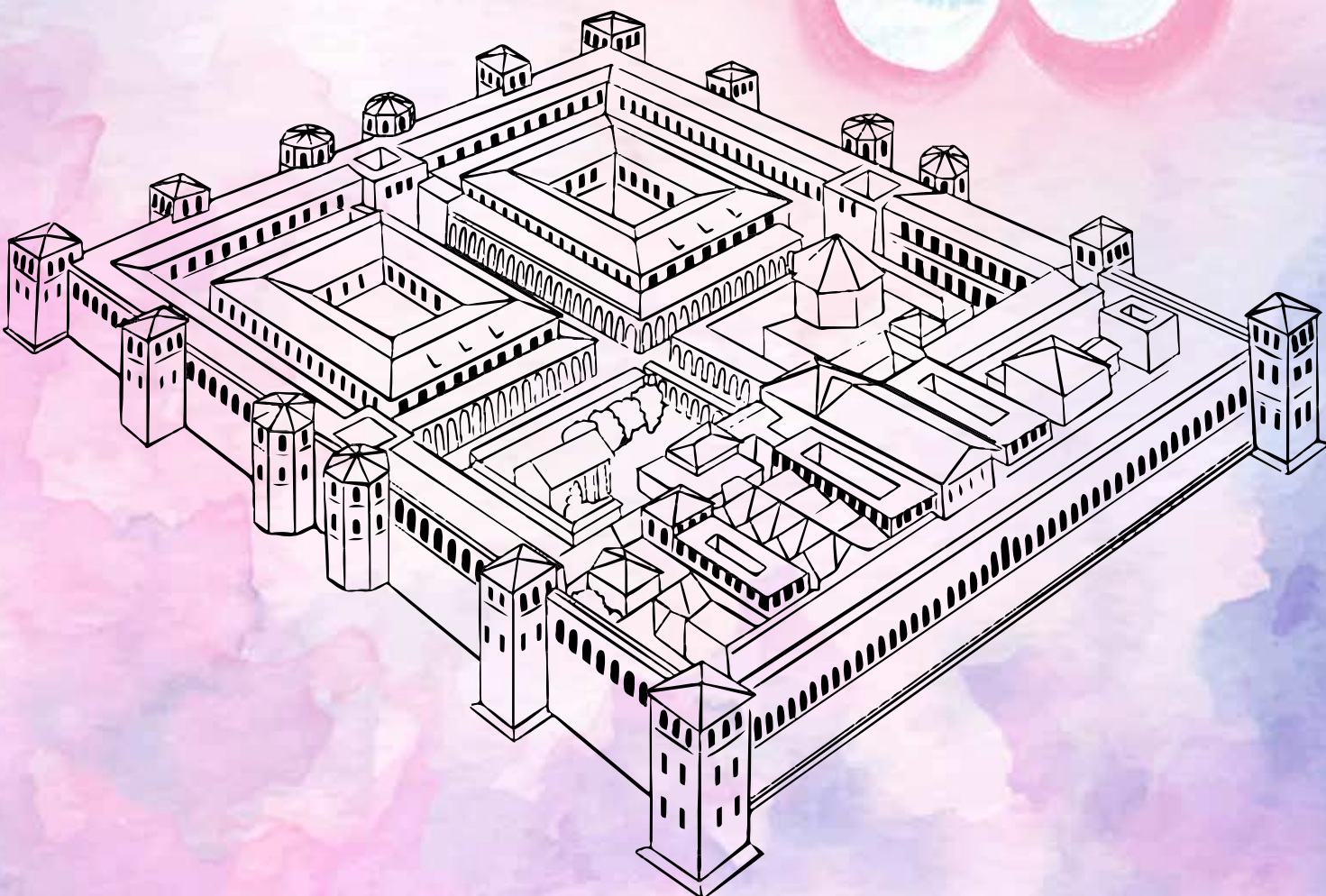
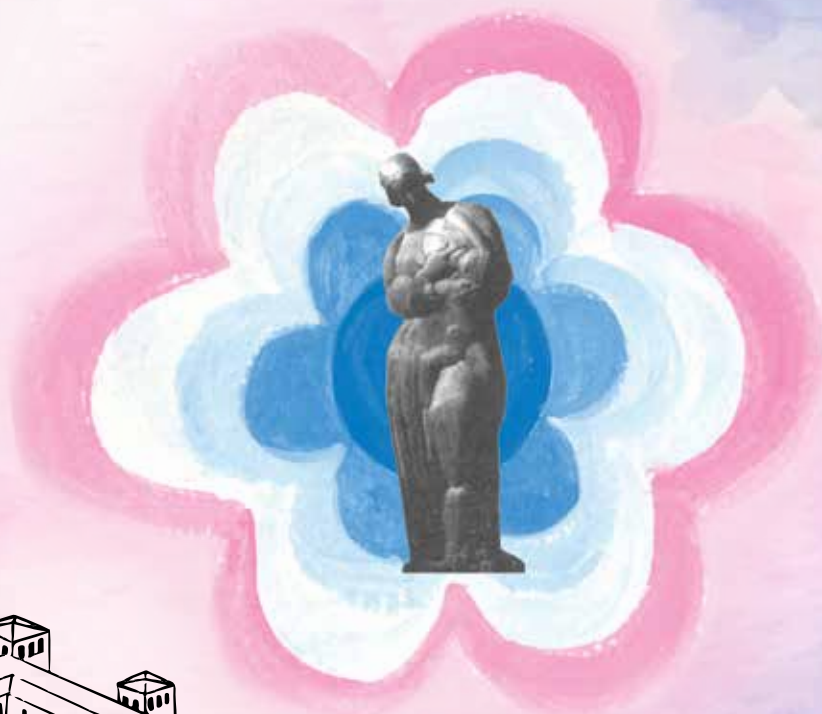
Split, 15. - 19. travnja

2024.

Alergologija i klinička imunologija

Metabolizam

Dječja dermatologija



Sadržaj / Contents

Uvodna riječ / <i>Introductory word</i>	IX
---	----

Simpozij: 40. Hrvatska proljetna pedijatrijska škola

SEKCIJA 1 / SECTION 1

Uvodna predavanja – *Opening lectures*

Irena Bralić, Katija Pivalica

Cijepljenje u pedijatrijskoj praksi <i>Vaccination in pediatric practice</i>	3
--	---

Jasna Karačić Zanetti

Vaccine Diplomacy: Health Rights versus Freedom of Choice <i>Diplomacija cijepljenja: Pravo na zdravlje ili sloboda izbora</i>	7
--	---

SEKCIJA 2 / SECTION 2

Alergologija i klinička imunologija – *Allergology and clinical immunology*

Mirjana Turkalj, Ivana Banić

Čimbenici rizika za pojavu i razvoj alergijskih bolesti <i>Risk factors for the prevalence and development of allergic diseases</i>	17
---	----

Iva Topalušić

Epidemiologija alergijskih bolesti <i>Epidemiology of allergic diseases</i>	28
---	----

Barbara Kvenić

Prevenција alergijskih bolesti <i>Prevention of allergic diseases</i>	32
---	----

Blaženka Kljaić Bukvić, Mario Blekić, Marija Pečnjak

Molekularna dijagnostika alergijskih bolesti <i>Molecular allergology in the management of allergic diseases</i>	36
--	----

Iva Mrkić Kobal, Mirjana Turkalj

Biološka terapija u alergijskim bolestima <i>Biological therapy in atopic diseases</i>	42
--	----

Irena Ivković-Jureković

Hereditarni angioedem u djece – dijagnostika i mogućnosti liječenja <i>Hereditary angioedema in children – diagnosis and treatment</i>	50
--	----

Anamarija Čavčić

Urtikarija – akutna i kronična <i>Urticaria acute and chronic</i>	56
---	----

<i>Ivana Jerković, Mirjana Turkalj</i> Alergija na cjepivo – izgovor za necijepljenje? <i>Vaccine allergy – excuse for not vaccinating?</i>	61
<i>Srđan Banac</i> Kronično liječenje dječje astme i koncept MART <i>Chronic treatment of childhood asthma and MART concept</i>	68
<i>Marijana Rogulj, Linda Lušić Kalcina</i> Kako anksioznost utječe na astmu? <i>How anxiety affects asthma?</i>	71
<i>Helena Tesari Crnković, Mirjana Turkalj</i> Respiracijski virusi i astma u djece <i>Respiratory viruses and asthma in children</i>	77
<i>Nives Pustišek, Suzana Ožanić Bulić, Iva Crnarić</i> Mindfulness u atopijskom dermatitisu <i>Mindfulness in atopic dermatitis</i>	91
<i>Alenka Gagro</i> Razvoj imunološkog sustava i izloženost infekcijama <i>Development of the immune system and exposure to infections</i>	95
<i>Marta Navratil</i> Dojenče s hipogamaglobulinemijom <i>Infant with hypogammaglobulinemia</i>	108

SEKCIJA 3 / SECTION 3

Metabolizam – Metabolism

<i>Ivo Barić, Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman</i> Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga <i>Rational indications of metabolic investigations</i>	119
<i>Ksenija Fumić, Ana Škaričić, Iva Bilandžija Kuš, Korana Lipovac, Ivana Križić</i> Uloga biokemijskih metoda u dijagnostici nasljednih metaboličkih poremećaja u doba novih tehnologija <i>The role of biochemical methods in the diagnosis of inherited metabolic diseases in the new technology era</i>	125
<i>Tamara Žigman, Danijela Petković Ramadža</i> Dileme u postavljanju dijagnoze nasljednih metaboličkih bolesti analizom gena i kako si pomoći <i>Dilemmas in genetic diagnostics of inborn errors of metabolism and how to help yourself</i>	130
<i>Ivana Čulo Čagalj</i> Porodična hiperkolesterolemija i univerzalni probir <i>Familial hypercholesterolemia and universal screening</i>	134

Ana Hrkać Pustahija, David Ozretić

Neuroslikovna dijagnostika u prirođenim poremećajima metabolizma

Neuroimaging in inborn errors of metabolism 140

Silvija Pušeljić, Nora Pušeljić, Ema Poznić, Višnja Tomac, Luka Perić

Poremećaj iz spektra autizma – koje su veze s nasljednim metaboličkim bolestima?

Autism spectrum disorder – what are the relations with inherited metabolic diseases? 147

Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman, Ivo Barić

Suvremeni pogled na lizosomske bolesti nakupljanja

Lysosomal storage disorders: a modern perspective 152

Tamara Žigman, Danijela Petković Ramadža, Ivo Barić

Epilepsije i epileptičke encefalopatije zbog prirođenih poremećaja metabolizma

Epilepsies and epileptic encephalopathies due to inborn errors of metabolism 162

Nora Pušeljić, Silvija Pušeljić, Ema Poznić, Luka Perić, Nika Pušeljić, Višnja Tomac

Kada pomisliti da je uzrok problema u manjku vitamina B12?

When do you think that the cause of the problem is vitamin B12 deficiency? 169

Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman, Ivo Barić

Metaboličke miopatije

Metabolic myopathies 174

Sanda Huljev Frković

Dismorfija i razvojne anomalije zbog nasljednih metaboličkih bolesti

Dysmorphia and developmental anomalies in the inborn errors of metabolism 182

SEKCIJA 4 / SECTION 4

Dječja dermatologija – Paediatric dermatology

Suzana Ožanić Bulić, Nives Pustišek, Luka Bulić, Eva Brenner

Novosti u liječenju dječje i adolescentne psorijaze

New insights into pediatric and adolescent psoriasis treatment 189

Nives Pustišek, Suzana Ožanić Bulić, Iva Crnarić

Psihodermatologija u dječjoj i adolescentnoj dobi

Psychodermatology in children and adolescents 195

Dubravka Vuković, Marin Ogorevc, Snježana Mardešić

Kontaktne alergijske dermatitise u pedijatrijskoj populaciji

Contact allergic dermatitis in the pediatric population 200

Anamaria Balić, Karmela Husar, Mihael Skerlev,

Ivana Martinac Ciglar, Slobodna Murat Sušić

Suvremeni praktični pristup liječenju akne u pedijatrijskoj dobi

Modern practical approach to the treatment of pediatric acne 209

<i>Mihael Skerlev, Suzana Ljubojević Hadžavdić, Slobodna Murat-Sušić, Karmela Husar, Ivana Martinac Ciglar, Anamaria Balić</i>	
Enigma HPV-genitalne infekcije u dječjoj i adolescentnoj dobi (kratko priopćenje) <i>The enigma of the HPV-genital infection in the paediatric and adolescent age (brief communication)</i>	223
<i>Adela Ranogajec, Ana Brkić, Mirna Šitum, Iva Blajić</i>	
Moderna dermatologija donosi liječenje i za alopeciju areatu <i>Modern dermatology brings treatment even for alopecia areata</i>	226
<i>Ivana Martinac Ciglar, Mihael Skerlev, Karmela Husar, Anamaria Balić, Slobodna Murat-Sušić</i>	
Neurofibromatoza i kada to nije slučaj <i>Neurofibromatosis and when it is not the case</i>	230
<i>Slobodna Murat-Sušić, Anamaria Balić, Ivana Martinac Ciglar, Karmela Husar, Mihael Skerlev</i>	
Mastocitoze u dječjoj dobi <i>Mastocytosis in children</i>	236
Kazalo autora / Author's index	242

Uvodna riječ | Introductory word

Poštovane i drage kolegice i kolege,

izuzetna mi je čast i veliko zadovoljstvo pozdraviti vas u ime Organizacijskog odbora 40. Hrvatske proljetne pedijatrijske škole koja se održava od 15. do 19. travnja 2024. u hotelu Amphora u Splitu.

Hrvatska proljetna pedijatrijska škola (HPPŠ) je trajni poslijediplomski tečaj I. kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Organizatori i pokrovitelji HPPŠ-e su: Klinički bolnički centar Split, Hrvatski liječnički zbor – Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatsko udruženje medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Sveučilište u Splitu – Sveučilišni odjel zdravstvenih studija. HPPŠ-a 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 danas 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 alergologije i kliničke imunologije koje se protežu i na drugi dan simpozija. Treći i četvrti dan su predavanja iz metabolizma, a peti dan je dječja dermatologija. Liječnici i medicinske sestre prepoznaju vrijednost pohađanja HPPŠ prvenstveno zbog prezentacije najnovijih spoznaja u pedijatriji. Službeni jezici su hrvatski i engleski, a sva predavanja 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-e 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



Cijepljenje u pedijatrijskoj praksi

Vaccination in pediatric practice

Irena Bralić^{1,2✉}, Katija Pivalica³

¹ Dom zdravlja Zagreb-Istok, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

³ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi

CIJEPLJENJE; CJEPIVA; DJECA; PREVENCIJA

Keywords

VACCINATION; VACCINES; CHILDREN; PREVENTION

SAŽETAK. Cijepljenje je značajan segment kompleksne zdravstvene skrbi u dječjoj i adolescentnoj dobi. U programu cijepljenja pedijatri primarne zdravstvene zaštite uključeni su direktno kroz realizaciju programa cijepljenja, a pedijatri sa sekundarne i tercijarne razine indirektno kroz zdravstvenu skrb za kronično bolesnu djecu. Pedijatri svih razina zdravstvenog sustava dobar su izvor informiranja o cijepljenju i cjepivima, što je osobito značajno u doba infodemije. U ovom preglednom radu analizira se klinički značaj cijepljenjem preventabilnih bolesti, utjecaj cijepljenih obuhvata na rutinsku pedijatrijsku praksu i značaj kontinuirane i sustavne edukacije o cijepljenju i cjepivima pedijataru, roditelja, odgojitelja i svih stručnih službi koje su uključene u rad s djecom i obiteljima.

SUMMARY. Vaccination is an important segment of complex health care in children and adolescents. Primary care pediatricians are included in the vaccination program directly through the implementation of the vaccination program, and pediatricians from the secondary and tertiary levels of care are included indirectly in health care of chronically ill children. Pediatricians at all levels of health care are a good source of information about vaccination and vaccines, which is particularly important in the infodemic era. This review analyzes the clinical significance of diseases that can be prevented by vaccination, the impact of vaccination coverage on routine pediatric practice and the importance of continuous and systematic education about vaccinations and vaccines for pediatricians, parents, educators, and all professional services involved in working with children and families.

Cijepljenje kao program primarne prevencije cijepljenjem preventabilnih bolesti sastavni je dio skrbi za dječju i adolescentnu populaciju.^{1,2} Problemu cijepljenja u pedijatrijskoj praksi pristupa se cjelovito sagledavajući specifične zdravstvene potrebe pojedinog djeteta, ali uzimajući u obzir i širi populacijski, epidemiološki, kulturološki i psihosocijalni kontekst. Pedijatri na razini primarne zdravstvene zaštite uključeni su u programe cijepljenja direktno kroz realizaciju programa cijepljenja, dok su oni na razini sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite indirektno involvirani.

Pandemija COVID-19 potvrdila je aktualnost javnozdravstvenog značaja zaraznih bolesti i razmjere njihovih učinaka na zdravstveni i obrazovni sustav, na gospodarstvo i sve aspekte zdravlja i bolesti djece.³ Globalizacija, iznimno dobra transportna povezanost, migracije i klimatske promjene mijenjaju epidemiologiju zaraznih bolesti, što iziskuje i dodatni angažman pedijatra u njihovoj racionalnoj dijagnostici, liječenju i prevenciji kao i utjecaju na formiranje stavova o cijepljenju. Respiratorne infekcije čine znatan dio morbiditeta i mortaliteta djece mlađe od pet godina.^{4,5} Procjenjuje se da *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) uzrokuje godišnje oko 197 milijuna slučajeva pneumonije s 1,1 milijunom smrtnih ishoda.⁴ Unatoč dostupnosti cjepiva, infekcije ospica uzrokovale su 128.000

smrtnih slučajeva tijekom 2021., većinom u necijepljene djece.⁶ U dječjoj i adolescentnoj dobi zapaža se i porast učestalosti kroničnih nezazaznih bolesti, nasljednih i metaboličkih bolesti na čije ishode liječenja može utjecati i primjerena procijepljenost.⁷ Digitalizacija društva i ekspanzija korištenja društvenih mreža potenciraju značaj izvora informiranja o medicinskim intervencijama općenito i osobito o cijepljenju i cjepivima.⁸ Jačanje aktivnosti antivakcinalnih kampanja i velika količina lako dostupnih informacija najčešće neutemeljenih na dokazima stvara ozračje nepovjerenja prema cijepljenju, što rezultira smanjenjem cijepljenih obuhvata, iz čega proizlazi i povećan rizik za izbijanje epidemija.⁹

U ovom preglednom radu procjenjuje se klinički značaj cijepljenjem preventabilnih bolesti u pedijatrijskoj praksi, analiziraju se cijepljeni obuhvati iz perspektive pedijatarske zdravstvene skrbi i obrazlaže se potreba sustavne edukacije i pedijataru i roditelja o cijepljenju i cjepivima.

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. prim. dr. sc. Irena Bralić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-4145-9809>
Dom zdravlja Zagreb-Istok, Ul. Lavoslava Švarca 20, 10000 Zagreb,
e-pošta: irenabralic3@gmail.com

Klinički značaj cijepljenjem preventabilnih bolesti za pedijatrijsku praksu

Cijepljenje je kompleksna medicinska intervencija koja iziskuje individualan klinički i javnozdravstveni epidemiološki pristup. Za pedijatrijsku praksu značajni su epidemiološki podatci o dinamici učestalosti cijepljenjem preventabilnih bolesti, osobito oboljelih od *Bordatelle pertussis* (*B. pertussis*), *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) i ospica, o udjelu invazivnih oblika i kompliciranih slučajeva, kao i o trendovima antimikrobne rezistencije.¹⁰

U Hrvatskoj je tijekom 2022. godine zabilježeno ukupno 63.421 upala srednjeg uha, 9.070 pneumonije, 63.609 akutnog bronhitisa i bronhiolitisa¹¹, što s obzirom na očekivanu etiologiju potencira značaj cijepljenja protiv cijepljenjem preventabilnih bolesti. U pedijatrijskoj praksi često je teško razlikovati virusne i bakterijske akutne respiratorne infekcije gornjega i donjega dišnog sustava, osobito tijekom sezone gripe i RSV-a, kao i predvidjeti patofiziološki tijek i razvoj mogućih komplikacija. Većina akutnih respiratornih infekcija u svojoj incijalnoj fazi, osobito u dječjoj dobi, manifestira se nespecifičnom simptomatologijom. Znatno je dio cijepljenjem preventabilnih bolesti pred eliminacijom, što znači da ih se u rutinskoj praksi niti ne susreće, zbog čega često izostaje kliničko iskustvo ordinariusa u njihovoj dijagnostici i liječenju.

Aktualnost problema pertusisa razvidna je iz podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo po kojima je do 26. siječnja 2024. zaprimljeno ukupno 5.343 prijave oboljelih od pertusisa.¹¹ U dojenačkoj dobi zaprimljeno je 137 prijave, u dobi od 1. do 4. godine 230, u dobi od 5. do 9. godine 466, u dobi od 10. do 14. godine 2.366 slučajeva, u dobi od 15. do 19. godine 1.412 slučajeva, dok su ostali bili stariji od 20 godina.¹¹ Dobna distribucija prijavljenih slučajeva pertusisa u RH krajem 2023. i početkom 2024. potencira značaj provedbe primovakcinacije, revakcinacije u rutinskom programu cijepljenja, ali i ukazuje na potrebu cijepljenja u adolcentnoj i odrasloj dobi. U sezoni 2023./2024. do 10. siječnja 2024. zaprimljene su i 2.124 prijave oboljelih od gripe, pri čemu je najveća stopa incidencije u skupini djece predškolske i školske dobi uz realnu opasnost od razvoja bakterijskih koinfekcija često uzrokovanih cijepljenjem preventabilnim uzročnicima.¹¹ U mortalitetnoj statistici Državnog zavoda za statistiku za 2021. godinu od ukupno 62.712 umrlih bila su i 22 slučaja tuberkuloze (stopa 0,04) ali i 855 slučajeva COVID-19 (stopa 13,64)⁵, što se sve direktno i indirektno odražava i na pedijatrijsku praksu.

Pedijatar osobito na razini primarne zdravstvene zaštite ima odgovornost postavljanja indikacija i kontra-indikacija za cijepljenje, uzimajući u obzir dobrobit pojedinca, ali i populacije. Osobito pedijatrijsku po-

zornost iziskuju prijevremeno rođena djeca, pothranjena djeca, djeca s kroničnim bolestima ili bilo kojom vrstom imunodeficijencija zbog povećanog rizika od obolijevanja od zaraznih bolesti općenito pa tako i cijepljenjem preventabilnih bolesti. Na pedijatrijsku praksu indirektno utječe i cijepljenje trudnica u kontekstu zaštite novorođenčeta i mlađeg dojenčeta.

Pedijatrijski pogled na cijepne obuhvate

Posljednjih godina zapaža se paradoksalno smanjenje cijepnih obuhvata unatoč evidentnim dobrobitima cijepljenja. Cijepni obuhvati objektivno su mjerilo uspješnosti programa cijepljenja. Na dosizanje propisanih cijepnih obuhvata utječe angažiranost zdravstvenih djelatnika, organizacija provedbe programa cijepljenja, dostupnost cjepiva, ali i percepcija medija, roditelja, stručnjaka izvan sustava zdravstvene skrbi koji su direktno ili indirektno uključeni u rad s djecom.

Potrebne razine cijepnog obuhvata razlikuju se prvenstveno po uzročnicima cijepljenjem preventabilnih bolesti. Prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo cijepni obuhvati u primovakcinaciji uglavnom su još uvijek zadovoljavajući, osim u slučajevima cijepljenja protiv ospica, rubeole i parotitisa (89,35%), ali su nedostatni u revakcinacijama.¹² Cijepni obuhvat u RH u prvoj revakcinaciji protiv difterije, tetanusa i pertusisa je 88,5%, protiv poliomijelitisa 88,2%, protiv *H. influenzae* 88,1%, protiv pneumokokne bolesti 86,9%.¹² Cijepni obuhvati razlikuju se po županijama RH: primovakcinacijom protiv difterije, tetanusa i pertusisa u Dubrovačko-neretvanskoj županiji obuhvaćeno je 76,8% i svega 60,5% prvom revakcinacijom, a u Splitsko-dalmatinskoj županiji 86,3% primovakcinacijom i 78,7% prvom revakcinacijom.¹²

Primovakcinaciju protiv ospica globalno je dobilo 83% planirane populacije, odnosno 22 milijuna djece nije primilo prvu dozu MMR, a 11 milijuna drugu, pri čemu je broj slučajeva ospica porastao na svjetskoj razini za 18%, a smrtnost se povećala za 43%.¹³ Svega je 19% zemalja (36 od 194 zemlje) tijekom 2022. doseglo ciljani obuhvat protiv ospica od 95%.¹³ Prema podatcima HZJZ-a 2021. na razini Hrvatske cijepni obuhvat u primovakcinaciji MMR bio je 90,3%, u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 75,3%, Varaždinskoj 81,76%, Zadarskoj 83,9%, Splitsko-dalmatinskoj 85,3%, gradu Zagrebu 88,3%,¹² što je sve ispod ciljane vrijednosti. Cijepni obuhvati MMR revakcinacije su ispod ciljanih 95%: u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (75,3%), Osječko-baranjskoj (91,1%), Požeško-slavonskoj (93,2%), Istarskoj (84,3%), Primorsko-goranskoj (91,5%), Zadarskoj (83,9%), Splitsko-dalmatinskoj 85,3%, Šibensko-kninskoj (92%), Varaždinskoj (81,8%), gradu Zagrebu (88,3%) i Zagrebačkoj županiji (93,8%).¹² Smanjeni cijepni obuhvati koji se bilježe i

nacionalno i globalno mogu predstavljati značajan zdravstveni problem budući da su ospice izuteno kontagiozna virusna bolest koja se osobito u dječjoj dobi može i komplicirati teškim upalama pluća, razvojem encefalitisa, pa može završiti i fatalnim ishodom.¹⁴

Usljed smanjenja cijepljenih obuhvata, globalizacije, migracija i klimatskih promjena raste rizik ponovnog porasta učestalosti cijepljenjem preventabilnih bolesti kao i izbijanja epidemija. U osobitom su riziku djeca, starije osobe, imunokompromitirani bolesnici, kao i populacija iz slabije razvijenih i ekonomski depriviranih sredina. Poseban izazov je provedba cijepljenja u kulturološki i vjerski zatvorenim zajednicama.

Smanjenje cijepljenih obuhvata u nerazvijenim zemljama još uvijek je problem zbog ograničene dostupnosti cjepiva i stručnjaka, nedostatnih financijskih sredstava, dok u razvijenim zemljama nastaje prvenstveno kao posljedica djelovanja antivakcerskih kampanja.

Izvori informiranja

Antivakcinalni pokreti utjecali su na razvijanje nepovjerenja prema programu cijepljenja, što je utjecalo i na paradoksalno smanjenje cijepljenih obuhvata unatoč evidentnim dobrobitima cijepljenja.¹⁵ Pandemija COVID-19 dovela je do dodatnog smanjenja cijepljenih obuhvata u rutinskom cijepljenju, ali je potaknula i opće nepovjerenje prema programu cijepljenja.¹⁶ U suvremenom svijetu problem infodemije sve je značajniji, iz čega proizlazi potreba sustavne edukacije zdravstvenih djelatnika iz područja vakcinologije.¹⁷ Pedijatri primarne zdravstvene zaštite uz specijaliste školske i obiteljske medicine direktno su uključeni u realizaciju programa obveznog cijepljenja, ali i cijepljenja po proširenom programu. Rutinski program cijepljenja najčešće se obavlja tijekom redovnih sistematskih pregleda. Prema podacima HZJZ-a tijekom 2022. od ukupno 1.355.482 obavljenih pregleda u djelatnosti zdravstvene zaštite djece predškolske dobi bilo je 285.583 (21,25%) preventivnih pregleda.¹¹ Tijekom redovnih preventivnih i sistematskih pregleda pedijatri imaju prilike i za neposredno savjetovanje roditelja, utjecaj na formiranje njihovih stavova o značaju cijepljenja i općenito preventivnih programa.¹⁸ Pedijatri imaju indirektno značajnu ulogu i u podizanju svjesnosti o potrebi cjeloživotnog cijepljenja. Proaktivna uloga pedijataru u realizaciji programa cijepljenja i u informiranju roditelja potencira i značaj njihove kontinuirane edukacije.¹⁹ Cijepljenje ima utjecaja i na propisivanje antimikrobne terapije, a time i na učestalost antimikrobne rezistencije, što posljedično utječe i na pedijatrijsku praksu.²⁰

Zaključci

Pedijatri svih razina zdravstvenog sustava u svojoj redovnoj praksi susreću se direktno i indirektno s pro-

blematikom cijepljenja. U suvremenom svijetu obilježenom globalizacijom i migracijama prevencija bolesti cijepljenjem značajan je dio zdravstvene skrbi. Dostupnost izvora informiranja utemeljenih na dokazima značajna je za uspješnu realizaciju programa cijepljenja. Neophodna je kontinuirana i neovisna edukacija svih sudionika u provedbi cijepljenja.

LITERATURA

1. *Wodi AP, Murthy N, McNally V, Daley MF, Cineas S.* Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger-United States 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:6–10.
2. *Bralić I i sur.* Cijepljenje i cjepiva. Zagreb: Medicinska naklada; 2016, str. 288.
3. *Toor J, Li X, Jit M, Trotter CL, Echeverria-Londono S, Hartner AM i sur.* COVID-19 impact on routine immunisations for vaccine-preventable diseases: Projecting the effect of different routes to recovery. *Vaccine.* 2022;40(31):4142–9.
4. *GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators.* Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–210.
5. *Erceg M, Miler Knežević A, Planinić H, Pleić R, Petruša B.* Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2021. Zagreb, 2023.
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
7. *Pop-Jordanova N.* Chronic Diseases in Children as a Challenge for Parenting. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2023;44(1):27–36.
8. *Bralić I, Pivalica K.* The undergraduate education about vaccination and vaccine hesitancy. *ADC.* 2019;104(Suppl 3): A1–A428. 110.1136/archdischild-2019-epa.709.
9. *Stahl JP, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T i sur.* The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Med Mal Infect.* 2016;46:117–22.
10. *Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ.* Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):449–86.
11. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. godinu – tablični podaci (zadnja izmjena 6. veljače 2024.)
12. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. – tablični podaci. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Izvršenje programa obveznog cijepljenja u Hrvatskoj, Zagreb, 2022.
13. *Minta AA, Ferrari M, Antoni S, Portnoy A, Sbarra A, Lambert B i sur.* Progress Toward Measles Elimination – Worldwide, 2000–2022. *MMWR.* 2023;72(46):1262–8.
14. *Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR i sur.* Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis.* 2005;192(10):1686–93.
15. *Pourrazavi S, Fathifar Z, Sharma M, Allahverdipour H.* COVID-19 vaccine hesitancy: A Systematic review of cognitive determinants. *Health Promot Perspect.* 2023;13(1):21–35.
16. *Hu S, Xiong C, Li Q, Wang Z, Jiang Y.* COVID-19 vaccine hesitancy cannot fully explain disparities in vaccination cov-

- erage across the contiguous United States. *Vaccine*. 2022;40(37):5471–82.
17. Kurcer MA, Erdogan Z, Cakir Kardes V. The effect of the COVID-19 pandemic on health anxiety and cyberchondria levels of university students. *Perspect Psychiatr Care*. 2022; 58(1):132–40.
 18. Schor EL; American Academy of Pediatrics Task Force on the Family. Family pediatrics: report of the Task Force on the Family. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 2):1541–71.
 19. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ *et al*. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Dig Health*. 2021;3(6):e360–e370.
 20. Rodriguez-Bano J, Rossolini GM, Schultz C. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(10):1122–9.



Vaccine Diplomacy: Health Rights versus Freedom of Choice

Diplomacija cijepljenja: Pravo na zdravlje ili sloboda izbora

Jasna Karačić Zanetti 

¹ Health Diplomacy Unit, Bruxelles, Belgium

Keywords

VACCINE HESITANCY; ETHICAL CONCERNS;
PATIENT ADHERENCE; MISINFORMATION;
DISTRUST IN HEALTHCARE SYSTEMS;
EVIDENCE-BASED INFORMATION

Ključne riječi

OKLIJEVANJE PREMA CIJEPLJENJU; ETIČKE BRIGE;
ADHERENCIJA PACIJENTA; DEZINFORMACIJE;
NEPOVJERENJE U ZDRAVSTVENE SUSTAVE;
INFORMACIJE TEMELJENE NA DOKAZIMA

SUMMARY. The escalating childhood vaccination debate raises profound ethical and legal concerns for pediatricians, as vaccine hesitancy proves to be a complex phenomenon shaped by socio-cultural, psychological, and economic factors. Despite attempts to encourage vaccination adherence, appeals from Pediatrician Societies often fall short, with hesitancy theories focusing on factors like misinformation and distrust. In order to combat hesitancy, enhanced public education and awareness campaigns are proposed, aiming to address concerns with evidence-based information. However, when communication fails, penalties are considered, with limited research on their impact, while global misinformation fuels anti-vaccination sentiments, leading to a large number of unvaccinated children in Croatia due to unclear guidelines on non-compliance. The legal landscape varies across EU countries, from relatively modest fines imposed in Croatia to stricter measures enforced in Poland and France. The European Court of Human Rights acknowledges the delicate balance between individual rights and public health, underscoring the societal importance of vaccination. Pediatricians grapple with ethical dilemmas, especially in situations where fines prove to be ineffective. Denying access to public community groups or institutions to a child becomes a last resort, done for the purpose of prioritizing community well-being over individual choices. Strategies for pediatrician protection include informed consent, clear communication, and meticulous documentation, though conflicts may arise in situations where non-vaccinated children face exclusion from nursery schools. In conclusion, a nuanced approach is crucial to address the complexities and legal ramifications of vaccine hesitancy. The clash between health rights and freedom of choice necessitates legal reforms beyond punitive measures, emphasizing the importance of education. Future research should explore the impact of penalties on vaccination rates and the post-penalty status of the unvaccinated, thus contributing to a more comprehensive understanding of this multifaceted issue.

SAŽETAK. Eskalirajuća rasprava o cijepljenju djece izaziva duboke etičke i pravne brige za pedijatre, jer se opor prema cijepljenju pokazuje kao kompleksan fenomen oblikovan socio-kulturnim, psihološkim i ekonomskim faktorima. Unatoč pokušajima poticanja pridržavanja cijepljenja, apeli Pedijatrijskih društava često ne uspijevaju, s teorijama oklijevanja usmjerenima na faktore poput dezinformacija i nepovjerenja. Kako bi se borili protiv oklijevanja, predlažu se pojačane kampanje javnog obrazovanja i svjesnosti, s ciljem adresiranja zabrinutosti informacijama utemeljenim na dokazima. Međutim, kada komunikacija ne uspije, razmatraju se kazne, s ograničenim istraživanjem njihovog učinka, dok globalne dezinformacije potiču antivakcinacijske pokrete, dovodeći do 8% necijepljene djece u Hrvatskoj zbog nejasnih smjernica. Pravni okvir varira među zemljama EU, od relativno skromnih kazni nametnutih u Hrvatskoj do strožih mjera provedenih u Poljskoj i Francuskoj. Europski sud za ljudska prava priznaje delikatnu ravnotežu između individualnih prava i javnog zdravlja, naglašavajući društvenu važnost cijepljenja. Pedijatri se suočavaju s etičkim dilemama, posebno u situacijama gdje se kazne pokazuju neefikasnim. Odbijanje pristupa djeteta javnim zajedničkim grupama ili institucijama postaje posljednje sredstvo, učinjeno u svrhu prioritiziranja dobrobiti zajednice nad individualnim izborima. Strategije za zaštitu pedijataru uključuju informirani pristanak, jasnu komunikaciju i pažljivu dokumentaciju, iako mogu nastati sukobi u situacijama kada djeca koja nisu cijepljena budu isključena iz vrtića. Zaključno, nužan je nijansiran pristup za adresiranje složenosti i pravnih posljedica oklijevanja prema cijepljenju. Sukob između prava na zdravlje i slobode izbora zahtijeva pravne reforme izvan kaznenih mjera, naglašavajući važnost edukacije. Buduća istraživanja trebala bi istražiti utjecaj kazni na stope cijepljenja i post-kazneni status necijepljenih, čime bi se doprinijelo sveobuhvatnijem razumijevanju ovog višedimenzionalnog pitanja.

The debate surrounding childhood vaccination has intensified, thus raising ethical and legal questions for pediatricians. Recent theoretical developments have revealed that vaccine hesitancy is a complex phenomenon influenced by a myriad of factors, including so-

Adresa za dopisivanje:

Jasna Karačić Zanetti, PhD, <https://orcid.org/0000-0002-6551-0154>
Head of Health Diplomacy Unit, Bruxelles, Belgium, e-mail: jkaracic@unizg.hr

cio-cultural, psychological, and economic variables (1). There are growing appeals and efforts from the Pediatric Society for parents to follow the immunization schedule, but unfortunately the majority of them have an unsuccessful result (2). Most of the theories of vaccine hesitancy are, however, focused on explaining the underlying reasons for individuals' reluctance to accept vaccinations, examining factors such as misinformation, distrust in healthcare systems, and perceptions of vaccine risks versus benefits (3). One way to overcome these problems is to enhance the public education and awareness campaigns, addressing these concerns with evidence-based information and fostering trust in the healthcare system (4). A new approach is therefore needed for understanding and addressing the complexities of vaccine hesitancy. A common technique to use when communication fails is a penalty, widely considered to be a good way to protect children. As far as we know, no previous research has investigated the impact of a strong penalty on vaccination. In a global context, the World Health Organization (WHO) reports that vaccination saves millions of lives annually, by creating herd immunity that protects even those with compromised immune systems (5). However, misinformation that has spread through social media has fueled the anti-vaccination movement, leading to a decline in vaccination rates (6). In Croatia, 8% of children remain unvaccinated against diseases like diphtheria, tetanus, and whooping cough which represents a huge problem. There is a further problem with the shifting of responsibility between the Ministry of Health and the State Inspectorate which reflects the ambiguity in addressing the issue of non-compliance. The legal system lacks clear guidelines on further actions if a parent, having paid the fine, still refuses to vaccinate their child (7).

The objective of this paper is to demonstrate the feasibility of follow-up measures, thus ensuring a systematic and effective approach to monitoring and assessing progress in a vaccination context. Furthermore, this paper points out the advantages and practicability of striking a delicate balance between promoting public health through widespread vaccination efforts and respecting the individuals' freedom of choice in healthcare decisions within this complex and nuanced topic. This article also explores the ethical and legal dilemmas faced by pediatricians in situations where parents resist vaccination and highlights the repercussions of such decisions. For the current work, it is sufficient to point out that the primary focus is on examining the impact of recent policy changes on healthcare outcomes. However, it is important to recognize the broader context of the evolving landscape in childhood vaccination and the associated legal and ethical challenges which provide a foundation for a comprehensive understanding of the implications of these

policy changes. Our main emphasis is on analyzing the factors that influence the trust erosion and its implications in terms of making vaccination-related decisions. This is enough to get a sufficiently accurate solution, however, acknowledging the broader context and considering the multifaceted nature of trust-related challenges would contribute to a more comprehensive understanding of the dynamics at play.

Legal Framework

In the Croatian legal system, children are individuals under special state protection, and there is a general duty for everyone to safeguard children as the most vulnerable group (Article 62 and Article 64, paragraph 1 of the Constitution of the Republic of Croatia). Children have various rights that are inherent to them, aiming to protect them during their transition into adulthood. These rights include the right to life and health, which is extremely significant and guaranteed by the Convention on the Rights of the Child (Article 6 and Article 24) and the Family Act (Article 84) (8). The sources of law imply that the state is obligated to ensure the protection of children's rights and interests, not only within family relations but also in public services like health and education. However, the primary responsibility for realizing the rights of a child, including the right to life and health, lies with the parents, as emphasized by the Convention on the Rights of the Child (Article 5) (8,9). When it comes to vaccination obligations, the legal framework in Croatia is governed by the Law on the Protection of the Population against Infectious Diseases, Regulation on the Implementation of Immunization, Prophylaxis, and Chemoprophylaxis against Infectious Diseases, and the Mandatory Vaccination Program. The law outlines infectious diseases subject to mandatory vaccination, including tuberculosis, diphtheria, tetanus, whooping cough, polio, measles, rubella, mumps, hepatitis B, and diseases caused by *Haemophilus influenzae* type B. Non-compliance with vaccination obligations may result in fines (10). Parents have the right and duty to ensure a child's health, including routine and acceptable medical procedures like vaccination. In a specific case, where a parent refused vaccination due to concerns about a perceived link between vaccines and autism, the Constitutional Court rejected the claim, emphasizing the state's positive obligation to protect public health. The recent fines raise questions about the effectiveness of punitive measures in ensuring compliance and the ethical considerations surrounding such penalties (8,9) The recent imposition of a 266 euro fine on 37 parents in Croatia for refusing to vaccinate their children against whooping cough brings to light the complex interplay between health rights and freedom of choice (7).

Comparisons with other EU countries highlight the variation in approaches. While Croatia's fines are relatively modest, countries like Poland and France enforce more stringent measures, including higher fines and potential imprisonment for non-compliance with the legal obligations (11). In the context of mandatory childhood vaccination, a recent legal case examined the general principles surrounding this practice. This legal obligation is present in many jurisdictions, with the Czech Republic serving as a specific example. The duty requires parents to vaccinate their children against nine recognized diseases, and this mandate is grounded in medical science. Non-compliance can result in fines, and non-vaccinated children may be denied admission to educational institutions, except in cases of health-related contraindications (12).

The European Court of Human Rights deliberated on a case where a parent was fined for failing to adhere to the vaccination duty, and other applicants faced denial of admission to educational facilities. The Court acknowledged that compulsory vaccination, being an involuntary medical intervention, implicates the right to respect for private life under Article 8 of the Convention (13). Recognizing the legitimate aims pursued by such policies, the Court underscored the importance of vaccination not only for the individuals receiving it but also for those relying on herd immunity due to medical constraints. It emphasized the significance of considering the best interests of children in immunization-related decisions. The Court noted the support for vaccination duties from relevant medical authorities, framing them as responses to societal needs to protect public health. The judgment highlighted the paramount importance of maintaining a balance between individual rights and public health objectives. Addressing concerns about proportionality, the Court examined the scope of vaccination duties, existing exceptions, and procedural safeguards. It concluded that challenges to the efficacy and safety of vaccines had not been established. Additionally, it assessed specific circumstances, determining that imposed fines were not excessive, and measures like non-admission to educational institutions were preventive rather than punitive (13,14). Importantly, the Court clarified that the key issue was not whether alternative, less prescriptive policies could have been adopted, but whether the authorities have exceeded their margin of appreciation. Concluding that the measures were "necessary in a democratic society", the Court affirmed the justifiability of such measures within the legal frameworks of jurisdictions with mandatory vaccination policies. In 2021, the Court's first judgment on compulsory childhood vaccination was reached: (Grand Chamber judgments are final (Article 44 of the Convention). All final judgments are transmitted to the Committee of Ministers of the Council of Europe for

supervision of their execution. www.coe.int/t/dghl/monitoring/execution.)

Challenges Faced by Pediatricians

Pediatricians find themselves at the center of ethical dilemmas when parents resist vaccination. This suggests that, in the eyes of parents, constitutional rights and freedoms come into conflict with the obligation to prevent the spread of infectious diseases (15). The imposition of fines, while serving as a deterrent, may not address the root causes of vaccine hesitancy. In situations where parents have persistently refused vaccination for their child despite penalties, which caused the child to remain unprotected from vaccine-preventable diseases, healthcare providers may find themselves facing a challenging ethical dilemma. While penalties may serve as a deterrent, the issue of an unprotected child persists, posing a risk not only to an individual child but also to the broader community (16). In such cases, the denial of access to public community groups or institutions to a child may be considered as a last resort to safeguard the health of other vulnerable individuals, especially those who are unable to receive certain vaccines due to medical reasons. This approach aligns with the principle of prioritizing the well-being of the community over individual choices in situations where public health is at stake (17). Before resorting to this extreme measure, healthcare providers should exhaust all possible avenues for education and communication with the parents. Collaborating with public health agencies, legal experts, and ethicists becomes crucial in navigating the complexities of implementing such restrictive measures. It is essential to communicate clearly and transparently with parents about the potential consequences of continued refusal of vaccination, emphasizing the community-wide impact and the need to protect those who are unable to be vaccinated. Offering alternative solutions, such as educational programs or counseling, is an option that can also be explored to address underlying concerns contributing to vaccination refusal (18). The decision to deny access to public community groups or institutions to a child should be made in consultation with relevant authorities and in adherence to legal and ethical standards. Establishing clear criteria for such measures and ensuring due process is crucial to avoid potential legal challenges and maintain fairness in the decision-making process. While the denial of access is a drastic step, it underscores the importance of prioritizing public health and protecting vulnerable populations. It is essential to approach this measure with sensitivity, empathy, and a commitment to finding solutions that address the root causes of vaccination refusal, ultimately fostering a safer and healthier community (19).

Main Points of Addressing Legal Threats:

Pediatricians should not fear parental legal threats regarding vaccinations.



Pediatrician's Role in Vaccination

1. Professional Duty
2. Rigorous Testing proofs
3. Legal and Ethical Support
4. Effective Communication
5. Legal Protection Strategie

Pediatricians should:

1. Approach discussions with confidence.
2. Ground decisions in evidence-based medicine and ethical standards.
3. Prioritize the paramount goal of ensuring the health and well-being of children

Strategies for Pediatricians:

1. Informed Consent:

1. Obtain signed informed consent.
2. Provide comprehensive information on vaccination benefits, risks, and alternatives.

2. Clear Communication:

1. Establish open and clear communication with parents.
2. Address parental concerns and provide answers to reduce conflicts.

3. Documentation:

1. Maintain meticulous medical records.
2. Include details of discussions with parents and signed consent for legal preparedness.

FIGURE 1. KEY STRATEGIES FOR PEDIATRICIANS IN ADDRESSING LEGAL THREAT
 SLIKA 1. KLJUČNE STRATEGIJE ZA PEDIJATRE U SUOČAVANJU S PRAVNIM PRIJETNJAMA

How can pediatricians protect themselves?

From the challenges that pediatricians are faced with, key findings emerge that pediatricians should not fear or be deterred by parents threatening legal action regarding vaccinations for several important reasons. Firstly, pediatricians are bound by a professional duty to prioritize the health and well-being of their patients, which includes recommending and administering vaccinations based on scientific evidence and medical guidelines. Secondly, vaccines undergo rigorous testing and scrutiny before approval, thus ensuring their safety and efficacy (20). Pediatricians act as advocates for evidence-based medicine, and their recommendations align with the consensus of the medical community and public health organizations. Furthermore, legal and ethical standards support pediatricians who adhere to established medical practices. Courts typically recognize and value the expertise of healthcare professionals in matters of vaccination, understanding that their recommendations are grounded in the best interests of the child. Pediatricians must communicate effectively with parents, addressing their concerns and providing them with accurate information about the benefits and risks of vaccinations (21). Building trust through open dialogue and shared decision-making can contribute to a more collaborative relationship, reducing the likelihood of legal disputes. Ultimately, pediatricians should approach vaccination discussions with confidence, grounded in their commitment to evidence-based medicine, ethical standards, and the paramount goal of ensuring the health and well-being of their young patients. Pediatricians

can protect themselves from potential legal challenges related to vaccination by adhering to specific strategies and practices. One of them is Informed Consent – ensuring that parents or guardians sign informed consent before vaccination can be crucial (22). This involves providing comprehensive information about the benefits, risks, and alternatives to vaccination. Another one of these strategies is Clear Communication – pediatricians should establish open and clear communication with parents. Understanding parental concerns and providing answers to questions can reduce potential conflicts. The third strategy mentioned here is Documentation – careful maintenance of medical documentation, including information about discussions with parents regarding vaccination and signed consent, can be crucial in case of legal challenges (Figure 1).

Guidelines for pediatricians in primary care and hospital settings in situations where parents refuse vaccination are described in Tables 1 and 2. By following these guidelines, pediatricians can navigate discussions with parents who refuse vaccination, prioritize patient safety, promote informed decision-making, contribute to overall public health efforts, and maintain a collaborative approach with healthcare teams and parents.

These guidelines include the following: Parental Education – actively educating parents about the importance of vaccination, its benefits, and scientific facts can improve their understanding and reduce fears and uncertainties; Legal Consultation – if faced with a threat of a lawsuit, pediatricians should consult with legal professionals specializing in medical law to obtain legal

TABLE 1. GUIDELINES FOR PEDIATRICIANS IN PRIMARY CARE IN SITUATIONS WHERE PARENTS REFUSE VACCINATION
 TABLICA 1. SMJERNICE ZA PEDIJATRE U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI U SITUACIJAMA KADA RODITELJI ODBIJAJU CIJEPLJENJE

Guidelines for pediatricians in primary care in situations where parents refuse vaccination:

- 1. Open Communication:**
 - Engage in open and respectful dialogue with parents who express reluctance or refusal to vaccinate their child.
 - Actively listen to their concerns and address them with empathy, providing evidence-based information on the safety and efficacy of vaccines.
- 2. Education:**
 - Offer clear and comprehensive educational materials on vaccines, including their benefits and potential risks, to enhance parental understanding.
 - Emphasize the importance of vaccines in preventing serious illnesses and maintaining community immunity.
- 3. Document Discussions:**
 - Thoroughly document all discussions related to vaccine refusal in the patient's medical records.
 - Include details about the information provided, parental concerns addressed, and any alternative vaccination schedules discussed.
- 4. Provide Resources:**
 - Supply credible resources, such as reputable websites or pamphlets, that further explain the science behind vaccinations.
 - Encourage parents to seek information from reliable sources and address any misconceptions.
- 5. Multiple Visits:**
 - Consider scheduling additional appointments to allow for further discussion and information exchange.
 - Use these visits as opportunities to address evolving concerns and potentially reconsider vaccination decisions.
- 6. Respect Autonomy:**
 - Acknowledge parental autonomy in decision-making regarding their child's healthcare.
 - Clearly explain the potential consequences of vaccine refusal, not only for their child but also for the broader community.
- 7. Alternative Schedules:**
 - If appropriate and supported by medical evidence, discuss the possibility of alternative vaccination schedules that may align better with parental preferences.
 - Highlight the importance of completing the recommended vaccine series to ensure optimal protection.
- 8. Provide Informed Refusal Form:**
 - Offer an informed refusal form for parents to sign, indicating that they have been informed about the risks associated with vaccine refusal.
 - Clearly outline the potential consequences of their decision.
- 9. Collaborate with Specialists:**
 - If necessary, collaborate with pediatric infectious disease specialists or other relevant healthcare professionals to address complex cases and provide additional perspectives.
- 10. Community Education:**
 - Actively participate in community education initiatives to foster overall awareness of the importance of vaccination.
 - Engage in public health campaigns to promote vaccination and dispel common myths.

guidance and support; Involvement in Professional Associations – membership in professional medical associations can provide support and resources for pediatricians, keeping them informed about the latest guidelines and legal aspects of their practice and respecting professional standards, proper documentation, transparent communication, and collaboration with legal professionals can help pediatricians mitigate the risk of legal challenges and protect their practice (23).

Discussion

The escalating debate on childhood vaccination has brought forth intricate ethical and legal dilemmas for pediatricians. The multifaceted nature of vaccine hesitancy, influenced by socio-cultural, psychological, and economic factors, remains a formidable challenge despite concerted efforts to encourage adherence to vaccination schedules (24). The clash between health rights and freedom of choice underscores the necessity for legal reforms (25). A punitive approach, while a common response to non-compliance, prompts a call for a more comprehensive strategy. Education, awareness campaigns, and ensuring fulfillment of vaccina-

tion obligations emerge as crucial components to protect public health. The impact of strong penalties on vaccination rates is an area requiring future research while questions about the effectiveness of penalties and the post-penalty status of the unvaccinated population demand exploration (26). This suggests a need for in-depth studies to assess the long-term implications of penalties on vaccination behavior. Globally, vaccination, endorsed by the World Health Organization, faces challenges from misinformation, resulting in declining rates. In Croatia, the shifting of responsibility between the Ministry of Health and the State Inspectorate reveals ambiguity in addressing the issue of non-compliance, especially when a parent, having paid the fine, still refuses to vaccinate their child.

Croatia's legal system prioritizes children's rights and health, but the recent fines raise concerns about the effectiveness and ethical considerations of punitive measures. Comparisons with other EU countries show variations in approaches, from modest fines imposed in Croatia to more stringent measures, including imprisonment, enforced in Poland and France.

Legal obligations, as seen in the Czech Republic, mandate vaccination, raising questions about propor-

TABLE 2. GUIDELINES FOR PEDIATRICIANS IN HOSPITALS IN SITUATIONS WHERE PARENTS REFUSE VACCINATION
 TABLICA 2. SMJERNICE ZA PEDIJATRE U BOLNICAMA U SITUACIJAMA KADA RODITELJI ODBIJAJU CIJEPLJENJE

Guidelines for pediatricians in hospitals in situations where parents refuse vaccination:

1. Assess Patient's Medical History:

- Review the child's medical history to identify any contraindications or potential risks associated with vaccination.
- Consider the child's overall health status before engaging in discussions with parents.

2. Team Collaboration:

- Collaborate with a multidisciplinary team, including infectious disease specialists and hospital ethicists, to ensure a comprehensive approach when dealing with vaccine refusal.
- Seek input from colleagues to gather diverse perspectives on the situation.

3. Informed Consent Process:

- Prioritize the informed consent process, ensuring that parents fully understand the potential consequences of refusing vaccinations.
- Clearly document all discussions and decisions in the patient's medical record.

4. Provide Clear Information:

- Offer clear and scientifically accurate information about the benefits and risks of vaccinations.
- Use visual aids or educational materials to enhance understanding, especially in a hospital setting where the focus is on immediate healthcare needs.

5. Risk Communication:

- Communicate the potential risks to the unvaccinated child, as well as the broader hospital community, given the increased vulnerability of hospitalized individuals.
- Emphasize the importance of preventing vaccine-preventable diseases within a hospital environment.

6. Emergency Preparedness:

- Emphasize the potential severity of vaccine-preventable diseases and the increased risk within a hospital setting.
- Highlight the hospital's commitment to patient safety and the implementation of infection control measures.

7. Ethical Considerations:

- Engage in discussions with hospital ethicists to navigate ethical considerations related to vaccine refusal.
- Strive to balance parental autonomy with the ethical responsibility to protect the health and well-being of the child and others in the hospital.

8. Documentation of Parental Refusal:

- Clearly document parental refusal in the child's medical record, detailing the reasons provided by parents and the information provided by healthcare professionals.
- Include any recommendations or alternative measures discussed with parents.

9. Legal Consultation:

- If necessary, consult with legal professionals to understand the legal implications of vaccine refusal within a hospital setting.
- Ensure that all actions align with legal standards and regulations.

10. Post-Discharge Planning:

- Develop a post-discharge plan that includes discussions on catching up on missed vaccinations once the child is no longer in a hospitalized setting.
- Provide resources for parents to access follow-up care and vaccination services.

tionality and individual rights. European Court of Human Rights judgments emphasize the delicate balance between individual rights and public health objectives, recognizing the importance of vaccination for societal well-being (27).

Pediatricians find themselves in a complex ethical dilemma when parents resist vaccination. While fines serve as deterrents, they may not address root causes. The denial of access to public community groups or institutions to a child emerges as a last resort, prioritizing community well-being over individual choices, especially for those unable to receive vaccines. Pediatricians are urged not to fear legal threats, supported by their professional duty and adherence to rigorous testing protocols for vaccine safety. Advocating evidence-based medicine and effective communication with parents is a crucial step. Strategies like informed consent, clear communication, and meticulous documentation safeguard pediatricians against potential legal challenges (28).

When non-vaccinated children are not accepted in nursery schools (an exception is made for those who

cannot be vaccinated for health reasons), this may raise concerns about potential conflicts, ethical considerations, and societal repercussions, which can be addressed by engaging in open dialogues, implementing transparent policies, and fostering a collaborative approach involving various stakeholders. However, we acknowledge that there are considerable discussions among researchers as to the multifaceted nature of vaccine hesitancy, including its underlying causes, effective intervention strategies, and long-term impacts on public health (29).

Experts from the Croatian Association for the Promotion of Patient Rights, and the International Council of the Patient Ombudsman emphasize the need for legal reforms. The focus should shift from mere financial penalties to ensuring the fulfillment of the vaccination obligation, with guidelines on post-fine procedures (23).

Conclusion

On this basis, we conclude that a nuanced and multifaceted approach is imperative to address the complexities of vaccine hesitancy and its legal ramifications.

Navigating the landscape of vaccine diplomacy represents a novel scientific frontier. The clash between health rights and freedom of choice continues to pose challenges for pediatricians and policymakers. As the debate unfolds, there is a growing consensus on the need for legal reforms that go beyond punitive measures, focusing on education, awareness, and ensuring the fulfillment of vaccination obligations to safeguard public health. It remains a question for future research to investigate how penalties impact the increase in the number of vaccinations. Further studies should explore what happens with the unvaccinated after the penalty is paid.

REFERENCES

1. McKee C, Bohannon K. Exploring the Reasons Behind Parental Refusal of Vaccines. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(2):104–9. doi: 10.5863/1551-6776-21.2.104. PMID: 27199617; PMCID: PMC4869767.
2. Dubé E, Gagnon D, Nickels E et al. Mapping vaccine hesitancy–country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine.* 2014;32(49):6649–6654. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Benin AL, Wisler-Scher DJ, Colson E, Shapiro ED, Holmboe ES. Qualitative analysis of mothers' decision-making about vaccines for infants: the importance of trust. *Pediatrics.* 2006;117(5):1532–1541. – PubMed
4. Opel DJ, Taylor JA, Mangione-Smith R, Solomon C, Zhao C, Catz S. Validity and reliability of a survey to identify vaccine-hesitant parents. *Vaccine.* 2011;29:6598–6605. – PubMed
5. World Health Organization Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2013–Conclusions and Recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 2013;88, 201–16. – PubMed
6. The SAGE Vaccine Hesitancy Working Group. SAGE working group dealing with vaccine hesitancy (established March 2012). Available from: http://www.who.int/immunization/sage/sage_wg_vaccine_hesitancy_apr12/en/.
7. Izvješće o radu pravobraniteljice za djecu 2014., Zagreb, ožujak 2015.
8. Alinčić M, Hrabar D, Jakovac-Lozić D, Korać Graovac A. Obiteljsko pravo, Narodne novine, Zagreb, 2007.
9. Europska konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda, Narodne novine – Međunarodni ugovori, br. 18/97, 6/99, 14/02, 13/03, 9/05, 1/06 i 2/10.
10. Šimović I. Cijepljenje kao zaštita djetetova prava na zdravlje – obiteljskoppravna i ustavnosudska perspektiva, poglavlje u knjizi "Cijepljenje i cjepiva" (ur. Bralić, I.), Medicinska naklada, Zagreb, 2016., str. 49–58.
11. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DM, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine.* 2014;32(19):2150–2159. – PubMed
12. State Vaccination Requirements. Centers for Disease Control and Prevention Web Site. <http://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/laws/state-reqs.html>. Accessed January 15, 2016.
13. Grand Chamber judgment Vavricka and Others v. Czech Republic – obligation to vaccinate children against diseases that were well known to medical science
14. Seither R, Masalovich S, Knighton CL. Vaccination Coverage Among Children in Kindergarten–United States, 2013–14 School Year. Centers for Disease Control and Prevention Web Site. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6341a1.htm>. Accessed January 15, 2016. [PMC free article] [PubMed]
15. Kennedy A, Lavail K, Nowak G et al. Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions. *Health Aff (Millwood)* 2011;30(6):1151–1159. [PubMed] [Google Scholar]
16. Imdad A, Tserenpuntsag B, Blog DS et al. Religious exemptions for immunization and risk of pertussis in New York State, 2000–2011. *Pediatrics.* 2013;132(1):37–43. [PubMed] [Google Scholar]
17. Wombwell E, Fangman MT, Yoder AK, Spero DL. Religious barriers to measles vaccination. *J Community Health.* 2015;40(3):597–604. [PubMed] [Google Scholar]
18. Fredrickson DD, Davis TC, Arnould CL et al. Childhood immunization refusal: provider and parent perceptions. *Fam Med.* 2004;36(6):431–439. [PubMed] [Google Scholar]
19. Saada A, Lieu TA, Morain SR et al. Parents' choices and rationales for alternative vaccination schedules: a qualitative study. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(3):236–243. [PubMed] [Google Scholar]
20. Harmsen IA, Mollema L, Ruiter RA et al. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. *BMC Public Health.* 2013;13:1183. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Thimerosal in vaccines. Food and Drug Administration Web Site. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/UCM096228#bib>. Accessed January 15, 2016.
22. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. *Pediatrics.* 2011;127(suppl 1):S92–S99. [PubMed] [Google Scholar]
23. Karačić J, Vidak M, Marušić A. Reporting violations of European Charter of Patients' Rights: analysis of patient complaints in Croatia. *BMC Med Ethics* 22, 148 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00714-3>
24. Siddiqui M, Salmon DA, Omer SB. Epidemiology of vaccine hesitancy in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(12):2643–2648. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Karacic J, Bursztajn HJ, Arvanitakis M. Who Cares What the Doctor Feels: The Responsibility of Health Politics for Burn-out in the Pandemic. *Healthcare* 2021, 9, 1550. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111550>
26. Gust DA, Kennedy A, Shui I et al. Parent attitudes toward immunizations and healthcare providers the role of information. *Am J Prev Med.* 2005;29(2):105–112. [PubMed] [Google Scholar]
27. Chen R, Guay M, Gilbert NL, Dubé E, Witteman HO, Hakim H. Determinants of parental vaccine hesitancy in Canada: results from the 2017 Childhood National Immunization Coverage Survey. *BMC Public Health.* 2023 Nov 24;23(1):2327. doi: 10.1186/s12889-023-17079-4. PMID: 38001412; PMCID: PMC10668395.
28. Williams SE, Rothman RL, Offit PA et al. A randomized trial to increase acceptance of childhood vaccines by vaccine-hesitant parents: a pilot study. *Acad Pediatr.* 2013;13(5):475–480. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Bussink-Voorend D, Hautvast JLA, Vandenberg L et al. A systematic literature review to clarify the concept of vaccine hesitancy. *Nat Hum Behav* 6, 1634–1648 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01431-6>

SEKCIJA 2 / SECTION 2

Alergologija i klinička imunologija
Allergology and clinical immunology



Čimbenici rizika za pojavu i razvoj alergijskih bolesti

Risk factors for the prevalence and development of allergic diseases

Mirjana Turkalj^{1,2,3} , Ivana Banić¹

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb, Referentni centar za kliničku alergologiju djece

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Medicinski fakultet, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Ključne riječi

ALERGIJSKE BOLESTI; ČIMBENICI RIZIKA;
GENETSKI I EPIGENETSKI ČIMBENICI;
OKOLIŠNI ČIMBENICI; PREHRANA;
EPITELNA BARIJERA

Keywords

ALLERGIC DISEASES; RISK FACTORS;
GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS;
ENVIRONMENTAL FACTORS; NUTRITION;
EPITHELIAL BARRIER

SAŽETAK. Alergijske bolesti kao što su alergija na hranu, atopijski dermatitis, alergijska astma i alergijski rinitis prototipski su primjeri bolesti u patogenezi kojih je složena interakcija genetskih/epigenetskih i okolišnih čimbenika. Poznato je da epigenetski mehanizmi igraju ključnu ulogu u patogenezi alergijskih poremećaja, posebno kroz posredovanje učinaka čimbenika okoliša, poznatih modifikatora rizika. Okolišni čimbenici nisu samo čimbenici rizika, već igraju važnu ulogu u razvoju i pogoršanju alergijskih bolesti. Izravni ili neizravni učinci okolišnih čimbenika na epigenetske mehanizme i na ekspresiju gena pogoduju razvoju alergijskih bolesti. Ekspozicija čimbenicima iz zatvorenog prostora poput grinja iz kućne prašine ili ekspozicija duhanskom dimu može značajno povećati pojavu astme i/ili alergijskog rinitisa, kao i ekspozicija čimbenicima iz vanjskog prostora poput polutata, česticama mikroplastike i nanoplastike, koji mogu utjecati na alergogenost u tzv. prirodnih alergena, ali i na funkcionalnost epitelne barijere i modifikaciju imunološkog odgovora. Klimatske promjene i globalno zatopljenje imaju značajne učinke na povećanje rasta alergenih vrsta, porast koncentracije alergogenih peludi kao i trajanje sezone polenacije. Osim toga, virusi i drugi patogeni prepoznati su i kao čimbenici rizika za pojavu i pogoršanje alergijskih bolesti. Brojni modifikatori mikrobioma te čimbenici koji utječu na funkcionalnost barijere, kao što su različiti nutrijenti, također su prepoznati kao čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti. U ovom preglednom članku raspravljamo o čimbenicima rizika za pojavu i razvoj alergijskih bolesti u djece.

SUMMARY. Allergic diseases such as food allergy, atopic dermatitis, allergic asthma and allergic rhinitis are prototypical examples of diseases in which pathogenesis is a complex interaction of genetic/epigenetic and environmental factors. Epigenetic mechanisms are known to play a key role in the pathogenesis of allergic disorders, especially through mediating the effects of environmental factors, known risk modifiers. Environmental factors are not only risk factors, but play an important role in the development and exacerbation of allergic diseases. Direct or indirect effects of environmental factors on epigenetic mechanisms and gene expression favor the development of allergic diseases. Exposure to indoor factors, such as house dust mites or exposure to tobacco smoke, can significantly increase the occurrence of asthma and/or allergic rhinitis, as well as outdoor factors, such as pollutants, micro and nanoplastic particles, which can affect allergenicity in the so-called naive allergens, but also the functionality of the epithelial barrier and the immune response modifiers. Climate change and global warming have significant effects on increasing the growth of allergenic species, increasing the concentration of allergenic pollens, and the duration of the pollination season. In addition, viruses and other pathogens are also recognized as risk factors for the onset and exacerbation of allergic diseases. Numerous modifiers of the microbiome, and factors that affect barrier functionality, such as various nutrients, are also recognized as risk factors for the development of allergic diseases. In this review article, we discuss risk factors for the occurrence and development of allergic diseases in children.

Alergijske bolesti karakteriziraju imunološke reakcije uglavnom na proteinske komponente koje se nazivaju alergeni. Ove molekule (alergeni) prisutne su u prirodnim izvorima (kućne grinje, plijesni, pelud, pčelinji ili osinji otrovi, biljna i životinjska hrana itd.) u okolišu s kojima osobe obitavaju ili bivaju izložene. Prevalencija alergijskih bolesti u svijetu dramatično je porasla tijekom posljednjih desetljeća.¹ Razlozi takvog porasta, kao i razlozi zašto se pojedine alergijske bolesti manifestiraju u rizičnih bolesnika još uvijek nisu do kraja razjašnjeni.²

Astma s alergijskim rinitisom ili bez njega, alergija na hranu i atopijski dermatitis smatraju se najrelevantnijim alergijskim ili atopijskim bolestima, a njihova međusobna povezanost i uvjetovanost još uvijek se istražuje. U razvoju astme i alergijskog rinitisa ključnu ulogu imaju okolišni čimbenici, posebno alergeni i

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-5339-861X>
Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb, Referentni centar za kliničku alergologiju djece,
e-pošta: mturkalj@bolnica-srebrnjak.hr

izloženost polutantima.³ Brojne komponente iz urbanog okoliša uzrokuju oštećenje epitela, što je nađeno u bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom. Inhaliranje većim koncentracijama toksičnih tvari koje se stvaraju iz ispušnih plinova u prometu ili industrijskih postrojenja kao što su NO₂, O₃, lebdeće čestice (PM10 ili PM2,5) povezuje se s višom stopom astme u dojenčadi.⁴ Ozon i NO₂ imaju proupalni učinak na bronhijalne epitelne stanice, potičući otpuštanje citokina i kemokina, kao što su IL-33 (interleukin 33), IL-25 (interleukin 25) i TSLP (timusni stromalni limfopoetin), i u zdravih ispitanika i kod astmatičara.⁵ Poznato je da izloženost duhanskom dimu također pogoršava simptome astme i rinitisa te smanjuje mukocilijarni klinens.⁶ Postoji jaka povezanost između prenatalne ili postnatalne pasivne izloženosti dimu cigareta i porasta prevalencije astme u djece.⁷ Izloženost duhanskom dimu također modificira epigenetske čimbenike uključene u imunološki odgovor, kao što je povećanje metilacije gena za IL-10⁸ i potiče Th2 (engl. *T helper 2*, pomoćnički limfociti tipa 2) odgovore, npr. smanjenjem metilacije gena IL-4, IL-13 ili povećanje metilacije FOXP3 nakon izlaganja kućnim grinjama⁹.

Razvoj alergije na hranu uglavnom se danas objašnjava „hipotezom o dvostrukoj izloženosti alergenu“, koja govori da izlaganje alergenu iz hrane kroz upaljenju ili oštećenu kožu prethodi izlaganju imunološkom sustavu u probavnom traktu.¹⁰

Atopijski dermatitis je glavna upalna bolest kože potaknuta različitim patofiziološkim mehanizmima, uključujući genetske i okolišne čimbenike koji dovode do oštećenja i disfunkcije kožne barijere te dominancije Th2 odgovora koji je karakteriziran oslobađanjem određenih citokina (interleukin 4- IL-4 i interleukin 13- IL-13, interleukin 31- IL-31, interleukin 17- IL-17, interleukin 22- IL-22 i TSLP).¹¹ Atopijski dermatitis se manifestira u dva osnovna fenotipa: ekstrinzični s IgE posredovanom upalom kože; i intrinzični oblik, koji nije posredovan IgE-om (immunoglobulinom E).¹²

Međusobna ovisnost u razvoju alergijskih bolesti u „teoriji atopijskog marša“ objašnjava se oštećenjem kožne barijere tijekom dojenačke dobi, koja dovodi do pojave atopijskog dermatitisa, a potom u sukcesivnom slijedu i razvoj alergije na hranu te alergijske astme i alergijskog rinitisa.¹³ Iako se atopijski slijed ne javlja u većine alergičnih pacijenata, zajednička im je značajka poremećaj epitelne barijere, uglavnom one na koži, ali i u crijevima i plućima, igrajući aktivnu ulogu u fazi senzibilizacije i razvoju alergije. Osim toga, dokazano je da druge komponente koje imaju značajnu ulogu za funkciju barijera, poput mikrobioma, igraju ključnu ulogu u homeostazi epitela, dok disbioza može izazvati narušavanje tolerancije.¹⁴

Epitelna barijera predstavlja prvu liniju stanične obrane koja je izložena ne samo alergenima, već i raznim štetnim tvarima iz okoliša, kao što su polutanti,

proteaze u zraku ili u hrani, deterdženti, emulgatori i aditivi koji oštećuju cjelovitost i funkcionalnost barijere. Više studija je povezalo gubitak cjelovitosti epitelne barijere s razvojem alergijskih bolesti.¹⁵ Nasuprot tomu, određene komponente u hrani kao što su višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA), liposolubilni vitamini, butirati, flavonoidi obnavljaju funkciju epitela i pridonose smanjenju alergijske upale.¹⁶

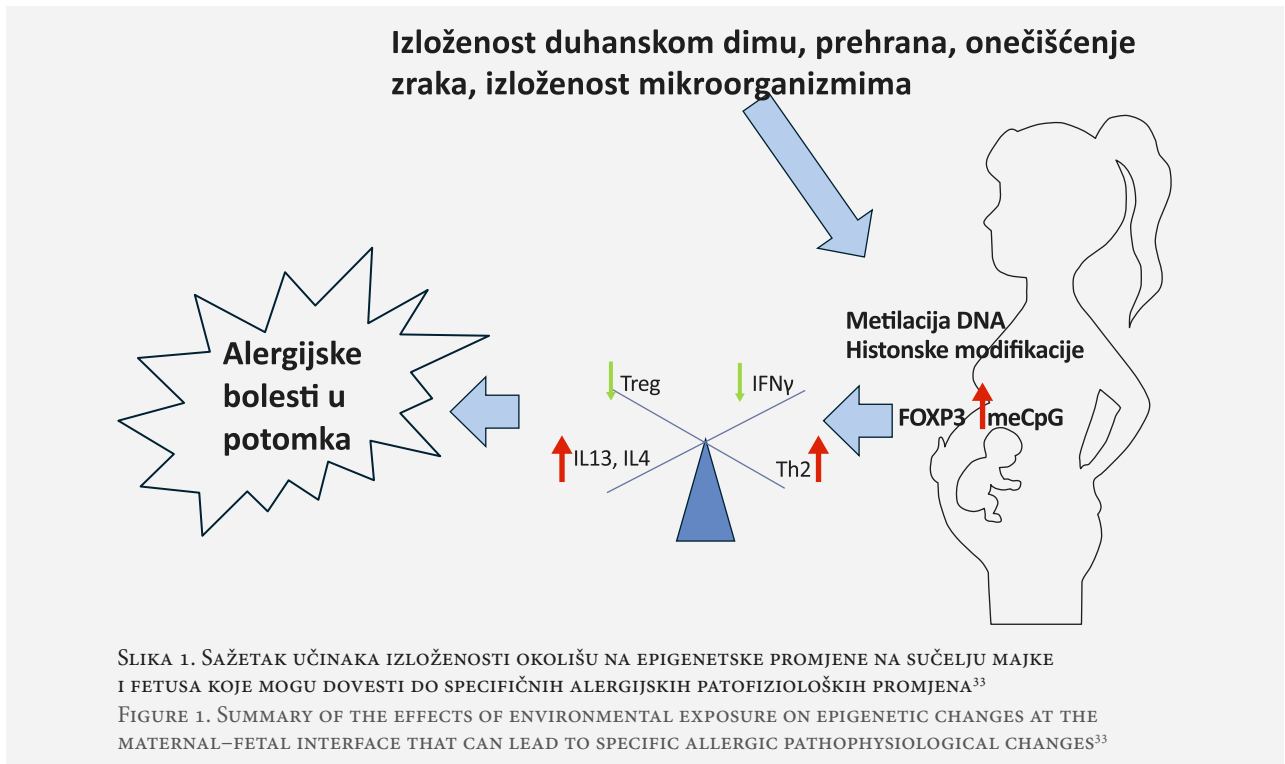
Kakvi su učinci brojnih čimbenika iz okoliša na epigenetske modifikacije, kako pojedini čimbenici povećavaju rizik za razvoj alergijskih bolesti, a drugi imaju protektivni učinak, biti će detaljnije opisano u ovom preglednom radu.

Epitelne barijere u razvoju alergijskih bolesti

Različite epitelne barijere (u respiracijskom traktu, koži, probavnom traktu) predstavljaju prvu liniju obrane od štetnih agenasa, patogena, ali i alergena. Sve više dokaza podupire „hipotezu o epitelnoj barijeri“, prema kojoj su integritet i funkcija epitelne barijere ključni za održavanje homeostaze organizma, a disfunkcionalna barijera može biti ključna za razvoj alergijskih i drugih upalnih bolesti, te objasniti njihovu povećanu prevalenciju.^{17,18}

Epitelnu barijeru čine tzv. kompleksi apikalnog spoja koji održavaju integritet barijera jer reguliraju međustaničnu adheziju, polaritet stanice i paracelularnu propusnost. Ti se kompleksi sastoje od dvije glavne strukture: a) od uskih spojeva (engl. *tight junctions*, TJs) i adhezijskih spojeva (engl. *Adherens junctions*, AJs).^{19,20} Uski spojevi TJ-ovi sastoje se od izvanstaničnih transmembranskih proteina (kao što su obitelji proteina okcludin i kladin) koji tvore jake veze između njih i povezuju se s citoskeletom (aktinom i tubulinom) preko proteina skeleta kao što je zonula occludens-1 (ZO-1).²¹ Tolerancija na alergene izravno je povezana s integritetom uskih spojeva. Niame, IL-17 i IL-22 induciraju ekspresiju ZO-1 i kladina, što je kod atopičnih osoba oštećeno zbog prisutnosti Th2 citokina koji olakšavaju ulazak alergena.²² Th2 citokini IL-4 i IL-13 doprinose nestabilnosti uskih spojeva u koži i plućima.²³ Sintaza IL-4, interleukina 5 (IL-5) i IL-13 može se pokrenuti nakon odgovora stanice na štetne podražaje koji oštećuju barijeru.¹⁷ Osim toga, poznato je da druge upalne molekule poput interleukina 6 (IL-6) ili histamina induciraju propusnost epitelne barijere.²⁴

Epitelnu barijeru čine također i epitelne stranice koje kada su oštećene ili aktivirane proizvode i izlučuju alarmine IL-25, IL-33 i TSLP, pokrećući aktivaciju Th2 odgovora urođenih limfoidnih stanica tipa 2 (engl. *Innate lymphoid cells 2*, ILC2).¹⁷ Aktivacija, oštećenje i/ili povećana propusnost epitelne barijere ključni su za razvoj senzibilizacije na alergene. Stanice ILC2 reguliraju aktivnost naivnih T-limfocita, potiču CD4+



T-limfocite i sintezu IL-5 i IL-13 koji sudjeluju u Th2 diferencijaciji posredovanoj IL-4 i potiču osjetljivost mastocita na degranulaciju.²⁵

S druge strane, epitelne stanice imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze i razvoju tolerancije preko *toll-like* receptora (TLR), receptora aktiviranih proteazom (PAR) i receptora koji sadrže ponavljanja bogatih leucinom (NLR).^{26,27} Epitel crijeva izlučuje antimikrobne peptide (AMP) koji igraju važnu ulogu u održavanju tolerancije na crijevnu mikrobiotu, štiteći od crijevnih infekcija i tako održavajući zdrav mikrobiom. Antimikrobni peptidi imaju protuupalna i imunostimulirajuća svojstva. Na primjer, ljudski α/β -defenzini i katelicidin reguliraju crijevnu mikrobiotu, ograničavajući invaziju epitela i djelujući protiv gram-pozitivnih komezala, kontroliraju slobodno željezo potrebno za rast bakterija, a lizozim enzimatski razgrađuje peptidoglikan gram-pozitivnih bakterija potičući njihovu lizu.²⁸

Genetske i epigenetske promjene povezane s rizikom za alergijske bolesti

Postoje brojne publikacije o genima kandidatima i genomskim asocijacijama (engl. *genome-wide association*, GWAS) kojima su identificirani genetski lokusi povezani s astmom, atopijskim dermatitisom i alergijom na hranu. Prepreke napretku u ovom području uključuju tzv. rezidualnu nasljednost, prema kojoj postoji višestruki signal koji dolazi od rijetkih varijacija, interakcija gena s okolinom i interakcija između gena.^{29,30}

Brojna istraživanja su usmjerena na otkrivanje povezanosti epigenetičkih modifikacija i okolišnih čimbenika koji utječu na ekspresiju gena bez mijenjanja sekvence DNA na molekularnoj razini. Epigenetika se odnosi na potencijalno nasljedne promjene u regulaciji ekspresije gena koja se javlja bez mijenjanja genetskog koda. Najšire proučavan epigenetski mehanizam povezan s alergijskim bolestima jest metilacija DNA (kovalentno vezanje metilne skupine na citozinsku bazu, uglavnom smještenu pokraj guanina, tvoreći CpG mjesto). Također su u alergijskim bolestima istraživane histonske modifikacije, posttranslacijske modifikacije histonskih proteina koji se koriste za pakiranje DNA u kromatinu. Histonske modifikacije, koje uključuju metilaciju, acetilaciju, fosforilaciju i ubikvitilaciju, djeluju na otvaranje ili zatvaranje strukture kromatina, regulirajući time transkripciju gena. Nadalje, epigenetske modifikacije uključuju i različite klase regulatora kao što su male i duge nekodirajuće RNA, koje reguliraju transkripciju gena na izravne ili neizravne načine.³¹ Genetski čimbenici također mogu regulirati epigenetske markere.³²

Izloženost različitim mikroorganizmima i drugim okolišnim čimbenicima može izazvati epigenetske promjene koje utječu na modulaciju imunoloških odgovora i posljedično povećavaju osjetljivost na razvoj upalnih bolesti. Dobro poznati „prozor mogućnosti“ koji uključuje majčinu i postnatalnu izloženost okolišnim čimbenicima, što uključuje infekcije, mikrobiotu, prehranu, lijekove i izloženost onečišćenjima, od temeljne je važnosti za modulaciju imunološkog odgo-

TABLICA 1. SAŽETAK POZNATIH INTERAKCIJA OKOLIŠNIH ČIMBENIKA I EPIGENETSKIH MODIFIKACIJA³⁸TABLE 1. SUMMARY OF KNOWN INTERACTIONS OF ENVIRONMENTAL FACTORS AND EPIGENETIC MODIFICATIONS³⁸

Okolišni čimbenici Environmental factors	Ispitanici Subjects	Epigenetske promjene Epigenetic modifications	Uzorak tkiva ili stanica Tissue and cell samples	Ključne promjene Key findings
Pušenje majke tijekom trudnoće / Maternal smoking during pregnancy	Djeca / Children	Metilacija DNA / DNA methylation	Krv iz pupkovine i periferna krv / Cord blood and peripheral blood	Promjene u tisućama CpG lokusa; mnoge promjene su se zadržale tijekom djetinjstva; korelacija majčinog pušenja tijekom trudnoće s promjenama u ekspresiji gena / Changes in thousands of CpG sites; many changes persisted throughout childhood; correlation of maternal smoking during pregnancy with gene expression
Izloženost duhanskom dimu / Tobacco exposure	Djeca / Children	Metilacija DNA / DNA methylation	Periferna krv / Peripheral blood	Profil metilacije periferne krvi mogu se koristiti kao biomarkeri za izloženost duhanskom dimu / Methylation profiles can be used as biomarkers for tobacco exposure
Prenatalna i izloženost onečišćenju zraka u djetinjstvu / Prenatal and childhood air pollution exposure	Djeca i adolescenti / Children and adolescents	Metilacija DNA / DNA methylation	Krv iz pupkovine i periferna krv / Cord blood and peripheral blood	Nekoliko različito metiliranih CpG mjesta i regija povezanih s onečišćenjem zraka prije rođenja i djetinjstva / Several differentially methylated CpG sites and regions associated with prenatal and childhood air pollution exposure
Izloženost onečišćenju zraka / Air pollution exposure	Odrasli / Adults	mikroRNA / microRNA	Stanične linije i epitelne stanice / Cell lines and epithelial cells	Izloženost povezana s ekspresijom mikroRNA u upalnom imunološkom odgovoru / Exposure associated with inflammation-related microRNA expression
Prehrana majke tijekom trudnoće / Maternal diet during pregnancy	Djeca / Children	Acetilacija histona i metilacija DNA / Histone acetylation and DNA methylation	Placenta i krv iz pupkovine / Placenta and cord blood	Unos maslinovog ulja i ribe povezani su s acetilacijom imunoloških regulatornih gena (posteljica); unos folne kiseline s metilacijom (krv iz pupkovine) / Olive oil and fish intake were associated with acetylation of immune regulatory genes (placenta); folic acid intake with methylation (cord blood)
Gestacijska dob, porođajna masa i starenje / Gestational age, birthweight, and ageing	Djeca i novorođenčad / Children and neonates	Metilacija DNA / DNA methylation	Krv iz pupkovine i periferna krv / Cord blood and peripheral blood	Jake korelacije između gestacijske dobi i težine pri rođenju s razinama metilacije koja se prati s godinama / Strong correlations between gestational age and weight at birth with methylation levels that track with age

vora i epigenetske promjene. Epigenetske promjene mogu biti povezane s povećanim, ali i smanjenim rizikom za razvoj alergijskih bolesti putem navedenih mehanizama, koji mogu poticati Th2 odgovor ili smanjiti diferencijaciju regulatornih T (Treg) stanica.^{24,33} Sažetak učinaka izloženosti okolišnim čimbenicima za epigenetske promjene na sučelju majke i fetusa koje mogu dovesti do specifičnih patofizioloških promjena u imunološkom odgovoru poticanjem Th2 odgovora prikazan je na slici 1.

Brojne su studije pokazale jaku korelaciju s izloženosti djece s metilacijskim promjenama duhanskom dimu, te se metilacijski profili mogu koristiti kao biomarkeri za ekspoziciju djece duhanskom dimu.³⁴ Pušenje majke tijekom trudnoće i pasivno pušenje u djetinjstvu značajno su povezani sa širokim rasponom negativnih zdravstvenih posljedica za fetus i dijete, uključujući usporeni intrauterini rast, malformacije, prijevremeni porod, razvoj astme i alergija, infekcija

donjega dišnog sustava itd. Zagađenje zraka je još jedan poznati čimbenik rizika za razvoj alergijskih bolesti u djece. Učinak drugih polutanata na metilacijski profil slabiji je u usporedbi s izloženosti duhanskom dimu.³⁵ Međutim, u kontroliranim pokusima je nađeno da izloženost alergenima i dizelskim ispušnim plinovima može izazvati brojne promjene metilacije u krvi i epitelnim stanicama bronha, što upućuje na zaključak da do epigenetskih promjena vjerojatno dolazi nakon određenog vremena i ekspozicije (doze) ciljnog organa.^{36–38} Učinci najčešće opisanih okolišnih čimbenika na epigenetske promjene povezane s povećanim rizikom za razvoj alergijskih bolesti u djece i odraslih prikazani su u tablici 1.

Čimbenici okoliša i razvoj alergijskih bolesti

Ekspozom ili koncept izloženosti koristi se za opisivanje izloženosti okolišnim čimbenicima s kojima se poje-

dinac susreće tijekom života i kako ta izloženost utječe na njegovo zdravlje, a obuhvaća sve vanjske i unutarnje čimbenike, uključujući kemijske, fizičke, biološke i društvene čimbenike koji mogu utjecati na ljudsko zdravlje.³⁹ Proučavanje ekspozoma je koristan alat za razumijevanje međudnosa između genetskih i okolišnih čimbenika u razvoju bolesti.⁴⁰ Vanjska izloženost uključuje izloženost vanjskim čimbenicima iz okoliša, kao što su pušenje, patogeni, onečišćenja, prehrana, alergeni (npr. grinje, pelud, plijesni, kućni ljubimci), potrošački proizvodi i nespecifična opća izloženost, kao što su klima, bioraznolikost (npr. zeleni prostor), društvena dimenzija i mobilnost. Interni ekspozom je specifičan za svakog pojedinca i uključuje transkriptomiku, metabolomiku i proteomiku. Zajedno, vanjski i unutarnji ekspozomi doprinose riziku za razvoj alergijskih bolesti.^{39,41}

Zapadnjački način života, prehrana i okolišni čimbenici prepoznati su kao čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti. Nedvojbeno smo svakodnevno izloženi mnoštvu različitih kemijskih i bioloških agensa, općenito poznatih kao ekspozom, izloženost kojima posebno u prvim godinama života i razvoja imunološkog odgovora pojačava rizik razvoja alergija.⁴² Izloženost ljudi uključuje spojeve povezane s onečišćenjem⁴³, higijenske proizvode kao što su deterdženti za pranje rublja⁴⁴, kućni alergeni, kao što su grinje iz kućne prašine⁴⁵, prirodne toksine (npr. mikotoksin deoksinivanelol) i prehrambene aditive (npr. prehrambeni emulgatori), čestice mikroplastike i nanoplastike itd.^{46,47}

Unutarnji okoliš i razvoj alergijskih bolesti

Onečišćenje zraka u zatvorenom prostoru, uključujući duhanski dim, alergene u zatvorenom prostoru (npr. grinje, dlaka kućnih ljubimaca, plijesni) i druga onečišćenja (npr. kemikalije za čišćenje) doprinose razvoju alergijskih bolesti, ali i pogoršanju simptoma.⁴⁸ Poznato je da djeca koja žive u zapadnim zemljama provode veliku većinu vremena u zatvorenom prostoru, a više od 90% stanovništva živi na mjestima gdje kvaliteta zraka ne zadovoljava standarde Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), što dovodi do povećanih stopa pojavnosti alergijskih bolesti u djece.⁴⁹ Istraživanje u sklopu projekta *Health Effects of School Environment* pokazalo je da je 78% djece koja pohađaju škole u Norveškoj, Švedskoj, Danskoj, Francuskoj i Italiji izloženo visokim razinama inhalacijskih čestica promjera 10 mikrometara (PM₁₀), a 66% ih je izloženo ugljičnom dioksidu (CO₂) preko 1.000 ppm.⁵⁰ Također je pokazano da su koncentracije industrijskih polutanata bile veće u gradskim školama nego u seoskim školama, što ukazuje na to da je kvaliteta unutarnjeg zraka smanjena difuzijom vanjskih onečišćujućih tvari.⁵¹

Poznato je da proteaze iz ekskreta kućnih grinja (čija je prisutnost u ekspozomu izravno povezana sa zapad-

njačkim načinom života), poput Der p 1, te proteaze iz okolišnih plijesni poput Asp f 13^{52,53} oštećuju epitelnu barijeru i uske spojeve te povećavaju propusnost epitelne barijere u bronhima, olakšavajući prolazak različitih alergena i stimulaciju urođenog imunološkog sustava.⁵⁴ U oštećenom ili upaljenom epitelu (u bolesnika s astmom), poremećeni su antiproteazni protektivni redoks procesi (aktivnost glutation sintetaze) i mukocilijarni klirens.⁵⁵

Proteaze iz okoliša kao Der p 1 ne samo da utječu na ljudski bronhijalni epitel, već također mijenjaju integritet crijevnog epitela jer su prisutne u prehrani zajedno s alergenima podrijetlom iz hrane s proteaznom aktivnošću. Der p 1 otkriven je u biopatima crijevnog epitela, gdje ne samo da remeti integritet epitelne barijere, već također smanjuje ekspresiju TJ proteina i mukozne barijere te izaziva proupalni odgovor s povećanim otpuštanjem citokina.⁵⁶ Osim poremećaja barijere, Der p 1 proteaze cijepanjem drugih sekundarnih alergena stvaraju male i propusnije alergene peptide koji vezanjem za molekule IgE aktiviraju bazofile kod alergičnih pacijenata.⁵⁷

Ostale komponente iz ekspozoma također mogu oštetiti ili modificirati plućni epitel i olakšati indukciju respiratornih alergijskih bolesti. Udisanje čestica mikroplastike iz zraka uzrokuje infiltraciju pluća upalnim stanicama, agregaciju bronhoalveolarnih makrofaga i povećava razinu tumorskog faktora nekroze α (TNF-α) i kod zdravih i kod astmatičnih miševa.⁵⁸

Učinak virusnih infekcija tijekom dojenačke dobi i ranog djetinjstva predisponiraju kasniji razvoj astme u djece. Posebno se povezuje povećan rizik za razvoj astme u djece koja su preboljela bronhiolitis uzrokovan respiratornim sincicijskim virusom (RSV).⁵⁹

Vanjski okoliš i razvoj alergijskih bolesti

Poznato je da vanjsko onečišćenje zraka utječe na imunološku sposobnost i reakciju dišnih putova, povećavajući rizik od razvoja alergijskih bolesti, posebno alergijske astme i alergijskog rinitisa u djece.⁸ Smanjenje koncentracije ozona (O₃), a povećanje dušičnog dioksida (NO₂) mogu uzrokovati upalu sluznice dišnih puteva te pogoršati već postojeću upalu.⁶⁰ O₃ također može potaknuti staničnu membranu nazalnog epitela na oslobađanje citokina i metabolita arahidonske kiseline, regulirajući lokalnu upalu.⁵⁰ Nadalje, izloženost PM-u može dovesti do oksidativnog stresa, hiperreaktivnosti dišnih putova i remodeliranja dišnih putova.⁶⁰ U djece koja žive u blizini industrijskih izvora, povećana koncentracija SO₂ dovodi do pogoršanja alergijskih bolesti s pojavom akutnih respiratornih simptoma.⁴⁸

Posebno štetan učinak na alergijske bolesti imaju onečišćenja zraka uzrokovana prometom (engl. *traffic-related air pollutants*, TRAP). TRAP je kombinacija crnog ugljika iz dizelskih ispušnih plinova, dušikovih

oksida iz prometa, ugljičnog monoksida iz benzinskih ispušnih plinova, cinka iz automobilskih kočnica i bakra iz guma.^{48,61} Istraživanje provedeno na 2.598 djece pokazalo je da izloženost TRAP-u tijekom intrauterinog razvoja i poslije u prvoj godini života može dovesti do razvoja alergijskog rinitisa u djece predškolske dobi.⁶² U drugoj studiji, koja je pratila djecu izloženu TRAP-u pri rođenju do dobi od četiri godine, utvrđeno je da su djeca koja su bila izložena česticama dizelskih ispušnih plinova u dobi od jedne godine bila češće senzibilizirana na aeroalergene u dobi od dvije i tri godine.⁶³

Učinak čimbenika iz hrane za razvoj alergijskih bolesti

Čimbenici iz hrane mogu imati provokativan, ali i protektivni učinak na razvoj alergijskih bolesti. Posebno se ističe protektivni učinak dojenja u prevenciji alergijskih bolesti.

Učinak dojenja na pojavu alergijskih bolesti

Smjernice Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) iz 2020. godine ukazuju na povoljan učinak dojenja u prevenciji razvoja alergije na hranu u prve dvije godine života, kao i u prevenciji razvoja alergijske astme i alergijskog rinitisa.⁶⁴ Majčino mlijeko sadrži čitav niz komponenata kojima se pripisuje protektivni učinak na pojavu alergijskih bolesti. Imunoglobulin A (IgA) u majčinom mlijeku ima protektivnu ulogu jer štiti dojenče od infekcija dišnog i probavnog trakta, čime se čuva integritet epitela. Niže razine IgA u majčinom mlijeku povezuju se s većim rizikom od razvoja alergije na proteine kravljeg mlijeka.⁶⁵ Topljivi protein CD14 (engl. *cluster of differentiation 14*), koji proizvode epitelne stanice dojke majke, ima imunomodulacijski učinak na lučenje molekula urođenoga imunološkog odgovora kao što su interleukin 8 (IL-8), TNF- α i epitelni neutrofilni aktivator-78 od strane CD14-negativnih intestinalnih epitelnih stanica izloženih lipopolisaharidima (LPS) ili bakterijama. CD14 također djeluje kao ko-receptor za TLR4 (engl. *toll-like receptor 4*) i pojačava prepoznavanje bakterijskog LPS-a od strane imunološkog sustava.⁶⁶ Ova interakcija CD14 – TLR4 igra ključnu ulogu u razvoju imunološke tolerancije tijekom ranog života. Naime, niska razina CD14 u majčinom mlijeku povezana je s većim rizikom od pojave atopijskog dermatitisa i alergije na proteine jajeta.⁶⁷ Majčino mlijeko također sadrži tumorski faktor rasta β (engl. *tumor growth factor β* , TGF- β), snažan protuupalni citokin koji je također uključen u cjelovitost crijevnog epitela, IL-10, induktor antigen-specifičnih tolerogenih Treg i regulatornih limfocita B (Breg), i IL-6, proupalni cito-

kin koji stimulira Th-17 (engl. *T helper 17 cells*) odgovore u prisutnosti IL-10 i TGF- β .⁶⁸ Ove molekule se ne nalaze, tj. ne mogu se detektirati u zamjenskoj mliječnoj formuli.

Specifični imunoglobulini G (IgG) u mlijeku majki koje nisu atopične povezan je s pojavom antigen-specifične tolerancije u dojenčeta zbog stvaranja imunih kompleksa IgG – antigen u majčinom mlijeku koji potencira razvoj specifičnih Treg stanica.⁶⁹ U mlijeku zdravih majki važan je udio lipidne frakcije, koja je odgovorna za mnoga korisna svojstva, a posebno nezasićenim masnim kiselinama (PUFA), uglavnom ω -3 masnih kiselina poput eikosapentanske (EPA) i dokozaheksanske (DHA) kiseline.⁷⁰ Oligosaharidi iz majčinog mlijeka pojačavaju funkciju epitelne barijere i štite od adhezije patogena. Štoviše, oni pridonose razvoju mikrobiote u ranom životu.⁷¹

Nutritivni čimbenici i razvoj alergijskih bolesti

Perinatalna i rana prehrana te vrijeme aktivnog uvođenja dijetalnih komponenti odnosno uvođenje u dohrani određenih nutrijenata ključni su za izbjegavanje alergije na hranu i razvoj tolerancije na te namirnice. Zadnjih godina prisutna je tendencija da se taj razvoj potencira uvođenjem probiotika i laktoze u mliječne formule, posebno djeci koja nisu bila dojena.⁷² U tom kontekstu, za neke namirnice i dijetetske komponente, posebno iz ribe i povrća, dokazano je da imaju zaštitni učinak na crijevni epitel, pa čak i na epitel pluća, bilo izravno ili zbog modifikacije crijevnog mikrobioma.^{73,74} Kako je ranije navedeno, ω -3 dugolančane polinezasićene masne kiseline (DHA i EPA) igraju ključnu ulogu u razvoju imunološkog sustava i razvoju tolerancije te u inhibiranju upale. DHA i EPA iz ribljeg ulja ublažavaju alergijske reakcije kod djece s rizikom od razvoja alergije.⁷⁵

Vitamin D je sterol topiv u mastima koji ima važnu ulogu i u modulaciji imunološkog odgovora, a također je uključen u regulaciju crijevne mikrobiote. Ljudi ga mogu sintetizirati nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti ili ga mogu dobiti iz hrane životinjskog i biljnog podrijetla. Vitamin D3 doprinosi intestinalnoj homeostazi inducirajući ekspresiju antimikrobnog peptida katelicidina u crijevne epitelne stanice (engl. *intestinal epithelial cells*, IEC)⁷⁶ i neophodan je za održavanje integriteta barijere crijevne sluznice poboljšanjem međustaničnih spojeva koji kontroliraju propusnost sluznice i smanjenjem proupalnih citokina kao što je IL-8.⁷⁷ Također ima snažan tolerogeni učinak potičući lučenje IL-10 i sintezu Treg limfocita.⁷⁸

Međutim, kontroverzni su učinci prehrane s dodavanjem vitamina D3 u prevenciji alergije na hranu i atopijskog dermatitisa kao i u smanjenju incidencije astme i rinitisa.^{79,80} Prenatalna primjena trudnicama dovela je

do blagog pada trogodišnje incidencije astme i rinitisa, ali nije utjecala na šestogodišnju incidenciju.⁸¹ Na kohorti islandske djece koja su primala nadomjestak vitamina D3, primjena je korelirala s nižim rizikom od alergijske senzibilizacije tijekom šest godina.⁸² Međutim, davanje vitamina D3 bilo je neučinkovito kod pacijenata s astmom koji su imali niske razine vitamina D.⁸³ Niske razine vitamina D u krvi također mogu biti posljedica malapsorpcije vitamina, kao što je nađeno u nekih pacijenata s alergijom na hranu.⁸⁴ Stoga dodatak prehrani vitamina D neće biti učinkovit kod ovih pacijenata.

Antioksidansi u prehrani povezuju se sa zaštitnim učinkom u prevenciji alergijskih bolesti. Dokazano je da različiti vitamini i spojevi dobiveni iz povrća imaju blagotvoran učinak na ljudsko zdravlje, s obzirom na činjenicu da oksidativni stres oštećuje metabolizam vitamina D u crijevima.⁸⁵ Liposolubilni vitamini β-karoten (provitamin A) i tokoferol (vitamin E), dobiveni samo iz svježeg povrća i orašastih plodova, mogu imati zaštitne učinke protiv razvoja alergija zbog svojih jakih antioksidativnih svojstava. Vitamin E smanjuje Th2 upalu inhibirajući aktivaciju eozinofila i neutrofila i proizvodnju kisikovih radikala.⁷⁶ Intranasalna primjena tokoferola ublažila je simptome kod pacijenata s alergijskim rinitisom, ali nije dokazano da je oralna suplementacija učinkovita u liječenju alergije na hranu, atopijskog dermatitisa ili astme.⁸⁶

Biljni flavonoidi kao što su kempferol ili kvercetin također su poznati kao supresori upale i sve se više istražuju u području alergija. Oba smanjuju upalu izazvanu IgE-om u ljudskim IEC. U mišjim modelima pokazano je da kvercetin poboljšava epitelnu barijeru, inhibirajući izlučivanje IL-4, IL-25, IL-33 i TSLP i smanjuje infiltraciju mastocitima.⁸⁷

Štetni učinci prehrane na razvoj alergijskih bolesti

Prehrana također može sadržavati štetne komponente ili aditive koji mogu narušiti funkciju crijevne epitelne barijere, poticati upalne bolesti, kao što su upalna bolest crijeva, pretilost i celijakija, kao i alergiju na hranu.⁸⁸ Promjena načina prehrane i stila života te povećanje onečišćenja zemlje i zraka, posebno u urbanim sredinama, sa smanjenim unosom svježih hrane, a povećanjem unosa prerađene i tzv. brze hrane pridonose razvoju kroničnih upalnih bolesti, uključujući i alergijske bolesti.^{17,89}

Aditivi u hrani, uglavnom prehrambeni surfaktanti, imaju štetne toksične učinke na epitelnu barijeru crijeva, a emulgator hrane, kao što je *Polysorbat-80*, povećava propusnost barijere za alergene.^{90,91} Maltodekstrin, prehrambeni zgušnjivač koji se široko koristi u formulama za dojenčad, izaziva retikularni stres, upalu i deficit mucina na crijevnom epitelu.^{91,92} Osim prehrambenih aditiva, druge komponente iz hrane tako-

đer mogu oštetiti epitelne barijere. Na primjer, glijadin može promijeniti interakcije između okludina i ZO-1 kod ljudi, ili komponente ljutih začina (kao što su kapsianozidi i terpeni glikozidi) mijenjaju TJ integritet i paracelularni tok utječući na aktinski citoskelet.^{17,92}

Učinci mikroplastike i nanoplastike (MNP)

Zbog onečišćenja okoliša sve je veća ekspozicija mikroplastici i nanoplastici koja zbog svoje postojanosti biva akumulirana u okolišu, u biljkama i životinjama koje su uključene u našu prehranu. Čestice MNP akumuliraju se u morskom ekosustavu, progutaju ih beskralješnjaci i ribe, a također mogu iscuriti u tlo i nakupljati se u biljkama, te tako ulaze u trofički lanac i predstavljaju sve veći problem za ljudsko zdravlje.^{93,94} Polistiren izravno utječe na propusnost epitela, utječe na metabolizam glukoze i lipida te mijenja crijevnu mikrobiotu.⁹⁵ Nadalje, polipropilenske čestice MNP-a povezuju se s promjenama imunološkog sustava, izazivajući povećanje izlučivanja proupalnih citokina (npr. IL-6 i TNF-α) i histamina. Čini se da je većina štetnih učinaka čestica mikroplastike na crijevnu barijeru izravno ovisna o veličini čestica, a ne toliko o njihovom sastavu, te se stoga očekuje da će štetni učinci nanoplastike biti još izraženiji.^{95,96} U sklopu projekta H2020 IMPTOX punog naziva „*An inovative analytic platform to investigate the effect and toxicity of micro and nano plastics combined with environmental contaminants on the risk of allergic disease in preclinical and clinical*“ istražujemo zajedno s drugim partnerima iz konzorcija potencijalni učinak i mehanizme djelovanja MNP-a u razvoju alergijskih bolesti.^{27,97,98}

Mikrobiom i razvoj alergijskih bolesti

Sve je očiglednije da disbioza ljudskih crijevnih komenzalnih bakterija izazvana zapadnjačkim načinom života može pridonijeti razvoju alergijskih bolesti.⁹⁹ Među zdravim pojedincima sastav mikrobiote prilično je sličan, unatoč manjim varijacijama temeljenim na individualnoj prehrani i načinu života. Glavne bakterijske vrste prisutne u zdravim crijevima čovjeka jesu *Firmicutes* (klase *Clostridia* i *Lactobacillus*), *Bacteroidetes* (klase *Bacteroidales*), *Actinobacteria* (klase *Bifidobacteriaceae*) i *Pseudomonadota/Proteobacteria* (klase *Enterobacterales*).¹⁰⁰ Međutim, značajne razlike u vrstama mikrobioma opisane su u bolestima kao što su upalna bolest crijeva ili alergijske bolesti.¹⁰¹ Razvoj i održavanje zdravoga crijevnog mikrobioma ključni su za zdravstveni status pojedinca jer sudjeluju u brojnim fiziološkim funkcijama: ometaju kolonizaciju patogena, promiču cjelovitost epitelne barijere, sintetiziraju vitamine B12 i K te imaju snažnu imunomodulatornu ulogu.¹⁰² Iako ostaje neriješeno pitanje što je zdrav mikrobiom, neke vrste povezuju se s alergijskim bolestima

ma. *Bacteroides fragillis* i *Bacteroides stercosis* su posebno relevantne vrste. Hipoteza o bioraznolikosti naglašava važnost održavanja i obogaćivanja mikrobiote koja potiče imunološku toleranciju, dok je niska bioraznolikost mikrobioma povezana s alergijskim bolestima.¹⁰³ Porast određenih bakterijskih populacija, kao što su *Clostridium* ili *Firmicutes*, povezan je s povećanim rizikom od razvoja senzibilizacije na alergene u male djece.^{103,104} Neke bakterijske vrste iz roda *Clostridium* tipično su povezane s proupalnim ulogama (npr. patogena *Clostridia* ili *Clostridium neonatale*) i povećane su u uzorcima stolice djece s astmom u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, *Clostridium butyricum* nedavno je povezan s razvojem tolerancije.¹⁰⁵

Za održavanje homeostaze mikrobioma važna je uloga malih metabolita koji mogu prijeći epitelnu barijeru te izazvati učinke lokalno ili u udaljenim epitelima poput pluća ili kože nakon ulaska u krvotok, potičući oslobađanje citokina. Mali metaboliti su kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*, SCFA), posebice butirrat, propionat i acetat, modifikatori mikrobioma, ali i imunološkog odgovora¹⁰⁶, kao modulatori funkcije crijevnih epitelih stanica i cjelovitosti epitelne barijere.^{17,27}

Kratkolančane masne kiseline bakterijskog podrijetla, uglavnom butirrat, također reguliraju epigenetski status ljudskog epitela inhibicijom aktivnosti histonskih deacetilaza (engl. *histone deacetylases*, HDAC).¹⁰⁷ Butirrat ulazi u epitelne i imunološke stanice putem pasivne difuzije ili putem različitih monokarboksilatnih transportera. Mikrobiom, bilo putem svojih metabolita ili izravnom interakcijom sa stanicama, utječe na imunološke odgovore.¹⁰⁸ SCFA potiču izlučivanje citokina iz epitelih stanica. Aktivacija *toll-like* receptora 2 (TLR2) pojačava ekspresiju ZO-1 u ljudskim IEC, dok aktivacija TLR4 smanjuje ovu ekspresiju.¹⁰⁹ Kao odgovor na izloženost alergenu, IEC mogu proizvesti IL-25, IL-33 i TSLP i signalizirati stanicama ILC2 da stimuliraju Th2 limfocite na lučenje citokina (IL-4, IL5, IL-13) i interleukina 9 (IL-9).¹¹⁰ Ovi citokini imaju sposobnost induciranja diferencijacije progenitorskih stanica u sekretorne stanice, održavajući alergijsku upalu.^{108,110}

Unatoč anatomske udaljenosti, promjena mikrobioma koji se nalazi u crijevima povezana je s upalnim bolestima dišnih putova uglavnom preko SCFA (acetat, propionat i butirrat), što čini osovinu crijevo-pluća. SCFA i mali bakterijski metaboliti također imaju pozitivan učinak na različite epitelne barijere značajno pridonoseći funkciji kožne barijere (osovina crijevo – koža) modulirajući metabolizam keratinocita pa čak i funkciju ezofagealne barijere.^{111,112}

Zaključak

Prevalencija alergijskih bolesti smatra se jednim od ključnih izazova u zdravstvu u cijelom svijetu. Iako su

precizni mehanizmi koji leže u pozadini porasta prevalencije alergijskih bolesti nepoznati, novi dokazi upućuju na to da genetski i okolišni čimbenici igraju značajnu ulogu. Brojni čimbenici iz unutarnjeg i vanškog okoliša kao i nutritivni čimbenici, kao i čimbenici koji utječu na epitelne barijere i disbiozu mikrobioma prepoznati su kao čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti, posebno u genetski predisponiranih osoba. Prepoznavanje takvih čimbenika ključno je u primarnoj prevenciji alergijskih bolesti.

LITERATURA

1. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, Logan K i sur. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017;72:849–56.
2. Lei DK, Grammer LC. An overview of allergens. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:362–5.
3. Pramod SN. Immunological Basis for the Development of Allergic Diseases-Prevalence, Diagnosis and Treatment Strategies. U: Singh B, ur. *Cell Interaction-Molecular and Immunological Basis for Disease Management*. London, UK: IntechOpen; 2021.
4. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1–31.
5. Mirowsky JE, Dailey LA, Devlin RB. Differential expression of pro-inflammatory and oxidative stress mediators induced by nitrogen dioxide and ozone in primary human bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol*. 2016;28:374–82.
6. Baena-Cagnani CE, Gomez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:136–40.
7. Jin Y, Seiber EE, Ferketich AK. Secondhand smoke and asthma: what are the effects on healthcare utilization among children? *Prev Med*. 2013;57:125–8.
8. Wu CC, Hsu TY, Chang JC, Ou CY, Kuo HC, Liu CA i sur. Paternal tobacco smoke correlated to offspring asthma and prenatal epigenetic programming. *Front Genet*. 2019;10:471.
9. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129:1441–51.
10. Noti M, Kim BS, Siracusa MC, Rak GD, Kubo M, Moghaddam AE i sur. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1390–9.
11. Schneider S, Li L, Zink A. The new era of biologics in atopic dermatitis: a review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11:e2021144.
12. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1.
13. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:99–106.
14. Tulic MK, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:519–28.

15. Leung DYM, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145:1485–97.
16. Elce A, Amato F, Zarrilli F, Calignano A, Troncone R, Castaldo G *i sur.* Butyrate modulating effects on pro-inflammatory pathways in human intestinal epithelial cells. *Benefic Microbes.* 2017;8:841–7.
17. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21:739–51.
18. Akdis CA. The epithelial barrier hypothesis proposes a comprehensive understanding of the origins of allergic and other chronic noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:41–4.
19. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015; 13:11–8.
20. Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases. *Nutrients.* 2022;14:1893.
21. Heinemann U, Schuetz A. Structural features of tight-junction proteins. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6020.
22. Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10:a029314.
23. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E *i sur.* Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75:1582–605.
24. Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farre R, Wawrzyniak P *i sur.* Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:951–63.
25. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129:1441–51.
26. Kim Y, Lee Y, Heo G, Jeong S, Park S, Yoo JW *i sur.* Modulation of intestinal epithelial permeability via protease-activated receptor-2-induced autophagy. *Cells.* 2022;11:878.
27. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M *i sur.* Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022;77:1418–49.
28. Gubatan J, Holman DR, Puntasecca CJ, Polevoi D, Rubin SJ, Rogalla S. Antimicrobial peptides and the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27: 7402–22.
29. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242:10–30.
30. Bønnelykke K, Matheson MC, Pers TH, Granell R, Strachan DP, Alves AC *i sur.* Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet.* 2013;45:902–6.
31. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozea L. Genetics and epigenetics of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:223–32.
32. Potaczek DP, Alashkar Alhamwe B, Mieth S, Garn H. Epigenetic Mechanisms in Allergy Development and Prevention. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:331–57.
33. Mijač S, Banić I, Genc AM, Lipej M, Turkalj M. The Effects of Environmental Exposure on Epigenetic Modifications in Allergic Diseases. *Medicina.* 2024;60:110.
34. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C *i sur.* DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 2016;98:680–96.
35. Alfano R, Herceg Z, Nawrot TS, Chadeau-Hyam M, Ghantous A, Plusquin M. The impact of air pollution on our epigenome: how far is the evidence? (a systematic review). *Curr Environ Health Rep.* 2018;5:544–78.
36. Clifford RL, Jones MJ, MacIsaac JL, McEwen LM, Goodman SJ, Mostafavi S *i sur.* Inhalation of diesel exhaust and allergen alters human bronchial epithelium DNA methylation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:112–21.
37. Makrinioti H, Camargo CA, Zhu Z, Freishtat RJ, Hasegawa K. Air pollution, bronchiolitis, and asthma: the role of nasal microRNAs. *Lancet Respir Med.* 2022;10:733–4.
38. Melén E, Koppelman GH, Vicedo-Cabrera AM, Andersen ZJ, Bunyavanich S. Allergies to food and airborne allergens in children and adolescents: role of epigenetics in a changing environment. *Lancet child & adolescent health.* 2022;6:810–9.
39. Agache I, Miller R, Gern JE, Hellings PW, Jutel M, Muraro A *i sur.* Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a practical document. *Allergy.* 2019;74:449–63.
40. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846–57.
41. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:24–40.
42. Annesi-Maesano I, Maesano CN, Biagioni B, D'Amato G, Cecchi L. Call to action: air pollution, asthma, and allergy in the exposome era. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:70–2.
43. Vineis P, Demetriou CA, Probst-Hensch N. Long-term effects of air pollution: an exposome meet-in-the-middle approach. *Int J Public Health.* 2020;65:125–7.
44. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, Meng Y, Wawrzyniak P, Acharya S *i sur.* Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1892–903.
45. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House dust Mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:450–69.
46. Dronen EK, Namork E, Dirven H, Nygaard UC. Suspected gut barrier disruptors and development of food allergy: adjuvant effects and early immune responses. *Front Allergy.* 2022;3: 1029125.
47. Viennois E, Chassaing B. First victim, later aggressor: how the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut Microbes.* 2018;9:289–91.
48. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, d'Amato G, Rosario N *i sur.* International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J.* 2020;13: 100106.
49. Songnuy T, Scholand SJ, Panprayoon S. Effects of tobacco smoke on aeroallergen sensitization and clinical severity among university students and staff with allergic rhinitis. *J Environ Public Health.* 2020;2020:1–7.
50. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, Norbäck D, Wieslander G, Nystad W *i sur.* School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J.* 2010;5:742–9.

51. Ruggieri S, Longo V, Perrino C, Canepari S, Drago G, L'Abbate L *i sur.* Indoor air quality in schools of a highly polluted south Mediterranean area. *Indoor Air.* 2018;29:276–90.
52. Kauffman HF, Tamm M, Timmerman JA, Borger P. House dust mite major allergens der p 1 and der p 5 activate human airway-derived epithelial cells by protease-dependent and protease-independent mechanisms. *Clin Mol Allergy.* 2006;4:5.
53. Balenga NA, Klichinsky M, Xie Z, Chan EC, Zhao M, Jude J *i sur.* A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma. *Nat Commun.* 2015;6:6763.
54. Abu Khweek A, Kim E, Joldrichsen MR, Amer AO, Boyaka PN. Insights into mucosal innate immune responses in house dust Mite-mediated allergic asthma. *Front Immunol.* 2020;11:534501.
55. McKelvey MC, Brown R, Ryan S, Mall MA, Weldon S, Taggart CC. Proteases, mucus, and mucosal immunity in chronic lung disease. *Int J Mol Sci.* 2021;225018.
56. Takahashi K, Yanuma N, Hirokawa M, Miyajima M, Ogawa M, Osada H *i sur.* Presence of the house dust mite allergen in the gastrointestinal tract of dogs with chronic enteropathy: a potential inducer of interleukin-1beta. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020;230:110150.
57. López-Rodríguez JC, González M, Bogas G, Mayorga C, Villalba M, Batanero E. Epithelial permeability to ole e 1 is more dependent on the functional state of the bronchial epithelium than on the activity of der p 1 protease acting as an adjuvant to the bystander allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31:343–6.
58. Lu K, Lai KP, Stoeger T, Ji S, Lin Z, Lin X *i sur.* Detrimental effects of microplastic exposure on normal and asthmatic pulmonary physiology. *J Hazard Mater.* 2021;416:126069.
59. Mackenzie KJ, Anderton SM, Schwarze J. Viral respiratory tract infections and asthma in early life: cause and effect? *Clin Exp Allergy.* 2014;44:9–19.
60. Zou QY, Shen Y, Ke X, Hong SL, Kang HY. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;112:82–90.
61. Atkinson RW, Analitis A, Samoli E, Fuller GW, Green D, Mudway IS *i sur.* Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;26:125–32.
62. Deng Q, Lu C, Yu Y, Li Y, Sundell J, Norbäck D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in pre-school children. *Respir Med.* 2016;121:67–73.
63. Codispoti CD, Lemasters GK, Levin L, Reponen T, Ryan PH, Myers JB *i sur.* Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114:126–33.e3.
64. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S *i sur.* EAACI Guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843–58.
65. Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. *Ann Nutr Metab.* 2017;70:26–36.
66. Zaroni I, Ostuni R, Marek LR, Barresi S, Barbalat R, Barton GM *i sur.* CD14 Controls the LPS-induced endocytosis of toll-like receptor 4. *Cell.* 2011;147:868–80.
67. Fikri B, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y *i sur.* Soluble CD14 in breast milk and its relation to atopic manifestations in early infancy. *Nutrients.* 2019;11:2118.
68. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Front Immunol.* 2019;10:16.
69. Ohsaki A, Venturelli N, Buccigrosso TM, Osganian SK, Lee J, Blumberg RS *i sur.* Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *J Exp Med.* 2018;215:91–113.
70. Rajani PS, Seppo AE, Järvinen KM. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population. *Front Pediatrics.* 2018;6:218.
71. Wicinski M, Sawicka E, Gebalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human milk oligosaccharides: health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology. *Nutrients.* 2020;12:266.
72. Heine RG. Food allergy prevention and treatment by targeted nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:33–45.
73. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019;12:843–50.
74. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: the role of tight junctions. *Anim Sci J.* 2020;91:e13357.
75. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, Lee-Pullen TF, Metcalfe J, Holt BJ *i sur.* Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1206–16.
76. Shams MH, Jafari R, Eskandari N, Masjedi M, Kheirandish F, Ganjalikhani Hakemi M *i sur.* Anti-allergic effects of vitamin E in allergic diseases: an updated review. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107196.
77. Briceno Noriega D, Savelkoul HFJ. Vitamin D and allergy susceptibility during gestation and early life. *Nutrients.* 2021;13:1015.
78. Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, Petrocchi L, Banchemo S, Gangemi S. Vitamin D and Microbiota: is there a link with allergies? *Int J Mol Sci.* 2021;22:4288.
79. Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Flocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y *i sur.* Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy.* 2018;73:37–49.
80. Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM *i sur.* Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: a systematic review from the European academy of allergy and clinical immunology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:889–912.
81. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani H, O'Connor GT *i sur.* Six-Year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med.* 2020;382:525–33.
82. Thorisdottir B, Gunnarsdottir I, Vidarsdottir AG, Sigurdardottir S, Birgisdottir BE, Thorsdottir I. Infant feeding, vitamin D and IgE sensitization to food allergens at 6 years in a longitudinal Icelandic cohort. *Nutrients.* 2019;11:1690.
83. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K *i sur.* Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:752–60.
84. Nowak S, Wang H, Schmidt B, Jarvinen KM. Vitamin D and iron status in children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:57–63.
85. Kim E, Bonnegarde-Bernard A, Opiyo SO, Joldrichsen MR, Attia Z, Ahmer BH *i sur.* Pollutants enhance IgE sensitization

- in the gut via local alteration of vitamin D metabolizing enzymes. *Mucosal Immunol.* 2022;15:143–53.
86. Pieper-Fürst U, Dao V-A, Shah-Hosseini K, Panin G, Lamprecht J, Mösges R. Alpha-tocopherol acetate nasal spray in the treatment of pollen-induced allergic rhinitis. *Allergo J Int.* 2018;28:152–9.
 87. Gong JH, Shin D, Han SY, Kim JL, Kang YH. Kaempferol suppresses eosinophil infiltration and airway inflammation in airway epithelial cells and in mice with allergic asthma. *J Nutr.* 2012;142:47–56.
 88. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1165–79.
 89. König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, Macdonald T, Mercenier A *i sur.* Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Trans Gastroenterol.* 2016;7:e196.
 90. Khuda SE, Nguyen AV, Sharma GM, Alam MS, Balan KV, Williams KM. Effects of emulsifiers on an in vitro model of intestinal epithelial tight junctions and the transport of food allergens. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66:e2100576.
 91. Nishimura S, Aoi W, Kodani H, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M *i sur.* Polysorbate 80-induced leaky gut impairs skeletal muscle metabolism in mice. *Physiol Rep.* 2020;e14629.
 92. Laudisi F, Di Fusco D, Dinallo V, Stolfi C, Di Grazia A, Marafini I *i sur.* The food additive maltodextrin promotes endoplasmic Reticulum stress-driven mucus depletion and exacerbates intestinal inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7:457–73.
 93. Mohamed Nor NH, Kooi M, Diepens NJ, Koelmans AA. Lifetime accumulation of microplastic in children and adults. *Environ Sci Technol.* 2021;55:5084–96.
 94. Jung YS, Sampath V, Prunicki M, Aguilera J, Allen H, LaBeaud D *i sur.* Characterization and regulation of microplastic pollution for protecting planetary and human health. *Environ Pollut.* 2022;315:120442.
 95. Hirt N, Body-Malapel M. Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. *Part Fibre Toxicol.* 2020;17:57.
 96. Hwang J, Choi D, Han S, Choi J, Hong J. An assessment of the toxicity of polypropylene microplastics in human derived cells. *Sci Total Environ.* 2019;684:657–69.
 97. *IMTPOX project.* Dostupno na: <https://www.imptox.eu/en/the-project/> [Pristupljeno 2. siječnja 2024.].
 98. Molina E, Benede S. Is there evidence of health risks from exposure to micro- and nanoplastics in foods? *Front Nutr.* 2022;9:910094.
 99. Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Obeso D, Villasenor A, Barber D, Perez-Gordo M. Microbiome and allergy: new insights and perspectives. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022;32:327–44.
 100. King CH, Desai H, Sylvestry AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J *i sur.* Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PloS One.* 2019;14:e0206484.
 101. Schwierzeck V, Hülpüsch C, Reiger M. Microbiome of barrier organs in allergy: who runs the world? *Germes!. Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:53–65.
 102. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A *i sur.* What is the healthy gut Microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7:14.
 103. Haahela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74:1445–56.
 104. Griffiths ZL, Zailing L, Xia L, Yiwen C, Yueqiu L, Xiaojuan T *i sur.* Altered fecal Microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80:2456–554.
 105. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL *i sur.* Shifts in Lachnospira and Clostridium sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin Sci (Lond).* 2016;130:2199–207.
 106. Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, Amenyogbe N, Dai D, Cait J *i sur.* Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1638–47.e3.
 107. Li W, Sun Z. Mechanism of action for HDAC inhibitors—insights from omics approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1616.
 108. Luu M, Monning H, Visekruna A. Exploring the molecular mechanisms underlying the protective effects of microbial SCFAs on intestinal tolerance and food allergy. *Front Immunol.* 2020;11:1225.
 109. Han H, Roan F, Johnston LK, Smith DE, Bryce PJ, Ziegler SF. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol.* 2018;11:394–403.
 110. Khodoun MV, Tomar S, Tocker JE, Wang YH, Finkelman FD. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:171–9.
 111. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F *i sur.* The role of the microbiome in asthma: the gut(-)lung axis. *Int J Mol Sci.* 2018;20:123.
 112. Trompette A, Pernot J, Perdijk O, Alqahtani RAA, Domingo JS, Camacho-Munoz D *i sur.* Gut-derived short-chain fatty acids modulate skin barrier integrity by promoting keratinocyte metabolism and differentiation. *Mucosal Immunol.* 2022;15:908–26.



Pregled | Review

Epidemiologija alergijskih bolesti

Epidemiology of allergic diseases

Iva Topalušić¹

¹ Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Ključne riječi

EPIDEMIOLOGIJA; TRENDovi; ASTMA; ATOPIJSKI DERMATITIS; ALERGIJSKI RINITIS

Keywords

EPIDEMIOLOGY; TRENDS; ASTHMA; ALLERGIC RHINITIS; ATOPIC DERMATITIS

SAŽETAK. Alergijske bolesti u značajnom su porastu od kraja 20. stoljeća. Najveći dio epidemioloških pokazatelja u alergologiji proizlazi iz rezultata velike Međunarodne studije alergije i astme u djetinjstvu (engl. *International Study of Allergy and Asthma in Childhood*, ISAAC), a do danas je stupanj razvijenosti zemlje najvažniji globalni čimbenik rizika za razvoj alergijskih bolesti. Noviji podatci za grad Zagreb, objavljeni 2022. godine, ukazuju na stabilnu prevalenciju astme (5,7%), ali i na eksponencijalni porast učestalosti obolijevanja od alergijskog rinitisa (AR) (35%) i atopijskog dermatitisa (18%). Jedno od objašnjenja porasta AR-a jest sinergističko djelovanje peludi, posebice ambrozije, i čimbenika onečišćenja zraka. Potrebne su promptne strategije prevencije alergijskih bolesti usmjerene na bolji kontakt ljudskog organizma s prirodom te smanjenje čimbenika onečišćenja okoliša.

SUMMARY. Allergic diseases have shown a dramatic increase since the end of the 20th century. The majority of the data come from the results of the International Study of Allergy and Asthma in Childhood (ISAAC). The gross domestic product (GDP) has been the most important global risk factor for allergic diseases. New data from the city of Zagreb have shown a stable prevalence of childhood asthma (5.7%) and an exponential increase in allergic rhinitis (AR) (35%) and atopic dermatitis (AD) (18%). One of the possible explanation come from the synergistic effect of the pollen and air pollution. Urgent strategies are needed, including better human contact with nature and diminishing air pollution.

Alergijske su bolesti sve do početka 20. stoljeća bile veoma rijetke, rezervirane za vrlo bogate slojeve društva, zbog čega su nazivane i „aristokratskim bolestima“.¹ Do kraja 20. stoljeća došlo je do eksponencijalnog porasta prevalencije ovih bolesti.² Tako se procjenjuje da danas oko 30% Europljana boluje od alergijskog rinitisa (AR), a 20% od astme.³ Osim što su postale sve učestalije, klinička ekspresija bolesti sve je složenija, pa su djeca sve ranije polisenzibilizirana.⁴ Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija alergijske bolesti postavila kao jedan od tri globalna prioriteta za razvoj preventivnih strategija.⁵ Epidemiološke studije, ključne u praćenju epidemioloških trendova u alergologiji, rasvijetlile su ulogu okolišnih čimbenika u nastanku alergijske epidemije, pružajući daljnji zamah razvoju bazičnih istraživanja te istraživanja interakcije gena i okolišnih čimbenika (epigenomika).⁶ Kako je na globalnom nivou učestalost alergijskih bolesti rasla usporedno s procesom urbanizacije i modernizacije životnog stila⁶, tako se rastuća urbanizacija, industrijalizacija te onečišćenje okoliša smatraju ključnim čimbenicima rizika u razvoju alergijske epidemije, a glavne hipoteze koje objašnjavaju ove trendove jesu higijenska hipoteza⁷, hipoteza o biološkoj raznolikosti⁸ i klimatske promjene.⁹ Epidemiološki podatci u alergologiji dominantno proizlaze iz velikih presječnih epidemioloških istraživanja i rodničkih kohorti, te u novije vrijeme cjelogenomskih studija povezanosti i epigenomskih studija.^{2,10,11}

Globalni epidemiološki trendovi u alergijskim bolestima

Najveći dio epidemioloških pokazatelja u alergologiji rezultat je velike Međunarodne studije alergije i astme u djetinjstvu (engl. *International Study of Allergy and Asthma in Childhood*, ISAAC).² Prvi rezultati studije objavljeni su još 1998. godine, a istraživanje je provedeno u gotovo 200 centara diljem svijeta.² Rezultati su na svjetskoj razini pokazali jasan gradijent u učestalosti alergijskih bolesti u smjeru zapad-istok te sjever-jug, s najvišim prevalencijama alergijskih simptoma u najrazvijenijim zemljama svijeta.² Tako su najviše prevalencije simptoma astme zabilježene u Zapadnoj Europi (Ujedinjeno Kraljevstvo 35%), Australiji i Novom Zelandu (30%), Kanadi (25%), ali i u nekim zemljama Latinske Amerike (Brazil 30%, Peru 25%).² Najniže prevalencije astme zabilježene su u zemljama nižeg socioekonomskog stupnja (Albanija 4,0%, Ukrajina 4,5%, Estonija 5,0%, Latvija 5,0%, Rumunjska 5,5%, Indonezija 5,5%, Indija 1,4 – 10,5%, Etiopija 2,0 – 11,0%).² I u ponavljanim su istraživanjima razvijenost i bruto nacionalni dohodak po stanovniku bili najvažniji čimbenik rizika za razvoj alergijskih bole-

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Iva Topalušić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1252-9609>
Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,
e-pošta: iva.topalusic89@gmail.com

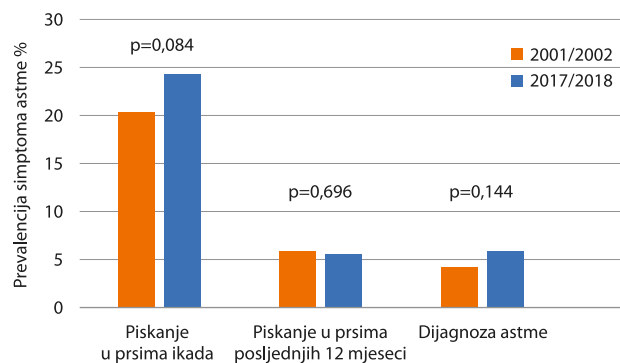
sti.¹² Suvremeni podatci iz epidemiologije alergijskih bolesti nedostaju, stoga je nedavno utemeljen novi projekt, Globalna mreža astme (engl. *Global Astma Network*).¹³ Nedavni rezultati ovih studija ponovno ukazuju na izrazitu heterogenost između različitih centara u svijetu, međutim alergijske bolesti ostaju značajan problem u svim područjima.¹⁴ Na globalnom nivou, 10% adolescenata i mlađe djece patilo je nekada tijekom života od astme, 15% adolescenata i 11% djece od AR-a, a 11% adolescenata i 13% djece od AD-a, s daljnjim uzlaznim trendom u manje i srednje razvijenim zemljama.¹⁴ Podatci za Europu pokazuju da je u regiji Mediterana u odnosu na 2006. godinu došlo do značajnog porasta učestalosti AD-a (za 4,8% u Španjolskoj), a na globalnom nivou prevalencija aktivnog AD-a porasla je za 0,98% po svakom desetljeću u adolescenata te za 1,21% u djece, dok je učestalost teškog AD-a porasla za 0,26 i 0,23%.¹⁵ Dostupno je i nekoliko novih epidemioloških studija u Srednjoj i Istočnoj Europi, koje ukazuju na značajan porast učestalosti obolijevanja od AR-a i AD-a. U istraživanju koje je ispitalo učestalost astme u djece Poljske, Ukrajine i Bjelorusije (engl. *Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study, BUPAS*) objavljenom 2016. godine, utvrđena je niska prevalencija astme u sve tri zemlje (4,1%, 2,1%, 1,5%).¹⁶ I u Mađarskoj je prevalencija astme bila niska, međutim, prevalencije AR-a i AD-a dosegle su vrijednosti najrazvijenijih zemalja svijeta. Tako je učestalost simptoma AR-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja u Budimpešti bila čak 29%.¹⁷ Učestalost AD-a u Poljskoj bila je 20%.¹⁸ Epidemiološke studije provedene su i u specifičnim okolišima, poput ruralnog područja Alpi^{19–21} te u ruskom i finskom dijelu pokrajine Karelje²², ukazujući na značajno češće obolijevanje od alergijskih bolesti u urbane djece, te na protektivnu ulogu kontakta s domaćim životinjama i konzumacijom svježeg nepasteriziranog mlijeka.^{19–21}

Suvremeni epidemiološki pokazatelji za Republiku Hrvatsku

U Republici Hrvatskoj (RH) postoji bogata tradicija epidemioloških studija u alergologiji. U razdoblju od 2001. do 2009. godine proveden je niz studija ISAAC-ovom metodologijom, i to u Gradu Zagrebu, Primorsko-goranskoj, Međimurskoj, Brodsko-posavskoj i Požeško-slavonskoj županiji.^{23–32} Učestalost simptoma astme kretala se od 5% do 14%, AR-a između 10% i 25%, a AD-a 4,80 – 10%. U Primorsko-goranskoj županiji provedeno je i istraživanje praćenja vremenskih trendova u periodu od osam godina, a istraživanje je ukazalo na dominantan trend porasta obolijevanja od svih triju alergijskih entiteta.³¹

U gradu Zagrebu objavljeno je 2022. godine novo istraživanje, provedeno tijekom školske godine 2017./2018., također usmjereno na praćenje vremenskih

trendova u epidemiologiji astme, AR-a i AD-a u školske djece dobne skupine od deset godina, uspoređujući nove podatke s podacima dobivenima u istraživanju 2002. godine.³³ U istraživanju je utvrđena trenutna prevalencija simptoma astme od 5,7%. U usporedbi s podacima proizašlima iz prve ISAAC studije u gradu Zagrebu²³, niti u jednoj od varijabli koje opisuju simptome astme nije dokazana statistički značajna promjena tijekom promatranog razdoblja³³ (slika 1).

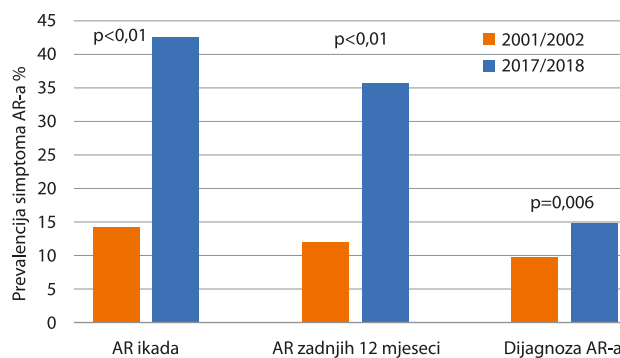


SLIKA 1. VREMENSKI TREND OVI U PREVALENCIJI SIMPTOMA ASTME U GRADU ZAGREBU. PREUREĐENO PREMA REF. 33.

FIGURE 1. TIME TRENDS IN THE PREVALENCE OF ASTHMA IN THE CITY OF ZAGREB. ACCORDING TO THE REFERENCE 33.

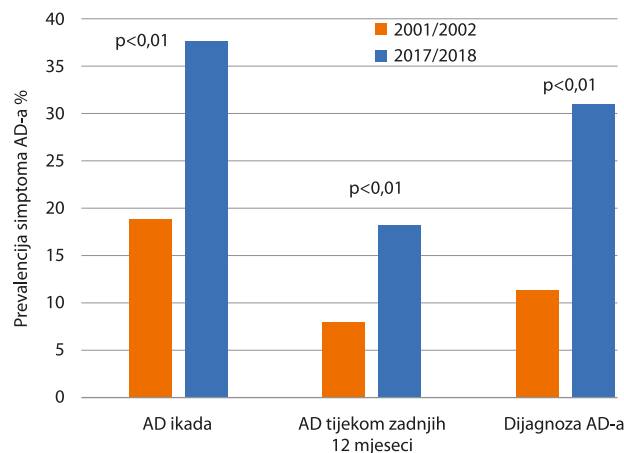
Suprotno podacima dobivenima za simptome astme, u promatranom je vremenskom periodu došlo do eksponencijalnog porasta obolijevanja od simptoma AR-a i AD-a (slike 2 i 3). Tako prevalencija trenutnih simptoma AR-a i AD-a u gradu Zagrebu doseže visoke razine od 35% i 18%.³³

Ekološka analiza pokazala je da je u promatranom periodu porasla učestalost vlage i plijesni u kućanstvima, pušenja u trudnoći te polaznja vrtića, međutim navedenim čimbenicima pomoću logističke regresije nisu se uspjeli objasniti uočeni epidemiološki trendovi.³³ Moguće objašnjenje ovog eksponencijalnog porasta simptoma AR-a jest sinergistički učinak onečišće-



SLIKA 2. VREMENSKI TREND OVI U PREVALENCIJI SIMPTOMA AR-A U GRADU ZAGREBU. PREUREĐENO PREMA REF. 33, AR – ALERGIJSKI RINITIS

FIGURE 2. TIME TRENDS IN THE PREVALENCE OF AR IN THE CITY OF ZAGREB. ACCORDING TO THE REFERENCE 33



SLIKA 3. VREMENSKI TREND OVI U PREVALENCIJI SIMPTOMA AD-A U GRADU ZAGREBU. PREUREĐENO PREMA REF. 33., AD – ATOPIJSKI DERMATITIS

FIGURE 3. TIME TRENDS IN THE PREVALENCE OF AD IN THE CITY OF ZAGREB. ACCORDING TO THE REFERENCE 33

nja zraka (posebice slobodnim česticama) i peludi^{34,35} uzimajući u obzir da je u gradu Zagrebu porasla učestalost alergijske senzibilizacije na pelud ambrozije, i da su simptomi AR-a bili najizraženiji tijekom sezone polinacije ambrozije³³. Ključni mehanizmi kojima čimbenici onečišćenja okoliša djeluju u AR-u jesu oštećenje epitelne barijere, oksidativni stres, usmjerenje imunoloških procesa u sluznici nosa u upalnom smjeru te fragmentacija čestica peludi.^{36–40} Sličan trend pokazuju i rezultati u Mađarskoj, čime problem alergena ambrozije postaje ključan u području panonskog bazena.^{17,40} Osim alergena ambrozije, u Zagrebu je porasla učestalost alergijske senzibilizacije na alergene trava, dok je alergijska senzibilizacija na grinje ostala nepromijenjena, čime se djelomično može objasniti stabilna prevalencija simptoma astme u ovoj populaciji.³³

Zaključak

U RH i u Srednjoj Europi noviji epidemiološki podatci ukazuju na porast obolijevanja od AR-a i AD-a. S ovim se trendovima povezuju gubitak kontakta s biološki raznolikim vrstama iz okoliša te klimatske promjene i onečišćenje zraka. Potrebno je daljnje praćenje epidemioloških trendova u populaciji, kao i promptne strategije prevencije alergijskih bolesti usmjerene na bolji kontakt ljudskog organizma s prirodom te smanjenje onečišćenja zraka.

Popis kratice

ISAAC: Međunarodna studija alergije i astme u djetinjstvu (engl. *International Study of Allergy and Asthma in Childhood*)

AD: atopijski dermatitis

AR: alergijski rinitis

LITERATURA

1. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):3–13. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048
2. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.* Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351:1225–32.
3. White Book on Allergy, World Allergy Organisation: Update 2013.
4. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).* Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe—Concerted Policy Action Needed. June 2015 Version. Dostupno na: <http://www.eaaci.org/outreach/public-declarations.html>. [Pristupljeno: 2. svibnja 2022.]
5. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Heikki H. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2021;76:3613–26.
6. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74:1445–56.
7. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259–60.
8. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L i sur. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6:3–13.
9. Rothenberg ME. The climate change hypothesis for the allergy epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1522–1524. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.006.
10. Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1495–506. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.023.
11. Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, Baiz N, Gruziova O, Gehring U i sur. DNA methylation in childhood asthma: an epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6:379–88.
12. Mallol J, Crane J, von Mutius E. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A Global Synthesis. *Allergologia et Immunopathologia.* 2013;41:73–85.
13. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood E. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J.* 2017 Jan 11;49(1):1601605. doi: 10.1183/13993003.01605-2016 (Epub ahead of print).
14. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang C-Y i sur. The Global Asthma Network Phase I Study Group. *The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study.* *Eur Resp J.* 2022;60:2102866; DOI: 10.1183/13993003.02866-2021.
15. Langan SM, Mulick AR, Rutter CE, Silverwood RJ, Asher MI, García-Marcos L i sur. The Global Asthma Network Phase I Study Group. Trends in eczema prevalence in children and adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy.* 2023;53:335–52. [DOI: 10.1111/cea.14276]
16. Brozdek G, Lawson J, Shpakou A, Fedortsiv O, Hryshchuk L, Rennie D i sur. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries—the Belarus, Ukraine,

- Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study, *BMC Pulm Med.* 2016;16:1–11.
17. Sultesz M, Horvath A, Molnar D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A i sur. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:98–109.
 18. Brozek G, Jankowski M, Jarosinska A, Zejda J, Kocot K i sur. Prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases in children aged 6–9 in Katowice (Poland). *Eur Respir J.* 2019;54:10–15.
 19. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A i sur. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. *Allergy.* 2006; 61:414–21.
 20. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C i sur. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments—the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1470–7.
 21. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S i sur. PASTURE study group. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med.* 2020; 26:1766–75.
 22. Hahtela T, Laatikainen T, Alenius H, Auvinen P, Fyhrquist N, Hanski I i sur. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2015;45: 891–901.
 23. Stipić Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović Pevec M. Prevalencija simptomske astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croat.* 2003;57:281–5.
 24. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004;55:221–8.
 25. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. Skin reactivity to inhalant allergens in Zagreb school children. *Period Biol.* 2007;109:161–4.
 26. Aberle N, Kljajić Bukvić B, Blekić M, Bardak A, Gudelj A, Čančarević G i sur. ISAAC II. Prevalencija alergijskih bolesti i predisponirajućih čimbenici za astmu dječje dobi na području Brodsko-posavske županije. U: Stipić Marković A, ur. Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb; 2009, str. 23.
 27. Banac S. Prevalence of allergic childhood asthma on the islands of Cres-Losinj. *Paediatrica Croatica.* 1994;38:7–13.
 28. Banac S, Lah Tomulić K, Ahel V, Rozmanić V, Simundić N, Zubović S i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J.* 2004;45:721–6.
 29. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. 2007;13:505–9.
 30. Drkulec V, Tesari H, Tomić Rajić M. Prevalencija astme, alergijskog rinitisa / rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece Požeško-slavonske županije (ISAAC I). U: Stipić Marković A, ur. Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb; 2009, str. 28.
 31. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj-Rožmanić K, Lah-Tomulić K, Vidović I i sur. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north west coastal part of Croatia. *Journal of Asthma.* 2013; 50(8):810–11.
 32. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat.* 2012;56:71–6.
 33. Topalušić I, Stipić Marković A, Artuković M, Dodig S, Bucić L, Lugović Mihić L. Divergent Trends in the Prevalence of Children's Asthma, Rhinitis and Atopic Dermatitis and Environmental Influences in the Urban Setting of Zagreb, Croatia. *Children (Basel).* 2022 Nov 22;9(12):1788. doi: 10.3390/children9121788.
 34. Ozturk AB, Bayraktar R, Gogebakan B, Mumbuc S, Bayram H. Comparison of inflammatory cytokine release from nasal epithelial cells of non-atopic non-rhinitic, allergic rhinitic and polyp subjects and effects of diesel exhaust particles in vitro. *Allergol Immunopathol.* 2017;45:473–81.
 35. Koehler C, Paulus M, Ginzkey C, Hackenberg S, Scherzad A, Ickrath P i sur. The Proinflammatory Potential of Nitrogen Dioxide and Its Influence on the House Dust Mite Allergen Der p 1. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171:27–35.
 36. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N i sur. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *PLoS Med.* 2014 Mar 11; 11(3):e1001611. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256939/>. [Pristupljeno 6. svibnja 2022.].
 37. *Traffic-related air pollution: a critical review of the literature on emissions, exposure, and health effects — Special Report.* Health Effects Institute. Dostupno na: <https://www.health-effects.org/publication/> [Pristupljeno 6. svibnja 2022.].
 38. Li N, Georas S, Alexis N, Fritz P, Xia T, Williams MA i sur. A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:386–96.
 39. London NR, Tharakan A, Rule AM, Lane AP, Biswal S, Ramanathan M. Air pollutant-mediated disruption of sinonasal epithelial cell barrier function is reversed by activation of the Nrf2 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1736–8.
 40. *Ambrosia pollen map in Europe, 2018.* Dostupno na: www.polleninfo.org. [Pristupljeno: 5. travnja 2022.]



Pregled | Review

Prevenција alergijskih bolesti

Prevention of allergic diseases

Barbara Kvenić[✉]

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

Cljučne riječi

ALERGIJA; PREVENCIJA

Keywords

ALLERGY; PREVENTION

SAŽETAK. Prevalencija alergijskih bolesti pokazuje brzu tendenciju rasta diljem svijeta. Identificiranje mehanizama kojima bi se u ranom djetinjstvu prevenirale alergije značajno bi smanjilo teret bolesti kasnije u životu i smanjilo bi morbiditet i mortalitet uzrokovan anafilaksijom. Preventivne mjere možemo podijeliti u primarne, sekundarne i tercijarne. Primarnom prevencijom djelujemo na sprječavanje senzitivacije na pojedine alergene. Dokazi sugeriraju da izbjegavanje pojedinih alergena u hrani tijekom trudnoće ili dojenja neće značajno utjecati na razvoj alergije u potomka. Poželjno je rano uvođenje namirnica s visokim alergenim potencijalom u prehranu doječeta (kikiriki, mlijeko, jaja). Sekundarna prevencija usmjerena je na bolesnike s već postojećim alergijama u svrhu širenja senzitivacijskog profila. Tercijarnoj prevenciji alergijskih bolesti cilj je smanjiti rizik anafilaksije i inducirati toleranciju.

SUMMARY. The prevalence of allergic diseases shows a rapid tendency to increase worldwide. Identifying mechanisms to prevent allergies in early childhood would significantly reduce the burden of disease later in life and reduce morbidity and mortality caused by anaphylaxis. Preventive measures can be divided into primary, secondary and tertiary. Evidence suggests that avoiding certain food allergens during pregnancy or breastfeeding will not significantly affect the development of allergy in the offspring. It is desirable to introduce foods with a high allergenic potential into the diet of infants (peanuts, milk, eggs). Secondary prevention is aimed at patients with already existing allergies in order to prevent further sensitization. The objective of tertiary prevention of allergic diseases is to reduce the risk of anaphylaxis and induce allergen tolerance.

Prevalencija alergijskih bolesti (atopijski dermatitis, nutritivne alergije, alergijski rinitis, astma) u posljednjih nekoliko desetljeća značajno raste diljem svijeta. Na početni brzi porast respiratornih alergija zabilježen u industrijaliziranom svijetu uskoro se nadovezuje i porast prevalencije atopijskog dermatitisa i nutritivnih alergija, isto se događa u industrijaliziranim zemljama i u zemljama u razvoju. Slijedom navedenog alergijske su bolesti značajan čimbenik morbiditeta i uzrok troškova u zdravstvu. Dostupni kronični terapijski postupci relativno su učinkoviti, iako velik udio alergija izmiče mogućnosti izlječenja.

Istraživanje prevencije alergijskih bolesti danas je od velikog interesa, posebno zato što se prve smetnje atopijske naravi javljaju vrlo rano, već u prvoj godini života. Suočavajući se s problemom prevencije važno je prethodno definirati skupinu djece s većim rizikom za razvoj atopije kako bi se posebna pažnja mogla usmjeriti upravo na njih. Povećani rizik za razvoj atopije imaju:

1. novorođenčad s pozitivnom obiteljskom anamnezom za alergijske bolesti (astma, ekcemi, alergijski rinitis); rizik je veći ako su oba roditelja atopičari ili ako se roditelj prezentirao istim fenotipom već u djetinjstvu

2. osobna anamneza atopije (npr. atopijski dermatitis), posebno ako je udružena nutritivna alergija
3. alergijska senzitivacija, osobito na aeroalergene koja perzistira tijekom djetinjstva.

Preventivne mjere dijele se na primarne, sekundarne i tercijarne. Svakako je primarna prevencija od najvećeg interesa i predstavlja cilj prevencije. Nažalost, alergijske bolesti većinom izmiču mjerama primarne prevencije. Problem je veoma kompleksan i postavlja se pitanje ispravnog definiranja cilja prave primarne prevencije: želimo li spriječiti senzitivaciju na specifični alergen ili općenito tendenciju prema razvoju IgE-posredovanog imunološkog odgovora.

Genetika igra važnu ulogu u razvoju alergijskih bolesti; npr. genetski polimorfizam CARD11 rezultira razvojem ekcema itd. Međutim, brzi porast prevalencije alergijskih bolesti diljem svijeta ne može se objasniti isključivo specifičnim mutacijama, tj. genetičkom podlogom. Epigenetika je drugi važan mehanizam u razvoju alergija kojim čimbenici okoliša mijenjaju

✉ Adresa za dopisivanje:

Barbara Kvenić, dr. med.,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova ulica 42, 51000 Rijeka,
e-pošta: b.kvenic@gmail.com

način ekspresije gena bez direktnog utjecaja na promjene u sekvenci DNA. Stoga su intrauterini okoliš, prehrana, zagađenje, tj. kvaliteta zraka i okoliša segmenti interesa mjera primarne prevencije. Utjecaj epigenetike jasno je prikazan u studijama na populaciji migranata. Prva generacija odraslih imigranata iz zemalja s niskom prevalencijom alergija zadržava svoj fenotip u zemlji s visokom prevalencijom alergija, no sljedeća generacija njihovih potomaka pokazuje višu stopu prevalencije kompatibilnu sa zemljom imigracije, pa čak i prelazi onu lokalne populacije.¹

Intrauterini okoliš omogućuje prvo izlaganje potencijalnim alergenima. Majčino zdravstveno stanje, prehrana i njene modifikacije tijekom trudnoće, ali i prekonceptijski okolišni čimbenici utječu na organogenezu, metaboličko, endokrinološko i imunološko programiranje.²

Trudnoća je dominantno stanje Th2-limfocitne dominacije, imunološka strategija kojoj je cilj prevencija mogućega štetnog majčinog Th1-odgovora na fetopaternalne antigene. Stoga se citokinski milje fetusa sastoji od IL-4, IL 5 i IL-13. Rođenjem se očekuje da novorođenče postigne ravnotežu Th1/Th2 kako bi se prevenirao razvoj alergijskih bolesti i drugih neučinkovitih imunoloških odgovora. Čimbenici koji su ključni u postizanju imunološke ravnoteže novorođenčeta jesu genetika, vrijeme, kvantiteta izlaganja alergenima i okoliš.³

Prehrana majke bogata omega-3 polizasićenim masnim kiselinama smatrala se jednim od mehanizama primarne prevencije, no kasnije studije nisu potvrdile tezu; trenutno je nedovoljno dokaza i za učinak vitamina D.⁴⁻⁶

Ako se analizira isključivo respiratorna simptomatologija, rezultati novijih studija upućuju da bi majčina suplementacija vitaminom D za vrijeme trudnoće mogla imati protektivni učinak na kasniju pojavu astme i recidivirajućih epizoda piskanja u potomaka.⁷

Upotreba prebiotika, probiotika ili simbiotika za vrijeme trudnoće i/ili dojenja te u dojenčadi nije se pokazala jasno učinkovitom u prevenciji nutritivnih alergija u doječadi ili predškolske djece⁸, iako neke metaanalize govore u prilog povoljnom utjecaju probiotika na razvoj atopijskog dermatitisa.⁹

Dovršenje poroda carskim rezom dovodi do više prevalencije alergijskih bolesti kasnije u djetinjstvu.¹⁰ Moguće objašnjenje traži se u promjenama početne kolonizacije novorođenčadskog mikrobioma.

Izbjegavanje potencijalnih nutritivnih alergena tijekom trudnoće, dojenja ili dojenštva, izolirano ili udruženo s drugim mjerama prevencije ima mali ili nikakav učinak na razvoj nutritivne alergije u ranom djetinjstvu. Većina studija nije pokazala značajnu redukciju prevalencije alergija u djece žena koje su provodile

eliminacijsku dijetu (proteini kravljeg mlijeka, jaja, kikiriki) tijekom trudnoće i/ili dojenja.^{8,11,12}

Dapače, restriktivne mjere prehrane trudnice i dojlje potencijalno mogu ugroziti zdravlje deplecijom važnih makronutrijenata i mikronutrijenata.

Majčino mlijeko imunološki je najbolji izbor i esencijalna hrana za razvoj novorođenčeta i sazrijevanje imunološko-obrambenih mehanizama.¹³ Sadrži aktivne i pasivne imunološke sastavnice kao što su sekretorni IgA i IgG.¹⁴

Neupitna je dobrobit dojenja za opće stanje djeteta i majke i predstavlja jednu od najvažnijih mjera primarne prevencije, iako i dalje ostaje pitanje optimalne duljine dojenja kojom bi se postigli rezultati. Isključivo dojenje tijekom prva tri mjeseca života pokazalo se korisnim u prevenciji razvoja atopijskog dermatitisa u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom za atopiju, uz vrlo izvjesno protektivni učinak i na razvoj astme u dobi od dvije do pet godina starosti. Ipak za sada ne postoje čvrsti dokazi koji bi bez sumnje potkrijepili navedeno.¹⁵

Isključivo dojenje nije pokazalo jasnog učinka u smanjenju nutritivnih alergija ili alergije na kravljeg mlijeko.¹⁶⁻²⁰

Mliječna formula se ne preferira u strategiji prevencije alergija. U slučajevima kada dojenje nije moguće prethodne preporuke primjene parcijalnog ili ekstenzivnog hidrolizata su napuštene.^{11,21}

Prema revidiranim smjernicama radne grupe Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) preporučuje se izbjegavanje uvođenja mliječne formule dojenoj djeci u prvom tjednu života s ciljem izbjegavanja razvoja alergije na kravljeg mlijeko u dojenačkom i ranom predškolskom periodu. Naime, pokazalo se da izbjegavanje suplementacije dojene novorođenčadi u prva tri dana života sa standardnom mliječnom formulom značajno doprinosi smanjenju razvoja alergije na proteine kravljeg mlijeka u ranom djetinjstvu.²²

Nakon prvog tjedna života u one djece kojoj je potrebna suplementacija mliječnom formulom nema posebnih preporuka za ili protiv suplementacije standardnom mliječnom formulom na bazi kravljeg mlijeka.⁸

Aktualna literatura ne daje dokaza da uporaba parcijalnog i/ili ekstenzivnog hidrolizata sirutke ili kazeina smanjuje rizik alergije na proteine kravljeg mlijeka u komparaciji sa standardnom mliječnom formulom. Stoga EAACI ne donosi preporuke za uporabu parcijalnog i/ili ekstenzivnog hidrolizata u svrhu prevencije alergije na kravljeg mlijeko. No, također nema niti dokaza da bi hidrolizirana formula mogla izazvati bilo kakvu štetu.^{8,22-25}

Ne preporučuje se uvođenje sojinog mlijeka u prvih šest mjeseci života. Nema dokaza da bi navedeno moglo povoljno utjecati na smanjenje alergije na pro-

teine kravljeg mlijeka, a visoke koncentracije fitata, aluminijska i fitoestrogena mogu imati nepovoljan utjecaj na razvoj dojenčeta.⁸

Prethodne preporuke o što kasnijem uvođenju ili čak potpunoj preventivnoj eliminaciji pojedinih namirnica u svrhu prevencije razvoja nutritivne alergije napuštene su. Prema EAACI smjernicama preporučuje se rano i za dob adekvatno uvođenje termički obrađenih jaja s ciljem prevencije alergije na jaja.⁸ Dokazi upućuju da bi uvođenje manje količine termički obrađenih jaja u prehranu dojenčeta (ne slabo termički obrađenih ili pasteuriziranih) moglo smanjiti rizik razvoja alergije na jaja u ranom djetinjstvu. Konzumacija minimalno 2 grama proteina bjelanjka kokošjeg jajeta tjedno umanjuje rizik razvoja alergije na jaja, stoga se preporučuje uvoditi manje količine dobro termički obrađenog bjelanjka (tvrdo kuhano jaje 10 – 15 minuta, dobro pečene namirnice s ekvivalentnom količinom jaja) dva puta tjedno počevši od 4. do 6. mjeseca života.^{26,27}

Uvođenje kikirikija u periodu od četvrtog do jedanaestog mjeseca života pokazalo se potencijalno protektivnim u populaciji djece s većim rizikom za razvoj alergije na kikiriki u komparaciji sa skupinom kod koje se provodila potpuna eliminacija do pete godine života²⁸, stoga EAACI smjernice preporučuju rano uvođenje kikirikija u prehranu u zemljama gdje prevladava alergija na kikiriki.⁸ Preporučuje se jednom tjedno dojenčetu ponuditi otopljeni maslac od kikirikija u količini čajne žličice (2 grama). Svakako navedeno ne bi smjela biti prva kruta hrana koja se uvodi dojenčetu, niti u formi koja bi mogla izazvati gušenje. Preporuka se ne odnosi na zemlje s niskom prevalencijom alergije na kikiriki.

U literaturi je dugi niz godina postojala kontroverza o utjecaju prisutnosti životinja u kućanstvu u ranom djetinjstvu. Čini se da je kontinuirana ekspozicija dermalnim elementima životinja u ranoj dojenačkoj dobi kao i izlaganje većim koncentracijama životinjskih alergena u značajnoj mjeri protektivna i pogoduje razvoju tolerancije, dok je tek sporadično izlaganje ili izlaganje manjim koncentracijama podloga za razvoj senzitivizacije. Uvjerljive podatke iznosi studija iz 2019. godine kojom se zaključuje da rano izlaganje kućnim ljubimcima pogoduje smanjenju rizika za razvoj alergijskih bolesti, za 19% manji je rizik razvoja astme, alergijskog rinitisa i senzitivizacije na bilo koji alergen u kućanstvu sa psom, dok je za 12% smanjen rizik razvoja atopijskog dermatitisa u kućanstvima s mačkom.²⁹

Sekundarna prevencija podrazumijeva izbjegavanje simptoma u već postojećih bolesnika. Mjere profilaktične ekspozicije posebice aeroalergena uz farmakološki tretman i specifičnu desenzitizaciju čine osnove sekundarne profilakse.

Studije pokazuju oprečne odgovore na pitanje bi li izbjegavanje ili redukcija alergena prašinske grinje u

domu djeteta s rizikom za atopiju doista i spriječilo razvoj kliničke slike. No, pokazalo se da izlaganje djece dimu cigareta povećava relativni rizik za asmatske napade uz jasnu korelaciju između intenziteta pasivnog pušenja i prevalencije astme.^{30,31} Slični rezultati odnose se i na izlaganje NO₂ i SO₂.

Tercijarnoj prevenciji alergijskih bolesti cilj je smanjiti rizik anafilaksije i inducirati toleranciju. Izbjegavanje potencijalnih alergena te primjena samoinjektorra adrenalina neki su od temeljnih alata tercijarne prevencije. Takav pristup umanjio je mortalitet od alergijskih bolesti diljem svijeta, no nažalost bez učinka na prevalenciju bolesti. Osim dobre i sustavne edukacije o načinu samoprimjene adrenalina, od posebne je važnosti trening prepoznavanja simptoma i znakova anafilaktične reakcije.³² Oralna imunoterapija je najučinkovitiji način izazivanja tolerancije u alergične djece.

Zaključak

Prevencija alergijskih bolesti danas je izrazito važna tema zbog naglog porasta prevalencije i incidencije alergija. Čimbinici za koje je utvrđeno da protektivno djeluju su način dovršenja poroda (vaginalni porod), rano izlaganje kućnim životinjama (pas), dojenje, rano uvođenje namirnica s alergijskim potencijalom (jaja, mlijeko, kikiriki) te raznovrsna prehrana kako majke tijekom trudnoće i dojenja tako i dojenčeta. Pasivno pušenje ističe se kao važan čimbenik rizika za razvoj astme i rekurentnog piskanja. Primjena hidrolizata (parcijalni i ekstenzivni) nije pokazala preventivnog učinka. Oralna imunoterapija ostaje temeljnom mjerom promoviranja tolerancije u alergične djece.

LITERATURA

1. Wang HY, Wong GW, Chen YZ, Ferguson AC, Greene JM, Ma Y i sur. Prevalence of asthma among Chinese adolescents living in Canada and in China. *CMAJ*. 2008;179(11):1133–42.
2. Warner JO, Warner JA. The Foetal Origins of Allergy and Potential Nutritional Interventions to Prevent Disease. *Nutrients*. 2022;14(8):1590.
3. Royal C, Gray C. Allergy Prevention: An Overview of Current Evidence. *Yale J Biol Med*. 2020;93(5):689–98.
4. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
5. Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG*. 2011;118(8):916–25.
6. Venter C, Brown KR, Maslin K, Palmer DJ. Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(2):135–43.
7. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stockholm J i sur. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A com-

- bined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186657. 10.1371/journal.pone.0186657
8. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S *i sur*. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:843–58.
 9. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A *i sur*. Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(11):1356–71.
 10. Gerlich J, Benecke N, Peters-Wesit AS, Heinrich S, Roller D. Pregnancy and perinatal conditions and prevalence of atopic disorders in childhood and adulthood. *Allergy*. 2018;73(5):1064–74.
 11. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G *i sur*; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590–601.
 12. Royal C, Gray C. Allergy Prevention: An Overview of Current Evidence. *Yale J Biol Med*. 2020;93(5):689–98.
 13. Burris DA, Pizzarello C, Järvinen M. Immunologic components in human milk and allergic diseases with focus on food allergy. *Semin Perinatol*. 2021;45(2):151386.
 14. Hirata N, Kiuchi M, Pak K, Fukuda R, Mochimaru N, Mitsui M *i sur*. Association between Maternal Characteristics and Immune Factors TGF-beta1, TGF-beta2, and IgA in Colostrum: An Exploratory Study in Japan. *Nutrients*. 2022;14(16):3255.
 15. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):520–7.
 16. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M *i sur*. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):457–61.
 17. Høst A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr*. 1988;77:663–70.
 18. Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean in-fants: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:715–19.
 19. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:587–93.
 20. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feed-ing and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):478–81.
 21. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29–36.
 22. Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, Urashima T, Hirano D, Gocho N *i sur*. Primary Prevention of Cow's Milk Sensitization and Food Allergy by Avoiding Supplementation With Cow's Milk Formula at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1137–45.
 23. Vandenaspl Y, Hauser B, Van den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy*. 1992;68(5):419–24.
 24. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ*. 1990;300(6728):837–40.
 25. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB *i sur*. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):360–65.e4.
 26. EFSA. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J*. 2019;17(9):5780.
 27. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B *i sur*. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1591–9.e2.
 28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF *i sur*; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–13.
 29. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Niemelä O, Haapala AM *i sur*. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *PAI*. 2020;265–72.
 30. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204–12.
 31. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax*. 1997;52(12):1081–94.
 32. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1169–76.



Molekularna dijagnostika alergijskih bolesti

Molecular allergology in the management of allergic diseases

Blaženka Kljaić Bukvić^{1,2,3} , Mario Blekić^{1,2,3}, Marija Pečnjak¹

¹ Odjel za pedijatriju, Opća bolnica „Dr Josip Benčević“, Slavonski Brod

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Ključne riječi

MOLEKULARNA ALERGOLOGIJA; ALERGIJSKA
SENZITIZACIJA; KRIŽNA REAKTIVNOST; GLAVNI ALERGEN

Keywords

MOLECULAR ALLERGOLOGY; ALLERGIC SENSITIZATION;
CROSS-REACTIVITY; MAJOR ALLERGEN

SAŽETAK. Novija saznanja i karakterizacija molekularne strukture alergenskih izvora koji su odgovorni za alergijsku senzitivaciju pridonijeli su etiološkom i individualno prilagođenom liječenju i nadzoru alergijskih bolesti. Molekularna alergologija omogućila je bolju standardizaciju alergenskih izvora u skladu s europskom legislativom. Također, poboljšala je etiološku dijagnozu uzročnog alergena. Na kraju, određeni profili senzitivacije vezani su uz određene kliničke fenotipove te se mogu primjenjivati za predviđanje ishoda kliničkih intervencija. U prvom redu to je planiranje provokacijskih pokusa te određivanje alergena za provođenje alergenske imunoterapije. Nazire se i moguća uloga molekularne alergologije kao biomarkera u progresiji alergijskih bolesti tijekom djetinjstva, što otvara mogućnost ranih preventivnih intervencija.

SUMMARY. The latest findings and characterization of the molecular structure of allergenic sources responsible for allergic sensitization have contributed to etiological and individually tailored treatment and monitoring of allergic diseases. Molecular allergology has enabled better standardization of allergenic sources in accordance with European legislation. It has also improved the etiological diagnosis of the causative allergen. Ultimately, certain sensitization profiles are associated with specific clinical phenotypes and can be applied to predict the outcomes of clinical interventions. Primarily, this includes planning provocation tests and determining allergens for allergen immunotherapy. The potential role of molecular allergology as a biomarker in the progression of allergic diseases during childhood is emerging, opening the possibility of early preventive interventions.

Dijagnoza alergijskih bolesti temelji se na iscrpnoj anamnezi uz pokušaj identifikacije uzročnog alergena kroz otkrivanje specifičnih imunoglobulina E (sIgE) u krvi ili koži. Konvencionalna dijagnostika za dokaz sIgE primjenjuje alergenske ekstrakte, dobivene iz različitih alergenskih izvora poput peludnih zrnaca, grinja iz kućne prašine ili dlake krznjenih životinja. Alergenski ekstrakti sadrže brojne komponente, molekule (glikozilirane i neglikozilirane proteine, lipide i druge), od kojih su samo neke odgovorne za alergijsku reakciju, a velika većina nebitna i za alergijsku reakciju i za dijagnozu alergija. Napredak molekularne biologije u posljednjih trideset godina omogućio je identifikaciju pojedinačnog alergena na molekularnoj razini. Do sada je identificirano i opisano više od 4.900 različitih alergenskih molekula, koje se nalaze u velikoj bazi alergena (www.allergome.org). Brojni navedeni alergeni već su dostupni ili će biti dostupni za *in vitro* dijagnostiku, kao prirodni ili rekombinantni alergeni. Primjena pojedinačnih molekula alergena, umjesto alergenskih ekstrakta, najavila je novu eru visokorazlučive molekularne dijagnostike alergija, definiranu s više naziva: komponentna dijagnostika (engl. *component resolved diagnostics*, CRD), dijagnostika komponentama alergena, kao i molekularna dijagnostika alergija (engl. *molecular allergy diagnosis*, MAD).¹ Razvoj molekularne alergologije

donio je napredak u obilježavanju i standardizaciji alergenskih ekstrakata s formiranjem detaljnijeg zakonodavnog okvira za njihovu pripremu, a omogućio je i precizniju dijagnozu alergija razlikovanjem alergijske senzitivacije i križne reaktivnosti. Osim toga, različiti profili senzitivacije vezani su uz različite fenotipove, rizike alergijskih reakcija te klinički odgovor na preporučenu alergensku imunoterapiju.²

Stoga se u istom smislu upotrebljava još i naziv *precizna molekularna dijagnoza alergija* (engl. *precision allergy molecular diagnostic applications*, PAMD@).³ Za iskorištavanje punog potencijala ove molekularne metode u kliničkoj praksi potrebna je, osim znanja, i racionalna primjena u dijagnostici („razmišljaj na molekularnoj razini; koristi molekule kada je potrebno“).

Definicija i pregled alergenskih molekula

Alergen je bilo koja molekula, koja veže IgE protutijelo.⁴ Većina, ali ne i svi alergeni, pokretači su senzitivacije, induciraju proizvodnju alergena sIgE antitijela.

✉ Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Blaženka Kljaić Bukvić, dr. med.,

<https://orcid.org/0000-0001-9189-2427>

Odjel za pedijatriju, OB „Dr Josip Benčević“, Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,

e-pošta: blazenka.bukvic@gmail.com

Nesenzitizirajući alergeni mogu pokrenuti simptome alergije samo ako je prethodno uslijedio kontakt s križno-reaktivnim alergenom koji je pokrenuo senzitivizaciju. Primjer je senzitivizirajući alergen breze Bet v1 i križno-reaktivni, nesenzitizirajući holomogni alergen jabuke, Mal d1.⁵ *Glavni alergen* (engl. *major allergen*) jest alergen koji prepoznaju IgE protutijela više od 50% pacijenata alergičnih na alergenski izvor, dok *sporedni alergen* (engl. *minor allergen*) prepoznaje manje od 50% pacijenata. Većinom, glavni alergen veže velik dio sIgE te ima dominantnu kliničku važnost. Sporedni alergen obično veže manji dio sIgE. *Križna reaktivnost* obilježena je prisutnošću IgE protutijela koje prepoznaje oba alergena. Protutijelo obično pokazuje veći afinitet prema jednom alergenom.

Molekule alergena su proteini, odnosno glikoproteini, koji pripadaju obiteljima proteina zajedničkog podrijetla. Najveći broj klinički značajnih alergena biljnog podrijetla, više od 40%, pripada među šest proteinskih obitelji: 2S albumini, nespecifični lipidni transferirajući protein (engl. *non-specific lipid transfer proteins*, nsLTP), legumini, vicilini, profilini i patogenezi-povezan-10 protein (engl. *pathogenesis-related-10 protein*, PR-10 protein).

Druge obitelji proteina poput ekspanzima, polkalcinina, pektat liaza i defenzinu sličnog proteina imaju značajno manji broj klinički značajnih, glavnih alergena. Također nekolicina obitelji proteina životinjskog podrijetla (cistein proteaze, lipokalcini, tropomiozini i parvalbumini) sadrži više od 70% relevantnih alergena.⁶

Molekularna alergologija – precizna dijagnoza, procjena simptoma i provokacijski testovi

Više od jednog stoljeća dijagnostika i terapija alergijskih bolesti provodila se primjenom alergenskih ekstrakta iz prirodnih izvora. Sadržaj alergenskog ekstrakta teško je precizno odrediti, a može se razlikovati od serije do serije. Naime, različiti proizvođači primjenjuju različite tehnološke procese, imaju različite dodatke te različitu koncentraciju alergena u alergenskom ekstraktu. Unatoč preporukama o standardizacijskim postupcima i legislativi, standardizacija alergenskih ekstrakata koji se primjenjuju za kožni ubodni test (engl. *skin prick test*, SPT) ili sIgE još je jedno od otvorenih pitanja u alergologiji.⁷ Krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća proizvedeni su prvi rekombinantni alergeni breze, grinje i stršljena. Od tada su proizvedene brojne prirodne i rekombinantne alergenske molekule. Određivanje pojedinačnih alergenskih molekula, glavnih i sporednih, omogućuje preciznu dijagnostiku alergijskih bolesti s definiranjem senzitivizacije na glavne alergene odgovorne za kliničku reaktivnost i senzitivizacije na sporedne alergene s malim ili nikakvim učinkom na alergijsku reakciju.

Osim identifikacije uzročnog alergena, omogućuje procjenu težine kliničke reakcije.

U djece alergične na bjelancevine kravljeg mlijeka određivanjem sIgE na molekule alergena omogućuje se razlikovanje djece senzitivizirane na kazein (Bos d 8) s visokim rizikom za anafilaksiju i djece senzitivizirane na beta-laktoglobulin (Bos d 5) i alfa-laktalbumin (Bos d 4), čiji je rizik za anafilaksiju niži i kod kojih možemo očekivati blaže simptome, u obliku kutanih ili gastrointestinalnih simptoma.⁶ Drugi primjer je alergija na jaje, kod koje nalaz povišenih vrijednosti sIgE na ovomukoid (Gal d 1) upućuje na rizik od anafilaksije. Molekularna alergologija omogućava i procjenu potencijalnog rizika u provokacijskim pokusima. Naime, širi raspon vrijednosti sIgE na kazein od 0,95 kU/L do 10,0 kU/L koji je različit ovisno o primjenjenim testovima u različitim istraživanjima prediktivan je za pozitivan provokacijski pokus.⁸⁻¹¹ Vrijednosti sIgE na ovomukoid iznad 4,4 Ku/l povezane su s pozitivnim provokacijskim pokusom u djece.¹² Druge molekule jaja, poput ovalbumina (Gal d 2) i ovotransferina (Gal d 3), vrlo su rijetko povezane s razvojem simptoma tijekom provokacijskog pokusa. Kazein i ovomukoid su termostabilni, alergogenost zadržavaju i nakon termičke obrade namirnica. Stoga MA omogućuje i planiranje ne samo provokacijskog pokusa, nego i odabira načina pripreme hrane za provokaciju (termički obrađena/svježa). SIgE na kazein i ovomukoid povezani su i s perzistencijom alergije.¹³ Na kraju, MA omogućuje prikaz križne reaktivnosti: u djece alergične na pelud breze senzitivizacija na kikiriki može biti samo odraz klinički beznačajne križne reaktivnosti između PR-10 proteina Bet v1 (glavnog proteina alergena breze) i Ara h 8.

Molekularna alergologija – dijagnostički postupnik: „od simptoma do molekula“ i obrnuto

Preporučeni postupnik u identifikaciji uzročnog alergena pristup je koji započinje iscrpnom anamnezom i uvidom u kliničke simptome, a nastavlja se izvedbom *prick* testom i određivanjem sIgE na ekstrakte alergena („od simptoma do molekule“). Ukoliko ovim pristupom, identificiramo alergen, završavamo obradu. Međutim, najčešće uslijede rezultati s multiprim pozitivnim sIgE-om. Stoga u slijedećim situacijama, poželjno je završiti dijagnostički postupnik određivanjem sIgE na pojedine molekule alergena:

- multiple senzitivizacije na različite vrste peludi s podudarnom sezonom polenacija
- simptomi na brojne vrste biljne hrane zbog moguće križne reaktivnosti
- multiple senzitivizacije na alergene krznjenih životinja
- alergenski izvori s različitim pojedinačnim alergenima (venomi)
- propisivanje alergenske imunoterapije.

Drugi mogući pristup molekularnoj dijagnostici nazvan je „od molekule do simptoma“, kada bi započeli s probirom na IgE senzitivacijski profil na velik broj alergena i alergenskih molekula. Ovaj pristup ima ograničenu vrijednost u praćenju alergijskih bolesti iz više razloga: ograničeni paneli alergena, visoki novčani troškovi, ali i dobivanje velikog broja pozitivnih sIgE rezultata koji su klinički irelevantni. Opravdano ga je primijeniti u složenim dijagnostičkim slučajevima, kada prethodna dijagnostika nije dala jednoznačni rezultat, što se može očekivati kod polisenzitizacije ili otkrivanja/isključivanja klinički relevantnih križno-reaktivnih alergena. Nakon molekularne dijagnostike, slijedi još detaljnija anamneza te provokacijski pokus.⁶

Molekularna alergologija – biomarker za progresiju alergijskih bolesti

Određivanje molekula alergena može biti korisno za procjenu težine kao i daljnega kliničkog tijeka bolesti. Multicentrična studija o alergijama u Njemačkoj (engl. *Multicentric allergy study*, MAS) koja je prospektivno pratila kohortu djece od rođenja, pokazuje postupno širenje IgE odgovora na kompleksne alergene, što se naziva molekularnim širenjem (engl. *molecular spreading*). Naime, IgE odgovor započinje vrlo rano, s monomolekularnim stadijem, kroz oligomolekularne (2 – 4) do polimolekularne (>4) senzitivacije. Primjer za širenje senzitivacije jest senzitivacija na *Phelum pratense*. Molekula koja započinje senzitivaciju je Phl p 1, a samo manji broj djece razvija ekstremnu polimolekularnu senzitivaciju i producira sIgE na sve dijagnostički dostupne molekule *Phelum pratense* (Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11 i Phl p 12).¹⁴ Sličan obrazac molekularnog širenja uočen je i djece koja razvijaju senzitivaciju na *Dermatophagoides pteronyssinus*. Senzitivacija započinje molekulama Der p1, Der p2 i Der p 23, nastavlja se s Der p 4, Der p 5, Der p 7, Der p 21, a završava s Der p 11, Der p 14, Der p 15, Der p 18, Der p 16.¹⁵ Djeca s polimolekularnom senzitivacijom na *Phelum pratense* i pelud trava imala su veći rizik od razvoja astme, kao i ekcema i rinitisa.^{15,16} Stoga je razmatrana hipoteza kako bi rana primjena AIT-a u monomolekularnom ili oligomolekularnom stadiju bila učinkovitija nego u kasnijim stadijima.¹⁷ Može li određivanje pojedinačnih molekula alergena biti biomarker za klinički tijek alergijskih bolesti u djetinjstvu, ostaje otvoreno pitanje koje treba pomno istražiti u daljnjim kliničkim studijama.

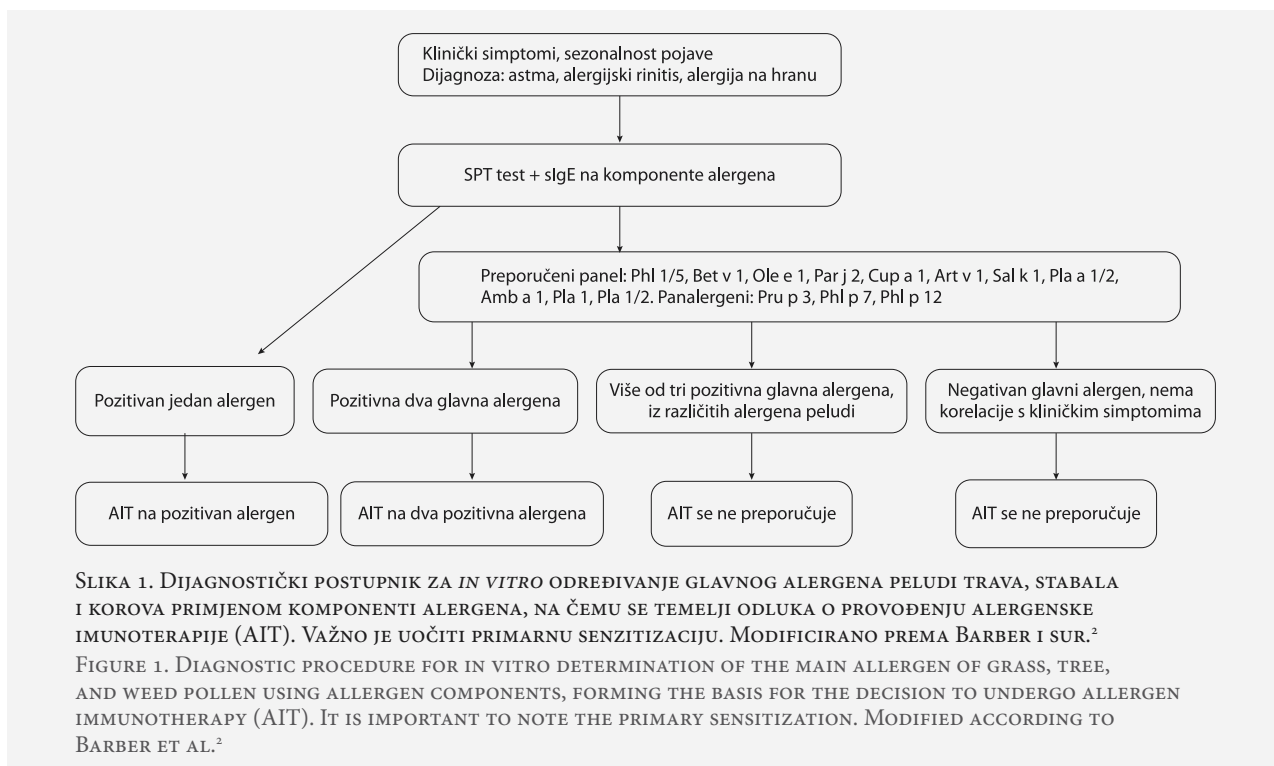
Molekularna alergologija i alergenska imunoterapija

Alergenska imunoterapija (AIT) može se preporučiti u bolesnika s alergijskim bolestima čiji simptomi nisu kontrolirani primjenom simptomatskog liječenja, a potvrđena je uzročna veza između izlaganja alergenu

i pojave simptoma, uz pozitivne *in vivo* i *in vitro* testove (SPT, sIgE). Sastoji se u ponavljanoj primjeni standardiziranih, postupno rastućih doza alergenskog ekstrakta s ciljem ublažavanja alergijske upale, ublažavanja simptoma i modifikacije IgE posredovane alergijske bolesti. Prvenstveno se preporučuje pacijentima s alergijskim rinitisom/rinokonjuktivitisom. Od 2017. godine, Globalna inicijativa za astmu (engl. *Global initiative for asthma*, GINA), preporučuje dodavanje AIT-a za pacijente s blagom do umjereno teškom astmom, praćenom alergijskim rinitisom/rinokonjuktivitisom, sa senzitivacijom na alergene grinje iz kućne prašine. Budući da molekularna dijagnostika (MAD) poboljšava preciznost dijagnostike uzročnog alergena, omogućava i individualni odabir alergena za provođenje AIT-a. Naime, uočeno je kako odabir alergena za AIT temeljen samo na SPT-u dovodi do drugih zaključaka u odnosu na odabir temeljen na molekularnoj dijagnostici.¹⁸ MAD omogućava identifikaciju pojedinačne alergenske molekule koja je odgovorna za senzitivaciju te posljedične simptome, što je posebno korisno u pacijenata s polisenzitizacijom, senzitivacijom na panalergene i u pacijenta koji žive u podneblju s preklapanjem polinacijskih ciklusa.¹⁹ Precizan odabir alergena povećava i učinkovitost AIT-a.

Alergija na pelud trava

S obzirom na široku zastupljenost, alergija na pelud trava predmet je brojnih istraživanja. Naime, ako se analizira sadržaj ekstrakta peludi *Phelum pratense*, livadne mačice, uočava se kako su nazastupljeniji alergenski proteini Phl p5 i Phl p6, koji predstavljaju više od 50% proteina. Za razliku od njih, Phl p1 predstavlja manje od 10% u ukupnom sastavu proteina, a čini najrelevantniji, pojedinačni, primarni senzitivator u odraslih pacijenata i djece alergičnih na pelud trava.² Naime, Phl p1 pripada obitelji ekspanzina, koja se nalazi i u drugim dijelovima biljaka. U jesen, nakon ugi-banja biljaka, aerosolizirane biljne čestice mogu biti prezentirane zajedno sa sporama *Alternarie* te započinju inicijalni senzitivirajući proces. AIT na pelud trava preporučuje se u pacijenta sa senzitivacijom na Phl p1 i/ili Phl p 5 zbog dokazanoga kliničkog učinka.²⁰ Značajan broj pacijenata alergičnih na pelud trava senzitiviran je na profilin, panalergen visoko zastupljen u biljkama. Upravo je senzitivacija na profilin zbunjujući čimbenik, koji rješava MAD. Pacijenti senzitivirani na profilin obično nemaju reakcije potaknute hranom, imaju eventualno blage, oralne reakcije. U pacijenata s dvostrukom senzitivacijom na polkalcin i profilin, te na Phl p7 i Phl p 12, a bez senzitivacije na glavne alergene Phl p1 i/ili Phl p5, učinkovitost AIT-a nije dokazana. Zaključiti se može kako senzitivacija na Phl p1 i/ili Phl p5, uz kliničke simptome, opravdava i indicira primjenu AIT-a na pelud trava. U pacijenata sa senzitivacijom samo na sporedne molekule alergena peludi nije dokazana učinkovitost AIT-a.



Alergija na pelud stabala

Alergeni *breze* i *hrasta* pripadaju obitelji PR10 proteina i primarni su senzitizeri. Primjena AIT-a na pelud breze, s dokazanim Bet v1, glavnim alergenom, pokazuje učinkovitost i kod osoba osjetljivih na pelud hrasta u Sjevernoj Americi. Ova učinkovitost se temelji na križnoj reaktivnosti među homolozima PR10 (breza, hrast). Alergijska preosjetljivost na pelud biljaka iz porodice *čempresa* (*Cupressaceae*) dominantna je u dijelovima Sjedinjenih Američkih Država (SAD) te u južnoj Europi. Glavni alergeni pripadaju obitelji pektat liaza (Cup a1, Cup s1, Jun a 1 i Cry j1) i pokazuju visoku križnu reaktivnost. Učinkovitost AIT-a na pelud *masline*, uz pozitivan SPT, sIgE na pelud masline, povećava i senzitivizacija na glavni alergen Ole e 1. Senzitivizacija na minor alergen Ole e 7 visoko je zastupljena među osobama koje žive u područjima s velikom ekspozicijom peludi maslina te je povezana s težim kliničkim oblicima bolesti. Međutim, pacijenti sa senzitivizacijom samo na Ole e 7 ne pokazuju učinkovitost AIT-a na pelud masline.

Alergija na pelud ambrozije

Alergija na pelud ambrozije je najdominantnija alergija na pelud korova u Sjevernoj Americi i u Europi. Glavni alergen Amb 1a iz obitelji pektat liaza marker je senzitivizacije i pokazuje nisku križnu reaktivnost s drugim molekulama peludi.²¹ Međutim, visoka je križna reaktivnost s drugim alergenskim molekulama vrste *Ambrosie*.² Primjena MA ima terapijsku primje-

nu, naime, proizvodi za AIT koji sadrže glavni alergen Amb 1a dostupni su na tržištu i imaju dokazanu kliničku učinkovitost.^{22,23}

Postupak odabira AIT-a kod multiplih senzitivizacija

Prvi korak je korelacija kliničkih simptoma koja, ako se podudara s monosenzitivizacijom u SPT-u i/ili sIgE, indicira primjenu pojedinačnog alergena u AIT-u. Ako su simptomi prisutni tijekom cijele peludne sezone, a u SPT-u uočavamo polisenzitivizaciju, tada se preporučuje primjena molekularne dijagnostike (ovisno o geografskom području): Phl p1/5, Bet v1, Ole e 1, Par j2, Cup a1, Art v1, Sal k1, Pla a 1/2, Amb a1, Pla 1, uz panalergene: Pru p3, Phl p7, Phl 12. Ako su u MAD-u pristupni glavni alergeni, tada treba razmotriti AIT na maksimalno dva alergenska ekstrakta. Ako nema dokaza o senzitivizaciji na glavne alergene, niti korelacije sa simptomima, AIT se ne preporučuje. Također senzitivizacija na profilin Phl p7 i Phl p12 te profilin isključuje učinkovitu primjenu AIT-a (slika 1 prema ref. 2).

Alergija na alergene mačke i psa

Primjena AIT-a u osoba alergičnih na mačku ili psa rijetko se preporučuje u kliničkoj praksi. Dominantni, glavni alergen mačke jest Fel d1, a senzitivizacija na ovu molekulu uz kliničke simptome indicira primjenu AIT-a. Senzitivizacija samo na sporedne alergene poput Fel d4 i Fel d7 ne opravdava primjenu AIT-a. Glavni alergeni psa su Can f1, Can f2 i Can f5 te prisutnost

sIgE na ove alergene uz kliničke simptome indicira AIT. Iako su dokazi ograničeni, AIT s ekstraktom alergena mačke pokazuje veću kliničku učinkovitost u odnosu na AIT alergenima psa.^{24,25}

Alergija na grinje

Der p 1/Der f 1 i Der p 2/Der f 2 glavni su alergeni grinja koji senzitiviraju većinu pacijenata alergičnih na grinje. Visoka je križna reaktivnost između *Dermatophagoides pteronissinus* i *Dermatophagoides farinae*. Senzitivizacija na Der p 1/Der f 1 češće je zastupljena u djece, sugerirajući inicijacijsku ulogu povezanu s proteolitičkom aktivnošću.²⁶ Druge vrste grinja, poznate kao skladišne grinje, međusobno pokazuju visoku križnu reaktivnost, dok je ograničena križna reaktivnost s glavnim alergenima. Pri odluci za AIT važno je uz kliničke simptome, SPT dokazati i prisutnost sIgE Der p 1/ Der p 2/ Der p 23. Ako su ove molekule negativne, a nalazimo samo sIgE Der p 10, takav nalaz upućuje na križnu reaktivnost kojom se ne može opravdati primjena AIT-a.⁶

Alergija na venome

Alergija na otrov pčele (*Apis mellifera*) široko je rasprostranjena i najbolje proučena. Do sada je opisano dvanaest alergenskih molekula. Najzastupljenije su glavni alergen fosfolipaza A2 (Api m 1) i sporedni peptidni alergen melittin (Api m 4).²⁷ Druge molekule, iako rjeđe zastupljene, imaju status glavnog alergena Api m 2 (hijaluronidaza), Api m 3 (acidna fosfataza), Api m 5 (dipeptidilpeptidaza IV) i Api m 10 (icarapin). Neke molekule su marker težih kliničkih fenotipova poput Api m 4 ili neuspjeha AIT-a, kao što je Api m 10.^{28,29} Dominantne alergene ose (*Vespa spp*) čine fosfolipaza A1 (Ves v 1), hijaluronidaza (Ves v 2) i antigen 5 (Ves v 5). Najznačajni alergeni papirne ose (*Polistes dominula*) jesu fosfolipaza A1 (Pol d 1), dipeptidil peptidaza IV (Pol d 3) i antigen 5 (Pol d 5). Molekularna dijagnostika omogućava razlikovanje dvostruke senzitivizacije i križne reaktivnosti i omogućuje precizniju AIT kod alergije na pčelu, osu ili papirnu osu. Jasni dominantni alergeni pčele jesu Api m 1, Api m 3, Api m 4 i Api m 10, dok križno reagiraju Api m 2, Api m 5 i Api m 12 s alergenima ose. Glavni alergeni ose Ves v 1 i Ves v 5 pokazuju križnu reaktivnost s alergenima papirne ose Pol d 1 i Pol d5. Nove molekule su neophodne u dijagnostici alergije na papirnu osu, pogotovo u slučaju dvostruke senzitivizacije. MAD je koristan i u dijagnostici anafilaksije uzrokovane pčelom ako nije dokazana senzitivizacija na ekstrakt venoma, a što se može vidjeti u pacijenata s mastocitozom.³⁰

Alergija na kikiriki

Alergijske reakcije na kikiriki, pogotovo životno ugrožavajuće, mogu biti potaknute skladišnim proteinima, kao što su Ara h1, Ara h 2, Ara h 3 i Ara h 6. Blaže

kliničke slike izazivaju križno reaktivni proteini, poput Ara h 5, profilin povezan s alergijom na trave, Ara h 8, pripadnik PR10 obitelji koji je povezan s alergijom na pelud breze i Ara h 9, nsLTP povezan s lipotransferin sindromom. Reakcije povezane s Ara h 5 i Ara h 8 blage su, ograničene na orofarinks, poznate kao oralni alergijski sindrom. Ara h 2 dominantni je 2S globulin; kao skladišni protein može pokrenuti sistemne alergijske reakcije i anafilaksiju. Koncentracija sIgE na Ara h 2 dobar je marker težine alergijske reakcije te predviđa alergijsku reakciju u provokacijskom pokusu.

Senzitivizacija na Ara h1, Ara h 2 i Ara h 6 uz kliničke simptome omogućava procjenu rizika anafilaksije te indicira primjenu oralne imunoterapije na kikiriki. Proizvod za oralnu imunoterapiju na kikiriki odobren je od strane regulativnih tijela Europe i Amerike te se očekuje njegova šira primjena.^{31,32}

Molekularna dijagnostika i sigurnost AIT-a

Ograničeni su dokazi o mogućim pokazateljima rizika za neželjene reakcije tijekom AIT-a. Jedan od njih je i karakteristični obrazac senzitivizacije. Najbolje proučeni model jest alergija na trave. Učestalost neželjenih reakcija na supkutanu primjenu AIT-a, lokalnih i sistemnih, u korelaciji je s progresijom senzitivizacije (Phl p 1+5+12>Phl p1+ 5>Phl p 1 ili Phl p 5).³³ I kod sublingvalne primjene AIT-a neželjene reakcije vezane su uz visoke razine sIgE na Phl p 1 ili Phl p 5.³⁴ Izloženost visokim koncentracijama peludi trava u okolini vezana je uz senzitivizaciju na profilin i teže neželjene reakcije na hranu uzrokovane profilinom. Upravo ove reakcije slične su rijetkim reakcijama uočenim nakon primjene sublingvalne imunoterapije (SLIT) i predstavljaju model za njihovo detaljno izučavanje.²

Dijagnoza alergije i identifikacija uzročnog alergena započinje praktičnim, jeftinim i široko dostupnim pristupom primjene *prick* testa s ekstraktom alergenskog izvora. Alergenski ekstrakti, unatoč poznatim nedostacima, i dalje su temelj dijagnostike, ali i alergenske imunoterapije. Uvođenje i daljnji razvoj molekularne dijagnostike omogućava precizno otkrivanje profila senzitivizacije (razlikovanje glavnog alergena koji je pokretač alergijske reakcije te sporednog alergena koji je izvor senzitivizacije), procjenu razvoja i težine alergijskih reakcija te individualizaciju u propisivanju alergenske imunoterapije s ciljem poboljšanja njene učinkovitosti. Jeftiniji je i opravdan pristup „od klinike do molekule“ s ciljanim odabirom molekula inkriminiranog alergena. Suprotan pristup, „od molekule do klinike“ s prvotnom primjenom *multiplex* testova (brojni alergenski ekstrakti i molekule alergena), nakon koje slijedi izvođenje *prick* testa, može biti opravdan u pacijenta s multiplim alergijama i neobjašnjivim kliničkim simptomima. Stoga je pred nama primjena molekularne dijagnostike alergijskih bolesti u eri precizne, paci-

jentu prilagođene medicine kroz dijagnostiku, liječenje i intervencijske mjere.

LITERATURA

- Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Grönlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29(7):896–904.
- Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, Kleine-Tebbe J, Matricardi PM, Ollert M i sur. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021;76(12):3642–58.
- A WAO – ARIA – GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091.
- Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):228–38.
- Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy*. 2001;56(6):478–90.
- Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N i sur. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34 Suppl 28:e13854.
- Matricardi PM, Dramburg S, Skevaki C, Renz H. 'Molecular extracts' for allergy diagnostics and therapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):55–8.
- Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, Saggio B, Albertini M, Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy*. 2011;66(1):92–100.
- Kilic M, Çilkol L, Taşkın E. Evaluation of some predictive parameters for baked-milk tolerance in children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(2):53–9.
- Ayats-Vidal R, Valdesoiro-Navarrete L, García-González M, Asensio-De la Cruz O, Larramona-Carrera H, Bosque-García M. Predictors of a positive oral food challenge to cow's milk in children sensitized to cow's milk. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):568–75.
- Santos AF, Brough HA. Making the Most of In Vitro Tests to Diagnose Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):237–48.
- Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP i sur. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):583–8.
- Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, Dharmage SC, Gurrin LC, Ponsonby AL i sur. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy*. 2019;74(2):318–26.
- Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S i sur. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):894–901.e5.
- Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S i sur. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):541–549.e8.
- Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1645–52.e8.
- Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):15–8.
- Zubchenko S, Sharikadze O, Maruniak S. Allergen component testing – a new era in diagnostics of patients with pollen allergy. *Wiad Lek*. 2019;72(3):391–4.
- Caimmi D, Manca E, Carboni E, Demoly P. How molecular allergology can shape the management of allergic airways diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):149–54.
- Nolte M, Barber D, Maloney J, Li Z, Kaur A, Galan A i sur. Timothy specific IgE levels are associated with efficacy and safety of timothy grass sublingual immunotherapy tablet. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(6):509–515.e2.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S i sur. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1–101.
- Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, Casale T, Kaur A, Fisher R i sur. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1342–1349.e6.
- Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Ellis AK, Kleine-Tebbe J, Lu S. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2322–2331.e5.
- Uriarte SA, Grönlund H, Wintersand A, Bronge J, Sastre J. Clinical and Immunologic Changes due to Subcutaneous Immunotherapy With Cat and Dog Extracts Using an Ultrarush Up-Dosing Phase: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(2):133–40.
- Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I i sur. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):813–821.e7.
- Barber D, Arias J, Boquete M, Cardona V, Carrillo T, Gala G i sur. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(7):1129–38.
- Radauer C, Nandy A, Ferreira F, Goodman RE, Larsen JN, Lidholm J i sur. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy*. 2014;69(4):413–9.
- Spillner E, Blank S, Jakob T. Hymenoptera allergens: from venom to 'venome'. *Front Immunol*. 2014;5:77.
- Michel Y, McIntyre M, Ginglinger H, Ollert M, Cifuentes L, Blank S i sur. The putative serine protease inhibitor Api m 6 from *Apis mellifera* venom: recombinant and structural evaluation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(7):476–84.
- Schiener M, Hilger C, Eberlein B, Pascal M, Kuehn A, Revets D i sur. The high molecular weight dipeptidyl peptidase IV Pol d 3 is a major allergen of *Polistes dominula* venom. *Sci Rep*. 2018;8(1):1318.
- Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T i sur. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(5):651–60.
- Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO i sur. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991–2001.
- Sastre J, Rodríguez F, Campo P, Laffond E, Marín A, Alonso MD. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015;70(5):598–600.
- Calderón MA, Simons FER, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67(3):302–11.



Pregled | Review

Biološka terapija u alergijskim bolestima

Biological therapy in atopic diseases

Iva Mrkić Kobal^{1,2✉}, Mirjana Turkalj^{2,3,4}

¹ Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

³ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

⁴ Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

Glavne riječi

TEŠKA ASTMA; ATOPIJSKI DERMATITIS;
KRONIČNA IDIOPATSKA URTIKARIJA;
KRONIČNI RINOSINUSITIS S NOSNOM POLIPOZOM;
ALERGIJA NA HRANU; ANAFILAKSIJA;
BIOLOŠKA TERAPIJA

Keywords

SEVERE ASTHMA; ATOPIC DERMATITIS;
CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA;
CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSIS;
FOOD ALLERGY; ANAPHYLAXIS;
BIOLOGIC THERAPY

SAŽETAK. Tijekom posljednjeg desetljeća napredak u razumijevanju patogenetskih mehanizama alergijskih bolesti doveo je do razvoja molekularno specifičnih lijekova, tzv. bioloških lijekova koji su se pokazali učinkovitim u liječenju na dosadašnju terapiju refraktornih alergijskih bolesti. Njihova primjena pokazala se učinkovitom u smanjenju težine i učestalosti alergijskih reakcija, uz odličan sigurnosni profil. Najbolji učinak imaju lijekovi koji reguliraju Th-2 upalni odgovor i poništavaju učinak Th-2 interleukina (IL): IL-4, IL-5, IL-13 i imunoglobulina E (IgE). U kliničkoj primjeni s definiranim indikacijama su omalizumab, mepolizumab, dupilumab, reslizumab, tezepelumab i drugi. Navedeni lijekovi pokazali su se kao izvrsna alternativa terapiji oralnim kortikosteroidima, osobito u liječenju bolesnika s astmom, ali i u drugim alergijskim bolestima, kao što su alergija na hranu, kronična urtikarija, kronični rinosinuzitis s nosnom polipozom te idiopatska anafilaksija. Odabir biološkog lijeka ovisi o endotipu bolesti pojedinog pacijenta. Zbog navedenog se smatra da je era biološkog liječenja otvorila poglavlje tzv. personaliziranog pristupa liječenju, odnosno preciznoj medicini. Razvoj novih monoklonskih protutijela usmjerenih na medijatore Th-2 upalnog odgovora povećava potencijal za uspjeh u daljnjem razvoju bioloških lijekova, liječenju alergijskih bolesti i drugih stanja povezanih s ovom vrstom upale.

SUMMARY. Over the past decade, advancements in understanding the pathogenetic mechanisms of allergic diseases have led to the development of molecularly specific drugs, known as biological drugs, which have proven effective in treating refractory allergic conditions. Their application has demonstrated efficacy in reducing the severity and frequency of allergic reactions, with an excellent safety profile. The most effective drugs are those that regulate the Th-2 inflammatory response and counteract the effects of Th-2 interleukins (IL): IL-4, IL-5, IL-13, and immunoglobulin E (IgE). In clinical practice, with defined indications, drugs such as omalizumab, mepolizumab, dupilumab, reslizumab, tezepelumab, and others have shown to be excellent alternatives to oral corticosteroid therapy, especially in treating patients with asthma, as well as in other allergic conditions such as food allergies, chronic urticaria, chronic rhinosinuzitis with nasal polyposis, and idiopathic anaphylaxis. The choice of a biological drug depends on the endotype of the individual patient's disease. Due to these developments, the era of biological treatment is considered to have opened a chapter in what is known as a personalized approach to treatment, or precision medicine. The ongoing development of new monoclonal antibodies targeting mediators of the Th-2 inflammatory response increases the potential for success in further advancing biological drug development, treating allergic diseases, and addressing other conditions associated with this type of inflammation.

Biološka terapija uključuje široki raspon medicinskih proizvoda poput cjepiva, krvi i krvnih pripravaka, alergenskih pripravaka, genske terapije, terapije stanicama i tkivnim proteinima te terapije rekombinantnim terapeutskim proteinima. Biološki pripravci koji se primjenjuju u terapijske svrhe izolirani su iz raznih izvora – ljudskih, životinjskih, iz mikroorganizama, a mogu biti i proizvedeni biotehnološkim metodama.¹ U ovom preglednom radu prikazat ćemo samo biološku terapiju monoklonskim protutijelima u liječenju alergijskih bolesti.

Alergijske bolesti predstavljaju najčešće kronične bolesti, posebno u razvijenim zemljama zapadnog svijeta. Mogu se manifestirati blagim ili po život opasnim kliničkim slikama, te uzrokuju značajno narušavanje

kvalitete života.² Brojna su istraživanja provedena s ciljem utvrđivanja patomehanizama različitih alergijskih bolesti kako bi terapijski mogli što bolje djelovati na njih. Otkriće navedenih patomehanizama te dokaz uključenosti T-pomoćničkog odgovora tipa 2 (Th-2), involviranost interleukina 4 (IL-4), IL-5 i IL-13 postali su ključ u razvoju biološke terapije u alergijskim bolestima. Osim samih interleukina, i kemokini su postali ključ istraživanja biološke terapije, iako za sada nisu pokazali dovoljnu učinkovitost.³

✉ Adresa za dopisivanje:

Iva Mrkić Kobal, dr. med.,
Poliklinika za dječje bolesti Helena, Ulica kneza Branimira 71, 10000 Zagreb,
e-pošta: iva.mrkic@gmail.com

Prva uspješna primjena monoklonskih protutijela u ljudi bila je 1982. u pacijenta s limfomom, dok je prvo mišje rekombinantno protutijelo odobreno 1986. u prevenciji odbacivanja bubrega nakon transplatacije. Tek u kasnim 1990-im godinama kimerična monoklonska protutijela odobrena su i stavljena na tržište.⁴ Razvoj monoklonskih protutijela imao je važnu ulogu u liječenju različitih bolesti, uključujući alergijske i imunološke bolesti. Inicijalno su odobrena za liječenje astme, potom kronične urtikarije, pa alergijskog rinosinusitisa s nosnom polipozom i atopijskog dermatitisa.⁵

Terapeutska monoklonska protutijela su tipično imunoglobulini IgG izotipa: mogu biti mišji (sufiks: -omab), kimerični (sufiks: -ximab), humanizirani (sufiks: -zumab) ili ljudski (sufiks: -umab).⁶

Biološka terapija u liječenju astme

Astma je kronična heterogena upalna bolest donjih dišnih putova. Najčešća je kronična bolest u djece s prevalencijom 3 – 20% u Europi.⁷ Prevalencija astme u Hrvatskoj iznosi 5 – 9,7% ovisno o županiji u kojoj je provedeno istraživanje.^{8–12}

Prema dostupnim podacima oko 2,5% djece s astmom ima tešku astmu. Na nju otpada polovina resursa za dječju astmu, a povezana je s povećanim rizikom mortaliteta i razvojem kronične opstruktivne plućne bolesti u odrasloj dobi.¹³

Teška astma definira se kao astma koja uz visoki stupanj terapije (srednje ili visoke doze inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujuće beta-2 agoniste [LABA], čak i oralne kortikosteroide) ne postiže optimalnu kontrolu bolesti ili je navedena terapija trajno potrebna kako bi se održala kontrola.¹⁴ Tu su svoje mjesto u liječenju astme pronašli biološki lijekovi koji se prema smjernicama uvode kao dodatna uz već postojeću terapiju astme.¹⁵

Odabir biološkog lijeka temelji se na prepoznavanju fenotipskih i endotipskih obilježja astme u pojedinca, s ciljem pružanja najučinkovitijeg liječenja prilagođenog pojedinom pacijentu.

Kako bismo odabrali odgovarajući biološki lijek u teškoj astmi moramo najprije odrediti endotip te astme.^{14,16} Prema endotipovima astma se temeljem upalnog odgovora dijeli na astmu s predominacijom tipa 2 upalnog odgovora (engl. *T2-high*) i astmu s niskim tipom 2 upalnog odgovora (engl. *T2-low*). Astmu s dominantnim T2 upalnim odgovorom karakterizira eozinofilna upala u dišnim putovima. Epitelne stanice dišnih putova na podražaj alergena, zagađivača, virusa, bakterija luče tzv. alarmine (epitelne citokine) poput IL-25, IL-33 i TSLPa. Kod pacijenata senzibiliziranih na inhalacijske alergene dendritične stanice prezentiraju udahnuti alergen tkivnim memorijskim CD4+ pomoćničkim limfocitima T. S druge strane

alarmini oslobođeni iz epitelnih stanica aktiviraju prirodne limfoidne stanice tipa 2 (ILC-2). I Th-2 stanice i ILC-2 proizvode visoke razine T2 citokina: IL-4, IL-5 i IL-13. IL-4 ima ključnu ulogu u diferencijaciji pomoćničkih T-limfocita u Th-2 stanice i promovira prekapčanje proizvodnje imunoglobulina u IgE razred u limfocitima B. IL-5 potiče proliferaciju i razvoj eozinofila, produžava njihovo preživljavanje i aktivira eozinofile koji otpuštaju cisteinil leukotriene i toksične granule uzrokujući oštećenje tkiva i kroničnu upalu. IL-13 potiče inducibilnu sintetazu dušičnog oksida (iNOS) u epitelnim stanicama, potiče hipersekreciju sluzi te migraciju eozinofila iz krvi u tkiva. Biološki lijekovi odobreni u liječenju astme rezervirani su uglavnom za *T2 high* astmu.¹⁷ Inicijalno je odobren omalizumab, potom mepolizumab i reslizumab, benralizumab, dupilumab te na kraju tezepelumab (tablica 1).^{15,18}

Omalizumab je prvi biološki lijek odobren u liječenju teške astme od 2005. godine.¹⁹ To je monoklonsko IgE protutijelo koje se veže na slobodni IgE i posljedično smanjuje razinu vezanja IgE-a na IgE receptor izražen na mastocitima, bazofilima i antigen-prezentirajućim stanicama.^{20–22} S obzirom na duljinu kliničke primjene dokazano je da ima dobar sigurnosni profil. Odobren je za liječenje umjereno teške i teške astme u odraslih, djece u dobi 12 – 17 te u djece dobi 6 – 11 godina koji imaju uIgE 30 – 1500IU/ml i senzibilizaciju na minimalno jedan cjelogodišnji alergen. Preporuka je da se prilikom prve tri primjene pacijenti opserviraju minimalno sat vremena zbog mogućnosti anafilaksije.¹⁵ Dosadašnjim istraživanjima primijećeno je da omalizumab pridonosi smanjenju broja egzacerbacija, poboljšava kvalitetu života i plućnu funkciju te smanjuje potrebu za sistemskim kortikosteroidima.^{23,24}

U pacijenata s teškom astmom i eozinofilnim upalnim odgovorom registrirana su tri monoklonska protutijela za IL-5 ili alfa lanac IL-5 receptora. To su mepolizumab, reslizumab te benralizumab.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko IgG1 protutijelo s visokim afinitetom za IL-5. Ono sprječava vezanje IL-5 za IL-5 receptor, čime inhibira stvaranje i preživljavanje eozinofila. Registriran je za liječenje astme u odraslih i djece dobi 12 – 17 godina s teškom nekontroliranom eozinofilnom astmom. Uvjet je broj eozinofila u krvi $\geq 300/\mu\text{l}$ u prethodnih 12 mjeseci, odnosno $\geq 150/\mu\text{l}$ na početku liječenja. Mepolizumab smanjuje broj egzacerbacija i poboljšava plućnu funkciju.^{15,24} Reslizumab je anti-IL-5 monoklonsko protutijelo registrirano za liječenje eozinofilne teške astme u odraslih. Vežući se za drugi epitop na IL-5 ima veći afinitet za vezanje u odnosu na mepolizumab.²⁵

Benralizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže na alfa-podjedinicu receptora za IL-5, čime blokira vezanje IL-5 za receptor s posljedičnom inhibicijom eozinofilne diferencijacije i matura-

TABLICA 1. BIOLOŠKI LIJEKOVI ODOBRENI ZA LIJEČENJE ASTME

TABLE 1. BIOLOGICS APPROVED FOR ASTHMA TREATMENT

Lijek	Cilj djelovanja	Odobrenje		Indikacija	Doziranje	Nuspojave
		FDA	EMA			
Omalizumab	Cirkulirajući IgE	≥6g	≥6g	Alergijska teška astma (TA) sa senzibilizacijom na cjelogodišnje alergene prema težini i vrijednosti uIgE	Supkutano, svaka 2 – 4 tjedna prema vrijednostima uIgE i tjelesnoj masi	Lokalne reakcije na mjestu uboda, vrućica (6 – 12 godina), anafilaksija (vrlo rijetko)
Mepolizumab	Cirkulirajući IL-5	≥6g	≥6g	Nekontrolirana TA i Eo ≥150/μL ili ≥300/μL u posljednjih 12 mj.	6 – 11 g.: 40 mg >12 g.: 100 mg / 4 tjedna	Lokalna reakcija, glavobolja, kongestija nosa, anafilaksija (vrlo rijetko)
Benralizumab	IL-5Ra	≥12g	Ne	Nekontrolirana TA i Eo ≥150/μL ili ≥300/μL u posljednjih 12 mj.	30 mg / 8 tjedana (prve 3 doze svaka 4 tjedna)	Lokalna reakcija, glavobolja, faringitis, anafilaksija (vrlo rijetko).
Dupilumab	IL-4Ra	≥6g	≥6g	Nekontrolirana TA i Eo ≥150/μL ili ≤1500/μL i/ili FeNO ≥25ppb i/ili potreba za oralnim kortikosteroidima	6 – 11 g. ≤30 kg: 100 mg / 2 tjedna ili 300 mg / 4 tjedna 6 – 11 g. ≥30 kg: 200 mg / 2 tjedna ili 300 mg / 4 tjedna ≥12 g.: 200 mg / 2 tjedna	Lokalna reakcija, konjunktivitis, tranzitorna eozinofilija, eozinofilna granulomatoza s poliangitisom – EGPA (vrlo rijetko), anafilaksija (vrlo rijetko)
Tezepelumab	TSLP	≥12g	≥12g	TA T2 ili ne-T2 upalnim odgovorom	210 mg / 4 tjedna	Lokalna reakcija, faringitis, artralgijske, lumbalna bol, kongestija nosa, anafilaksija (vrlo rijetko)

cije u koštanoj srži. Osim navedenog može se vezati i preko Fc domene IgG receptora FcγIIIa na NK stanicama, makrofazima, neutrofilima i tako poticati stanično ovisnu citotoksičnost u cirkulirajućim i tkivnim eozinofilima.²⁶ Dvojno djelovanje benralizumaba dovodi brzo do poboljšanja simptoma i plućne funkcije.²⁷ S obzirom na mehanizam djelovanja benralizumab je odobren kao dodatni lijek za liječenje nekontrolirane teške eozinofilne astme u odraslih i djece dobi 12 – 17 godina. Uvjeti za primjenu su teška astma koja nije kontrolirana uz primjenu visokih doza ICS+LABA s bazalnim vrijednostima eozinofila u periferiji ≥300 stanica(st)/μL ili ≥150 st/μL kod pacijenata ovisnih o oralnim kortikosteroidima.^{15,28}

Dupilumab je ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo koje se veže na alfa lanac receptora za IL-4 (IL-4Ra), zajedničkom za oba IL-4R kompleksa: tip I (IL-4 specifičan) i tip II (IL-4 i IL-13 specifičan).^{29,30} Aktivacija navedenog kompleksa ligandom stimulira signalnu kaskadu involviranu u modulaciju ekspresije gena za prekapćanje proizvodnje protutijela na IgE razred, diferencijaciju Th-2 imunološkog odgovora i M2 polarizaciju makrofaga. IL-4 i IL-13 mogu smanjiti kemo-taksiju i više izvršnih funkcija neutrofila kod ljudi.^{31–33} Vrijednosti IL-13 su visoke u alergijskoj i nealergijskoj astmi u usporedbi sa zdravim kontrolama.³⁴ S obzirom na navedeno dupilumab je indiciran u odraslih i pedijatrijskoj populaciji dobi 12 – 17 godina u pacijenata s nekontroliranom teškom eozinofilnom astmom te u

dobi 12 – 17 godina u pacijenata s nekontroliranom teškom alergijskom astmom. Kriteriji za uključivanje su teška astma koja nije kontrolirana terapijom sa srednje visokom/visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida (ICS) uz dodatak do dva kontrolna lijeka uključujući oralne kortikosteroide. Th-2 upalni odgovor mora biti karakteriziran povišenim eozinofilima u krvi ≥150 i/ili povišenim vrijednostima frakcije izdahnutoga dušičnog oksida (FeNO) ≥20ppb. Što je veća vrijednost eozinofila u krvi i FeNO-a, veća je klinička učinkovitost dupilumaba kako u smanjenju egzacerbacija tako i u poboljšanju plućne funkcije.³⁵

Tezepelumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo koje se veže na ljudski timusni stromalni limfopoetin (TSLP) i sprječava njegovo vezanje za receptor. Odobren je za liječenje teške astme s *T2-high* i *T2-low* upalnim odgovorom u odraslih i djece u dobi 12 – 17 godina.³⁶

Biološka terapija u liječenju urtikarije

Urtikarija je definirana kao bolest s naglim nastankom urtika, angiodema ili oboje. Kronična urtikarija je ona koja traje duže od šest tjedana. Kronična urtikarija dijeli se na kroničnu spontanu i kroničnu inducibilnu urtikariju. Prema smjernicama svi oblici kronične urtikarije liječe se prema jednom algoritmu.³⁷

U liječenju kronične spontane urtikarije samo je omalizumab registriran u liječenju iako su brojni drugi

lijekovi trenutno u kliničkim istraživanjima. On je uveden kao treći korak u liječenju kronične urtikarije kao dodatna terapija četverostrukoj dozi antihistamina. Učinkovitost omalizumaba potvrđena je brojnim studijama. Pokazao se učinkovitim u liječenju 52 – 90% pacijenata s kroničnom urtikarijom refraktornih na liječenje četverostrukom dozom antihistaminika. Učestalost nuspojava omalizumaba bila je usporediva s placebom. Omalizumab je promijenio tijek liječenja kronične spontane urtikarije, a pokazao se učinkovitim i u liječenju kronične inducibilne urtikarije uključujući kolinergičku urtikariju, urtikariju na hladnoću, solarnu urtikariju, vrućinom izazvanu urtikariju, simptomatski dermatografizam i urtikariju izazvanu pritiskom. Preporučena doza je 300 mg svaka četiri tjedna, neovisno o vrijednostima uIgE.^{37–41}

Biološka terapija u liječenju atopijskog dermatitisa

Atopijski dermatitis je učestala kronična upalna bolest kože s heterogenom patogenezom, karakterizirana disregulacijom imunološkog sustava i prevalencijom Th-2-posredovanoga imunološkog odgovora. Predstavlja najčešću bolest kože u djece.⁴² S obzirom na to da u patogenezi atopijskog dermatitisa prevladava Th-2 upalni odgovor, biološka terapija se razvijala u smjeru supresije istog. IL-4 i IL-13 su centralni u upalnom odgovoru u atopijskom dermatitisu, no isto tako suprimiraju ekspresiju glavnih proteina i lipida kožne barijere. IL-31 igra ključnu ulogu u nehistaminskom svrbežu kod atopijskog dermatitisa.⁴³ Težina bolesti određuje se različitim indeksima: SCORAD (engl. *Severity ScoRing of Atopic Dermatitis*), IGA (engl. *Investigator's Global Assessment*), EASI (engl. *Eczema Area and Severity*).

Prvi biološki lijek odobren u liječenju atopijskog dermatitisa jest dupilumab. Europska medicinska agencija (EMA) odobrila ga je 2017. godine za odrasle s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom.⁴⁴ U jesen 2019. odobren je za djecu stariju od dvanaest godina, dok je od 2023. odobren za liječenje djece u dobi starije od šest mjeseci. Unatoč odličnom sigurnosnom profilu kod djece s atopijskim dermatitisom primijećene su specifične nuspojave lijeka poput konjunktivitisa, pogoršanja alopeciae areate, psorijaziformne erupcije i pojava ili egzacerbacija eritema lica te reakcija na mjestu primjene.⁴⁵ Uvođenje terapije dupilumabom u djece dobi od šest mjeseci do šest godina otvorilo je i pitanje primjene dupilumaba uz cjepiva. Za sada je preporuka da se ne odgađa primjena dupilumaba zbog primjene bilo kojega neživog cjepiva, uključujući i sezonsko protiv gripe, dok se primjena živih atenuiranih cjepiva preporučuje najmanje četiri tjedna prije započinjanja terapije dupilumabom. Također se preporučuje razmotriti pojedinačnu potrebu svakog pacijenta za navedenim cjepivom.⁴⁶

Tralokinumab i lebrikizumab različitim mehanizmima neutraliziraju IL-13, a odobreni su za liječenje atopijskog dermatitisa u odraslih i adolescenata. Kod obaju lijekova primijećena je reakcija na mjestu primjene samog lijeka, kao i konjunktivitis, što se povezuje kao i kod dupilumaba s inhibicijom IL-13.

Nemolizumab, inhibitor receptora za IL-31, prema kliničkim studijama izvrsno kupira svrbež kože, no nije se pokazao učinkovitim u smanjenju upalnih promjena kod atopijskog dermatitisa.

Terapija druge linije, inhibitori Janus kinaze (JAK) nude oralnu alternativu pacijentima koji nisu dobro odgovorili na terapiju dupilumabom. Abrocitinib i upadacitinib pokazali su se prema studijama jednako učinkovitim ili u visokim dozama i učinkovitijima od dupilumaba. Odobreni su za liječenje atopijskog dermatitisa u starijih od dvanaest godina.⁴⁷ (tablica 2)

Biološka terapija u liječenju kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom

Kronični rinosinuitis je bolest koja zahvaća 10 – 15% populacije razvijenih zemalja.^{5,48} Dijeli se prema endoskopskom nalazu i radiološkim nalazima na kronični rinosinuitis bez nosne polipoze (KRSbNP) i kronični rinosinuitis s nosnom polipozom (KRSsNP).⁴⁸ S obzirom na učestalost javljanja uz alergijsku astmu značajna redukcija nosnih polipa primijećena je u pacijenata liječenih omalizumabom zbog teške astme. Usporedno s placebom omalizumab značajno smanjuje nosne polipe, opstrukciju nosa i druge simptome kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom. S obzirom na navedeno odobren je kao dodatna terapija uz intranazalne kortikosteroide za liječenje KRSsNP-om u odraslih.⁴⁹ Mepolizumab je također pokazao značajno poboljšanje kliničke slike u pacijenata s nosnom polipozom uključujući i poboljšanje olfaktorne funkcije, čak i dugotrajno nakon prestanka terapije.⁵⁰ U Hrvatskoj je registriran za liječenje odraslih bolesnika s teškim KRSsNP-om kojima sistemski kortikosteroidi i/ili kirurški zahvat ne omogućuju dovoljno dobru kontrolu bolesti. Ostali anti-IL-5 i IL-5R nisu odobreni za liječenje KRSsNP.

Dupilumab za sada nije odobren u Hrvatskoj, no u Europi i Americi je našao svoje mjesto u liječenju KRSsNP-om. Velike kliničke studije pokazale su da je dupilumab učinkovit u redukciji veličine polipa i poboljšanju simptoma bolesti.⁵¹

Biološka terapija u liječenju alergije na hranu

Učestalost IgE-posredovane alergije na hranu u pedijatrijskoj populaciji se povećava i doseže 1 – 10% ukupne populacije dojenčadi i predškolske djece, 1 – 5% školske djece te oko 4,5% odraslih. Glavna metoda uzročnog liječenja IgE-posredovane alergije na hranu jest desenzibilizacija imunoterapijom specifičnom za alergen.

TABLICA 2. BIOLOŠKI LIJEKOVI I JAK-INHIBITORI ODOBRENI ZA LIJEČENJE ATOPIJSKOG DERMATITISA
 TABLE 2. BIOLOGICS AND JAK-INHIBITORS APPROVED FOR ATOPIC DERMATITIS TREATMENT

Bioološki lijek	Cilj djelovanja	Odobrenje	Nuspojave	Prednosti
Dupilumab	IL-4Ra	≥6 mj.	Konjunktivitis, lokalna reakcija	Ne zahtijeva laboratorijski monitoring, snažan sigurnosni profil, nema dokaza o imunosupresiji, studije u odraslih sugeriraju normalan odgovor na inaktivirana cjeviva
Tralokinumab	IL-13	≥12 g. EMA ≥18 g. FDA	Konjunktivitis, lokalna reakcija, vjerojatno manja učinkovitost od dupilumaba i lebrikizumaba	Ne zahtijeva laboratorijsko praćenje, snažan sigurnosni profil
Lebrikizumab	IL-13	≥12 g. EMA	Konjunktivitis, lokalna reakcija	Ne zahtijeva laboratorijski monitoring, snažan sigurnosni profil
JAK-inhibitori				
Upadacitinib	JAK-1 selektivni inhibitor	≥12 g.	Akne, nazofaringitis, povećana incidencija respiratornih infekcija gornjih dišnih putova i herpes virusnih infekcija, glavobolja, abnormalnosti hematoloških nalaza, povišene vrijednosti CK (ne klinički značajne), teoretski rizik malignih oboljenja, kardiovaskularnih bolesti, embolije, ozbiljnih infekcija	Oralna formulacija, brzo olakšanje svrbeža, poboljšanje sna, učinkovitiji u kratkotrajnom liječenju od bioloških lijekova, može biti učinkovit u pacijenata koji imaju i alopeciju areatu i vitiligo
Abrocitinib	JAK-1 selektivni inhibitor	≥18 g. EMA ≥12 g. FDA Japan	Mučnina, akne, povećana incidencija respiratornih infekcija gornjih dišnih putova i herpes virusnih infekcija, glavobolja, poremećaj hematoloških nalaza, povišenje lipida i CK (ne klinički značajne), teoretski rizik malignih oboljenja, kardiovaskularnih bolesti, embolije i ozbiljnih infekcija	Oralna formulacija, brzo olakšavanje svrbeža, može biti učinkovit u pacijenata koji imaju i alopeciju areatu i vitiligo

Provođenje imunoterapije u liječenju alergije na hranu (engl. *food allergen immunotherapy*, FAIT) preporučuje Europska akademija za alergiju i kliničku imunologiju (engl. *European academy for allergy and clinical immunology*, EAACI) kao jednu od metoda liječenja kojom se može podići prag tolerancije u bolesnika s IgE-posredovanom alergijom na proteine kravljeg mlijeka, jaja ili kikirikija.⁵² Najčešća metoda primjene FAIT-a jest oralna imunoterapija (OIT). Temelji se na postupnoj i kontroliranoj konzumaciji alergenske hrane postupnim povećanjem doze tijekom određenoga vremenskog intervala.^{53,54} Osim OIT-a, FAIT se može provoditi primjenom alergenskog pripravka sublingvalno, epikutano i subkutano. Brojne su studije dokazale učinkovitost FAIT-a primarno u povećavanju količine hrane koju pacijent može konzumirati bez reakcija, čime se smanjuje rizik od potencijalno po život opasnih reakcija nakon slučajne ingestije.⁵⁵ Unatoč dokazanoj učinkovitosti FAIT ima svoja ograničenja, od kojih je najvažnije njena sigurnost.⁵⁶

S obzirom da navedena terapija nije bez rizika, personalizirana medicina može doprinijeti sigurnijem liječenju alergije na hranu. U cilju toga nekoliko je bioloških lijekova koji se istražuju u liječenju alergije na hranu.⁵⁷

Prema do sada objavljenim istraživanjima dokazano je da omalizumab smanjuje rizik anafilaksije za vrijeme oralne imunoterapije, ne mijenjajući učinkovitost imunoterapije.⁵⁸

Omalizumab se također uspješno primjenjuje u liječenju bolesnika s alergijom na hranu kao monoterapija.⁵⁹ Međutim, koncept monoterapije omalizumabom zahtijeva dugotrajno liječenje, dok kombinirana primjena s oralnom imunoterapijom uključuje primjenu biološkog lijeka kroz nekoliko mjeseci. Potonje bi moglo smanjiti dugoročne troškove, a istovremeno poboljšati sigurnost OIT-a te brzinu postizanja doze održavanja. Omalizumab se također pokazao učinkovitom terapijskom opcijom za bolesnike koji su alergični na više namirnica.⁶⁰ Metaanaliza o učinkovitosti omalizumaba u liječenju alergija na hranu potvrdila je veliki terapijski potencijal omalizumaba. Od 868 pregledanih studija u analizu je bilo uključeno trideset studija u kojima je omalizumab primjenjivan kao monoterapija ili kao dodatak oralnoj imunoterapiji. Zaključeno je da je omalizumab povećao razine praga u provokacijskom testu na mlijeko i jaja i kod pacijenata koji su bili alergični na više namirnica u usporedbi s bolesnicima koji su bili samo na imunoterapiji, uz značajno poboljšanje kvalitete života.⁶¹ Budući da je patent za omalizumab istekao 2018., u tijeku je razvoj anti-IgE biosličnih lijekova i učinit će ovaj tretman lakšim dostupnim većem broju pacijenata u bliskoj budućnosti.⁶²

Primjena dupilumaba se također istražuje u liječenju alergije na hranu. Abdel-Gadir i suradnici su otkrili da je liječenje anti-IL-4Ra monoklonskim protutijelima kod pacijenata alergičnih na kikiriki povećalo

supresivnu funkciju regulacijskih T-limfocita reaktivnih na kikiriki, ističući potencijalni učinak terapije u bolesnika s alergijom na kikiriki.⁶³ Prvo kliničko iskustvo s dupilumabom u liječenju alergija na hranu opisali su Rial i suradnici koji su u tridesetogodišnje žene s teškim atopijskim dermatitisom i alergijom na kukuruz i orašaste plodove uočili razvitak tolerancije na hranu.⁶⁴ Trenutno su u tijeku kliničke studije za procjenu sigurnosti i učinkovitosti dupilumaba u liječenju alergije na hranu, koji se koristi kao dodatna terapija OIT-u i kao monoterapija u liječenju alergije na kikiriki.^{65,66} U tijeku je i randomizirano kliničko ispitivanje faze 2 za procjenu učinkovitosti imunoterapije s dupilumabom u bolesnika s poviješću višestrukih alergija na hranu, uključujući kikiriki.⁶⁷

Kombinirano liječenje antagonistima sva tri alarmina (TLSP, IL-25, IL-33) snažno je inhibiralo razvoj alergije na hranu, ali nijedno monoklonsko protutijelo nije moglo potaknuti razvoj tolerancije ili poboljšati kliničke učinke u bolesnika s manifestnom alergijom na hranu.⁶⁸ Etokimab, humanizirano imunoglobulinsko monoklonsko protutijelo, najviše je istraživano biološki lijek kao specifični antagonist IL-33. Faza 1 ispitivanja etokimaba na zdravim dobrovoljcima pokazala je povoljan sigurnosni profil i farmakodinamska svojstva.⁶⁹ Randomizirana, placebom kontrolirana studija faze 2a koja je procjenjivala sigurnost i učinkovitost jedne doze etokimaba na desenzibilizaciju odrasle osobe alergične na kikiriki pokazala je značajno povećanje desenzibilizacije na protein kikirikija nakon jedne intravenske primjene etokimaba u aktivnoj skupini uz sigurnosni profil usporediv s placebo-kontroliranim skupinom.⁷⁰

Biološka terapija u liječenju idiopatske anafilaksije

Anafilaksija je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije „ozbiljna sistemska reakcija preosjetljivosti koja uobičajeno nastaje naglo i može imati smrtni ishod. Tešku anafilaksiju karakterizira potencijalno životno narušavanje dišnih putova, disanja i/ili cirkulacije te može nastupiti i bez uobičajenih kožnih simptoma ili prisutnosti cirkulacijskog šoka“. Idiopatska anafilaksija (IA) je ona kod koje okidač nije identificiran.⁷¹ Trenutno ne postoji odobrena biološka terapija za liječenje, odnosno profilaksu sljedećih epizoda anafilaksije kod rekurentnih anafilaksija.⁷¹

Carter i suradnici su proveli dvostruko slijepu placebo-kontroliranu studiju omalizumabom u pacijenata s rekurentnom anafilaksijom. Autori su pronašli značajnu razliku između omalizumaba i placeba u broju anafilaktičnih događaja u šest mjeseci od početka terapije.⁷² Nedavni podatci pokazuju da pacijenti s anafilaksijom koji nisu bili kontrolirani uz oralne kortikosteroide i antihistaminike, nisu imali novih epizoda

anafilaksije nakon liječenja omalizumabom (300 – 375 mg svaka 2 – 4 tjedna) u trajanju 10 – 14 mjeseci. Osim omalizumaba postoje pojedinačni slučajevi opisane uspješne profilakse rekurentnih anafilaksija dupilumabom.^{73,74}

Zaključak

Biološki lijekovi i istraživanja na području bioloških lijekova otvorila su mogućnost tzv. precizne medicine alergijskih i imunoloških bolesti. Osnova navedenog leži u što boljem razumijevanju molekularnih mehanizama koji čine osnovu tih široko rasprostranjenih bolesti. Identifikacija preciznih molekularnih ciljeva mogla bi učiniti lakšim razvoj i korištenje bioloških lijekova prilagođenih za suprotstavljanje patogenetskom slijedu s ciljem promjene tijeka alergijskih i imunoloških bolesti.

LITERATURA

1. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipe-trou A i sur. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy*. 2015;70(7): 727–54.
2. Wang J, Zhou Y, Zhang H, Hu L, Liu J, Wang L i sur. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):138.
3. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza ML, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV i sur. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):270.
4. Liu JK. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014;3(4):113–6.
5. Jappe U, Beckert H, Bergmann KC, Gülsen A, Klimek L, Philipp S i sur. Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management, and new developments. *Allergol Select*. 2021;5: 1–25.
6. dos Santos ML, Quintilio W, Manieri TM, Tsuruta LR, Moro AM. Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54:e01007.
7. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
8. Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H, Škvorc M, Munivrana Š. Time trends in asthma and atopic diseases in North-West part of Croatia-ISAAC Phase III (2013). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(4):32–7.
9. Stipić-Marković A, Cvorišec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing incidence of allergy in Croatia. *Rad Med Sci Zagreb*. 2008;499:105–16.
10. Banac S, Rozmanic V, Manestar K, Korotaj-Rozmanic Z, Lah-Tomulic K, Vidovic I i sur. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia. *J Asthma*. 2013;50(8): 810–4.

11. Aberle N, Kljaić Bukvić B, Blekić M, Vučković M, Bardak D, Gudelj A *i sur.* Allergic diseases and atopy among schoolchildren in Eastern Croatia. *Acta Clin Croatica.* 2018;57(1):82–90.
12. Gudelj I, Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H, Miše K, Vrbica Z, Plavec D *i sur.* Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia. *Med Sci Monit.* 2012;18(4):43–50.
13. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):778–87.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ *i sur.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
15. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T *i sur.* EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14–44.
16. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A *i sur.* Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588.
17. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157–71.
18. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E *i sur.* DESTINATION study investigators. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(5):425–38.
19. van Buul AR, Taube C. Treatment of severe asthma: entering the era of targeted therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1713–25.
20. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F *i sur.* Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010;104(11):1608–17.
21. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K *i sur.* Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 2):107–17.
22. Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):47.
23. Humbert M, Taille C, Mala L, LE Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51:1702523.
24. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A *i sur.*; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–207.
25. Liddament M, Husten J, Estephan T, Laine D, Mabon D, Pukac L *i sur.* Higher Binding Affinity and *in vitro* Potency of Reslizumab for Interleukin-5 Compared With Mepolizumab. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(2):291–8.
26. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM *i sur.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344–53.e2.
27. Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):84–93.
28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M *i sur.*; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–41.
29. Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S *i sur.* Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75(5):1188–204.
30. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* 2020;69(2):187–96.
31. Marone G, Granata F, Pucino V, Pecoraro A, Heffler E, Loffredo S *i sur.* The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma. *Front Pharmacol.* 2019;10:1387.
32. Alasandagutti ML, Ansari MS, Sagurthi SR, Valluri V, Gadnam S. Role of IL-13 Genetic Variants in Signalling of Asthma. *Inflammation.* 2017;40(2):566–77.
33. Heeb LEM, Egholm C, Boyman O. Evolution and function of interleukin-4 receptor signaling in adaptive immunity and neutrophils. *Genes Immun.* 2020;21(3):143–9.
34. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278(1):162–72.
35. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF *i sur.* Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–96.
36. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME *i sur.* Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800–9.
37. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D *i sur.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGu-iDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734–66.
38. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E *i sur.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–9.
39. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A *i sur.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35.
40. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS *i sur.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67–75.
41. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, Shichter-Confino V, Mahlab-Guri K, Graif Y *i sur.*; Israeli Forum for investigating and treating Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1743–5.

42. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(5):384–9.
43. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1061–7.
44. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D *i sur.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–303.
45. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ *i sur.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44–56.
46. Martinez-Cabrales SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(4):443–55.
47. Butala S, Paller AS. Biologics in the management of childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):681–5.
48. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S *i sur.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1–464.
49. Tat TS. Omalizumab is effective in nasal polyposis with or without asthma, a real-life study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(8):100670.
50. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C *i sur.* Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1711–21.e6.
51. Fokkens W, Van Der Lans R, Reitsma S. Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(5):575–85.
52. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M *i sur.*; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018;73(4):799–815.
53. Scurlock AM. Oral and sublingual immunotherapy for treatment of IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):139–52.
54. Turkalj M, Miletić Gospić A, Višekruna Džidić I, Banić I. Food Allergen Immunotherapy in the Treatment of Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *Medicina.* 2024;60(1):121.
55. Arasi S, Castagnoli R, Pajno GB. Oral immunotherapy in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 24):51–3.
56. Labrosse R, Graham F, Des Roches A, Bégin P. The Use of Omalizumab in Food Oral Immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65(3):189–99.
57. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A *i sur.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(8):1133–47.
58. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, Hatano Y, Yamanouchi S, Ishikawa H *i sur.* Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453.
59. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahma SL, Jones SM *i sur.* A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xo-lair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1309–10.e1.
60. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E *i sur.* Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifoed allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):85–94.
61. Zuberbier T, Wood RA, Bindselev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Worm M *i sur.* Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1134–46.
62. Sampath V, Sindher SB, Alvarez Pinzon AM, Nadeau KC. Can food allergy be cured? What are the future prospects? *Allergy.* 2020;75(6):1316–26.
63. Abdel-Gadir A, Schneider L, Casini A, Charbonnier LM, Little SV *i sur.* Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(7):825–36.
64. Rial MJ, Barroso B, Sastre J. Dupilumab for treatment of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;(2):673–4.
65. Study in pediatric subjects with peanut allergy to evaluate efficacy and safety of dupilumab as adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03682770.* Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682770> [Pristupljeno 20.1.2024.]
66. Study to evaluate dupilumab monotherapy in pediatric patient with peanut allergy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03793608.* Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793608> [Pristupljeno 20.1.2024.]
67. Clinical study using biologics to improve multi OIT outcomes. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03679676.* Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679676> [Pristupljeno 20.1.2024.]
68. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm.* 2018;3858032.
69. Londei M, Kenney B, Los G, Marino MH. A Phase 1 study of ANB020, an anti-IL-33 monoclonal antibody in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):AB73.
70. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A *i sur.* Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019;4(22):e131347.
71. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S *i sur.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
72. Tanno LK, Martin B. Biologic Agents for the Treatment of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(4):625–33.
73. Carter MC, Maric I, Brittain EH, Bai Y, Lumbard K, Bolan H *i sur.* A randomized double-blind, placebo-controlled study of omalizumab for idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):1004–10.e2.
74. Yang BC. Biologics to treat anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(5):370–5.



Hereditarni angioedem u djece – dijagnostika i mogućnosti liječenja

Hereditary angioedema in children – diagnosis and treatment

Irena Ivković-Jureković^{1,2,3,4}

¹Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

²Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi

HEREDITARNI ANGIOEDEMA;
C1 INHIBITOR;
DJECA;
LIJEČENJE

Keywords

HEREDITARY ANGIOEDEMA;
C1 INHIBITOR;
CHILDREN;
TREATMENT

SAŽETAK. Hereditarni (nasljedni) angioedem (HAE) je rijetka nasljedna bolest kod koje su rana dijagnoza i učinkovito liječenje ključni. Bolest je obilježena ponavljajućim i nepredvidivim epizodama oticanja supkutanog i/ili submukoznog tkiva. Osim što dovode do funkcionalnih oštećenja, atake HAE značajno umanjuju kvalitetu života bolesnika, a edem lokaliziran u gornjem dišnom putu može dovesti do opstrukcije koja bez liječenja izaziva gušenje i životno ugrožava bolesnika. HAE s manjkom inhibitora C1 komponente komplementa posredovan je bradikininom, nasljeđuje se autosomno dominantno, a posljedica je mutacije gena koji kodira sintezu inhibitora C1 komponente komplementa (tip 1 HAE – niska razina i aktivnost C1 inhibitora i tip 2 HAE – niska aktivnost C1 inhibitora). Daleko rjeđi tip HAE ima normalnu razinu i aktivnost C1 inhibitora (HAE s normalnim C1 inhibitorom – HAE-nC1-INH). Dijagnoza se postavlja određivanjem razine i aktivnosti C1 inhibitora i razine C4 komponente komplementa u krvi, u svih bolesnika sa suspektnim simptomima te svih potomaka roditelja s dijagnozom HAE tip 1 i HAE tip 2. Dva podudarna testa potvrđuju dijagnozu, a genska analiza je potrebna samo u nejasnim slučajevima i kod osoba s urednim C1 inhibitorom. Terapija HAE uključuje liječenje akutnih napadaja, kratkotrajnu profilaksu i dugotrajnu profilaksu. Cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti i normalizacija života bolesnika.

SUMMARY. Hereditary angioedema (HAE) is a rare and disabling disease for which early diagnosis and effective therapy are critical. It is characterized by recurrent and unpredictable attacks of swelling of the subcutaneous and submucosal tissues. Recurrent attacks of angioedema lead to functional impairment, reduced quality of life, while edema involving the submucosa of the upper airways may cause airway obstruction which, without treatment, may lead to suffocation and death. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) is a rare autosomal dominant disorder due to either deficiency (HAE type I) or dysfunction (HAE type II) of the serine protease inhibitor (serpin) C1 (C1-INH). A less common form of hereditary angioedema has normal C1-INH protein level and function (HAE-nC1-INH). Testing children from HAE affected families should be carried out as soon as possible and all offspring of an affected parent should be tested. To confirm the diagnosis of HAE-1/2, testing should be repeated in patients who have positive test. Genetic testing can help establish the diagnosis in ambiguous cases of suspected HAE and should be performed in all cases of HAE with normal C1 inhibitor. HAE therapy includes treatment of acute attacks, short-term prophylaxis and long-term prophylaxis. The goals of treatment are to achieve total control of the disease and to normalize patients' lives.

HAE je rijetka nasljedna bolest koja se manifestira ponavljajućim i nepredvidivim epizodama oticanja supkutanog i/ili submukoznog tkiva. Otekline mogu zahvatiti bilo koji dio tijela, a najčešće se pojavljuju na ekstremitetima, probavnom sustavu, genitalijama, licu i gornjim dišnim putovima.^{1,2} Osobito je opasno oticanje grkljana koje može dovesti do gušenja i smrti. Prevalencija HAE je oko 1:50.000 osoba, a javlja se podjednako često u oba spola.¹ Ova bolest, iako rijetka, velik je zdravstveni problem globalno, prvenstveno za bolesnike i njihove obitelji. Bolesnici se često godinama obrađuju i liječe pod različitim netočnim dijagnozama i prosječno prođe do osam godina prije postavljanja dijagnoze HAE.² Zbog ponavljajućih napadaja bolesnici tijekom godina razvijaju funkcionalna ošte-

ćenja organa, imaju značajno smanjenu kvalitetu života (engl. *quality of life*, QOL) i povećanu smrtnost.^{3,4}

Definicija i klasifikacija HAE

Angioedem je obilježen prolaznom reakcijom u koži/potkožnom tkivu ili na sluznici, odnosno u submukoznom tkivu, s lokaliziranom povećanom propusnošću krvnih žila i posljedičnim razvojem otekline.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Irena Ivković-Jureković, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0001-5024-7149>
Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,
e-pošta: irenainkovicjurekovic@gmail.com

TABLICA 1. KLASIFIKACIJA ANGIOEDEMA (PRILAGOĐENO PREMA LIT. 9)
TABLE 1. CLASSIFICATION OF ANGIOEDEMA (ADAPTED ACCORDING TO LIT. 9)

Angioedem induciran bradikininom / Bradykinin-induced angioedema				Angioedem induciran histaminom / Histamine-induced angioedema		Nepoznati medijator / Unknown mediator
Deficit/disfunkcija C1-INH / C1-INH deficiency/defect		Normalan C1-INH / C1-INH normal		IgE posredovan / IgE mediated	Ne-IgE posredovan / Non-IgE mediated	
Prirođeni / Inherited	Stečeni / Acquired	Prirođeni / Inherited	Stečeni / Acquired			
HAE-1 HAE-2	AAE-C1-INH	HAE-nC1-INH (HAE-FXII, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-HS3ST6, HAE-ANGPT, HAE-MIOF, HAE-UNK)	ACEI-AE AE induciran drugim lijekovima /Other drug induced AE	Angioedem u anafilaksiji Angioedem s urtikarijom ili bez nje / Angioedema with anaphylaxis Angioedema with or without urticaria	Angioedem s urtikarijom ili bez nje /Angioedema with or without urticaria	Idiopatski angioedem / Idiopathic AE

AE – angioedem / angioedema; C1 INH – inhibitor C1 esteraze / C1 esteraze inhibitor; HAE-1 – hereditarni angioedem zbog deficita inhibitora C1 esteraze / HAE-1 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-2 – hereditarni angioedem zbog disfunkcije inhibitora C1 esteraze / HAE-2 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor dysfunction; AAE-C1-INH – stečeni angioedem zbog deficita inhibitora C1 esteraze / acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency; HAE-nC1-INH – hereditarni angioedem s normalnim C1 inhibitorom / hereditary angioedema with normal C1-inhibitor levels; FXII – faktor XII/factor XII; PLG – plazminogen/plasminogen; KNG1 – kininogen 1/kininogen 1; HS3ST6 / Heparan Sulfate Glucosamine 3-Sulfotransferase 6; ANGPT – angiopoetin 1 / angiopoetin 1; MIOF – mioferin / myoferlin; UNK – nepoznati / unknown; ACEI – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima / angotensin converting enzyme inhibitor-induced

TABLICA 2. TIPOVI HAE
TABLE 2. TYPES OF HAE

	Razina C1-INH / C1-inhibitor level	Aktivnost C1-INH / C1-inhibitor activity	Razina C4 / C4 level
HAE-1	↓	↓	↓
HAE-2	N/↑	↓	↓
HAE-nC1-INH	N	N	N

C1 INH – inhibitor C1 esteraze / C1 esteraze inhibitor; C4 – komponenta 4 komplementa / C4 component; HAE-1 – hereditarni angioedem zbog deficita inhibitora C1 esteraze / HAE-1 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-2 – hereditarni angioedem zbog disfunkcije inhibitora C1 esteraze / HAE-2 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor dysfunction; HAE-nC1-INH – hereditarni angioedem s normalnim inhibitorom C1 esteraze / hereditary angioedema with normal C1 inhibitor; N – normalan / normal

Može biti posredovan bradikininom i/ili medijatorima iz mastocita, u prvom redu histaminom (tablica 1).^{5–8,9} Bradikininom posredovani angioedem može biti prirođeni (nasljedni) ili stečeni. Nasljedni (hereditarni) angioedem može nastati zbog deficita inhibitora esteraze komponente 1 (C1) komplementa (C1-INH). Obilježen je niskom koncentracijom C1-INH i obuhvaća oko 85% svih slučajeva HAE (tip 1 HAE; HAE-1). Oko 15% bolesnika ima normalnu (ili povišenu) razinu C1-INH, ali je aktivnost enzima smanjena, što je obilježje tipa 2 HAE (HAE-2). Tipovi HAE-1 i HAE-2 su posljedica mutacija u genu SERPING1 koji kodira sintezu ovog enzima. Danas je poznato više od 700 mutacija, a nasljeđuju se autosomno dominantno.¹⁰ U 20 – 25% bolesnika dogodi se *de novo* mutacija koja izaziva HAE-1/-2. Treći oblik HAE ima normalnu razinu C1-INH (HAE nC1-INH), a posljedica je poremećaja u funkciji nekih drugih proteina koji sudjeluju u bradikininom putu. Nastaje zbog muta-

cije gena za faktor koagulacije XII, angiopoetin 1, plazminogen, kininogen, heparan sulfatglukozamin 3-O-sulfotranferazu 6 (engl. *Heparan Sulfate-Glucosamine 3 Sulfotransferase 6*, HS3ST6) i mioferin (tablica 2).^{11–13} Ovaj oblik HAE vrlo je rijedak, do sada su zabilježeni klinički manifestni slučajevi samo u odrasloj dobi, pretežito u žena, a manifestira se simptomima predominantno na gornjem dišnom putu.¹¹

Bradikininom posredovani stečeni angioedem može nastati kao posljedica stečenog manjka C1-INH i obilježen je njegovom niskom koncentracijom (AAE-C1-INH, engl. *acquired angioedema*) ili kao posljedica angioedema induciranog inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI-AE).¹⁴ Ovi tipovi angioedema imaju neke sličnosti u kliničkoj slici s HAE.

Patofiziologija HAE

Patofiziologija HAE-1 i HAE-2

HAE-1/2 je uzrokovan mutacijom gena za plazmatiski protein C1-INH koji je ključni regulator biokemijskih, kaskadnih, funkcionalno specijaliziranih sustava u krvi: sustava komplementa, kontaktnog kininsko-kalikreinskog sustava, sustava koagulacije i fibrinolitickog sustava. Glavni medijator odgovoran za nastanak edema u HAE-1/2 jest bradikinin, niskomolekularni peptid koji ima vazodilatatorno i bronhokonstriktorsko djelovanje, a veže se za B2-receptore na endotelu krvnih žila.¹⁵ U bolesnika s HAE-1/2 zbog manjka C1-INH ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do nekontrolirane autoaktivacije C1 komponente komplementa i posljedično cijele kaskade koja uzrokuje nekontrolirano stvaranje bradikinitina.

Osim sustava komplementa, manjak C1-INH uzrokuje i aktivaciju kontaktnog (kininsko-kalikreinskog)

sustava, što također rezultira stvaranjem bradikinina. C1-INH ima fiziološku ulogu u inhibiciji aktiviranog faktora koagulacije XII i kalikreina. Kalikreini dovode do stvaranja većih količina plazmatskog bradikinina. C1-INH sudjeluje i u sustavu koagulacije i fibrinolize, pa zbog njegovog manjka ili disfunkcionalnosti izostaje inhibicija plazminogena. U konačnici, kod bolesnika s HAE-1/2 dolazi do nekontroliranog i ekscitativnog stvaranja bradikinina. Posljedica je vaskularna reakcija dubokih slojeva kože i potkožja te sluznica organa, s lokalnom vazodilatacijom, povećanom propusnošću krvnih žila i okolnim otokom tkiva – angioedemom.^{16–18}

Patofiziologija HAE s normalnim C1 inhibitorom

HAE-nC1-INH se javlja daleko rjeđe, a do sada je definirano šest tipova koji nastaju kao posljedica mutacije gena za faktor koagulacije XII (FXII), angipoetin 1 (ANGPT1), plazminogen (PLG), kininogen 1 (KNG1), mioferin (MYOF) i heparan sulfatglukozamin 3-O-sulfotranferazu 6 (HS3ST6).^{9,19,20} Čini se da i u nekima od ovih oblika HAE ključnu ulogu ima bradikinin (HAE-FXII i HAE-PLG).^{8,19–21}

U daljnjem tekstu bavit ćemo se HAE-1/2, budući da je HAE-nC1-INH iznimno rijedak i nisu opisani manifestni slučajevi u djece.

Klinička slika u djece i dijagnoza

Na HAE treba posumnjati u bolesnika u kojih se ponavljaju napadaji oticanja na koži i potkožnom tkivu (ekstremiteti, lice, genitalije), koji nisu praćeni urtikarijom i ne reagiraju na primjenu antihistaminika niti kortikosteroida, kao i napadaji bolova u trbuhu ili edema larinksa. Vrlo je važan podatak o sličnim simptomima u članova obitelji. Iako se angioedemi pojavljuju od djetinjstva, najčešće se bolest dijagnosticira u pubertetu i ranoj mladosti.⁹ Atake HAE javljaju se dva do četiri dana nakon traume, infekcije, emocionalnih stresova, zubarskih ili kirurških zahvata, a menstruacije povećavaju učestalost ataka u bolesnica. Razvoju angioedema mogu prethoditi prodromalni simptomi poput trnaca u dijelu tijela na kojemu se kasnije razvije edem, nagle promjene raspoloženja, anksioznost, umor ili poremećaji osjeta koji se mogu javiti nekoliko sati prije napadaja. Edemom može biti zahvaćen bilo koji dio tijela, ali se najčešće javlja na koži ekstremiteta.²² To ima za posljedicu funkcionalnu onesposobljenost (teškoće u hodanju, stajanju, pisanju) i ometa svakodnevne aktivnosti te značajno utječe na kvalitetu života bolesnika.²³ Edem često zahvaća i lice i glutealnu regiju, a na sluznicama se može javiti na usnama, jeziku, ždrijelu, grkljanu, probavnom, spolnom i urogenitalnom sustavu. Oticanje izaziva neugodan osjećaj, katkad i bol, a prolazi spontano nakon dva do pet dana. Laringealni edem koji 50% bolesnika doživi barem jedanput u životu može se razviti tijekom neko-

liko sati i napredovati do potpune opstrukcije dišnog puta koja može biti fatalna.²⁴ U najvećeg broja bolesnika javljaju se abdominalni grčevi, uz mučninu, povraćanje i proljev, rjeđe opstipaciju. Česta i nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze i nisu rijetke nepotrebne kirurške intervencije u bolesnika u kojih još nije postavljena dijagnoza HAE.^{25,26}

Iako je genska mutacija odgovorna za nastanak HAE prisutna već kod rođenja, HAE se vrlo rijetko javlja u novorođenčadi i dojenčadi. Napadaji se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, ali se najčešće počinju javljati u pubertetu i adolescenciji. U polovice bolesnica prvi napadaj HAE javi se prije dvanaeste godine života, dok se kod muških bolesnika u 50% slučajeva prvi napadaj pojavi prije trinaeste godine.¹⁸ Općenito se čini da ranija pojava simptoma u pravilu znači i težu kliničku sliku HAE-1/2.²⁷ Prva manifestacija HAE u djece najčešće su povremene atake ograničenih asimetričnih otoka na ekstremitetima. *Erythema marginatum* (serpiginozni osip) javlja se kao prodromalni simptom u 50% slučajeva HAE-1/2 kod djece i može se zamijeniti s urtikarijom.^{28,29} Abdominalne atake često prođu bez postavljanja pravilne dijagnoze, budući da je abdominalna simptomatologija česta u dječjoj dobi. Angioedem na gornjem dišnom putu rijetka je manifestacija HAE kod djece, ali je, ako se dogodi, urgentno stanje jer može vrlo brzo progredirati do asfiksije koja zahtijeva hitnu intubaciju ili čak traheotomiju.^{24,29} U bolesnika s HAE-1/2 prevalencija celijakije je viša nego u općoj populaciji pa je kod djece s ponavljanim abdominalnim atakama uputno učiniti probir na celijakiju, jer u slučaju komorbiditeta gluten iz hrane može biti okidač za abdominalne atake HAE.³⁰

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza HAE-1/2 postavlja se temeljem mjerenja razine C4 komponente komplementa i C1-INH proteina u serumu te određivanjem funkcije C1-INH. Korštenjem sva tri parametra povećava se vjerojatnost da ćemo postaviti točnu dijagnozu budući da normalna razina C4 ne isključuje dijagnozu HAE-1/2.³¹ U bolesnika s HAE-1 i razina i aktivnost C1-INH su snižene (<50% normalne vrijednosti). U slučaju HAE-2 razina C1-INH je normalna ili čak povišena, dok je njegova funkcija snižena na <50% normalne. Razina C4 komponente komplementa obično je također snižena u bolesnika sa HAE-1/2, ali specifičnost i osjetljivost ovog biomarkera u HAE-1/2 nije visoka.³¹ Razina C3 komponente komplementa ne odstupa od normale i nije ju potrebno određivati. Dijagnoza HAE-1/2 postavlja se temeljem dvaju istovjetnih nalaza učinjenih u laboratoriju certificiranom za određivanje ovih biomarkera. Nakon što je dijagnoza postavljena, nije potrebno ponavljati testiranje.³¹ Sekvenciranje SERPING1 gena nije potrebno u jasnim slučajevima s pozitivnom obiteljskom ana-

mnezom, jasnom kliničkom slikom i potvrđenim biomarkerima za HAE-1/2. No u slučajevima kada na temelju simptoma postoji sumnja na HAE-1/2, a razina i aktivnost C1-INH su uredne, preporučuje se genska analiza.^{9,32} Budući da se HAE-1/2 nasljeđuju autosomno dominantno, potomak bolesnog roditelja ima rizik 50% da naslijedi bolest. Novorođenče u obitelji s pozitivnom anamnezom za HAE u roditelja treba smatrati kao potencijalno bolesno sve dok se ne isključi manjak ili nefunkcionalnost C1-INH. Dijagnostiku je potrebno provesti što ranije, idealno prije pojave prvih simptoma, kako bi se osiguralo optimalno liječenje, a potrebno je testirati sve potomke bolesnog roditelja.^{9,32} Razina C1-INH i njegova aktivnost kao i razina C4 komponente komplementa fiziološki su snižene u zdrave novorođenčadi i dojenčadi pa se njihovo određivanje radi postavljanja dijagnoze HAE-1/2 preporučuje tek nakon završenih godinu dana. Prenatalna dijagnoza nije uobičajena u kliničkoj praksi. Također, razinu i aktivnost proteina C1-INH kao i razinu C4 treba odrediti u svakom djeteta u kojeg se javlja angioedem bez urtikarije.^{9,32} U diferencijalnoj dijagnozi HAE-1/2 treba razmotriti i druge moguće uzroke ponavljajućih angioedema, na prvom mjestu nC1-INH HAE, bradikininom posredovani stečeni angioedem, ali i mastocitima, odnosno histaminom posredovane angioedeme kao što su alergijski angioedem posredovan IgE protutijelima, ne-IgE posredovani angioedem s urtikarijom ili bez nje i idiopatski stečeni angioedem (tablica 1).^{33,34} Točna dijagnoza je vrlo važna budući da se i patofiziologija i liječenje ovih angioedema značajno razlikuju od HAE-1/2.

Liječenje HAE-1/2 u djece

Terapija HAE uključuje liječenje akutnih napadaja, kratkotrajnu profilaksu i dugotrajnu profilaksu. Napadaji HAE na gornjem dišnom putu mogu uzrokovati gušenje, abdominalne atake su često vrlo bolne i traumatične za bolesnike, a periferni edemi na ekstremitetima ograničavaju bolesnike u svakodnevnim aktivnostima i normalnom funkcioniranju. Stoga se **akutno liječenje** preporučuje u svim atakama HAE, a osobito u onima koje zahvaćaju gornji dišni put. Liječenje je potrebno započeti što ranije.^{9,32} Smjernice Svjetske organizacije za alergije (engl. *World Allergy Organization*, WAO) i Europske akademije za alergije i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) preporučuju za liječenje akutnih napadaja HAE u djece C1-INH i antagonist bradikininских receptora.^{9,32} Registrirani su C1-INH dobiven iz plazme (pdC1-INH; Berinert[®]) koji se primjenjuje u dozi 20 U/kg (engl. *Unit*) tjelesne težine (TT), kao spora intravenska (i.v.) injekcija ili u infuziji brzine 4 ml u minuti. Alternativni lijek je rekombinantni humani C1-INH (rhC1-INH, Ruconest[®]), s istim načinom djelovanja.³⁵ On je odobren za liječenje akutnih ataka HAE-1/2 u odraslih i djece >2 godine, a

primjenjuje se također polagano i.v. u dozi 50 U/kg TT. Ako nije došlo do zadovoljavajuće regresije simptoma, ista doza se može ponoviti nakon 60 minuta, a najviše se mogu primijeniti dvije doze rhC1-INH tijekom 24 sata.^{36,37} Za odrasle i djecu >2 godine života za liječenje akutnih napadaja lijek izbora iz prve linije preporučene terapije jest i katibant – antagonist bradikinin B2-receptora koji se primjenjuje supkutano (sc.) (Firazyr[®]). Doza se određuje prema shemi doziranja za pedijatrijske bolesnike (0,4 mg/kg TT).^{9,32,38} Nakon edukacije bolesnika i njegovatelja koju provodi stručno medicinsko osoblje, i katibant se može primijeniti za liječenje akutnih epizoda i u kućnim uvjetima. Navedeni lijekovi su u kliničkim studijama i stvarnom životu pokazali visoku učinkovitost, sigurni su i dobro se podnose, a rizik od alergijskih reakcija je zanemariv. Dostupni su i u Hrvatskoj. Ako niti jedan od preporučenih lijekova nije trenutno dostupan, može se u slučaju hitnosti primijeniti plazma tretirana otapalom/deterdžentom ili svježa smrznuta plazma u dozi 10 ml/kg TT. U slučaju jačih abdominalnih ataka može biti potrebna parenteralna nadoknada tekućine jer zbog estravazacije tekućine u lumen crijeva i trbušnu šupljinu postoji opasnost od dehidracije i hipovolemije.

Kratkotrajna profilaksa odnosi se na prevenciju napadaja koji se mogu javiti tijekom izvođenja zubarskih zahvata, postupaka na gornjim dišnim putovima, jednaku ili crijevima te tijekom kirurških zahvata. Lijek izbora za kratkotrajnu profilaksu jest intravenski pdC1-INH koji se primjenjuje unutar šest sati prije medicinskog zahvata u dozi od 15 do 30 U/kg TT (dozu je potrebno prilagoditi prema vrsti zahvata i težini bolesti). Kao druga linija kratkotrajne profilakse mogu se davati atenuirani androgeni (Danazol[®]) u dozi od 2,5 do 10 mg/kg TT dnevno, pet dana prije i dva do tri dana nakon postupka, ali samo ako pdC1-INH nije dostupan. U oba slučaja, u pripremi mora biti i lijek za liječenje akutne atake (pdC1-INH ili i katibant) budući da kratkotrajna profilaksa nije 100% učinkovita.^{9,32}

Dugotrajna profilaksa podrazumijeva primjenu terapije za smanjenje učestalosti i težine napadaja te poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji imaju učestale i ozbiljne simptome. Preporučena prva linija terapije za dugotrajnu profilaksu u djece mlađe od 12 godina jest pdC1-INH. Intervali između davanja lijeka kao i doza prilagođavaju se prema individualnoj potrebi bolesnika. U slučaju da pdC1-INH nije dostupan, kao druga linija dugotrajne profilakse preporučuju se antifibrinolitički lijekovi – traneksamična kiselina u dozi od 20 do 50 mg/kg TT. Međutim, njezina učinkovitost u dugotrajnoj profilaksi HAE nije jednoznačno potvrđena. Androgeni kao druga linija dugotrajne profilakse zbog brojnih štetnih učinaka ne preporučuju se u djece i adolescenata prije završetka spolnog razvoja (Tanner stupanj V).^{29,38} Primjena androgena zahtijeva pomno praćenje i titriranje doze. Inicijalna doza Danazola[®] za djecu je 2,5 mg/kg

tjelesne težine dnevno uz prilagođavanje doze dok se ne postigne kontrola napadaja HAE ili do maksimalne preporučene doze (najviše 200 mg dnevno). Dugotrajna primjena androgena izaziva maskulinizaciju i hipogonadizam kod dječaka i nepravilnosti menstrualnog ciklusa u djevojčica, a zbog prijevremenog zatvaranja epifiznih ploča krajnja tjelesna visina može biti reducirana.^{29,38}

Za dugotrajnu profilaksu napadaja HAE moguće je primijeniti i lanadelumab. To je potpuno monoklonsko protutijelo koje vrlo snažno inhibira kalikrein u plazmi i tako utječe na smanjenje stvaranja bradikina. ³⁹ Rezultati ispitivanja učinkovitosti i podnošljivosti ovog lijeka pokazali su njegovu dugoročnu djelotvornost u prevenciji napadaja HAE u dozi od 300 mg sc. svaka dva tjedna, bez ozbiljnih nuspojava. Najnovije smjernice WAO/EAACI za liječenje HAE iz 2021. godine preporučuju lanadelumab kao lijek prve linije za dugotrajnu profilaksu HAE-1/2.^{9,32} Europska medicinska agencija (engl. *European Medicine Agency*, EMA) odobrila je primjenu lanadelumaba u dugotrajnoj profilaksi HAE-1/2 u bolesnika ≥ 2 godine.⁴⁰ Trenutno je dostupan na teret sredstava zdravstvenog osiguranja u 23 zemlje u Europi, među kojima nije i Hrvatska.⁴¹ Preporučena početna doza je 300 mg svaka dva tjedna; u bolesnika koji su uz terapiju postojano bez napadaja može se razmotriti smanjenje doze lijeka na 300 mg svaka četiri tjedna.⁴² Za djecu ≥ 2 godine do 12 godina preporučena doza je 150 mg svaka četiri tjedna.⁴⁰ Lanadelumab nije namijenjen liječenju akutnih napadaja, a nakon edukacije može ga primjenjivati sam bolesnik ili njegovatelj.⁴²

Za odrasle bolesnike i djecu >12 godina i >40 kg TT koji imaju indikaciju za dugotrajnu profilaksu HAE-1/2, u Europi je od 2021. godine registriran i berotralstat, peroralni inhibitor plazmatskog kalikreina, koji se primjenjuje svakodnevno u obliku kapsula.⁴³

Prevenција napadaja HAE

Većina napadaja HAE ne može se predvidjeti i nastupa bez jasnog okidača. U nekih bolesnika ataku HAE mogu potaknuti jača tjelesna aktivnost, emocionalni stres, određena vrsta hrane ili akutne infekcije, osobito respiracijske. Oralna kontracepcija na bazi estrogena može trigerirati napade HAE i treba je izbjegavati. Bolesnike i članove obitelji treba detaljno informirati o simptomima bolesti, mogućim pokretačima, načinu liječenja i postupanju u slučaju hitnosti. Svaki bolesnik mora dobiti identifikacijsku karticu s dijagnozom bolesti, lijekom koji treba primijeniti za akutno liječenje, imenom i kontaktom liječnika kojega treba kontaktirati u slučaju potrebe. Također odgovajatelj, učitelji i svi koji skrbe o djetetu moraju dobiti pismene upute o postupanju, a lijek za akutno liječenje ataka HAE mora biti dostupan kod kuće ili u najbližoj zdravstvenoj ustanovi. Potrebno je provesti cijepljenje prema programu obveznog cijepljenja, a također je

uputno cijepiti bolesnika dodatno i protiv hepatitisa A te sezonski protiv gripe.^{29,38}

Zaključak

HAE je rijetka nasljedna bolest obilježena ponavljajućim i nepredvidivim epizodama oticanja različitih dijelova tijela. Osim što dovode do funkcionalnih oštećenja, atake HAE značajno umanjuju kvalitetu života bolesnika, a edem lokaliziran u gornjem dišnom putu može dovesti do gušenja i smrti. Pravovremeno postavljanje dijagnoze HAE i odgovarajuće liječenje u ovih je bolesnika ključno. Sumnju na HAE potrebno je postaviti u djece s ponavljajućim napadajima asimetričnih otoka supkutanog i/ili submukoznog tkiva, različitih lokalizacija i trajanja, ili ponavljajućim napadajima abdominalnih bolova. Također angioedemi koji se javljaju bez pridružene urtikarije, a standardno liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije učinkovito, upućuju na moguću dijagnozu HAE. Takvu djecu potrebno je uputiti alergologu – imunologu koji će učiniti potrebnu dijagnostiku. Svim bolesnicima u kojih postoji sumnja na HAE potrebno je odrediti razinu i aktivnost C1-INH te razinu C4 u krvi. U bolesnika koji imaju pozitivan test preporučuje se ponoviti pretragu radi potvrde dijagnoze HAE. Testirati treba sve potomke roditelja koji boluje od HAE, a s obzirom na moguću lažno pozitivnan nalaz u djece dobi <1 godine, test je potrebno ponoviti nakon prve godine života. U nejasnim slučajevima, s poznatom dijagnozom HAE-1/2 u obitelji i suspektnim simptomima u djeteta, a negativnim biokemijskim nalazima, preporučuje se genetičko testiranje.

LITERATURA

- Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M i sur. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2 Suppl):S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2.
- Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V i sur. Misdiagnosis trend in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):394–8.
- Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71:1203–9.
- Can PK, Degi Rmentepi EN, Etikan P, Kiziltaş K, Gelincik A, Demir S i sur. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554.
- Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of Bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61:40–9.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K i sur. HAWK under the patronage of EAACI. Classification, di-

- agnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16. doi: 10.1111/all.123.
7. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:373–8.
 8. Kaplan AP, Graeves MW. Angioedema. *Am J Acad Dermatol*. 2005;53:373–88.
 9. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E *i sur*. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *WAO J*. 2022;15:100627. doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100627.
 10. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D *i sur*. SERPING1 mutation update: mutation spectrum and C1 inhibitor phenotypes. *Hum Mutat*. 2020;41:38–57.
 11. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med*. 2007;120(11):987–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
 12. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):906–10. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.010.
 13. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A *i sur*. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*. 2006;79(6):1098–104. doi: 10.1086/509899.
 14. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffitti C, Maggioni L, Caccia S *i sur*. Diagnosis, course and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1307–13.
 15. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:207–15.
 16. De Maat S, Joseph K, Maas C, Kaplan AP. Blood clotting nad the pathogenesis of types I and II hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60:348–56.
 17. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *J Thromb Haemostasis*. 2018;16:1674–85.
 18. Maas C, Lopez-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Mol Immunol*. 2019;112:378–86.
 19. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med*. 2007;120(11):987–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
 20. Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S *i sur*. Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(3):305–15. doi: 10.1007/s12016-021-08835-8.
 21. Jones D, Zafra H, Anderson J. Managing Diagnosis, Treatment, and Burden of Disease on Hereditary Angioedema Patients with Normal C1-Esterase Inhibitor. *J Asthma Allergy*. 2023;16:447–60.
 22. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K *i sur*. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema. Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
 23. Lumry WR, Settignano RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):8–13.
 24. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:19–26.
 25. Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS. Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema. *Indian J Pediatr*. 2007;74:83–4.
 26. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163:1229–35.
 27. Christiansen SC, Davus DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935–42.
 28. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: a case report of 2 newborns. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152411.
 29. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M *i sur*. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2017;72(2):300–13.
 30. Csuka D, Kelemen Z, Czaller I, Molnar K, Füst G, Varga L *i sur*. Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease is it worth the effort? *Aur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):238–44.
 31. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):213–4.
 32. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E *i sur*. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77:1961–90.
 33. Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;106(6):3–7.
 34. Buttgerit T, Maurer M. Classification and pathophysiology of angioedema. *Hautartz*. 2019;70(2):84–91.
 35. Craig TJ, Wasserman RL, Lewy RJ, Bewta AK, Schneider L, Pacher F *i sur*. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*. 2010;30(6):823–9.
 36. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739–52.
 37. Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiesz M, Moldovan D *i sur*. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):562–8.
 38. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P *i sur*. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160575.
 39. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BI *i sur*. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–21.
 40. Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygören-Pürsün E, Busse P, Jacobs J *i sur*. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results from the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; DOI: 10.1016/j.jaip.202309.009.
 41. Perković D, Barešić M, Ražov Radas M, Jureković I, Novak S, Anić B *i sur*. Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema. *Liječn Vjesn*. 2022;144:411–5.
 42. Takeda. Pharmaceuticals. Sažetak opisa svojstava lijeka Takhzyro. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>.
 43. Orladeyo Medicine Overview. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo>.



Pregled | Review

Urtikarija – akutna i kronična

Urticaria acute and chronic

Anamarija Čavčić

¹ Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske bolesti i alergologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

AKUTNA URTIKARIJA; KRONIČNA SPONTANA URTIKARIJA; DJECA; DIJAGNOSTIČKA OBRADA; TERAPIJA

Key words

ACUTE URTICARIA; CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA; CHILDREN; DIAGNOSTIC TESTS; TREATMENT

SAŽETAK. Urtikarija je upalno promijenjeno stanje površinskog sloja kože, karakterizirano iznenadnom pojavom eritematoznih uzdignutih areala, angioedemom ili oboje. U dječjoj dobi akutna urtikarija je vrlo česta bolest, najčešće uzrokovana akutnim infekcijama. S obzirom na benigni tijek bolesti u većini slučajeva nije potrebna dijagnostička obrada, osim ako temeljem anamneze i fizikalnog pregleda postoji opravdana sumnja na bakterijsku infekciju ili atopiju. Ako urtikarija traje šest ili više tjedana, riječ je o kroničnoj urtikariji koja zahtijeva osnovnu laboratorijsku obradu, a obrada se može proširiti ovisno o anamnezi, fizikalnom pregledu i nalazima osnovnih pretraga. Kod kronične urtikarije potrebno je isključiti diferencijalne dijagnoze poput sistemskih vaskulitisa ili autoinflammatoryh sindroma. Osnova terapije su antihistaminici druge generacije, a u slučaju neadekvatnog odgovora u terapiju se uvodi anti-IgE monoklonsko protutijelo – omalizumab.

SUMMARY. Urticaria is an inflammatory condition characterized by the development of wheals (hives), angioedema, or both. In childhood, acute urticaria is a very common condition, most often caused by infections. Considering its benign course, in most cases no diagnostic work up is required, unless there is a justified suspicion of acute urticaria due to atopy or bacterial infection. If urticaria lasts for six or more weeks, it is considered as chronic requiring basic laboratory work up that can be extended depending on the medical history, physical examination and the basic testing results. Patients with chronic urticaria should be evaluated for differential diagnoses such as vasculitis or autoinflammatory disease. Modern 2nd generation H1-antihistamines are recommended as first line treatment for all types of urticaria. In case of unadequate response, omalizumab (anti IgE) has been shown to be very effective and safe in treatment of chronic urticaria.

Urtikarija je definirana kao upalom promijenjeno stanje površinskog sloja kože, karakterizirano iznenadnom pojavom eritematoznih uzdignutih areala, angioedemom ili oboje. Kožne promjene su oštih rubova, mogu biti različitog oblika i veličine (od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara), lokalizirane samo na ograničenim mjestima ili generalizirane po cijelom tijelu uz intenzivan svrbež i osjećaj žarenja. Nestaju unutar 30 minuta do 24 sata, no mogu se ponovno javiti tijekom idućih nekoliko dana.^{1,2}

Angioedem je karakteriziran kao naglo nastala oteklina donjeg dermisa i potkožnog tkiva ili sluznica uz osjećaj žarenja, zatezanja ili bolnosti, no rijetko svrbežom. Obično se javlja na dorzumu šaka ili stopala, očnim kapcima, usnicama, genitalijama i sluznicama uz sporije povlačenje unutar 72 sata.^{1,3} Angioedem je pridružen urtikama u 40% pacijenata, dok 10% pacijenata ima samo angioedem, bez vidljivih eritematoznih areala.³ Urtikarija i angioedem nastaju kao rezultat aktivacije i degranulacije mastocita i bazofila, pri čemu dolazi do otpuštanja histamina i drugih medijatora upale, što dovodi do povećane propusnosti krvnih žila i aktivacije senzornih živaca.^{2,3} Smatra se kako 1% djece godišnje razvije simptome urtikarije.⁴ Diferencijalno dijagnostički, urtikariju se mora razlikovati od

drugih stanja poput anafilaksije, mastocitoze, autoinflammatoryh sindroma, urtikarijalnog vaskulitisa, sindroma aktivacije makrofaga ili bradikininom posredovanog angioedema, koja se također mogu prezentirati istom ili sličnom kliničkom slikom, no zbog jasno različitoga patofiziološkog mehanizma nastanka ne ubrajaju se u podtipove urtikarija.^{1,3} Prema vremenu nastanka urtikariju dijelimo na akutnu i kroničnu, a kroničnu urtikariju dijelimo dalje u podtipove ovisno o uzročniku.

Akutna urtikarija

Ako urtikarija traje do šest tjedana, tada govorimo o akutnoj urtikariji (AU). Smatra se kako je 40 – 50% slučajeva akutne urtikarije uzrokovano upravo akutnim infekcijama, od kojih su najčešće virusne respiratorne infekcije dišnih putova (poput herpes virusa; HSV, citomegalovirusa; CMV, Epstein Barr virusa; EBV ili sezonskih virusa kao što su adenovirusi, respi-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Anamarija Čavčić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-8870-8238>
Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske bolesti i alergologiju i reumatologiju,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: anacavcic@yahoo.com

TABLICA 1. PREPORUČENI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI U PODVRSTAMA URTIKARIJE
TABLE 1. RECOMMENDED DIAGNOSTIC TESTS IN FREQUENT URTICARIA SUBTYPES

Vrsta urtikarije Urticaria type	Podvrsta urtikarije Urticaria subtype	Preporučena dijagnostička obrada Routine diagnostic tests (recommended)	Dodatna dijagnostička obrada ^a (ovisno o anamnezi ili pri razmatranju Diferencijalne dijagnoze) Extended diagnostic programme ^a
Spontana urtikarija / Spontaneous urticaria	Akutna spontana urtikarija / Acute spontaneous urticaria	Nije potrebna / None	Nije potrebna ^b / None ^b
	Kronična spontana urtikarija / Chronic spontaneous urticaria	SE, CRP, KKS ukupni IgE IgG anti-TPO / ESR Differential blood count CRP IgG anti-TPO	Obrada u smjeru identifikacije <ul style="list-style-type: none"> • infektivnih bolesti • autoantitijela (test aktivacije bazofila – BAT) • bolesti štitnjače (hormoni štitnjače, anti-TPO) • atopije (kožni test, eliminacijska dijeta) • drugo (biopsija kože) / Avoidance of suspected triggers, diagnostic tests for <ul style="list-style-type: none"> • infectious diseases • functional antibodies (eg basophil test) • thyroid gland disorders (thyroid hormones and autoantibodies) • allergy (skin tests) • severe systemic diseases (tryptase) • other (skin biopsy)
Vrsta urtikarije / Urticaria type	Podvrsta urtikarije / Urticaria subtype	Preporučena dijagnostička obrada / Routine diagnostic tests (recommended)	Dodatna dijagnostička obrada ^a (ovisno o anamnezi ili pri razmatranju diferencijalne dijagnoze) / Extended diagnostic programme ^a
Inducibilna urtikarija / Inducibile urticaria	Urtikarija na hladnoću / Cold urticaria	Test kockicom leda / Cold provocation test	SE, CRP, KKS, isključiti ostale bolesti, osobito infekcije / Differential blood count and ESR or CRP, rule out other diseases especially infections
	Urtikarija izazvana pritiskom / Delayed pressure urticaria	Test opterećenja kože pritiskom / Pressure test	Nije potrebna / None
	Urtikarija izazvana toplinom / Heat urticaria	Provokacija toplinom / Heat provocation test	Nije potrebna / None
	Solarna urtikarija / Solar urticaria	Provokacija UV zrakama i vidljivim svjetlom različitih valnih duljina / UV and visible light of different wavelenghts	Isključiti fotodermatoze / Rule out other light induced dermatoses
	Dermografizam / Elicit dermatographism	Povlačenje tupog predmeta po koži leđa ili podlaktice / Dermographic Tester/Differential blood count and ESR or CRP	SE, CRP, KKS
	Vibratorni angioedem / Vibratory angioedema	Provokacija vibracijom / Test with vibration	Nije potrebna / None
	Akvagena urtikarija / Aquagenic urticaria	Kutani provokacijski test / Provocation testing	Nije potrebna / None
	Kolinergička urtikarija / Cholinergic urticaria	Provokacija naporom (ergometrija) / Provocation testing (puls controlled ergometry)	Nije potrebna / None
	Kontaktna urtikarija / Contact urticaria	Kutani provokacijski test / Provocation testing	Nije potrebna / None

Kratice/ Abbreviations: SE/ESR – sedimentacija eritrocita / erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; ^a ovisno o uzročniku / depending on suspected cause; ^b osim u slučaju kliničke indikacije (atopija) / unless strongly suggested by patient's history (allergy)

ratorni sincicijski virus, virus parainfluence i influenzae, rinovirusi, *coxackie*, koronavirus). Isto tako bakterijske infekcije (*Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*) mogu uzrokovati simptome akutne urti-

karije. Navedene uzročnike važno je izolirati kako bi se provelo adekvatno antimikrobno liječenje. U manjem broju okidači AU mogu biti gastrointestinalne infekcije ili paraziti.³ Drugi vodeći uzročnik AU jesu IgE-po-

sredovane reakcije na nutritivne alergene (proteini kravljeg mlijeka, jaja, kikiriki, orašasti plodovi, riba), aditive u hrani (Na benzoati, salicilati, umjetne arome, boje), lijekove (betalaktamski i drugi antibiotici, analgetici, opioidi, kontrastna sredstva za snimanje).^{3,4} AU je u većini slučajeva samoizlječiva bolest benignog tijeka. Kod dokazanog alergijskog uzročnika AU u terapiju se uvode antihistaminici druge generacije,⁵ no ako se dokaže bakterijska infekcija beta-hemolitičkim streptokokom grupe A ili *Mycoplasma pneumoniae*, potrebno je provesti antimikrobno liječenje.⁶

Kronična urtikarija

Ako promjene perzistiraju šest ili više tjedana (većinu dana u tjednu), riječ je o kroničnoj urtikariji (KU).⁷ Smatra se kako od KU boluje 0,5 – 1,5% pedijatrijske populacije. Kod većine pacijenata urtike se javljaju spontano, bez evidentiranog uzroka, te se radi o kroničnoj spontanoj urtikariji (KSU), dok je u 20% oboljelih moguće dokazati uzročnik/okidač urtikarije, te se u tom slučaju radi o kroničnoj inducibilnoj urtikariji (KindU). KindU se obično pojavljuje nakon dodira s fizikalnim uzročnikom. Stoga govorimo o urtikariji na hladnoću, solarnoj urtikariji, urtikariji provociranoj toplinom, vibratornom angioedemu, kolinergičkoj urtikariji, kontaktnoj urtikariji, akvagenoj urtikariji ili simptomatskom dermatografizmu.^{1,5,7} (tablica 1)

Ako se dokaže autoimuna etiologija urtikarije, tada govorimo u kroničnoj autoimunoj urtikariji (KAU), koja je karakterizirana degranulacijom mastocita i bazofila uslijed vezanja IgG protutijela na visokoafinitetni IgE receptor.⁸

Dijagnostička obrada

Neovisno o vrsti urtikarije, obradu svakako treba započeti detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom, s naglaskom na podatke o vremenu pojave simptoma, učestalosti i trajanju urtika, kao i njihovoj lokalizaciji i veličini. Također treba obratiti pažnju na identifikaciju mogućih poznatih okidača urtikarije (alergeni, infektivni uzročnici, lijekovi, napor), te postojanju angioedema, vrućice i oticanja zglobova.^{1,7}

Dijagnostička obrada akutne urtikarije

Za postavljanje dijagnoze AU nije potrebna šira dijagnostička obrada, već samo detaljna anamneza s ciljem identifikacije mogućeg uzročnika urtikarije. Iznimka su pacijenti sa simptomima IgE-posredovane nutritivne alergije ili anafilaksije, kao i pacijenti kod kojih se sumnja na alergiju na lijekove.^{1,7}

Dijagnostička obrada kronične urtikarije

Imajući u vidu činjenicu kako urtike i angioedem nisu specifični samo za urtikariju, kod pacijenata koji

razvijaju samo urtike, bez angioedema, potrebno je isključiti diferencijalne dijagnoze poput urtikarijalnog vaskulitisa i autoinflamatornih sindroma. Također, kod pacijenata koji imaju samo angioedem kao jedini simptom bolesti, važno je uzeti u obzir angioedem induciran ACE-inhibitorima ili hereditarni angioedem. Osnovne dijagnostičke pretrage koje je potrebno učiniti jesu SE, CRP, KKS, te ako se sumnja na alergijsku ili autoimunu etiologiju bolesti, ukupni IgE i IgG-anti TPO. Obradu je potrebno proširiti ovisno o anamnezi, fizikalnom pregledu i nalazima osnovnih pretraga. Test aktivacije bazofila i test autolognim serumom (kao nespecifični *in vivo* skrining) moguće je provesti ako se sumnja na KAU.^{1,7,9}

Prediktori tijeka bolesti

Kliničke manifestacije bolesti i laboratorijski markeri mogu se koristiti kao prediktori tijeka i trajanja bolesti i odgovora na terapiju. Bazopenija je karakteristična pojava koja se nalazi u pacijenata s aktivnom bolesti, a povlači se s remisijom bolesti. Konkomitantna inducirana urtikarija, teža klinička slika, povišen CRP i prisutnost angioedema prediktori su težeg tijeka bolesti i lošijeg odgovora na terapiju.¹⁰

Procjena aktivnosti, kontrole i ishoda bolesti

Pri prvom pregledu i svim kontrolnim pregledima potrebno je procijeniti aktivnost bolesti i njezin utjecaj na svakodnevni život bolesnika. Prema novijim smjernicama, procjena aktivnosti bolesti vrši se primjenom upitnika, tj. bodovnih ljestvica poput UAS (engl. Urticaria activity score) ili UAS7 (engl. Urticaria activity score 7) kao zbroj sedmodnevne aktivnosti bolesti, te AAS (engl. Angioedema Activity Score), vrlo korisnih u rutinskoj kliničkoj praksi^{1,11,12} (tablica 2). Također se preporučuje ispitati utjecaj bolesti na kvalitetu života – za pacijente s urtikama pomoću upitnika o kvaliteti života s urtikarijom; upitnika CU-Q2oL (engl. Chronic urticaria quality of life questionnaire), te za pacijente s angioedemom koristeći upitnik o kvaliteti života s angioedemom AE-QoL (engl. Angioedema quality of life questionnaire) ili kombinacijom obaju upitnika ako se radi o bolesniku s urtikarijom i angioedemom. Za procjenu kontrole bolesti koriste se upitnici UCT (engl. Urticaria control test) i AECT (engl. Angioedema control test). UCT je koristan i jednostavan upitnik koji razvrstava bolesnike u „dobro kontrolirane“ i „loše kontrolirane“.¹³

Liječenje

Cilj liječenja KSU jest postići potpunu remisiju i kontrolu bolesti uz UAS 7 = 0, te normalizaciju kvalitete života. Stoga je potrebno identificirati i eliminirati provocirajuće čimbenike koji utječu na aktivnost bolesti, uz liječenje simptoma farmakološkom terapijom.^{1,14}

TABLICA 2. PROCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI KOD KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE

TABLE 2. THE URTICARIA ACTIVITY SCORE (UAS) AND ANGIOEDEMA ACTIVITY SCORE (AAS) FOR ASSESSING DISEASE ACTIVITY IN CSU

Bodovna ljestvica aktivnosti urtikarije / Urticaria activity score (UAS)		
Zbroj / Score	Urtike / Wheals	Svrbež / Pruritus
0	Bez urtika / None	Bez svrbeža / None
1	Blage (< 20 urtika / 24 sata) / Mild (< 20 wheals / 24 h)	Blagi svrbež (prisutan, no podnošljiv) / Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Umjerene (20–50 urtika / 24 sata) / Moderate (20–50 wheals / 24 h)	Umjeren (prisutan, no ne ometa san niti dnevne aktivnosti) / Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity)
3	Jako izražene (>50 urtika / 24 sata ili konfluirajuće urtike) / Intense (> 50 wheals / 24 h or large confluent areas of wheals)	Jako izražen (omete dnevne aktivnosti ili san) / Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)
Bodovna ljestvica aktivnosti angioedema / Angioedema Activity score (AAS)		
Zbroj / Score	Dimenzije / Dimension	Odgovor / Answer
–	Jeste li imali epizodu oticanja tkiva u posljednja 24 sata? / Have you had a swelling episode in the last 24 h?	Ne / Da / No / Yes
0–3	Kada se pojavilo oticanje tkiva? / At what time(s) of day was this swelling episode(s) present? (please select all aplicable times)	00 – 08 sati 08 – 16 sati 16 – 00 sati / Midnight – 8 a.m. 8 a.m. – 4 p.m. 4 p.m. – midnight
0–3	Koliku neugodu osjećate tijekom oticanja tkiva (npr. bol, pečenje, žarenje)? How severe is/was the physical discomfort caused by this swelling episode(s) (eg. pain, burning, itching?)	Bez nelagode Blaža nelagoda Umjereni nelagoda Ozbiljna nelagoda / No discomfort Slight discomfort Moderate discomfort Severe discomfort
0–3	Je li Vas oticanje tkiva ometalo u svakodnevnim aktivnostima? / Are/were you able to perform your daily activities during this swelling episode(s)?	Bez ometanja Blaže ometanje Ozbiljno ometanje Nije moguće izvoditi svakodnevne aktivnosti / No restriction Slight restriction Severe restriction No activities possible
0–3	Smatrate li da je Vaš izgled značajnije pogođen tijekom epizode oticanja? / Do/did you feel your appearance is/was adversely affected by this swelling episode(s)?	Ne Blago Umjereni Ozbiljno / No Slightly Moderate Severely
0–3	Kako biste opisali težinu sadašnje epizode oticanja? / How would you rate the overall severity of this swelling episode?	Zanemarivo Blago Umjereni Ozbiljno / Negligible Mild Moderate Severe

Za UAS7, zbroj (0 – 3 za urtike + 0 – 3 za svrbež) tijekom svakog dana uz tjedni maksimum 42 boda.

/ For the UAS 7, the sum of the score (0–3 for wheals + 0–3 for pruritus) for each day is summarized over one week (7 days) for a maximum of 42.

Za AAS simptomi se boduju od 0 do 15 tijekom svakog dana, te tjedni AAS kao zbroj tijekom 7 dana (AAS 0-105).

/ For the AAS, scores are summed to an AAS day sum score (0–15), 7 AAS day sum scores to an AAS week sum score (AAS7 0–105).

Prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) terapija prvog izbora jesu antagonisti H1 histaminskih receptora, tj. antihistaminici druge generacije, poput cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina koji su odobreni u svijetu za djecu od šestog mjeseca života. Terapija drugog izbora jest njihovo davanje u četverostrukim dozama. U slučaju neadekvatnog odgovora na povećane doze antihistaminika, kao treća linija terapije, antihistaminicima druge generacije dodaje se omalizumab – monoklonsko protutijelo usmjereno na teški lanac IgE protutijela.^{1,7,14} Omalizumab je dokazano učinkovit i siguran za primjenu u liječenju KSU, a odobren je za djecu stariju od 12 godina. Prema dosada provedenim studijama, omalizumab sprječava razvoj urtika i angioedema, poboljšava kvalitetu života te se može koristiti za liječenje recidiva bolesti nakon prestanka uzimanja terapije.¹⁵

Kratkotrajna primjena peroralnih kortikosteroida može se uvesti, no iznimno i pošteno samo u slučaju učestalih egzacerbacija bolesti. Dugotrajna primjena sistemskih kortikosteroida ne preporučuje se u liječenju urtikarije kod djece, kao niti primjena ciklosporina zbog njegovih brojnih nuspojava.¹⁶

Zaključak

Akutna urtikarija je vrlo učestala u dječjoj dobi, dok je kronična urtikarija rijetka. Tijekom dijagnostičke obrade potrebno je isključiti uzroke/okidače koji se mogu liječiti, poput infekcija, nutritivnih alergena ili lijekova. Kod kronične urtikarije važno je isključiti postojanje sistemskih simptoma imajući u vidu diferencijalne dijagnoze poput sistemskih vaskulitisa ili autoinflamatornih sindroma. U terapiji se primjenjuju antihistaminici druge generacije, eliminacija uzročnika, a u slučaju neadekvatnog odgovora dodaje se omalizumab.

LITERATURA

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R *i sur.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–414.
- Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61.
- Caffarelli C, Duse M, Martelli A, Calvani M, Cardinale F, Chiappini E *i sur.* Urticaria in childhood. *Acta Biomed*. 2020; 91(11–S):e2020013.
- Bezirganoglu H, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE, Teksam O *i sur.* The common triggers of urticaria in children admitted to the pediatric emergency room. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):695–701.
- Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1152–61.
- Yong SB, Yeh WC, Wu HJ, Chen HH, Huang JY, Chang TM *i sur.* Impact of Mycoplasma pneumoniae infection on urticaria: A nationwide, population-based retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226759.
- Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C *i sur.* S3 Guideline Urticaria. Part 1: Classification and diagnosis of urticaria – German-language adaptation of the international S3 Guideline. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023; 21(1):81–93. doi: 10.1111/ddg.14906.
- Bracken SJ, Abraham S, Macleod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627.
- Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T *i sur.* The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274–83.
- Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–7.
- Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhang A, Staubach P *i sur.* The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1185–90.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K *i sur.* Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1185–92.
- Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterth J, Hartmann K *i sur.* Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321–33.
- Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M, Le M, Netchiporouk EJ. Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A review of Current Evidence and Guidelines. *Asthma Allergy*. 2021;14:187–99.
- Ari A, Levy Y, Segal N, Maoz-Segal R, Benor S, Broides A *i sur.* Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(6):1051–4.
- Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double blind, randomized, placebo – controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):705–9.



Alergija na cjepivo – izgovor za necijepljenje?

Vaccine allergy – excuse for not vaccinating?

Ivana Jerković^{1✉}, Mirjana Turkalj^{1,2,3}

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

³ Medicinski fakultet sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Ključne riječi

ALERGIJA; CJEPLJENJE; ANAFILAKSIJA;
KOMPONENTE CJEPIVA; REAKCIJA NA CJEPIVO

Keywords

ALLERGY; VACCINATION; ANAPHYLAXIS;
VACCINE COMPONENTS; VACCINE REACTION

SAŽETAK. Cijepljenje je važna javnozdravstvena mjera koja pomaže u smanjenju širenja zaraznih bolesti i štiti zdravlje pojedinca i zajednice. Iako se na gotovo svako cjepivo može javiti alergijska reakcija, one su u praksi rijetke, a posebno su rijetke na antigene aktivnih komponenti cjepiva. Neželjene reakcije, koje mogu biti alerijske i nealer-gijske te IgE i ne-IgE posredovane, češće se javljaju na druge komponente cjepiva, kao što su proteini jaja, želatina, antibiotici, aditivi. Povezanost cjepiva sa sistemskim alergijskim reakcijama vrlo je rijetka, dok su lokalne reakcije češće. Djecu sa sumnjom na alergijsku reakciju nakon cijepljenja potrebno je uputiti na testiranje alergologu. Sumnja na alergiju na cijepljenje ne smije biti izgovor za necijepljenje djece. Oni koji imaju negativne kožne testove i neuvjerljivu anamnezu mogu se ponovno cijepiti, dok se djeca s uvjerljivom anamnezom i pozitivnim kožnim testom na neku od komponenti cjepiva mogu cijepiti zamjenskim cjepivom ili primjenom postupno rastu-ćih doza cjepiva. U ovom pregledu prikazat ćemo vrste neželjenih reakcija koje se mogu pojaviti nakon cijepljenja, najčešće komponente cjepiva koje mogu biti odgovorne za te reakcije te postupke kod sumnje na alergijsku reak-ciju na pojedina cjepiva. Bolje razumijevanje alergijskih reakcija na komponente cjepiva može pomoći u razbijanju predrasuda i nepotrebnih strahova od cijepljenja te u poboljšanju postotka procijepljenosti.

SUMMARY. Vaccination is an important public health measure that helps reduce the spread of infectious diseases and protects individual and community health. Even if an allergic reaction can occur to almost every vaccine, they are rare in practice, and especially rare to the active components of the vaccine. Adverse reactions, which can be allergic and non-allergic, IgE and non-IgE mediated, occur more often to some vaccine components, such as egg proteins, gelatin, antibiotics, additives. The association of vaccine components with systemic allergic reactions is very rare, while local reactions are more common. Children suspected of having an allergic reaction after vaccination should be referred to an allergist for testing. Suspicion to vaccine allergy should not be an excuse for not vaccinating children. Those with negative skin tests to vaccine components and an inconclusive history can be revaccinated, while children with a convincing history and a positive skin test for one of the components of the vaccine can be vaccinated with a replacement vaccine or using gradually increasing doses. In this review, we will present the types of adverse reactions that can occur after vaccination, the most common components of the vaccine that can be responsible for these reactions, and an approach to children with suspected allergic reactions to vaccines. A better understanding of allergic reactions to vaccine components can help break down prejudices and unnecessary fears about vaccination and improve vaccination rates.

Cijepljenje je najvažnija javnozdravstvena interven-cija u prošlom stoljeću, koja je vrlo učinkovito smanji-la pobol i umiranje od nekih zaraznih bolesti, posebno u dječjoj populaciji.¹ Cijepljenje predškolske i školske djece i ostalih definiranih skupina provodi se na teme-lju Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i Pravilnika o načinu provođenja imunizacije, seropro-filakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (NN 103/13).^{2,3} U zadnjem kalendaru obveznog cijepljenja rutinski se u definiranim intervalima provodi imuni-zacija protiv jedanaest zaraznih bolesti. Nedvojbeno je da korist od cijepljenja daleko premašuje rizike, odno-sno neželjene reakcije povezane s cijepljenjem, uklju-ćujući alergijske reakcije.

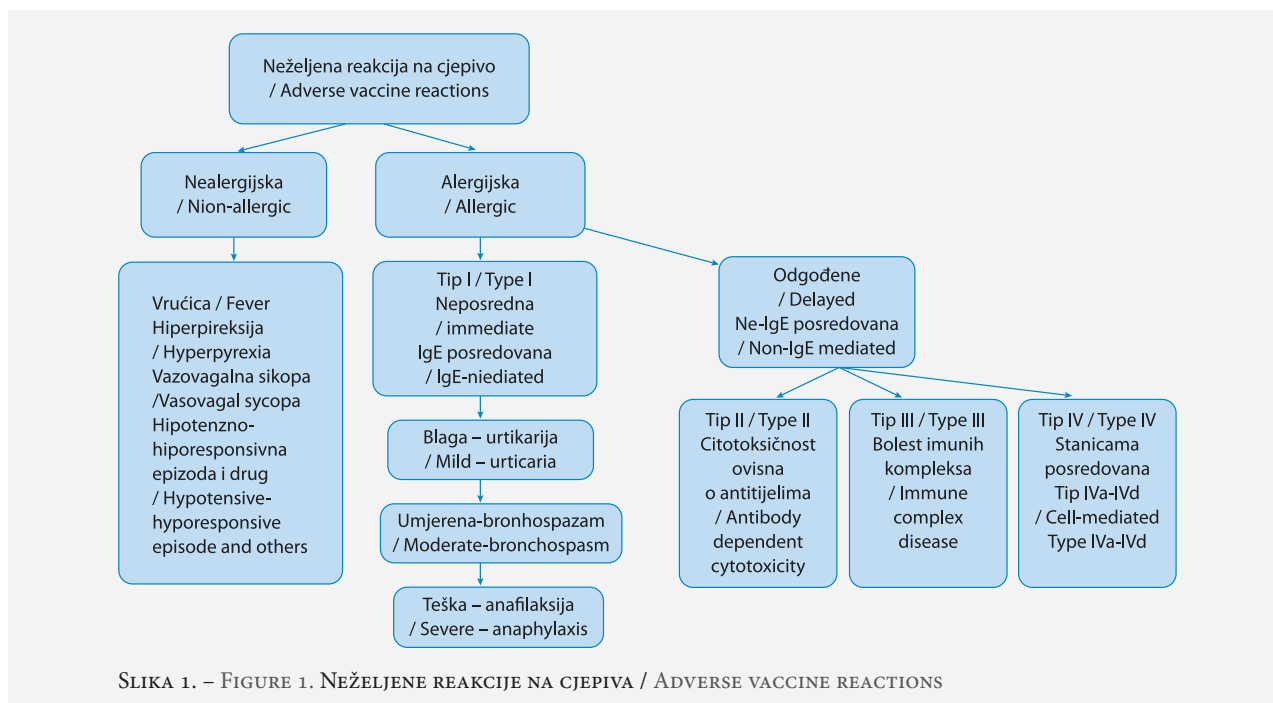
Raspon alergijskih reakcija kreće se od 1 na 50.000 do 1 na 1.000.000 doza. Najozbiljnija reakcija je anafilaksija,

koja je rijetka, ali se može pojaviti s učestalošću od 1 na 100.000 do 1 na 1.000.000 doza, kod uobičajenih cjepi-va.⁴ Unatoč niskoj učestalosti teških alergijskih reakcija povezanih s cjepivom, sve veća prevalencija drugih aler-gijskih bolesti dovela je do sve veće zabrinutosti o mo-gućnosti razvoja alergijskih reakcija nakon cijepljenja.

Alergijske reakcije na cjepiva karakterizirane su imunološkim odgovorom na jednu ili više kompen-enti cjepiva, za razliku od drugih reakcija koje se javljaju nakon cijepljenja, kao što su anksioznost, vazovagalni odgovor ili lokalne reakcije na mjestu primjene cjepi-va.⁵ Alergijske reakcije mogu potaknuti antigeni cjepi-

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivana Jerković, dr. med., Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb,
e-pošta: jerkovic.iv@gmail.com



va, medij koji se koristi u proizvodnji cjepiva, konzervansi ili stabilizatori. Simptomi alergijskih reakcija mogu varirati od blagih kožnih simptoma (npr. crvenilo i svrbež) do težih multisistemskih reakcija (anafilaksija) koji zahvaćaju kožu, gastrointestinalni, dišni i kardiovaskularni sustav. Strah od alergijskih reakcija može doprinijeti smanjenju procijepljenosti, što može ugroziti kontrolu širenja zaraznih bolesti.⁶

Nakon cijepjenja mogu se javiti alergijske i nealergijske reakcije. Naime, Svjetska alergološka organizacija (engl. *World Allergy Organisation*, WAO) preporučila je podjelu imunoloških reakcija na lijekove (uključujući i cjepiva) na temelju vremena pojave simptoma⁷, na rane ili neposredne i odgođene ili kasne. Rane ili reakcije posredovane imunoglobulinom E (IgE) ili imunološke reakcije tipa I koje nose rizik od anafilaksije opasne po život, ako je pacijent ponovno izložen istom trigeru (slika 1). Te se reakcije javljaju nakon nekoliko minuta, a obično unutar jednog sata od izlaganja trigeru. Rane ili neposredne reakcije javljaju se u roku od nekoliko minuta do jednog sata nakon cijepjenja i najčešće su posredovane IgE protutijelima. Odgođene ili kasne reakcije mogu se pojaviti nekoliko sati do nekoliko dana nakon cijepjenja. Ove reakcije rijetko su posredovane IgE protutijelima.

Alergijske reakcije na cjepiva

Alergijske reakcije na cjepiva mogu varirati po težini i mogu uključivati samo nekoliko simptoma ili više organskih sustava. Simptomi i znakovi alergijske reakcije na cjepiva uključuju respiratorne simptome, gastrointestinalne simptome i kožne promjene kao što su

urtikarija i/ili angioedem.⁸ Simptomi alergijske reakcije na cjepivo mogu se pojaviti pojedinačno ili u kombinaciji i obično se javljaju u roku od nekoliko minuta do četiri sata nakon cijepjenja. Djeca s blagim alergijskim reakcijama na cjepiva mogu osjetiti oticanje i svrbež na mjestu ubrizgavanja, konjunktivitis ili curenje nosa ili pojavu pojedinačnih urtika. Osobe s umjerenim alergijskim reakcijama mogu doživjeti bronhokonstrikciju ili generaliziranu urtikariju s angioedemom. Teške alergijske reakcije na cjepiva su rijetke, ali mogu biti opasne po život anafilaktične reakcije i zahtijevati hospitalizaciju.⁹

Anafilaksija je teška, po život opasna alergijska reakcija koja može zahvatiti više organskih sustava. Učestalost anafilaksije nakon cijepjenja rijetka je; prema nekim studijama kreće se u rasponu od 0,3 do 2,1 na milijun doza cjepiva.^{10,11} Može se manifestirati kožnim reakcijama te simptomima od strane respiratornog, gastrointestinalnog i kardiovaskularnog sustava.

Neposredne alergijske reakcije na cjepiva uzrokovane su prisutnošću alergen-specifičnog imunoglobulina E (IgE).

Kasne alergijske reakcije mogu se manifestirati makulo-papuloznim osipom (tip IV), simptomima artralgijske i artritisa (tip III), Henoch-Schonleinovom purpustom (tip II i tip III), simptomima serumske bolesti (tip III), razvojem tvrdih čvorica (tip IV) na mjestu ubrizgavanja, što može uključivati nespecifičnu upalu ili reakciju izazvanu pomoćnom tvari, kao što je aluminij. Angioedem i urtikarija mogu biti simptomi ranih i kasnih alergijskih reakcija na komponente cjepiva.

Nealergijske reakcije na cjepiva

Cjepiva se mogu povezati s razvojem bilo kojega neželjenog medicinskog događaja koji se javlja u vezi s upotrebom lijeka, bez obzira na to je li događaj povezan s lijekom. Takve pojave se nazivaju štetnim događajima i mogu se manifestirati kao lokalne ili sustavne reakcije te mogu biti imunološki ili neimunološki posredovane. Lokalne nealergijske reakcije, kao što su otekline i eritem na mjestu ubrizgavanja, česte su i mogu se pojaviti satima ili danima nakon cijepjenja.^{12,13} Sistemske nealergijske reakcije, uključujući vrućicu i vazovagalne reakcije, također se mogu pojaviti nakon cijepjenja. Vazovagalne reakcije karakteriziraju simptomi kao što su hipotenzija, blijeda koža, znojenje, slabost, bradikardija, povraćanje i gubitak svijesti.^{14,8} Važno je točno razlikovati sistemske vazovagalnu reakciju od anafilaksije kako bi se provelo odgovarajuće liječenje. Ove reakcije nisu kontraindikacija za docjepljivanje.

Alergijske reakcije na sastojke cjepiva

Alergije na pomoćne tvari cjepiva, kao što su adjuvansi, stabilizatori, konzervansi, emulgatori, komponente pakiranja, rezidualni antibiotici, materijali stanične kulture i inaktivirajući sastojci, primarni su uzročnici neposrednih alergijskih reakcija tijekom cijepjenja (tablica 1).¹⁵

Želatina

Želatina je životinjski protein koji se široko koristi u hrani i lijekovima. Želatina govedeg ili svinjskog podrijetla dodaje se za živa i inaktivirana cjepiva kao stabilizator. Identificirana je kao uzrok mnogih anafilaktičkih reakcija na cjepiva protiv ospice, zaušnjaka, ru-beole (MMR), vodenih kozica i gripe.^{16,17} Pacijenti koji dožive anafilaksiju zbog MMR cjepiva također mogu biti senzibilizirani na želatinu prisutnu u cjepivu protiv difterije – tetanusa – acelularnog pertusisa (DTaP).¹⁸

Djecu s alergijskim reakcijama na želatinu treba pregledati alergolog prije nego što prime cjepiva koja sadrže želatinu. Ako u anamnezi postoji alergijska reakcija neposrednog tipa na želatinu, što je potvrđeno kožnim testovima ili testovima specifičnih IgE antitijela, savjetuje se testirati takvu djecu na cjepiva koja sadrže želatinu prije primjene. Ako su kožni testovi cjepiva negativni, cjepivo se može primijeniti na uobičajen način uz promatranje djeteta najmanje 30 minuta nakon primjene cjepiva. Ako su kožni testovi cjepiva pozitivni, cjepivo se može primijeniti u postupno rastućim dozama uz promatranje i medicinski nadzor.¹⁹

Kako ta cjepiva više ne sadrže želatinu, nema prijavljenih ozbiljnih alergijskih reakcija.

Jaje

Proteini jaja prisutni su u nekim cjepivima protiv gripe, MMR-a, bjesnoće i žute groznice. Koncentracija

TABLICA 1. KOMPONENTE CJEPIVA KOJE MOGU UZROKOVATI ALERGIJSKU REAKCIJU NA CJEPIVA

TABLE 1. VACCINE COMPONENTS THAT CAN CAUSE AN ALLERGIC REACTION TO VACCINES

Komponenta Component	Cjepivo Vaccine	Alergijska reakcija Allergic reaction
Protein jaja (ovomukoid) / Egg protein (ovomucoid)	MMR, gripa, žuta groznica, bjesnoća / MMR, influenza, yellow fever, rabies	Anafilaksija / Anaphylaxis
Protein mlijeka (kazein) / Milk protein (casein)	DTaP, Hib	Anafilaksija / Anaphylaxis
Želatina / Gelatin	MMR, vodene kozice, gripa / MMR, varicella, influenza	Anafilaksija, urtikarija, lokalna reakcija / Anaphylaxis, urticaria, local reaction
Timerosal	Gripa / Influenza	Lokalna reakcija / Local reaction
Aluminij / Aluminum	DTaP, Hib, hepatitis A/B, HPV, pneumokok / DTaP, Hib, hepatitis A/B, HPV, pneumococcal	Lokalna reakcija / Local reaction
Neomicin / Neomycin	Gripa, MMR, polio, DTaP, vodene kozice / Influenza, MMR, polio, DTaP, varicella	Anafilaksija / Anaphylaxis
Kvasac / Yeast	DTaP, hepatitis B, HPV, meningokok, pneumokok / DTaP, hepatitis B, HPV, meningococcal, pneumococcal	Anafilaksija / Anaphylaxis
Dekstran / Dextran	MMR, rotavirus	Anafilaksija / Anaphylaxis
Polietilen glikol / Polyethylene glycol	COVID-19	Anafilaksija / Anaphylaxis

MMR – ospice, zaušnjaci, rubeola / measles, mumps, rubella; DtaP – difterija, tetanus, acelularni pertusis / diphtheria, tetanus, acellular pertussis; HPV – humani papilomavirus / human papillomavirus; Hib – *Haemophilus influenzae* tip b

ovalbumina obično je viša u cjepivima uzgojenim na embrioniranom kokošnjem jajetu (gripa, žuta groznica i bjesnoća), a niža za cjepiva uzgojena na fibroblastima pilećih embrija (MMR). Alergija na jaja česta je pojava kod djece, ali studije su pokazale da se cjepiva protiv gripe i MMR-a mogu sigurno primijeniti kod djece s alergijama na jaja.^{20,21} Djeca s blagim alergijama na jaja mogu primiti cjepivo protiv gripe i više ne moraju biti pod nadzorom 30 minuta nakon cijepjenja, budući da su teške alergijske reakcije na ta cjepiva rijetke.²² Međutim, osobe s teškim alergijama na jaja trebaju primiti cjepiva protiv gripe samo pod nadzorom liječnika. Danas se ta cjepiva smatraju sigurnima zbog vrlo niskih količina ovalbumina (0 – 1 ng/ml) i slabe korelacije između reakcija nakon cijepjenja i alergije na jaja. U cjepivima protiv žute groznice (YF) koncentracija ovalbumina je viša, stoga je kod pacijenata alergič-

nih na jaja potrebno provesti kožni *prick* test (1:10 i 1:1), a zatim intradermalni test (1:100) s YF cjepivom. Ako su rezultati kožnih testova negativni, cjepivo se može primijeniti na uobičajeni način. Ipak, djecu treba promatrati najmanje 30 minuta. Ako su rezultati kožnih testova pozitivni, cjepivo se može sigurno primijeniti u postupno rastućim dozama uz medicinski nadzor.²³

Mlijeko

Kazein, protein koji se nalazi u kravljem mlijeku, bio je povezan s anafilaksijom na cjepiva koja sadrže DTaP, kod malog broja djece s teškim alergijama na mlijeko.²⁴ Ova se cjepiva pripremaju korištenjem medija dobivenog iz proteina kravljeg mlijeka, a u tim se pripravcima nalazi kazein u tragovima te se savjetuje oprez pri primjeni docjepljivanja kod onih koji su jako osjetljivi na mlijeko.

Međutim, nema dokaza koji bi potvrdili da DTaP cjepiva pridonose razvoju alergijskih bolesti ili da je atopija kontraindikacija za ova cjepiva.²⁵

Konzervansi / adjuvansi

Timerosal, aluminij i fenoksietanol dodaju se nekim cjepivima kao konzervansi. Međutim, timerosal, koji sadrži živu, rijetko se koristi kao konzervans u cjepivima, a njegova uloga kao alergena ostaje nejasna. Studija procjene rizika nije pronašla dokaze o štetnosti izazvanoj timerosalom u cjepivima, osim za lokalne reakcije.²⁶ Čvorići na mjestu uboda s cjepivima koja sadrže aluminij rijetka su pojava.

Antibiotici

Antibiotici, uključujući neomicin, polimiksin B, gentamicin, tetraciklin i streptomycin, koriste se tijekom proizvodnog procesa izrade cjepiva za sprječavanje rasta bakterija ili gljivica. Iako je većina tih antibiotika uklonjena tijekom procesa pročišćavanja, količine u tragovima mogu biti prisutne u nekim cjepivima i uzrokovati alergijske reakcije u rasponu od blagih do teških, uključujući i anafilaksiju. Prijavljeno je da je osoba koja je primila MMR cjepivo koje sadrži neomicin doživjela anafilaksiju nedugo nakon cijepjenja.²⁷ Osim toga, prijavljen je jedan slučaj anafilaksije nakon uporabe kapi za oči koje sadrže polimiksin B, pomoćnu tvar koja se nalazi u DTaP-u i drugim cjepivima.²⁸

Lateks

Korištenje gume u čepovima bočica cjepiva ili štrcaljkama može uzrokovati alergijske reakcije kod osoba koje su alergične na lateks. Takve reakcije su rijetke i sporadične. Bočice s poklopcima od lateksa mogu predstavljati teoretski rizik za pacijente alergične na lateks, bilo kao rezultat kontakta tekuće otopine cjepiva s lateksom iz čepa ili prolaskom igle kroz čep i zadržavanjem alergena lateksa u igli ili na igli. Jedno

izvješće o anafilaktičkoj reakciji nakon cjepiva protiv hepatitisa B primijenjenog pacijentu s alergijom na lateks pripisano je gumi u čepu.²⁹ Pregledom >160.000 izvješća iz Sustava za prijavu nuspojava cjepiva (engl. *Vaccine Adverse Event Reporting System*, VAERS) pronađeno je samo 28 slučajeva mogućih alergijskih reakcija neposrednog tipa nakon primanja cjepiva iz bočice s čepom od lateksa.³⁰ Tada se primjenjuju preparati bez lateksa, a ako jedina dostupna opcija sadrži lateks, cjepivo se ipak može primijeniti i pacijent se mora promatrati najmanje 30 minuta nakon toga.

Kvasac

Relativno je malo prijavljenih slučajeva anafilaksije nakon cijepjenja kod osoba s poznatim alergijama na kvasac, a vezano za cjepiva protiv hepatitisa B i humanog papilomavirusa. Ako pacijent u anamnezi ima reakciju na pekarski ili pivski kvasac preporučuje se testiranje cjepivima koja sadrže kvasac prije primjene. Ako je rezultat kožnog testa cjepiva negativan, cjepivo se može primijeniti kao i obično, uz promatranje bolesnika najmanje 30 minuta. Ako je kožni test pozitivan, cjepivo se može primijeniti u postupno rastućim dozama, uz medicinski nadzor.

Dekstran

Dekstran je bio povezan s alergijskim reakcijama na MMR cjepivo koje se ranije koristilo u Italiji i Brazilu, a poslije je povučeno.³¹ Reakcije su bile povezane s stvaranjem IgG antitijela na dekstran, aktivacijom komplementa i otpuštanjem anafilatoksin. Dekstran se može naći sporadično u cjepivu protiv rotavirusa.

Polietilen glikol

Cjepiva *Pfizer-BioNTech BNT162B2* i *Moderna mRNA-1273* nanočestice su lipida koje sadrže glasničku ribonukleinsku kiselinu (mRNA) koja kodira protein šiljaka koronavirusa. Ova cjepiva sadrže polietilen glikol (PEG) 2000. Koristi se kao emulgator u raznim proizvodima, uključujući cjepiva, lijekove, kozmetiku i hranu. Postoje dokazi da osjetljivost na PEG može dovesti do anafilaksije posredovane IgE-om nakon primjene bioloških lijekova konjugiranih s PEG-om, a ozbiljne alergijske reakcije na PEG povezane su s već postojećim anti-PEG protutijelima izazvanim kućanskim proizvodima koji sadrže PEG. Potrebna su dodatna istraživanja, ali trenutno, kod pacijenata koji su reagirali na prvu dozu cjepiva, drugu dozu ne treba primijeniti. Kod ovih pacijenata potrebno je razjasniti sigurnost i točnost kožnog testiranja cjepivima protiv COVID-19 ili PEG-om.²²

Alergijske reakcije na cjepiva

Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca

Neposredne alergijske reakcije su rijetke, s procijenjenom incidencijom od 2 na 1.000.000 doza DtaP-a.¹⁰

Kazein, protein koji se nalazi u kravljem mlijeku, potencijalni je uzrok anafilaksije kod djece s teškim alergijama na mlijeko ili visokim razinama specifičnih IgE. Važno je napomenuti da su ti slučajevi rijetki i da većina djece s teškim alergijama na mlijeko može tolerirati ova cjepiva.

Cjepivo protiv gripe

Cjepivo protiv gripe može sadržavati vrlo niske koncentracije ovalbumina jajeta (tablica 2). Inaktivirano cjepivo protiv gripe koje sadrži niske razine ovalbumina (<0,12 g/mL) može se sigurno primijeniti kod pacijenata s alergijom na jaja, uključujući one s teškim alergijskim reakcijama na proteine jajeta.³² Analizom 28 studija u kojima je bilo uključeno ukupno 4.315 ispitanika s alergijom na jaja, uključujući 656 s prethodnom anamnezom anafilaksije na jaja, nisu prijavljene ozbiljne nuspojave nakon cijepjenja protiv gripe.³³ Međutim, rizik je nešto veći nakon cijepjenja živim atenuiranim cjepivom, a prijavljene reakcije koje su nađene u 1,6% ispitanika bile su blage, samoograničavajuće, uključujući ispitanike s anamnezom anafilaksije na jaja.³⁴ Stoga se cjepivo protiv gripe može sigurno primijeniti kod djece s alergijom na jaja. Onima koji su imali anafilaksiju uzrokovanu alergijom na jaje preporuča se testiranje te kod negativnog nalaza primijeniti cjepivo uz praćenje, a kod pozitivnog nalaza, cijepiti postupno rastućim dozama uz nadzor medicinskog osoblja. Cjepiva protiv gripe, kao što su trovalentna i četverovalentna inaktivirana cjepiva protiv gripe, rekombinantna podjedinična cjepiva protiv gripe i živa atenuirana cjepiva protiv gripe smatraju se sigurnima za osobe s astmom, kako u odraslih tako i u djece starije od dvije godine.³⁵

TABLICA 2. UDIO PROTEINA JAJETA U CJEPIVU
TABLE 2. EGG PROTEIN CONTENT IN VACCINES

Cjepivo Vaccine	Podloga za uzgoj Grown in	Udio proteina jajeta Egg protein content
MMR cjepivo / MMR vaccine Measles, mumps, rubeola	Kulture stanica fibroblasta pilećeg embrija / Chick embryo fibroblast cell cultures	Pikogrami do nanogrami / Picograms to nanograms
Purificirano cjepivo protiv bjesnoće / Purified chick embryo rabies	Kulture stanica fibroblasta pilećeg embrija / Chick embryo fibroblast cell cultures	Pikogrami do nanogrami / Picograms to nanograms
Gripa (umrtvljena injicirana i živa atenuirana nazalna) / Influenza (killed injected and live attenuated nasal)	Ekstraembrionalna alantoisna tekućina pileta / Chick extra-embryonic allantoic fluid	<1 mikrograma / <1 microgram
Žuta groznica / Yellow fever	Pileći embriji / Chick embryos	Mikrogrami / Micrograms

Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole

Sadrži tragove ovalbumina i želatinu. Većina ranije opisanih anafilaktičkih reakcija na cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR) javila se zbog alergije na želatinu³⁶, a ne zbog alergije na proteine jajeta. Dostupna cjepiva ne sadrže proteine jajeta ili ih sadrže u vrlo malim količinama te su sigurna i za cijepljenje djece s alergijom na proteine jajeta, uključujući i djecu koja su imala pozitivan kožni test na jaje.³⁷ Kako većina MMR cjepiva više ne sadrži niti želatinu, nema niti rizika za alergijsku reakciju kod djece alergične na želatinu.

Cjepivo protiv hepatitisa B

Cjepivo protiv hepatitisa B proizvodi se pomoću stanica kvasca. Stoga bi rezidualni antigeni *Saccharomyces cerevisiae* mogli biti prisutni u proizvodu. Incidencija anafilaksije manja je od 1 na 100.000 cijepjenja.³⁸

Cjepiva protiv pneumokoka i meningokoka

Nema kontraindikacija za primjenu cjepiva protiv pneumokoka kod djece s alergijama. Slučaj anafilaksije bio je povezan s netoksičnim konjugiranim proteinom diferije prisutnom u 13-valentnom konjugiranom cjepivu protiv pneumokoka. Incidencija anafilaksije od 1 na 1.000.000 primijenjenih doza na meningokokna polisaharidna ili polisaharid-protein konjugirana cjepiva smatra se iznimno rijetkom.³⁹ Najčešće reakcije javljaju se na toksoidi koji služe kao nosači.

Cjepiva protiv COVID-19

Najčešće korištena cjepiva protiv COVID-19 jesu cjepiva protiv adenovirusnog vektora COVID-19, *Oxford-AstraZeneca* i *Johnson & Johnson's Janssen* te mRNA *Pfizer-BioNTech BNT162B2* i *Moderna mRNA-1273*. Prema nekim studijama, većina anafilaktičkih reakcija dogodila se unutar 30 minuta od primanja cjepiva *Pfizer-BioNTech* i unutar 15 minuta od primanja cjepiva *Moderna*.⁴⁰ Rizični čimbenici za alergijsku reakciju jesu od ranije poznata alergija, alergija na pomoćne tvari cjepiva ili reakcije nakon prve doze cjepiva.

Neki pojedinci mogu imati alergijske reakcije na određene komponente cjepiva, poput polietilen glikola (PEG) ili polisorbata-80 (PS-80). Oba mRNA cjepiva protiv COVID-19 sadrže PEG 2000, a cjepiva protiv adenovirusnog vektora PS-80. U slučajevima kada djeca imaju alergijsku reakciju na te komponente ili na prvu dozu cjepiva, važno je razgovarati s liječnikom te donijeti odluku o testiranju i daljnjem cijepljenju. Preporučuje se da osobe koje su imale alergijsku reakciju nakon prve doze cjepiva, koje su alergične na navedene komponente cjepiva ili lijekove prime cjepivo *Janssen/Johnson & Johnson* i budu pod nadzorom 30 minuta.⁴¹ Potrebna su daljnja istraživanja vezana za kožna

testiranja na alergije na cjepivo ili PEG, kao i istraživanja o sigurnosti cijepjenja drugim cjepivima protiv COVID-19.

Češće su lokalne reakcije na mjestu uboda. Većina bolesnika s blagim reakcijama na prvu dozu imala je manju reakciju na drugu dozu cjepiva.

Pristup djeci s alergijom na cjepivo

U dijagnostici alergijskih reakcija na komponente cjepiva ključni su anamnestički podatci te detaljan opis reakcije i vrijeme pojave simptoma nakon primjene cjepiva, vrsta i sastav cjepiva uključujući sve njegove komponente, te podatci je li pacijent imao ranije reakcije na neki sastojak cjepiva, kao što su želatina, protein jajeta, lateks ili kvasac.⁴² Naime, procjena moguće alergije na cjepivo počinje utvrđivanjem jesu li simptomi i vrijeme pojave simptoma sugestivni na neposrednu ili ranu alergijsku reakciju. Sljedeći je korak utvrditi je li pacijent prethodno bio izložen istom cjepivu, te jesu li mu potrebne daljnje doze istog cjepiva u budućnosti.

Kožni testovi

Ako dijete sa sumnjom na alergijsku reakciju na cjepivo treba primiti dodatne doze istog ili srodnog cjepiva, važno je prije davanja cjepiva napraviti kožno testiranje kako bi se ustanovila osjetljivost na određeni alergen, tj. na komponentu cjepiva. Postupak testiranja počinje kožnim ubodnim testom uz korištenje nerazrijeđenog cjepiva. Pozitivna reakcija ukazuje na alergijsku reakciju. Ako je kožni ubodni test negativan, provodi se intradermalni test, u razrjeđenju. Bolesnici s negativnim testom i anamnezom anafilaksije na cjepivo mogu ga primiti u dvije doze. Nakon cijepjenja preporučuje se opservacija u trajanju od 30 – 60 minuta. Ako je kožni test pozitivan, moguće je cijepljenje provesti postupno rastućim dozama u kontroliranim uvjetima, pod nadzorom.¹¹ Testiranje kože može se provesti i za specifične komponente cjepiva koje su potencijalno alergene, kao što su jaja, želatina, lateks i kvasac.

Ekstrakti kvasca, bjelanjak i žumanjak jaja i *Saccharomyces cerevisiae* za *prick* testove dostupni su na tržištu. Ekstrakt želatine može se pripremiti otapanjem jedne čajne žličice zašecerene želatine u prahu bilo koje boje ili okusa u 5 mL fiziološke otopine kako bi se napravila otopina za kožni test. Standardizirani ekstrakti prirodnoga kaučukovog lateksa za testiranje u koži komercijalno su dostupni u mnogim zemljama.

U većini slučajeva kožno testiranje na navedene komponente cjepiva ne bi se trebalo koristiti za „provjeru“ moguće alergije u pacijenata koji imaju poznatu alergiju na sastojak cjepiva, ali nemaju pozitivnu anamnezu glede reakcije nakon cijepjenja. Naime, za veliku većinu tih sastojaka (npr. kokošje jaje, kravlje mlijeko, kvasac ili lateks), reakcije na cjepivo iznimno su rijetke čak i kod pacijenata s poznatom alergijom na

sastojke. Izuzetak su rijetki pacijenti koji imaju potvrđenu alergiju na želatinu, kod kojih je indicirano kožno testiranje na cjepiva koja sadrže želatinu prije njihove primjene.

Mjerenje IgE-a specifičnog za određeni alergen u serumu

Specifični IgE za jaja, želatinu, lateks i kvasac može se izmjeriti u serumu korištenjem komercijalno dostupnih imunotestova. Osjetljivost testova *lateks ImmunoCAP* i metodom *Immulate* približno je 80%.

Djeca koja su bila senzibilizirana na cjepivo ili njegove komponente i koja su doživjela anafilaksiju na cjepivo smiju se ponovno cijepiti samo ako je potrebno. U slučaju prethodne anafilaksije na cjepivo preporučuje se dati alternativno cjepivo, bez sastojka koji je izazvao alergijsku reakciju. Ako to nije moguće, kao što je ranije opisano, nakon testiranja cijepljenje se provodi postupno rastućim dozama uz medicinski nadzor. Primjena cjepiva alergičnoj osobi, čak i prema protokolu sa stupnjevanim dozama, još uvijek nosi rizik od anafilaktičke reakcije i treba se provoditi u specijaliziranim ustanovama, uz nadzor osoblja i opremom za prepoznavanje i liječenje anafilaksije.⁴³ Za cjepivo gdje je uobičajena doza 0,5 mL, primjena stupnjevitih doza cjepiva provodi se u intervalima od 15 minuta po sljedećoj shemi:

- 0,05 mL razrjeđenja 1:10
- 0,05 mL pune doze cjepiva
- 0,10 mL pune doze
- 0,15 mL pune doze
- 0,20 mL pune doze cjepiva.

Zaključak

Cijepljenje je važna mjera koja pomaže u smanjenju širenja, obolijevanja i smrtnosti od zaraznih bolesti. Kao i na sve lijekove, moguć je razvoj alergijske reakcije na cjepivo odnosno na komponente. Reakcije posredovane imunoglobulinom E (IgE) najčešće su uzrokovane sastojcima cjepiva, a ne mikrobnim antigenima. Teške i sistemske alergijske reakcije na komponente cjepiva vrlo su rijetke. Djeca sa sumnjom na alergiju na cjepivo treba uputiti na dodatnu obradu specijalistu alergologu. Sumnja na alergiju na cjepivo ne smije biti izgovor za daljnje izbjgavanje cijepjenja, tim više što se gotovo svako djete može procijepiti po prilagođenom protokolu uz zanemariv rizik. Zajednička suradnja roditelja i liječnika kao i stalna edukacija mogu pomoći u promjeni stavova o cijepljenju i povećati procijepljenost.

LITERATURA

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
2. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, NN 113/08, 43/09, 130/17, 114/18, 47/20, 134/20, 143/21)

3. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (NN 103/13)
4. Cheng DR, Perrett, KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine*. 2015;33:1602–7.
5. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM *i sur*. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
6. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M *i sur*. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76:1640–60.
7. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF *i sur*. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832.
8. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Morre J *i sur*. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130: 25–43.
9. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:463–72.
10. McNeil MM, Weintraub ES, Duffly J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP *i sur*. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137: 868–78.
11. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1465–73.
12. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M *i sur*. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76:1640–60.
13. Morris L, Swofford S. Vaccine safety. *Prim Care*. 2020;47:431–41.
14. Spencer JP, Trondsen S, Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine adverse events: Separating myth from reality. *Am Fam Physician*. 2017;95:786–94.
15. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2694–705.
16. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:867–72.
17. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T *i sur*. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:263–4.
18. Sakaguchi M, Inouye S. Systemic allergic reactions to gelatin included in vaccines as a stabilizer. *Jan J Infect Dis*. 2000;53: 189–95.
19. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM *i sur*. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
20. Upton JEM, Hummel DB, Kasprzak A, Atkinson AR. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012;8:2.
21. Kang JH. Effectiveness and safety of seasonal influenza vaccination in children with underlying respiratory diseases and allergy. *Korean J Pediatr*. 2014;57:164–70.
22. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M *i sur*. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76:1640–60.
23. Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, Dorna MB, Nunes-Santos CJ, Aquilante BP *i sur*. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients. *Vaccine*. 2020;38:6539–44.
24. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Wegrzyn A, Gimenez, G, Sampson HA *i sur*. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:215–8.
25. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E *i sur*. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:628–40.
26. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*. 2001;107:1147–54.
27. Kwitken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child*. 1993;147:128–9.
28. Henaio MP, Ghaffari G. Anaphylaxis to polymyxin B-trimethoprim eye drops. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116:372. 25.a.
29. Lear JT, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet*. 1995;345:1249.
30. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2004; 23:664.
31. Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, Simone R, Peretti A, Ferro A *i sur*. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1233.
32. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajunesse M. SNIFFLE Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:376–81.
33. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:1049–57.
34. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajunesse M. SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: Multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h6291.
35. Yang HJ. Safety of influenza vaccination in children with allergic diseases. *Clin Exp Vaccine Res*. 2015;4:137–44.
36. Miller CK, Mendoza JC, Coop CA. Anaphylaxis to MMR Vaccine Mediated by IgE Sensitivity to Gelatin. *Mil Med*. 2020; 185:e1869.
37. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, Cortés-Álvarez N, García-Sánchez N *i sur*. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol*. 2015;43:304–25.
38. *Systemic adverse effects of hepatitis B vaccines are rare*. *Prescrire Int*. 2004;13:218–23.
39. Ball R, Braun MM, Mootrey GT. Vaccine adverse event reporting system working group. Safety data on meningococcal polysaccharide vaccine from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1273–80.
40. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C *i sur*. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: A systematic review, meta-analysis, GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3546–67.
41. Banerji A, Wolfson AR, Wickner PG, Cogan AS, McMahon AE, Saff R *i sur*. COVID-19 vaccination in patients with reported allergic reactions: Updated evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2135–8.
42. Turkalj M, Erceg D. Alergijske reakcije na cjepiva. *Liječ Vjesn*. 2012;134:173–7.
43. Kelso JM, Adkinson F Jr, Feldweg AM. Allergic reactions to vaccines. UpToDate. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/allergic-reactions-to-vaccines>.



Pregled | Review

Kronično liječenje dječje astme i koncept MART

Chronic treatment of childhood asthma and MART concept

Srđan Banac^{1,2}

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

² Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Ključne riječi

DJEČJA ASTMA; KRONIČNO LIJEČENJE; MART

Keywords

CHILDHOOD ASTHMA; CHRONIC TREATMENT; MART

SAŽETAK. Kasnih osamdesetih godina prošlog stoljeća, kada se shvatilo da je astma dominantno kronična upalna bolest dišnih putova, došlo je do velikih promjena u kliničkom pristupu bolesniku s astmom. Time je završila „bronhodilatacijska era“ i započela je „protuupalna era“ u kojoj su inhalacijski kortikosteroidi (ICS) postali glavni oslonac farmakoterapijskog pristupa astmi. Jedan takav recentan pristup poznat je pod akronimom MART (engl. *maintenance and reliever therapy*). On podrazumijeva primjenu fiksne kombinacije ICS-a i formoterola koju bolesnik udiše svakodnevno u cilju dugoročnog održavanja kontrole astme (engl. *maintenance*), ali za istim lijekom poseže i dodatno „po potrebi“ za postizanje olakšanja (engl. *reliever*). MART je učinkovita farmakoterapijska opcija u djece starije od šest godina koja pate od perzistentne astme. Poglavitno je atraktivna za adolescente čija je astma često nezadovoljavajuće kontrolirana uslijed slabe adherencije za kontinuiranim uzimanjem protuupalnih lijekova.

SUMMARY. In the late 1980s, when it was realized that asthma is predominantly a chronic inflammatory disease of the airways, there were major changes in the clinical approach to patients with asthma. The “bronchodilator era” ended and the “anti-inflammatory era” began in which inhaled corticosteroids (ICS) became the mainstay of the pharmacotherapeutic approach to asthma. One such recent approach is known under the acronym MART (maintenance and reliever therapy). It involves the use of a fixed combination of ICS and formoterol that the patient inhales daily with the aim of long-term maintenance of asthma control, but the same drug is additionally used “as needed” to achieve relief. MART is an effective pharmacotherapeutic option in children older than 6 years who suffer from persistent asthma. It is particularly attractive for adolescents whose asthma is often unsatisfactorily controlled because of poor adherence to continuous anti-inflammatory medication.

Još ne tako davno, prije nešto više od tridesetak godina, klinički pristup astmi bio je dominantno usmjeren na problem suzbijanja bronhospazma. To razdoblje moglo bi se slikovito nazvati „bronhodilatacijskom erom“. Farmakoterapijski pristup astmi tada je obilježavala nekritička upotreba kratkodjelujućih beta-agonista sa svim svojim posljedicama. Njihova pretjerana upotreba bila je ključni razlog za epidemiju smrtnih ishoda u to vrijeme, što je dovelo do potrebe temeljitog preispitivanja stručnih stavova tako da je kasnih osamdesetih godina prošlog stoljeća došlo do velikih promjena u kliničkom i javnozdravstvenom pristupu astmi. Shvaćanje astme kao kronične upalne bolesti bio je početak farmakoterapijske „protuupalne ere“.¹

Kronična upala i smjernice za liječenje dječje astme

Zabrinjavajući porast prevalencije astme, kao i povećane stope hospitalizacija i smrtnosti od astme zabilježene 1970-ih i 1980-ih, dovelo je do potrebe oblikovanja stručnih smjernica koje su se odnosile na dijagnostički i terapijski pristup astmi. Tako je konac 1980-ih i početak 1990-ih bilo razdoblje obilježeno pojavom sve većeg broja smjernica koje su postupno promijenile dotadaš-

nje predodžbe o astmi i njezinom liječenju naglašavajući ulogu upale u razvoju bolesti. Astma je tada prepoznata kao pretežno kronična upalna bolest u kojoj su protuupalni lijekovi, prije svih inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS), postali glavni oslonac farmakoterapijskog pristupa.

Od niza nacionalnih, regionalnih i međunarodnih smjernica najšire su prihvaćene one poznate pod nazivom Globalna inicijativa za astmu (GINA).² GINA je osnovana 1993. godine kao jedna međunarodna mreža stručnih društava, javnozdravstvenih institucija i istaknutih pojedinaca koji se bave astmatologijom. Prve GINA smjernice objavljene su 1995. godine. Odmah su bile široko prihvaćene i predstavljale su stručno uporište za liječenje astme u mnogim zemljama diljem svijeta. S obzirom na to da djeca čine najveći udio u populaciji oboljelih od astme, dječja astma od početka je bila uključena u GINA smjernice. Već u tim prvim smjernicama iz 1995. godine jasno se ističe ključna poruka prema kojoj je astma kronični upalni poremećaj

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srđan Banac, <https://orcid.org/0000-0002-2855-4609>

Klinika za pedijatriju KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,

e-pošta: srdan.banac@medri.uniri.hr

u čijem se liječenju, osim bronhodilatatora, lijekova koji pružaju bolesniku olakšanje (engl. *relievers*), koriste i protuupalni lijekovi, točnije ICS, čija je svakodnevna kontinuirana primjena ključna za postizanje dugoročne kontrole bolesti (engl. *controllers*).³

GINA smjernice s vremenom su doživljavale promjene. Evoluirale su od razine sporazumne odluke međunarodne grupe istaknutih stručnjaka do dokumenta čije se preporuke temelje na znanstvenim dokazima, uključujući uvijek recentne podatke, rezultate metaanaliza i zaključke sustavnih pregleda. Prva revizija smjernica uslijedila je 2002. godine. Ključna poruka u tom revidiranom dokumentu isticala je upravo ulogu protuupalnih lijekova čijom se primjenom potpuna kontrola astme u velike većine bolesnika može i treba postići i održavati.⁴ Nakon 2002. godine revizija GINA smjernica vršena je svakih godinu dana, ali osnovna strategija liječenja temeljena na postupnom stupnjevitom uvođenju lijekova ili povećanju njihovih doza, ovisno o težini bolesti, nije se značajnije mijenjala. Bez obzira, radilo se to o djeci predškolske ili školske dobi ili o adolescentima, rano uvođenje ICS-a obilježavalo je protuupalni terapijski pristup bolesnicima s perzistentnom astmom, a za terapijski pristup bolesnicima s blagom povremenom astmom preporučivala se isključivo primjena bronhodilatatora, kratkodjelujućih beta-2 agonista (engl. *short-acting beta-2 agonists*, SABA) „po potrebi“.

Važnost protuupalnog liječenja kronične astmatske upale dodatno je bila osnažena u reviziji GINA smjernica publiciranih 2019. godine. Te su smjernice unijele veliku promjenu u strategiji farmakoterapijskog pristupa blagoj astmi, i to kod odraslih i adolescenata (dob >12 god.). Glavna promjena sastojala se u tome što se „tradicionalna“ primjena SABA „po potrebi“, kao jedinog lijeka, više ne preporučuje čak ni za najblaže oblike bolesti. Pokazalo se da takva povremena ili učestala primjena isključivo SABA, iako pruža kratkotrajno olakšanje simptoma astme, povećava rizik od egzacerbacija bolesti. Zato je odraslima i adolescentima (dob >12 god.) s blagom astmom u prvom i drugom koraku liječenja preporučena „po potrebi“ primjena kombiniranog lijeka koji uz nisku dozu ICS-a sadrži i formoterol, beta-2 agonist dugog djelovanja (engl. *long-acting beta-2 agonists*, LABA). Brzina nastupa bronhodilatacijskog učinka formoterola ne zaostaje značajno za SABA-om, odnosno za salbutamolom. Povrh toga, u spomenutim GINA smjernicama iz 2019. godine, važnost protuupalne terapije u liječenju blage astme, ne samo kod odraslih i adolescenata, nego i kod djece u dobi od šest do jedanaest godina istaknuta je i u uvođenju dodatne opcije u sklopu prvog koraka liječenja blage povremene astme prema kojoj kad god se „po potrebi“ posegne za SABA-om treba posegnuti i za ICS-om.⁵

Koncept MART

Akronimi MART (engl. *maintenance and reliever therapy*) ili SMART (engl. *single maintenance and reliever therapy*) imaju potpuno isto značenje i podrazumijevaju koncept liječenja astme u kojem se umjesto dva odvojena lijeka za liječenje astme koristi samo jedan kombinirani lijek koji služi i kao kontinuirana protuupalna terapija astme i kao terapija suzbijanja akutnih astmatskih simptoma. Drugim riječima, radi se o terapijskom režimu primjene kombiniranog lijeka koji bolesnik s astmom udiše svakodnevno u cilju dugoročnog održavanja kontrole bolesti (engl. *maintenance*), ali za istim lijekom poseže i dodatno „po potrebi“ za postizanje olakšanja (engl. *reliever*). Taj kombinirani lijek je fiksna kombinacija koja sadrži ICS kao protuupalnu komponentu za postizanje kontrole bolesti i LABA kao bronhodilatacijsku komponentu za ublažavanje simptoma i pružanje bolesniku osjećaja olakšanja. Provođenje strategije liječenja astme prema konceptu MART moguće je samo s onim fiksnim kombinacijama u kojima je LABA zastupljena formoterolom. Formoterol je beta-2 agonist izvrsnih farmakodinamskih karakteristika. S jedne strane, njegov bronhodilatacijski učinak traje dugo i kao takav spada u LABA, kao i salmeterol. S druge strane, učinak mu nastupa skoro jednakom brzinom kao i kod bronhodilatatora koji se ubrajaju u SABA, kao što su salbutamol, terbutalin i fenoterol. Tako je formoterol prepoznat i kao beta-2 agonist brzog djelovanja – FABA (engl. *fast acting beta-2 agonist*).

Usprkos postojanju niza smjernica za liječenje astme, uključujući i ranije spomenute GINA smjernice s jasno istaknutim ključnim preporukama o važnosti protuupalnog liječenja astme, u zadnjih dvadesetak godina pokazalo se da je kontrola astme u svakodnevnoj kliničkoj praksi nezadovoljavajuća.⁶ Ovaj paradoks, između ostaloga, posljedica je i slabe adhezencije za uzimanjem protuupalnih lijekova. Pokazalo se da kod pogoršanja astme većina bolesnika povećava uzimanje SABA umjesto da koristi protuupalne lijekove koji su ključni u postizanju kontrole bolesti.⁷ Stoga je preporuka primjene fiksne kombinacije budesonida i formoterola u nizu smjernica prvo zaživjela u liječenju blage povremene astme odraslih te adolescenata i školske djece starije od dvanaest godina. Prethodno su rezultati kliničkog istraživanja u trajanju od 52 tjedna pokazali da je upravo u toj dobnoj skupini (dob >12 god.) bolesnika s blagom astmom postignuta bolja kontrola simptoma astme i manja učestalost umjerenih i teških astmatskih egzacerbacija u ispitanika (N=1277) koji su „po potrebi“ udisali kombinirani lijek ICS/LABA (budesonid + formoterol) u usporedbi s ispitanicima (N=1277) koji su „po potrebi“ udisali samo SABA (terbutalin). U istom ispitivanju skupina ispitanika koji su „po potrebi“ udisali fiksnu kombinaciju budesonida i formoterola uspoređena je sa skupinom (N=1282) koja je svako-

dnevno, kontinuirano udisala budesonid. Iako je u potonje skupine ipak zabilježena nešto bolja kontrola simptoma astme, nije bilo značajne razlike između tih dviju skupina ispitanika u zabilježenom broju umjerenih i teških egzacerbacija. Pritom valja istaknuti da je skupina koja je „po potrebi“ udisala fiksnu kombinaciju budesonida i formoterola tijekom 52 tjedna ispitivanja sveukupno u sebe unijela samo petinu količine ICS-a od one koju su u sebe unijeli ispitanici koji su kontinuirano udisali budesonid.⁸ Analogne rezultate usporedbe učinkovitosti između primjene fiksne kombinacije budesonida i formoterola „po potrebi“ (N=2089) i kontinuirane primjene budesonida (N=2087) dalo je ispitivanje provedeno u istoj dobnoj skupini (dob >12 god.) bolesnika koji pate od blage astme, pri čemu su jednaki rezultati ostvareni uz samo četvrtinu unijetog ICS-a u skupini koja je udisala fiksnu kombinaciju budesonida i formoterola „po potrebi“.⁹ Fiksna kombinacija budesonida i formoterola stoga se posebice pogodnom pokazala za liječenje astme u adolescenata koja je, zbog niza specifičnosti te dobne skupine bolesnika, često nezadovoljavajuće kontrolirana uslijed slabe adherencije za kontinuiranim uzimanjem protuupalnih lijekova.¹⁰ To je bio jedan od glavnih razloga što se u revidiranim GINA smjernicama iz 2022. za adolescente i djecu dobi >12 godina preporučuje primjena fiksne kombinacije budesonida i formoterola u skladu s konceptom MART. Točnije, MART kao terapija održavanja i ublažavanja preporučuje se u trećem koraku (niska doza ICS-a / formoterol), u četvrtom koraku (srednja doza ICS-a / formoterol) i u petom koraku (visoka doza ICS-a / formoterol) inicijalne faze liječenja.¹¹

Za primjenu koncepta MART u djece mlađe od dvanaest godina nema toliko znanstvenih dokaza kao u slučaju dobni skupina adolescenata i odraslih. Ipak, treba istaknuti kliničku studiju koja je provedena u djece s astmom u dobi od četiri do jedanaest godina, koja su sva kod ulaska u studiju prethodno barem tri mjeseca bila na kontinuiranoj terapiji nekim od ICS-a. U studiji koja je trajala dvanaest mjeseci ispitanici (N=341) su bili podjeljeni u tri skupine. U prvoj skupini (N=118) ispitanici su u skladu s konceptom MART primali fiksnu kombinaciju budesonida 80 mcg i formoterola 4,5 mcg jedanput dnevno uz dodatne doze istog lijeka „po potrebi“. Druga skupina (N=117) primala je istu fiksnu kombinaciju budesonida 80 mcg i formoterola 4,5 mcg jedanput dnevno uz SABA (terbutalin 0,4 mg) „po potrebi“. Treća skupina (N=106) primala je budesonid 320 mcg jedanput dnevno uz SABA (terbutalin 0,4 mg) „po potrebi“. Pokazalo se da su stope egzacerbacija astme koje su zahtijevale medicinsku intervenciju bile umanjene za 70 – 79% u prvoj skupini ispitanika koje su liječene prema konceptu MART u odnosu na ostale dvije skupine.¹² Stoga se u GINA smjernicama iz 2022. godine u djece dobi 6 – 11 godina preporučuje MART terapija održavanja i ubla-

žavanja u trećem koraku (vrlo niska doza ICS-a / formoterol) i u četvrtom koraku (niska doza ICS-a / formoterol) inicijalne terapije.¹¹

Zaključak

Farmakoterapija kronične astmatske upale ključna je u postizanju potpune kontrole bolesti, čemu treba težiti kod svakog djeteta koje boluje od astme. U tom kontekstu koncepcija liječenja astme MART učinkovita je farmakoterapijska mogućnost u djece starije od šest godina koja pate od perzistentne astme. Terapijski pristup astmi u skladu s konceptom MART poglavito je atraktivan za adolescente čija je astma često nezadovoljavajuće kontrolirana uslijed slabe adherencije za kontinuiranim uzimanjem protuupalnih lijekova.

LITERATURA

1. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G i sur. After asthma – redefining airways diseases. A Lancet commission. *Lancet*. 2018;391:350–400.
2. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019;54:1900598. doi: 10.1183/13993003.00598-2019.
3. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication Number 95-3659. Bethesda: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995.
4. *Global Initiative for Asthma*. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Publication No 02-3659. Bethesda: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
5. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Dostupno na: www.gin-asthma.org.
6. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802–7.
7. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50:1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
8. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C i sur. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865–76.
9. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C i sur. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378:1877–87.
10. Ivković-Jureković I. Astma u adolescenata. U: Mladinov S, Pavić I, ur. Dijagnostika i liječenje opstruktivskih plućnih bolesti: (r)evolucija. Split: Sveučilište u Splitu – Medicinski fakultet; 2023, str. 151–7.
11. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Dostupno na: www.gin-asthma.org.
12. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130:1733–43.



Kako anksioznost utječe na astmu?

How anxiety affects asthma?

Marijana Rogulj^{1,2} , Linda Lušić Kalcina^{2,3}

¹ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

³ Filozofski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi

ASTMA; ANSIOZNOST; LJEČIVE OSOBINE;
EPIGENETSKE PROMJENE

Keywords

ASTHMA; ANXIETY; TREATIBLE TRAITS;
EPIGENETIC CHANGES

SAŽETAK. Astma je najčešća kronična bolest djece. U liječenju astme važno je prepoznati pridružene bolesti/stanja koja mogu utjecati na kontrolu astme, posebice ako se radi o teško liječivoj ili teškoj astmi. Anksioznost je jedno od takvih pridruženih stanja koja utječu na uspješnost liječenja astme, smanjenje tjelesne aktivnosti, kvalitete života i posljedično na razvitak pretilosti. Također ima utjecaj na tijek i težinu astme preko endogenih mehanizama poput mijenjanja citokinskog profila, parasimpatičke aktivnosti i utjecaja na osovinu hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda. Kod djece s astmom posebnu pozornost treba usmjeriti i na anksioznost roditelja koja također značajno utječe na kontrolu dječje astme i razinu tjelesne aktivnosti. Anksioznost majki prenatalno i u ranom djetinjstvu može utjecati na razvoj astme djece putem epigenetskih mehanizama.

SUMMARY. Asthma is the most common chronic disease of children. In asthma treatment it is important to recognize associated treatable traits that can affect asthma control, especially especially if it is difficult to treat or severe asthma. Anxiety is associated condition that affects the success of asthma treatment, the reduction of physical activity, the quality of life and, consequently, the development of obesity. It also has an influence on the course and severity of asthma through endogenous mechanisms like changing of the cytokine profile, parasympathetic activity and the influence on the axis of the hypothalamus-pituitary-adrenal gland. In children with asthma, special attention should be paid to parents' anxiety, which also significantly affects the control of children's asthma and the level of physical activity. Maternal anxiety prenatally and in early childhood can influence the development of asthma in children through epigenetic mechanisms.

Astma je najčešća kronična bolest djece.^{1,2} Prevalencija u Hrvatskoj za sve uzraste je 4,61%, a u djece mlađe od 14 godina je 4,66%.³ Osnova liječenja astme jest terapija lijekovima, što uključuje terapiju održavanja i terapiju ublažavanja.² Terapija održavanja se koristi za postizanje dugotrajne kontrole bolesti i sastoji se od osnovnih lijekova (kontrolera) kao što su inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS), antagonisti leukotriena, dugodjelujući β 2-agonisti (engl. *long acting beta agonist*, LABA), sustavni kortikosteroidi i monoklonska protutijela (biološka terapija). Za terapiju ublažavanja koriste se simptomatski lijekovi kao što su kratkodjelujući β 2-agonisti (engl. *short acting beta agonist*, SABA) i drugi bronhodilatatori.² Liječenje astme značajno je napredovalo, no unatoč suvremenim znanjima i liječenju učinkovitim lijekovima, procjenjuje se da oko 17% osoba s astmom ima astmu koju je teško liječiti^{4,5}, a kod djece s astmom 2 – 5% ima tešku astmu⁶. Teška astma nosi rizik teških egzacerbacija, oštećenja plućne funkcije, nuspojava lijekova te smrti zbog astme.^{6,7} Postoji niz pridruženih bolesti ili osobina koje utječu na liječenje astme i na koje treba misliti kod svakog pacijenta s astmom, posebice ako astma nije dobro kontrolirana ili se radi o teškoj astmi.⁵ U suvremenom liječenju astme iznimno

važnim se smatra imati individualizirani pristup osobama koje boluju od astme uz prepoznavanje tih pridruženih stanja i/ili bolesti.⁶ To je osobito važno ako se ta stanja/bolesti mogu liječiti (engl. *treatable traits*)^{8,9} jer mogu promijeniti učinak lijekova za astmu, imitirati simptome astme i utjecati na stupanj kontrole astme^{5,6,8,9}. Smatra se da predstavljaju čak osam od deset prediktora rizika egzacerbacije kod teške astme.⁸ Oboljeli od astme često imaju druge alergijske bolesti, posebice alergijski rinitis i alergiju na hranu, koje mogu utjecati na klinički tijek astme te ih treba liječiti.⁶ U pridružene bolesti/stanja spadaju i opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA)¹⁰, inducibilna laringealna opstrukcija (engl. *inducible laryngeal obstruction*, ILO)¹¹, gastroezofagealni refluks (engl. *gastroesophageal reflux*, GER)¹², bolesti gornjih dišnih putova, sustavna upala, premala tjelesna masa, a rijetko i bolesti poput alergijske bronhopulmonalne aspergiloze ili eozinofilne granulomatoze s poliangiitizmom⁶. Sve veća važnost i pozornost pridaje

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Marijana Rogulj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4677-9622>,
Klinika za dječje bolesti; Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: marogulj@kbsplit.hr

se pretilosti i psihološkim komorbidnim stanjima poput anksioznosti, zbog mogućega značajnog učinka na tijek bolesti.^{8,13,14} Svakako, treba razmišljati i o drugim bolestima koje mogu imitirati astmu poput infekcija, cistične fibroze, primarne cilijarne diskinezije, urođenih anomalija dišnog sustava, tumora sredoprsta itd.¹⁵

Anksioznost oboljelih od astme

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), oko 10% svjetske populacije ima depresiju i/ili anksioznost¹⁶, a kod osoba s astmom ti su poremećaji do šest puta češći¹⁷. Prevalencija anksioznosti kod oboljelih od astme je 11 – 37%¹⁸, a posebno je povezana s astmom koju je teško liječiti i teškom astmom¹⁹. Kod mladih s astmom prevalencija je 22,7%, dok je u općoj populaciji mladih 7 – 8%, što ukazuje da je anksioznost kod mladih s astmom preko tri puta češća nego u zdrave mladeži.²⁰

Istraživanja ukazuju da je život u urbanim sredinama rizični čimbenik za razvoj anksioznosti i drugih psiholoških poremećaja u usporedbi s ruralnim sredinama.²¹ Anksioznost se smatra značajno povezanijom s astmom nego depresija čija je prevalencija slična (9%) u usporedbi s osobama bez astme, ali koja također utječe na stupanj kontrole astme.¹³ Iako je prevalencija psiholoških komorbiditeta visoka, kod osoba oboljelih od astme nedovoljno se prepoznaju, dijagnosticiraju i liječe.²² Otežano disanje i stezanje u prsima jesu simptomi astme, ali mogu biti i simptomi anksioznosti, što može pridonijeti neprepoznavanju anksioznih poremećaja kod osoba s astmom.²³ Treba znati da astma kao kronična bolest može biti uzrok anksioznosti.²⁴ Osobe koje imaju astmu u usporedbi s osobama koje nemaju astmu imaju tri puta veći rizik od razvoja anksioznosti i depresije.²⁵ U novije vrijeme provode se istraživanja pomoću magnetske rezonancije kojima se istražuju područja mozga koja bi mogla imati ulogu u psihološkim promjenama kod osoba s astmom. Nalaze se promijenjene strukturne veze u frontalnom, desnom temporalnom i parijetalnom korteksu i limbičkim područjima u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom ispitanika.²⁶

S druge strane, obrnuto, anksioznost može utjecati na astmu na više razina te taj utjecaj treba također biti predmet interesa kliničara i znanstvenika.

1. Utjecaj anksioznosti na kontrolu astme

Anksioznost ima utjecaj na više čimbenika koji su važni za uspostavu dobre kontrole astme.²⁷ Dokazano je da je kod oboljelih od astme povezana s češćim egzacerbacijama, slabijom suradljivošću u uzimanju lijekova, korištenjem viših doza lijekova te time ukupno s lošijom kontrolom bolesti.^{27–30} Također, dokazano je da takvi pacijenti imaju niže vrijednosti u upitniku o kontroli

astme (engl. *asthma control test*, ACT).²⁹ Djeca s astmom koja su anksiozna značajno češće odlaze (1,2 do 1,8 puta) u ambulante hitne medicinske pomoći zbog astme u usporedbi s djecom koja nemaju anksioznost.²⁷ Anksioznost može i imitirati simptome astme jer su fiziološki korelati anksioznosti povećana mišićna napetost, znojenje, ubrzano disanje i osjećaj stezanja u prsima, što pridonosi češćoj upotrebi lijekova za ublažavanje simptoma astme.³¹ Anksioznosti značajno pridonosi strah od nuspojava lijekova, što utječe na izbjegavanje redovitog uzimanja lijekova za kontrolu astme.³²

2. Endogeni utjecaj anksioznosti na astmu

U znanstvenom području psihoneuroimunologije došlo je do značajnog napretka u razumijevanju odnosa između mentalnog zdravlja i imunoloških procesa.²⁵ Dokazano je da anksioznost utječe na brojne endogene mehanizme koji utječu na astmu. U akutnom stresu dolazi do aktivacije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) osovine i otpuštanja kortizola, što dovodi do smanjenja upale dišnih putova. Kod kroničnog stresa potisnuta je aktivnost HPA osi, čime je smanjen protuupalni učinak koji je važan u patogenezi astme.³³ Anksioznost povećava parasimpatičku aktivnost i izlučivanje proupalnih citokina³⁴, povisuje vrijednosti interferona gama (IFN- γ), čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α) i C-reaktivnog proteina (CRP). Utječe i na razinu interleukina IL-5 i IL-17, koji su u izravno povezani s težinom astme³⁵, a dokazano je da su i u korelaciji sa težinom simptoma depresije i anksioznosti. *In vitro* istraživanjima je utvrđeno da se u kulturama stanica oboljelih od astme, kada se doda serotonin, uočava smanjena proizvodnja citokina povezanih s Th2 i Th17, a povećano izlučivanje IL-10.³⁵ Kao odgovor na podražaje iz okoline, poput stresa, osim poznate neravnoteže Th1–Th2 odgovora, smatra se da su odgovorni i drugi odgovori poput oksidativnog stresa, rezistencije na glukokortikoide te interakcija između živčanog sustava i mastocita itd.³⁴

3. Utjecaj anksioznosti na tjelesnu aktivnost i kvalitetu života

Anksioznost jako utječe na kvalitetu života te tjelesnu aktivnost osobe s astmom.³⁶ Osobe s anksioznim poremećajem općenito imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti i prerane smrtnosti, a dokazano je da tjelovježba značajno smanjuje simptome anksioznosti.³⁶ To je osobito važno kod oboljelih od astme jer se osobe s astmom značajno manje kreću.¹⁴ Imaju smanjene uobičajene dnevne aktivnosti (broj koraka dnevno) u usporedbi s općom populacijom, a posebice izbjegavaju umjerene i teže tjelesne aktivnosti³⁷, što je najviše izraženo kod osoba s teškom astmom³⁸. Smanjena tjelesna aktivnost negativno utječe na zdravlje, a kod oboljelih od astme ima dodatne učinke – poveza-

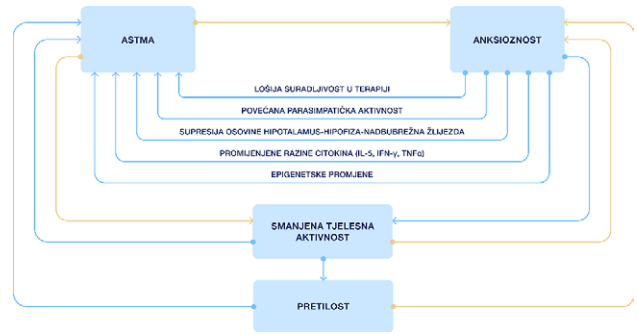
na je s povećanom težinom astme, lošijom kontrolom bolesti i povećanim rizikom od egzacerbacije simptoma. Smanjenom tjelesnom aktivnošću snižava se prag za bronhokonstrikciju izazvanu tjelesnim naporom (engl. *exercise induced bronchoconstriction*, EIB)^{39,40}, smanjuje se tjelesna kondicija, što utječe na mentalno zdravlje, kvalitetu života i društvenu izolaciju^{41,42}. Aerobna tjelesna aktivnost potiče protuupalne učinke, smanjuje bronhalnu hiperreaktivnost, ublažava simptome astme, razinu anksioznosti i depresije. Nadalje, poboljšava kvalitetu spavanja i kapacitet tjelesne aktivnosti.^{29,30,35,36} Ukupno, tjelesna aktivnost značajno povećava kvalitetu života osobama s astmom.⁴³ Istraživanja na djeci i mladima do 18 godina ukazuju da je razina anksioznosti povezana s astmom u toj dobi najviše izražena upravo zbog brige vezane za tjelesnu aktivnost uz strah od neuspjeha u sportu ili plesu zbog astme.⁴⁴ Stupanj anksioznosti kao i briga o ograničenjima vezana uz tjelesnu aktivnost veći su kod umjerenije i teže astme u odnosu na blagu astmu.⁴⁴

4. Utjecaj astme i anksioznosti na razvoj debljine

Smanjena tjelesna aktivnost utječe i na pojavu pretilosti koja također ima utjecaj na dugoročne ishode u bolesnika s astmom.^{27,32} Pretila djeca s astmom imaju lošiju kontrolu astme i nižu kvalitetu života povezanu s astmom nego djeca s astmom koja imaju zdravu tjelesnu težinu.⁴⁵ S druge strane, pretila djeca imaju veći rizik od astme. Također, dokazano je multicentričnim istraživanjem da astma ima dugotrajan učinak na razvoj debljine u odrasloj dobi, posebice kod dugotrajne astme, nealergijske astme te kod bolesnika koji su koristili oralne kortikosteroide u terapiji.⁴⁶ Visoki indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI) smatra se značajnim rizičnim čimbenikom za mogući smrtni ishod astme te najvažnijim čimbenikom za mjeru ukupnog opterećenja bolešću, izraženom kao broj godina izgubljenih zbog lošeg zdravlja, invaliditeta ili rane smrti (engl. *disability-adjusted life years*, DALYs).⁴⁷ Ukupno, uočava se velika važnost tjelesne neaktivnosti, pretilosti i simptoma anksioznosti na razvoj, težinu, kliničku sliku i liječenje astme. S obzirom na veliku povezanost ovih svojstava često su istodobno prisutni kod osoba s astmom te podržavaju začarani krug^{14,45,46} (slika 1).

Anksioznost roditelja djece oboljele od astme

Kod djece oboljele od astme, osim anksioznosti djece, dodatnu pozornost treba usmjeriti na anksioznost roditelja jer istraživanja potvrđuju povećanu ukupnu anksioznost i kod roditelja te djece.⁴⁸ Roditeljska anksioznost povezana je sa stupnjem razine kontrole astme djeteta na različitim razinama. U ranom djetinjstvu liječenje djetetove astme je potpuno ovisno o roditeljima koji moraju prepoznati simptome astme, primijeniti preporučene liječničke preporuke i davati terapiju.⁴⁹ Kod ank-



SLIKA 1. VIŠESMJERNI ODNOS ASTME I ANKSIOZNOSTI⁶⁶

FIGURE 1. MULTIDIRECTIONAL RELATIONSHIP BETWEEN ASTHMA AND ANXIETY⁶⁶

sioznih roditelja, posebice majki, prisutna je lošija suradljivost u primjeni propisanih lijekova za astmu djeteta, a time se posljedično uspostavlja niži stupanj kontrole astme.⁵⁰ Prema istraživanjima, zbog zabrinutosti roditelja vezano za nuspojave lijekova 25 – 50% djece neredovito dobiva terapiju za liječenje astme ili dobivaju manje doze lijekova.^{32,49} Kod starije djece anksioznost roditelja utječe na suradljivost djeteta u primjeni lijekova, odnosno na djetetovo samoupravljanje astmom.⁵¹ Istraživanje ukazuje da je anksioznost roditelja povezana s djetetovom astmom prisutna bez obzira na težinu astme djeteta, a tome pridonosi strah od napadaja astme bez upozoravajućih znakova i strah od napadaja astme tijekom sportskih aktivnosti.⁴⁴ Strah od pogoršanja simptoma djetetove astme tijekom tjelesne aktivnosti također značajno pridonosi stupnju kontrole astme. Anksiozni roditelji češće ograničavaju tjelesnu aktivnost djece i koriste ograničavanje tjelesne aktivnosti kao sredstvo upravljanja dječjom astmom⁵², a djeca s astmom najviše su anksiozna upravo zbog restrikcija vezanih uz tjelesnu aktivnost⁴⁴. Uviđa se da djeca čiji su roditelji anksiozni te ne pružaju podršku tjelesnoj aktivnosti češće koriste β-agoniste kratkog djelovanja od djece roditelja koji su blaži u restrikcijama tjelesne aktivnosti.⁵²

Majčina anksioznost i razina stresa tijekom ranog razvoja djeteta utječe na razvoj astme djeteta i endogenim mehanizmima, prvenstveno utjecajem na razinu kortizola djeteta odnosno regulaciju aktivnosti citokina.⁵³ Djeca koja su kronično izložena majčinom stresu, neovisno o težini bolesti i drugim čimbenicima koji mogu utjecati na bolest (korištenje lijekova, izloženost cigaretom dimu, socioekonomskim uvjetima), imaju slabiji učinak hidrokortizona na stvaranje IL-5 i IFN-gama i imaju više razine eozinofilnoga kationskog proteina (engl. *eosinophilic cationic protein*, ECP) u krvi.⁵³

Mjerenjem razine kortizola djece koja su izložena trajnom majčinom stresu u ranom djetinjstvu uviđa se da takva djeca imaju značajno višu razinu kortizola od djece bez takve izloženosti. Djeca izložena kroničnom stresu u svakodnevnom životu imaju višu razinu poslijepodnevnog kortizola i promijenjenu krivulju kor-

tizola tijekom dana kod zdrave djece, ali i u djece s astmom.⁵⁴ Posljedično se stvara slabija reaktivnost HHA osovine te smanjuje izlučivanje kortizola, što može pridonijeti razvoju astme i atopijskih bolesti.⁵⁵ Djeca s razvijenom astmom, imaju nižu razinu kortizola tijekom cijeloga dnevnog ciklusa i pokazuju oslabljen odgovor kortizola na akutne stresne podražaje.⁵⁶ Takav učinak može biti uzrokovan smanjenom osjetljivošću steroidnih receptora koji je nastao nakon kroničnog stresa.^{53,57} Također, djeca izložena kroničnom stresu u usporedbi s kontrolnom skupinom na primjenu kortikosteroida imaju nižu ekspresiju citokina (IL-5, IFN-gama) i aktivaciju eozinofila⁵⁸, a ona koja su izložena stresu skrbnika imaju više razine TNF- α i citokina koji smanjuje sintezu kortizola^{58,59}. Animalna istraživanja također ukazuju na utjecaj majčine brige na metilaciju egzona i razvoj odgovora osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda na stres.^{60,61} Također, izloženost psihološkoj traumi u djetinjstvu mijenja metilaciju DNA mijenjajući regulaciju transkripcije gena.⁶² Povećana metilacija jednog CpG u promotorskom mjestu (ADCYAP1R1) izraženom u hipotalamusu i limbičkim strukturama koji su sastavni dio reakcije na stres^{61,62} povezana je s povećanim rizikom od astme kod djece izložene psihičkoj traumi^{50,51}.

Opisane promjene dovode do nepovoljnih ishoda kod astme smanjenjem sposobnosti kortizola da regulira aktivnost citokina i naknadnu upalu dišnih putova.

Utjecaj anksioznosti majke tijekom trudnoće na razvoj astme kod djece

Novija istraživanja ukazuju na važnost prenatalne izloženosti ploda majčinom stresu na pojavnost astme u djece.⁶³ Naime, uočava se da psihološko stanje majke tijekom trudnoće utječe na rizik za nastanak astme i alergijskih bolesti kod potomstva. Jedan od predloženih načina na koji prenatalni stres majke može utjecati na rizik od astme i alergije kod potomstva jest ranije spomenuta aktivacija HHA osi kao odgovor na stres.^{63,64} Prenatalni stres majke uzrokuje izlučivanje hormona iz hipotalamusa i hipofize uz naknadnu stimulaciju oslobađanja glukokortikoida, adrenalina i noradrenalina, što dovodi do porasta razine kortizola. Kortizol se prenosi na fetus i utječe na njegov razvoj. Visoka razina kortizola povećava reaktivnost dišnih putova ploda i potencira diferencijaciju T-limfocita iz Th1 u Th2 fenotip.⁶³ Također, prenatalni stres majke mijenja endogene antioksidanse (omjer disulfida glutationa/glutaciona) što dovodi do oksidativnog stresa i naknadnog rizika od astme kod potomstva. Izloženost anksioznosti i depresiji ima najveći učinak u usporedbi s drugim mogućim čimbenicima stresa.⁶³ Također, smatra se da stres majke tijekom trudnoće može uzrokovati epigenetski efekt metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i mijenjanja genske ekspresije u

placenti.^{63,65} Veliko metaanalitičko istraživanje koje je uključilo više od 6 milijuna ispitanika pokazuje da je izloženost prenatalnom majčinom psihosocijalnom stresu povezana s povećanim rizikom za astmu i alergije kod potomaka.⁶³

Astma je poligenetski, multifaktorski nastala bolest te ne postoji glavni gen za nastanak astme, već više gena (> 100) pridonosi razvoju različitih fenotipa astme. Istraživanja na cijelom genomu (engl. *genome-wide association studies*, GWAS) ukazuju na heterogenu gensku podlogu astme. Ovisno o genu, nasljeđuju se genetske predispozicije za razvoj pluća, alergijsku preosjetljivost, bronhalnu hiperreaktivnost, sazrijevanje imunološkog sustava ili sklonost virusnim infekcijama.⁵⁰ Do sada je identificirano nekoliko genskih markera i lokusa povezanih s astmom. S astmom koja se javlja u djetinjstvu povezani su markeri u blizini gena ORMDL3/GSDMB, s atopijskom astmom interleukin IL33 i IL1RL1 SNP, a zaštitni gen protiv rizika od TH-2 astme jest gen za limfopoetin timusa (TSLP).⁵¹

Unatoč spoznajama o heterogenoj genskoj podlozi astme, sve veća pozornost je usmjerena na istraživanje epigenetskih utjecaja (engl. *epigenome-wide association studies*, EWAS) kojima je glavni cilj istražiti interakciju između okoliša i gena.⁵² Epigenetskim mehanizmima poput metilacije DNA, posttranslacijskim modifikiranjem histona i ekspresijom mikroRNA, utječe se na ekspresiju gena bez mijenjanja sekvence DNA. Tim mehanizmima se mijenja genska ekspresija i reguliraju imunološki odgovori.^{53,54} U astmi se epigenetske promjene događaju tijekom prenatalnog razvoja, ranog djetinjstva i adolescencije. Smatra se da su brojni okolišni čimbenici mogući pokretači epigenetskih promjena, poput različitih onečišćenja zraka, pušenja majke u trudnoći, hrane, lijekova, mikrobioma, izloženosti alergjenima, a u novije vrijeme i anksioznosti.^{51,52}

Zaključak

Cilj liječenja astme jest uspostaviti dobru kontrolu bolesti, smanjiti rizik egzacerbacija bolesti i nuspojava lijekova. Važno je prevenirati napredovanje bolesti i dugoročne posljedice, ali i uspostaviti dobru kvalitetu života oboljelih od astme. Uzevši u obzir sve opisane mehanizme, u liječenju astme neizostavno je koristiti individualizirani pristup koji će uz respiratorne simptome uzeti u obzir pridružene bolesti i osobine pacijenta. Utjecaj anksioznosti u djece s dijagnozom astme, kao iznimno čestoga psihološkog komorbiditeta, potrebno je sagledati na više načina. Prvenstveno se taj utjecaj odnosi na češće egzacerbacije, smanjenu suradljivost u primjeni lijekova te smanjenu tjelesnu aktivnost, ali posljedično i na opću kvalitetu života bolesnika i druge zdravstvene ishode astme. Endogeni utjecaji anksioznosti na astmu mogu se opisati kroz promjene u imunološkom odgovoru i opisanim upalnim proce-

sima, što dodatno komplicira tijek bolesti. Također, ističe se i važnost procjene psiholoških čimbenika roditelja, osobito anksioznosti majki, kako bi se postigla dobra kontrola bolesti i najveća dobrobit za bolesnike. Treba istaknuti važnost ograničavanja tjelesne aktivnosti kod djece s astmom kao najvažniji čimbenik koji pridonosi anksioznosti djece. To ukazuje da je potrebno edukacijskim, intervencijskim mjerama utjecati na smanjivanje straha od tjelesne aktivnosti kod roditelja djece s astmom te na ostale čimbenike koji utječu na anksioznost.

Naposljetku, važno je naglasiti moguće dugoročne efekte anksioznosti majki s obzirom na temeljito opisane i analizirane epigenetske učinke anksioznosti na astmu.

LITERATURA

- Most recent national asthma data [database on the Internet]. National center for environmental health. 2020. Available from: [cdc.gov/asthma/most_recent_nationa_asthma_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_nationa_asthma_data.htm).
- GINA GfA. Global strategy for asthma management and prevention. GINA; 2022.
- Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS, Shin JI i sur. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023;78(8):2232–54.
- Licari A, Andrenacci B, Di Cicco ME, Leone M, Marseglia GL, Tosca M. Respiratory comorbidities in severe asthma: focus on the pediatric age. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(1):1–13.
- Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897–906.
- Kljaić Bukvić B, Navratil M, Rogulj M, Bandić D, Kelečić J, Šegulja S i sur. Pristup djetetu s teškom astmom. *Paediatrica Croatica*. 2022;66(1–2):16–22.
- Sidebotham HJ, Roche WR. Asthma deaths; persistent and preventable mortality. *Histopathology*. 2003;43(2):105–17.
- McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE i sur. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
- Hiles SA, Gibson PG, Agusti A, McDonald VM. Treatable Traits That Predict Health Status and Treatment Response in Airway Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1255–64 e2.
- Wang D, Zhou Y, Chen R, Zeng X, Zhang S, Su X i sur. The relationship between obstructive sleep apnea and asthma severity and vice versa: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):139.
- Crawford AL, Blakey JD, Baumwol K. Paroxysmal dyspnoea in asthma: Wheeze, ILO or dysfunctional breathing? *Front Allergy*. 2022;3:1054791.
- Paoletti G, Melone G, Ferri S, Puggioni F, Baiardini I, Racca F i sur. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):52–8.
- Rimington LD DD, Lowe D, Pearson MG. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients. *Thorax*. 2001;56(4):266–71.
- Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019;29(1):37.
- Rogulj M, Jukić I, Vrkić Boban I, Čapkun Šilić A. Što se može kriti iza dijagnoze astme? *Liječ Vjesn*. 2023;145(1):65–71.
- WHO. Investing in Treatment for Depression and Anxiety Leads to Fourfold Return (2016).
- Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):250–6.
- Tran L, Sharrad K, Kopsaftis Z, Stallman HM, Tai A, Spurrier N i sur. Pharmacological interventions for the treatment of psychological distress in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58(6):759–69.
- Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):478–83.
- Dudeny J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, Hunt C. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(9):1121–9.
- Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(2):84–93.
- Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262–75.
- Feldman JM, Steinberg D, Kutner H, Eisenberg N, Hottinger K, Sidora-Arcoleo K i sur. Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression. *J Pediatr Psychol*. 2013;38(10):1091–100.
- Scott AJ, Correa AB, Bisby MA, Dear BF. Depression and Anxiety Trajectories in Chronic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom*. 2023;92(4):227–42.
- Caulfield JJ. Anxiety, depression, and asthma: New perspectives and approaches for psychoneuroimmunology research. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100360.
- Gao X, Xiao Y, Lv P, Zhang W, Gong Y, Wang T i sur. Altered brain network integrity in patients with asthma: A structural connectomic diffusion tensor imaging study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019;266:89–94.
- Bardach NS, Neel C, Kleinman LC, McCulloch CE, Thombley R, Zima BT i sur. Depression, Anxiety, and Emergency Department Use for Asthma. *Pediatrics*. 2019;144(4).
- Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):953–7.
- Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FL. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):408–14.
- Sastre J, Crespo A, Fernandez-Sanchez A, Rial M, Plaza V. Anxiety, Depression, and Asthma Control: Changes After Standardized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1953–9.
- ten Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. *Respir Med*. 2000;94(5):409–15.
- Gidaris DK, Stabouli S, Bush A. Beware the inhaled steroids or corticophobia? *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20450.
- Vig RS, Forsythe P, Vliagoftis H. The role of stress in asthma: insight from studies on the effect of acute and chronic stress-

- ors in models of airway inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:65–77.
34. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):23–9.
 35. Oyamada HAA, Cafasso M, Vollmer CM, Alvim F, Lopes LM, Castro C *i sur.* Major Depressive Disorder Enhances Th2 and Th17 Cytokines in Patients Suffering from Allergic Rhinitis and Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(12):1155–68.
 36. Kandola A, Stubbs B. Exercise and Anxiety. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:345–52.
 37. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A Systematic Review of Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1968–81 e2.
 38. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, Powell H, McDonald VM. Physical Activity and Exercise Capacity in Severe Asthma: Key Clinical Associations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):814–22.
 39. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):31.
 40. Westermann H, Choi TN, Briggs WM, Charlson ME, Mancuso CA. Obesity and exercise habits of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(5):488–94.
 41. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *J Asthma.* 2013;50(2):109–16.
 42. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration.* 2015;89(6):505–12.
 43. Zhu Q, Zhu J, Wang X, Xu Q. A Meta Analysis of Physical Exercise on Improving Lung Function and Quality of Life Among Asthma Patients. *J Asthma Allergy.* 2022;15:939–55.
 44. Rogulj M, Vukojević K, Lušić Kalcina L. A Closer Look at Parental Anxiety in Asthma Outpacing Children's Concerns: Fear of Physical Activity over the Fear of Drug Side Effects. *Children.* 2024; 11(3):289.
 45. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(10):713–24.
 46. Moitra S, Carsin AE, Abramson MJ, Accordini S, Amaral AFS, Anto J *i sur.* Long-term effect of asthma on the development of obesity among adults: an international cohort study, ECRHS. *Thorax.* 2023;78(2):128–35.
 47. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X *i sur.* Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023;24(1):169.
 48. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. *J Pediatr Psychol.* 2015;40(7):623–32.
 49. Rehman N, Morais-Almeida M, Wu AC. Asthma Across Childhood: Improving Adherence to Asthma Management from Early Childhood to Adolescence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1802–7 e1.
 50. Sancakli O, Aslan AA. The effects of maternal anxiety and attitudes on the adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(3):138–45.
 51. Bruzzese JM, Reigada LC, Lamm A, Wang J, Li M, Zandieh SO *i sur.* Association of Youth and Caregiver Anxiety and Asthma Care Among Urban Young Adolescents. *Acad Pediatr.* 2016;16(8):792–8.
 52. Rogulj M, Vukojević K, Bruzzese JM, Lusic Kalcina L. Anxiety among pediatric asthma patients and their parents and quick-reliever medication use: The role of physical activity parenting behaviours. *World Allergy Organ J.* 2023;16(1):100733.
 53. Miller GE, Gaudin A, Zysk E, Chen E. Parental support and cytokine activity in childhood asthma: the role of glucocorticoid sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):824–30.
 54. Wolf JM, Nicholls E, Chen E. Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol Psychol.* 2008;78(1):20–8.
 55. Essex MJ, Klein MH, Cho E, Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry.* 2002; 52(8):776–84.
 56. Dreger LC, Kozyrskyj AL, HayGlass KT, Becker AB, MacNeil BJ. Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):116–22.
 57. Wright RJ. Stress and acquired glucocorticoid resistance: a relationship hanging in the balance. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):831–2.
 58. Ball TM, Anderson D, Minto J, Halonen M. Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):306–11.
 59. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropic-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology.* 1991;128(1):623–9.
 60. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res.* 2002;28(4):699.
 61. Murphy SK, Hollingsworth JW. Stress: a possible link between genetics, epigenetics, and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):563–4.
 62. Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, Han YY, Schmitz C, Cressley A *i sur.* ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):584–8.
 63. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):403–14.
 64. Al-Hussainy A, Mohammed R. Consequences of maternal psychological stress during pregnancy for the risk of asthma in the offspring. *Scand J Immunol.* 2021;93(1):e12919.
 65. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Sato M, Ohya Y. Better maternal quality of life in pregnancy yields better offspring respiratory outcomes: A birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(6):713–21 e1.
 66. Rogulj M. Uloga anksioznosti djece oboljele od astme i roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece u kontroli astme. Doktorska disertacija. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2023.



Respiracijski virusi i astma u djece

Respiratory viruses and asthma in children

Helena Tesari Crnković¹ , Mirjana Turkalj^{2,3,4}

¹ Odjel za pedijatriju s neonatologijom, Opća županijska bolnica Požega

² Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

³ Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

⁴ Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Ključne riječi

RESPIRACIJSKI VIRUSI; RINOVIRUS; RESPIRACIJSKI
SYNCICIJSKI VIRUS; ASTMA; ČIMBENICI RIZIKA

Keywords

RESPIRATORY VIRUSES; RHINOVIRUS; RESPIRATORY
SYNCYTIAL VIRUS; ASTHMA; RISK FACTORS

SAŽETAK. Razumijevanje čimbenika rizika povezanih s ponavljajućim ili perzistentnim piskanjem, ali i s razvojem, progresijom i pogoršanjem astme važno je u ciljanoj strategiji prevencije astme te u svrhu izrade smjernica za praćenje rizičnih bolesnika. Iako se brojni virusi povezuju s ponavljajućim piskanjem u dojenčeta i predškolskog djeteta, čini se da većina podataka sugerira da najvažniju ulogu imaju rinovirusi (RV) i respiracijski sincicijski virus (RSV). Virusne infekcije u dojenačkoj dobi, osobito RV-ima ili RSV-om važni su čimbenici rizika ne samo za pojavu piskanja, već i za razvoj astme i pogoršanja astme u djece. Infekcija RV-om je prepoznati čimbenik rizika za razvoj atopijske astme, vjerojatno kroz mehanizam povezan s alergijskom senzibilizacijom, dok je infekcija RSV-om čimbenik rizika za razvoj neatopijske astme, vjerojatno kroz drugačiji mehanizam od RV-a. Uloga i aktivacija neutrofila i dendritičnih stanica tijekom virusnih infekcija ima važnu ulogu u preusmjeravanju imunološkog odgovora prema dominaciji limfocita Th2. Nađene su razlike u nastanku atopijske i neatopijske astme, u razvoju kojih respiracijski virusi imaju značajnu ulogu. Razumijevanje složenih patomehanizama povezanosti virusnih infekcija i razvoja te egzacerbacije astme važno je za razvoj strategija prevencije i ciljane terapije astme.

SUMMARY. Understanding the risk factors associated with recurrent or persistent wheezing, but also with the development, progression and worsening of asthma, is important in a targeted asthma prevention strategy and the development of guidelines for the monitoring of at-risk patients. Although numerous viruses have been associated with recurrent wheezing in infants and pre-schoolers, most data seem to suggest that rhinoviruses (RV) and respiratory syncytial virus (RSV) play the most important role. Viral infections in infancy, especially with RV or RSV are important risk factors not only for wheezing, but also for the development of asthma and asthma exacerbations in children. RV infection is a recognized risk factor for the development of atopic asthma, probably through a mechanism related with allergic sensitization, while RSV infection is a risk factor for the development of non-atopic asthma, probably through a different mechanism than RV. The role and activation of neutrophils and dendritic cells during viral infections has an important role in redirecting the immune response towards the dominance of Th2 lymphocytes. Differences in the development of atopic and non-atopic asthma were found, in the development of which respiratory viruses play a significant role. Understanding the complex pathomechanisms of the connection between viral infections and the development and exacerbation of asthma is important for the development of asthma prevention strategies and targeted asthma therapy.

Respiracijske virusne infekcije igraju značajnu ulogu u svim bolestima sa zviždanjem, od bronhiolitisa do astme. Stope otkrivanja virusa pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) dosegnule su 100% kod bronhiolitisa, 85 – 95% kod djece s ponavljajućim piskanjem (zviždanjem) ili pogoršanjem astme i 80% kod odraslih s pogoršanjem astme. Stopa virusne koinfekcije kreće se od 10% do 40% u male djece.^{1,2} Respiracijski sincicijski virus (RSV) najvažniji je uzročnik virusnih respiracijskih infekcija donjih dišnih putova tijekom dojenačke dobi, a rinovirus (RV) u djece nakon prve godine života i izvan epidemija RSV-a. Sljedeći etiološki virusi jesu ljudski bokavirus i ljudski metapneumovirus, a potom slijede virus parainfluence, adenovirus, koronavirus i virus influence.^{3,4}

RSV je ovijeni RNA virus iz obitelji *Paramyxoviridae*, roda *Orthopneumovirus*.⁵ Dva podtipa (RSV-A i B) su prisutna u većini epidemija, pri čemu podtip A obično uzrokuje težu bolest.⁶ Na sjevernoj hemisferi epidemije se javljaju od listopada ili studenog do travnja ili svibnja, s vrhuncem incidencije u siječnju ili veljači.⁷ Pandemija COVID-19 dramatično je smanjila incidenciju infekcije RSV-om u prvoj godini trajanja pandemije⁸, a potom je opažena ponovna međusezonska pojava RSV-a, incidencija koje je bila viša od one prethodnih godina.⁹ Prijenos RSV-a događa se

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Helena Tesari Crnković, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0002-0438-1635>
Osječka 107, 34 000 Požega; e-pošta: tesari_helena@yahoo.com

primarno inokulacijom nazofaringealne ili očne sluznice nakon kontakta s izlučevinama ili predmetima koji sadrže virus.¹⁰ Izravan kontakt je najčešći put prijenosa, ali također su uključeni i aerosoli velikih čestica.¹¹ U prvoj godini života RSV-om bude inficirano više od 70% djece⁵, a 90% djece inficirano je tijekom prvih dviju godina života.¹² Oko 36% djece ima reinfekciju barem jednom tijekom zimskih mjeseci, a reinfekcije su česte zbog interferencije virusa s imunološkom memorijom.¹³

RV je neovijeni RNA virus iz obitelji *Picornaviridae*, roda *Enterovirusa*, a klasificira se u tri vrste (RV-A, B i C).¹ U populaciji je prisutan tijekom cijele godine, a najviša je prevalencija u ranu jesen i kasno proljeće.¹ Infekcija nastaje nakon inokulacije virusa u sluznicu nosa ili konjunktiva.¹⁴ Moguć je i prijenos aerosolom malih i velikih čestica.¹⁵ Najčešće izaziva običnu prehladu, dok podtipovi RV-A i C uzrokuju i teže oblike bolesti.¹⁶ RV-B može izazvati egzacerbacije u osoba s teškom i nestabilnom astmom.¹⁷ Zbog velikog broja serotipova, tijekom prvih godina djeca su obično nekoliko puta inficirana RV-om.¹⁸

Patofiziologija

RSV i RV umnažaju se u epitelnim stanicama dišnih putova.⁴

RSV uzrokuje pojačano stvaranje sluzi, redukciju mukocilijarnog transporta¹⁹, nekrozu epitelnih stanica, submukozni edem te okluziju lumena bronha.²⁰ Infekcija bronhalnog epitela RSV-om pojačava histaminsku reakciju u donjim dišnim putovima i pritičanje eozinofila, a ujedno može dovesti do proliferacije epitelnih stanica te remodeliranja dišnih putova.²¹

RV infekcije gornjega i donjega dišnog sustava također induciraju staničnu upalu, produkciju sluzi²² te remodeliranje bronha.²³ Kinini koji se oslobađaju u nosu tijekom infekcije RV-om uzrokuju povećanje vaskularne propusnosti i vazodilataciju.²⁴

Klinička slika

Većina djece koja su zaražena RSV-om imaju asimptomatski ili blaži oblik bolesti, dok 2 – 3% djece bude hospitalizirano zbog teške kliničke slike.²⁵ U dojenčadi i djece mlađe od dvije godine RSV uzrokuje infekcije donjih dišnih putova.²⁶ Procjenjuje se da je RSV uzrok 60 – 80% slučajeva bronhiolitisa i oko 40% pneumonija u djece.²⁷ U dojenčadi mlađe od dva mjeseca, osobito nedonoščadi, RSV bronhiolitis može se manifestirati apnejom.²⁸ Karakteriziraju ga početni simptomi infekcije gornjih dišnih putova (npr. rinoreja), nakon kojih slijede znakovi infekcije donjih dišnih putova (suhi kašalj, tahipneja, otežano disanje).²⁹ Piskanje nije obavezan kriterij za dijagnozu bronhiolitisa⁴, a auskultacijom pluća čujne krepitacije postavljaju sumnju na

etiologiju RSV-om.³⁰ Težina kliničke slike blaža je kod reinfekcija.²⁹ Posebno se teške kliničke slike nalaze u djece s rizičnim čimbenicima, kao što su nedonoščad i djeca s kompromitiranim kardiorespiracijskim i imunološkim sustavom, u kojih se u Hrvatskoj još provodi preventivna terapija anti-RSV monoklonskim protutijelom palvizumabom.³¹

RV je poznat kao uzročnik obične prehlade, inače relativno lake i samoograničavajuće bolesti. Djeca su glavni rezervoar RV-a.¹⁴ Prosječna odrasla osoba doživi dvije do tri prehlade godišnje, dok djeca u prosjeku imaju osam do dvanaest prehlada godišnje.¹⁴ RV također može uzrokovati infekciju donjih dišnih putova i izazvati egzacerbacije astme kod djece i odraslih³², a najčešći je uzročnik piskanja u djece starije od dvije godine.¹⁸ Također uzrokuje upale srednjeg uha, krup, bronhiolitis i pneumonije stečene u zajednici.³³

Piskanja se javljaju u oko 10 – 30%, a ponavljajuća piskanja u 15 – 25% djece predškolske dobi.¹ Prepoznate su tri skupine djece s bronhiolitisom (ili prvom epizodom piskanja):

1. skupina djece u kojih je bronhiolitis uzrokovan RSV-om, a karakterizirana je mladom dobi, mehaničkom opstrukcijom dišnih putova sluzi i staničnim debrisom te rizikom za ponavljajuća piskanja
2. skupina djece s RV-om uzrokovanim piskanjima, karakterizirana predispozicijom za atopiju i rizikom za razvoj astme
3. skupina u kojih su piskanja uzrokovana drugim virusima, manje su učestala i obično blaže kliničke slike.⁴

Opisano je također da je RV povezan s blažom kliničkom slikom bronhiolitisa u usporedbi s drugim virusima.³⁴

Dijagnostika

Dijagnoza infekcije RSV-om može se potvrditi direktnom detekcijom virusa imunofluorescentnom metodom (DFA) ili upotrebom lančane reakcije polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (RT-PCR). Ako je potrebna potvrda infekcije, preferira se PCR.³⁵ Brzi testovi za otkrivanje antigena razumna su alternativa, iako rezultat može biti lažno negativan.³⁶ Određivanjem porasta IgG protutijela u parnim serumima testom ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) indirektno je moguće retrospektivno zaključiti o prisutnosti infekcije.³⁷ U određenom postotku djece inficirane RSV-om detektirana su RSV-specifična imunoglobulin E (IgE) i IgG^{438,39} te IgG3 protutijela.⁴⁰

Izolacija virusa iz kulture klasična je metoda za dijagnostiku RV-a. Međutim, zbog dugotrajnosti postupka, klinička uporaba te metode je ograničena. RT-PCR otkriva RV pomoću sustava za otkrivanje sekvenci.⁴¹

Terapija

Glavni je oslonac liječenja simptomatska terapija (održavanje prohodnosti nosa, hidracija, suplementacija kisikom).⁴² Glukokortikoidi i bronhodilatatori mogu biti korisni u liječenju bronhalne hiperreaktivnosti povezane s RSV-om u starije djece, osobito one s astmom, kod kojih je reinfekcija RSV-om možda izazvala egzacerbaciju.⁴³ Također se pokazalo da bronhodilatatori i kortikosteroidi mogu biti od pomoći kada se daju kod piskanja uzrokovanih RV-om.⁴ Intervencije koje su povezane sa smanjenjem napredovanja bolesti od gornjih ka donjim dišnim putovima i smanjenim mortalitetom u opservacijskim studijama uključuju terapiju ribavirinom, intravenskim imunoglobulinom (u imunokompromitiranih) te profilaksu infekcije RSV-om palivizumabom i/ili liječenje RV-bronhiolitisa glukokortikoidima.⁴⁴

Profilaksa

Za svu dojenčad mlađu od osam mjeseci koja su rođena tijekom sezone ili koja ulaze u prvu sezonu RSV-a od listopada 2023. u Sjedinjenim Američkim Državama preporučuje se profilaksa jednom dozom nirsevimaba, osim ako je majka bila cijepljena protiv RSV-a između 32. i 36. tjedna trudnoće ili najmanje 14 dana prije poroda. Nirsevimab (*Beyfortus*[™]) je novo monoklonsko protutijelo koje cilja na prefuzijsku konformaciju F-glikoproteina RSV-a.⁴⁵ Odobreno je u Europskoj uniji od Povjerenstva za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europske agencije za lijekove u listopadu 2022. godine.⁴⁶ Ima dulji poluživot od palivizumaba, postojećega monoklonskog protutijela koje zahtijeva pet injekcija mjesečno za pružanje imunoprofilakse protiv teške infekcije RSV-om. Palivizumab se može koristiti u visokorizične dojenčadi ako nirsevimab nije dostupan.⁴⁵

Dostupna su i cjepiva temeljena na konformacijama prefuzijskih RSV F-glikoproteina.⁴⁷ *Arexvy* je rekombinantno adjuvantirano cjepivo, a djelatna tvar je rekombinantni glikoprotein F. *Abrysvo* je dvovalentno (RSV-A i B) prefuzijsko F-cjepivo bez adjuvansa. U Sjedinjenim Američkim Državama oba cjepiva odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) 2023. godine za osobe starije od šezdeset godina, a u Europskoj uniji odobren je *Abrysvo*. Cjepivo bez adjuvansa može se dati trudnicama kako bi se spriječila infekcija u dojenčeta do šest mjeseci života. Primjenjuju se kao jednokratna pojedinačna doza, a cijepiti bi trebalo prije sezone RSV-a, u kasno ljeto ili ranu jesen. Dostupni podatci sugeriraju da možda neće biti potrebna godišnja docjepna doza, iako je interval doziranja cjepiva još u ispitivanju.⁴⁸

Za sada nema protutijela za kliničku uporabu kod infekcije RV-om, kao niti dostupnog cjepiva.

U svrhu prevencije respiracijskih infekcija u astmatičara istražuju se i imunomodulator pidotimod⁴⁹ te bakterijski lizati⁵⁰.

Opisano je da BCG⁵¹ i rana imunizacija protiv ospica (u dobi od četiri mjeseca)⁵² preveniraju infekciju RSV-om u dojenčadi.

Respiracijski virusi i atopija

Alergijske bolesti imaju heterogenu etiologiju. Smatra se da početak astme ovisi o interakciji bar dvaju genetskih, razvojnih ili okolišnih čimbenika.⁵³

Infekcije uzrokovane RSV-om^{54, 55} i RV-om mogu predisponirati razvoj atopije i astme kasnije u životu.^{53, 56} Značajnost virusne infekcije kao inicijalnog događaja u razvoju alergijske upale potvrđena je studijama.⁵⁷

Rizični čimbenici

Okolišni čimbenici za koje je opisano da mogu predisponirati nastanak astme nakon infekcije RSV-om jesu prisutnost atopije u obiteljskoj anamnezi, porod carskim rezom, porodna težina, izloženost duhanskom dimu, koinfekcija drugim virusima (RV) te određeni respiracijski mikrobiom (kolonizacija penumokokom).⁵⁸ U studiji COAST (engl. *Childhood Origins of Asthma*) utvrđeni su kao rizični čimbenici za perzistentnu astmu mikrobiom dišnih putova u kojem dominira *Staphylococcus aureus* u prvih šest mjeseci života te detekcija RV-a i mikrobioma u kojemu dominira *Moraxella catarrhalis*.⁵⁹

Važan je prediktor za razvoj astme i vrijeme akviriranja virusne infekcije, s obzirom na nezreo imunološki odgovor na respiracijske viruse u male djece.⁶⁰ Prvih 18 mjeseci života smatra se odlučujućim razdobljem za „priming“ imunološkog sustava respiracijskim virusima.⁶¹ Važnu ulogu u određivanju polariteta Th1 nasuprot Th2 u posljedičnoj imunološkoj memoriji ima rana dob pri prvoj respiracijskoj infekciji, što je potvrđeno u životinjskom modelu.⁶² Mlađa je dob tijekom prve infekcije RSV-om povezana s Th2 odgovorom u dojenčadi⁶³ te smanjenom produkcijom RSV-specifičnih imunoglobulina⁶⁴. Opisano je da postoji veći rizik za razvoj astme u budućnosti što je dijete mlađe prilikom stjecanja infekcije RSV-om, tj. bronhiolitisa, te je dob djece mlađe od šest mjeseci za vrijeme prve infekcije RSV-om u nekim studijama povezana s većom prevalencijom astme u djece dobi od šest godina.⁶⁵ Postoji veći rizik za razvoj astme u djece koja su preboljela RSV-bronhiolitis u prvoj godini života, a taj je rizik prema nekim istraživanjima veći u skupini djece starije od šest mjeseci, što može biti povezano s nestankom RSV-specifičnih IgG protutijela transplacentarno prenesenim od majke.⁶⁶ Nezrelost imunološkog sustava u dojenčadi navodi se kao jedan od čimbenika odgovornih za smanjeno uklanjanje virusa iz res-

TABLICA 1. POVEZANOST IZMEĐU RESPIRACIJSKIH VIRUSA, ATOPIJE, PISKANJA I ASTME / ASSOCIATION AMONG RESPIRATORY VIRUSES, ATOPY, WHEEZE, AND ASTHMA (PREMA: MIKHAIL I, GRAYSON MH. ASTHMA AND VIRAL INFECTIONS: AN INTRICATE RELATIONSHIP. ANN ALLERGY ASTHMA IMMUNOL. 2019;123(4):352–8.)

Etiologija / etiology	RSV	RV
Genetska podloga / genetics	uobičajeni geni / polimorfizmi rizika za astmu / common asthma risk genes / polymorphisms	17q polimorfizmi / 17q polymorphisms
Rizični čimbenici za teški oblik bolesti / risk factors for severe illness	nedonošenost / prematurity mlada dob / young age izloženost pušenju / exposure to smoking kronična bolest / chronic illness	oštećenje epitelne barijere / epithelial barrier damage rana senzibilizacija / early sensitization izloženost alergenima / exposure to allergens
Zaštitni čimbenici / protective factors	zdrav životni stil / healthy life-style raznolikost mikrobioma / diverse microbiome bioraznolikost okoliša / environmental biodiversity kontakt sa životinjama / contact with animals	
Klinička slika / clinical picture	čujno disanje / noisy breathing krepitacije / crackles obilje sluzi / mucousness mlada dob / younger age	poput astme / asthma-like akutno piskanje / acute wheezing osobine Th2 odgovora / Th2 characteristics starija dob / older age
Mogućnosti liječenja / treatment options	suportivno / supportive profilaksa palivizumabom vjerojatno učinkovita / palivizumab likely effective	vjerojatan odgovor na inhalacijske kortikoide / ICS and omalizumab likely effective
Ishod u školskoj dobi / outcome at school-age	ponavljajuća piskanja 10 – 30% / recurrent wheezing 10 – 30%	atopijska astma u 30 – 80% / atopic asthma 30 – 80%

piracijskog trakta.⁶⁷ Druge studije navode da dob akviriranja infekcije nema utjecaja⁶⁸, te postoje i istraživanja koja povezuju stariju dob s većim rizikom za razvoj astme u budućnosti.^{69,70} Pojava prvog piskanja prije navršenih dvanaest mjeseci, infekcija RSV-om i pušenje roditelja smatraju se rizičnim čimbenicima za razvoj nealergijske astme.⁷¹ Mlada dob predisponira za piskanje tijekom RV-C infekcije.¹⁷

Težina infekcije i broj infekcija donjega dišnog puta povisuju rizik za posljedični razvoj astme.^{69,72,73} Teža

klinička slika RSV-bronhiolitisa⁷⁴ može biti povezana s virusnim opterećenjem nakon teške infekcije RSV-om te polimorfizmima jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism* – SNP) koji utječu na prirodni i stečeni imunitet.⁷⁵ Povišen rizik za razvoj astme bio je prisutan do odrasle dobi u djece koja su preboljela teški oblik RSV-bronhiolitisa⁵⁵, dok ta povezanost više nije bila značajna do trinaeste godine u djece s blažim oblikom bolesti.²¹ Djeca s blagim oblikom bolesti imala su povišen rizik za ponavljajuće piskanje do dobi od šest godina, koji je perzistirao do jedanaeste godine (respiracijska studija Tucson).²¹ Neki istraživači smatraju da je broj infekcija donjega dišnog puta u prvoj godini života značajniji čimbenik za razvoj astme nego određeni uzročnik.⁷⁶

Važne su i interakcije između virusa i djetetove genetske predispozicije.⁷⁷ S povišenim rizikom za rana piskanja uzrokovana RV-om povezan je astma lokus 17q21, a djeca koja imaju rizične varijante polimorfizama jednog nukleotida na tom lokusu imaju povišen rizik za razvoj astme.¹⁶³ Povezanost između gena rizičnog za astmu CDHR3 (engl. *Cadherin related family member 3*) i bolesti uzrokovane podtipom RV-C dokazani su u kohortnim studijama.⁷⁸ CDHR3 funkcionira kao receptor za RV-C na stanicama bronhalnog epitela.⁷⁶ Na sklonost RSV-bronhiolitisu i na razvoj astme također ima utjecaj nekoliko gena povezanih s imunološkom regulacijom i proteinima surfaktanta.⁷⁹ Hipoteza „*Hit and run*“ podrazumijeva nastanak fenotipa astme nakon infekcije u odgovarajućoj genetskoj konstituciji.⁸⁰

Istaknuta je važnost međudjelovanja virusne infekcije i izloženosti alergenima.⁸¹ Dokazi u životinjskim modelima sugeriraju važnost virusne infekcije kao inicijalnog događaja koji bi potaknuo alergijsku upalu dišnih putova te naglašavaju važnost međudjelovanja virusne infekcije i izloženosti inhalacijskim alergenima.⁵⁷ Predložena je „hipoteza dvostrukog hica“ kao primjera sinergističke interakcije između alergijske senzibilizacije i teške virusne infekcije donjih dišnih putova kao rizičnog čimbenika za razvoj dječje astme.⁸² Atopijska konstitucija važan je preduvjet za pojavnost astme.⁸³ Smatra se da je atopijska konstitucija bitan čimbenik za pojavu astme nakon infekcije RSV-om, osobito prisutnost atopijskog dermatitisa i povišenog serumskog IgE-a.⁷⁰ Obiteljska anamneza za atopiju te atopijska konstitucija (atopijski dermatitis [AD] i eozinofilija) povisuju rizik za piskanje također i tijekom infekcije RV-om⁸⁴, a kombinacija atopije i RV-om induciranih piskanja u prvim godinama života predisponira razvoj astme.⁶⁹ (tablica 1)

Patomehanizam imunogenog odgovora na RSV u atopičara

Infekcije u ranoj životnoj dobi imaju velik utjecaj na ravnotežu Th1/Th2 imunološkog odgovora. S indukcijom

jom Th2 imunološkog odgovora povezuju se virusne infekcije, što može upućivati na kasniji razvoj piskanja ili astme. Th2/Th17 hipoteza u razvoju astme povezana je s povećanjem ekspresije Th2 odgovora uz lučenje IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 te smanjenjem ekspresije Th1 odgovora i posljedičnog smanjenog stvaranja IL-2 i IFN- γ .^{85,86} Nalazi se i povećana produkcija IL-17.⁸⁷ Osobe s dominacijom Th2 odgovora, kao što su osobe s atopijom, nisu sposobne jednako učinkovito kontrolirati virusne infekcije za razliku od osoba s dominacijom imunološkog odgovora tipa Th1.⁸⁸

Vanjski transmembranski glikoproteini (glikoprotein [G], fuzijski protein [F], mali hidrofobni protein [SH]) ključni su za pričvršćivanje i fuziju RSV-a na stanicu, a opisano je nekoliko receptora za ulazak RSV-a u stanicu, od kojih je CX3CR1 (engl. *C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1*) najvjerojatniji kandidat.⁸⁹

Studije podržavaju „Th2 trofični“ utjecaj RSV-a, jer on stimulira Th2 stanični odgovor na inhalacijske alergene u sluznici dišnih putova, promovira pritjecanje eozinofila u sluznicu te stvara Th2-polariziranu RSV-specifičnu imunološku memoriju.⁶²

Potencijalni mehanizam djelovanja RSV-a uključuje i početno izlučivanje interferona tipa I (IFN- α/β) iz epitelnih stanica dišnih putova koji uz antivirusni utjecaj za posljedicu ima smrt epitelnih stanica.⁹⁰ Kasnije dolazi do neadekvatnog IFN II (IFN- γ) odgovora koji je povezan sa smanjenim odstranjivanjem virusa.⁹¹ RV uzrokuje smanjenu produkciju IFN- α i β u osoba s astmom.⁹² Visoke razine upalnih produkata iz neutrofila uzrokuju upalu dišnih putova.⁹³

Virusi mogu na plućnim antigen-prezentirajućim stanicama povećati ekspresiju visokoafinitetnog receptora za IgE (Fc ϵ RI).⁹⁴

U ljudskim limfocitima B dolazi do tzv. izotipskog prekapčanja slijedom od IgM do IgG3, potom IgG1, IgG2 i IgG4 protutijela.⁹⁵ Imunološki odgovor na infekciju RSV-om sazrijeva u prvim godinama života. RSV-specifična IgG protutijela transplacentarno prenesena od majke nestaju do šestog mjeseca života djeteta⁸⁸, a poluvrijeme života RSV-specifičnih IgG maternalnih protutijela jest oko 79 dana⁹⁶. Nakon šestog mjeseca života ponovno se bilježi porast RSV-specifičnog IgG titra kao posljedica visoke stope infekcija RSV-om u prvoj godini života.⁸⁸ Česte reinfekcije dovede do akumulacije RSV-specifičnih protutijela.⁹⁷ U djece starije od 19 mjeseci nađene su najviše vrijednosti RSV-specifičnih IgG protutijela u serumu, kao posljedica ponavljajućih infekcija RSV-om tijekom toga životnog razdoblja.⁹⁷ Njihova slaba povezanost s alergijskom senzibilizacijom u dojenčadi nađena je u velikoj skupini djece s pozitivnim RSV-specifičnim IgG protutijelima.⁹⁸

U djece do navršene druge godine života IgG subklase koje se nalaze nakon primarne infekcije RSV-om većinom su IgG1 i IgG3⁸⁸, što je uzorak tipičan kao

odgovor na virusne proteine.⁹⁹ Produkcija RSV-specifičnih IgG3 protutijela najviša je oko tri tjedna nakon infekcije⁴⁰, a njegovo je poluvrijeme života oko osam dana, za razliku od drugih IgG izotipova koji imaju duže poluvrijeme života. Zbog toga se njegov titar smanjuje brže nego titar drugih RSV-specifičnih protutijela koja se akumuliraju u serumu^{100,101}, te stoga RSV-specifičan IgG3 može služiti kao biomarker za primoinfekciju RSV-om.¹⁰²

Samo u neke djece infekcija RSV-om uzrokuje porast RSV-specifičnih IgG4 i IgE protutijela.³⁸ U životinjskom modelu dokazano je da virusne infekcije indukcijom virus-specifičnih IgE protutijela mogu potaknuti atopijski ciklus (izotipsko prekapčanje) te dovesti do razvoja alergijske senzibilizacije.¹⁰³ Virus-specifični IgE veže se na visoko afinitetni receptor za IgE (Fc ϵ RI) na dendritičkim stanicama koje potom budu premoštene virusom, a potom se luče kemokini koji privlače Th2 stanice.⁹⁰ Preko indukcije RSV-specifičnih IgE protutijela RSV može otpočeti neposrednu reakciju preosjetljivosti, što može za posljedicu imati ponavljajuća piskanja. To je pokazano u studiji u kojoj su praćena djeca nakon RSV-bronhiolitisa.¹⁰⁴ Welliver i suradnici detektirali su RSV-specifična IgE protutijela u nazofarinku^{105,106} i dokazali njihovu povezanost s plućnom funkcijom.¹⁰⁷ Neki su istraživači uspjeli detektirati RSV-specifični IgE u nazofaringealnom sekretu, ali ne i u serumu.¹⁰⁸ RSV-specifična IgE protutijela nađena su i u serumu djece s astmom.¹⁰⁹ Nakon akutne infekcije RSV-om RSV-specifična IgE i IgG4 protutijela bila su viša u djece koja su imala kliničku sliku piskanja.³⁸ Nevirusni antigen tijekom virusne infekcije može otpočeti produkciju specifičnog IgE-a prema nevirusnom antigenu, što može imati ulogu u razvoju atopije nakon virusne infekcije.¹¹⁰

Pojavu IgE-a prati ili mu prethodi i IgG odgovor na istu molekulu na koju je organizam senzibiliziran.¹¹¹ Simultana indukcija RSV-specifičnih IgG4 uz RSV-specifična IgE protutijela sugerira da bi produkcija blokirajućih IgG4 protutijela mogla mehanizmima kompetitivne inhibicije vezanja na virusne peptide kontrolirati neželjene IgE-om posredovane alergijske simptome.³⁹ RSV-specifična IgE i IgG4 protutijela nakon akutne infekcije RSV-om bila su viša u djece koja su imala kliničku sliku piskanja.³⁸

RSV može uspostaviti interakcije između neuronskog sustava dišnih putova i imunološkog odgovora koje rezultiraju perzistentnom hiperaktivnošću u upalom dišnih putova.¹¹²

Patomehanizam imunosnog odgovora na RV u atopičara

Glavni je virusni antigen RV-a virusni protein 1 (VP 1)¹¹³, a receptori za VP1 su ICAM-1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*), CDHR3 ili LDLR (engl. *low-den-*

sity lipoprotein receptor) koji se nalaze na epitelnim stanicama dišnih putova.¹¹⁴ Za razliku od RSV-a, RV nema jako izražen citopatski efekt, već mijenja epitelnu barijeru reakcijom oksidativnog stresa.⁷⁷ Pretpostavlja se da oksidativni stres aktivira stanične mehanizme koji dovode do proizvodnje i oslobađanja IL-8.¹¹⁵ Epitelne stanice oslobađaju interleukin-8 koji je kemoatraktant za polimorfonukleare.¹¹⁶ Pokazalo se da IL-8 uzrokuje pojačanu regulaciju receptora adhezijskih molekula na neutrofilima i može uzrokovati degranulaciju neutrofila uz kemotaksiju eozinofila, T-limfocita i bazofila.¹¹⁷ Kinini se proizvode u nosnoj sluznici i submukozi osoba zaraženih RV-om, a mogu mogu pojačati simptomatologiju infekcije i uzrokovati povećanje vaskularne propusnosti i vazodilataciju.¹¹⁸ RV inducira lučenje Th1 i Th2 citokina.¹¹⁹ Kao i kod svih virusa, antivirusni odgovor nakon infekcije RV-om uzrokuje odgovor IFN I (IFN- α i β), no u osoba koje boluju od astme tijekom infekcije RV-om nalazi se njihova smanjena razina⁹² te smanjena razina IFN II (IFN- γ)³⁴. RV uzrokuje i robustan Th1 odgovor koji može promovirati pogoršanje bolesti u pacijenata s atopijskom astmom.¹²⁰

Virusi i studije o astmi

Respiracijske infekcije u dojenačkoj dobi povezane su s razvojem alergijske senzibilizacije⁵⁴, recidivirajućih piskanja⁵⁵ i astme.⁵⁶

Studije na djeci s visokim rizikom za atopiju pokazale su da su virusne infekcije u prvim godinama života ključan rizični čimbenik za razvoj piskanja i astme.^{72,121} U studiji CHIL (engl. *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*) dokazano je da je teška respiracijska infekcija (s piskanjem i bez njega) u dobi do 18 mjeseci života rizičan čimbenik za razvoj alergijske polisenzibilizacije i AD-a u predškolskoj dobi te alergijske senzibilizacije na hranu.¹²² U studiji u kojoj su praćena djeca koja su imala su respiracijske infekcije u prvoj godini života (studija Oslo), a nisu imala visok rizik za razvoj atopije, nađena je povišena prevalencija alergijske senzibilizacije, alergijskog rinitisa i astme do desete godine života.¹²³

Astma i RSV

RSV dovodi do ponavljajućih i perzistentnih epizoda piskanja^{21,124}, povećane incidencije¹²⁵ i perzistencije astme.¹²⁶ Da je rana postnatalna infekcija RSV-om neovisan rizični čimbenik za astmu, podržano je rezultatima prospektivnih kohortnih studija.⁶¹ Veza između bronhiolitisa i astme prvi put je opisana 1959. godine, a tijekom sedam godina praćeno je 100 djece od kojih je u 32% postavljena dijagnoza astme.¹²⁷ Istraživanjem iz 1963. gdje je opisano retrogradno praćenje 104 djece s akutnim bronhiolitisom pronađena je incidencija

astme od 25%.¹²⁸ U studiji iz 1971. naveden je prvi specifičan opis veze između akutne infekcije RSV-om i trajnog piskanja. Praćeno je 62 djece nakon akutne infekcije donjih dišnih putova RSV-om, od kojih je 52% imalo ponavljajuća piskanja.¹²⁹ Prema rezultatima dugoročnih istraživanja 75% djece nastavilo je piskati, 60% s opstrukcijom dišnih putova, dok je samo njih 16% imalo pozitivan odgovor na salbutamol dvije godine nakon akutne infekcije.¹²⁹ U studiji ALSPAC (engl. *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) pronađena je povezanost između RSV-bronhiolitisa u dojenačkoj dobi i astme u djece u dobi od sedam godina.⁶¹ Prema prospektivnom istraživanju (*Tucson Respiratory Study*) infekcija donjih dišnih putova RSV-om povisuje rizik za piskanje do šeste godine, taj rizik perzistira do jedanaeste godine, ali više nije bio prisutan s trinaest godina.²¹ Da RSV povisuje rizik za piskanje kratkoročno, dok su dugoročni učinci upitni, indicira istraživanje na blizancima.¹³⁰ Djeca s infekcijom RSV-om u dojenačkoj dobi imaju veću prevalenciju astme i alergijskog rinitisa u dobi od šest godina.¹³¹ Ima studija u kojima nije potvrđena povezanost infekcije donjih dišnih putova RSV-om i razvoja atopije.^{130,132,133}

U studijama *Childhood origins of asthma*⁶⁹ i *Childhood asthma*¹²¹ RSV i RV opisani su kao rizični čimbenici za dijagnozu astme, posebno u prisutnosti alergijske senzibilizacije. U respiracijskoj studiji Tucson nije nađena poveznica između blagog oblika infekcije RSV-om i alergijske senzibilizacije²¹, a Sigurs i suradnici našli su povezanost između teškog oblika infekcije RSV-om koja je zahtijevala hospitalizaciju te alergijske senzibilizacije i astme u djece u dobi od sedam i pol, trinaest i osamnaest godina.^{54,55,134} U studiji RBEL (engl. *RSV bronchiolitis in early life*) praćena su djeca nakon teškog RSV-bronhiolitisa do šeste godine života te je opisano da razvoj astme i atopijskog dermatitisa nije bio povezan s pokazateljima Th2 fenotipa u perifernoj krvi (IgE, eozinofili), kao niti sa senzibilizacijom na testirane alergene u kožnom ubodnom testu.⁶⁵ Da su djeca koja su imala povišen RSV-specifičan IgG u dobi od dvanaest mjeseci imala dokazanu alergijsku senzibilizaciju u prvoj godini života, ali ne i kasnije, opisali su Forster i suradnici.⁹⁸ RSV-bronhitis tijekom prve godine života bio je povezan s ranim razvojem atopijskog dermatitisa prema istraživanju Singha i suradnika.¹³⁵ Isto tako, djeca koja su u prvih osamnaest mjeseci života preboljela srednje tešku do tešku respiracijsku infekciju imaju veći izgled za razvoj alergijske polisenzibilizacije u predškolskoj dobi (studija CHIL).¹²² Nakon inokulacije RSV-a zabilježen je porast pozitivnog odgovora u kožnom testu u odraslih.¹³⁶ Studije pokazuju da je profilaksa infekcije RSV-om palivizumabom smanjila incidenciju ponavljajućih piskanja u djece koja nisu imala atopiju.¹³⁷

Astma i RV

U studiji tijekom koje su praćena djeca starija od šest mjeseci nakon preboljenog bronhiolitisa, bronhiolitis koji nije bio uzrokovan RSV-om opisan je kao rizični čimbenik za razvoj astme u predškolskoj dobi.¹³⁸ Rubner i suradnici opisali su da je piskanje uzrokovano RV-om povezano s povišenim rizikom za razvoj astme u dobi od šest, devet, jedanaest i trinaest godina.¹³⁹ Nekoliko studija indicira da su djeca s atopijskom konstitucijom i infekcijom RV-om predisponirana za razvoj postvirusnog piskanja.^{140,141,142} Alergijska senzibilizacija značajno je povisivala rizik za razvoj astme nakon infekcije RV-om.¹²¹ U studiji COAST praćena su djeca s visokim rizikom za atopiju koja su u prve tri godine života imala infekciju RV-om, a nađena je povišena incidencija atopijskih bolesti i astme u djece do šeste godine života.⁶⁹ U studijama koje su pratile razvoj ponavljajućih piskanja nakon bronhiolitisa nađeno je da je RV bio povezan s piskanjima¹⁴⁰, dok to drugim istraživanjem nije potvrđeno, ali je nađeno da je koinfekcija RSV-om i RV-om povezana s rizikom za razvoj alergijske senzibilizacije.¹⁴³ Također ima i studija koje ne podržavaju tvrdnju da bi infekcija RV-om mogla predisponirati razvoj ponavljajućih piskanja.¹⁴⁴

Opisano je da bi RSV mogao imati uzročnu ulogu u razvoju neatopijske astme, dok je alergijska senzibilizacija prethodila infekciji RV-om.⁸¹ Djeca u kojih je piskanje bilo uzrokovano RV-om bila su starija od onih s piskanjem uzrokovanim RSV-om, te su imala pozitivnu obiteljsku i osobnu anamnezu za atopiju.¹⁴⁵ Djeca koja su imala atopijsku bolest nakon infekcije RV-om imala su atopiju i prije same infekcije¹³⁴, a navodi se i da bi infekcija RV-om mogla biti čimbenik u razvoju atopijske astme⁷¹. Terapija prednizolonom za vrijeme prve epizode piskanja uzrokovnog RV-om značajno je smanjila kasniju pojavu astme.^{146,147} RSV je povezan s incidencijom postvirusne atopijske bolesti u djece koja ranije nisu imala atopiju.¹³⁴ Profilaksa palivizumabom smanjila je pojavu ponavljajućeg piskanja, ali nije imala utjecaj na incidenciju astme u dobi od šest godina. Učinak profilakse palivizumabom bio je slabije izražen u dojenčadi s atopijskom konstitucijom.^{148,149} Stoga je zaključeno da je RSV rizičan čimbenik za razvoj neatopijske astme.⁷¹ Anti-IgE terapija omalizumabom za koji je opisano da pojačava antivirusnu aktivnost mogla bi smanjiti incidenciju egzacerbacija astme uzrokovane virusima.¹⁵⁰ RV-specifičan IgE pronađen je u serumu u ljudi.¹⁵¹ Razumijevanje složenih patomehanizama povezanosti virusnih infekcija i razvoja piskanja, atopije te egzacerbacije astme važno je za razvoj strategija prevencije astme i ciljane terapije astme (slika 1).

U našem opažajnom, kohortnom i prospektivnom istraživanju u djece koja su do druge godine imala

pozitivna RSV-specifična IgG protutijela, pratili smo razvoj RSV-specifičnih IgE, IgG3 i IgG4 protutijela, alergijske senzibilizacije i atopijskih bolesti do desete godine života.^{152,153} Dijagnoza prvog piskanja značajno je ranije postavljena u djece koja su kasnije imala ponavljajuća piskanja. Pojava bronhiolitisa uzrokovnog RSV-om i piskanja u dojenčadi bila je pozitivno povezana s većom razinom RSV-specifičnih IgG protutijela. Veća razina RSV-specifičnih IgG4 protutijela u djece s navršenom prvom godinom života bila je pozitivno povezana s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na mlijeko, jaje i DP u djece u dobi od jedne godine, s pojavnošću alergije na hranu u djece do navršene druge godine, te atopijskog dermatitisa u djece do desete godine života. Pozitivna RSV-specifična IgE protutijela u djece u dobi od godinu dana povećavala su šanse za pojavu ponavljajućih piskanja i alergijskog rinitisa u djece do desete godine života.

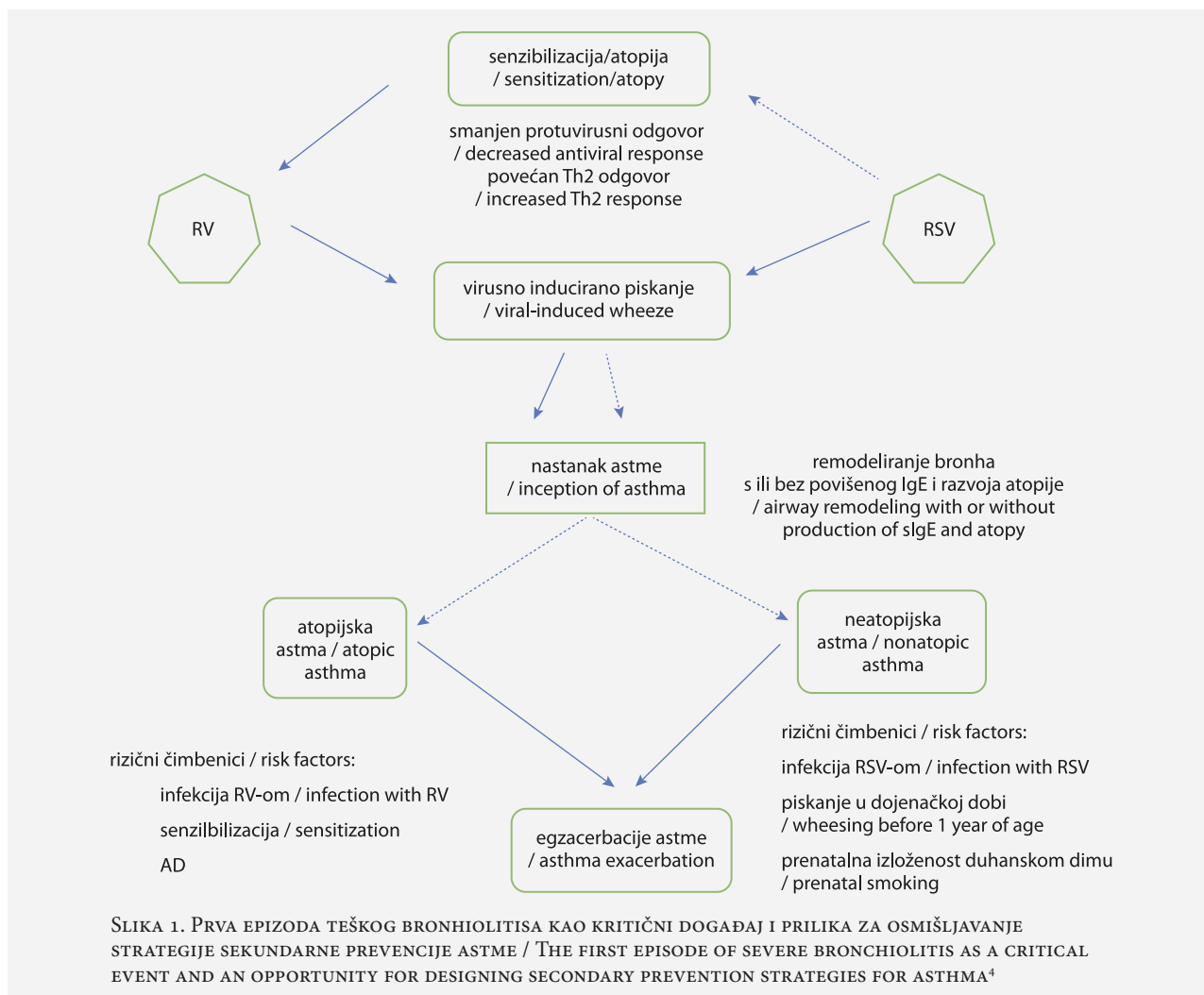
Naši su rezultati pokazali da su djeca koja su imala veću razinu pozitivnih RSV-specifičnih IgG4 protutijela u dobi od godinu dana imala 2,73 puta veću vjerojatnost za nalaz povišenog ukupnog IgE-a i/ili pozitivnog specifičnog IgE-a na nutritivne i inhalacijske alergene do druge godine života. Opisana vjerojatnost više nije bila prisutna u dobi od deset godina, što je u skladu s rezultatima nekih istraživanja.¹⁷⁰ Ti rezultati mogli bi značiti da je infekcija RSV-om u dojenačkoj dobi povezana s razvojem alergijske senzibilizacije u ranoj životnoj dobi, no ta predikcija više nije bila prisutna u djece u dobi od deset godina. Navedeni nedostatak povezanosti bilo bi vrijedno provjeriti na većem broju ispitanika.

Ostaje nejasno pridonose li respiracijske infekcije razvoju atopije uzrokujući oštećenje respiracijskih epitelnih stanica ili stvarajući povoljan okoliš koji bi s posljedičnom izloženošću alergenima u određenom vremenskom okviru uzrokovao alergijsku upalu i astmu.⁸¹ Moguće je da su one ipak samo marker predispozicije za atopiju u djece s određenom genetskom predispozicijom. Te tvrdnje vjerojatno nisu međusobno isključive, a također je bitna i specifičnost određenog virusa kao etiološkog čimbenika.⁸¹

Virusne infekcije i egzacerbacije astme

Virusne respiracijske infekcije ujedno su i najčešći uzrok egzacerbacija astme u djece i odraslih.⁵⁴ Uzrok su oko 80% egzacerbacija u djece⁶⁹ i više od 50% u odraslih.¹⁵⁵ Najčešći uzročnik egzacerbacija su RV-A i C¹² koji se nalaze se u više od 60% egzacerbacija astme u djece.¹⁵⁶ Egzacerbacije astme uzrokuju još i RSV, parainfluenza virus te influenza A¹⁵⁷, enterovirus, adenovirus i koronavirus.¹²⁰ Incidencija egzacerbacija je viša u jesen i ranu zimu¹⁵⁸.

Nekroza stanica donjega respiracijskog trakta glavni je prediktor za težinu egzacerbacija astme.³² Infekcija



RV-om izaziva apoptozu epitelnih stanica bronha.¹⁵⁹ Rana apoptoza značajno je smanjena u stanicama astmatičara zaraženih RV-om³², što dovodi do povećane replikacije virusa koja je do osam puta viša nego u osoba koje nemaju astmu.¹⁶⁰ Rana apoptoza regulirana je IFN tipa I, a odgovor IFN- β izrazito je manjkav u epitelnim stanicama bronha tijekom infekcije RV-C-om.¹⁶⁰ Tretiranje stanica astmatičara IFN- β obnovilo je apoptozu u stanicama zaraženim RV-om.^{32,160} Ove studije sugeriraju da abnormalnosti u staničnom odgovoru na virusnu infekciju koje rezultiraju oslabljenom apoptozom i povećanom replikacijom virusa mogu biti odgovorne za ozbiljne i dugotrajne simptome tijekom virusnih infekcija koje su tipične za astmatičare.

I izloženost alergenu, kao i povišene razine IgE-a predisponiraju osobe s astmom za ozbiljnije respiracijske simptome kao odgovor na infekciju RV-om.³² Nađena je povezanost između Th2 biomarkera (eozinofila i FeNO) i rizika za egzacerbacije astme.¹⁶¹ Povezanost između RV infekcije i egzacerbacije astme u hos-

pitalizirane djece bila je jača u djece koja su imala atopiju.¹⁶²

Opisana su dva čimbenika bitna za odnos između RV-a i egzacerbacija astme, a to su pretjeran Th2 odgovor u osoba s astmom nakon infekcije RV-om te smanjen antivirusni IFN odgovor na infekciju RV-om.¹⁸ Osobe s astmom imaju promijenjen imunološki odgovor na RV¹⁶³ koje se očituje kao smanjen odgovor IFN I (IFN- α i β) i IF III (IFN- λ).¹⁶⁰ Egzacerbacije astme prediktivne su za razvoj novih egzacerbacija u budućnosti¹⁵⁵, te je stoga bitno naći strategije za kontrolu virusnih infekcija. U studijama je nađeno smanjenje incidencije egzacerbacija tijekom terapije omalizumabom¹⁵⁰, mepolizumabom¹⁶⁴, benralizumavom¹⁶⁵, kortikosteroidima¹⁶⁶, te montelukastom.¹⁵⁸ Azitromicin je pojačao antivirusni IFN I i III odgovor.¹⁶⁷

COVID-19 i astma

Coronaviridae su obitelj RNA virusa patogenih za čovjeka i životinje.¹⁶⁸ Sezonski koronavirusi nisu česti okidači egzacerbacija astme, uzrok su svega do 16%

egzacerbacija astme u odraslih.¹⁵⁵ Nova bolest uzrokovana koronavirusima (COVID-19) udružena je sa značajnim morbiditetom i komplikacijama uzrokovanim virusom SARS-CoV-2.¹⁶⁹

Iako je na početku pandemije smatrano da je astma rizičan faktor za tešku kliničku sliku COVID-19 te je Svjetska zdravstvena organizacija u veljači 2020. proglasila osobe s astmom rizičnom skupinom za teški oblik infekcije¹⁶⁸, nekoliko je studija potvrdilo da to nije slučaj.^{170,171} Kod djece s astmom zaražene virusom SARS-CoV-2 nije nađeno razlike u kontroli astme između zaraženih i zdravih osoba.¹⁷² Tijekom pandemije zabilježen je bolji stupanj kontrole astme u djece, bilo je i manje egzacerbacija astme i posjeta hitnoj službi.¹⁷³ Slabija kontrola astme povezana je s lošim ishodom bolesti COVID-19.¹⁶⁸ Mjere zaštite koje su provedene tijekom pandemije imale su značajan utjecaj na kontrolu astme u djece zbog smanjene transmisije virusa i izloženosti okidačima astme (vanjski alergeni, fizička aktivnost te zagađenost zraka) te utjecaja na bolje pridržavanje preporukama o liječenju.¹⁷³ Opisano je da inhalacijski kortikosteroidi mogu biti zaštitni za teški oblik bolesti COVID-19.¹⁶⁸ Moguće je da infekcije RV-om imaju sinergističku interakciju s virusom SARS-CoV-2 te predisponiraju domaćina na pretjeranu reakciju na SARS-CoV-2.¹²⁰ Također, osobe koje boluju od astme češće imaju post-COVID sindrom.¹⁶⁸

Oboljelima od astme preporučuje se izbjegavanje izlaganja virusu SARS-CoV-2 i uzimanje svih preporučenih lijekova potrebnih za održavanje kontrole astme, uključujući inhalacijske glukokortikoide, dugodjelujuće bronhodilatatore, antagoniste leukotrijen-skih receptora, oralne glukokortikoide i biološke lijekove odobrene za astmu. Održavanje dobre kontrole astme pomaže smanjiti rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19. Osobe s astmom koje ispunjavaju uvjete trebale bi primiti cjepivo protiv COVID-19.¹⁷⁴

Zaključak

Nedvojbeno je da su respiracijski virusi, a posebno RSV i RV, povezani s razvojem i pogoršanjem astme. Prepoznavanje virusnih markera može biti dobra strategija u prevenciji progresije i pogoršanja astme. Primjena kortikosteroida može promijeniti prirodni tijek astme. Liječenje virusom izazvanog piskanja ili pogoršanja astme visokim dozama kortikosteroida inhibiranjem otpuštanja citokina u dišnim putovima, dokazano je učinkovita strategija. Prevencija i liječenje ponavljajućeg piskanja kao i liječenje prve epizode piskanja primjenom beta2-agonista i kortikosteroida učinkovitije je u atopične djece.

LITERATURA

- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895–906.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):311–7.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S i sur; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700–6.
- Jartti T, Smits HH, Bonnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR i sur. EAACI Task Force on Clinical Practice Recommendations on Preschool Wheeze. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019;74(1):40–52.
- Hall CB, Geiman JM, Douglas RG Jr, Meagher MP. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. *Pediatrics*. 1978;62(5):728–32.
- McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr*. 1990;117(1 Pt 1):52–62.
- Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O i sur. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018;111;217(9):1356–64.
- Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT i sur. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis*. 2022;72(12):2199–202.
- Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT i sur. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis*. 2022;73(9):e2829–30.
- Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun*. 1981;33(3):779–83.
- Gralton J, Tovey ER, McLaws ML, Rawlinson WD. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol*. 2013;85(12):2151–9.
- Jain H, Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/> [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
- Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1991;163(4):693–8.
- Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol*. 1998;12(1):17–20.
- Hendley JO. The host response, not the virus, causes the symptoms of the common cold. *Clin Infect Dis*. 1998;26(4):847–8.
- Lee WM, Lemanske RF Jr, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R i sur. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):886–91.
- Choi T, Devries M, Bacharier LB, Busse W, Camargo CA Jr, Cohen R i sur. Enhanced Neutralizing Antibody Responses to Rhinovirus C and Age-Dependent Patterns of Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):822–30.
- Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):673–81.

19. Liesman RM, Buchholz UJ, Luongo CL, Yang L, Proia AD, DeVincenzo JP *i sur.* RSV-encoded NS2 promotes epithelial cell shedding and distal airway obstruction. *J Clin Invest.* 2014;124(5):2219–33.
20. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519–30.
21. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM *i sur.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354(9178):541–5.
22. Parikh V, Scala J, Patel R, Corbi C, Lo D, Bochkov YA *i sur.* Rhinovirus C15 Induces Airway Hyperresponsiveness via Calcium Mobilization in Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62:310–8.
23. Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S, Koetzler R, Zaheer RS, Newton R *i sur.* Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1238–45.e4.
24. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis.* 1990;161(1):120–3.
25. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ *i sur.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725): 1545–55.
26. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA *i sur.* New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics.* 2004;113(6):1758–64.
27. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1917–28.
28. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B *i sur.* Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1194–201.
29. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-scytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med.* 1979;300(10):530–4.
30. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C *i sur.* Acute bronchiolitis: Influence of viral coinfection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):631–8.
31. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A *i sur.* Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:35–44.
32. Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11 Suppl):S217–22, discussion S220–1.
33. Atmar RL. Uncommon(ly considered) manifestations of infection with rhinovirus, agent of the common cold. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul;41(2):266–7.
34. Biagi C, Rocca A, Poletti G, Fabi M, Lanari M. Rhinovirus Infection in Children with Acute Bronchiolitis and Its Impact on Recurrent Wheezing and Asthma Development. *Microorganisms.* 2020;8(10):1620.
35. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH *i sur.* A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6): e1–e94.
36. Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, Erdman DD, Gerber SI, Kim L. Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. *J Clin Virol.* 2018;107:48–51.
37. Vince A. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S, ur. *Infektologija.* 1. izd. Zagreb: Profil; 2006, str. 471–6.
38. Bui RH, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, St Geme JW Jr. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 1987;110(1):87–90.
39. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R, Krsulović-Hresić V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T *i sur.* Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;175(1):32–7.
40. Hornsleth A, Bech-Thomsen N, Friis B. Detection of RS-virus IgG-subclass-specific antibodies: variation according to age in infants and small children and diagnostic value in RS-virus-infected small infants. *J Med Virol.* 1985;16(4):329–35.
41. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C *i sur.* Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020;92(4):408–17.
42. Jorquera PA, Tripp RA. Respiratory syncytial virus: prospects for new and emerging therapeutics. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(8):609–15.
43. Barr TE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Treatment in infants and children. UpToDate. 2024 Jan. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-scytial-virus-infection-treatment-in-infants-and-children?search=rsv&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
44. Beaird OE, Freifeld A, Ison MG, Lawrence SJ, Theodoropoulos N, Clark NM *i sur.* Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(2):210–5.
45. Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Prevention in infants and children. UpToDate. 2024 Jan. Dostupno na: https://sso.uptodate.com/contents/respiratory-scytial-virus-infection-prevention-in-infants-and-children?search=rsc&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4 [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
46. Predstavništvo Europske komisije u Hrvatskoj. Odobreno prvo cjepivo za zaštitu starijih osoba od infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Jun 2023. Dostupno na: https://croatia.representation.ec.europa.eu/news/odobreno-prvo-cjepivo-za-zastitu-starijih-osoba-od-infekcije-respiratornim-sincicijskim-virusom-rsv-2023-06-06_hr [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
47. Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M, Morabito KM, Phung E, Costner PJ *i sur.* VRC 317 Study Team. A proof of concept for

- structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science*. 2019;365(6452):505–9.
48. Ison MG, Nam H. Respiratory syncytial virus infection in adults. UpToDate. 2024 Jan. Dostupno na: https://sso.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults?search=rsv%20adults&source=search_result&selectTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
 49. Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit SM, Kozhevnikova TN, Taranushenko TE, Tuzankina IA *i sur*. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):413–9.
 50. de Boer GM, Żółkiewicz J, Strzelec KP, Ruszczynski M, Hendriks RW, Braunstahl GJ *i sur*. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):190175.
 51. Moulson AJ, Av-Gay Y. BCG immunomodulation: From the 'hygiene hypothesis' to COVID-19. *Immunobiology*. 2021;226(1):152052.
 52. Do LAH, Toh ZQ, Licciardi PV, Mulholland EK. Can early measles vaccination control both measles and respiratory syncytial virus infections? *Lancet Glob Health*. 2022;10(2):e288–92.
 53. Lemanske RF Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(15):38–43.
 54. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1501–7.
 55. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R *i sur*. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045–52.
 56. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):668–74.
 57. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, Battaile JT, You Y, Agapov E *i sur*. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol*. 2009;102:245–76.
 58. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741–6.
 59. Tang HHH, Lang A, Teo SM, Judd LM, Gangnon R, Evans MD *i sur*. Developmental patterns in the nasopharyngeal microbiome during infancy are associated with asthma risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1683–91.
 60. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(1):29–31.
 61. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shamhari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):386–92.
 62. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med*. 2002;196(10):1381–6.
 63. Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A *i sur*. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of age promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):805–11.
 64. Murphy BR, Graham BS, Prince GA, Walsh EE, Chanock RM, Karzon DT *i sur*. Serum and nasal-wash immunoglobulin G and A antibody response of infants and children to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins following primary infection. *J Clin Microbiol*. 1986;23(6):1009–14.
 65. Castro M, Schweiger T, Yin-DeClue H, Ramkumar TP, Christie C, Zheng J *i sur*. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):726–33.e3.
 66. Homaira N, Briggs N, Oei JL, Hilder L, Bajuk B, Jaffe A *i sur*. Association of Age at First Severe Respiratory Syncytial Virus Disease With Subsequent Risk of Severe Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Infect Dis*. 2019;220(4):550–6.
 67. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):638–51.
 68. Törmänen S, Lauhkonen E, Riikonen R, Koponen P, Huhtala H, Helminen M *i sur*. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 2018;73(4):916–22.
 69. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE *i sur*. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667–72.
 70. Zhou Y, Tong L, Li M, Wang Y, Li L, Yang D *i sur*. Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Front Pediatr*. 2021;9:649003.
 71. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):988–95.
 72. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Kebadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):680–6.
 73. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J*. 1999;14(1):4–11.
 74. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):820–6.
 75. Choi EH, Lee HJ, Chanock SJ. Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:121–37.
 76. Bønnelykke K, Coleman AT, Evans MD, Thorsen J, Waage J, Vissing NH *i sur*. Cadherin-related Family Member 3 Genetics and Rhinovirus C Respiratory Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):589–594.
 77. Calışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Stein MM, Du G *i sur*. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398–407.
 78. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, Griggs TF, Devries MK, Jackson DJ *i sur*. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):5485–90.
 79. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(9):731–45.

80. Holtzman MJ, Kim EY, Lo MS, Tyner JW, Shornick LP, Sumino KC *i sur.* Defining and adjusting divergent host responses to viral infection. *Immunol Res.* 2005;32(1–3):123–41.
81. Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):172–8.
82. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatr.* 2012;12:147.
83. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O *i sur.* Early life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):979–88.
84. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Waris M *i sur.* Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1008–14.
85. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145–73.
86. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):201.
87. Mukherjee S, Lindell DM, Berlin AA, Morris SB, Shanley TP, Hershenson MB *i sur.* IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am J Pathol.* 2011;179(1):248–58.
88. Queiróz DA, Durigon EL, Botosso VF, Ejzemberg B, Vieira SE, Mineo JR *i sur.* Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1183–93.
89. Feng Z, Xu L, Xie Z. Receptors for Respiratory Syncytial Virus Infection and Host Factors Regulating the Life Cycle of Respiratory Syncytial Virus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:858629.
90. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2741–8.
91. Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhofer G *i sur.* Reduced interferon-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1263–8.
92. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, del Rosario A, Bakhsholiani E, Trujillo-Torralbo MB *i sur.* Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1506–14.e6.
93. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, McIntyre J, Dunkley C, James PD *i sur.* Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* 1994;71(5):428–32.
94. Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):151–7.
95. Jackson KJ, Wang Y, Collins AM. Human immunoglobulin classes and subclasses show variability in VDJ gene mutation levels. *Immunol Cell Biol.* 2014;92(8):729–33.
96. Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA *i sur.* The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PLoS One.* 2009;4(12):e8088.
97. Jounai N, Yoshioka M, Tozuka M, Inoue K, Oka T, Miyaji K *i sur.* Age-specific profiles of antibody responses against respiratory syncytial virus infection. *EBioMedicine.* 2017;16:124–35.
98. Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL *i sur.* Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7(2):55–60.
99. Wagner DK, Nelson DL, Walsh EE, Reimer CB, Henderson FW, Murphy BR. Differential immunoglobulin G subclass antibody titers to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins in adults. *J Clin Microbiol.* 1987;25(4):748–50.
100. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 1987;33(10):1707–25.
101. Schepens B, Saelens X. IgG3 snitcher of RSV infections in the very young. *EBioMedicine.* 2017;16:10–1.
102. Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, Walsh EE, Prince GA, Chanock RM *i sur.* Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol.* 1986;24(5):894–8.
103. Grayson MH, Cheung D, Rohlfing MM, Kitchens R, Spiegel DE, Tucker J *i sur.* Induction of high-affinity IgE receptor on lung dendritic cells during viral infection leads to mucosal cell metaplasia. *J Exp Med.* 2007;204(11):2759–69.
104. Strannegard O, Cello J, Bjarnaston R, Sigurbergson F, Sigurs N. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatric Allergy Immunol.* 1997;8(1):1–6.
105. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease. *J Pediatr.* 1979;94(3):370–5.
106. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr.* 1986;109(5):776–80.
107. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7–8 years. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(1):19–27.
108. De Alarcon A, Walsh EE, Carper HT, La Russa JB, Evans BA, Rakes GP *i sur.* Detection of IgA and IgG but not IgE antibody to respiratory syncytial virus in nasal washes and sera from infants with wheezing. *J Pediatr.* 2001;138(3):311–7.
109. Smith-Norowitz TA, Mandal M, Joks R, Norowitz LT, Weaver D, Durkin HG *i sur.* IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. *Hum Immunol.* 2015;76(7):519–24.
110. Lachowicz-Scroggins ME, Boushey HA, Finkbeiner WE, Widdicombe JH. Interleukin-13-induced mucous metaplasia increases susceptibility of human airway epithelium to rhinovirus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43(6):652–61.
111. Huang X, Tsilochristou O, Perna S, Hofmaier S, Cappella A, Bauer C-P *i sur.* Evolution of the IgE and IgG repertoire to a comprehensive array of allergen molecules in the first decade of life. *Allergy.* 2018;73(2):421–30.
112. Bozic CR, Lu B, Höpken UE, Gerard C, Gerard NP. Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science.* 1996;273(5282):1722–5.


113. Alshrari AS, Hudu SA, Asdaq SMB, Ali AM, Kin CV, Omar AR *i sur.* Bioinformatics analysis of rhinovirus capsid proteins VP1-4 sequences for cross-serotype vaccine development. *J Infect Public Health.* 2021;14(11):1603–11.
114. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors. *Chest.* 2019;155(5):1018–25.
115. Zhu Z, Tang W, Gwaltney JM Jr, Wu Y, Elias JA. Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF-kappaB. *Am J Physiol.* 1997;273(4):L814–24.
116. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res.* 1999;54:453–66.
117. Douglass JA, Dharni D, Gurr CE, Bulpitt M, Shute JK, Howarth PH *i sur.* Influence of interleukin-8 challenge in the nasal mucosa in atopic and nonatopic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):1108–13.
118. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis.* 1990;161(1):120–3.
119. Yuan XH, Pang LL, Yang J, Jin Y. Comparison of immune response to human rhinovirus C and respiratory syncytial virus in highly differentiated human airway epithelial cells. *Virol J.* 2022;19(1):81.
120. Ortega H, Nickle D, Carter L. Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities. *Rev Med Virol.* 2021;31(4):e2193.
121. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL *i sur.* Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105–10.
122. Medeleanu M, Upton JEM, Reyna Vargas ME, Dai R, Mandhane PJ, Simons E *i sur.* Moderate-to-severe lower respiratory tract infection in early life is associated with increased risk of polysensitization and atopic dermatitis: Findings from the CHILD Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;1(2):73–9.
123. Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005;116(2):e255–62.
124. Turi KN, Shankar J, Anderson LJ, Rajan D, Gaston K, Gebretsadik T *i sur.* Infant Viral Respiratory Infection Nasal Immune-Response Patterns and Their Association with Subsequent Childhood Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(8):1064–73.
125. Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, Raundhal M, Morse C, Yarlagaadda M *i sur.* Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma. *Nat Med.* 2012;18(10):1525–30.
126. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J *i sur.* Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):91–100.
127. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy.* 1959;30(1):19–23.
128. Eisen AH, Bacal HL. The Relationship of Acute Bronchiolitis to Bronchial Asthma – A 4-to-14-year Follow-up. *Pediatrics.* 1963;31(5):859–61.
129. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr.* 1971;79(5):744–7.
130. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO *i sur.* Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(12):1091–7.
131. Kitsantas P, Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. *South Med J.* 2018;111(11):698–702.
132. Sims DG, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Br Med J.* 1978;1(6104):11–4.
133. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Groggins RC. Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1981;98(6):871–4.
134. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F *i sur.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):137–41.
135. Singh AM, Evans MD, Gangnon R, Roberg KA, Tisler C, DaSilva D *i sur.* Expression Patterns of Atopic Eczema and Respiratory Illnesses in a High-Risk Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):491–3.
136. Skoner DP, Gentile DA, Angelini B, Doyle WJ. Allergy skin test responses during experimental infection with respiratory syncytial virus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:834–9.
137. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and non-atopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):256–62.
138. Koponen P, Helminen M, Paassilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J.* 2012;39(1):76–80.
139. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE *i sur.* Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):501–7.
140. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C *i sur.* Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J.* 2012;39(2):396–402.
141. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM *i sur.* Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):281–5.
142. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O *i sur.* The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):796–803.
143. Amat F, Plantard C, Mulliez A, Petit I, Rochette E, Verdun M *i sur.* RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol.* 2018;90(5):867–72.
144. Hunderi JOG, Rolfsjord LB, Carlsen KCL, Holst R, Bakkeheim E, Berents TL *i sur.* Virus, allergic sensitisation and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ Open Res.* 2020;6(1):00268–2019.
145. Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(4):513–22.

146. Jartti T, Nieminen R, Vuorinen T, Lehtinen P, Vahlberg T, Gern J *i sur.* Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):691–8.e9.
147. Koistinen A, Lukkarinen M, Turunen R, Vuorinen T, Vahlberg T, Camargo CA Jr *i sur.* Prednisolone for the first rhinovirus-induced wheezing and 4-year asthma risk: A randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):557–63.
148. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF; Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):29–38. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 1;197(5):685. PMID: 28152315.
149. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA *i sur.* Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):257–64.
150. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH *i sur.* Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005–15.
151. Tam JS, Jackson WT, Hunter D, Proud D, Grayson MH. Rhinovirus specific IgE can be detected in human sera. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1241–3.
152. Tesari Crnković H, Bendelja K, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Respiratory syncytial virus specific immunoglobulin G4 antibodies and atopic diseases in children. *Minerva Pediatr (Torino).* 2022. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06712-X. Epub ahead of print. PMID: 35166484.
153. Tesari Crnković H, Bendelja K, Drkulec V, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Respiratory Syncytial Virus-Specific Antibodies and Atopic Diseases in Children: A 10-Year Follow-Up. *Pathogens.* 2023;12(4):546. doi: 10.3390/pathogens12040546. PMID: 37111432; PMCID: PMC10142345.
154. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(3):539–61, viii.
155. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993;307(6910):982–6.
156. Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N, Anderson LJ, Erdman DD. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1793–6.
157. Coleman AT, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Lemanske RF Jr, Gern JE. Comparison of risk factors for viral and non-viral asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1127–9.e4.
158. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K *i sur.* Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007;120(3):e702–12.
159. Deszcz L, Gaudernak E, Kuechler E, Seipelt J. Apoptotic events induced by human rhinovirus infection. *J Gen Virol.* 2005;86(Pt 5):1379–1389.
160. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V *i sur.* Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* 2005;201(6):937–47.
161. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil E. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Adv Ther.* 2020;37(2):718–29.
162. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr.* 2014;57(1):29–34.
163. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(7):459–71.
164. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L *i sur.* Real-World Effectiveness and the Characteristics of a “Super-Responder” to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2020;158(2):491–500.
165. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C *i sur.* Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2021;159(2):496–506.
166. d'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L *i sur.* Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902259.
167. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL *i sur.* Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056–2019.
168. Bloom CI. Covid-19 pandemic and asthma: What did we learn? *Respirology.* 2023;28(7):603–614.
169. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
170. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A *i sur.* Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1027–1034.e4.
171. Krivec U, Kofol Seliger A, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Arch Dis Child.* 2020;105(8):809–10.
172. Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, López González P, Prieto-Moreno A *i sur.* Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3172–4.e1.
173. Yang Z, Wang X, Wan XG, Wang ML, Qiu ZH, Chen JL *i sur.* Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):20–25.
174. Fanta CH, Barret NA. An overview of asthma management. *UpToDate.* Aug 2023. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management?search=an%20overview%20oof%20asthma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Pristupljeno 15. siječnja 2023.].



Mindfulness u atopijskom dermatitisu

Mindfulness in atopic dermatitis

Nives Pustišek^{1,2} , Suzana Ožanić Bulić^{1,2}, Iva Crnarić¹

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Hrvatsko katoličko sveučilište

Ključne riječi

ATOPIJSKI DERMATITIS; SVRBEŽ; MINDFULNESS;
KOGNITIVNA TERAPIJA TEMELJENA NA MINDFULNESSU

Keywords

ATOPIC DERMATITIS; ITCHING; MINDFULNESS;
MINDFULNESS-BASED COGNITIVE THERAPY

SAŽETAK. Cilj rada je prikazati učinak *mindfulnessa* (usredotočene svjesnosti, pomnosti) u liječenju atopijskog dermatitisa. Atopijski dermatitis je česta, kronično recidivirajuća upalna bolest kože kompleksne etiopatogeneze, kliničke slike i terapije. Svrbež kao najneugodniji simptom atopijskog dermatitisa ima značajan utjecaj na kvalitetu života. Budući da je stres često pokretač pogoršanja dermatitisa, a mentalni komorbiditeti poput tjeskobe i depresije često prate atopijski dermatitis, uz klasičnu dermatološku terapiju u liječenju se primjenjuju psihološke intervencije. Uvježbavajući *mindfulness* učimo kako se nositi sa svakodnevnim životnim izazovima i smanjiti utjecaj stresa na pogoršanja dermatitisa. Uvježbava se promatrati svrbež kao tjelesnu senzaciju, a akt češanja odgoditi i svrbež bolje kontrolirati. Redovitim vježbanjem *mindfulnessa* smanjuje se utjecaj atopijskog dermatitisa na kvalitetu života oboljele osobe.

SUMMARY. The aim of the paper is to present the impact of mindfulness in the treatment of atopic dermatitis. Atopic dermatitis is a common, chronic, recurring inflammatory skin disease with a complex etiopathogenesis, clinical presentation, and therapy. Itching, as the most unpleasant symptom of atopic dermatitis, significantly reduces the quality of life. Since stress is often a trigger for the exacerbation of dermatitis, and mental comorbidities such as anxiety and depression frequently affect patients with atopic dermatitis, psychological interventions are important part of treatment regimen in addition to conventional dermatological therapy. By practicing mindfulness, individuals learn how to cope with everyday life challenges and reduce the impact of stress on exacerbations of dermatitis. Patients are trained to observe itching as a bodily sensation, and the act of scratching is delayed to better control the itch. Practicing mindfulness regularly reduces the impact of atopic dermatitis on the quality of life of affected individuals.

Atopijski dermatitis (AD) je česta, kronično recidivirajuća upalna bolest kože kompleksne etiopatogeneze i kliničke slike.¹ Klinička slika ovisi o dobi bolesnika i može se mijenjati od blagih do srednje teških i teških oblika bolesti.¹ Svrbež, kao najneugodniji simptom AD-a, ali i sama bolest, imaju značajan utjecaj na kvalitetu života oboljele osobe i njene obitelji. Odrastati pod pritiskom kronične bolesti kože kao što je AD može imati negativan utjecaj, ne samo na razdoblje odrastanja, već i na odraslu dob. AD se često javlja udružen s drugim bolestima iz skupine atopijskih bolesti, a često i s drugim komplikacijama i komorbiditetima.¹ Liječenje AD-a je kompleksno i obuhvaća opće mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju, sustavno farmakološko liječenje te ostale oblike liječenja.^{2,3} Budući da je stres često pokretač pogoršanja AD-a s jedne strane, a s druge strane mentalni komorbiditeti često prate AD, uz klasičnu dermatološku terapiju u liječenju se primjenjuje psihoterapija poput autogenog treninga, tehnika relaksacije, bihevioralno-kognitivne terapije i slično.^{2,3} Sve značajnije mjesto u liječenju imaju i tehnike trećeg vala kognitivno-bihevioralne terapije poput *mindfulnessa* (MF).⁴⁻⁶

Mindfulness

Engleski pojam *mindfulness* (MF) odnosi se na punu svjesnost, usredotočenu svjesnost, usmjerenu svjesnost ili prisutnost i slično.⁷ U zapadnu medicinu MF se prvo uvodi u radu s oboljelima od depresije i drugih psihijatrijskih poremećaja, a nakon toga i u druga područja medicine, između ostalog i dermatologiju, istražujući učinke MF-a u liječenju primjerice oboljelih od psorijaze, potom hidradenitisa, AD-a, svrbeža i slično.⁴⁻⁷ MF znači obratiti pozornost na određeni način: namjerno (svjesno), u sadašnjem trenutku i bez prosudbe.⁷ MF je obraćanje pažnje na ono što je upravo sada, u nama i oko nas.^{7,8} Tijekom MF vježbi usmjereni smo na sadašnji trenutak, prihvaćamo i dopuštamo mislima, osjećajima i tjelesnim senzacijama da budu upravo onakvi kakvi jesu. To je životna vještina koja omogućuje da se umirimo i osvijestimo svoje unutarnje i vanjsko iskustvo svjesnosti. Uvježbavajući samokontrolu i samoregulaciju, produžuje se vrijeme

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Nives Pustišek, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2401-9238>
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, e-pošta: pustisek.nives@gmail.com

između podražaja i odgovora. MF razvija brižan, suosjećajan stav prema sebi i svojoj okolini, obitelji, prijateljima, kolegama. Brojna istraživanja potvrđuju pozitivne učinke MF-a na kognitivno, emocionalno i tjelesno funkcioniranje.^{7,8}

MF se može prakticirati u svakoj životnoj dobi.^{9–12} Specifičnost MF-a u dječjoj dobi jest da su djeca prirodno više usmjerena na sadašnji trenutak nego odrasli. Ako promotrimo dječje aktivnosti poput, na primjer, igre ili šetnje i promatranja okoline, vidimo da je usmjerenost na ono što se događa u ovom trenutku prirodno dječje stanje. Upravo zato djeca prihvaćaju MF vrlo brzo. Vježbe se prilagođavaju dobi, traju kraće uz jasne upute, a u vježbanje se uključuju elementi igre i zabave.^{9–11} Preporuka je početi s vježbama zamjećivanja vanjskih podražaja i pokreta, a kasnije uvesti vježbe disanja, misli i osjeta tijela.^{9–11} Raditi se s djecom može individualno ili u malim grupama. Vježbanje MF-a je potrebno nastaviti i izvan radionica, zato se detaljne upute o vježbama prenose roditeljima i/ili skrbnicima. Za razliku od djetinjstva, adolescentno razdoblje obilježava češći boravak u „automatskom modu“.¹² Adolescenti često odrađuju jednu aktivnost, a mislimo su „kilometrma daleko“. Prakticirajući MF adolescenti povećavaju svoju koncentraciju na aktivnost koju obavljaju. Adolescentima je važno na primjerima pokazati kako je dobro biti prisutan i imati puni doživljaj dok obavlja svakodnevne aktivnosti poput pisanja zadaće ili pisanja poruke na mobitelu, vožnje bicikla, izbora srednje škole, studija i slično.¹² Adolescentima pomažemo uklopiti MF u svakodnevni život poput hodanja do škole, pranja zubi, pisanja zadaće i slično.¹² Započinje se kratkim vježbama (kraće od 10 minuta), uz postupno produžavanje duljine vježbanja.¹² Istraživanja pokazuju da su pozitivni učinci MF-a u dječjoj i adolescentnoj dobi brojni, od povećane emocionalne kontrole, boljih socijalnih kontakata, poboljšanja koncentracije i pamćenja, jačanja samopouzdanja, povećanja osjećaja smirenosti, opuštenosti do bolje kvalitete sna, smanjenja testne anksioznosti, smanjenja intenziteta simptoma impulzivnosti i hiperaktivnosti, smanjenja intenziteta i povlačenja pojedinih simptoma anksioznosti i depresivnosti, jačanje kontrolnih mehanizama ljutnje i brojni drugi.^{9–12}

Mindfulness u dermatologiji

Prve primjene MF-a u dermatologiji počele su uključivanjem MF-a u liječenje psorijaze.¹³ Gaston i suradnici dokazali su učinak meditacije samostalno i meditacije uz imaginaciju u terapiji 24 bolesnika s psorijazom vlasišta.¹⁴ Kabat-Zinn i suradnici pokazali su da je u skupini bolesnika sa srednje teškom i teškom psorijazom koji su uz fototerapiju ili fotokemoterapiju prakticirali MF učinak fototerapije ili fotokemoterapije bio značajno bolji i trajao dulje u usporedbi s

onima koji su liječeni samo fototerapijom ili fotokemoterapijom.¹³ Tijekom istraživanja Kabat-Zin i suradnika korišten je strukturirani program za smanjivanje stresa temeljen na MF-u, engl. *Mindfulness-based stress reduction* (MBSR).^{13,15} Fordham i suradnici su na skupini od 29 bolesnika sa psorijazom (blagi, srednje teški i teški oblik bolesti) uz osmotjedni program kognitivne terapije temeljene na MF-u, engl. *Mindfulness-based cognitive therapy* (MBCT) i korištenjem standardne terapije za psorijazu (lokalne, sistemske i biološke) pokazali značajan učinak na poboljšanje kliničke slike psorijaze i značajno smanjenje utjecaja bolesti na kvalitetu života u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je koristila samo standardnu terapiju za psorijazu.¹⁶ I druga istraživanja su pokazala pozitivan učinak MF-a u liječenju psorijaze^{17,18}, ali i drugih dermatoloških bolesti.^{4,6,19}

Mindfulness u terapiji atopijskog dermatitisa

Cilj terapije AD-a jest smanjiti svrbež, obnoviti oštećenu epidermalnu barijeru, smanjiti upalu kože, spriječiti pogoršanja dermatitisa i produžiti razdoblje remisije, spriječiti infekcije i druge komplikacije i komorbiditete AD-a te smanjiti utjecaj bolesti na kvalitetu života.^{2,3} Svrbež ne samo da je neugodan subjektivni osjećaj koji utječe na san, dnevnu koncentraciju, umor, druge emocionalne i bihevioralne probleme, već grebanje pogoršava dermatitis uzrokujući sekundarne lezije kao što su ekzorijacije i lihenifikacija kože te pospješuje razvoj sekundarnih infekcija kože.²⁰ Zbog svrbeža djeca ne spavaju, a ne spavaju niti roditelji i upravo manjak sna ima najveći utjecaj na kvalitetu života oboljele osobe i članova obitelji.²⁰ Svrbež se javlja spontano, ali se često aktivira u situacijama uzbuđenja, napetosti i stresa, što oboljeli i primjećuju.²⁰ Češanje vrlo brzo prelazi u naviku te ga oboljeli koristi kao oblik unutarnjeg smirenja.²⁰ Upravo zato oboljeli od AD-a često i u situacijama kada nema aktivnog dermatitisa imaju izraženo grebanje, češanje ili čupkanje kože. Klasična dermatološka terapija obično je neuspješna u situacijama kada je svrbež navika.

Učinci MF-a u terapiji svrbeža jasno su vidljivi. U vježbama MF-a svrbež promatramo kao tjelesnu senzaciju koja izaziva poriv za češanjem. Prakticiranjem MF-a povećava se samokontrola i samoregulacija emocija i ponašanja, odnosno produžuje „prostor“ između percepcije/podražaja i odgovora te uvježbava osobu kako na podražaj odgovoriti na temelju vlastitog izbora, a ne automatski. Kao što misli u MF-u promatramo kao misli koje dolaze i prolaze, a ne kao apsolutnu istinu, osjećaje promatramo kao trenutno iskustvo, bilo pozitivno ili negativno. Upravo tako uvježbavamo promatrati i tjelesne senzacije, u ovom slučaju svrbež. Promatramo kako svrbež kao tjelesna

TABLICA 1. PROGRAM RADIONICA MINDFULNESS ZA DJECU I ADOLESCENTE OBOLJELE OD ATOPIJSKOGA DERMATITISA „SVRBEŽ – NEUGODA KAO IZAZOV“, KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB

TABLE 1. MINDFULNESS WORKSHOP PROGRAM FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS, “ITCHING – DISCOMFORT AS A CHALLENGE”, CHILDREN’S HOSPITAL ZAGREB

Naziv radionice / Name of the workshop	Sadržaj radionice / Content of the workshop
1. radionica: „Moj svijet oko mene.“ / 1. workshop: “My world around me.”	Pet osjetila. Usmjerenost na tijelo u mirovanju. / The five senses. Focus on the body in stillness.
2. radionica: „Udahni mir, izdahni nemir.“ / 2. workshop: “Breathe in peace, breathe out unrest.”	Puna svjesnost disanja. Usmjerenost na tijelo u pokretu. / Full awareness of breathing. Focus on the body in movement.
3. radionica: „Kod kuće u mome tijelu.“ / 3. workshop: “At home in my body.”	Puna svjesnost disanja i tijela. / Full awareness of breathing and body.
4. radionica: „Misli dolaze i odlaze kao oblaci.“ / 4. workshop: “The thoughts come and go like clouds.”	Vježbe usmjerene na zvukove i misli. / Full awareness of sounds and thoughts.
5. radionica: „Upravo ovdje, upravo sada: Ja sam prisutan.“ / 5. workshop: “Right here, right now: I am present.”	Vježbe pune svjesnosti disanja, tijela, zvukova i misli. / Full awareness of breathing, body, sounds and thoughts.
6. radionica: „Odgovoriti, a ne reagirati I.“ / 6. workshop: “Responding instead of reacting I.”	Svrbež i češanje. Odgovoriti umjesto reagirati. Moj izbor. / Itching and scratching. Respond instead of react. My choice.
7. radionica: „Odgovoriti, a ne reagirati II.“ / 7. workshop: “Responding instead of reacting II.”	Svrbež i češanje. Odgovoriti umjesto reagirati. Moj izbor. / Itching and scratching. Respond instead of react. My choice.
8. radionica: „Dobro se dobrim vraća.“ / 8. workshop: “Good comes back to those who give it.”	Primjena onoga što smo naučili za budućnost. Suosjećajni um. / Using what we’ve learned for the future. A compassionate mind.

senzacija raste, pojačava se i smanjuje. Dakle, uvijekbavamo svrbež samo promatrati, a poriv za češanjem nastojimo odgoditi. No, uvijek valja naglasiti: ako poriv za češanjem postane nesnosan, slobodno se počestati, a onda i to primijetiti. Iz navedenoga možemo zaključiti da kroz vježbe MF-a u terapiji svrbeža mijenjamo odnos bolesnika prema simptomu svrbeža, a samim time možemo promijeniti iskustvo svrbeža kao takvo. Isto tako, odgađamo akt češanja, a samim time svrbež s vremenom postaje manji i bolje kontroliran.

MBCT je strukturirani program koji uz elemente MF-a koristi elemente kognitivne terapije i psioedukacije.²¹ Program se provodi osam tjedana grupno, jedna radionica tjedno u trajanju od dva sata.²¹ Nakon osam tjedana vježbe se nastavljaju primjenjivati grupno ili individualno, uz vođene meditacije ili samostalno.²¹ Kroz seriju vježbi sudionike se ohrabri da njeguju svjesnost sadašnjeg trenutka odnosno svjesno usmjeruju pažnju na misli, osjećaje i tjelesne senzacije bez prosuđivanja, onako kako se događaju iz trenutka u trenutak. Nema popravka, nema krivnje, nema srama. Puštamo da stvari budu upravo onakve kakve jesu i to prihvaćamo.

U Klinici za dječje bolesti Zagreb prema MBCT-u osmislili smo program za djecu i adolescente oboljele od AD-a pod nazivom „Svrbež – neugoda kao izazov“. Program se provodi kroz osam radionica (tablica 1) koje se održavaju jedanput tjedno u trajanju od jedan do dva sata. Grupe se slažu prema dobi, s maksimalno pet sudionika po grupi. Najniža dob za uključenje u radionicu jest pet godina. Na početku svake radionice naglasi se što je namjera radionice i objasni način rada

tijekom radionice. U prvoj radionici roditeljima i djeci se objasne osnove MF-a, prikaže plan i način rada te naglasi važnost redovitog dolaska na radionice. Nakon svake radionice sudionici dobivaju pismene, a često i snimljene materijale s radionice uz zadan tjedni izazov. Tjedni izazov je oblik domaće zadaće koju je potrebno uvježbavati do sljedeće radionice. Od roditelja ili staratelja se očekuje da pomognu djeci u vježbanju odnosno vježbaju zajedno s djecom, što je posebno značajno kod predškolske djece ili djece u nižim razredima osnovne škole. Od adolescenata se očekuje samostalnost u vježbanju. Počinje se s radionicama promatranja, svjesnog jedenja, mirisanja, dodirivanja i slušanja. Na početku programa usmjeruje se pažnja na dah i pojedine dijelove tijela (tjelesne senzacije) u mirovanju i u aktivnostima, a u nastavku programa naglasak je na mentalnim događajima, mislima i osjećajima. Svjesno se primjećuje ono što se događa oko nas koristeći osjetila (vid, sluh, dodir, miris i okus) i ono što se događa u nama (misli, osjećaje i tjelesne senzacije) upravo sada, iz trenutka u trenutak. Uključuje se znatiželja prema onome što se događa ovdje i sada, kao i otvorenost i prihvaćanje trenutnog iskustva, bilo ono ugodno ili neugodno. Poseban naglasak stavlja se na tjelesnu senzaciju svrbeža. Svrbež se promatra i prihvaća bez osude. Tijekom radionica svrbež se izaziva u imaginaciji, promatra se i opisuje. S manjom djecom se zamišlja da su istraživači koji istražuju svrbež, dok su radionice s adolescentima sličnije radu s odraslima. Tijekom svake vježbe potrebno je naglasiti da su sudionici slobodni počestati se ako poriv za češanjem postane nesnosan. Na kraju programa uvježbava se za-

hvalnost i suosjećanje: „nisam kriv zato što imam AD, ali sam odgovoran što ću s tim“.^{22,23} U cijelom programu osim vježbi MF-a primjenjuju se i elementi kognitivne terapije i psihoedukacije (rad na mislima, uvježbavanje suočavanja sa stresnim situacijama i slično), ali i edukacije o AD-u. Program sadrži elemente strukturiranoga edukativnog programa „škole atopije“.²⁴ Djeca i adolescenti se educiraju o pravilnoj njezi kože, redovitoj primjeni emolijensa, izbjegavanju čimbenika pogoršanja dermatitisa i primjeni aktivne terapije. Upravo na ovaj način djeca i adolescenti postaju aktivni sudionici i preuzimaju odgovornost za svoje liječenje.

Zaključak

AD je kronično recidivirajuća upalna bolest kože praćena intenzivnim svrbežom, a često i mentalnim komorbiditetima. Upravo zato, uz klasičnu dermatološku terapiju, psihološke intervencije često su neizostavan dio liječenja AD-a. Uvježbavajući MF učimo kako se nositi sa svakodnevnim životnim izazovima i smanjiti utjecaj stresa na pogoršanja AD-a. Uvježbava se promatrati svrbež kao tjelesnu senzaciju, a akt češanja odgoditi i svrbež bolje kontrolirati. Redovitim vježbanjem MF-a smanjuje se utjecaj AD-a na kvalitetu života oboljele osobe.

LITERATURA

- Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N. Atopijski dermatitis. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
- Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Milić L, Ožanić Bulić S, Puizina-Ivić N, Peternel S i sur. Hrvatske smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječ Vjesn.* 2022;144:279–94.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S i sur. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: Non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1904–26.
- Montgomery K, Thompson AR. The potential role of mindfulness in psychosocial support for dermatology patients. *Clin Dermatol.* 2018;36(6):743–7.
- Kennedy C. Mindfulness and dermatology. *Int J Dermatol.* 2016;55(12):1417–8.
- Harfensteller J. An open trial on the feasibility and efficacy of a Mindfulness-based intervention with psychoeducational elements on atopic eczema and chronic itch. *Psych.* 2022;4(2):160–72.
- Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin. Psychol.: Sci. Pract.* 2003;10:144–56.
- Shapiro S, Carlson L, Astin J, Freedman B. Mechanisms of mindfulness. *J Clin Psychol.* 2006;62:373–86.
- Burdick D. Mindfulness skills for kids and teens. USA: PESI, Publishing Media; 2014.
- Center for healthy minds, University of Wisconsin-Madison. A mindfulness-based kindness curriculum for preschoolers. Healthy Minds Innovations, Inc; 2017.
- Snel E. Sitting still like a frog: Mindfulness exercises for kids (and their parents). Boston, USA: Shambhala Publications Inc.; 2020.
- Saltzman A. A Still quiet place for teens: A mindfulness workbook to ease stress and difficult emotions. Oakland CA, USA: New Harbinger Publications Inc.; 2016.
- Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T, Skillings A, Scharf MJ, Croyley TG i sur. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med.* 1998;60(5):625–32.
- Gaston L, Crombez JC, Lasonde M, Bernier-Buzzanga J, Hodgins S. Psychological stress and psoriasis: experimental and prospective correlational studies. *Acta Dermatol Venereol Suppl.* 1991;156:37–43.
- Kabat-Zinn J. Full catastrophe living. Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain and illness. New York: Dell Publishing; 1990.
- Fordham B, Griffiths CEM, Bundy C. A pilot study examined Mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychol Health Med.* 2015;20:121–7.
- Maddock A, Hevey D, D'Alton P, Kirby B. A randomized trial of Mindfulness-based cognitive therapy with psoriasis patients. *Mindfulness.* 2019;10:2606–19.
- D'Alton, Kinsella L, Walsh O i sur. Mindfulness-based interventions for psoriasis: a randomized controlled trial. *Mindfulness.* 2019;10:288–300.
- Offenbacher M, Seitlinger M, Münch D, Schopp C, Darsow U, Harfensteller J i sur. Pilot study of a Mindfulness-based stress reduction programme in patients suffering from atopic dermatitis. *Psych.* 2021;3(4):663–72.
- Chang YS, Chang BL. J Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1033–40.
- Sipe WEB, Eisendrath SJ. Mindfulness-based cognitive therapy: therapy and practice. *Can J Psychiatry.* 2012;57(2):63–9.
- Kishimoto S, Watanabe N, Yamamoto Y, Imao T, Aida R, Germer C i sur. Efficacy of integrated online mindfulness and self-compassion training for adults with atopic dermatitis. A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2023;159(6):628–36.
- Wen Xie Q, Hoy-yan Chan C, Hi-po Lau B, Yi-jun Tam M, Fung Y i sur. Effectiveness of an integrative body-mind-spirit group intervention in improving the skin symptoms and psychosocial well-being in children living with atopic dermatitis: A randomized-waitlisted controlled trial. *Child Youth Service Rev.* 2020;110:104739.
- Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubojević Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T. The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:806–12.



Razvoj imunološkog sustava i izloženost infekcijama

Development of the immune system and exposure to infections

Alenka Gagro¹

¹Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Ključne riječi

INFEKCIJE; PRIROĐENI POREMEĆAJ IMUNOSTI;
RANO PREPOZNAVANJE; IMMUNOLOŠKA ANALIZA;
GENETSKA ANALIZA; LIJEČENJE; PREVENCIJA

Keywords

INFECTIONS; INBORN ERRORS OF IMMUNITY;
EARLY RECOGNITION; IMMUNOLOGICAL ANALYSIS;
GENETIC ANALYSIS; TREATMENT; PREVENTION

SAŽETAK. Infekcije su jedan od prvih znakova za brojne prirođene poremećaje imunosti. U djece se infekcije vide češće, što najčešće objašnjavamo fiziološkom nezrelošću imunološkog sustava. Racionalna procjena u koje djece treba učiniti daljnja ispitivanja izazov je za svakodnevnu praksu. U ovom preglednom prikazu, uz podsjetnik na osobitosti sazrijevanja imunosti u djece, opisuju se specifičnosti anamneze, statusa, osnovne i složene imunološke obrade te genetske analize u svrhu ranog prepoznavanja djece s infekcijama i prirođenim poremećajem imunosti. Poseban naglasak stavljen je i na promjenu paradigme u prepoznavanju primarnih poremećaja imunosti u djece s infekcijama uobičajenim uzročnicima i teškom kliničkom slikom infekcije. Dobrom suradnjom na svim razinama zdravstvene skrbi za djecu osigurat ćemo, uz pravovremeno prepoznavanje, i pravilno liječenje te prevenciju komplikacija kao i nepovoljnih ishoda bolesti u djece s prirođenim poremećajem imunosti.

SUMMARY. Infections are one of the first signs of many inborn errors of immunity. Infections are seen more often in children, which is usually explained by the physiological immaturity of the immune system. Rational assessment of which children should be tested further is a challenge for everyday practice. In this review, along with a reminder of the peculiarities of immune maturation in children, the specifics of history, status, basic and complex immunological analysis as well as genetic testing are described for the purpose of early recognition of children with infections and inborn errors of immunity. Special emphasis was also placed on the paradigm shift in the recognition of these disorders in children with infections by common pathogens and a severe clinical picture of the infection. Through good cooperation at all levels of health care for children, we will ensure, with timely recognition, proper treatment and prevention of complications as well as unfavorable disease outcomes in children with inborn errors of immunity.

U okružju koje vrvi različitim mikroorganizmima kompetentan imunološki sustav ključan je za preživljavanje ljudi kod infekcije.

Naš se imunitet razvija već intrauterino, počevši od primarnih imunoloških organa (timusa nakon šestog, koštane srži nakon 14. tjedna gestacije), sekundarnih imunoloških organa (npr. slezene kao imunokompetentnog organa od 18. tjedna gestacije, no potpuno funkcionalnog nakon druge godine života), pa sve do promjena broja i funkcije različitih stanica nespecifične i specifične imunosti te sinteze i lučenja medijatora (imunoglobulina, citokina, komponenti komplemenata). Urođena imunost igra važnu ulogu u obrani domaćina prepoznavanjem i reagiranjem na molekularne obrasce povezane s mikroorganizmima. Kako djeca odrastaju, specifična (zovemo je još i stečena) imunost sazrijeva i preuzima sve važniju ulogu u borbi protiv infekcija. T-limfociti i B-limfociti koji nose jedinstveno preuređene antigenske receptore prepoznaju specifične mikrobne antigene te nakon prvog kontakta s mikroorganizmom proširuju i posreduju svoje izvršne funkcije kao što je npr. ubijanje stanica zaraženih virusom. Ključno obilježje ishoda preboljele infekcije jest nastanak imunološkog pamćenja koje omogućuje brži

i snažniji odgovor na sljedeći ponovni susret s istim mikroorganizmom. U idealnoj situaciji, specifična imunost nadopunjuje i pojačava urođeni imunitet kako bi pružila učinkovitu i ciljanu eliminaciju mikroorganizama. Međutim, granica između zaštitnog i patološkog odgovora specifične imunosti može biti neuravnotežena jer izostanak kontrole i djelovanja aktiviranih T-limfocita i B-limfocita uzrokuje oštećenje organa ili čak smrt. Budući da do sazrijevanja specifičnih imunoloških odgovora dolazi tijekom prvih nekoliko godina nakon rođenja, mnoge su infekcije teže u dojenčadi i ranom djetinjstvu zbog fiziološke nezrelosti imunostava. **Tablica 1** pokazuje primjere razvoja pojedinih sastavnica urođene i stečene imunosti tijekom razvoja fetusa i djeteta.^{1,2} Imunokompetentnosti po rođenju značajno pomaže aktivni transplacentalni prijenos majčinih imunoglobulina G (najviše u trećem trimestru) preko neonatalnog FcRn na

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6308-6460>
Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb,
Ulica Vjekoslava Klaića 16, 10000 Zagreb, e-pošta: alenka.gagro@gmail.com

TABLICA 1. OBILJEŽJA RAZLIČITIH SASTAVNICA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U DJECE KOJA OVIŠE O NJIHOVOJ DOBI TE MOGUĆIH POSLJEDICA NA IMUNOKOMPETENTNOST

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF DIFFERENT COMPONENTS OF THE IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN THAT DEPEND ON THEIR AGE AND POSSIBLE CONSEQUENCES ON IMMUNOCOMPETENCE

Vrsta imuniteta Type of immunity	Sastavnica Component	Obilježja Characteristics
Urođena (nespecifična) / Innate (nonspecific)	neutrofil, monociti, makrofazi, dendritičke stanice / neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells	<p>U fetalnoj krvi u periodu od 12. do 19. tjedna gestacije prevladavaju zametne stanice monocita (42–68%), neutrofila (27–41%) i eozinofila (5–30%), no iz njih će nastati zrele, diferencirane stanice u trećem trimestru i/ili po rođenju. / Precursors of monocytes (42–68%), neutrophils (27–41%) and eosinophils (5–30%) predominate in fetal blood in the period from the 12th to the 19th week of gestation, but they will give rise to mature, differentiated cells in third trimester and/or after birth.</p> <p>Neutrofil: značaj porast broja neutrofila neposredno pred porođaj pod učinkom GM-SCF pa je njihov broj u donošenog novorođenčeta kao u odrasle osobe; nakon dva tjedna počinje pad broja neutrofila, no funkcijski su i dalje nezreli (↓ baktericidnost, ↓ aktivacija na bakterijske signale opasnosti, ↓ adhezija za endotel, ↓ kemotaksija). / Neutrophils: significant increase in the number of neutrophils immediately before delivery is under the effect of GM-SCF, so their number in a full-term newborn is the same as in an adult; after two weeks, the number of neutrophils begins to decline, but they are still functionally immature (↓ bactericidal, ↓ activation to bacterial danger signals, ↓ adhesion to the endothelium, ↓ chemotaxis).</p> <p>Monociti i makrofazi: nezreli tijekom ranog djetinjstva (↓ TLR4, ↓ lučenje proupalnih citokina (TNF/IL-1/IL-6) do 3. godine života, a ostalih citokina (IL-12, IFN-gama) do adolescencije, ↓ cijeljenje tkiva, ↓ fagocitoza, ↓ porast reaktanata akutne faze u infekciji). / Monocytes and macrophages: immature during early childhood (↓ TLR4, ↓ secretion of pro-inflammatory cytokines (TNF/IL-1/IL-6) until the age of 3 years, and other cytokines (IL-12, IFN-gamma) until adolescence, ↓ reduced tissue healing, ↓ phagocytosis, ↓ increase in acute phase reactants during infection).</p> <p>Dendritičke stanice: viši rizik od sklonost infekcijama salmonelom, virusima (RSV, CMV, HSV) i mikobakterijama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mijeloidne: ↓ u umbilikalnoj krvi, ↓ ekspresija MHC-II, CD80, CD86, ↓ lučenje IL-12 – sklonost infekcijama salmonelom, virusima i mikobakterijama • Plazmatoidne: ↓ lučenje interferona alfa i beta nakon aktivacije TLR7 i TLR9 <p>/ Dendritic cells: higher risk of susceptibility to infections with salmonella, viruses (RSV, CMV, HSV) and mycobacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myeloid: ↓ in umbilical blood, ↓ expression of MHC-II, CD80, CD86, ↓ secretion of IL-12 • Plasmacytoid: ↓ secretion of alpha and beta interferons after activation of TLR7 and TLR9
	Ekspresija HLA / HLA expression	↓ do 20. tjedna gestacije/ ↓ until the 20 th week of gestation
	Antimikrobni peptidi (defenzini, surfaktant katelicidin) / Antimicrobial peptides (defensins, surfactant cathelicidin)	<p>Crijevo: Panethove stanice luče defenzine u lumen crijeva gdje ograničavaju množenje patogenih mikroorganizama. / Intestine: Paneth cells secrete defensins into the intestinal lumen where they limit the multiplication of pathogenic microorganisms.</p> <p>Surfaktant: kolektini SP-A i SP-D vežu mikroorganizme (bakterije, viruse, gljive) ili njihove dijelove te alergene. Lučenje: SP-A već nakon 20. tjedna gestacije, SP-D u trećem trimestru. / Surfactant: collectins SP-A and SP-D bind microorganisms (bacteria, viruses, fungi) or their parts and allergens. Secretion: SP-A already after the 20th week of gestation, SP-D in the third trimester.</p> <p>Vernix caseosa u donošene novorođenčadi: dokazani alfa-defenzini i katelicidin LL-37 – zaštitni omotač koji štiti novorođenče od mogućih bakterijskih infekcija. / Vernix caseosa in full-term newborns: proven alpha-defensins and cathelicidin LL-37 – a protective coating that protects the newborn from possible bacterial infections.</p>
	NK-stanice / NK-cells	Po rođenju veliki broj stanica, zatim pad i potom postupni porast do broja sličnog u odraslih oko 5. godine života; ↓ broj granula kao i količina različitih molekula (perforina i granzima) koji su važni za funkciju NK-stanica; ↓ citotoksičnost prvih nekoliko godina života manja nego u odraslih. Posljedica: novorođenčad i dojenčad prijemčiva za virusne infekcije (npr. HSV). / At birth, a large number of cells, then a decline and then a gradual increase to a similar number in adults around the age of 5; ↓ the number of granules as well as the amount of different molecules (perforin and granzyme) that are important for the function of NK cells; ↓ cytotoxicity in the first few years of life is lower than in adults. Consequence: newborns and infants susceptible to viral infections (eg HSV).
	Complement / Complement	Sustav komplementa razvija se od 28. tjedna gestacije; koncentracije gotovo svih komponenti komplementa u novorođenčadi oko 10 – 80% one u odraslih, značajan porast prvih sedam dana po porodu; koncentracija nekih komponenti komplementa (C3 i C5) niža je u djece niske porođajne mase. Posljedica: sklonost bakterijskim i gljivičnim infekcijama. / The complement system develops from the 28th week of gestation; concentrations of almost all complement components in newborns are about 10–80% of those in adults, a significant increase in the first seven days after birth; the concentration of some complement components (C3 and C5) is lower in children with low birth weight. Consequence: risk for bacterial and fungal infections.

TABLICA 1. NASTAVAK
TABLE 1. CONTINUED

Vrsta imuniteta Type of immunity	Sastavnica Component	Obilježja Characteristics
	Pređočavanje peptidnih antigena T-limfocitima / Presentation of peptide antigens to T-lymphocytes	↓ molekula (npr. ICAM-1 i HLA-II) nužnih za aktivaciju T-limfocita dendritičkim stanicama. / ↓ molecules (eg ICAM-1 and HLA-II) necessary for the activation of T-lymphocytes by dendritic cells.
	Reakcija na polisaharidne (o timusu neovisne) antigene / Reaction to polysaccharide (thymus-independent) antigens	Odgodena iza druge godine života; ↓ lučenje IgG2 u male djece zbog nezrelih B-limfocita, različite stanične organizacije u marginalnoj zoni slezene i poremećaja dendritičkih stanica i makrofaga koji luče inhibicijske citokine te tako onemogućavaju adekvatnu aktivaciju B-limfocita. Posljedica: sklonost infekcijama bakterijama s puno polisaharida (npr. pneumokok, meningokok, hemofilus). / Postponed after the second year of life; ↓ secretion of IgG2 in young children due to immature B-lymphocytes, different cellular organization in the marginal zone of the spleen and disorders of dendritic cells and macrophages that secrete inhibitory cytokines and thus prevent adequate activation of B-lymphocytes. Consequence: tendency to infections with bacteria with plenty polysaccharides (eg pneumococcus, meningococcus, hemophilus).
	T-limfociti / T-lymphocytes	Novorođenčad kod poroda ima visoki udio djevičanskih T-limfocita (CD45RA+); ↓ IL-2 nužnog za klonsku ekspanziju T-limfocita; adekvatan broj i funkcija prirodnih regulacijskih limfocita T (CD4 ⁺ CD25 ^{high}) ubrzo nakon rođenja; ↓ lučenje brojnih citokina (npr. sekrecija IFN-gama nakon prve do pete godine života kao u odraslih); CD4+ T-limfociti: slabije pomažu B-limfocitima lučiti antitijela; CD8+ T-limfociti funkcionalno sazrijevaju od 9. do 12. mjeseca života; dominacija T2-tipa limfocita (predominantno luče IL-4) do kraja prve godine života. Posljedica: nedovoljno razvijena specifična imunost – sklonost težim i ponavljajućim infekcijama. T-limfociti novorođenčeta i dojenčeta luče značajno manje citokina, osobito onih Th1-tipa, kao što je IFN-gama – važno za razumijevanje težine i ponavljanja različitih infekcija u male djece te razvoj imunosti na cjepiva. / Newborns at birth have a high proportion of naive T-lymphocytes (CD45RA+); ↓ IL-2 necessary for the clonal expansion of T-lymphocytes; adequate number and function of innate regulatory T lymphocytes (CD4+CD25high) shortly after birth; ↓ secretion of numerous cytokines (eg secretion of IFN-gamma after the first to fifth year of life as in adults); CD4+ T-lymphocytes: ↓ help B-lymphocytes to secrete antibodies; CD8+ T-lymphocytes functionally mature from 9–12 months of life; predominance of T2-type lymphocytes (predominantly secrete IL-4) until the end of the first year of life. Consequence: insufficiently developed specific immunity – tendency to more severe and recurrent infections T-lymphocytes of newborns and infants secrete significantly less cytokines, especially those of the Th1 type, such as IFN-gamma – important for understanding the severity and recurrence of various infections in young children and the development of immunity on vaccines.
	B-limfociti / B-lymphocytes	Lučenje imunoglobulina počinje nakon 10. tjedna (IgM, IgG, IgD, IgA) i 11. tjedna (IgE). Po porodu, razine serumskih imunoglobulina rastu tijekom djetinjstva, kao i njihova avidnost te poluvrijeme života. Posljedica: kontrola infekcija poremećena u male djece (npr. neutralizacija i opsonizacija bakterija, aktivacija komplementa). / Secretion of immunoglobulins begins after the 10th week (IgM, IgG, IgD, IgA) and the 11th week (IgE). After birth, serum immunoglobulin levels increase throughout childhood, as do their avidity and half-life. Consequences: impaired infection control in young children (eg neutralization and opsonization of bacteria, complement activation).

Kratice / Abbreviations: C – od engl. *complement*; CMV – citomegalovirus / cytomegalovirus; GM-SCF – od engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; HLA – od engl. *human leukocyte antigens*; HSV – herpes simpleks virus / herpes simplex virus; ICAM-1 – od engl. *intercellular adhesion molecule 1*; IFN-gama – interferon gama / interferon gamma; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin; IL-interleukin; LL-37 – katelicidin / cathelicidin; MHC-II – od engl. *major histocompatibility complexes*; RSV – respiracijski sincijski virus / respiratory syncytial virus; SP – od engl. *surfactant protein*; TLR – od engl. *toll-like receptor*; TNF – od engl. *tumor necrosis factor*

sinciotrofoblastima. Najbolje se transportiraju antitijela na Gram+ bakterije i na viruse. Majčina IgG antitijela prisutna su do najkasnije 12. – 18. mjeseca života (najčešće 6. – 9. mjeseca). U majčinom mlijeku također se nalazi i majčin IgA koji je dopunska zaštita

protiv infekcija gastrointestinalnog sustava, a manje učinkovita u respiracijskim infekcijama.³ Postoje i dokazi o prijenosu T-limfocita vertikalnim prijenosom, što dodatno pojačava otpornost na infekciju fetusa i novorođenčeta.³

Najčešća obilježja infekcija tijekom djetinjstva: što je prihvatljivo, a što nije?

Infekcije u djetinjstvu česte su, no u većine samoograničavajuće pa je racionalna procjena u koje djece treba učiniti daljnja ispitivanja izazov za svakodnevnu pedijatrijsku praksu.⁴ U svrhu podizanja svjesnosti o mogućem prirođenom poremećaju imunosti kao uzroku sklonosti infekcijama u djece (kasnije razvijeni i za odrasle) najčešće koristimo popis deset znakova upozorenja Zaklade Jeffrey Modell (tablica 2).⁵

TABLICA 2. DESET UPOZORAVAJUĆIH ZNAKOVA ZA UROĐENE POREMEĆAJE IMUNOSTI U DJECE PREMA ZAKLADI JEFFREY MODELL⁵

TABLE 2. THE TEN WARNING SIGNS OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY ACCORDING TO THE JEFFREY MODELL FOUNDATION⁵

1.	Četiri ili više novih infekcija uha unutar jedne godine / Four or more new ear infections within 1 year
2.	Dvije ili više ozbiljnih infekcija sinusa unutar jedne godine / Two or more serious sinus infections within 1 year
3.	Dva ili više mjeseci na antibioticima s malim učinkom / Two or more months on antibiotics with little effect
4.	Dvije ili više epizoda upale pluća unutar jedne godine / Two or more episodes of pneumonia within 1 year
5.	Neuspjeh u napredovanju kod dojenčeta / Failure to thrive in an infant
6.	Ponavljajući duboki apscesi kože ili unutarnjih organa / Recurrent deep skin, or internal organ abscesses
7.	Perzistentna oralna kandidijaza ili gljivične infekcije kože / Persistent oral candidiasis or fungal skin infections
8.	Potreba za intravenskim antibioticima za uklanjanje infekcija / Need for intravenous antibiotics to clear infections
9.	Dvije ili više duboko ukorijenjenih infekcija, uključujući septikemiju / Two or more deep seated infections, including septicaemia
10.	Obiteljska anamneza za urođene greške imunosti / A family history of inborn errors of immunity

Postojanje jednog ili više od navedenih znakova trebalo bi postaviti sumnju na mogući prirođeni poremećaj imunosti. Specifičnost tih deset znakova procjenjuje se na oko 70%.⁶ Naime, sklonost infekcijama u djece može biti značajno izmijenjena i u onih sa stanjima i bolestima u kojima dolazi do tzv. sekundarnog poremećaja imunosti i može biti posljedica same bolesti (npr. hipogamaglobulinemija u nefrotskom sindromu zbog gubitka bjelančevina mokraćom) ili može nastati jatrogeno (npr. hipogamaglobulinemija zbog liječenja teških oblika nefrotskog sindroma rituksimabom).⁷ Podatci iz europskog registra bolesnika s urođenim poremećajem imunosti o početnim manifestacijama bolesti pomogli su nam da prepoznamo i druge upozoravajuće znakove kao što su alergijske i autoimunsne manifestacije te maligne bolesti.⁸ Slijedom navede-

noga u budućnosti ćemo svjedočiti unaprjeđenju i proširenju upozoravajućih znakova za prirodne poremećaje imunosti.⁶

Broj i težina infekcija: što je prihvatljivo, a što nije?

Stručno mišljenje sugerira da je 6 – 10 samoograničavajućih virusnih infekcija godišnje unutar normalnog raspona.⁴ Zimi se mogu očekivati češće respiracijske infekcije koje mogu trajati jedan do dva tjedna. Stoga se može činiti da dijete nije dobro veći dio zimskog razdoblja. Poznato je da mala djeca s braćom i sestrama, djeca koja pohađaju vrtić i ona koja su izložena pušenju ili žive u siromašnim područjima imaju veći broj infekcija u usporedbi s djecom koja nemaju te čimbenike rizika, no većina njih neće imati urođeni poremećaj imunosti.^{9,10}

Osim broja infekcija, sumnju na mogući poremećaj imunosti treba pobuditi i težina infekcije. Već se i iz deset upozoravajućih znakova Zaklade Jeffrey Modell razaznaje koje su to infekcije (tablica 2).

Vrsta mikroorganizma koji uzrokuje infekciju

Istraživanjima otpornosti na infekcije za mnoge od njih poznat je čimbenik koji je ključan za obranu i oporavak od infekcije. Slijedom tih spoznaja, poznavanje vrste mikroorganizma za koju dijete ima sklonost ili težu prezentaciju infekcije može značajno pomoći u razumijevanju mogućeg uzroka sklonosti infekciji zbog poremećaja imunostava te pomoći pri odabiru primjerene imunološke obrade. Primjeri uzročnika i ključnih sastavnica imunostava potrebnih za kontrolu infekcije prikazani su u tablici 3.

Infekcije u određenim organima

Preporuke za sumnju i obradu djece s infekcijama koje zahvaćaju određene organe mogu biti od koristi svim liječnicima, a posebno odgovarajućim užitim specijalistima u postavljanju sumnje na poremećaj imunosti. Tablica 4 prikazuje dijagnostičke znakove za dijagnozu prirođenih poremećaja imunosti na temelju infekcije u određenim organima.¹¹

Promjena paradigme u promišljanju o poremećaju imunosti zbog infekcije

Novije spoznaje o sklonosti teškim infekcijama i otkriće poremećaja imunosti koje tu prijemčivost određuju značajno su promijenile paradigmu u našem pristupu razumijevanju tih poremećaja.¹² Tablica 5 prikazuje obilježja tri grupe prirođenih poremećaja imunosti, njihove karakteristike i različitosti te primjere. Primarne imunodeficijencije obuhvaćaju > 550 mono-

TABLICA 3. KLJUČNA IMUNOLOŠKA KOMPONENTA ZA KONTROLU INFEKCIJE NAVEDENIM MIKROORGANIZMIMA
TABLE 3. CRITICAL IMMUNE COMPONENT RELEVANT FOR CONTROL OF INFECTION TO THE LISTED MICROORGANISMS

	T-limfociti T-lymphocytes	B-limfociti B-lymphocytes	Granulociti Granulocytes	Komplement Complement	Interferon i pridruženi signalni putovi Interferon and associated signaling pathways
Bakterije / Bacteria	mikobakterije / mycobacteria	streptokoki stafilokoki hemofilus / streptococci staphylococci hemophilus	stafilokoki <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Nocardia</i> / staphylococci <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Nocardia</i>	<i>Neisseria</i> <i>Escherichia coli</i> / <i>Neisseria</i> <i>Escherichia coli</i>	
Virusi / Viruses	citomegalovirus, Epstein-Barr virus, virus <i>varicella zoster</i> , enterovirus / citomegalovirus, Epstein-Barr virus, <i>varicella</i> <i>zoster virus</i> , enterovirus	enterovirus			influenca rinovirus virus <i>Herpes simplex</i> SARS-CoV-2 / Influenza Rhinovirus Herpes simplex virus, SARS-CoV-2
Gljive i paraziti / Fungi and parasites	kandida, giardia, kriptosporidij, <i>Pneumocystis jiroveci</i> / <i>Candida</i> , giardia, cryptosporidia <i>Pneumocystis jiroveci</i>	giardia, kriptosporidij / giardia, cryptosporidia	kandida <i>Aspergillus</i> / <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>		

genskih prirodnih poremećaja imunosti koji ometaju obranu domaćina od različitih mikroorganizama. Te su bolesti povezane s jasnim odstupanjima u imunološkim testovima te imaju visoku ili potpunu imunološku i kliničku manifestaciju. Drugu grupu čine tzv. mendelske infekcije u koje ubrajamo barem pet monogenih poremećaja imunosti koji ometaju obranu domaćina od jednog ili nekoliko uzročnika infekcije, od kojih su najčešće one uzrokovane mikobakterijama. Te infekcije bile su idiopatske sve dok otkriće gena koji uzrokuje bolest nije dovelo do prepoznavanja imunoloških abnormalnosti. Napretkom imunologije i genetike otkrivene su i tzv. monogenske infekcije s najmanje deset monogenih prirodnih poremećaja imunosti koji ometaju obranu domaćina od jednog ili nekoliko uzročnika infekcije. Te su infekcije obično bile idiopatske sve do otkrića gena koji uzrokuju bolest. Njihova penetracija je niska, što objašnjava činjenicu da su ove infekcije obično sporadične, za razliku od obiteljskih.

Imunološka (hetero)anamneza

Detaljna opća anamneza uz klinički status i dalje predstavlja temelj dobre medicinske prakse u prepoznavanju teško bolesnog djeteta, pa tako i onog koje možda ima poremećaj imunosti zbog infekcije. Postavljanje dopunskih pitanja o samim infekcijama, ali i pridruženim neinfekcijskim tegobama koje također

mogu uputiti na poremećaj imunosti vještina je koju kontinuirano razvijamo tijekom svoga stručnog razvoja. Uz već spomenutih deset znakova za prirodne poremećaje imunosti (tablica 2), sada je tijekom uzimanja anamneze ključno ustvrditi ima li dijete i teški oblik ekcema, alergije, dijagnozu autoimunosne bolesti i/ili hematološku bolest.¹³

Tablica 6 prikazuje primjere pitanja u anamnezi koja postavljamo na početku, kao i tijekom praćenja djeteta sa sumnjom na poremećaj imunosti i učestalim infekcijama.

Imunološki status u djeteta s infekcijom

Uz opću i ciljanu anamnezu, potrebno je učiniti i detaljan pregled djeteta. U tablici 7 navedeni su nalazi u statusu koji mogu pomoći u prepoznavanju infekcija povezanih s prirodnim poremećajem imunosti.

Laboratorijska obrada

Racionalna laboratorijska obrada učinjena tijekom infekcije i potom po oporavku od infekcije ključan je korak u postavljanju sumnje na prirodni poremećaj imunosti.^{14,15} U neke djece već nam i osnovni hematološki i biokemijski testovi mogu pokazati ključne nalaze nakon kojih ćemo postaviti sumnju na mogući poremećaj imunosti (tablica 8).¹⁴

TABLICA 4. DIJAGNOSTIČKI ZNAKOVI ZA DIJAGNOZU PRIROĐENIH POREMEĆAJA IMUNOSTI NA TEMELJU INFEKCIJE U ODREĐENIM ORGANIMA¹¹TABLE 4. DIAGNOSTIC CLUES FOR INBORN ERRORS OF IMMUNITY (IEI) DIAGNOSIS BASED OF INFECTION IN SPECIFIED ORGANS¹¹

Organ / Organ	Vrsta infekcije / Type of infection	Urođena greška imunosti / Inborn error of immunity
Respiracijski / Respiratory	Pneumonija / Pneumonia	XLA, CVID, CGD, SIgAD, CID, nedostatak komplementa, PAD, X-vezani HIGM, WAS, nedostatak NEMO, defekti prezentacije antigena, nedostatak ADA, plućna alveolarna proteinozoza (zbog nedostatka CSF2RA i GATA2), AT, NBS, PLAID, smanjena razina IgG2 u serumu / XLA, CVID, CGD, SIgAD, CID, complement deficiency, PAD, X-linked HIGM, WAS, NEMO deficiency, defects of antigen presentation, ADA deficiency, pulmonary alveolar proteinosis (due to CSF2RA and GATA2 deficiency), AT, NBS, PLAID, reduced serum IgG2 level
	Bronhiektazije / Bronchiectasis	PAD, CF, CGD, Bloomov sindrom, nedostatak PGM3, CHH, HIES, PCD, CVID, Ig GSD, poremećaji prezentacije antigena / PAD, CF, CGD, Bloom syndrome, PGM3 deficiency, CHH, HIES, PCD, CVID, Ig GSD, defects of antigen presentation
	Bronhitis / Bronchitis	CVID, XLA, nedostatak IgG3, nedostatak IgG4, SIgAD, defekti prezentacije antigena / CVID, XLA, IgG3 deficiency, IgG4 deficiency, SIgAD, defects of antigen presentation
Uho, nos, grlo / Ear, Nose, Throat	Faringitis / Pharyngitis	HIES, SIgAD, SCID
	Mastoiditis / Mastoiditis	SIgAD, SAD, SCID, WAS, XLA, CVID, CGD
	Parotitis / Parotitis	SIgAD, izolirani nedostatak potklase IgG3, CVID / SIgAD, isolated IgG3 subclass deficiency, CVID
	Upala srednjeg uha / Otitis media	SIgAD, CVID, WAS, SCID, defekti komponenti komplementa (C2, C3, H, I, P), THI, (Ig GSD), PCD, HIES, XLA, PAD, DGS / SIgAD, CVID, WAS, SCID, defects of complement components (C2, C3, H, I, P), THI, (Ig GSD), PCD, HIES, XLA, PAD, DGS
	Ponavljajuće upale vanjskog zvukovoda / Recurrent otitis externa	XLA, CGD
	Rinitis / Rhinitis	SIgMD, CGD
	Sinusitis / Sinusitis	Deficit komplementa, DGS, XLA, SIgAD, PCD, CF, HIES, CVID, SAD, SCID, AT / Complement deficiency, DGS, XLA, SIgAD, PCD, CF, HIES, CVID, SAD, SCID, AT
	Tonzilitis / Tonsillitis	X-vezani HIGM, CVID, APDS, SIgAD, SCID / X-linked HIGM, CVID, APDS, SIgAD, SCID
Oko / Eye	Konjunktivitis / Conjunctivitis	SIgAD, SIgMD, WAS, APECED, LAD tip I, XLA SIgAD, SIgMD, WAS, APECED, LAD type I, XLA
	Blefarokonjunktivitis / Blepharokeratoconjunctivitis	CGD
	Blefaritis / Blepharitis	HIES, SIgMD
	Ponavljajući ječmenac uzrokovan stafilokokom / Recurrent staphylococcal hordeola	SIgMD
Koža / Skin	Kožne virusne infekcije / Skin viral infections	Nedostaci CARD11, LCK, NEMO, GATA2, STK4, DOCK8, STAT2, STAT1 GOF, Nethertonov sindrom, WHIM sindrom, WILD sindrom / CARD11, LCK, NEMO, GATA2, STK4, DOCK8, STAT2 deficiencies, STAT1 GOF, Netherton syndrome, WHIM syndrome, WILD syndrome
	Akne, cellulitis / Acne, Cellulitis	CGD
	Čirevi, apscesi mekih tkiva / Boils, soft tissue abscesses	CGD, HIES, LAD
	Nokti (kandidijaza) / Nails (candidiasis)	CMC, APECED
Gastrointestinalni / Gastrointestinal	Gastritis / Gastritis	CVID, APECED

TABLICA 4. NASTAVAK
TABLE 4. CONTINUED

Organ / Organ	Vrsta infekcije / Type of infection	Urođena greška imunosti / Inborn error of immunity
	Hepatitis / Hepatitis	APDS, APECED, IPEX, X-povezani HIGM, STAT1 GOF, STAT3 GOF / APDS, APECED, IPEX, X-linked HIGM, STAT1 GOF, STAT3 GOF
	Gnojni jetreni apscesi / Pyogenic liver abscess	PLS, CGD
	Infekcije gljivama / Fungal infections	STAT3-HIES
	Lamblijaza / Giardiasis	SIgAD, XLA
	Infekcija kriptosporijama / Cryptosporidiosis	SCID, CID, CVID, nedostatak MHC klase II, hiper IgM sindrom, nedostatak IL-21R / SCID, CID, CVID, MHC class II deficiency, hyper IgM syndrome, IL-21R deficiency
	Strongiloidoza / Strongyloidiasis	SIgAD
	Dijareja / Diarrhea	CGD, XLA, SCID, CHH, CVID, defekti prezentacije antigena / CGD, XLA, SCID, CHH, CVID, defects of antigen presentation
Zglobovi / Joints	Septički artritis / Septic arthritis	XLA, CVID
	Osteomijelitis baze lubanje uzrokovan gljivama / Fungal osteomyelitis of the skull base	nedostatak MPO / MPO deficiency
	Osteomijelitis / Osteomyelitis	CGD, XLA
Usna šupljina / Mouth	Gingivitis / Gingivitis	nedostatak neutrofila, CGD / neutrophil deficiency, CGD
	Stomatitis / Stomatitis	HIGM, ciklička neutropenija, CGD / HIGM, cyclic neutropenia, CGD
	Periodontitis / Periodontitis	CHD, LAD tip I, PLS / CHD, LAD type I, PLS
Središnji živčani sustav (SŽS) / Central nervous system (CNS)	Meningitis / Meningitis	PAD, XLA, WAS, HIES s nedostatkom DOCK8, nedostatkom komplementa / PAD, XLA, WAS, HIES with DOCK8-deficiency, complement deficiency
	Virusni encefalitis / Viral encephalitis	Nedostaci TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1 / TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1 deficiencies
	Spontana kandidijaza SŽS-a / Spontaneous CNS candidiasis	Nedostatak CARD9 / CARD9 deficiency

Kratice / Abbreviations: ADA – nedostatak adenozin deaminaze / adenosine deaminase deficiency; AID – citidin deaminaza izazvana aktivacijom / activation-induced cytidine deaminase; APDS – sindrom aktivirane fosfoinozid 3-kinaze δ / activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome; APECED – autoimuna poliendokrinopatija kandidijaza ektodermalna distrofija / autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy; AT – ataksija-telangiektazija / ataxia-telangiectasia; CGD – kronična granulomatозна bolest / chronic granulomatous disease; CHH – hipoplazija hrskavice i dlake / cartilage-hair hypoplasia; CMC – kronična mukokutana kandidijaza / chronic mucocutaneous candidiasis; CVID – uobičajena varijabilna imunodeficijencija / common variable immunodeficiency; DGS – DiGeorgeov sindrom / DiGeorge syndrome; GOF – dobitak funkcije / gain-of-function; HIES – hiper-IgE sindrom / hyper-IgE syndrome; HIGM – hiper-IgM sindrom / hyper-IgM syndrome; Ig GSD – nedostatak podklase IgG / IgG subclass deficiency; IPEX – imunološka disregulacija poliendokrinopatija enteropatija X-vezana / immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked; LAD – nedostatak adhezije leukocita / leukocyte adhesion deficiency; MHC – nedostatak glavnog histokompatibilnog kompleksa I / major histocompatibility complex I deficiency; MPO – nedostatak mijeloperoksidaze / myeloperoxidase deficiency; NBS – Nijmegen sindrom loma / Nijmegen breakage syndrome; PAD – primarni nedostatak antitijela / primary antibody deficiency; PCD – primarna cilijarna diskinezija / primary ciliary dyskinesia; PGM3 – nedostatak fosfoglukomutaze-3 / phosphoglucomutase-3 deficiency; PLC γ 2 – fosfolipid-specifična fosfolipaza C- γ 2-povezana s nedostatkom protutijela i imunološkom disregulacijom (PLAID) / phospholipid-specific phospholipase C- γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (PLAID); SAD – nedostatak specifičnih antitijela / specific antibody deficiency; SCID – teška kombinirana imunodeficijencija / severe combined immunodeficiency; SIgAD – selektivni nedostatak imunoglobulina A / selective immunoglobulin A deficiency; SigMD – selektivni nedostatak IgM / selective IgM deficiency; THI – prolazna hipogamaglobulinemija dojenačke dobi / transient hypogammaglobulinemia of infancy; WAS – Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome; WHIM – bradavice, hipogamaglobulinemija, infekcije i sindrom mijelokateksije / warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome; WLD – bradavice, depresivni stanično posredovani imunitet, primarni limfedem i sindrom anogenitalne displazije / warts, depressed cell-mediated immunity, primary lymphedema, and anogenital dysplasia syndrome; XIAP – X-vezani inhibitor nedostatka apoptoze / X-linked inhibitor of apoptosis deficiency; XLA – X-vezana agamaglobulinemija, također poznata kao Brutonova agamaglobulinemija / X-linked agamaglobulinemia, also known as Bruton's agamaglobulinemia; XLP – X-vezana limfoproliferativna bolest / X-linked lymphoproliferative disease

TABLICA 5. TRI GRUPE PRIROĐENIH POREMEĆAJA IMUNOSTI U PODLOZI TEŠKIH INFEKCIJA¹²TABLE 5. THREE CATEGORIES OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY UNDERLYING SEVERE INFECTIOUS DISEASES¹²

Obilježja Characteristics	Primarne imunodeficiencije Primary immunodeficiencies	Mendelske infekcije Mendelian infections	Monogenske infekcije Monogenic infections
Broj bolesnika / Number of patients	poznat (srednji) / known (intermediate)	poznat (mali) / known (small)	nepoznat (velik?) / unknown (large?)
Obiteljski slučajevi / Familial cases	Često / Common	Često / Common	Rijetko (sporadično) / Rare (sporadic)
Penetracija / Penetrance	Visoka ili potpuna / High or complete	Visoka ili potpuna / High or complete	Niska / Low
Dob kod početka / Age at onset	Djeca >> odrasli / Children >> adults	Djeca >> odrasli / Children >> adults	Djeca ili odrasli / Children or adults
Broj uzročnika infekcije / Number of infectious agents	Velik / High	Jedan (ili nekoliko) / Single (or a few)	Jedan / Single
Broj infekcijskih epizoda / Number of infectious episodes	Velik (akutne ili kronične) / High (acute or chronic)	Mali ili velik / Low or high	Mali / Low
Vrsta infekcije / Infectious diseases	Rijetki uzročnici, oportunističke infekcije / Often rare, opportunistic	Rijetke, idiopatske / Rare, idiopathic	Česta / Common
Imunološka odstupanja / Immunological abnormalities	Prije otkrića gena / Before gene discovery	Nakon otkrića gena / After gene discovery	Nakon otkrića gena / After gene discovery
Uključene vrste stanica / Cell types involved	Leukociti / Leukocytes	Leukociti ili druge vrste stanica (npr. keratinociti i CIB1) / Leukocytes or other cell types (e.g. keratinocytes and CIB1)	Leukociti ili druge vrste stanica (npr. kortikalni neuroni i TLR3) / Leukocytes or other cell types (e.g. cortical neurons and TLR3)
Drugi klinički fenotipovi / Other clinical phenotypes	Često (autoimunost, alergija, autoinflamacija, rak, drugo) / Common (autoimmunity, allergy, autoinflammation, cancer, others)	Rijetko (sindromske forme) / Rare (syndromic forms)	Vrlo rijetko / Very rare
Primjeri (vidi slike) / Examples (see Figures)	AR SCID i varijacije u RAG1 XR agamaglobulinemija i BTK AD kongenitalna neutropenija / AR SCID and variations in RAG1 XR agamaglobulinemia and BTK AD congenital neutropenia	AR EV i varijacije u CIB1 XR EBV bolest i SAP AD MSMD i IFNGR1 / AR EV and variations in CIB1 XR EBV disease and SAP AD MSMD and IFNGR1	(AR) teški pneumonitis uzrokovan gripom i varijacije u IRF7 (XR) invazivna pneumokokna bolest i NEMO (AD) HSE i TLR3 / (AR) severe influenza pneumonitis and variations in IRF7 (XR) invasive pneumococcal disease and NEMO (AD) HSE and TLR3

Kratice / Abbreviations: AD – autosomno dominantno / autosomal dominant; AR – autosomno recesivno / autosomal recessive; BTK – Brutonova tirozin kinaza / Bruton's tyrosine kinase; CIB1 – vezanje kalcija i integrina 1 / calcium and integrin binding 1; EBV – Epstein-Barr virus, EV – enterovirus; HSE – *Herpes simplex encephalitis*; IFNGR1 – interferon gama receptor 1 / Interferon gamma receptor 1; IRF7 – interferonski regulacijski čimbenik 7 / Interferon regulatory factor 7; MSMD – mendelska osjetljivost na mikobakterijsku bolest / Mendelian susceptibility to mycobacterial disease; NEMO – nuklearni faktor – κ B esencijalni modulator / nuclear factor- κ B essential modulator; RAG1 – gen koji aktivira rekombinaciju 1 / recombination activating gene 1; SAP – protein povezan sa SLAM / SLAM-associated protein; SCID – teška kombinirana imunodeficiencija / severe combined immunodeficiency; TLR3 – Tollu sličan receptor 3 / Toll-like receptor 3; XR – za X-kromosom vezano recesivno / X-chromosome recessive

Dopunska imunološka obrada

Dopunska probirna imunološka obrada u djeteta s infekcijama koje su nam pobudile sumnju na poremećaj imunosti uključuje analizu komplementa i serumskih imunoglobulina.¹⁵

Probir sustava komplementa uključuje testove za klasični put komplementa (CH50), alternativni put

(AH50) i put lektina koji veže manozu (MBL). Nizak CH50 i normalan AH50 sugeriraju rani nedostatak klasične komponente komplementa (C1, C2 i C4). Nizak AH50 s normalnim CH50 ukazuje na nedostatak ranih alternativnih faktora puta komplementa (faktor B, faktor D i properdin). Nizak AH50 i nizak CH50 sugeriraju uobičajeni nedostatak terminalnog komplementa (C3, C5, C6, C7, C8 ili C9). Ako su i

TABLICA 6. PRIMJERI PITANJA U ANAMNEZI KOJA POSTAVLJAMO NA POČETKU, KAO I TIJEKOM PRAĆENJA DJETETA SA SUMNJOM NA POREMEĆAJ IMUNOSTI I UČESTALIM INFEKCIJAMA

TABLE 6. EXAMPLES OF QUESTIONS IN THE HISTORY THAT WE ASK AT THE BEGINNING, AS WELL AS DURING THE FOLLOW-UP OF A CHILD WITH A SUSPECTED IMMUNE DISORDER AND INCREASED NUMBER OF INFECTIONS

U kojoj su dobi djeteta infekcije započele? / At what age did the child's infections start?	
O samim infekcijama: / About the infections themselves:	
	Koliko česte i koje težine su bile infekcije? / How often and how severe were the infections? Koja je bila lokalizacija infekcija? / What was the localization of the infections? Jesu li izolirani uzročnici i koji su bili? / Have the causative agents been isolated and what were they?
O učinku terapije: / About the effect of therapy:	
	Kakav je bio učinak antimikrobne terapije? / What was the effect of antimicrobial therapy?
	Je li antimikrobna terapija davana i.v.? / Was antimicrobial therapy administered i.v.?
Je li bilo mogućih komplikacija prethodnih infekcija? / Were there possible complications from previous infections?	
Je li dijete imalo reakcija na cijepljenje i to osobito živim cjepivima? / Has the child had a reaction to vaccinations, especially live vaccines?	
Napreduje li dijete dobro unatoč infekcijama? / Is the child progressing well despite the infections?	
Postoje li slične bolesti u obitelji ili konsangvinitet? / Are there similar diseases in the family or consanguinity?	

CH50 i AH50 normalni, a kliničar i dalje sumnja na nedostatak komplementa, indiciran je funkcionalni test MBL za probir nedostatka MBL.¹⁶

Određivanje serumskih imunoglobulina M, G, A, E i D i dobiveni nalaz potrebno je uvijek procijeniti u sklopu dobi djeteta te ako je nizak procijeniti potrebu ponavljanja testa ili postaviti indikaciju za žurnu obradu koja će uključiti specijalne testove kao što su protočna citometrija periferne krvi, funkcijski testovi aktivacije limfocita periferne krvi mitogenicima, proizvodnju protutijela na cjepiva u procijepljene djece, analizu protutijela na polisaharidne antigene, a u nekih i analizu koštane srži.¹⁷

Od ostalih dopunskih imunoloških testova u djece s infekcijama koje pobude sumnju na poremećaj urođene (nespecifične) imunosti radi se i analiza aktivnosti NK-stanica te fagocita.^{15,18}

Stručne udruge poput Europskog društva za imunodeficiencije i Američke akademije za alergije, astmu i imunologiju objavljuju preporuke za obradu takvih bolesnika (uključujući i kliničke kriterije za postavljanje dijagnoze) koje mogu značajno pomoći u postavljanju dijagnoze.^{15,19,20}

Definitivna dijagnoza prirođenog poremećaja imunosti

Genetsko testiranje postaje sve korisnije u dijagnostici primarnih poremećaja imunosti jer omogućuje definitivnu dijagnozu bolesti, planiranje vrste terapije i mogućih rizika za bolesnika te se danas smatra dijelom njihove standardne skrbi. Paneli specifičnih gena za imunodeficienciju, sekvencioniranje kliničkog ili cijelog egzoma ili genoma s ciljanom analizom gena povezanih s imunodeficiencijom (a nadamo se uskoro i svih gena) sada su dostupni i u našoj zemlji.²¹

Indikaciju za genetsko testiranje postavlja uži specijalist (najčešće imunolog) koji treba poznavati sve prednosti i nedostatke testa te imati barem osnovna znanja o interpretaciji nalaza u sklopu prezentacije tegoba djeteta s učestalim infekcijama. Ti se testovi mogu zatražiti za pacijente sa složenim fenotipovima, teškom prezentacijom infekcije i one koji imaju pozitivnu obiteljsku povijest ponavljajućih infekcija ili smrti od infekcija. U postavljanju indikacije za testiranje, razumijevanju prednosti i nedostataka dostupnih testova veliku ulogu imaju i genetičari te su oni vrlo važan dio tima koji multidisciplinarno zbrinjava dijete sa sumnjom na prirođeni poremećaj imunosti.

Ako nalaz ne pokaže patogenu mutaciju, a klinička slika i vrsta te obrazac infekcija i dalje upućuju na prirođeni poremećaj imunosti u takvog djeteta potrebno je ponovno evaluirati dobiveni genetski nalaz u svjetlu eventualnih novih spoznaja o genima povezanim s prirođenim poremećajima imunosti, a u nekih i razmotriti dopunska testiranja koja uključuju naprednije genetske metode ili složene imunološke testove.²² U takvim slučajevima često se konzultiramo i s inozemnim centrima izvrsnosti koji razvijaju neke od metoda za sada nedostupnih u našoj zemlji poput sekvenciranja ribonukleinskih kiselina.

Novorođenački probir za primarne poremećaje imunosti

Genetičke metode koriste se i u novorođenačkom probiru kojim se otkrivaju teški poremećaji imunosti obilježeni niskim brojem limfocita (T i B) i metodama temeljenim na lančanoj reakciji polimerazom npr. RT-PCR (engl. *real time – polymerase chain reaction*).²³ Tim testom određuju se mali odsječci DNA oblika prstena koji nastaju kao nusprodukti tijekom somatskih hipermutacija receptora limfocita T (engl. T-cell receptor excision circles, TREC) tijekom njihovog sazrijevanja u timusu i ekscizijski krugovi s delecijom/rekombinacijom lakog lanca receptora limfocita B (engl. *kappa deleting-recombination excision circles*, KREC). Ta probirna metoda otkriva tip I i II prirođenih poremećaja imunosti koje obilježava nizak broj limfocita T, odnosno limfocita B, čija je procijenjena incidencija od 1:10.000 – 1:50.000 novorođene djece.

TABLICA 7. NALAZI U STATUSU KOJI MOGU UPUTITI NA ODREĐENI PRIROĐENI POREMEĆAJ IMUNOSTI I NAJČEŠĆA VRSTA INFEKCIJA U BOLESNIKA S POTVRĐENOM DIJAGNOZOM

TABLE 7. FINDINGS IN THE STATUS THAT MAY POINT TO A SPECIFIC INBORN ERROR OF IMMUNITY AND THE MOST COMMON TYPE OF INFECTION IN PATIENTS WITH A CONFIRMED DIAGNOSIS

Nalaz Finding	Primjer urođenog poremećaja imunosti Example of inborn error of immunity	Tip infekcije Type of infection
Ekcem i petehije / Eczema and petechiae	Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome	Ponavljajuće infekcije inkapsuliranim bakterijama / Recurrent infections with encapsulated bacteria
Odgodeno cijeljenje i otpadanje bataljka pupkovine / Poor wound healing and delayed separation of the umbilical cord	Nedostatak adhezije leukocita / Leukocyte adhesion deficiency	Ponavljajuće teške bakterijske infekcije / Recurrent serious bacterial infections
Okulokutane teleangiektazije / Oculocutaneous telangiectasia	Ataksija teleangiektazija / Ataxia Telangiectasia	Recidivirajuće bakterijske infekcije donjih dišnih putova / Recurrent bacterial infections of the lower respiratory tract
Okulokutani albinizam	Chediak-Higashijev sindrom / Chediak-Higashi syndrome	Bakterijske infekcije / Bacterial infections
Eritrodermija nastupa u prvom mjesecu života / Erythroderma in a neonate	Sindrom Omenn / Omenn syndrome	Teška infekcija s CMV (encefalitis) / Severe CMV infection (encephalitis)
Znak tračnice na uškama / Railway-track sign on earlobes	DiGeorgeov sindrom / Syndrome DiGeorge	Recidivirajuće respiracijske infekcije / Recurrent respiratory infections
BCGitis	MSMD SCID CID CGD	Lokalna (a u nekih i diseminirana infekcija u cijepljenih BCG-om) / Local (in some disseminated infection following BCG inoculation)
Mukokutana kandidijaza / Mucocutaneous candidiasis	APECED	Soor, infekcija nokta / Soor, nail infection
Veruke/Bradavice / Verrucas	WHIM	Infekcija virusom HPV / HPV infection
Niski rast i koštana displazija / Short stature and bone dysplasia	Metafizarna hondrodizplazija tipa McKusick (engl. <i>cartilage-hair hypoplasia</i>) / McKusick type metaphyseal chondrodysplasia	Respiracijske infekcije / Respiratory infections
Slabo razvijeni limfni čvorovi i tonzile nakon 6. mjeseca života / Small lymph nodes and tonsils after 6 months of age	Agamaglobulinemija / Agammaglobulinemia	Ponavljajuće bakterijske infekcije / Recurrent bacterial infections

Kratice / Abbreviations: CMV – citomegalovirus / cytomegalovirus; MSMD – od engl. *Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases*; SCID – od engl. *Severe combined immunodeficiency*; CID – od engl. *Combined immunodeficiency*; CGD – od engl. *Chronic granulomatous disease*; APECED – od engl. *Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*; WHIM – od engl. *warts, hypogammaglobulinemia, myelokathesis*; HPV – *human papilloma virus*

Glavna prednost novorođenačkog testiranja jest pravovremeno otkrivanje djece prije razvoja simptoma (pa tako i infekcija) koja bi imala loš ishod bez ranog prepoznavanja i liječenja. Slijedeći te prednosti kao i postupnike dopunske obrade za potvrdu prirođenog poremećaja imunosti koje su uvele razvijene zemlje svijeta i Europe, njihova bi primjena bila i od velike koristi i u našoj zemlji.

Treba li u sve zdrave djece koja imaju prvu epizodu teške infekcije učiniti imunološku obradu?

Iako su nam podatci registara pojedinačnih genskih poremećaja koji uzrokuju prirođene poremećaje imu-

nosti pokazali da oko 20 gena uzrokuje više od 90% poznatih bolesti, u praksi često vidimo i djecu bez poznatih rizika koja „iz punog zdravlja“ razviju tešku infekciju (npr. sepsu, meningitis, encefalitis, pleuropneumoniju) i koja zahtijevaju hospitalizaciju uz eventualno zbrinjavanje i u jedinicama intenzivne skrbi. Preporuke za imunološku obradu za sada smatraju da bi se imunološka evaluacija trebala učiniti ako imaju više od jedne od takvih infekcija. Međutim, noviji radovi pokazuju da se u takvih treba misliti i na prirođeni poremećaj imunosti pa se u njih treba razmotriti određivanje barem osnovnih imunoloških testova.^{24–26} Svakako bi trebalo razmotriti i uzimanje uzoraka za pohranu i to najbolje prije davanja diferentne terapije

TABLICA 8. NALAZI OSNOVNIH HEMATOLOŠKIH I LABORATORIJSKIH TESTOVA KOJI MOGU POMOĆI U POSTAVLJANJU SUMNJE NA PRIROĐENI POREMEĆAJ IMUNOSTI U DJETETA S INFEKCIJOM

TABLE 8. FINDINGS OF BASIC HEMATOLOGICAL AND LABORATORY TESTS THAT CAN HELP IN RAISING THE SUSPICION OF A CONGENITAL IMMUNE DISORDER IN A CHILD WITH AN INFECTION

Laboratorijski testovi / Laboratory tests	Nalaz / Finding	Primjer prirođenog poremećaja imunosti / Example of inborn error of immunity
Hematološki Hematology	Neutropenija / Granulocytopenia	Kostmannov sindrom / Syndrome Kostmann
	Limfopenija / Lymphocytopenia	SCID
	Neutrofilija / Neutrophilia	LAD
	Velika granula u fagocitima / Giant granules in phagocytes	Chédiak-Higashijev sindrom / Chédiak-Higashi syndrome
	Eozinofilija / Eosinophilia	Hiper-IgE sindrom / Hyper-IgE syndrome
	Howell-Jolly tjelešca / Howell-Jolly bodies	Asplenija / Asplenia
	Trombocitopenija i mali trombociti / Thrombocytopenia with small platelets	Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome
	Hemolitička anemija / Haemolytic anaemia	ALPS
Biokemijski Biochemistry	Hipokalcemija / Hypocalcaemia	DiGeorgeov sindrom / DiGeorge syndrome
	Hipofibrinogenemija, povišeni trigliceridi, hiperferitinemija / Hypofibrinogenaemia, hypertriglyceridaemia, hyperferritinaemia	FHLH

Kratice / Abbreviations: SCID – od engl. *Severe combined immunodeficiency*; LAD – od engl. *Leukocyte adhesion deficiency*; ALPS – od engl. *Auto-immune lymphoproliferative syndrome*; FHLH – od engl. *Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*

(npr. imunoglobulina) za moguće dopunske analize. U tu svrhu trebalo bi slijediti iskustva naših kolega koji se bave nasljednim metaboličkim bolestima i adekvatno pospremiti uzorke seruma i izolirane DNA, a idealno i izoliranih perifernih mononuklearnih stanica. U svjetlu recentne pandemije uzrokovane virusom SARS-CoV-2 takav pristup omogućio je otkrivanje ljudi s primarnim poremećajem imunosti sa specifičnim rizikom za tešku infekciju kao i multisistemskim upalnim sindromom u djece povezanim s COVID-19.^{27,28}

Trebamo li misliti i na prirodene poremećaje imunosti i u djece za koju pretpostavljamo da imaju sekundarnu imunodeficienciju?

Napretkom biomedicine za brojne bolesti i stanja koja smo ranije smatrali da su uzrokom sekundarnog poremećaja imunosti postoji sve više dokaza da se u barem dijela bolesnika treba misliti i na prirodni poremećaj imunosti. Rizični čimbenici su rani nastup tegoba, rezistencija na terapiju koja u većine dovede do remisije tegoba i pozitivna obiteljska anamneza na istu ili sličnu bolest. Dobro poznati primjeri takvih stanja su upalne bolesti crijeva, različite autoimunosne bolesti (npr. sistemski eritemski lupus), maligne bolesti i upalne neurološke bolesti.^{29–32}

Timsko zbrinjavanje djeteta s infekcijom i sumnjom na prirodni poremećaj imunosti: uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite

Prepoznavanje prirodnih poremećaja imunosti zahtijeva usklađeno koordiniranje svih razina zdravstvene zaštite. Ključnu ulogu u racionalnoj procjeni koga treba uputiti na imunološku obradu imaju svi liječnici koji liječe djecu. Na razini primarne zdravstvene zaštite anamneza (uključujući i sumnju na konsanguinitet), nalazi u statusu, odstupanja u osnovnim i hematološkim nalazima (vidjeti tablice 6, 7 i 8) trebali bi pobuditi sumnju na ove rijetke bolesti i slijedom njih donijeti odluku o upućivanju djeteta na dopunski pregled i obradu. Vrlo je korisno ako se takvo dijete uputi sa svom dostupnom medicinskom dokumentacijom, koja uključuje i cijepnu knjižicu, te kratkom epikrizom u slučaju da postoji sumnja i na druge bliske krvne srodnike koji su imali ili imaju sumnju na poremećaj imunosti ili dokazani poremećaj imunosti (primarni ili sekundarni). Liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ključni su i za zbrinjavanje bolesnika s dokazanim primarnim poremećajima imunosti u provedbi cijepjenja cjepivima u obveznom kalendaru cijepjenja i dopunskim cjepivima slijedeći preporuke za cijepjenje djece s poremećajem imunosti te preporuke o polasku u kolektiv, provedbi zaštitne terapije (npr. antibiotskoj profilaksi u aspleniji), provedbi odgovarajućih higijenskih preporuka u njezi bolesnog djeteta (npr. prokuhana voda za piće i kupanje u djece s kombiniranim poremećajima imunosti) i procjepljivanju ukućana bolesnog djeteta.^{33,34}

Holistički pristup u zbrinjavanju djece s primarnim imunodeficiencijama i infekcijama

Sprječavanje infekcije u djece sa sumnjom ili dokazanim prirodnim poremećajem imunosti može uključivati antimikrobne lijekove (npr. profilaksu bakterijskih infekcija u djece s asplenijom, infekcija s *Pneumocystis jiroveci* u onih s kombiniranim poremećajem imunosti), imunoterapiju i imunizaciju, a njihov oda-

bir ovisi o vrsti poremećaja.^{35–38} U manjeg dijela djece postavlja se indikacija za transplantaciju hematopoetskih krvotvornih matičnih stanica te gensku terapiju. Uži specijalist treba za svako dijete posebno razmotriti sve rizike i slijediti preporuke stručnih društava dostupne za specifične poremećaje imunosti koje treba dati u pisanom obliku bolesniku i njegovom roditelju/skrbniku, liječniku u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a često i odgovornim osobama u kolektivu ako ga dijete pohađa. Svakako je potrebno educirati i roditelje/skrbnike da kod sebe imaju dokumentaciju iz koje je razvidan poremećaj djeteta te preporučene mjere liječenja kako bi ono moglo biti pravilno zbrinuto i u situacijama izbjivanja izvan mjesta stanovanja.

Zaključak

Iako su infekcije u djece česte, sumnju na moguću primarnu poremećaj imunosti treba postaviti u onih s neuobičajeno čestim infekcijama, infekcijama neobičajenim uzročnicima, teškim infekcijama i prema novim spoznajama teškim infekcijama uobičajenim uzročnicima. Iako je klasifikacija (klinička i genetska) tih poremećaja vrlo kompleksna, podatci iz registara pokazuju da oko 20 gena uzrokuje više od 90% poznatih bolesti, što nam pomaže u racionalnoj dijagnostici. Slijedeći iskustva razvijenih zemalja, uz dostupne napredne imunološke testove ključan korak naprijed jest i mogućnost genetske dijagnostike u našoj zemlji. Zajedničkim snagama potrebno je raditi na daljnjem razvoju nacionalne strategije za rano prepoznavanje primarnih poremećaja imunosti koja bi trebala uključiti i novorođenački probir.

LITERATURA

1. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *J Infect.* 2015;71(Suppl 1):S112–20.
2. Pieren DKJ, Boer MC, de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count. In *Frontiers in Immunology.* 2022;13:1031924. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031924>.
3. Albrecht M, Arck PC. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Frontiers in Immunology* 2020;11:555. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00555>.
4. Reilly L, Emonts M. Recurrent or unusual infections in children – when to worry about inborn errors of immunity. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 2023;10:2049936 1231162978. *SAGE Open.* <https://doi.org/10.1177/20499361231162978>.
5. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre [Internet]. Dostupno na: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>. [Pristupljeno 21. prosinca 2023.]
6. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:7–14.
7. Ballow M, Sánchez-Ramón S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology* 2022;13:928062. *Frontiers Media S.A.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928062>.
8. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A i sur. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148:1332–41.
9. de Hoog ML, Venekamp RP, van der Ent CK, Schilder A, Sanders EA, Damoiseaux RA i sur. Impact of early daycare on healthcare resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: prospective WHISTLER cohort study. *BMC Medicine.* 2014;12:107. *BioMed Central Ltd.* <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-107>.
10. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C; ECDC PPS study group. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:381–9.
11. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. *Immunity Inflammation and Disease.* 2023;11:e833. *Wiley Online Library.* <https://doi.org/10.1002/iid3.833>.
12. Casanova JL, Abel L. Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:23–50.
13. Dąbrowska A, Grzešek E, Urbańczyk A, Mazalon M, Grzešek G, Styczyński J, Koltan S. Extended List of Warning Signs in Qualification to Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity in Children and Young Adults. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12:3401. *Wiley Online Library.* <https://doi.org/10.3390/jcm12103401>.
14. de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167: 108–19.
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:1186–205.
16. Leonardi L, La Torre F, Soresina A, Federici S, Cancrini C, Castagnoli R i sur. Inherited defects in the complement system. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27):73–6.
17. Messelink MA, Berbers RM, van Montfrans JM, Ellerbroek PM, Gladiator A, Welsing PMJ i sur. Development of a primary care screening algorithm for the early detection of patients at risk of primary antibody deficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2023;19:44. *BioMed Central Ltd.* <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-023-00790-7>.
18. Batinić D, Malenica B. Racionalni pristup laboratorijskoj dijagnostici imunoloških poremećaja. *Paediatr Croat.* 2012;56 (Suppl 1):53–61.
19. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W i sur. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42:1508–20.

20. *European Society for Immunodeficiencies*. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Dostupno na: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. [Pristupljeno 21. prosinca 2023.].
21. *Vorsteveld EE, Hoischen A, van der Made CI*. Next-Generation Sequencing in the Field of Primary Immunodeficiencies: Current Yield, Challenges, and Future Perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:212–25.
22. *Mørup SB, Nazaryan-Petersen L, Gabrielaite M, Reekie J, Marquart HV, Hartling HJ i sur*. Added Value of Reanalysis of Whole Exome- and Whole Genome Sequencing Data From Patients Suspected of Primary Immune Deficiency Using an Extended Gene Panel and Structural Variation Calling. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:906328. *Frontiers Media S.A.* [https://doi: 10.3389/fimmu.2022.906328](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906328).
23. *Kobrynski LJ*. Newborn Screening in the Diagnosis of Primary Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022; 63:9–21.
24. *Strasser S, Relly C, Berger C, Trück J*. Structured Immune Workup in Healthy Children With a First Episode of Severe Bacterial Infection: A 7-year Single-Center Study. *J Infect Dis*. 2023;228:8–17.
25. *Kernan KF, Ghaloul-Gonzalez L, Vockley J, Lamb J, Hollingshead D, Chandran U i sur*. Prevalence of Pathogenic and Potentially Pathogenic Inborn Error of Immunity Associated Variants in Children with Severe Sepsis. *J Clin Immunol*. 2022;42:350–64.
26. *Borghesi A, Trück J, Asgari S, Sancho-Shimizu V, Agyeman PKA, Bellos E i sur*. Whole-exome Sequencing for the Identification of Rare Variants in Primary Immunodeficiency Genes in Children With Sepsis: A Prospective, Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e614–e23.
27. *Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J i sur*. Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. *Genome Med*. 2023;15:22. doi: 10.1186/s13073-023-01173-8.
28. *Lee D, Le Pen J, Yatim A, Dong B, Aquino Y, Ogishi M i sur*. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Science* 2023; 379(6632):eabo3627.
29. *Azabdaftari A, Jones KDJ, Kammermeier J, Uhlig HH*. Monogenic inflammatory bowel disease-genetic variants, functional mechanisms and personalised medicine in clinical practice. *Hum Genet*. 2023;142:599–611.
30. *Bosch JVWT, Hlaváčková E, Derpoorter C, Fischer U, Saettini F, Ghosh S i sur*. How to recognize inborn errors of immunity in a child presenting with a malignancy: guidelines for the pediatric hemato-oncologist. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023; 40:131–46.
31. *Sogkas G, Witte T*. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. *EbioMedicine*. 2023;90:104501. *Elsevier Open Science*. [https://doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104501](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104501).
32. *Lindahl H, Bryceson YT*. Neuroinflammation Associated With Inborn Errors of Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2022;19:12:827815. *Frontiers Media S.A.* [https://doi: 10.3389/fimmu.2021.827815](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.827815).
33. *Bonilla FA*. Vaccines in Patients with Primary Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40:421–35.
34. *Pittet LF, Posfay-Barbe KM*. Vaccination of immune compromised children—an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2035–47.
35. *Baloh CH, Chong H*. Inborn Errors of Immunity. *Prim Care*. 2023;50:253–68.
36. *Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E i sur*. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59: 1462–70.
37. *Segundo GRS, Condino-Neto A*. Treatment of patients with immunodeficiency: Medication, gene therapy, and transplantation. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(Suppl 1):S17–S23.
38. *Paris K, Wall LA*. The Treatment of Primary Immune Deficiencies: Lessons Learned and Future Opportunities. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65:19–30.



Dojenče s hipogamaglobulinemijom

Infant with hypogammaglobulinemia

Marta Navratil^{1,2}

¹Zavod za pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Ključne riječi

DOJENČE; HIPOGAMAGLOBULINEMIJA;
IMUNOGLOBULINI; PRIROĐENE IMUNODEFIICIJENCIJE

Keywords

INFANT; HYPOGAMMAGLOBULINEMIA;
IMMUNOGLOBULINS; PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SAŽETAK. Dojenče s recidivnim respiratornim infekcijama čest je problem u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi, što zbog nejasne definicije zdravog dojenčeta, što zbog mogućih ozbiljnih osnovnih bolesti, ali i složene dijagnostičke obrade koja često zahtijeva savjetovanje s pedijatrijskim alergologom i kliničkim imunologom. Simptomi i klinički znakovi nerijetko su nedostadni za postavljanje ispravne dijagnoze, a razine imunoglobulina su dobro različite uz široki raspon normalnih vrijednosti. Diferencijalno dijagnostički, simptomatska hipogamaglobulinemija u dojenčeta može biti rana manifestacija primarne imunodeficiencije, posljedica odgođenog sazrijevanja normalnog stvaranja imunoglobulina, posljedica gubitka imunoglobulina zbog druge bolesti ili jatrogeno potisnute proizvodnje. Cilj je ovog rada dati primarnom pedijatru pregled mogućih uzroka hipogamaglobulinemije u dojenačkoj dobi i pomoći u rješavanju dijagnostičkih dvojbi, a ponajprije prepoznati slučajeve primarne imunodeficiencije i sekundarne hipogamaglobulinemije koji zahtijevaju daljnju obradu i liječenje.

SUMMARY. Infants with recurrent respiratory infections are a common problem in everyday pediatric practice, which is due to the unclear definition of a healthy infant, possible serious underlying diseases, and complex diagnostic work-up that often requires consultation with a pediatric allergist and clinical immunologist. Symptoms and clinical signs are often insufficient to make a correct diagnosis, and immunoglobulin levels vary by age with a wide range of normal values. Differential diagnosis, symptomatic hypogammaglobulinemia in infants can be an early manifestation of primary immunodeficiency, a consequence of delayed maturation of normal immunoglobulin production, a consequence of immunoglobulin loss due to another disease or iatrogenically suppressed production. The aim of this work is to give the primary pediatrician an overview of the possible causes of hypogammaglobulinemia in infancy and to help solve diagnostic doubts, and especially to recognize cases of primary immunodeficiency and secondary hypogammaglobulinemia that require further processing and treatment.

Imunosni sustav čini kompleksna mreža organa, stanica i molekula koje surađuju kako bi štitile organizam od patogena poput bakterija, virusa, gljivica i drugih stranih molekula (antigena). Razlikujemo dvije vrste imunosti: nespecifičnu, prirodenu imunost, koja čini prvu liniju obrane i postoji već prije kontakta s uzročnicima bolesti, te stečenu imunost, koja se sastoji od antigenski aktiviranih imunosnih reakcija stanične i humoralne imunosti. Stanična imunost posredovana je T-stanicama dok je humoralna imunost posredovana B-stanicama (proizvodnjom protutijela).¹ Imunoglobulini (Ig) ili protutijela glavne su izvršne sastavnice humoralnoga imunosnog sustava i sposobni su prepoznati strane antigene, pokrenuti biološki odgovor i neutralizirati / ukloniti klicu (strani antigen) iz izvanstanične tekućine, s površine kože i sluznica.² Imunoglobulini se dijele u pet razreda – IgA, IgM, IgD, IgG i IgE, a proizvode ih plazma stanice. IgA se nalazi na površini sluznica i u izlučevinama poput sline i majčinog mlijeka te pruža zaštitu od toksina i mikroba. IgM je prvi imunoglobulin izražen tijekom razvoja B-limfocita, povezan je s primarnim imunosnim od-

govorom i često se koristi za dijagnosticiranje akutne izloženosti nekom imunogenu. IgD protutijelo nalazi se u serumu u vrlo niskim razinama, a funkcija mu još nije razjašnjena budući da nije poznato sudjeluje li u glavnim efektorskim mehanizmima protutijela. IgE je veoma potentno protutijelo, povezano s alergijskim reakcijama kao i odgovorom na infekcije metazoarnim parazitima. IgG je glavno protutijelo imunosnog odgovora i ujedno jedino protutijelo koje prolazi posteljicu zahvaljujući aktivnom prijenosu putem IgG receptora na stanicama sinciotrofoblasta – fetalnog dijela posteljice koji je u dodiru s majčinom krvi. Supklase IgG₁ i IgG₃ pretežno se stvaraju u odgovoru na proteinske antigene, dok su IgG₂ i IgG₄ povezani s polisaharidnim antigenima.³ IgA i IgM protutijela ne prolaze

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. prim. Marta Navratil, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0001-6479-1962>
Zavod za pulmologiju, alergologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb;
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku,
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek; e-mail: marta.navratil@gmail.com

posteljicu i nalaz tih protutijela na fetalnoj strani smatra se endogenom fetalnom proizvodnjom.⁴

Prijenos protutijela od majke na dijete ima ključnu imunostnu ulogu u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi dok novorođenče ne uspije stvoriti vlastita protutijela na antigene iz okoliša. Ovaj prijenos majčinih IgG protutijela (nastalih kao odgovor na prethodne infekcije ili cijepljenje) počinje tijekom drugog tromjesečja trudnoće, a vrhunac doseže u trećem tromjesečju. Novorođenče počinje stvarati protutijela odmah po porodu u kontaktu s novim antigenom i klicama okoliša, no radi se o primarnim imunostnim reakcijama koje su spore (tri dana do pojave prvih IgM i 8 – 10 dana do pojave IgG te 15 – 18 dana do vrhunca razine IgG). U dobi od otprilike tri mjeseca dojenče stvara dovoljno imunoglobulina da nadomjesti katabolizam transplacentnih majčinih protutijela.^{5–6} Neposredno prije tog trenutka dojenče zapada u tzv. „fiziološku“ ili prolaznu hipogamaglobulinemiju (*hypogammaglobulinaemia transitoria*). Ukupna razina IgG (pomiješani ostatci majčinih protutijela i novostvorenih djetetovih protutijela) ne bi smjela biti ispod 3,5 – 4,0 g/L. U mljezivu (kolostrumu) prisutna je znatno veća koncentracija bjelančevina (oko 4 – 5 g/L) u odnosu na zrelo mlijeko (oko 1,0 – 1,2 g/L), a gotovo sav taj višak otpada na majčina IgA protutijela. Dojena djeca na taj način pasivno stječu otpornost na klice iz okoliša koje dolaze na dišne (ždrijelo) i crijevne sluzničke površine.⁷

Hipogamaglobulinemija u dojenačkoj dobi označava smanjenje razine imunoglobulina (protutijela) u krvi novorođenčeta ili male djece. Niska razina IgG protutijela, prije svega IgG₂ i IgG₄ razreda, predisponira infekcije inkapsuliranim uzročnicima kao što su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*.⁸

Razlikujemo tri glavna uzroka hipogamaglobulinemije u dojenačkoj dobi:⁹

1. Smanjeni transplacentni prijenos i smanjena proizvodnja protutijela
2. Povećani gubitci zbog bolesti izvan imunostnog sustava
3. Lijekovima posredovana hipogamaglobulinemija.

Poremećaj prijenosa i proizvodnje protutijela

Nakon rođenja, razine majčinog IgG-a brzo opadaju i serumske razine ukupnog IgG-a padaju na najnižu razinu u dobi od tri do šest mjeseci kada vlastita proizvodnja IgG-a kod dojenčeta nije još kvantitativno dostatna da nadomjesti majčin. Ovaj slijed događaja prihvaćen je kao fiziološka hipogamaglobulinemija uz uvjet da je IgG najmanje 3,5 g/L i da dojenče ne dobiva teške infekcije.¹⁰

Kako se prijelaz majčinih imunoglobulina djetetu kroz posteljicu najvećim dijelom odvija tijekom trećeg

trimestra, nedonoščad, osobito ona rođena prije 32. tjedna gestacije, imaju niske razine IgG-a sve dok ne dođe do zamaha endogene proizvodnje između tri i šest mjeseci života. Hipogamaglobulinemija nedonoščeta obično se spontano ispravi u dobi od šest do dvanaest mjeseci bez težih posljedica.¹¹

Produženom prolaznom hipogamaglobulinemijom smatra se produljenje fiziološki sniženih vrijednosti IgG protutijela, sa ili bez sniženja IgA ili IgM protutijela, nakon tri do šest mjeseci života. Ovo stanje može potrajati i do dobi od četiri godine, a dijagnoza se najčešće postavlja *a posteriori* kada dođe do normalizacije razine IgG protutijela. Specifična protutijela na cijepljenje ili preboljele infekcije kod djece s produženom prolaznom hipogamaglobulinemijom uredna su ili se normaliziraju povlačenjem hipogamaglobulinemije.^{12–13} Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze nasljedne humoralne primarne imunodeficiencije koje obilježava neadekvatan specifični odgovor na cijepljenje, npr. obična varijabilna imunodeficiencija (engl. *common variable immunodeficiency*, CVID), spolno vezana ili autosomna recesivna agamaglobulinemija (engl. *X-linked agammaglobulinemia*, XLA, i *autosomal recessive agammaglobulinemia*, ARA). Primovakcinacija u pravilu završava u dobi od šest mjeseci pa je već tada moguće iskoristiti specifičnu serologiju na antigene iz cjepiva (npr. anti-HBs) kao parametar razlikovanja prolazne od nasljednih hipogamaglobulinemija.¹⁴ Hipogamaglobulinemija povezana sa smanjenim brojem perifernih B-stanica, abnormalnom staničnom imunosti i sindromskim značajkama isključena je iz definicije produžene prolazne hipogamaglobulinemije. Kod djece s produženom prolaznom hipogamaglobulinemijom i učestalim i/ili ozbiljnim infekcijama može se razmotriti antibiotska profilaksa i supstitucija imunoglobulina.¹⁵

Konačno, u podlozi dojenačke hipogamaglobulinemije mogu stajati i prirođeni poremećaji imunosti – čisto humoralni, pretežito humoralni i kombinirani. Bolesnici s nedostatkom protutijela obično se prezentiraju recidivnim otitisima, sinusitisima, pneumonijama ili konjunktivitisima i piodermijama prouzročnim inkapsuliranim bakterijama i, nerijetko, nepotpunim odgovorom na liječenje antibioticima. Izdvojeni nedostatak IgA je najčešća humoralna imunodeficiencija koja se javlja učestalošću od 1/333 do 1/16.000 osoba u različitim rasama.¹⁰ Bolesnici s nedostatkom IgA imaju u prosjeku povećanu incidenciju infekcija gornjih dišnih putova, crijevnih infekcija (*Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Campylobacter*), alergija i autoimunostnih bolesti. Međutim, velik broj pojedinaca s izdvojenim nedostatkom IgA ostaje asimptomatski i nema ni učestalih niti težih infekcija.⁷ Kod dojenčadi i male djece s hipogamaglobulinemijom (obično IgG

TABLICA – TABLE 1. VRIJEDNOSTI IMUNOGLOBULINA / IMMUNOGLOBULIN LEVELS

Dob / Age	IgG (g/L)	IgM (g/L)	IgA (g/L)	IgE (internacionalne jedinice/mL / international units/mL) ^[1]
Krv iz pupkovine (donošeno novorođenče) / Core blood (term)	11,21 (6,36–16,06)	0,13 (0,063–0,25)	0,023 (0,014–0,036)	0,22 (0,04–1,28)
1 mjesec / 1 month	5,03 (2,51–9,06)	0,45 (0,2–0,87)	0,13 (0,013–0,53)	
6 tjedana / 6 weeks				0,69 (0,08–6,12)
2 mjeseca / 2 months	3,65 (2,06–6,01)	0,46 (0,17–1,05)	0,15 (0,028–0,47)	
3 mjeseca / 3 months	3,34 (1,76–5,81)	0,49 (0,24–0,89)	0,17 (0,046–0,46)	0,82 (0,18–3,76)
4 mjeseca / 4 months	3,43 (1,96–5,58)	0,55 (0,27–1,01)	0,23 (0,044–0,73)	
5 mjeseci / 5 months	4,03 (1,72–8,14)	0,62 (0,33–1,08)	0,31 (0,081–0,84)	
6 mjeseci / 6 months	4,07 (2,15–7,04)	0,62 (0,35–1,02)	0,25 (0,081–0,68)	2,68 (0,44–16,3)
7 do 9 mjeseci / 7 to 9 months	4,75 (2,17–9,04)	0,80 (0,34–1,26)	0,36 (0,11–0,90)	2,36 (0,76–7,31)
10 do 12 mjeseci / 10 to 12 months	5,94 (2,94–10,69)	0,82 (0,41–1,49)	0,40 (0,16–0,84)	
1 godina / 1 year	6,79 (3,45–12,13)	0,93 (0,43–1,73)	0,44 (0,14–1,06)	3,49 (0,80–15,2)

Legenda / Legend: IgG – imunoglobulin G / immunoglobulin G; IgM – imunoglobulin M / immunoglobulin M; IgA – imunoglobulin A / immunoglobulin A; IgE – imunoglobulin E / immunoglobulin E

Izvor / From: Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin Allergy. 1976;6:51.

< 2,0 g/L) i neadekvatnim specifičnim humoralnim odgovorom (odsutnost specifičnih protutijela – bilo na cjepne antigene, bilo prirodna protutijela, npr. izohemagutini), smanjeni broj B-stanica (< 2% CD19+ stanica u perifernoj krvi) govori u prilog spolno vezane ili autosomno recesivne agamaglobulinemije, dok normalan broj perifernih B-limfocita upućuje na CVID (hipogamaglobulinemija u CVID-u je blaža nego kod nasljedne agamaglobulinemije)^{7,15} (tablica 2). U kliničkom nalazu bolesnika s agamaglobulinemijom upadljivi su hipoplazija krajnika, koji su do 80% sastavljeni od B-limfocita, i neopipljivi ili sitni limfni čvorovi, dok kod bolesnika s CVID-om treba tragati za autoimunskim manifestacijama. Kod dojenčadi s niskim IgG i IgA protutijelima, normalnom ili povišenom razinom IgM protutijela i odsutnim specifičnim humoralnim odgovorom treba posumnjati na hiper-IgM (HIGM) sindrom (normalan broj B-stanica i T-stanica). Najčešći oblik je spolno vezan (XHIGM). Dijagnoza se potvrđuje nalazom mutacije u genu za CD40L (CD154), dok je utvrđivanje ekspresije CD40L na T-limfocitima manje pouzdano zbog varijanti antigenski pozitivnih, a funkcijski defektnih mutacija. Postoje autosomno recesivni oblici HIGM zbog mutacija u u genima za CD40, AICDA, UNG s određenim specifičnostima kliničke slike u odnosu na XHIGM.¹⁰ Hipogamaglobulinemija može biti značajka T-stanične imunodeficijencije jer su T-limfociti ključni za razvoj i maturaciju B-limfocita. Najjednostavnije je pogledati ukupni broj limfocita u običnoj krvnoj slici, u kojoj se kao limfociti broje T, B i NK stanice (dob < 2 g.: norm. > 3000 / μ L; dob \geq 2 g.: norm. > 2000 / μ L) i,

u slučaju limfopenije, posumnjati na nedostatak limfocita T koji čine najmanje 70% perifernih limfocita.⁷

Zbog uočene hipogamaglobulinemije u dojenačkoj dobi često se odgađa cijepjenje. Zato je potrebno utvrditi kvalitativnu sposobnost imunosne reakcije dokazom stvaranja specifičnih protutijela (izohemaglutinini, uredna reakcija na HBs antigen u cjepivu ili utvrditi neki drugi specifični titar protutijela na bolest ili cjepivo koje je dijete primilo). Nikako ne valja naslijepo poletjeti u nadomještanje polivalentnim humanim intravenskim imunoglobulinom (IVIG) jer time se kompromitira kalendar cijepjenja i brojna se cjepiva moraju odgoditi na barem tri (mrtva cjepiva) do najmanje devet mjeseci (atenuirano cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i crljenke) od infuzije IVIG-a.⁷

Hipogamaglobulinemija u ranoj dojenačkoj dobi može biti posljedica neliječene majčine primarne¹⁶ ili jatrogene hipogamaglobulinemije.¹⁷ Imunosupresivni lijekovi u majke koji mogu sekundarno kompromitirati perinatalnu imunost uključuju: rituksimab (monoklonsko protutijelo na CD20 molekulu na B-limfocitima), purinske antagoniste – azatioprin, CAR-T terapiju (terapija T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom, engl. *chimeric antigen receptor T-cell therapy* – CAR-T), imatinib, mikofenolat-mofetil, ciklofosamid, glukokortikosteroide i antiepileptike.¹⁷

Povećani gubitci imunoglobulina

Hipogamaglobulinemija u dojenčeta može biti posljedica gubitka imunoglobulina kroz probavni sustav, limfni sustav, bubrege ili kožu.

TABLICA 2. SAŽETAK LABORATORIJSKIH NALAZA U DIJAGNOSTICI NEDOSTATKA PROTUTIJELA
TABLE 2. SUMMARY OF LABORATORY FINDINGS IN THE DIAGNOSIS OF ANTIBODY DEFICIENCIES

IgG	IgA	IgM	Supklase IgG / IgG subclass	Odgovor na cjeviva / Vaccine response	B-stanice / B cells	Dijagnoza / Diagnosis
N	N	N	N	Nizak / Low	N	SAD
N	N	N	≥1 Snižene / Low	Nizak* / Low*	N	IgGSD
N	Odsutan / Absent	N	N	N ili nizak* / N or low*	N	SIgA
N	Odsutan / Absent	N	≥1 Snižene / Low	Nizak / Low	N	SIgA +IgGSD
Nizak / Low	N	N		N*	N	Sekundarna, nedefinirana ili PH** / Possible secondary, unspecified, or transient hypogammaglobulinemia**
Nizak / Low	N ili nizak / N or low	N ili nizak / N or low		N	N ili nizak / N or low	Nespecificirana ili PH / Unspecified or transient hypogammaglobulinemia
Nizak / Low	Nizak / Low	N ili visok / N or high		Nizak / Low	N	HIGM
Nizak / Low	Nizak / Low	N ili nizak / N or low		Nizak*** / Low***	N ili nizak / N or low	CVID, moguće i THI / CVID, possible transient hypogammaglobulinemia
Odsutan / Absent	Odsutan / Absent	Odsutan / Absent			Odsutan / Absent	Agamaglobulinemija ili teški CVID**** / Agammaglobulinemia or severe CVID****

Legenda / Legend: N – uredna vrijednost / normal value, SAD – specifični nedostatak protutijela / Specific antibody deficiency, IgGSD – deficit supklase IgG / IgG subclass deficiency, SIgA – selektivni nedostatak IgA / Selective IgA deficiency, PH/THI – prolazna hipogamaglobulinemija / Transient hypogammaglobulinemia of infancy, CVID – obična varijabilna imunodeficijencija / Common variable immunodeficiency, HIGM – hiper IgM sindrom / Hyper-IgM syndrome

* Odgovor na polisaharidne antigene / Usually refers to polysaccharide response

** Isključiti sekundarne hipogamaglobulinemije – provjeriti serumske totalne proteine i albumine / In this circumstance it is useful to measure serum total protein and/or albumin levels; if low, this is consistent with secondary hypogammaglobulinemia

*** Odgovor na proteinske i/ili polisaharidne antigene / Protein and/or polysaccharide response

**** Provjeriti staničnu imunost i isključiti kombinirane imunodeficijencije / Cellular immunity should be evaluated as indicated by other clinical features but is often worth considering when significant impairment of humoral immunity is observed because it could be a component of a CID

Izvor / From: Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186.

Enteropatija s gubitkom proteina (u nas se uvriježilo engleski naziv *protein losing enteropathy*, PLE) sindrom je koji se javlja kada gubitci albumina u gastrointestinalnom traktu premašuju proizvodni kapacitet jetre. S obzirom na neselektivni karakter prelijevanja serumskih proteina u lumen probavne cijevi, gube se proteini s velikom molekularnom masom pa tako i imunoglobulini.^{18–19} PLE se može javiti u različitim kliničkim stanjima: 1) primarni erozivni/ulcerozni gastrointestinalni poremećaji (npr. upalne bolesti crijeva, erozivni ezofagitis i gastritis, pseudomembranozni kolitis); 2) neerozivni/neulcerozni gastrointestinalni poremećaji (npr. alergijska gastroenteropatija, eozinofilni gastroenteritis, reumatske bolesti); 3) poremećaji koji uzrokuju povećan intersticijski tlak ili limfnu opstrukciju (primarne i sekundarne crijevne limfangiektazije). Primarna intestinalna limfangiektazija (PIL) rijedak je probavni poremećaj karakteriziran abnor-

malno proširenim limfnim žilama koje opskrbljuju sluznicu tankog crijeva.²⁰ Dijagnoza se obično postavi prije treće godine života. Etiološki razlikujemo sporadične i genetski uzorokovane (abnormalna aktivacija komplementa zbog gubitka funkcije CD55 gena [engl. *complement decay-accelerating factor*] ili poremećaj metabolizma lipida zbog gubitka funkcije DGAT1 [engl. *diacylglycerol acyl transferase*] gena) slučajeve.^{21–22} Najčešći uzroci sekundarne intestinalne limfangiektazije su venoopstruktivni i uključuju srčane bolesti s venskom stazom (zapuštene srčane greške s L-D spojem, hipoplastično lijevo srce s operacijom po Fontanu, itd.) ili povećanje retroperitonealnih limfnih čvorova s pritiskom na abdominalni venski povrat zbog malignih bolesti, odnosno utjecaja kemoterapijskih, infektivnih ili toksičnih noksia.^{23–24} Simptomi i znakovi PLE-a uključuju proljev, periferne edeme, bol u trbuhu i ascites, pleuralni izljev, perikardijalni izljev,

niski rast i smanjenu gustoću kostiju. Glavni laboratorijski nalazi jesu snižene serumske koncentracije albumina, imunoglobulina A, G i M, fibrinogena, kolesterola, transferina i ceruloplazmina.^{25–26} Dijagnoza gastroenteropatije s gubitkom proteina postavlja se nalazom povećanog klirensa alfa-1 antitripsina u stolici.²⁷ Liječenje podrazumijeva dijetetske mjere za poboljšanje prehrane i liječenje osnovne bolesti. Glavno uporište dijetetske terapije jest dijeta s niskim udjelom masti, a visokim udjelom bjelančevina i triglicerida srednjih lanaca (engl. *medium chain triglyceride*, MCT).²⁸ Kod bolesnika s primarnim limfangiektazijama i nedostatkom CD55, liječenje ekulizumabom dovodi do poboljšanja laboratorijskih (albumini) i kliničkih parametara (proljevi).^{29–30} Postoje podatci o korisnosti nadomještanja imunoglobulina u liječenju sekundarne hipogamaglobulinemije kod bolesnika s PLE-om. Hipogamaglobulinemija i limfocitopenija u bolesnika s PLE-om različite su težine i ekspresije. Ovi kvantitativni imunski nedostaci mahom su očiti, ali posljedice nisu sasvim jasne: iako postoje izvješća o slučajevima koja upućuju na korelaciju između hipogamaglobulinemije i porasta oportunističkih infekcija, ovo opažanje nije dosljedno. Bolesti tipično povezane s limfocitopenijom nisu opažene, čak ni u bolesnika s niskim brojem CD4+.^{31–32} Iako postoje prikazi bolesnika koji sugeriraju poboljšanje sekundarne hipogamaglobulinemije tijekom susptitucije IVIG-a, ovi bolesnici u pravilu rijetko doživljavaju klinički značajne infekcije i ne zahtijevaju rutnski antibiotsku profilaksu ili supstituciju IVIG-a.¹⁸

Imunoglobulini se mogu gubiti kroz bubrege kod bolesnika s neselektivnim nefrotskim sindromom ili bolesnika na peritonejskoj dijalizi. Mogući uzroci hipogamaglobulinemije kod dojenčadi na kroničnoj dijalizi jesu gubitak imunoglobulina u dijalizat, pothranjenost zbog bubrežne disfunkcije i uremija koja za posljedicu ima disfunkcionalne T-stanice ili B-stanice i manjak proizvodnje imunoglobulina.^{33–34} U nefrotskom sindromu (NS) hipogamaglobulinemija se pripisuje općem gubitku proteina u urinu i disfunkciji imunskog sustava (poremećena sinteza IgG-a). Kod blagog NS-a dolazi do gubitka samo IgG protutijela, dok kod težeg NS-a zbog kompromitirane filtracije dolazi do gubitka i IgA i IgM protutijela.^{35–36} Nadomjesni IVIG gubi se urinom jednako kao i vlastiti i za sada nema jasnih dokaza u prilog rutinskog nadomještanja u bolesnika s NS-om i sekundarnom hipogamaglobulinemijom.¹⁸

U novije vrijeme kao ozbiljan problem zapažen je gubitak proteina u dojenčadi s teškim atopijskim dermatitisom (engl. *severe protein loss in atopic dermatitis*, SPLAD).³⁷ Osim što imunoglobulini mogu biti sniženi, dojenčad s teškim atopijskim dermatitisom mogu imati neadekvatan odgovor na cijepljenje zbog masiv-

nog gubitka volumena izvanstanične tekućine kroz kožne lezije.³⁸ Liječenje podrazumijeva agresivno lokalno liječenje atopijskog dermatitisa i supstituciju imunoglobulina do poboljšanja kožnog statusa.³⁹

Jatrogeni uzroci gubitka imunoglobulina mogu biti posljedicom ponavljanih plazmafereza, velikih gubitka krvi u traumi ili operaciji, ili pak višestrukog uzorkovanja krvi u nedonoščadi.²³

Izravno uništenje i supresija imunoglobulina

Sekundarnu hipogamaglobulinemiju može uzrokovati nekoliko lijekova. 12 – 56% odraslih bolesnika na dugoročnoj terapiji kortikosteroidima ili na terapiji visokim dozama kortikosteroida ima hipogamaglobulinemiju koja je najvjerojatnije posljedica supresije limfocita (prvenstveno snižena CD4 stanica) i posljednog smanjenja proizvodnje imunoglobulina. IgG je jače pogođen nego IgA i IgM protutijela. Međutim, bolesnici sa sekundarnom hipogamaglobulinemijom zbog kortikosteroida nemaju učestalije niti teže infekcije, jer je specifična imunost očuvana (mjerena npr. titrom protutijela na cjepivo protiv tetanusa, hepatitisa B, pneumokoka ili influence). Rutinsko praćenje razine imunoglobulina kod ovih bolesnika ne preporučuje se.¹⁸

Antiepileptici poput fenitoina, karbamazepina i levotirecetama mogu prouzročiti hipogamaglobulinemiju, ali je mehanizam nastanka hipogamaglobulinemije nepoznat.¹⁸

Sekundarna hipogamaglobulinemija s većim rizikom infekcije javlja se kao posljedica terapije usmjerene na depleciju B-limfocita (engl. *B-cell targeted therapies*, BCTT). Sve je više prikaza pedijatrijskih bolesnika sa sekundarnom hipogamaglobulinemijom zbog terapije rituksimabom koja se nadoknađuje IVIG-om. Kod bolesnika kod kojih se planira BCTT preporučuje se odrediti razinu IgG-a u serumu kao i broj B-limfocita u perifernoj krvi prije i nakon započinjanja liječenja. Nakon liječenja rituksimabom broj limfocita počinje se oporavljati nakon šest mjeseci i oporavi se otprilike za dvanaest mjeseci od završetka liječenja.¹⁸

Dijagnostička obrada i liječenje hipogamaglobulinemije

Prije upuštanja u dijagnostičku obradu dojenčeta sa sumnjom na poremećaj imunosti važno je definirati broj infekcija kod zdravog dojenčeta. Prosječno dijete ima četiri do osam respiratornih infekcija godišnje.^{40–42} Dojenčad i mala djeca koja imaju ograničen kontakt s osobama izvan svoje uže obitelji obolijevaju od samo jedne ili dvije infekcije godišnje. Dojenčad koja ima stariju braću i sestre ili pohađaju jaslice mogu imati i deset do dvanaest infekcija godišnje. Prosječno traja-

TABLICA 3. DESET ZNAKOVA KOJI UPUĆUJU NA PRIMARNU IMUNODEFIICIJENCIJU

TABLICA 3. TEN WARNING SIGNS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

1.	Četiri ili više infekcija srednjeg uha godišnje / ≥ 4 ear infections in one year
2.	Dva ili više teških sinusitisa godišnje / ≥ 2 serious sinus infections in one year
3.	Dvije ili više pneumonija godišnje / ≥ 2 pneumonias in one year
4.	Rekurentni duboki apscesi kože ili unutarnjih organa / Recurrent, deep skin or organ abscesses
5.	Perzistentni soor usta ili gljivične infekcije kože / Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin
6.	Dvije ili više teških ili duboko ukorijenjenih infekcija, uključujući sepsu / ≥ 2 deep-seated infections including septicemia
7.	Dva ili više mjeseci antibiotske terapije sa slabom/niskom učinkovitošću / ≥ 2 months on antibiotics with little effect
8.	Potreba za intravenskim antibioticima za liječenje infekcija / Need for intravenous antibiotics to clear infections
9.	Zaostajanje u rastu i razvoju dojenčeta / Failure of an infant to gain weight or grow normally
10.	Obiteljska anamneza primarne imunodeficiencije / Family history of primary immunodeficiency

Izvor / From: Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1238:7–14. 25.

nje virusnih respiratornih simptoma je osam dana, no normalni raspon može trajati i dulje od dva tjedna, što znači da „normalno“ dijete s više od deset virusnih respiratornih infekcija može imati simptome gotovo pola godine.⁴³ Većinom je riječ o virusnim respiratornim infekcijama. Ova djeca uglavnom nemaju više od jedne epizode upale pluća niti više od dvije epizode nekomplikirane upale srednjeg uha u prve tri godine života. Rast i razvoj su normalni, reakcija na odgovarajuće antimikrobno liječenje je brza, uz potpuni oporavak i puno zdravije između infekcija. Fizički pregled je bez odstupanja. Kako bi se pomoglo liječnicima primarne zdravstvene zaštite u prepoznavanju bolesnika s primarnom imunodeficiencijom, Zaklada Jeffrey Modell objavila je „Deset znakova koji upućuju na primarnu imunodeficienciju“ (tablica 3).⁴⁴

Kod dojenčadi s recidivnim infekcijama inkapsuliranim bakterijama nekoliko osnovnih laboratorijskih testova može dati važnu informaciju o imunom statusu.

Kompletna krvna slika: limfopenija je karakteristična za razne kombinirane imunodeficiencije (defektna stanična i humoralna imunost). Limfopenija u dojenčeta mlađeg od osam mjeseci definira se kao apsolutni broj limfocita $< 4500/\mu\text{L}$, a u starijeg djeteta i odraslih

limfopenija podrazumijeva apsolutni broj limfocita $< 1500/\mu\text{L}$.⁴⁵ Neutropenija se može naći kod nekih primarnih poremećaja fagocita ili kao dio kliničke slike onoga što se primarno smatra imunodeficiencijama limfocita, uključujući nekoliko podtipova kombinirane imunodeficiencije.⁴⁶ Leukocitoza može ukazivati na kroničnu infekciju, a eozinofilija na atopiju ili primarnu imunodeficienciju.⁴⁷

Kompletna analiza urina pomaže u isključenju sekundarnih uzroka hipogamaglobulinemije (metabolički poremećaji, bolesti bubrega i probavnog sustava). Hipoalbuminemija ili niske razine proteina u serumu ukazuju na pothranjenost ili gubitak proteina. Izrazito povišene razine globulina mogu se vidjeti kod gamapatija ili kroničnih infekcija.

Odsutnost sjene timusa na radiogramu prsnog koša dojenčeta znak je upozorenja te zahtijeva vizualizaciju timusa ultrazvukom ili kompjutoriziranom tomografijom (engl. *multislice computed tomography*, MSCT). Hipoplazija i aplazija timusa ukazuju na poremećaj T-stanične imunosti (DiGeorgov sindrom, teška kombinirana imunodeficiencija – engl. *severe combined immunodeficiency*, SCID).¹⁴

U slučaju sumnje na nedostatak protutijela potrebno je izmjeriti koncentraciju serumskih imunoglobulina (A, G, M, E). Pri tumačenju nalaza treba imati na umu da su referentni rasponi prilagođeni dobi (tablica 1). Hipogamaglobulinemija se definira kao IgG manji od dvije standardne devijacije ispod normale, a agamaglobulinemija se obično razmatra kada je IgG $< 1 \text{ g/L}$. Panhipogamaglobulinemija se definira niskim razinama IgA, IgG i IgM i vidi se kod B-staničnih imunodeficiencija, SCID-a te u određenim genetskim varijantama CVID-a. Izolirana niska razina IgA relativno je česta i ne mora nužno značiti primarnu imunodeficienciju. Mjerenje podrazreda IgG obično nije od pomoći u dojenačkoj dobi zbog širokog raspona normalnih vrijednosti, a dijagnoza deficita supklasa IgG-a ne postavlja se prije sedme godine života.⁷

Klinički značajno oštećenje funkcije protutijela može biti prisutno čak i kada su razine protutijela u serumu normalne (specifični nedostatak protutijela – engl. *specific antibody deficiency*, SAD).¹⁵ Funkcija protutijela (specifična imunost) može se procijeniti mjerenjem titra protutijela (obično izotipa IgG) na specifične antigene (također poznate kao specifična protutijela) kao odgovor na imunizaciju ili prirodnu infekciju. Dva su glavna cilja mjerenja odgovora na cjepivo: prvo, procijeniti mogu li naivne B-stanice odgovoriti na novi antigen; drugo, procijeniti reagiraju li memorijske B-stanice na odgovarajući način na antigen viđen u prošlosti. Odabir pravog cjepiva za testiranje ključan je za pravilnu procjenu funkcije B-stanica. Funkcija protutijela procjenjuje se ispitivanjem odgovora pacijenta na dvije opće vrste antigena: proteinske

antigene i polisaharidne antigene. Rutinska cijepjenja daju primjere obje vrste:

- a) Cjepiva koja procjenjuju odgovore na proteinske antigene – mjerenje titra protutijela na tetanus, difteriju, *H. influenzae* B i proteinska konjugirana pneumokokna cjepiva (npr. Prevnar) koriste se za procjenu odgovora na proteinske antigene. Također se mogu koristiti titri protutijela na druga cjepiva (npr. hepatitis A i hepatitis B, ospice, druga).
- b) Cjepiva koja procjenjuju odgovore na polisaharidne antigene – mjerenje titra protutijela na višestruke serotipove u polisaharidnim cjepivima protiv pneumokoka (npr. Pneumovax 23) koristi se za procjenu odgovora na polisaharidne antigene. Ova procjena je korisna kod odraslih i djece starije od dvije godine.¹⁵

Izohemaglutinini su protutijela iz IgM i IgG klase koja se normalno stvaraju kao odgovor na polisaharidne antigene na bakterijama normalne crijevne flore. Ta su protutijela križno reaktivna s antigenima krvnih grupa A i B na površini eritrocita.⁴⁸ Počinju se javljati u krvi tijekom trećeg do šestog mjeseca života. Korisna su u djece koja iz nekog razloga nisu bila cijepjena. U malog dojenčeta titrovi obično ne prelaze 1:2 – 1:8, a u odraslih iznose od 1:16 do 1:64.⁷ Dojenčad i mala djeca od 12 do 24 mjeseca starosti s krvnom grupom A trebaju imati anti-B izohemaglutinine ($\geq 1:2$), a oni s krvnom grupom B anti-A izohemaglutinine ($\geq 1:4$). Bolesnici s krvnom grupom 0 trebaju imati i anti-A i anti-B, dok bolesnici s krvnom grupom AB nemaju izohemaglutinine.

Imunofenotipizacijom perifernih mononukleara stječe se uvid u broj i raspored različitih podskupina limfocita: ukupnih T-limfocita (CD3+), ukupnih B-limfocita (CD19+ ili CD20+), NK stanica (CD16,56+) te podskupina T-limfocita: pomagačkih Th (CD3/CD4+) i citotoksičnih Tc (CD3/CD8+). Osim osnovnih podskupina limfocita (T, B i NK stanice), ovi testovi omogućuju važne dodatne informacije kao što su informacije o perifernom sazrijevanju B-stanica, čime se omogućuje razlikovanje humoralnih imunodeficijenција (defekt u CVID-u, prekinut u HIGM, a normalno u prolaznoj hipogamaglobulinemiji dojenačke dobi).⁴⁹

Procjena sposobnosti *in vitro* proliferacije limfocita nakon stimulacije antigenima, alogenim stanicama ili mitogenima (fitohemaglutinin – PHA, konkanavalin A – ConA, *poke weed mitogen* – PWM), može biti dodatno korisno sredstvo za identifikaciju staničnih imunodeficijenција u slučajevima kada nema limfopenije, a podskupine T-stanica su samo djelomično zahvaćene.^{15,50}

Dojenče s učestalim infekcijama i hipogamaglobulinemijom bilo kojeg uzroka treba bez odgađanja cijepiti **neživim** cjepivima prema kalendaru cijepjenja. Odgovor na primijenjena cjepiva dat će uvid u specifični

imunosni odgovor i kasnije pomoći u odluci o sigurnoj primjeni živog cjepiva u drugoj godini. U slučaju infekcije važno je identificirati uzročnika bolesti i primjeniti ciljano antimikrobno liječenje. Dokumentacija uzročnika bolesti pomoći će primarnom pedijatru u prepoznavanju dojenčeta s mogućim osnovnim imunskim poremećajem (npr. inkapsulirani uzročnici – humoralna imunost, oportunistički uzročnici – stanične i kombinirane imunodeficijencije) te kasnije usmjeriti daljnju imunološku obradu i liječenje. Kod svake sumnje na pririođenu imunodeficijenciju potrebno je dojenče / dijete što prije uputiti pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu u cilju postavljanja definitivne dijagnoze i ispravnog liječenja. Supstituciju IVIG-om ili supkutanim imunoglobulinima (SCIG) ne bi trebalo započinjati prije temeljite obrade i procjene imunskog sustava bolesnika. IVIG i SCIG su skupi, imaju potencijalno štetne učinke, a njihova primjena odgodit će redovito cijepjenje i mogućnost procjene specifičnoga imunskog odgovora na nekoliko mjeseci. Indikaciju za nadomjesnom primjenom IVIG-a treba prepustiti pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu.

Liječenje sekundarne hipogamaglobulinemije uključuje uklanjanje jatrogenih uzroka (npr. prekid uzimanja uzročnog lijeka) ili liječenje osnovne bolesti (npr. liječenje NS-a). U slučaju kada ovi uvjeti ne mogu biti zadovoljeni, a bolesnik ima učestale infekcije, u obzir dolazi primjena antibiotske profilakse (odabrane prema bolesnikovoj povijesti infekcija i osjetljivosti patogena) ili nadomjesna terapija IVIG-om.

Zaključak

S obzirom na široki raspon normalnih vrijednosti imunoglobulina kod asimptomatske dojenčadi, važno je imati na umu da kod bolesnika koji nemaju infekcije koje bi bile precipitirane niskim razinama IgG-a ili nisu izloženi riziku sekundarne hipogamaglobulinemije zbog imunosupresije nije potrebno određivati razinu imunoglobulina. Uloga primarnog pedijatra ključna je u postavljanju sumnje na primarnu imunodeficijenaciju na više načina. Radiografska i/ili mikrobiološka potkrjepa važna je za potvrdu kliničke sumnje na infekciju. Izravna detekcija patogena pomoću kulture ili lančane reakcije polimerazom (PCR) neophodna je u bolesnika s primarnom imunodeficijencijom jer usmjerava daljnju imunološku obradu. Vrijedne informacije o funkciji imunskog sustava mogu se prikupiti iz testova koji su dostupni na razini primarne zdravstvene zaštite: kompletna krvna slika, mjerenje razine imunoglobulina (IgG, IgA, IgM i IgE) i odgovor na cjepiva kao što su hepatitis B i pneumokok, analiza urina, serumski albumin i ukupni proteini (sekundarne hipogamaglobulinemije). Odstupanje u fizikalnom statusu (nenapredovanje na težini ili fenotipske zna-

čajke tipične za sindromske primarne imunodeficijencije – mikrocefalija, hipoplazija hrskavice ili dlake, ataksija, itd.), nalaz limfopenije ili odsutnost specifičnog imunskog odgovora na cjepivo zahtijeva što hitnije upućivanje bolesnika pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu.

Najveći broj dojenčadi s hipogamaglobulinemijom nema infekcije i ne zahtijeva liječenje.

LITERATURA

1. Fleisher TA. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system. *Pediatr Rev.* 2006;27:363–72.
2. Yong PF, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):691–713, vii.
3. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S41–52.
4. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effects of delayed cord clamping on neurodevelopment and infection at four months of age: a randomised trial. *Acta Paediatr.* 2013;102:525–31.
5. Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharm.* 2011;24:721–6.
6. Andersson O, Domellöf M, Andersson D, Hellström-Westas L. Effects of delayed cord clamping on neurodevelopment and infection at four months of age: a randomised trial. *Acta Paediatr.* 2013;102:525–31.
7. Richter D. Imunost i imunodeficijencije. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 411.
8. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:11–2.
9. Darmawan D, Raychaudhuri S, Lakshminrusimha S, Dimitriades VR. Hypogammaglobulinemia in neonates: illustrative cases and review of the literature. *J Perinatol.* 2023 Sep 4. doi: 10.1038/s41372-023-01766-6.
10. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 24):11–12. doi: 10.1111/pai.13166.
11. Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharm.* 2011;24:721–6.
12. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):590.
13. Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(2):510.
14. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:11–2.
15. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT i sur. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186.
16. Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. *Am J Dis Child.* 1980;134:942–4.
17. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:505–13.
18. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK i sur. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1525–60. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.025. Epub 2022 Feb 14.
19. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y i sur. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):1963.
20. Isa HM, Al-Arayedh GG, Mohamed AM. Intestinal lymphangiectasia in children. A favorable response to dietary modifications. *Saudi Med J* 2016;37:199–204.
21. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Dominguez Conde C, Dalgic B, Beser OF i sur. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377:52–61.
22. Stephen J, Vilboux T, Haberman Y, Pri-Chen H, Pode-Shakked B, Mazaheri S i sur. Congenital protein losing enteropathy: an inborn error of lipid metabolism due to DGAT1 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1268–73.
23. Costello JM, Steinhorn D, McColley S, Gerber ME, Kumar SP. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics.* 2002;109:e67.
24. Liston K, Jeffers M, Hogan J, McHugh J. Protein-losing enteropathy in association with gastrointestinal IgM deposition in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2022;198(5):801. Epub 2022 Jul 7.
25. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:5.
26. Lopez RN, Day AS. Primary intestinal lymphangiectasia in children: a review. *J Paediatr Child Health.* 2020;56:1719–23.
27. Florent C, LHirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981;81:777–80.
28. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child.* 1975;50(4):269.
29. Kurolap A, Eshach Adiv O, Hershkovitz T, Tabib A, Karbian N, Paperna T i sur. Eculizumab is safe and effective as a long-term treatment for protein-losing enteropathy due to CD55 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:325–33. 345.
30. Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, Paperna T, Mory A, Oz-Levi D i sur. Loss of CD55 in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med.* 2017;377:87–9.
31. Hlavackova E, Liska M, Jicinska H, Navratil J, Litzman J. Secondary Combined Immunodeficiency in Pediatric Patients after the Fontan Operation: Three Case Reports. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170:251.
32. Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ, Stringer KS, Yu S, Fifer CG i sur. Immune Abnormalities in Fontan Protein-Losing Enteropathy: A Case-Control Study. *J Pediatr.* 2015;167:331.
33. Lalan S, Dai H, Warady BA. Hypogammaglobulinemia in infants receiving chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:503–9.
34. El Mashad GM, El Hady Ibrahim SA, Abdelnaby SAA. Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electron Physician.* 2017;9:3728–32.

35. *Kaysen GA, al Bander H.* Metabolism of albumin and immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990; 10:36–42.
36. *Roy RR, Roy E, Rahman MH, Hossain MM.* Serum immunoglobulin G, M and IgG:IgM ratio as predictors for outcome of childhood nephrotic syndrome. *World J Pediatr.* 2009;5:127–31.
37. *Nomura I, Leung DYM, Saito A, Fukuie T, Akashi M, Suda T i sur.* Severe Protein-Loss in Atopic Dermatitis: Summary of 50 Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008; 121(2 Suppl 1):S34.
38. *Lankisch P, Laws HJ, Weiss M, Borkhardt A.* Agammaglobulinemia and lack of immunization protection in exudative atopic dermatitis. *Eur J Pediatr.* 2014;173:117–9.
39. *Shinagawa T, Matsuda S, Ishiguro H, Shikada M, Takakura I, Morimoto T i sur.* Hyperaldosteronemia and hypogammaglobulinemia secondary to atopic dermatitis-induced exudation in with growth failure. *Tokai J Exp Clin Med.* 2007; 32:18–22.
40. *Monto AS.* Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am J Med.* 1995;99:24S.
41. *Campbell H.* Acute respiratory infection: a global challenge. *Arch Dis Child.* 1995;73:281.
42. *Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V i sur.* History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:505.
43. *Bush A.* Recurrent respiratory infections. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:67.
44. *Arkwright PD, Gennery AR.* Ten warning signs of primary immunodeficiency: A new paradigm is needed for the 21st century. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1238:7–14. 25.
45. *Régent A, Kluger N, BéreznéA, Lassoued K, Mouthon L.* [Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4(+) lymphocytopenia?]. *Rev Med Interne.* 2012;33(11):628–34. Epub 2012 May 30.
46. *Sokolic R.* Neutropenia in primary immunodeficiency. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(1):55–65. doi: 10.1097/MOH.0b013e32835aef1c.
47. *Olbrich P, Ortiz Aljaro P, Freeman AF.* Eosinophilia Associated With Immune Deficiency. *K Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1140–1153. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.016. Epub 2022 Feb 25.
48. *Fong SW, Qaqudah BY, Taylor WF.* Developmental patterns of ABO isoagglutinins in normal children correlated with the effects of age, sex, and maternal isoagglutinins. *Transfusion.* 1974;14(6):551.
49. *Abraham RS, Aubert G.* Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(4):254. Epub 2016 Apr 4.
50. *Hicks MJ, Jones JF, Thies AC, Weigle KA, Minnich LL.* Age-related changes in mitogen-induced lymphocyte function from birth to old age. *Am J Clin Pathol.* 1983;80(2):159.

SEKCIJA 3 / SECTION 3


Metabolizam

Metabolism



Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga

Rational indications of metabolic investigations

Ivo Barić^{1,2} , Danijela Petković Ramadža^{1,2}, Tamara Žigman^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi

NASLIJEDNE METABOLIČKE BOLESTI; PRETRAGE;
INDIKACIJE; DIJAGNOZA

Keywords

INHERITED METABOLIC DISEASES; TESTS;
INDICATIONS; DIAGNOSIS

SAŽETAK. Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga ključna je sastavnica uspješne dijagnostike nasljednih metaboličkih bolesti. Ono uključuje dobar odabir pretraga, njihov optimalan redoslijed i pravo vrijeme početka. Za ostvarenje toga nužno je imati specifična znanja što se od koje pretrage i u kojem trenutku može očekivati, koliko se rezultati čekaju, koje su pretrage, gdje i pod kojima uvjetima dostupne. Zato je vrlo korisno da su u indiciranje metaboličkih pretraga u djece uključeni pedijatri subspecijalisti za bolesti metabolizma. Za optimalnu dijagnostiku važna je i bliska suradnja osoblja u laboratoriju i kliničara. U ovom tekstu pojašnjava se s gledišta kliničara indikacije i dosege ponajprije za biokemijske pretrage koje su dostupne u Hrvatskoj. Zasebno su opisane indikacije za orijentacijske metaboličke i rutinske biokemijske pretrage tj. one koje se rade u svim bolničkim laboratorijima, pri čemu se izdvaja u praksi zanemarena mogućnost tih pretraga u otkrivanju nasljednih metaboličkih bolesti, a zasebno za specifične metaboličke pretrage tj. one koje se rade u jedinom metaboličkom laboratoriju u Hrvatskoj.

SUMMARY. Rational selection, schedule and time of onset of metabolic biochemical tests are key elements of successful diagnostics of inherited metabolic diseases. To achieve that, specific knowledge is necessary on what can be expected from each test and when, what is the turn around time, which tests, where and under which conditions are available. In this context, when metabolic test are indicated, it is very useful to consult metabolic pediatricians. For optimal diagnostics, close collaboration between clinicians and biochemists are important, as well. In this text, indications and reaches primarily of the tests available in Croatia are clarified from the clinician's viewpoint. Separately are described indications for orientation metabolic and routine biochemical tests (available in all hospitals), highlighting additionally in practice neglected diagnostic values of those tests in recognizing of inherited metabolic diseases, and separately specific metabolic tests which are performed in the only metabolic laboratory in Croatia.

Racionalno indiciranje metaboličkih pretraga jedna je od ključnih sastavnica uspješne dijagnostike nasljednih metaboličkih bolesti. Pojam „racionalno“ u ovom kontekstu uključuje dobar odabir pretraga, njihov optimalan redoslijed i pravo vrijeme za njihovo otpočinjanje. Da bi se to realiziralo nužno je imati specifična znanja što se od koje pretrage i u kojem trenutku može očekivati, koliko se rezultati čekaju, koje su pretrage, gdje i pod kojima uvjetima dostupne. Zato je vrlo korisno da su u indiciranje metaboličkih pretraga u djece uključeni pedijatri koji se bave metaboličkim bolestima odnosno korisno je pri sumnji na bolesti iz ove skupine konzultirati specijaliste Referentnog centra i druge pedijatre subspecijaliste za bolesti metabolizma. Medicinski biokemičari tu u određenim segmentima mogu pomoći, pa kadikad dati i ključne informacije, ali ne mogu kompetentno procjenjivati kliničku sliku na temelju koje se odabiru pretrage. Zato je za optimalnu dijagnostiku nužna bliska suradnja osoblja u laboratoriju i kliničara. Cilj je ovog teksta pojasniti s gledišta kliničara indikacije i dosege ponajprije za pretrage koje su dostupne u nas. Iako pretraga kojima se otkrivaju metaboličke bolesti u širem

smislu pripadaju i genske analize, citološke i histološke analize pa i slikovne pretrage, ovdje će biti riječi uglavnom o biokemijskim pretragama. Zasebno ćemo se osvrnuti na orijentacijske i rutinske biokemijske pretrage tj. one koje se rade u svim bolničkim laboratorijima, pa i domovima zdravlja, i zasebno na specifične metaboličke pretrage tj. one koje se rade u metaboličkim laboratorijima. Osim indikacija navedenih u nastavku na odluku o opravdanosti pretraga kojima se otkrivaju nasljedne metaboličke bolesti mogu u različitoj mjeri utjecati brojni čimbenici, primjerice konsanguinitet roditelja ili postojanje sličnih bolesti u obitelji.^{1–6}

Orijentacijske metaboličke pretrage

Orijentacijske pretrage u hitnim stanjima. Njih treba raditi kao hitne pretrage u pacijenata koji su u

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-5119-9174>,
Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,
e-pošta: ibaric@kbc-zagreb.hr

metaboličkim krizama ili se na njih sumnja ili one prijetu. U te pretrage ubrajamo orijentacijske metaboličke pretrage – acidobaznu ravnotežu, glukozu u krvi, amonijak, laktat, ketonska tijela, ali i različite druge rutinske pretrage (krvna slika, CRP, urin, elektroliti, aminotransferaze, kreatin kinaza, urea, kreatinin, koagulogram) koje rade hitni laboratoriji. Orijentacijske metaboličke pretrage bolnički laboratorij treba raditi u svako doba dana i noći, a rezultate treba isporučiti unutar sat do dva. Ove pretrage *kao skupinu* treba indicirati u svih ugroženih pacijenata koji iz nejasnih razloga pokazuju znakove i simptome koji se mogu pripisati metaboličkim bolestima. To su sljedeći nejasni znakovi i simptomi: poremećaj svijesti, nejasni neurološki i/ili psihijatrijski simptomi i znakovi, opća slabost, znakovi disfunkcije jetre, mišićna slabost, rabdomioliza, srčano zatajenje, simptomi i znakovi hipoglikemije, promjene u načinu disanja (duboko, iregularno, ubrzano,..). Važno je da, ako je moguće, te pretrage budu učinjene iz jednog uzorkovanja, jer često o njihovim međuosobnim odnosima ovisi tumačenje rezultata, i da se uzorci uzmu u vrijeme krize jer u naknadno uzetim uzorcima često nema specifičnih abnormalnosti koje otkrivaju uzrok bolesti. Tipičan primjer je nestajanje iz uzoraka plazme i urina metabolita tipičnih za poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina nakon primjene infuzije glukoze. Neovisno o trenutnoj dostupnosti drugih pretraga važno je naglasiti da u hipoglikemiji uvijek treba provjeriti koliki su ketoni, u urinu ili krvi. Uz navedene osnovne metaboličke pretrage i ostale osnovne laboratorijske pretrage moguće je u većini slučajeva s priličnom pouzdanošću procjenjivati koja je bolest ili skupina nasljednih metaboličkih bolesti uzrok metaboličke krize.⁷ U takvim slučajevima hitno, s očekivanim rokom dobivanja nalaza unutar 24 sata, treba raditi sljedeće specifične metaboličke pretrage koje omogućavaju daljnje razjašnjavanje etiologije. To su mjerenje aminokiselina u plazmi i analize organskih kiselina u urinu i profila acilkarnitina u plazmi. Često je u nas zbog brže izvodljivosti, jer se svakodnevno radi u okviru novorođenačkog probira, korisno profil acilkarnitina analizirati u suhoj kapi krvi. U takvome uzorku mogu se, ali sa značajno smanjenom informativnošću, analizirati i neke aminokiseline. U pacijenata rođenih u Hrvatskoj nakon 1.10.2017., kada je započeo prošireni novorođenački probir, treba u situacijama kad se sumnja na metaboličku bolest, a posebno ako su pacijenti životno ugroženi, hitno zatražiti informaciju o cjelokupnom rezultatu proširenog novorođenačkog probira jer on može uputiti na bolest prepoznatljivu tom metodom, koja nije među propisanim ciljevima novorođenačkog probira.

Amonijak svakako treba izmjeriti bez odgađanja u svakog pacijenta s nejasnim neurološkim ili psihijatrijskim simptomima ili poremećajem funkcije jetre ili

nepodnošenjem hrane (nenapredovanje na tjelesnoj masi, mučnina, povraćanje) ili hipoglikemijom. Diferencijalna dijagnoza hiperamonijemije je široka, a opširnije je o hiperamonijemiji napisano u članku Maje Đorđević u ovom broju časopisa.

Laktat u kontekstu sumnje na nasljedne metaboličke bolesti treba mjeriti u krvi bolesnika s nejasnom hipoglikemijom, metaboličkom acidozom, neurološkim simptomima, hepatomegalijom i/ili mišićnom slabošću jer se povišena koncentracija laktata nalazi pri poremećajima glukoneogeneze, nekih glikogenoza, nekih poremećaja β -oksidacije masnih kiselina, poremećaja metabolizma biotina, organskih acidurija, poremećajima mitohondrijskog stvaranja energije i kasnijim fazama drugih poremećaja metaboličkih putova koji su locirani u mitohondriju, iako im svrha nije stvaranje energije. Pri procjeni koncentracije laktata nužno je znati je li uzorak pravilno uzet i postoji li neki drugi uzrok povišenoj koncentraciji laktata (cirkulacijska slabost, hipoksemija). Tijekom metaboličke dekompenzacije može doći do cirkulacijskog urušaja uz porast laktata koji može dosegnuti visoke koncentracije. Tada je teško procijeniti radi li se o laktacidozi zbog posljedica metaboličke dekompenzacije ili cirkulacijske slabosti. Uzorak za mjerenje koncentracije laktata bi trebalo uzeti bez venske staze, u bolesnika koji je prije toga mirovao bar pola sata, u epruvetu s ledenom perklornom kiselinom.

Mjerenje **ketona** (3-OH-butirata u krvi, acetoaceta-ta u urinu) indicirano je pri sumnji na poremećaje ketogeneze, obično povezane s hipoketotičnom hipoglikemijom, kad su ketoni niži nego što bi trebali biti i pri sumnji na poremećaje utilizacije, prijenosa ili razgradnje ketonskih tijela (ketolize), kad su oni viši nego što bi trebali biti. Mjerenje ima smisla u trenucima kad se navedeni poremećaji mogu otkriti (hipoglikemija, kontrolirano gladovanje odmjerenom prema bolesti na koju se sumnja, acidoza, ponekad i u sitom stanju pri težim poremećajima ketolize), a izvan tih vremena je uglavnom dijagnostički nesvrhovito.

Glukozu u krvi treba mjeriti kad god postoje simptomi i znakovi hipoglikemije, opisani u studentskim udžbenicima pa se ovdje neće ponavljati. Budući da je hipoglikemija često prolazna pojava, trenutke za njezina mjerenja treba odabrati prema očekivanim trenucima pojavljivanja. Oni su nakon gladovanja ili u blažoj varijanti prije obroka kad se sumnja na poremećaje u održavanju euglikemije, npr. glikogenoze tipa 0, 1, 3, 6, 9, na poremećaje glukoneogeneze ili ketogeneze (poremećaji beta-oksidacije, karnitinskog ciklusa ili zadnja dva koraka u sintezi ketona), a oko 30–60 minuta nakon obroka kad se sumnja da neki sastojak hrane ruši glukozu, primjerice fruktoza-1-fosfat u nasljednoj intoleranciji fruktoze ili leucin u sindromu hiperamonijemija-hiperinzulinizam. Zadnjih godina od velike su pomoći sve napredniji uređaji za tzv. kon-

tinuirano potkožno mjerenje glukoze pa ih treba koristiti ne samo za nadzor liječenja u već poznatih bolesnika s bolestima udruženima s hipoglikemijom već u svih pacijenata u kojih postoji sumnja na hipoglikemiju koja se ne može lako uhvatiti ciljanim uzorkovanjem.

Stanje **acidobazne ravnoteže** vrijedi provjeriti u svakog bolesnika s cirkulacijskom slabošću, posebno dehidriranog, u svakog ugroženog pacijenta, u svakog s nejasnom neurološkom slikom, općom slabosti, nejasnom bolesti jetre, Fanconijevim sindromom, znakovima bubrežnog zatajenja, mirisom na aceton, hiperamonijemijom, hipoglikemijom, hiperketonemijom, hiperlaktatemijom, a osobito ako je poremećeno disanje (bez obzira na koji način).

Zanemarene dimenzije uobičajenih biokemijskih pretraga

U praksi se većina pretraga indicira radi otkrivanja bolesti s kojima se patološki rezultati najčešće povezuju. No, više je takvih pretraga za koje se često zanemaruje da one mogu otkriti i neke nasljedne metaboličke bolesti i kad se na njih sumnja treba ih indicirati. Zato se i te pretrage u određenim kliničkim okolnostima mogu uvrstiti u „metaboličke pretrage“. Među njima su:

Osim što je značajno viša u ranijoj dojenačkoj dobi nego kasnije i što upućuje na tumore jetre povišena koncentracija **alfa-fetoproteina** bude povišena u tirozinemiji tipa 1 i nekim mitohondrijskim poremećajima stvaranje energije.

Aktivnost **alkalne fosfataze**, osim što bude povišena kod stanja s pojačanom izgradnjom kosti, kod kolestaze i benigne prolazne hipofosfatazemije, može biti pojačana i kod poremećaja biosinteze glikozilfosfatidilinozitolnog sidra, podskupine prirođenih poremećaja glikozilacije s više od 20 bolesti pa ju je indicirano izmjeriti i u pacijenata s nejasnom epilepsijom, mentalnom retardacijom, drugim neurološkim simptomima i kongenitalnim anomalijama. Česte su i poteškoće hranjenja, a opažaju se i bolesti srčanog mišića i ritma.⁸ Snižena je kod hipofosfatazije, a najčešće i kod akrodermatitisa enteropatika.

Kolesterol se obično mjeri zbog bojazni od hiperkolesterolemije. No, njegova snižena koncentracija može uputiti na postojanje nekog od 15-ak prirođenih poremećaja sinteze kolesterola, koji se zato jer je kolesterol i morfogen važan u embrionalnom razvoju, očituju prirođenim anomalijama, najčešće skeleta, ali i srca, genitala, abnormalnostima kože i kose. Može biti snižen i u peroksisomskim bolestima.

Dok se povišene vrijednosti **kreatinina** nalaze u bubrežnoj insuficijenciji, snižene koncentracije se, osim kod smanjenja mišićne mase, mogu naći kod prirodnih poremećaja sinteze kreatina pa kreatinin treba

mjeriti u djece koja imaju kliničku sliku koja asocira na te bolesti (epilepsija, psihomotoričko zaostajanje, elementi autizma).

Povišena koncentracija **triglicerida** je potencijalno koristan pokazatelj da nedostaje glukoze ili da se onda nedovoljno utilizira. Zato ih je osim pri sumnji na dislipoproteinemije korisno izmjeriti pri sumnji na stanja povezana s hipoglikemijom, osobito glikogenoze.

Primarne hiperuricemije ne bi trebale biti jedini razlog za mjerenje **urata**. Korisno ih je mjeriti i u pacijenata kod kojih se sumnja na glikogenoze, druge bolesti s hiperlaktatemijom, intoleranciju fruktoze, poremećaje metabolizma purina, koji se klinički očituju različitim kombinacijama neuroloških, hematoloških i nefroloških simptoma i znakova (epilepsija, različiti neurološki simptomi, imunodeficijencija, anemija, urinarni kamenci). Snižena pak koncentracija urata nalazi se kod manjka molibdenskog kofaktora koji uzrokuje epilepsiju, najčešće u prvim danima i tjednima života pa i zbog treba u djece s epilepsijom izmjeriti urate.

Na **ureu** se najčešće gleda kao pokazatelj bubrežne insuficijencije i hidracije. No, ako je ona niža nego što odgovara stupnju hidracije treba u obzir uzeti i poremećaje ciklusa ureje.

Citološki pregled razmaza periferne krvi potencijalni je izvor brojnih putokaza prema dijagnozi većeg broja metaboličkih bolesti pa ga treba učiniti kad se sumnja na teaurizmoze, pacijenata sa zatajenjem jetre, ataksijom i drugim neurološkim simptomima.⁹

Specifične metaboličke pretrage

Glavne indikacije za **mjerenje aminokiselina** pokazuje **tablica 1**. Najčešće se mjere u plazmi, ali ovisno o kliničkoj slici i urinu i cerebrospinalnom likvoru. Analiza tankoslojnom kromatografijom, tzv. kvalitativna analiza nije dovoljno dobra. Osim u dijagnostičke svrhe mjerenje aminokiselina je nužno i za redovito praćenje bolesnika s brojnim nasljednim metaboličkim bolestima, osobito onima koje se liječe niskoproteinskom dijetom.

Analiza organskih kiselina je pretraga na čije rezultate mogu utjecati poremećaji brojnih metaboličkih putova- razgradnje aminokiselina uključujući ciklus ureje, beta-oksidacije masnih kiselina, neurotransmitora, mitohondrijskog stvaranja energije, sinteze kolesterola, purina i pirimidina i drugih. Indikacije za analizu pokazuje **tablica 2**. Osim u dijagnostičke svrhe analiza je nužna i za redovito praćenje bolesnika s nekolicinom nasljednih metaboličkih bolesti.

Profil acilkarnitina, što znači koncentracije slobodnog karnitina i spojeva karnitina s mnogim organskim i masnim kiselinama, može upućivati na brojne poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina, karnitinskog

TABLICA 1. INDIKACIJE ZA ANALIZU AMINOKISELINA, POD PRETPSTAVKOM DA SU NAVEDENI SIMPTOMI, ZNAKOVI I LABORATORIJSKI NALAZI UZROČNO NERAZJAŠNJENI.

TABLE 1. INDICATIONS FOR AMINO ACIDS ANALYSIS, ASSUMING THAT LISTED SIGNS, SYMPTOMS AND LABORATORY FINDINGS ARE ETIOLOGICALLY UNCLEAR

Osobitosti anamneze/ History features	Simptomi i znakovi/ Symptoms and signs
<ul style="list-style-type: none"> • (Izbjegnuta) nagla smrt u braće i sestara / (Near-miss) sudden infant death syndrome • Neurološko pogoršanje nakon uredne trudnoće i porođaja kratko vrijeme nakon početka hranjenja / Neurological deterioration following uneventful pregnancy and delivery shortly after start of feeding • Krize vezane za razdoblja gladovanja, stresa ili banalnih infekcija / Crises associated with fasting, stress or banal infections • Progresivan tijek neurološke, mišićne ili jetrene bolesti / Progressive course of neurological, muscle or liver disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Većina neuroloških simptoma, a posebno / Most neurological symptoms and aspecially <ul style="list-style-type: none"> – poremećaji svijesti različite dubine / consciousness disorders of variable degree – mentalna retardacija / mental retardation – recidivne konvulzije (posebno mioklonog tipa) / recurrent convulsions (aspecially of myoclonic type) – ekstrapiramidni simptomi / extrapyramidal symptoms – hipotonija / hypotonia – slika moždanog udara / stroke-like event – poremećaj u razvoju govora / speech development disorder – mikrocefalija / microcephaly • Sindrom sličan Reyeovom / Reye-like syndrome • Psihijatrijski simptomi i znakovi / Psychiatric symptoms and signs • Dispneja ili apneja / Dyspnea or apnea • Miopatija / Myopathy • Kardiomiopatija / Cardiomyopathy • Recidivno povraćanje, tvrdokorni proljev / Recurrent vomiting, persistent diarrhea • Nenapredovanje na tjelesnoj masi / Failure to thrive • Znakovi jetrene bolesti / Signs of liver disease • Termolabilnost / Termolability • Marfanoidni habitus, osteoporoza / Marfanoid habitus, osteoporosis • Poliurija, urolitijaza, nefrokalcinoza / Polyuria, urolithiasis, nephrocalcinosis • Neobičan miris / Strange odour • Rahitis, artritis / Rickets, arthritis • Sklonost infekcijama / Tendency to infections • Hiperkeratoza, hiper- ili hipopigmentacija, kožni ulkusi, fotosenzitivnost / Hyperkeratosis, hyper- or hypopigmentation, skin ulcers, photosensitivity • Luksacija leće, visoka miopija, keratopatija, gubitak vida / Lens luxation, high myopia, keratopathy, vision loss • Rane tromboze / Early thrombosis • Kronični respiratorni simptomi (kad je u podlozi alveolarna proteinoza) / Chronic respiratory symptoms (when caused by alveolar proteinosis) • Tamna urin / Dark urine
Osobitosti laboratorijskih nalaza / Characteristics of laboratory findings <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemija / Hypoglycemia • Metabolička acidoza / Metabolic acidosis • Makrocitna anemija / Macrocytic anemia • Ketoza, posebno ketonurija u novorođenčeta / Ketosis, aspecially ketonuria in newborn • Hiperamonijemija / Hyperammonemia • Laktacidemija / Lactacidemia • Hipofosfatemija / Hypophosphatemia • Povišena aktivnost aminotransferaza / Increased activity of aminotransferases • Poremećaji koagulacije / Coagulation disorders • Povišena aktivnost kreatin kinaze / Increased activity of creatin kinase • Kristali u sedimentu urina / Crystals in urinary sediment 	

ciklusa, razgradnje organskih kiselina i nekolicinu drugih poremećaja. Dok pri sumnji na organske acidoze u pacijenta koji stvara urin ne može zamijeniti standardnu analizu organskih kiselina u urinu, u otkrivanju ostalih navedenih poremećaja ima jednu od ključnih uloga. Može ga se analizirati iz suhe kapi krvi, što se koristi u novorođenačkom probiru, i iz plazme. Analiza je indicirana osobito u pacijenata s nejasnim metaboličkim krizama, mišićnom slabošću, kardiomiopatijama, hipoglikemijom, naročito hipoketotičnom, hiperamonijemijom i/ili poremećajem funkcije jetre.

Ukupni homocistein treba izmjeriti u svih bolesnika s nejasnim makrocitnom anemijom, marfanoidnim habitusom, ranim trombozama, luksacijom leće, visokom miopijom, gubitkom vida, sumnjom na manjak vitamina B₁₂ ili folne kiseline, hemolitičko-uremičnim sindromom, neurološkim ili psihijatrijskim simptomima.

Galaktozu u krvi i urinu valja izmjeriti u sve djece s nejasnom disfunkcijom jetre, posebno ako je riječ o dojenčadi, kao i u djece s mrenom.

Analizu **sijalotransferina** je indicirano učiniti u svih pedijatrijskih bolesnika s nejasnim neurološkim simptomima i nejasnom fibrozom jetre. Mogu imati i druge znakove bolesti, ali su oni gotovo bez izuzetka praćeni i neurološkom kliničkom slikom. U prva približno tri mjeseca života pretraga može biti nepouzdana zbog odražavanja majčinog sijalotransferinskog statusa u plazmi djeteta.

Mukopolisaharidi (glikozaminoglikani) se načelno analiziraju u 24-satnom urinu. Mjeri se ukupna količina i razdvajaju kromatografski. Pretraga je indicirana ponajprije pri sumnji na mukopolisaharidoze, tj. u pacijenata koji u različitim kombinacijama imaju više ili manje progresivne deformitete kostura, grublje crte lica, niski rast, mentalnu zaostalost, epilepsiju, hepa-

TABLICA 2. INDIKACIJE ZA ANALIZU ORGANSKIH KISELINA, POD PRETPOSTAVKOM DA SU NAVEDENI SIMPTOMI, ZNAKOVI I LABORATORIJSKI NALAZI UZROČNO NERAZJAŠNJENI

TABLE 2. INDICATIONS FOR ORGANIC ACIDS ANALYSIS, ASSUMING THAT LISTED SIGNS, SYMPTOMS AND LABORATORY FINDINGS ARE ETIOLOGICALLY UNCLEAR

Osobitosti anamneze/ History features	Simptomi i znakovi/ Symptoms and signs
<ul style="list-style-type: none"> • Vegetarijanska prehrana majke u trudnoći i za vrijeme dojenja / Mother's vegetarian diet during pregnancy or breast feeding • Majčina bolest jetre (steatoza) u trudnoći / Mother's liver disease (steatosis) in pregnancy • Neurološko pogoršanje nakon uredne trudnoće i porođaja kratko vrijeme nakon početka hranjenja / Neurological deterioration following uneventful pregnancy and delivery shortly after start of feeding • Krize vezane za razdoblja gladovanja, stresa ili banalnih infekcija / Crises associated with fasting, stress or banal infections • Progresivan tijek neurološke, mišićne ili jetrene bolesti / Progressive course of neurological, muscle or liver disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Većina neuroloških simptoma, a posebno / Most neurological symptoms and aspecially <ul style="list-style-type: none"> – poremećaji svijesti različite dubine / consciousness disorders of variable degree – neizolirana mentalna retardacija / non-isolated mental retardation – recidivne konvulzije (posebno mioklonog tipa) / recurrent convulsions (aspecially of myoclonic type) – hipotonija/ hypotonia – distonija, diskinezija i ekstrapiramidni znaci općenito / dystonia, dyskinesia and extrapyramidal symptoms in general – makrocefalija / macrocephaly – progresivna periferna neuropatija / progressive peripheral neuropathy – slika moždanog udara / stroke-like event – poremećaj u razvoju govora / speech development disorder • Reyeov sindrom / Reye-like syndrome • Dispneja ili apneja / Dyspnea or apnea • Miopatija / Myopathy • Kardiomiopatija / Cardiomyopathy • Recidivno povraćanje / Recurrent vomiting • Tvrdokorni proljev / Persistent diarrhea • Nenapredovanje na tjelesnoj masi / Failure to thrive • Znakovi jetrene bolesti / Signs of liver disease • Splenomegalija / Splenomegaly • Kronični ili recidivni pankreatitis / Chronic or recurrent pancreatitis • Poliurija / Polyuria • Urolitijaza / Urolithiasis • Neobičan miris / Strange odour • Sklonost infekcijama / Tendency to infections
Osobitosti laboratorijskih nalaza / Characteristics of laboratory findings	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemija / Hypoglycemia • Metabolička acidoza / Metabolic acidosis • Povećan anionski zjap / Increased anion gap • Anemija, leukocitopenija, trombocitopenija / Anemia, leukocytopenia, thrombocytopenia • Ketoza, posebno ketonurija u novorođenčeta / Ketosis, particularly ketonuria in newborn • Hiperamonijemija / Hyperammonemia • Laktacidemija / Lactacidemia • Hiperuricemija / Hyperuricemia • Neimuna hemolitička anemija / Non-immune hemolytic anemia • Povišena aktivnost aminotransferaza / Increased activity of aminotransferases • Povišena aktivnost kreatin kinaze / Increased activity of creatine kinase • Sniženi kolesterol / Decreased cholesterol 	

tosplenomegaliju, gubitak sluha, zamućenje rožnice, hiperaktivnost, insomniju, promjene na srčanim zalis-cima, makroglosiju, kontrakture zglobova, kile, a ponekad se već pri rođenju vidi fetalni hidrops. Pri sumnji na mukopolisaharidoze ne treba oklijevati s indiciranjem pretrage i računati da je riječ o sporo progresivnim bolestima pa da dijagnoza nije hitna jer mogućnosti i ishod liječenja nekoliko oblika ovisе o uznapredovalosti bolesti.

Oligosaharidi se analiziraju u jednokratnom urinu i imaju slične indikacije kao mukopolisaharidi, a može im se dodati još mrlja boje višnje na očnom dnu.

Hitotriozidaza je lizosomski enzim koji je biljeg aktivacije stanica monocitno-makrofagnog reda. Bude povišen kod nekih bolesti nakupljanja, ponajviše kod Gaucherove i Niemann-Pickovih bolesti. U približno 5% pripadnika bjelačke populacije je genetski neaktivan što može rezultat pretrage učiniti lažno negativnim.

Sulfitni test pod sumnjom na primarni ili sekundarni manjak sulfit oksidaze treba učiniti u još toplom urinu novorođenčeta ili dojenčeta s epileptičkom encefalopatijom, ali i starijeg djeteta s epilepsijom.

Mjerenje **S-adenozilmetionina** i **S-adenozilhomocisteina** indicirano je u izoliranim hipermetioninemijama koje se klinički mogu očitovati u različitim kombinacijama brojnim neurološkim simptomima i znakovima uključujući rane psihomotoričko zaostajanje i hipotoniju, miopatijom s povišenom kreatin kinazom, različitim stupnjem poremećaja jetrene funkcije, poremećajima koagulacije, pa i fetalnim hidropsom. Ova dva metabolita uvijek se mjere skupa, najbolje u uzorku iz kojeg se mjere i metionin i ukupni homocistein.

Piruvat je rijetko indicirano mjeriti neovisno o laktatu. Paralelan rast laktata i piruvata upućuje na manjak piruvat dehidrogenaze pa je oba ta metabolita indicirano istovremeno mjeriti u nejasnoj hiperlaktatemiji u bolesnika s nejasnim neurološkim simptomima. Piruvat se mjeri kad postoji sumnja na ovu bolest i ako nema povišenja laktata, primjerice uz agenezu korpusa kalozuma i atrofiju mozga, hipo-ili hipertoniju mišića, mišićnu slabost, brzo zamaranje, pogoršanje ili pojavu simptoma (ataksija, disartrija, slabija ravnoteža, strabizam, slabost) uz interkurentne infekcije i druge stresne situacije. Porast laktata uz normalan piruvat pri sumnji na mitohondrijske poremećaje stva-

ranja energije upućuje ponajprije na poremećaje respiratornog lanca. Piruvat treba mjeriti i kod nejasnih hipoglikemija ako postoje pridruženi neurološki simptomi zbog mogućeg manjka piruvat karboksilaze. Uzorak se, kao i za mjerenje laktata uzima na ledenu perklornu kiselinu.

Slobodne masne kiseline mjere se, zajedno s **3-OH-butiratom**, pri sumnji na poremećaje ketogeneze, obično povezane s hipoketotičnom hipoglikemijom pri kojima je njihov omjer povišen, i pri sumnji na poremećaje razgradnje ketonskih tijela (ketolize) kad im je omjer snižen. Mjerenje ima smisla u trenucima kad se navedeni poremećaji mogu otkriti (hipoglikemija, kontrolirano gladovanje odmjereno prema bolesti na koju se sumnja, acidoza), a izvan tih vremena je uglavnom nesvrhovito.

Mjerenje **aktivnosti pojedinih enzima** radi se kad se sumnja upravo na njihov manjak tj. na točno određene bolesti. U našem metaboličkom laboratoriju to su uglavnom lizosomski enzimi, a izuzetak je **biotinidaza** koju treba mjeriti kod nejasnih neuroloških simptoma (hipotonija, ataksija, konvulzije, psihomotoričko zaostajanje, mentalna insuficijencija), nejasnih kožnih eritema, ispadanja kose, sklonosti infekcijama, osobito ako su povezane s metaboličkom acidozom i porastom laktata. U pravilu je manjak biotinidaze praćen i različitim abnormalnostima u izlučivanju organskih kiselina. Zanimljivo je da se povišena aktivnost može naći u nekih bolesnika s jetrenim glikogenozama.

Neke od metaboličkih pretraga se indikacijama preklapaju s drugima pa pri nekim indikacijama treba odabrati jednu od njih umjesto da se učine obje.

U racionalno indiciranje metaboličkih pretraga su, nažalost, uključene i **postmortalne pretrage**. S namjerom da se nakon smrti otkrije uzrok bolesti i time možda dođe do važnih informacija za živuće bolesne članove obitelji i/ili omogućiti cjelovito genetsko informiranje i eventualno prenatalna dijagnostika, treba u moribundnih ili netom umrlih bolesnika u kojih se sumnja na metaboličku bolest koja nije bila dokazana pohraniti plazmu, urin, krv u EDTA, eventualno i cerebrospinalni likvor, učiniti biopsiju kože za kulturu fibroblasta, prema potrebi biopsiju i drugih tkiva. Interpretacija nalaza metaboličkih pretraga uzetih u ovim uvjetima većinom je vrlo otežana zbog utjecaja stresa, katabolizma i/ili postmortalnih procesa koji tada često dominiraju.

Analize u cerebrospinalnom likvoru

One su važna dodatna mogućnost, pa makar i na kraju, i obavezna pretraga u svih bolesnika s nejasnim

neurološkim znakovima i simptomima. Pravi trenutak za punkciju treba odabrati na individualnoj osnovi, ali ako postoji indikacija pretragu ne treba odgađati. Standardno se u likvoru mjere pri sumnji na metaboličku bolest glukoza (uvijek uz mjerenje glukoze u krvi netom prije punkcije), proteini, laktat i aminokiseline, a često neurotransmitori. Za potonje bi trebao postojati barem neki od indikatora (hipotonija, termolabilnost, neadekvatno znojenje, nejasne oscilacije krvnog tlaka, hipersalivacija, okulogirne krize, mioza, ptoza vjeđa, hipomimija, diskinezija, hipokinezija, apnea, nekontrolirana epileptička encefalopatija).

Iako se ovaj tekst odnosi samo na pretrage dostupne u nas, valja naglasiti da za pretrage koje se rade u inozemstvu i koje su, zapravo, uz odgovarajuće objašnjenje HZZO-u također dostupne, trebaju vrijediti jednake indikacije kao da se rade u Hrvatskoj.

ZAHVALA

Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman i Ivo Barić su članovi Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543).

LITERATURA

1. *Barić I.* Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I. (ur.) Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 127–92.
2. *Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J (ur.)*. Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach. 2. izd. Berlin: Springer; 2017.
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase [pristupljeno 9.1.2024.] Dostupno na: <http://www.iembase.org/>
4. *Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J (ur.)* Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
5. *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.* The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001. (online <https://ommbid.mhmedical.com/>)
6. *Zschocke J, Hoffmann GF.* Vademecum Metabolicum. 5. izd. Stuttgart: Nutricia&Thieme; 2020.
7. *Barić I.* Hitna stanja zbog nasljednih metaboličkih bolesti. U: Meštrović J (ur.) Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada, 2022. str. 578–595
8. *Bellai-Dussault K, Nguyen TTM, Baratang NV, Jimenez-Cruz DA, Campeau PM.* Clinical variability in inherited glycolphosphatidylinositol deficiency disorders. Clin Genet. 2019;95(1):112–121.
9. *Petković Ramadža D, Čaleta T, Gjadrov-Kuvedžić K, Bilić E, Barić.* Kako iz nalaza krvne slike prepoznati nasljednu metaboličku bolest? Pediatr Croat. 2016;60(3): 79–86.



Uloga biokemijskih metoda u dijagnostici nasljednih metaboličkih poremećaja u doba novih tehnologija

The role of biochemical methods in the diagnosis of inherited metabolic diseases in the new technology era

Ksenija Fumić^{1,2}, Ana Škaričić¹, Iva Bilandžija Kuš¹, Korana Lipovac¹, Ivana Križić¹

¹ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

² Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI;
CILJANA METABOLOMIKA;
NECILJANA METABOLOMIKA;
MIKROUZORKOVANJE

Keywords

INBORN ERRORS OF METABOLISM;
TARGETED METABOLOMICS;
UNTARGETED METABOLOMICS;
MICROSAMPLING

SAŽETAK. U izazovnom području nasljednih metaboličkih bolesti težimo preventivnom, prediktivnom, personaliziranom i participativnom pristupu bolesniku. Suvremene laboratorijske tehnologije u području „-omika“: genomike, transkriptomike, epigenomike, proteomike, glikomike, metabolomike i lipidomike pružaju velike dijagnostičke mogućnosti, omogućuju bolje patofiziološko razumijevanje poremećaja kao i razvoj novih terapijskih pristupa. Jedan od vodećih izazova u ovom području postaje integracija i klinička važnost velikog broja dobivenih podataka. Unatoč dostupnosti mnogobrojnih novih tehnologija, biokemijske metode i nadalje zauzimaju važno mjesto u dijagnostici i praćenju tijeka liječenja rijetkih bolesti. U kliničkoj praksi, osim ciljane metabolomike, neciljana metabolomika postaje neizostavna tehnologija koja omogućuje pronalazak novih specifičnih biljega, metaboličko profiliranje te personaliziran pristup liječenju.

SUMMARY. In a challenging field of inherited metabolic diseases, the aim is preventive, predictive, personalized and participative approach to the patient. Modern laboratory technologies in the following omics fields: genomics, transcriptomics, epigenomics, proteomics, glycomics, metabolomics and lipidomics, provide great diagnostic possibilities, allow better pathophysiological understanding of disorders and enable development of novel therapeutic approaches. One of the principal challenges in this area turns out to be the integration and clinical significance of a large number of obtained data. Despite availability of numerous new technologies, biochemical methods still have an important place in diagnostics and monitoring of the therapy course of rare diseases. In addition to targeted metabolomics, untargeted metabolomics is in clinical practice becoming a dependable technology that allows detection of novel specific markers, metabolic profiling and personalized approach to treatment.

Nasljedne metaboličke bolesti (NMB) podskupina su rijetkih bolesti s ukupnom pojavnosti od približno 1 : 1000 novorođenčadi i izrazito heterogene kliničke slike. U njihovoj se podlozi nalaze nasljedni genski poremećaji koji se očituju promjenama u metabolizmu malih molekula (npr. aminokiselina, masnih kiselina, jednostavnih šećera i sl.) i/ili velikih molekula (npr. glikozaminoglikana, glikogena, sfingolipida i sl.). Identifikacija i promjene koncentracija ovih molekula u različitim biološkim uzorcima pojedinog bolesnika izazovi su na koje treba odgovoriti suvremena metabolomika korištenjem spektrometrijskih i spektroskopskih tehnika. Dob pojave simptoma i klinički izražaj ovise o težini metaboličkog poremećaja, odnosno o ostatnoj enzimskoj aktivnosti ili mjestu nastanka bloka u metaboličkim procesima. Njihova presimptomatska dijagnostika i uvođenje terapije sprječava moguće teške i nepovratne posljedice za zdravlje.¹ Za jedan dio NMB već je dostupna odgovarajuća terapija te je stoga njihovo prepoznavanje u *novorođenačkom probiru* iz uzorka suhe kapi krvi na standardiziranom filtarskom papiru (engl. dried blood spot, DBS) u

prvim danima života optimalan dijagnostički pristup. Velik iskorak u ovakvom načinu dijagnostike omogućilo je uvođenje tehnologije povezanog sustava tekućinske kromatografije visokog učinka – tandemске spektrometrije masa (engl. high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS) u metaboličke laboratorije. Ova osjetljiva tehnologija omogućuje ranu dijagnozu za više od 50 NMB, uključujući aminoacidopatije, organske acidurije, poremećaje beta-oksidacije masnih kiselina i u novije vrijeme lizosomskih bolesti nakupljanja.² Uvrštavanje bolesti u nacionalne programe novorođenačkog probira razlikuje se među pojedinim zemljama. Ono ovisi, osim o osnovnim prihvaćenim kriterijima, i o etičkim, medicinskim i ekonomskim aspektima pojedinih zemalja.³ Unatoč velikom napret-

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ksenija Fumić, dr. med., <https://orcid.org/0009-0001-7343-7436>
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb,
e-pošta: kfumic@kbc-zagreb.hr

ku u ovom dijagnostičkom pristupu NMB-ima, on i nadalje obuhvaća samo mali dio rijetkih bolesti.⁴

Prepoznavanje kliničkih znakova i simptoma bolesti za više od 1.500 za sada poznatih NMB ostaje i nadalje izazov za kliničare. Na tome se temelji tzv. *selektivan dijagnostički pristup* NMB-ima koji podrazumijeva opsežnu specijalističku obradu, uključujući biokemijsku laboratorijsku dijagnostiku. Klinička slika ovih bolesti izrazito je raznolika, često nespecifična i višesistemska, a simptomi različite jakosti mogu se pojaviti u bilo kojem životnom razdoblju, od novorođenačke do odrasle dobi.⁵ Poremećaji su podijeljeni u skupine prema predloženoj međunarodnoj podjeli NMB (engl. International classification of inherited metabolic disorders, ICIMD).⁶

Uloga ciljane metabolomike u dijagnostici NMB

Tradicionalan pristup selektivnoj laboratorijskoj dijagnostici NMB u metaboličkom laboratoriju uobičajeno se odvija u nekoliko faza: započinje osnovnim i specifičnim dijagnostičkim metaboličkim pretragama te, ovisno o dobivenim nalazima, slijede mjerenja aktivnosti enzima i/ili koncentracije proteina i kao potvrdni testovi analize gena. Izbor i slijed pretraga ponajprije ovisi o kliničkoj prezentaciji bolesnika.^{4,7} Osnovne i specifične metaboličke pretrage oslanjaju se na analizu određenih metabolita, malih organskih molekula (≤ 1000 m/z), koji su međuprodukti ili krajnji produkti različitih enzimskih procesa. Identifikaciju i mjerenje koncentracija takvih molekula poznate kemijske strukture u biološkim uzorcima omogućuju metode ciljane metabolomike.⁸

U dijagnostičkim centrima za analizu takvih molekula koristile su se različite spektrofotometrijske, fluorimetrijske, imunokemijske i jednostavne kromatografske metode. U novije vrijeme potonje se metode sve više zamjenjuju specifičnijim i osjetljivijim metodama, kombinacijama kromatografskih metoda s masenom spektrometrijom, koje omogućuju razdvajanje različitih molekula u uzorku na temelju odnosa mase prema naboju (m/z). Za analize su potrebni mali volumeni uzoraka (< 50 μ L). Najčešće korištene metode ciljane metabolomike u kliničkoj praksi jesu plinska kromatografija povezana sa spektrometrijom masa (engl. gas chromatography coupled with mass spectrometry, GC-MS), ionska izmjena i HPLC-MS/MS. GC-MS je jedna od najinformativnijih tehnologija koja se koristi za analizu bioloških uzoraka u postavljanju dijagnoze i praćenju tijeka liječenja niza NMB, kao npr. organskih acidurija, poremećaja razgradnje masnih kiselina, poremećaja ciklusa ureje, aminoacidopatija i drugih. Najčešća primjena GC-MS-a u metabolomici NMB jest u analizi organskih kiselina. Međutim, GC-MS analize imaju i neka ograničenja: kolucija analita može onemogućiti njihovu pravilnu

identifikaciju i mjerenje, a izrazito polarni, termolabilni spojevi ili spojevi velike molekularne mase teško se razdvajaju.⁹ Zbog toga se u ciljanoj metabolomici sve češće koristi srodna tehnologija HPLC-MS/MS. Prednost je ove tehnologije u odnosu na GC-MS mogućnost analiza i mjerenja koncentracija nehlapljivih spojeva, kao i spojeva velikih molekularnih masa. Zbog visoke osjetljivosti, selektivnosti i ponovljivosti tehnologija HPLC-MS/MS postala je jednom od najkorišćenijih tehnologija u suvremenoj ciljanoj metabolomici. Nezaobilazna klinička primjena ove tehnologije jest u novorođenačkom probiru na NMB iz uzoraka DBS-a analizom aminokiselina i acil-karnitina te njihovih omjera. Osim toga, ova tehnologija je neophodna za provođenje potvrdnih testova iz plazme i urina nakon nalaza pozitivnoga novorođenačkog probira.¹⁰

HPLC-MS/MS metode sve više zamjenjuju i spektrofotometrijske metode za mjerenje aktivnosti lizosomskih enzima iz različitih vrsta uzoraka. Na taj je način moguće iz istog uzorka DBS-a u jednoj analizi odrediti aktivnosti i više od desetak lizosomskih enzima (tzv. multipleks-analize). Ovakav pristup omogućuje njihovu primjenu i u novorođenačkom probiru.¹¹ Navedena je tehnologija osjetljivija od dosadašnjih kromatografskih tehnika i u analizi metabolita iz urina karakterističnih za pojedine skupine lizosomskih bolesti nakupljanja (npr. glikozaminoglikani, oligosaharidi).¹² Osim toga, HPLC-MS/MS analize nužne su za određivanje specifičnih biljega koji povećavaju specifičnost laboratorijske dijagnostike i doprinose praćenju tijeka liječenja pojedinih lizosomskih bolesti nakupljanja.^{13,14,15}

Potrebno je napomenuti da pri tumačenju izmjerenih vrijednosti metabolita bilo kojom metodom ciljane metabolomike treba imati na umu da promjene u koncentracijama ne moraju uvijek upućivati na NMB. Naime, one mogu biti posljedica nepravilnog uzimanja uzoraka i/ili pripreme bolesnika prije uzorkovanja, a mogu se i sekundarno javljati kao posljedica osnovnoga nemetaboličkog poremećaja. Njihovo tumačenje ovisi i o vremenu uzimanja uzorka te je u laboratoriju moguće jedino uz dostavljene osnovne kliničke podatke o bolesniku.

U provođenju selektivne dijagnostike NMB metodom ciljane metabolomike koristi se raznolik spektar biokemijskih testova za analizu ograničene količine metabolita. Takav pristup zahtijeva i veći broj analitičke opreme u metaboličkom laboratoriju, a vremenski je zahtjevan zbog ručne pripreme uzoraka i tumačenja dobivenih nalaza.

Mogućnosti i ograničenja neciljane metabolomike u dijagnostici NMB

Metabolom podrazumijeva zbir svih malih molekula koji se nalaze u biološkom uzorku u vrijeme njegova uzorkovanja (molekule veličine 50 – 15 00 Da).

To je trenutačna biokemijska slika stanja organizma koja uključuje informacije o interakcijama između organizma i njegove okoline te mikrobioma.¹⁶ Za razliku od ciljane metabolomike, koja omogućuje mjerenje samo određenog broja poznatih metabolita, neciljana metabolomika pruža mogućnost detekcije i mjerenja svih analita i njima srodnih tvari u biološkim uzorcima (metabolite, produkte razgradnje molekula, sastojke matriksa, spojeve nepoznatih struktura).¹⁷

Za analize neciljane metabolomike najčešće se koriste povezani sustavi kvadrupol – analizator vremena leta (engl. quadrupole time-of-flight, QTOF) ili kvadrupolna linearna stupica za ione – Orbitrap (engl. *hybrid linear ion trap* [LTQ] – *Orbitrap*). Ovakvi sustavi imaju mogućnost dodatne fragmentacije iona i različite načine njihova skeniranja, što rezultira širokim prikazom analita u biološkim uzorcima, tzv. *metaboličkim profiliranjem*.¹⁸ U metaboličkim dijagnostičkim centrima u upotrebi su i različite kombinacije uređaja zasnovanih na visoko osjetljivoj masenoj spektrometriji (engl. high-resolution mass spectrometry, HRMS) koji omogućuju metaboličko profiliranje iz malog volumena bioloških uzoraka, odnosno *metabolički probir sljedeće generacije* (engl. next-generation metabolic screening, NGMS). Takav analitički pristup daje bolju mogućnost uvida u složene metaboličke putove kao i u metabolički fenotip bolesti, doprinosi razumijevanju patofiziološke podloge rijetkih bolesti te otkrivanju novih specifičnih biljega.^{19–23} Sve navedeno može u velikoj mjeri doprinijeti i razvoju novih terapijskih pristupa za NMB.^{24,25} Nadalje, jedna od kliničkih primjena neciljane metabolomike jest analiza uzorka plazme pacijenta nakon pronalaska varijanti nepoznate važnosti (engl. variants of uncertain diagnostic significance, VUS) pri sekvenciranju cijelog egzoma i/ili genoma. Nalaz specifičnoga biokemijskog profila metabolita za određenu bolest može dati uvid u patogenost nadenog VUS-a.²⁶

U novije se vrijeme metode sekvenciranja sljedeće generacije (engl. next generation sequencing, NGS) sve učestalije koriste već u početnoj fazi selektivnog probira na NMB. Dijagnostička učinkovitost cjeloegzomskog sekvenciranja za ovu skupinu rijetkih bolesti procjenjuje se na oko 40 – 70%.²⁷ Metode su postale cjenovno prihvatljive, a primjena bioinformatike poboljšala je brzinu obrade podataka te stoga možemo očekivati njihovu još učestaliju primjenu u svim koracima selektivnog probira na NMB. Dosadašnji radovi pokazali su da neciljana metabolomika ima oko šest puta veću dijagnostičku učinkovitost od primjene ciljane metabolomike u dijagnostici NMB.²⁸ Međutim, identifikacija i mjerenje više od 10.000 molekula u jednoj analizi velik je dijagnostički izazov. Odgovarajuće tumačenje dobivenih podataka za pojedinog pacijenta dodatno komplicira mogući utjecaj prehrane, terapije i drugih vanjskih čimbenika.^{29,30} Treba uzeti u obzir i činjenicu da metodama neciljane metabolomike nije

moguće analizirati velike molekule kao što su kompleksni oligosaharidi i lipidi, što je dodatni ograničavajući čimbenik njihove primjene u dijagnostici lizosomskih bolesti nakupljanja kao i kongenitalnih poremećaja glikozilacije. Osim toga, metode nisu odgovarajuće za analizu molekula koje zahtijevaju posebnu obradu prije analize (npr. homocistein). Jedno od glavnih ograničenja za širu primjenu neciljane metabolomike u kliničkoj praksi jest činjenica da za obradu tako velikog broja složenih podataka nemamo standardiziran pristup koji bi bio primjenjiv u rutinskoj dijagnostici NMB. Danas je razvijen velik broj softverskih alata za obradu i analizu metaboličkih podataka koji uz ostale alate umjetne inteligencije pomažu u tumačenju dobivenih vrijednosti. Takav pristup zahtijeva usku suradnju multidisciplinarnog tima stručnjaka, uključujući medicinske djelatnike, analitičare i bioinformatičare koji još uvijek nisu dio tima u većini metaboličkih dijagnostičkih centara.^{28,30} Nadalje, klinička značajnost analiza ovisi i o usporedbi s kontrolnim referentnim uzorcima koji bi trebali biti iz iste populacije. Zbog potonjih brojnih čimbenika koji utječu na tumačenje rezultata analize neciljane metabolomike, oni se smatraju probirnim biokemijskim analizama koje treba potvrditi drugim potvrdnim testovima (mjerenjem aktivnosti enzima i/ili genskim analizama).

Sve učestalije korištenje tehnologija metabolomike pretraživanja dovodi do identifikacije promjena *metabolita nepoznate važnosti* (engl. features of unknown significance, FUS). U plazmi svakog pacijenta prisutni su brojni FUS-evi. Oni mogu biti rezultat specifičnih promjena metabolita u endogenom metabolizmu, no isto tako mogu biti posljedica prehrane, lijekova ili crijevnog mikrobioma. Pomoć u njihovu tumačenju pružaju dostupne komercijalne knjižnice, bioanalitički alati i/ili web-sučelja (npr. Human Metabolome Database, Metlin, <http://mcid.chem.ualberta.ca>, www.vmh.life i dr.).

Uzimajući u obzir sve navedeno, još uvijek samo mali broj dijagnostičkih centara može odgovoriti izazovima tumačenja NGMS-a bioloških uzoraka u području NMB. Velik iskorak u dijagnostici očekuje se od buduće integracije podataka dobivenih cjeloegzomskim sekvenciranjem s podacima dobivenim metabolomikom pretraživanja. Unatoč tomu, niti takav pristup neće moći odgovoriti na sve složene promjene pojedinoga patološkog stanja u plazmi/serumu. Jedino dodatno korištenje metoda *lipidomike* omogućuje uvid u unutarstanični metabolom s obzirom na to da svi metaboliti lipidnih struktura ne prolaze kroz membrane organela i stanica.³¹

Dodatnu mogućnost boljeg razumijevanja patofiziološke podloge NMB kod kojih dolazi do nakupljanja metabolita unutar stanica i tkiva može donijeti *matricom potpomognuta ionizacija laserskom desorpcijom s analizatorom vremena leta* (engl. matrix-associated laser desorption ionization time-of-flight, MALDI

TOF MS). Ova tehnologija ima mogućnost *in situ* prikaza raspodjele pojedinih molekularnih sastavnica u stanicama i tkivima s visokom prostornom razlučivosti i s visokom razlučivosti molarnih masa.^{32,33}

Osim masene spektrometrije, u neciljanoj metabolomici može se koristiti i visokospecifična *spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije jezgri vodika* (¹H NMR) tjelesnih tekućina. Ova se tehnologija donedavno koristila uglavnom u istraživačke svrhe u većim znanstvenim centrima. Tijekom vremena postala je sve dostupnija u kliničkoj praksi za ranu i brzu dijagnostiku nakon osnovane sumnje na metabolički poremećaj i nejasnih nalaza specijalističke obrade.^{34,35} Metoda omogućuje detekciju gotovo svih metabolita u uzorku koji sadržavaju proton jer molekule ovisno o njihovoj strukturi stvaraju različite signale u NMR spektru. Sadržaj biblioteke metabolita ima ključnu ulogu u kliničkoj primjenjivosti NMR tehnologije. NMR tjelesnih tekućina dovela je do otkrića i niza novih metaboličkih poremećaja.^{36,37} Ova tehnologija ima neke prednosti u odnosu na spektrometriju masa: jednostavna priprema uzoraka za analizu, precizno određivanje strukture pojedinih analita te mogućnost analize teško ionizirajućih spojeva.

Moguća primjena ove tehnologije jest i u novorođenačkom probiru iz uzorka suhe kapi urina. Takvim se neinvazivnim pristupom može iz kapljice urina na filtarskom papiru novorođenčadi posumnjati na više od sedamdeset NMB.³⁸ Ograničavajući čimbenik za masovnu primjenu NMR spektroskopije u metaboličkim dijagnostičkim centrima još uvijek je skupa te većini dijagnostičkih centara nedostupna oprema.

Mikrouzorkovanje novije generacije u dijagnostici NMB

Jedna od prednosti novijih metoda ciljane i neciljane metabolomike jest i mogućnost analiza iz vrlo malog volumena uzorka (< 50 µL, mikrouzorkovanje). Za provođenje novorođenačkog probira već se godinama koriste uzorci DBS-a. Ova vrsta uzorka koristi se i za mjerenja aktivnosti niza lizosomskih enzima kao i njihovih specifičnih biljega.³⁹ Na ovaj se način znatno pojednostavnila dostava uzoraka do dijagnostičkih centara i ubrzao put do dijagnoze. Međutim, najvažniji ograničavajući čimbenici takvog uzorkovanja jesu promjenljiva količina nakapane krvi na filtarskom papiru te utjecaj kromatografskog efekta i hematokrita na rezultate analize. Zbog potonjih ograničavajućih čimbenika, svi rezultati dobiveni iz uzoraka DBS-a bilo kojom tehnologijom smatraju se probirnim testovima. Za postavljanje dijagnoze nužna je njihova provjera, odnosno korištenje dijagnostičkih metoda iz drugoga, odgovarajućega biološkog uzorka.

DBS ima veliki potencijal za široku primjenu u bio medicini. Međutim, prije navedena ograničenja one-

mogućuju standardiziraciju metoda koje se provode iz takvih uzoraka. Zbog toga su razvijeni različiti sustavi za mikrouzorkovanje kod kojih je utjecaj hematokrita zanemariv, a osim toga omogućuju kontrolu volumena uzorkovane krvi: Mitra (Neoteryx, Torrance, Kanada), Capitainer qDBS (Capitainer AB, Stockholm, Švedska), HemaPEN® (Trajan Scientific and Medical, Victoria, Australija), HemaXis DB 10 (DBS System SA, Gland, Švicarska) i dr.⁴⁰

Danas su dostupni i razni sustavi za tzv. pasivno odvajanje stanica iz kapljica pune krvi na suhu kap plazme (npr. Tellimmune Plasma Separation Cards, Novilytic; West Lafayette, SAD) ili suhu kap seruma (npr. HemaSpot SE, Spot on Sciences, San Francisco, CA, SAD). Ovakvi sustavi za mikrouzorkovanje prilagođavaju se samouzorkovanju pacijenta i slanju uzoraka na sobnoj temperaturi u dijagnostičke centre.

Zaključak

Tradicionalan pristup laboratorijskoj dijagnostici NMB sve više ustupa mjesto novijim tehnologijama i vrstama uzoraka za analizu. Uz metode sekvenciranja sljedeće generacije, ciljana i neciljana metabolomika, već i u početnoj dijagnostičkoj fazi, čine sastavni dio suvremenog pristupa dijagnostici ove skupine rijetkih bolesti. Integracija rezultata mjerenja ovim tehnologijama omogućuje brži put do dijagnoze, kvalitetnije praćenje tijeka bolesti i odgovora na terapije, kao i bolje razumijevanje patofiziološke podloge poremećaja. Korištenje alata umjetne inteligencije otvara nove mogućnosti za analizu velikog broja podataka dobivenih različitim tehnologijama, kao i identifikaciju pacijenata s visokim rizikom za pojedine NMB u bolničkim sustavima. U budućnosti bi u dijagnostičke postupnike trebalo uključiti i analize drugih „-omika“. Jedino će takav pristup omogućiti potpuniji uvid u svojstva i funkcije različitih biomolekula u organizmu te objasniti njihove promjene u patološkim stanjima. Sve navedeno zahtijeva i organizacijske promjene u metaboličkim dijagnostičkim centrima s obzirom na dostupnost niza suvremenih tehnologija kao i potrebu multidisciplinarnog tumačenja dobivenih rezultata.

LITERATURA

1. Bardanzellu F, Fanos V. How could metabolomics change pediatric health? *Ital. J. Pediatr.* 2020;46:37.
2. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications. *Pediatrics.* 2003;111:1399–406.
3. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR i sur. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7:15.
4. Piras D, Locci E, Palmas F, Ferino G, Fanos V, Noto A i sur. Rare disease: A focus on metabolomics. *Exp Opin Orphan Drugs.* 2016;4:1229–37.

5. Leonard JV, Morris AA. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000;356(9229):583–7.
6. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:164–77.
7. Mordaunt D, Cox D, Fuller M. Metabolomics to Improve the Diagnostic Efficiency of Inborn Errors of Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1195.
8. Kennedy AD, Wittmann BM, Evans AM, Miller LAD, Toal DR, Lonergan S *i sur*. Metabolomics in the Clinic: A Review of the Shared and Unique Features of Untargeted Metabolomics for Clinical Research and Clinical Testing. *J Mass Spectrom*. 2018;53:1143–54.
9. Gruber B, David F, Sandra P. Capillary gas chromatography-mass spectrometry: Current trends and perspectives. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2020 March;124:115475.
10. Wilcken B, Wiley V. Fifty years of newborn screening. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:103–7.
11. Zhang XK, Elbin CS, Chuang WL, Cooper SK, Marashio CA, Beauregard C *i sur*. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2008;54(10):1725–8.
12. Xia B, Asif G, Arthur L, Pervaiz MA, Li X, Liu R *i sur*. Oligosaccharide analysis in urine by maldi-tof mass spectrometry for the diagnosis of lysosomal storage diseases. *Clin Chem*. 2013;59:1357–68.
13. Solakyildirim K. Recent advances in glycosaminoglycan analysis by various mass spectrometry techniques. *Anal Bioanal Chem*. 2019;411(17):3731–41.
14. Piraud M, Pettazzoni M, Lavoie P, Ruet S, Pagan C, Cheillan D. Contribution of tandem mass spectrometry to the diagnosis of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):457–77.
15. Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB, Zampieri M, Dionisi-Vici C, Strisciuglio P *i sur*. Diagnosis of sphingolipidoses: A new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:403–14.
16. Koen N, Du Preez I, Loots du T. Metabolomics and personalized medicine. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016;102:53–78.
17. Ford L, Mitchell M, Wulff J, Evans A, Kennedy A, Elsea S *i sur*. Clinical metabolomics for inborn errors of metabolism. *Adv Clin Chem*. 2022;107:79–138.
18. Tebani A, Abily-Donval L, Schmitz-Afonso I, Piraud M, Ausseil J, Zerimech F *i sur*. Metabolic phenotyping of mucopolysaccharidoses using untargeted liquid chromatography ion mobility mass spectrometry-based strategy. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1–2):S130–S330.
19. Venter L, Lindeque Z, van Rensburg PJ, van der Westhuizen F, Smuts I, Louw R. Untargeted urine metabolomics reveals a biosignature for muscle respiratory chain deficiencies. *Metabolomics*. 2015;11(1):111–21.
20. Wikoff WR, Gangoiti JA, Barshop BA, Siuzdak G. Metabolomics identifies perturbations in human disorders of propionate metabolism. *Clin Chem*. 2007;53(12):2169–76.
21. Baig F, Pechlaner R, Mayr M. Caveats of Untargeted Metabolomics for Biomarker Discovery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1294–6.
22. Kennedy AD, Pappan KL, Donti T, Delgado MR, Shinawi M, Pearson TS *i sur*. 2-Pyrrolidinone and succinimide as clinical screening biomarkers for GABA-transaminase deficiency: anti-seizure medications impact accurate diagnosis. *Front Neurosci*. 2019;13:394.
23. Cappuccio G, Pinelli M, Alagia M, Donti T, Day-Salvatore DL, Veggiotti P *i sur*. Biochemical phenotyping unravels novel metabolic abnormalities and potential biomarkers associated with treatment of GLUT1 deficiency with ketogenic diet. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184022.
24. Dénes J, Szabó E, Robinette SL, Szatmári I, Szőnyi L, Kreuder JG *i sur*. Metabonomics of newborn screening dried blood spot samples: a novel approach in the screening and diagnostics of inborn errors of metabolism. *Anal Chem*. 2012;84(22):10113–20.
25. Ford L, Kennedy AD, Goodman KD, Pappan KL, Evans AM, Miller LAD *i sur*. Precision of a Clinical Metabolomics Profiling Platform for Use in the Identification of Inborn Errors of Metabolism. *J Appl Lab Med*. 2020;5(2):342–56.
26. Almeida LS, Pereira C, Aanicai R, Schröder S, Bochinski T, Kaune A *i sur*. An integrated multiomic approach as an excellent tool for the diagnosis of metabolic diseases: our first 3720 patients. *European Journal of Human Genetics*. 2022;30(9):1029–35.
27. Lee NC. The incorporation of next-generation sequencing into pediatric care. *Pediatrics & Neonatology*. 2023;64:S30–4.
28. Hoegen B, Zammit A, Gerritsen A, Engelke UFH, Castelein S, van de Vorst M *i sur*. Metabolomics-Based Screening of Inborn Errors of Metabolism: Enhancing Clinical Application with a Robust Computational Pipeline. *Metabolites*. 2021;11:568.
29. Liu N, Xiao J, Gijavanekar C, Pappan KL, Ginton KE, Shayota BJ *i sur*. Comparison of Untargeted Metabolomic Profiling vs Traditional Metabolic Screening to Identify Inborn Errors of Metabolism. *JAMA Network Open*. 2021;4(7).
30. Misra BB. New Software Tools, Databases, and Resources in Metabolomics: Updates from 2020. *Metabolomics*. 2021;17:49.
31. Coene KLM, Kluijtmans LAJ, van der Heeft E, Engelke UFH, de Boer S, Hoegen B *i sur*. Next-generation metabolic screening: targeted and untargeted metabolomics for the diagnosis of inborn errors of metabolism in individual patients. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):337–53.
32. Hertzog A, Selvanathan A, Devanapalli B, Ho G, Bhattacharya K, Tolun AA. A narrative review of metabolomics in the era of “-omics”: integration into clinical practice for inborn errors of metabolism. *Transl Pediatr*. 2022;11(10):1704–16.
33. Cossu M, Pintus R, Zaffanello M, Mussap M, Serra F, Marcialis MA *i sur*. Metabolomic Studies in Inborn Errors of Metabolism: Last Years and Future Perspectives. *Metabolites*. 2023;13(3):447.
34. Nagana Gowda GA, Raftery D. Can NMR solve some significant challenges in metabolomics? *J Magn Reson*. 2015;260:144–60.
35. Boguszewicz L, Jamroz E, Ciszek M, Emich-Widera E, Kijonka M, Banasik T *i sur*. NMR-based metabolomics in pediatric drug resistant epilepsy – preliminary results. *Sci Rep*. 2019;9(1):15035.
36. Wevers RA, Engelke U, Wendel U, de Jong JG, Gabreëls FJ, Heerschap A. Standardized method for high-resolution 1H-NMR of cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1995 May;41(5):744–51.
37. Wishart DS. NMR Metabolomics: A Look Ahead. *J Magn Reson*. 2019;306:155–61.
38. Embade N, Cannet C, Diercks T, Gil-Redondo R, Bruzzone C, Ansó S *i sur*. NMR-based newborn urine screening for optimized detection of inherited errors of metabolism. *Sci Rep*. 2019;9(1):13067.
39. Gelb MH, Lukacs Z, Ranieri E, Schielen PCJI. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Methodologies for Measurement of Enzymatic Activities in Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(1).
40. Jayden LR, Whiley L, Gray N, Gay M, Lawler NG. Advanced microsamples: Current applications and considerations for mass spectrometry-based metabolic phenotyping pipelines. *Separations*. 2022;9(7):175.



Dileme u postavljanju dijagnoze nasljednih metaboličkih bolesti analizom gena i kako si pomoći

Dilemmas in genetic diagnostics of inborn errors of metabolism and how to help yourself

Tamara Žigman^{1,2} , Danijela Petković Ramadža^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

NASLJEDNI POREMEĆAJI METABOLIZMA; GENETSKO TESTIRANJE; SEKVENCIRANJE NOVE GENERACIJE; VARIJANTE NEJASNOGA ZNAČAJA

Keywords

INBORN ERRORS OF METABOLISM; GENETIC ANALYSIS; NEXT GENERATION SEQUENCING; VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE

SAŽETAK. Genske analize omogućuju definiranje molekularne osnove nasljedne metaboličke bolesti, usmjeravaju nas prema optimalnom načinu liječenja i omogućuju genetičko informiranje, a ponekad i prenatalnu dijagnostiku, ako je indicirana. Ulaskom tehnologije sekvenciranja nove generacije u dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti promijenila se paradigma razmišljanja o dijagnostičkom algoritmu za pojedine skupine bolesti. Metode sekvenciranja nove generacije imaju svoje dosege i ograničenja, koje onaj koji se njima koristi treba poznavati. U tumačenju nejasnih nalaza pomažu nam neki korisni informatički izvori o kojima se u tekstu više govori. Neselektivan i neracionalan pristup u korištenju novih tehnologija genske analize nije prihvatljiv i ne može zamijeniti znanje i vrijeme koje je potrebno posvetiti pacijentu s rijetkom bolesti.

SUMMARY. Genetic methods enable the definition of molecular basis of the inborn error of metabolism, guide us towards the optimal treatment methods and enable genetic counselling, and sometimes prenatal diagnosis, if indicated. With the introduction of new generation sequencing technology in the diagnosis of hereditary metabolic diseases, the thinking paradigm about the diagnostic algorithm has also been shifted for some groups of diseases. Next generation sequencing methods have advantages and limitations that those who use them should understand. In the interpretation of unclear findings, some useful IT sources can help us, and are discussed in more details in the text. An indiscriminate and irrational approach in using new genetic technologies is not acceptable and cannot replace the knowledge and time that needs to be devoted to a patient with a rare disease.

Nasljedne metaboličke bolesti heterogena su skupina rijetkih, monogenskih bolesti, a posljedica su manjkavosti jedne od važnih karika određenoga metaboličkog puta. To može biti manjak aktivnosti nekog enzima, receptora, kanalića, transportnog proteina, regulatornog proteina i drugih. Tradicionalno se dijagnoza nasljedne metaboličke bolesti postavlja biokemijskim analizama, a njihov odabir vođen je kliničkom prezentacijom. Klinička sumnja i pažljiv odabir biokemijskih pretraga i dalje su temelj dijagnostike aminoacidopatija, poremećaja ciklusa ureje, organskih acidurija, poremećaja metabolizma masnih kiselina i nekih lizosomskih bolesti nakupljanja. U trenutku pisanja ovog teksta u bazi podataka IEMbase zabilježene su 1904 nasljedne metaboličke bolesti.¹ Neke od njih imaju zajednička i preklapajuća, ponekad vrlo nespecifična klinička i biokemijska obilježja. S obzirom na to da je velik broj nasljednih metaboličkih bolesti lječiv, nužno je brzo i precizno postavljanje točne dijagnoze. Genske analize ne omogućuju samo definiranje molekularne podloge bolesti, već nas usmjeravaju prema pravilnom odabiru načina liječenja i omogućuju genetičko informiranje, a ponekad i prenatalnu dijagnostiku. Ulaskom tehnologije sekvenciranja nove generacije u dija-

gnostiku nasljednih metaboličkih bolesti promijenila se za neke skupine bolesti i paradigma razmišljanja o dijagnostičkom algoritmu. Tako će se primjerice danas kod sumnje na nasljednu mišićnu bolest, prije biopsije mišića, učiniti analiza ciljanog genskog panela. Metode NGS (od engl. *next generation sequencing*) omogućuju uvid u sekvencu željenih dijelova genoma brzo i uz veliku preciznost analize. Bioinformatička analiza dobivenih podataka, nakon koje slijedi ispravna klasifikacija dobivenih varijanti, ključna je za donošenje ispravnih zaključaka.

Danas sveobuhvatni genski paneli sve više zamjenjuju ciljane panele s manjim brojem gena, a u slučaju nespecifičnih i preklapajućih simptoma ili kada nas biokemijske metode ne usmjeravaju u neku od skupina nasljednih metaboličkih bolesti odlučujemo se za analizu cjelokupnog egzoma, iznimno i analizu cjelokupnog genoma. Primjerice, cjelogenomske metode

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Tamara Žigman, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1184-8798>,
Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: tzigman1@kbc-zagreb.hr

ključne su u dijagnostici mitohondrijskih bolesti i nasljednih poremećaja glikozilacije. One se kao skupine bolesti mogu prezentirati tipičnim simptomima i biokemijske analize (npr. povišen laktat kod mitohondrijskih bolesti ili patološki nalaz analize sijalotransferina) mogu nas pravilno usmjeriti, ali bez cjelogenomskog pristupa teško ćemo točno definirati dijagnozu odnosno molekularni uzrok. Izuzetak su prepoznatljivi mitohondrijski sindromi u slučaju kojih možemo učiniti ciljano gensko testiranje, npr. sindrom MELAS (od engl. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) koji je u 80% slučajeva uzrokovan mutacijom m.3243G>A gena *MT-TL1*.²

NGS metode danas su i sastavni dio provođenja proširenoga novorođenačkog probira. Primjerice, pozitivan probir na poremećaj razgradnje masnih kiselina srednjih lanaca, odnosno povišen oktanoilkarnitin, može se vidjeti i kod heterozigota za mutacije u genu *ACADM*, iako se radi o zdravoj djeci koja su samo prenositelji navedene bolesti. Ovdje je analiza gena ključna za završetak probira, odnosno razlikovanje pacijenata koji su stvarno pozitivni i imaju navedeni poremećaj od onih koji su lažno pozitivni. Kod nekih skupina nasljednih metaboličkih bolesti simptomi i odstupanja u laboratorijskim pretragama mogu biti prisutni samo povremeno i ako ponavljamo biokemijske analize odstupanja moguće više neće biti, što ne znači da dijete ne boluje od nasljedne metaboličke bolesti. Primjer za to su ponovno poremećaji beta-oksidacije ili blaži oblici glikogenoza. Genska analiza i ovdje nam pruža točan odgovor.³

Dosezi i ograničenja metoda sekvenciranja nove generacije

Iako su NGS metode, prvenstveno zbog velike brzine i točnosti analize, uvelike unaprijedile molekularnu dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i omogućile otkrivanje novih uzročnih gena, i one imaju svoja ograničenja. Genski panel i analiza cjelokupnog egzoma neće detektirati uzročne intronske varijante (izuzetak su mjesta prekranja). Također, ako se radi o deleciji ili duplikaciji većoj od 25 parova baza, velika je vjerojatnost da će takva promjena promaknuti analizi. Za takve promjene potrebno je koristiti ciljanu MLPA metodu (od engl. *multiplex ligation dependant probe amplification*), molekularnu kariotipizaciju ili kvantitativni PCR (od engl. *polymerase chain reaction*). Danas komercijalni genski paneli uz NGS analizu kombiniraju neku od navedenih metoda detekcije velikih genskih preuredbi. Veliki broj varijanti dobivenih NGS analizom pripada u varijante nepoznatoga kliničkog značaja i potrebna je sofisticirana informatička oprema i educirano osoblje kako bi se dobiveni podatci obradili i pravilno tumačili. Posljednjih deset godina troškovi analize značajno su pali tako da danas se-

kvenca cjelokupnoga ljudskog genoma košta manje od 1.000 \$. To je omogućilo šire korištenje NGS metoda u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Klasifikacija genskih varijanti

Varijante dobivene NGS analizom klasificiraju se u pet kategorija, ovisno o vjerojatnosti da se radi o patogenoj mutaciji:

- Klasa 1* – mutacija nije patogena i nema klinički značaj (vjerojatnost patogenosti je manja od 0,001)
- Klasa 2* – mutacija vjerojatno nije patogena i vjerojatno nema klinički značaj (vjerojatnost patogenosti 0,001– 0,049)
- Klasa 3* – varijanta nejasnog značaja (vjerojatnost patogenosti 0,05 – 0,949)
- Klasa 4* – vjerojatno patogena mutacija (vjerojatnost patogenosti 0,95 – 0,99)
- Klasa 5* – definitivno patogena mutacija (vjerojatnost patogenosti veća je od 0,99).

U nalazima genske analize tipično se navode varijante klase 4 ili 5, a prema dogovoru i varijante nejasnoga kliničkog značaja. Ako se varijante nejasnoga značaja navedu u nalazu i priopće pacijentu, savjetuje se daljnje praćenje pacijenta u kontekstu dobivenog nalaza jer s vremenom može doći do reklasifikacije varijante nejasnoga značaja u vjerojatno benignu ili vjerojatno patogenu varijantu. Ovisno o genu, varijante nejasnoga značaja većinom se reklasificiraju u vjerojatno benigne (80 – 90%), a u manjem postotku (10 – 20%) u vjerojatno patogene varijante.⁴

Ovdje treba napomenuti da je do ere NGS metoda velik broj rijetkih nasljednih bolesti nespecifičnih kliničkih prezentacija ostao nedefiniran. Sve veće korištenje NGS-a omogućilo je molekularno definiranje brojnih poremećaja. S obzirom na to, pojavio se velik broj novih varijanti. Ako se radi o novoj varijanti gena odgovornog za određeni biokemijski poremećaj koji korelira s kliničkom slikom pacijenta, nemamo dvojbu da je takva varijanta, iako nova, uzrok bolesti. Također, ako dobijemo dvije varijante u genu za recesivnu bolest i postoji korelacija genotip-fenotip, velika je vjerojatnost da je navedeni gen, iako se radi npr. o varijantama nejasnoga značaja, također uzrok bolesti. Problem u interpretaciji mogu predstavljati nejasne varijante kod kojih postoji opisana i autosomno recesivna i autosomno dominantna prezentacija. Postoji nekoliko alata koji nam mogu pomoći u interpretaciji takvih nejasnih nalaza.

Korisne baze podataka

Genome Aggregation Consortium (gnomAD) – radi se o vrlo korisnoj populacijskoj bazi podataka koja je rezultat suradnje brojnih istraživača s ciljem prikuplja-

nja i ujednačavanja podataka dobivenih sekvenciranjem egzoma i genoma brojnih svjetskih populacija. Baza sadrži podatke oko 200.000 genoma zdravih i oboljelih pojedinaca koji međusobno nisu u srodstvu. Koristeći bazu, moguće je saznati učestalost pojedine alelne varijante u općoj populaciji te pojedinim etničkim skupinama. Za rijetku varijantu veća je vjerojatnost da je patogena za pacijenta. Ova baza je povezana i s bazom podataka *ClinVar* te za neke varijante nudi interpretaciju patogenosti. Baza je javno dostupna.⁵

ClinVar – javno dostupna baza podataka koja pohranjuje i povezuje varijacije ljudskog genoma s fenotipom, navodeći dokaze za navedenu povezanost. U ovoj bazi može se vidjeti radi li se o patogenoj, benignoj ili varijanti nepoznatog značaja. Baza prihvaća prijavu varijanti od strane certificiranih laboratorija ili grupa kliničkih stručnjaka. Povezana je s bazom *PubMed*, odnosno nudi poveznice na publikacije koje služe kao dokaz za klasifikaciju varijante.⁶

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) – radi se o sveobuhvatnoj zbirci ljudskih gena koja je javno dostupna i obnavlja se na dnevnoj bazi. Opisi u obliku slobodnoga teksta uz pojedine gene sadrže informacije o svim do sada poznatim mendelski nasljednim bolestima i preko 16.000 gena. OMIM se oslanja na povezanost genotipa s fenotipom. Bazu je osnovao još 1960. godine dr. Victor McKusick.⁷

Human Genome Mutation Database (HGMD) – u ovoj bazi podataka nalaze se podatci o varijantama gena koje su povezane s fenotipom. Obuhvaća oko 8.000 gena. Javno je dostupna za registrirane korisnike.⁸

Baze podataka specifične za nasljedne metaboličke bolesti

Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase (IEMbase) – javno dostupna baza koja služi kao pomoć kliničaru u dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti. Temeljem unosa fenotipa standardiziranim pojmovima i kombiniranjem biokemijskog poremećaja sa simptomima, baza daje popis poremećaja u mogućoj diferencijalnoj dijagnozi.¹

Metagene – također vrlo korisna baza koja kombiniranjem simptoma bolesti i laboratorijskih nalaza pruža moguću diferencijalnu dijagnozu. Pruža mogućnost rasprave pojedinih kliničkih situacija uz pomoć ekspertnog panela stručnjaka.⁹

In silico programi

In silico algoritmi su korisni bioinformatički alati koji se koriste u tumačenju varijanti krivoga smisla (engl. *missense*). Predviđaju kako varijanta utječe na funkciju proteina uzimajući u obzir fizikalno-kemijske razlike izmijenjenoga aminokiselinskog slijeda, mogući utjecaj na mjesto prekrajanja te koliko je mjesto mu-

tacije evolucijski očuvano. Osobito su korisni kod tumačenja varijanti nepoznatog značaja. Najčešće su korišteni *Mutation Taster* i *Polyphen-2*.^{10,11}

Funkcionalne studije i reverzna fenotipizacija

Funkcionalne studije pružaju definitivan dokaz patogenosti genske varijante. Često se stoga koriste i u reklasifikaciji varijanti nejasnoga značaja. Obično se provode mjerenjem aktivnosti nekog enzima u leukocitima periferne krvi, uzorcima tkiva (npr. biopiat jetre ili mišića) ili staničnim kulturama (uzorku fibroblasta ili mioblasta). Ako se radi o strukturnom proteinu, moguće su i citokemijske ili histokemijske analize. Ako se radi o biokemijskom poremećaju koji je čest i za koji su razvijene i lako dostupne biokemijske analize, funkcionalnu studiju nije teško provesti i ovi su rezultati vrlo značajni u interpretaciji nalaza genske analize. Ipak, u većini slučajeva radi se o rijetkim biokemijskim poremećajima i tada se funkcionalne studije mogu provoditi samo u specijaliziranim laboratorijima i uglavnom na istraživačkoj osnovi. Sve se češće susrećemo i s pojmom reverzne fenotipizacije, koji označava da analiza gena prethodi pronalasku biokemijskog poremećaja koji ga u konačnici retrogradno definira. U ovakvom pristupu može uvelike pomoći metabolomika – traženje i mjerenje metabolita u tjelesnim tekućinama pacijenta s ciljem boljeg definiranja određenog biokemijskog puta. Ovakav pristup otvara mogućnost razvoja novih terapija.¹²

Umjesto zaključka – budućnost u eri genomike

Genske su analize uz pomoć NGS alata ušle široko u svakodnevnu kliničku praksu. U određenim kliničkim situacijama ove analize mogu zamijeniti dugotrajan dijagnostički postupak kojemu su pacijenti s rijetkim bolestima često izloženi. Inicijalnu ushićenost NGS-om i doživljaj da se radi o nečem revolucionarnom zamijenio je oprez. Postajemo svjesni da nam je novo znanje koje je čovječanstvu donio tehnološki napredak zapravo otvorilo „cijeli svemir“ nepoznanica. Pojedini dijagnostički uspjesi identifikacije rijetkih bolesti uz pomoć neselektivnoga cjelogenomskog pristupa ipak ne mogu zamijeniti dobru kliničku praksu, koja još od Hipokrata kreće od anamneze, fizikalnog statusa, odabira dijagnostičkih testova i promišljanja o pacijentu. NGS metode trebamo shvatiti kao dobrodošlu pomoć u dijagnostici, a nikako kao način da skratimo ili preskočimo vrijeme koje je potrebno posvetiti pacijentu ili način da zaobiđemo manjkavosti vlastitog znanja.

Izgleda da ćemo uskoro živjeti u vremenu gdje će u nekoliko sati nakon djetetova rođenja biti dostupne informacije o njegovom genomu. No, pitanje je koliko će još vremena trebati proći kako bi se te informacije

mogle u potpunosti koristiti za dobrobit toga novorođenog djeteta. Čini se da će i generacije poslije nas ovdje nailaziti na probleme i dileme, ako ne druge vrste, a onda na one etičke.

LITERATURA

1. <http://www.iembase.org/>
2. Rahman S, Poulton J, Marchington D, Suomalainen A. Decrease of 3243 A→G mtDNA Mutation from Blood in MELAS Syndrome: A Longitudinal Study. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68:238–40.
3. Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J, ur. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J i sur. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–23.
5. <http://gnomad.broadinstitute.org>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
7. <https://www.omim.org/>
8. <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
9. <https://www.metagene.de/index.html>
10. <https://www.mutationtaster.org/>
11. <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>
12. Smirnov D, Konstantinovskiy N, Prokisch H. Integrative omics approaches to advance rare disease diagnostics. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(5):824–38.



Porodična hiperkolesterolemija i univerzalni probir

Familial hypercholesterolemia and universal screening

Ivana Čulo Čagalj¹

¹ Klinika za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

Ključne riječi

PORODIČNA HIPERKOLESTEROLEMIJA; DISLIPIDEMIJE;
UNIVERZALNI PROBIR; ATEROSKLEROZA

Keywords

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA; DYSLIPIDEMIA;
UNIVERSAL SCREENING; ATHEROSCLEROSIS

SAŽETAK. Proces ateroskleroze počinje u ranoj dječjoj dobi. Pojedinci s porodičnom hiperkolesterolemijom imaju deset puta veći rizik za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularne bolesti od opće populacije. Bolest se još uvijek nedovoljno dijagnosticira diljem svijeta. Jedini način da se to promijeni jest uvođenje probira u djetinjstvu. Trenutno se u Europi provode dvije vrste probira na porodičnu hiperkolesterolemiju: univerzalni i kaskadni probir.

SUMMARY. The process of atherosclerosis begins in early childhood. Individuals with familial hypercholesterolemia have a ten times higher risk of developing atherosclerosis and cardiovascular disease than the general population. The disease is still underdiagnosed worldwide. The only way to change that is to introduce screening in childhood. Currently, two types of screening for familial hypercholesterolemia are carried out in Europe: universal and cascade screening.

Dislipidemije, hipertenzija, šećerna bolest, pretilost i pušenje glavni su rizični faktori za razvoj ateroskleroze i posljedično nastanak kardiovaskularnih bolesti.^{1,2,3} Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti, kako u svijetu, tako i kod nas, što potvrđuju i podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.⁴ Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu je 2019. godine od kardiovaskularnih bolesti preminulo 17,9 milijuna ljudi, što čini ukupno 32% svih smrtnih slučajeva u svijetu.^{1,3,5} Nasljedni čimbenici, utjecaj okoline, način prehrane i življenja međusobno se isprepliću i utječu na razvoj ateroskleroze.³ Iako su simptomi ateroskleroze u djece veoma rijetki, sam proces ateroskleroze počinje već u ranoj dječjoj dobi. Budući da je ateroskleroza preventibilno oboljenje, važno je djelovati već u dječjoj dobi.³

Osnovni čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze upravo su dislipidemije, poremećaji metabolizma lipoproteina, tj. makromolekula koje služe prijenosu lipida između crijeva, jetre, mišića, masnog i drugih tkiva.⁶ Prema gustoći lipoproteini se dijele na lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteine srednje gustoće (IDL), lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL).^{3,6} Osobito su aterogene povišene koncentracije LDL-a, IDL-a i lipoproteina (a).^{2,3,6} Hilomikroni nisu aterogeni.² Kolesterol u česticama HDL-a djeluje pak zaštitno protiv razvoja ateroskleroze sudjelujući u uklanjanju viška kolesterola iz krvi i isporuci dijela kolesterola direktno u jetru za izlučivanje putem žuči.^{2,3,6}

Dislipidemije mogu biti primarne i sekundarne.³ Sekundarni poremećaji metabolizma lipoproteina mogu nastati kod šećerne bolesti, nefrotskog sindroma, kole-

staze, hipotireoze i mnogih drugih bolesti. Povećan unos kolesterola, zasićenih masnih kiselina i energetski bogate hrane može povećati razinu aterogenih lipoproteina.^{2,3,6} Nepravilna prehrana može dovesti i do povećanja krvnog tlaka, pojačane trombogeneze, inzulinske rezistencije te posljedično nastanka metaboličkog sindroma (hipertenzija, inzulinska rezistencija, pretilost androidnog tipa, hipertrigliceridemija, snižen HDL). Svi navedeni čimbenici dodatni su rizični faktori koji pospješuju nastanak i razvoj ateroskleroze i posljedično aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Najvažniji patogenetski faktor dislipidemija kod djece ipak su primarni poremećaji, tj. nasljedni poremećaji metabolizma lipoproteina.^{2,3}

Primarne monogenske hiperkolesterolemije u djece su:

- homozigotna porodična hiperkolesterolemija
- heterozigotna porodična hiperkolesterolemija
- porodični funkcionalni nedostatak apolipoproteina B
- gubitak funkcije PCSK9 (engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)
- autosomno recesivna hiperkolesterolemija
- beta-sitosterolemija
- manjak LPL-a (engl. *lipoprotein lipase*)
- manjak Apo CII (engl. *apolipoprotein CII*)
- manjak Apo AV (engl. *apolipoprotein AV*)
- manjak LMF1 (engl. *lipase maturation factor 1*)

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivana Čulo Čagalj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-7487-7687>
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: ivanacc11@gmail.com

- manjak GPIHBP1 (engl. *glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein 1*)
- bolest taloženja kolesterolskih estera
- manjak LAL-a (engl. *lysosomal acid lipase*)
- Tangierska bolest
- manjak LCAT-a (engl. *lecithin cholesterol acyltransferase*).^{3,7}

Porodična hiperkolesterolemija u djece

Porodična hiperkolesterolemija najčešća je monogenska nasljedna bolest i uzrok ranih neželjenih kardiovaskularnih događaja.⁸ Nasljeđuje se autosomno dominantno. Homozigotni oblik ima iznimno tešku kliničku sliku, ali se rijetko javlja (incidencija 1:1.000.000). Heterozigotni oblik se relativno često javlja (1:200 – 1:500).^{3,8,9} Karakteriziraju ga:

- povišene koncentracije LDL-kolesterola od djetinjstva (>3,5 mmol/L)
- ksantomi u neliječenih odraslih pacijenata i u homozigotnih pacijenata
- sklonost ranom nastanku aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, kao što su infarkt miokarda, koronarna bolest srca i ishemijska kardiopatija te ishemijski moždani udar pa stoga dolazi i do preuranjene smrti.^{3,10,11}

Pojedinci s porodičnom hiperkolesterolemijom imaju deset puta veći rizik za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularne bolesti od opće populacije.^{3,7}

Bolest je najčešće uzrokovana mutacijom gena koji daje uputu za sintezu LDL-receptora.^{12,13,14} Dosad je dokazano više od 2.000 različitih mutacija tog gena.^{13,15}

Budući da je riječ o nepostojanju ili manjku, tj. funkcionalnoj pogrešci LDL-receptora, čestice LDL-a bogate kolesterolom ne mogu biti unesene i razgrađene u stanicama. Stoga se one nagomilavaju u krvi pa dolazi do povećanja količine ukupnog i LDL-kolesterola u krvi.¹³ Bolest se očituje već u djetinjstvu ili kasnije ozbiljnim aterosklerotskim promjenama na arterijama. One su najizraženije na aorti i koronarnim arterijama, što se manifestira koronarnom bolešću srca, anginom pektorisa i/ili infarktomiokarda.¹³

Manji broj bolesnika ima patološku varijantu apolipoproteina B (APOB) ili proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9). Oko 40% bolesnika s kliničkom dijagnozom porodične hiperkolesterolemije nema mutaciju niti na jednom od tri navedena gena pa se smatra da imaju poligenski ili multifaktorski tip hiperkolesterolemije.¹⁶

Klinička dijagnoza u djece može se postaviti ako su u dva uzorka krvi uzeta u razmaku od minimalno tri mjeseca koncentracije LDL-kolesterola >4,91 mmol/L ili >4,14 mmol/L u slučaju pozitivne obiteljske anam-

neze na rane kliničke manifestacije ateroskleroze.^{3,6,16} U slučaju da jedan od roditelja ima genski dokazanu mutaciju za porodičnu hiperkolesterolemiju, dijagnoza se može postaviti ako je LDL-kolesterol >3,36 mmol/L.^{3,16}

U porodičnoj hiperkolesterolemiji trigliceridi su normalni ili blago povišeni. HDL-kolesterol, koji ima antiaterogeno djelovanje, često je ispod prihvatljive granice od 0,9 mmol/L.^{3,6}

Cilj liječenja je LDL-kolesterol kod djece održavati ispod 3,4 mmol/L, a u one s porodičnom hiperkolesterolemijom ispod 2,6 mmol/L. Prvi je korak liječenja dijeta s udjelom masti između 20% i 30% ukupnoga dnevnog energetskeg unosa, od čega je do 10% zasićenih masnih kiselina.^{2,3,6} Uz ovakvu dijetu savjetuje se i pojačati tjelesnu aktivnost.³

Ako prva linija liječenja ne polučiti uspjeh u razdoblju od tri do šest mjeseci, pribjegava se medikamentoznoj terapiji, prvenstveno statinima, od dobi od osam do deset godina.¹⁷ Ako statini ne postignu zadovoljavajući učinak, savjetuje se primjena ezetimiba, inhibitora apsorpcije kolesterola u crijevima.^{3,6,13} Uz dijetu i povećanje tjelesne aktivnosti kod dječaka i djevojčica nakon menarhe u dobi od deset do sedamnaest godina, kao pomoćno sredstvo mogu se primijeniti sequestranti žučnih kiselina (npr. kolestiramin), koji mogu smanjiti LDL-kolesterol za 16 – 22% u monoterapiji te 12 – 14% u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje lipida.¹⁷

U teških homozigotnih oblika uz primjenu statina potrebno je provoditi aferezu, tj. izvantjelesno odstranjivanje kolesterola. U najtežim slučajevima svojedobno se primjenjivala i transplantacija jetre, ali zadnjih godina o tome nema spomena u literaturi.^{13,18}

Novije studije pružaju dokaze koji podupiru upotrebu alirokumaba, inhibitora PCSK9, kao dodatne terapijske opcije za liječenje pedijatrijskih bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom, na temelju funkcionalnog statusa LDLR-a.¹⁹

Kod bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom iskušana je i genska terapija, s obećavajućim rezultatima.^{3,20}

Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju

Porodična hiperkolesterolemija još uvijek se nedovoljno dijagnosticira diljem svijeta.²¹ Jedini način da se to promijeni bilo bi uvođenje probira u djetinjstvu.²²

Razmatranja o potrebi za probirom na hiperkolesterolemiju započela su još osamdesetih godina prošlog stoljeća.³ Tada se zaključilo da bi trebalo provoditi selektivni probir kako bi se otkrila djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom hiperkolesterolemije i ranih neželjenih kardiovaskularnih događaja potencijalno nastalih kao posljedica hiperkolesterolemije.^{3,7} Ovakav probir nedostatan je da bi se otkrila sva djeca koju

treba testirati, jer roditelji često još nisu ni svjesni da imaju hiperkolesterolemiju, a nisu potencijalno još doživjeli neželjene kardiovaskularne događaje. Zadnjih godina razmatralo se o proširenom probiru za svu djecu u dobi od devet do jedanaest godina te za adolescente u dobi od sedamnaest do dvadeset i jedne godine. Stručnjaci se nisu u potpunosti usuglasili o markeru koji bi najbolje mogao zadovoljiti program probira, tako da se razmišljalo o ukupnom kolesterolu ili LDL-kolesterolu, ApoB ili genskoj analizi.

Trenutno se u Europi provode dvije vrste probira za otkrivanje porodične hiperkolesterolemije kod djece i adolescenata:

- univerzalni probir: čitavoj populaciji određene dobi određuje se lipidni profil u krvi, neovisno o rizičnim faktorima (i naknadno eventualno izvođi gensko testiranje)
- kaskadni probir: podrazumijeva identificiranje tzv. indeksnog/početnog slučaja s potvrđenom porodičnom hiperkolesterolemijom te potom testiranje ostalih članova obitelji (obično uključuje gensko testiranje); ovakav pristup izostavlja pronalaženje pojedinaca i obitelji kod kojih nemamo poznatu anamnezu povišenog kolesterola i oslanja se na identifikaciju početnog slučaja nakon kardiovaskularnog incidenta.^{9,22,23,24,25}

Prednosti univerzalnog probira jesu mogućnosti obrnutoga kaskadnog probira roditelja i drugih članova obitelji nakon otkrivanja djece s porodičnom hiperkolesterolemijom. Na taj način omogućuje se preventivno djelovanje kod odraslih članova obitelji, dok su kod kaskadnog probira indeksni/početni slučajevi u pravilu već imali kardiovaskularni incident.^{22,25} Svjetska federacija za srce (engl. *World Heart Federation*) u svom dokumentu *White Paper* objavljenom 1. lipnja 2021. uvrstila je ovaj model probira kao preporučeni primjer sveobuhvatnoga univerzalnog nacionalnog programa probira.²⁶ Univerzalni probir svakako bi otkrio najveći broj osoba s porodičnom hiperkolesterolemijom, ali još uvijek ostaje pitanje u kojoj dobi ga treba provoditi.^{3,7}

U Europi danas dakle postoji nekoliko uspješnih modela probira na porodičnu hiperkolesterolemiju.²² Nizozemska je 1994. godine uvela model temeljen na otkrivanju tzv. indeksnog/početnog slučaja genskom potvrdom porodične hiperkolesterolemije, nakon čega slijedi kaskadni probir njihovih srodnika u prvom, a zatim i u drugom i trećem koljenu. U roku od dvadeset godina otkriveno je više od 50% osoba s porodičnom hiperkolesterolemijom, uz pretpostavku učestalosti 1:300. Program je rezultirao smanjenjem kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u obiteljima s porodičnom hiperkolesterolemijom. Međutim, vlada je 2014. godine zaustavila financiranje programa, ostavljajući mnoge obitelji neidentificiranima.^{22,23}

Slovenija je prva i jedna od rijetkih zemalja koja od 1995. godine ima univerzalni probir na porodičnu hi-

perkolesterolemiju.^{3,22} U sklopu univerzalnog probira u Sloveniji djeci u dobi od pet do šest godina mjeren je ukupni kolesterol. Djeci kojoj je ukupni kolesterol bio 5 – 6 mmol/L propisana je dijeta te su naručena na kontrolu za šest mjeseci. Djeca s ukupnim kolesterolom 5 – 6 mmol/L i pozitivnom obiteljskom anamnezom na rane neželjene kardiovaskularne događaje odmah su pozvana na pregled u pedijatrijsku ambulantu za dislipidemije (UHC Ljubljana). I prvoj i drugoj skupini djece izvedena je genska analiza: 28,8% imalo je heterozigotnu varijantu u genu *LDLR*, 27% u genu *APOB*, a nije pronađena niti jedna varijanta u genu *PCSK9*.⁶ Nakon prispjeća pozitivnoga genskog testa, članovi obitelji bili su pozvani na obradu.^{3,9}

Osim u Sloveniji, univerzalni probir rađen je u Velikoj Britaniji i u Slovačkoj. U Velikoj Britaniji rađen je probir kod djece u dobi od jedne do dvije godine, prilikom redovnog cijepjenja. Mjeren je također ukupni kolesterol, čije su vrijednosti dodatno uspoređivane s vrijednostima LDL-kolesterola; rezultati su bili slični. Svima koji su imali ukupni kolesterol iznad 99. centile za dob izvedena je genska analiza te potom kaskadni probir. Pronađeno je da su neki roditelji s heterozigotnom mutacijom na porodičnu hiperkolesterolemiju imali kolesterol 75. – 95. centile ili čak i uredan kolesterol.^{3,27}

Austrijanci su radili selektivni probir kod djece u dobi od pet do sedam godina. Roditelji su ispunjavali upitnik s tri pitanja:

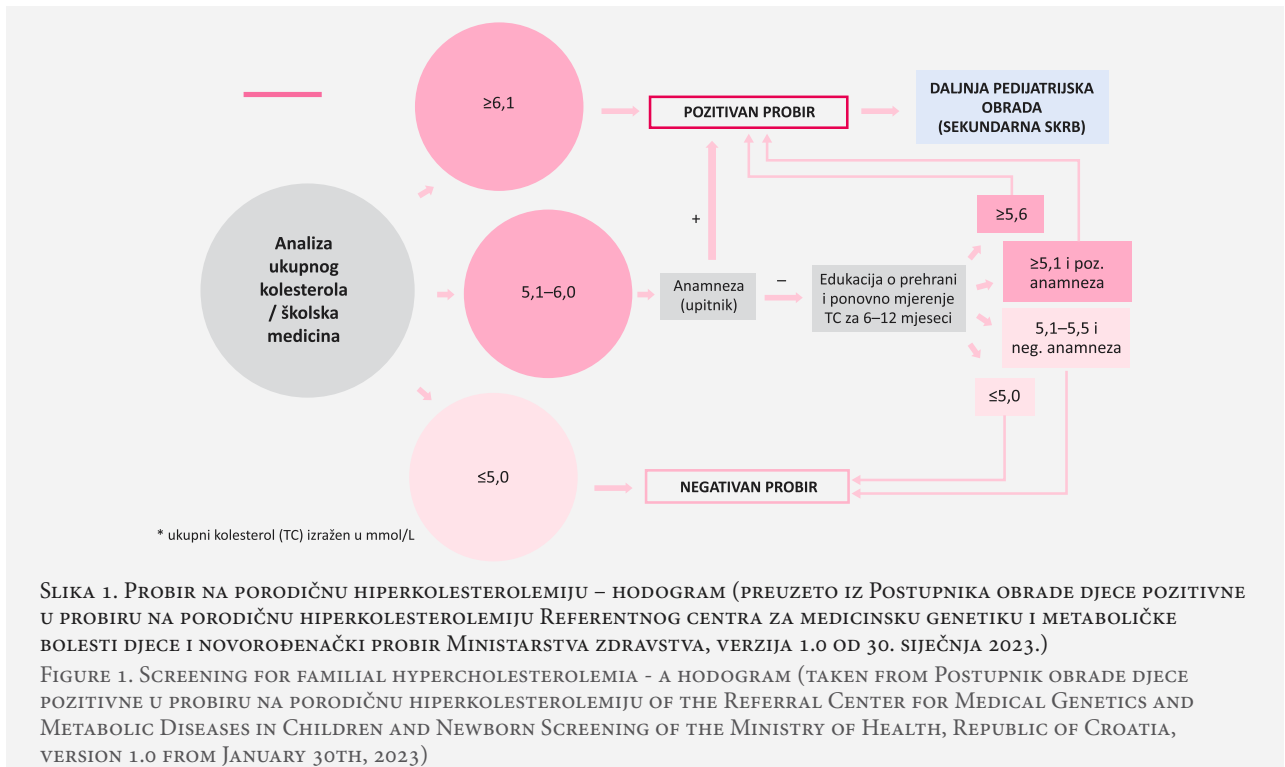
1. Ima li roditelj ili bliski srodnik dislipidemiju ili uzima statine?
2. Ima li netko od roditelja ksantome?
3. Je li jedan od roditelja ili bliskih srodnika imao infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult prije 55. godine?

Ako je na neko pitanje odgovor bio pozitivan ili neodređen, dijete bi se pozvalo na testiranje. Za granično pozitivne rezultate uzimali su one kod kojih je non-HDL 4,1 i/ili LDL 3,4 (95. centila), a za uvjerljivo pozitivne one kod kojih je non-HDL 4,9 i/ili LDL 4,1 (99. centila). Svima su izvedeni potvrđni genski testovi. Kod pozitivnog probira (95. centila) također su obrađivali bliske srodnike. Austrijanci su odustali od univerzalnog probira zbog nedostatka vremena školskih liječnika i zakonskih problema zbog obveze prisutnosti predstavnika škole kod sistematskih pregleda.^{3,8}

Kaskadni programi probira uspješno su implementirani u još nekoliko drugih europskih zemalja: Norveškoj, Češkoj i Španjolskoj.²²

Univerzalni probir na porodičnu hiperkolesterolemiju u Republici Hrvatskoj

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske donijelo je Nacionalni program probira i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije 2023. – 2026. Nacionalni



program sastavni je dio osnovnoga sistematskog pregleda djece prije upisa u prvi razred osnovne škole od školske godine 2023./2024., pod nadzorom specijalista školske i adolescentne medicine te pedijataru užih specijalista za bolesti metabolizma, endokrinologa i kardiologa.²⁵

Probir se provodi kod školskih obveznika i djece koja se upisuju prijepremeno u prvi razred osnovne škole, što znači da je univerzalan za čitavu generaciju.²⁸ Provode ga liječnici školske i adolescentne medicine.^{28,29} Temelji se na jednostavnoj dijagnostičkoj pretrazi mjerenja ukupnog kolesterola u krvi i ispunjavanju upitnika o obiteljskoj anamnezi.²⁸

Djeca koja su pozitivna u probiru (slika 1) upućuju se na obradu pedijatrija u sekundarne ili tercijarne zdravstvene ustanove. Tom prilikom liječnik školske medicine preporučuje da se roditelji te braća i sestre djeteta pozitivnog u probiru jave svom liječniku radi analize lipidograma.²⁹

Obradu djece pozitivne u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju provode pedijatri u sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama prema mjestu boravka djeteta, a uključuje temeljitu obiteljsku i osobnu anamnezu, fizikalni pregled djeteta i predloženu osnovnu laboratorijsku obradu, a po potrebi i dodatne analize.^{25,29}

Pri prvom pregledu tijekom uzimanja obiteljske anamneze treba saznati imaju li srodnici djeteta u prvom i drugom koljenu hiperkolesterolemiju ili su na terapiji statinima, imaju li znakove hiperkolesterole-

mije (tetivni i kožni ksantomi, ksantelazme, prsten rožnice (lat. *arcus corneae*) ili ranu kardiovaskularnu bolest (prije navršene pedesete godine u srodnika u drugom koljenu ili prije navršene šezdesete godine u srodnika djeteta u prvom koljenu).^{25,29} Roditelji, braća i sestre djeteta trebali bi učiniti lipidogram i donijeti ga na uvid liječniku koji procjenjuje dijete pozitivno na probiru.^{25,29}

U osobnoj anamnezi važni su podatci o prehranim navikama, fizičkoj aktivnosti, lijekovima, ranijim bolestima, nedavno preboljeloj akutnoj infekciji...^{25,29}

Pri procjeni djece s povišenim kolesterolom treba razmotriti bolesti i stanja koja mogu dovesti do sekundarnog povišenja kolesterola, kao što su: pretilost, manjak tjelesne aktivnosti, uzimanje nekih lijekova (kortikosteroidi, imunosupresivi, antiretrovirusni lijekovi, hidroklorotijazid...), neke endokrine bolesti (hipotireoza, hipopituitarizam, šećerna bolest, poremećaji sinteze hormona nadbubrežne žlijezde), bolesti bubrega (kronično zatajenje bubrega, nefrotski sindrom, hemolitičko-uremički sindrom), bolesti jetre (kolestaza, bilijarna ciroza, akutni hepatitis), infekcije (akutne virusne i bakterijske), metaboličke bolesti (glikogenoze, Niemann-Pickove bolesti, manjak lizosomske kisele lipaze, lipodistrofija) te druga zdravstvena stanja (Kawasakijeva bolest, Klinefelterov sindrom, transplantacija organa, anoreksija...)^{25,29}

Tijekom fizikalnog pregleda treba izmjeriti tjelesnu masu, tjelesnu visinu, izračunati indeks tjelesne mase, tragati za promjenama na koži, obratiti pažnju na pri-

sutnost ostalih obilježja koja bi mogla uputiti na bolesti koje su u diferencijalnoj dijagnozi hiperkolesterolemije u djece.^{25,29}

Od laboratorijskih pretraga, osim lipidograma (ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi), uputno je učiniti sljedeće pretrage: GUK, HbA1c, ureja, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GGT, urat, albumin, urin, fT4, TSH te prema procjeni i dodatne pretrage.^{25,29}

Ovisno o rezultatima prethodnih koraka odlučuje se o daljnjim postupcima:

- 1) ako je LDL-kolesterol $\leq 3,5$ mmol/L i uredni su nalazi obrade, uz neupadljiv fizikalni nalaz, nisu potrebni nikakvi dodatni postupci niti kontrole djeteta
- 2) ako fizikalni nalaz i/ili rezultati laboratorijske obrade upućuju na sekundarnu hiperkolesterolemiju, dijete se upućuje užim specijalistima drugih struka, ako je LDL-kolesterol $> 3,5$ mmol/L, vrši se procjena prema kriterijima Simon Broome za porodičnu hiperkolesterolemiju (slika 2), na temelju kojih se odlučuje o daljnjim postupcima s djetetom:
 - a) ako kriteriji ukazuju na sigurnu ili vjerojatnu porodičnu hiperkolesterolemiju, pacijent se upućuje u tercijarne centre na daljnju obradu, genotipizaciju i liječenje
 - b) ako kriteriji ukazuju da porodična hiperkolesterolemija nije izgledna, provodi se savjetovanje o prehrani i redovitoj fizičkoj aktivnosti te se nastavlja praćenje djeteta uz kontrolu LDL-kolesterola. U djece koja u ponovljenom mjerenju imaju LDL-kolesterol $> 5,0$ mmol/L nakon najmanje tri mjeseca provedene dijete i/ili u međuvremenu postanu poznati novi anamnestički podaci prema kojima zadovoljavaju kriterije Simon Broome, upućuju se na obradu u tercijarni centar
 - c) djecu koja imaju LDL-kolesterol > 10 mmol/L treba hitno uputiti u Zavod za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb radi daljnje obrade i liječenja.^{25,29}

Svim pacijentima koji zadovoljavaju kriterije Simon Broome ili opetovano imaju LDL-kolesterol $> 5,0$ mmol/L treba učiniti gensko testiranje analizom genskog panela „Probir 1“ (Citogenetski laboratorij Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb).^{25,29}

Rezultati genske analize u pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za porodičnu hiperkolesterolemiju mogu:

- a) potvrditi porodičnu hiperkolesterolemiju (dokazane patogene ili vjerojatno patogene varijante u genima LDLR, APOB i PCSK9, izuzetno LDLRAP1 ili STAP1)

KRITERIJ	
1	Ukupni kolesterol $> 7,5$ mmol/L ili LDL $> 4,9$ u odrasle osobe Ukupni kolesterol $> 6,7$ mmol/L ili LDL $> 4,0$ u djeteta
2	Tetivni ksantomi u pacijenta ili u srodnika u prvom ili drugom koljenu
3	Dokazana patogena varijanta u genima LDLR, APOB ili PCSK9 u člana obitelji
4	Infarkt miokarda prije navršene 50. godine u srodnika u drugom koljenu ili prije navršene 60. godine u srodnika u prvom koljenu
5	Povišen kolesterol ($> 7,5$ mmol/L) u srodnika u prvom ili drugom koljenu ili povišen kolesterol ($> 6,7$ mmol/L) u srodnika u prvom koljenu mlađeg od 16. godina (brat, sestra, dijete)
DIJAGNOZA PORODIČNE HIPERKOLESTEROLEMIJE	
Postavljena dijagnoza porodične hiperkolesterolemije = 1 + 2 ili 3 Moguća porodična hiperkolesterolemija = 1 + 4 ili 5	

SLIKA 2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI SIMON BROOME ZA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU (PREUZETO IZ POSTUPNIKA OBRADJE DJECE POZITIVNE U PROBIRU NA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU REFERENTNOG CENTRA ZA MEDICINSKU GENETIKU I METABOLIČKE BOLESTI DJECE I NOVOROĐENAČKI PROBIR MINISTARSTVA ZDRAVSTVA, VERZIJA 1.0 OD 30. SIJEČNJA 2023.)
FIGURE 2. SIMON BROOME DIAGNOSTIC CRITERIA FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (TAKEN FROM POSTUPNIK OBRADJE DJECE POZITIVNE U PROBIRU NA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU OF THE REFERRAL CENTER FOR MEDICAL GENETICS AND METABOLIC DISEASES IN CHILDREN AND NEWBORN SCREENING OF THE MINISTRY OF HEALTH, REPUBLIC OF CROATIA, VERSION 1.0 FROM JANUARY 30TH 2023)

- b) otkriti druge rjeđe nasljedne hiperkolesterolemije
- c) ne otkriti uzročnu mutaciju – moguće je da dijete (i roditelji) imaju poligensku hiperkolesterolemiju ili neki drugi još nepoznati uzrok hiperkolesterolemije.^{25,29}

Liječenje i praćenje djece s porodičnom hiperkolesterolemijom provodi se dalje u skladu s pravilima struke, a prema međunarodnim smjernicama.^{25,29}

Uz obradu u tercijarnom centru provodi se savjetovanje obitelji uz preporuke da se i srođnicima u drugom koljenu izmjeri LDL-kolesterol i da se osobe s povišenim LDL-kolesterolom jave nadležnom liječniku. Srođnici u prvom koljenu trebali su ranije biti testirani u okviru obrade i procjene djeteta pozitivnog na probiru, a ako nisu, svakako ih treba testirati. Na taj način provodi se obrnuti kaskadni probir mjerenjem LDL-kolesterola u srodnika djeteta i potencijalno otkrivaju drugi članovi obitelji s porodičnom hiperkolesterolemijom od kojih su neki pod rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja.^{25,29}

Zaključak

Ateroskleroza započinje u djetinjstvu, a na njezino napredovanje utječe cjeloživotna izloženost lipoproteinima niske gustoće (LDL-kolesterol).^{3,30} Budući da su posljedice ateroskleroze preventibilne, rano prepoznavanje djece i adolescenata s povišenim LDL-kolesterolom stoga je od velikoga kliničkog značaja.^{3,9} To osobito vrijedi za djecu s porodičnom hiperkolesterolemijom (FH) koja je razmjerno čest genetski poremećaj, ali o kojemu se još uvijek ne razmišlja dovoljno. Kako bismo dijagnosticirali djecu s mogućom poro-

dičnom hiperkolesterolemijom, potrebno im je provjeriti lipidni status.³⁰

Univerzalni probir optimalan je način za otkrivanje takve djece i osigurava pravo čovjeka na zdravlje.²² Budući da se porodična hiperkolesterolemija još uvijek nedovoljno dijagnosticira i nedovoljno liječi u većini europskih zemalja, oko 2,5 milijuna ljudi, uključujući 500.000 djece, izloženo je svakodnevnom riziku od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Bez univerzalnog probira djece ne može se postići cilj otkrivanja i liječenja oboljelih od porodične hiperkolesterolemije.²²

LITERATURA

1. *World Health Organizations, lipanj 2021.* Cardiovascular diseases (CVDs). Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [pristupljeno 13.01.2024.]
2. Krželj V. Prevencija ateroskleroze u djece. U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2007.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 21–28.
3. Čulo Čagalj I. Dislipidemije u djece. Seminarski rad. Rijeka: Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci; 2021.
4. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, listopad 2022.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podaci. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/> [pristupljeno 13.01.2024.]
5. *World Health Organizations, prosinac 2020.* The top 10 causes of death. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [pristupljeno 13.01.2024.]
6. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I i sur. *Pedijatrija.* Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 187–92.
7. *Guardamagna O, Cagliero P, Abello F.* Management of Inherited Atherogenic Dyslipidemias in Children. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2013;17(2):150–61.
8. *Kreissl A, Walleczek N, Espina PR, Hallwirth U, Greber-Platzer S.* Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children – first year results. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):208.
9. *Groselj U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT i sur.* Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis.* 2018;277:383–91.
10. *Ferranti SD.* Familial hypercholesterolemia in children. 2019. UpToDate. [pristupljeno 15.12.2023.]
11. *Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS i sur.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–90a.
12. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L i sur.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1):111–88.
13. *Reiner Ž.* Genski poremećaji serumskih lipoproteina. U: Barić I, ur. *Nasljedne i metaboličke bolesti 2007.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 21–8.
14. *Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS.* Familial hypercholesterolemia. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ur. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001, str. 2863–913.
15. *Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Larrea-Sebal A, Alonso-Estrada R i sur.* Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR. *Sci Rep.* 2020;10(1):1727. doi: 10.1038/s41598-020-58734-9.
16. *Gidding SS, Wiegman A, Watts G, Chapman MJ for American College of Cardiology.* Pediatric Familial Hypercholesterolemia. 2015 Nov 24. Dostupno na: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2015/11/24/14/32/Pediatric-Familial-Hypercholesterolemia>. [pristupljeno 13.01.2024.]
17. *McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB.* Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8:e013225. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>.
18. *Stangl MJ, Beuers U, Schauer R, Lang T, Gerbes A, Briegel J.* Die allogene Lebertransplantation – eine Form der „Gentherapie“ bei metabolischen Erkrankungen. *Muenchener Ergebnisse und Uebersicht. Chirurg.* 2000;71(7):808–19.
19. *Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, Charng MJ, Zárate-Morales CA, Baccara-Dinet MT i sur.* Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(12):1447–57.
20. *Ajufo E, Cuchel M.* Recent Developments in Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(5):22.
21. *Medeiros AM, Bourbon M.* Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone?. *Current Atherosclerosis Reports.* 2023;25:127–32. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01091-5>.
22. *Groselj U, Wiegman A, Gidding SS.* Screening in children for familial hypercholesterolaemia: start now. *Eur Heart J.* 2022; 43:3209–12. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac224>.
23. *Zuurbier LC, Defesche JC, Wiegman A.* Successful genetic screening and creating awareness of familial hypercholesterolemia and other heritable dyslipidemias in the Netherlands. *Genes (Basel).* 2021;12:1168.
24. *Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M i sur.* Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425–37.
25. Republika Hrvatska, Ministarstvo zdravstva: Nacionalni program probira i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije do 2026., siječanj 2024. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/print.aspx?id=1760&url=print> [pristupljeno 13.01.2024.]
26. *World Heart Federation, 2021.* Cholesterol White Paper. Improving prevention and control of raised cholesterol: a call to action. Dostupno na: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2021/05/World-Heart-Federation-Cholesterol-White-paper.pdf> [pristupljeno 13.01.2024.]
27. *Wald DS, Bestwick JB, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ.* Child–Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med.* 2016;375:1628–37.
28. Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu: Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju, Protokol za ambulantne školske medicine.
29. Postupnik obrade djece pozitivne u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva RH, verzija 1.0 od 30. siječnja 2023.
30. *Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH, Wiegman A, Hutten BA, Kuivenhoven JA.* Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1208–16.



Pregled | Review

Neuroslikovna dijagnostika u prirođenim poremećajima metabolizma

Neuroimaging in inborn errors of metabolism

Ana Hrkać Pustahija^{1,2} , David Ozretić^{1,2} 

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinički zavod za neuroradiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

NEUROSLIKOVNA DIJAGNOSTIKA;
METABOLIZAM;
PEDIJATRIJA

Keywords

NEUROIMAGING;
METABOLISM;
PEDIATRICS

SAŽETAK. Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini od više od 8.000 monogeni nasljednih bolesti, a prema *online* bazi podataka o nasljednim metaboličkim bolestima (*IEMbase*), do sada ih je poznato oko 1.900. Najčešće su uzrokovane patogenim varijantama nuklearnih gena, a manji dio ih nastaje zbog patogenih varijanti gena u mitohondrijskoj DNA. Posljedica je navedenih mutacija ili akumulacija toksičnih produkata ili nedostatak esencijalnih metaboličkih produkata. U konačnici takvi poremećaji uzrokuju više ili manje specifične kliničke simptome, kao posljedica zahvaćenosti različitih organa ili tkiva, a većina ih zahvaća i središnji živčani sustav. Klinički simptomi mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, od intrauterine do kasne odrasle dobi. Mogućnost liječenja i ublažavanje posljedica značajno ovisi o pravovremenoj dijagnozi. Neuroradiološka obrada može suziti diferencijalnu dijagnozu i usmjeriti daljnju obradu, a ponekad zahvaljujući specifičnim obrascima zahvaćanja središnjega živčanog sustava (CNS-a) može dovesti i do ranog postavljanja dijagnoze i time pravovremene terapije. No, neuroradiološki nalaz kod ovih bolesti može varirati od urednog nalaza do opsežnih promjena, ovisno o brojnim čimbenicima (vrsti i trajanju bolesti, količini nakupljenih toksičnih metabolita, zrelosti mozga te fazi bolesti u kojoj se radi MRI). Obzirom na brojnost ovih poremećaja nije ih moguće sve obuhvatiti u kratkom pregledu te je cilj ovog rada pokazati nekoliko primjera s tipičnom neuroradiološkom prezentacijom.

SUMMARY. Inborn errors of metabolism (IEM) are a group of more than 8000 monogenic inherited diseases, and according to the online database of IEM ("IEMbase"), around 1900 of them are recognized so far. Most often they are caused by pathogenic variants of nuclear genes, and a smaller proportion of them are caused by pathogenic variants of genes in mitochondrial DNA. The result of these mutations is either the accumulation of toxic or the lack of essential metabolic products. These disorders cause more or less specific clinical symptoms, as a result of the involvement of various organs or tissues, and most of them will also affect the central nervous system. Clinical symptoms can occur at any age, from intrauterine to late adulthood. The possibility of treatment and mitigation of consequences significantly depends on timely diagnosis. Neuroimaging with specific patterns of CNS involvement can narrow the differential diagnosis and direct further management of the patient. However, neuroradiological findings vary from normal findings to extensive changes, depending on a number of factors (type and duration of the disease, the amount of accumulated toxic metabolites, brain maturity, and the stage of the disease in which MRI is performed). Given the number of these disorders, it is not possible to include them all in this short review, so the aim of this paper is to provide several examples with a typical neuroradiological presentation of IEMs.

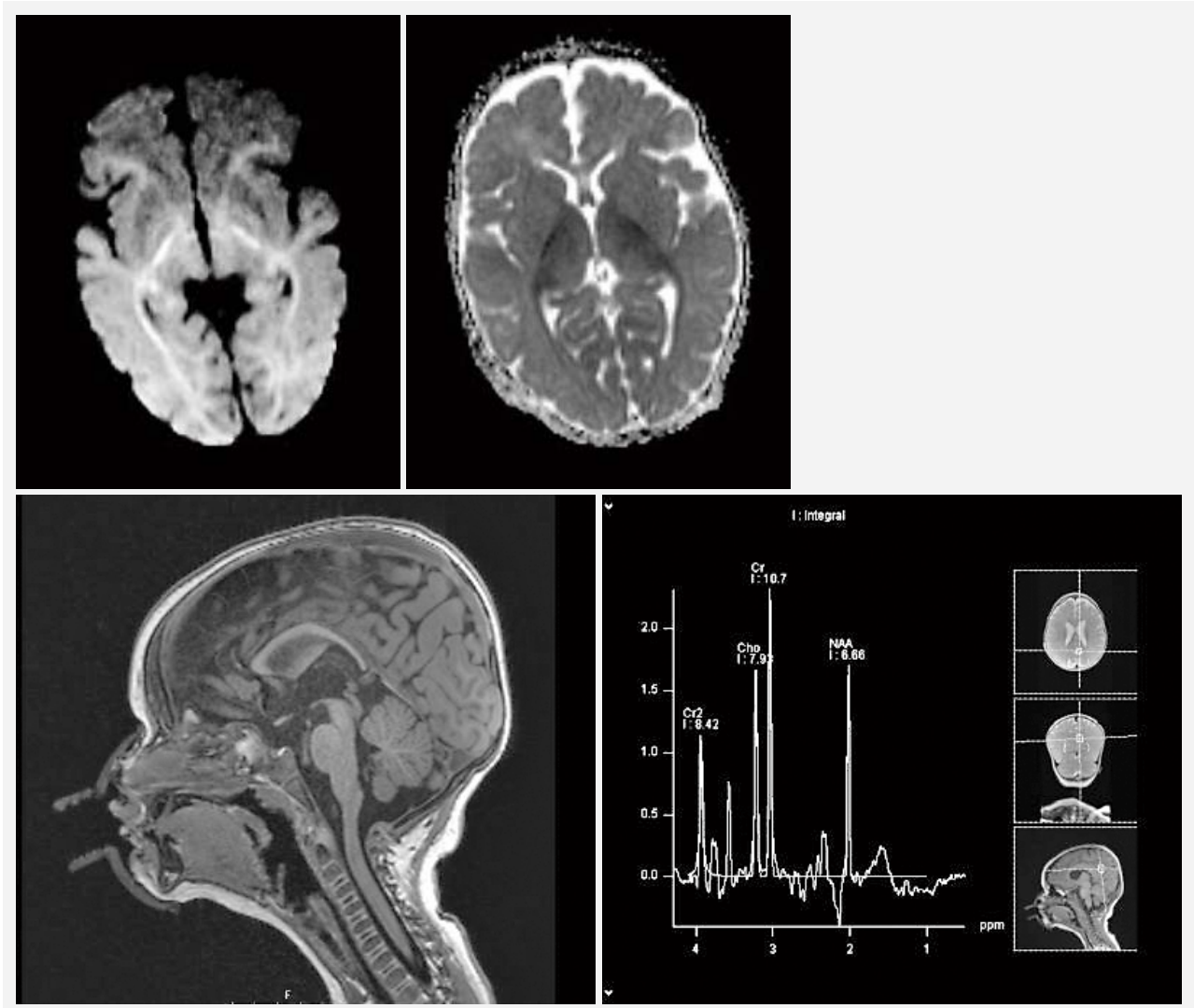
Nasljedne metaboličke bolesti pripadaju skupini od više od 8.000 monogeni nasljednih bolesti, a prema *online* bazi podataka o nasljednim metaboličkim bolestima (*IEMbase*) do sada ih je poznato oko 1.900. Najčešće su uzrokovane patogenim varijantama nuklearnih gena, a manji dio ih nastaje zbog patogenih varijanti gena u mitohondrijskoj DNA. Zbog genskih mutacija mijenja se funkcija kodiranog proteina koji ima funkciju u različitim metaboličkim procesima (enzimi, receptori, prijenosnici). Posljedica je navedenih mutacija ili akumulacija toksičnih produkata ili nedostatak esencijalnih metaboličkih produkata. U konačnici takvi poremećaji uzrokuju više ili manje specifične kliničke simptome, kao posljedica zahvaćenosti različitih organa ili tkiva, a većina ih zahvaća i središnji živčani sustav. Stoga bi ova skupina bolesti trebala posto-

jati u diferencijalnoj dijagnozi najrazličitijih etiološki nerazjašnjenih kliničkih stanja, osobito onih s neurološkom kliničkom slikom. Klinički simptomi mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, od intrauterine do kasne odrasle dobi. Mogućnost liječenja i ublažavanje posljedica ponekad značajno ovisi o pravovremenoj dijagnozi.¹⁻⁶

No, pravovremeno postavljanje dijagnoze često je izazov zbog rijetkosti bolesti, manjka specifičnog iskustva liječnika te zbog slabije dostupnosti specifičnih dijagno-

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ana Hrkać Pustahija, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-3053-0139>
Klinički zavod za neuroradiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ana.hrkac.pustahija@mef.hr



SLIKA 1. NEKETOTIČNA HIPERGLICINEMIJA, MRI: A) DWI (B = 1000) I B) ADC MAPA: PODRUČJA RESTRIKCIJE DIFUZIJE USLIJED INTRAMIJELINOG EDEMA U BIJELOJ TVARI, SPECIFIČNO ZA OVU BOLEST JE ZAHVAĆANJE STRAŽNJEG KRAKA KAPSULE INTERNE; C) SAGITALNA T1 SEKVENCA POKAZUJE TIPIČNU DISGENEZU KORPUSA KALOZUMA; D) MULTIVOKSELNA MR SPEKTROSKOPIJA (CSI, TE 135 MS) POKAZUJE TIPIČNO POVIŠENU RAZINU GLICINA NA 3,55 PPM.

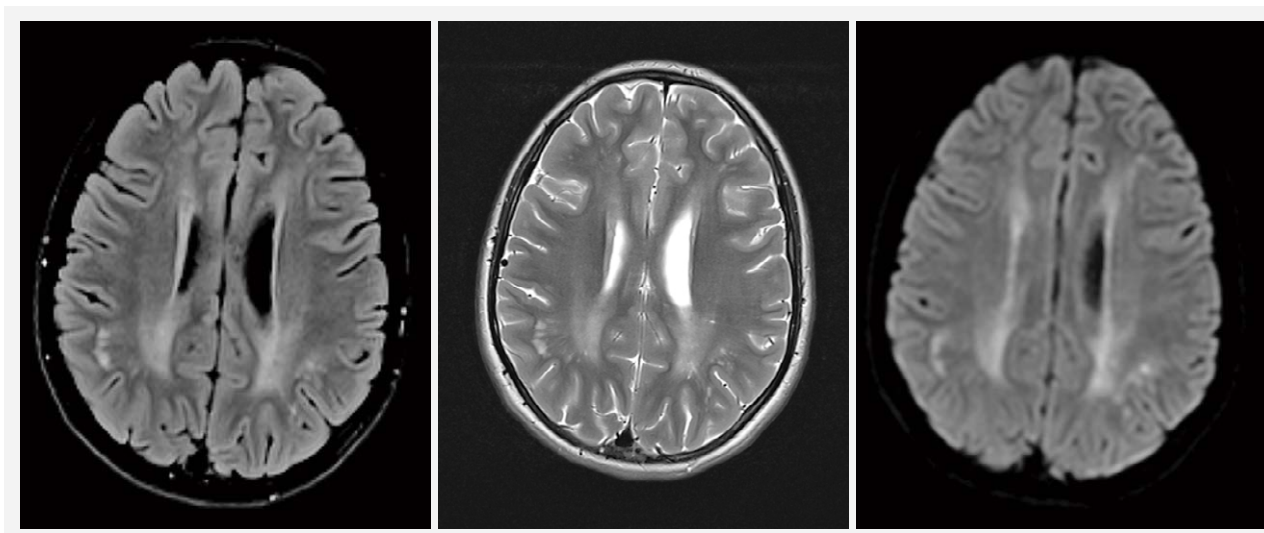
FIGURE 1. NON-KETOTIC HYPERGLYCINEMIA, MRI: A) DWI (B = 1000) AND B) ADC MAP: AREAS OF RESTRICTED DIFFUSION CAUSED BY INTRAMYELINIC EDEMA OF THE WHITE MATTER OF THE CEREBRAL HEMISPHERES, WITH THE SPECIFIC INVOLVEMENT OF THE POSTERIOR LIMB OF THE INTERNAL CAPSULE; C) THE SAGITTAL T1W IMAGE SHOWING TYPICAL CORPUS CALLOSUM DYSGENESIS; D) MULTIVOXEL MR SPECTROSCOPY (CSI, TE 135 MS) SHOWING ELEVATED GLYCINE LEVEL AT 3.55 PPM

stičkih testova za njihovo dokazivanje. Neuroradiološka obrada može suziti diferencijalnu dijagnozu i usmjeriti daljnju obradu, a ponekad zahvaljujući specifičnim obrascima zahvaćanja središnjega živčanog sustava (CNS-a) može dovesti i do ranog postavljanja dijagnoze i time pravovremene terapije. Magnetska rezonancija (MRI) je metoda izbora u slikovnom prikazu CNS-a zbog svoje izvrsne kontrastne rezolucije i mogućnosti prikaza anatomskih detalja i patoloških promjena u CNS-u. Pritom se koriste različite sekvence kojima se karakteriziraju promjene u parenhimu. Primjer je sekvencija kojom se mjeri restrikcija difuzije molekula vode u parenhimu mozga (engl. *diffusion weighted ima-*

ging, DWI), a koja, između ostalog, omogućuje prepoznavanje citotoksičnog edema parenhima mozga koji se često javlja kod metaboličkih bolesti.⁷

Postoje različite klasifikacije urođenih poremećaja metabolizma, a jedna od njih je prema učinku funkcionalnoga metaboličkog deficita, prema kojoj se ove bolesti mogu podijeliti na 1) intoksikacijske poremećaje, 2) poremećaje biosinteze i razgradnje kompleksnih molekula i 3) poremećaje stvaranja energije.^{7–11}

U intoksikacijske poremećaje ubrajaju se: a) poremećaji metabolizma aminokiselina (neketotična hiper-glicinemija, fenilketonurija, bolest s mokraćom mirisa javorovog sirupa, itd.), b) poremećaji ciklusa



SLIKA 2. FENILKETONURIJA KOD DJETETA U DOBI OD 15 GODINA, MRI: A) AKSIJALNA FLAIR I B) AKSIJALNA T2 MJERENA SEKVENCA POKAZUJU HIPERINTENZIVNE PROMJENE BIJELE TVARI KOJE TIPIČNO ZAHVAĆAJU PERIVENTRIKULARNU BIJELU TVAR, ČESTO NAJPRIJE U PARIJETO-OKCIPITALNIM REGIJAMA; VIDLJIVA JE I ATROFIJA PARENHIMA MOZGA S POSLJEDIČNO NEŠTO ŠIRIM SULKUSIMA I VENTRIKULARNIM SUSTAVOM; C) DWI MJERENA SEKVENCA POKAZUJE PODRUČJA RESTRIKCIJE DIFUZIJE KOJA ODGOVARAJU AKUTNIM PROMJENAMA.

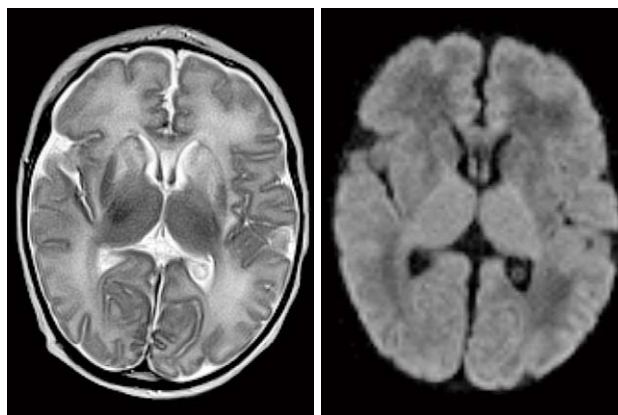
FIGURE 2. PHENYLKETONURIA IN A 15 YEAR OLD CHILD, MRI: A) AXIAL FLAIR AND B) AXIAL T2W IMAGE SHOWING HYPERINTENSE LESIONS THAT TYPICALLY AFFECT PERIVENTRICULAR WHITE MATTER, OFTEN IN PARIETO-OCCIPITAL REGIONS; ATROPHY OF THE BRAIN PARENCHYMA WITH SLIGHTLY WIDER SULCUSES AND VENTRICULAR SYSTEM IS ALSO VISIBLE; (C) DWI IMAGE SHOWING AREAS OF RESTRICTED DIFFUSION INDICATING ACUTE CHANGES

ureje (poremećaji enzima koji konvertiraju amonijak u ureju, najčešći je manjak ornitin transkarbamilaze), i (c) poremećaji organskih kiselina (izovalerička acidemija, gutarična acidurija tipa 1, L-2-hidroksiglutarična acidurija, metilmalonička acidemija, multipla karboksilacijska deficijencija, propionička acidemija, itd.).⁷

U poremećaje biosinteze i razgradnje kompleksnih molekula ubrajaju se: a) lizosomalni poremećaji (α -manozidoze, Fabryjeva bolest, fukozidoze, Gaucherova bolest, Krabbeova bolest, metakromatska leukodistrofija, mukolipidoze, mukopolisaharidoze, Niemann-Pickova bolest, neuronalna ceroidna lipofusinoza, poremećaji sialične kiseline, GM1 gangliozidoze, GM2 gangliozidoze [Tay-Sachsova bolest, Sandhoffova bolest], itd.) i b) peroksimalni poremećaji (X-vezana adrenoleukodistrofija, Zellwegervov sindrom, itd.).⁷

U poremećaje stvaranja energije ubrajaju se: a) poremećaji oksidacije masnih kiselina (deficijencija ciklusa karnitina, poremećaji mitohondrijske β -oksidacije, glutarična acidurija tipa 2) i b) poremećaji laktične acidoze (sindrom Kearns-Sayre, sindrom Leigh, leukoencefalopatija sa zahvaćanjem moždanog debla i kralježnične moždine i visokim laktatima, mitohondrijska encefalopatija, laktična acidoza i epizode slične moždanom udaru [MELAS], deficijencija piruvat dehidrogenaza kompleksa, deficijencija sukcinat dehidrogenaze).⁷

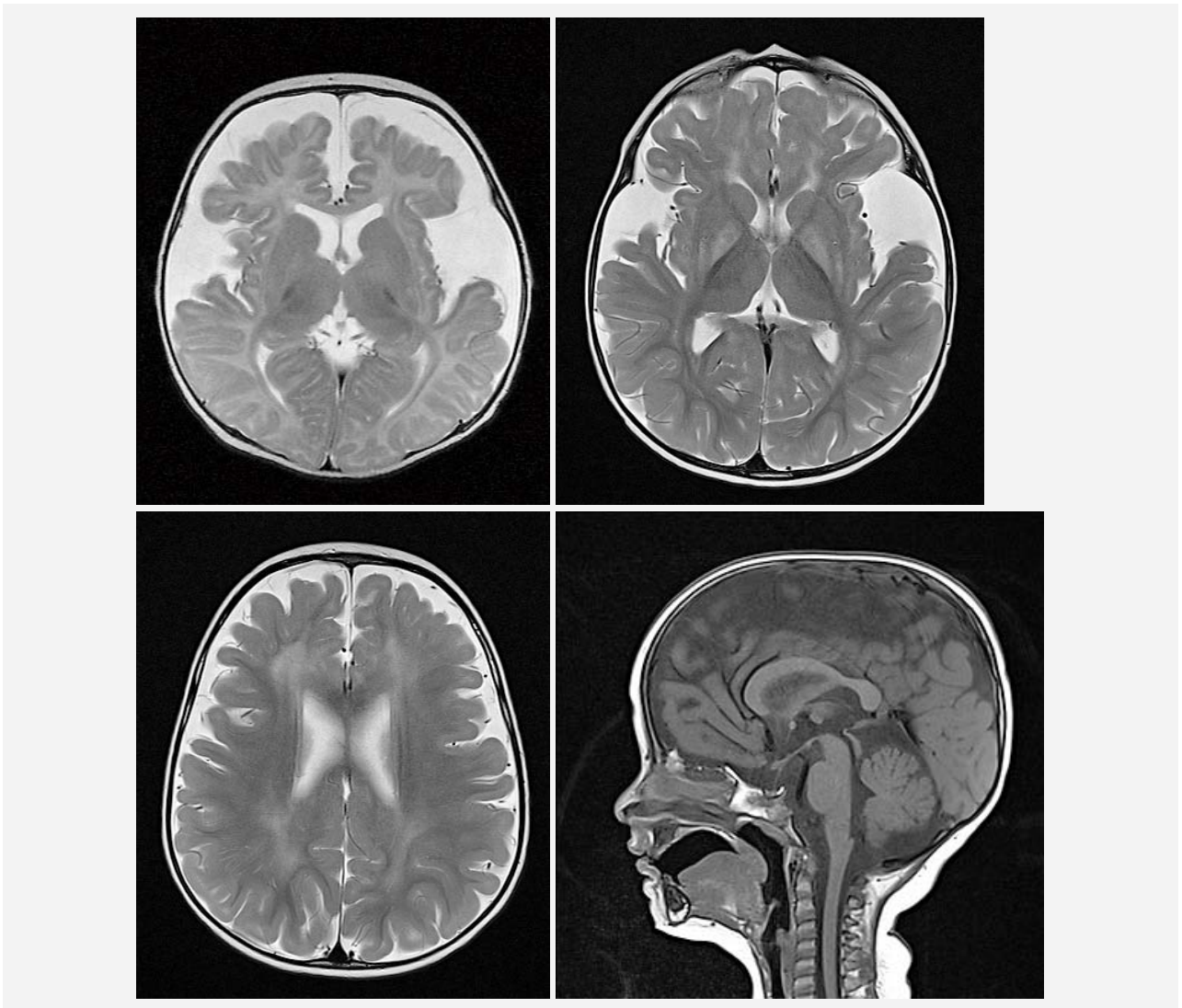
Neuroradiološki nalaz kod ovih bolesti može varirati od urednog nalaza do opsežnih promjena, ovisno o



SLIKA 3. MANJAK ORNITIN TRANSKARBAMILAZE – NOVOROĐENČE U DOBI OD 20 DANA, S HIPERAMONIJEVIJOM I POGORŠANJEM OPĆEG STANJA TIJEKOM DRUGOG DANA ŽIVOTA, MRI:

A) T2 MJERENA SEKVENCA POKAZUJE POVIŠEN SIGNAL U PODRUČJU BAZALNIH GANGLIJA, UZ POŠTEDU TALAMUSA, ŠTO RAZLIKUJE OVU BOLEST OD EVENTUALNE HIPOKSIJSKO-ISHEMIJSKE LEZIJE MOZGA; B) DWI MJERENA SEKVENCA: NEMA ZNAKOVA RESTRIKCIJE DIFUZIJE.

FIGURE 3. ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY – A 20 DAYS OLD NEWBORN, WITH HYPERAMMONIA AND DETERIORATION OF GENERAL CONDITION DURING THE SECOND DAY OF LIFE, MRI: A) T2W IMAGE SHOWS HYPERINTENSITIES IN BASAL GANGLIA, WITH SPARING OF TALAMI, WHICH DISTINGUISHES THIS DISEASE FROM A POSSIBLE HYPOXIC-ISHEMIC LESION OF THE BRAIN; B) DWI IMAGE SHOWING NO SIGNS OF RESTRICTED DIFFUSION

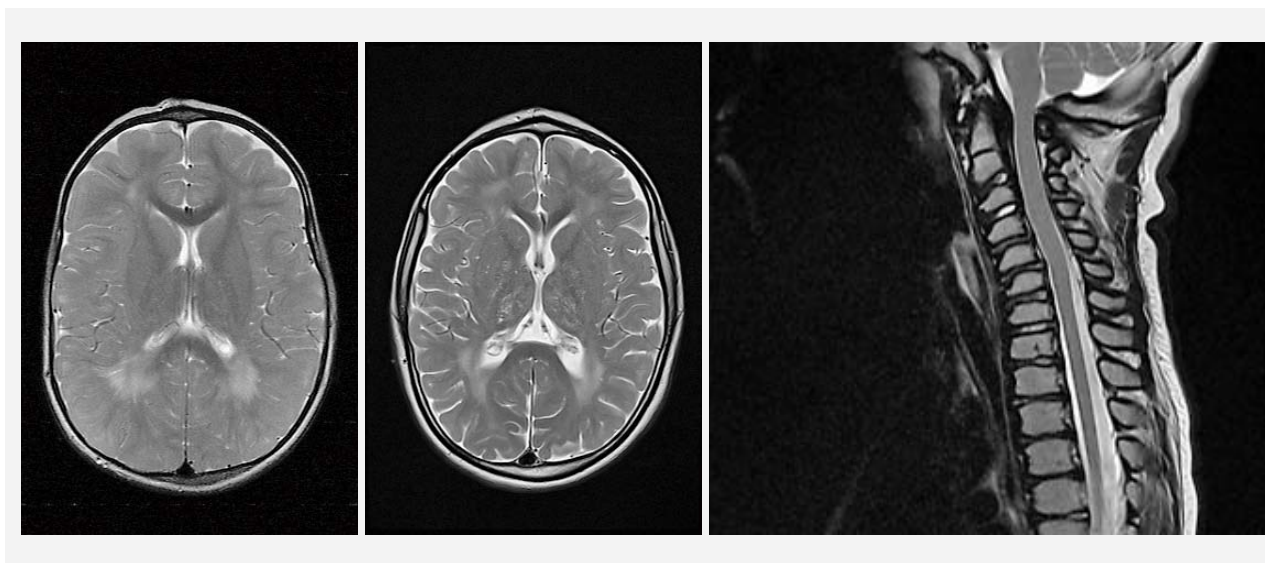


SLIKA 4. GLUTARNA ACIDURIJA TIP 1 KOD PACIJENTA S KLINIČKI UREDNOM NOVOROĐENAČKOM DOBI, UZ POZITIVAN PROBIR NA GA 1, MRI: A) T₂ MJERENA SLIKA U DOBI OD TRI MJESECA POKAZUJE DILATACIJU SUBARAHNOIDALNIH PROSTORA, HIPOPLAZIJU FRONTALNIH REŽNJEVA I HIPOOPERKULACIJU S POSLJEDIČNO PROŠIRENOM SYLVIJEVOM FISUROM (TZV. „SLIKA ŠIŠMIŠOVIH KRILA“), B) T₂ MJERENA SLIKA U DOBI OD DVIJE GODINE POKAZUJE PATOLOŠKE HIPERINTENZITETE U BAZALNIM GANGLIJIMA, I C) U PERIVENTRIKULARNOJ BIJELOJ TVARI, UZ SADA PRISUTNU I ATROFIJU PARENHIMA; D) SAGITALNA T₁ MJERENA SEKVENCA POKAZUJE TIPIČNU MAKROCEFALIJU.

FIGURE 4. GLUTARIC ACIDURIA TYPE I IN CLINICALLY UNREMARKABLE NEONATE, BUT WITH POSITIVE TEST AT SCREENING FOR GA 1, MRI: A) T₂W IMAGE AT THE AGE OF 3 MONTHS SHOWS DILATION OF SUBARACHNOID SPACES, HYPOPLASIA OF THE FRONTAL LOBES AND HYPOOPERCALATION WITH CONSEQUENTLY EXPANDED SYLVIAN FISSURE (SO-CALLED “BAT WINGS”), B) T₂W IMAGE AT THE AGE OF 2 YEARS SHOWS HYPERINTENSITIES IN THE BASAL GANGLIA, AND C) IN PERIVENTRICULAR WHITE MATTER, IN ADDITION TO THE PARENCHYMA ATROPHY; D) SAGITTAL T₁W IMAGE SHOWS MACROCEPHALY

brojnim čimbenicima (vrsti i trajanju bolesti, količini nakupljenih toksičnih metabolita, zrelosti mozga te fazi bolesti u kojoj se radi MRI). Neke bolesti imaju specifične uzroke zahvaćanja CNS-a (poremećaji metabolizma aminokiselina dominatno zahvaćaju traktove bijele tvari; poremećaji organskih kiselina obično zahvaćaju duboku sivu tvar; poremećaji stvaranja energija/laktične acidoze mogu zahvaćati i duboku sivu i bijelu tvar). No, uzorci su često nespecifični i preklapajući. Općenito se može reći da se treba postaviti sumnju na urođenu

metaboličku bolest u sljedećim slučajevima: kada postoje simetrične promjene u parenhimu mozga koje nisu tipične za hipoksijsko-ishemijske promjene (npr. promjene u bazalnim ganglijima bez zahvaćanja talamusa) ili za infekcije; zatim, kada postoje patološke promjene samo (ili dominatno) u moždanom deblu i/ili cerebelumu; kada istovremeno postoje akutne i kronične promjene u istom području (npr. lezija s olakšanom i reduciranom difuzijom), progresivna atrofija, prateće malformacije u parenhimu mozga.⁷⁻¹¹



SLIKA 5. MUKOPOLISAHARIDOZA TIPIA 2, MRI: A) T2 MJERENA SEKVENCA U DOBI OD TRI MJESECA POKAZUJE PROŠIRENE PERIVASKULARNE PROSTORE I HIPERINTENZIVNE LEZIJE PERIVENTRIKULARNE BIJELE TVARI, B) T2 MJERENA SEKVENCA U DOBI OD DEVET GODINA POKAZUJE PROGRESIJU HIPERINTENZIVNIH LEZIJA BIJELE TVARI, UZ SADA PRISUTNU ATROFIJU PARENHIMA MOZGA, C) SAGITALNA T2 MJERENA SLIKA KROZ VRATNU KRALJEŠNICU POKAZUJE TIPIČNU STENOZU SPINALNOG KANALA S PRISUTNOM KOMPRESIJOM NA MEDULU, BEZ ZNAKOVA MIJELOPATIJE.

FIGURE 5. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II, MRI: A) T2W IMAGE AT THE AGE OF 3 MONTHS SHOWS DILATED PERIVASCULAR SPACES AND HYPERINTENSE LESIONS IN THE PERIVENTRICULAR WHITE MATTER, B) T2W AT THE AGE OF 9 YEARS SHOWS THE PROGRESSION OF HYPERINTENSITIES IN THE WHITE MATTER LESIONS, WITH ATROPHY OF THE BRAIN PARENCHYMA, C) SAGITTAL T2W IMAGE OF THE CERVICAL SPINE SHOWS SPINAL CANAL STENOSIS WITH COMPRESSION ON THE MEDULA, WITHOUT MYELOPATHY.

S obzirom na brojnost ovih poremećaja, nije moguće sve ih obuhvatiti u kratkom pregledu te je cilj ovoga rada pokazati nekoliko primjera s tipičnom neuroradiološkom prezentacijom.

Neketotična hiperglicinemija

Neketotična hiperglicinemija (NKH) je autosomno recesivni neurometabolički poremećaj karakteriziran oslabljenom aktivnošću enzima koji sudjeluju u razgradnji glicina. Pacijenti s klasičnom NKH imaju mutaciju u genu GLCD koji kodira P-protein ili u genu AMT koji kodira T-protein.^{8,12} Pacijenti s teškim oblicima NKH tipično se prezentiraju u prvim tjednima života s letargijom koja progredira do kome, mioklone epilepsije i apneje koja zahtijeva respiratornu ventilaciju. S vremenom razvijaju teško zaostajanje u razvoju, spastičnost i rezistentnu epilepsiju. Pacijenti s blažim kliničkim slikama koji imaju nešto rezidualne aktivnosti enzima prezentiraju se sličnom kliničkom slikom, ali sporije progresivno. Nalazi se povišen glicin u plazmi, mozgu i likvoru, s povišenim omjerom glicina likvor : plazma.¹² Tipična neuroradiološka slika neketotične hiperglicinemije prikazana je na slici 1.

Fenilketonurija

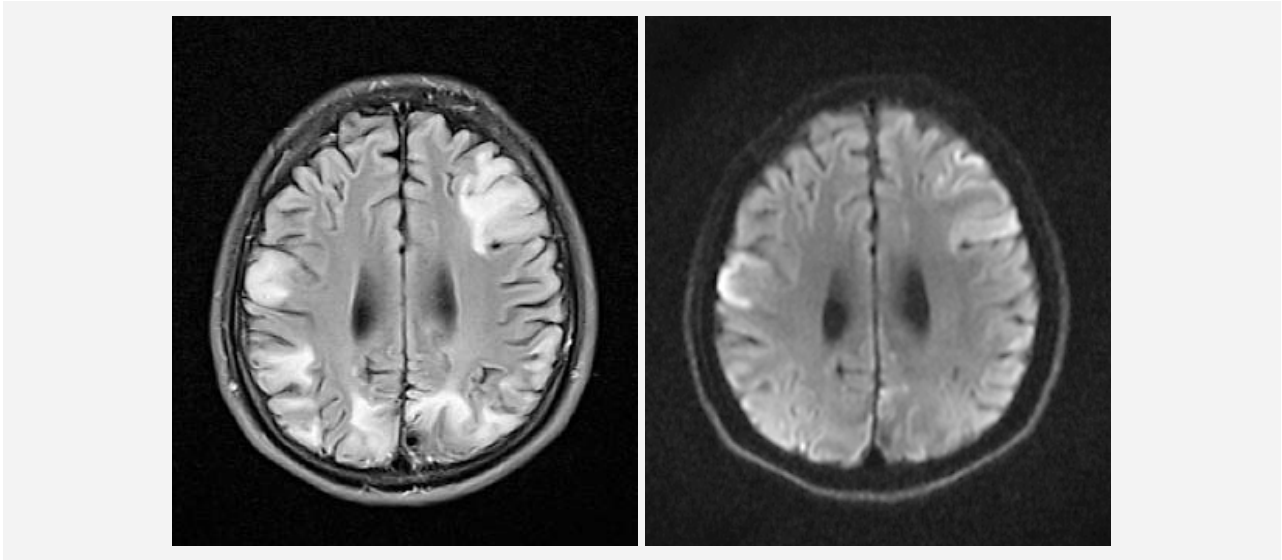
Fenilketonurija je uzrokovana mutacijom gena PAH, koja dovodi do visokih koncentracija fenilalanina.

Kod većine pacijenata dijagnoza fenilketonurije postavlja se rutinski novorođenačkim skriningom.^{8,11} Djeca kod kojih se uspije prehranom održati ciljne vrijednosti fenilalanina obično imaju uredan kognitivni razvoj, dok neliječena fenilketonurija dovodi do teških intelektualnih oštećenja. Akutna encefalopatija ne javlja se kod djece s fenilketonurijom, za razliku od ostalih organskih acidurija i aminoacidopatija. Djeca s fenilketonurijom obično su po rođenju urednog statusa i urednoga ranog razvoja, čak ako se i ne liječe. No, s vremenom, ako se ne podzimaju dijetetičke mjere s ciljem snižavanja razine fenilalanina, ta djeca razvijaju mikrocefaliju, spasticitet, tremor, atetotu i epilepsiju. Često su prisutni i psihijatrijsko-bihevioralni poremećaji (autizam, ADHD). Fenotipski ova djeca mogu imati svijetle pigmentacije, ekceme i specifičan miris plijesni zbog fenilacetičke kiseline.^{8,11}

Tipična neuroradiološka slika fenilketonurije prikazana je na slici 2.

Manjak ornitin transkarbamilaze

Manjak ornitin transkarbamilaze (MOTK) jedna je od češćih bolesti iz skupine poremećaja ciklusa ureje. Karakterizira je visoka razina amonijaka u krvi i abnormalna funkcija jetre, što ako se ne liječi dovodi do oštećenja CNS-a. Stoga je izuzetno važno na vrijeme prepoznati i liječiti ove pacijente. MOTK je X-vezana genetska bolest i stoga se kod muških pacijenata češće



SLIKA 6. MELAS, MRI: A) FLAIR: BILATERALNA ASIMETRIČNA PODRUČJA KORTIKALNOG HIPERINTENZITETA, DISTRIBUCIJOM NE ODGOVARAJU VASKULARNOM TERITORIJU CEREBRALNIH ARTERIJA; B) DWI: LEZIJE DIJELOM POKAZUJU RESTRIKCIJU DIFUZIJE, ŠTO UKAZUJE NA POSTOJANJE CITITOKSIČNOG EDEMA.

FIGURE 6. MELAS, MRI: A) FLAIR: BILATERAL ASIMMETRICAL AREAS OF CORTICAL HYPERINTENSITY, DISTRIBUTION NOT CORRESPONDING TO THE ARTERIAL VASCULAR TERRITORY, B) DWI: SOME OF THE LESIONS SHOW RESTRICTED DIFFUSION, INDICATING THE PRESENCE OF CYTOTOXIC EDEMA.

ranije prezentira težom kliničkom slikom, dok se kod ženskih pacijentica češće nalaze varijabilne fenotipske prezentacije. Klinička prezentacija najtežih oblika uključuje teško povraćanje, anoreksiju, letargiju, konvulzije, komu ili smrt već u ranoj neonatalnoj dobi. Blaži oblici hiperamonemije mogu se klinički više nespecifično prezentirati, što može biti uzrok odgođenom postavljanju ispravne dijagnoze.^{13,14} Neurološki simptomi mogu uključivati konvulzije, bihevioralne poremećaje, iritabilnost, kognitivno zaostajanje i hiperamonijemiju komu. Tipična neuroradiološka prezentacija MOTK-a prikazana je na slici 3.

Glutarna acidurija tipa 1

Mutacija gena za glutaril CoA dehidrogenazu (GCDH) na kromosomu 19 uzrokuje nedostatak GCDH aktivnosti. To dovodi do akumulacije neurotoksičnih glutarične i 3-OH-glutarične kiseline. Nakupljanje ovih nusprodukata uzrokuje oštećenje neurona s frontoparijetalnom hipoplazijom te disbalansom između neurotransmitera glutamata i GABA. Budući da se u striatumu nalazi obilje glutamatergičnih neurona, ovakav disbalans ga čini posebno osjetljivim (osobito u trigerirajućim stanjima kao što su febrilitet ili sepsa), što rezultira distonijom. Morfološka obilježja GA1 jesu makrocefalija s atrofijom parenhima mozga, patološke promjene u bazalnim ganglijima i dilatacija likvorskih prostora. Hipooperkulizacija Sylvijeve fisure rezultira širim operkulima, što daje tzv. „sliku šišmišovih krila“. Druga tipična mjesta kolekcija likvora jesu anteriorni polovi temporalnih

režnjeva, prepontine i perimezencefaličke cisterne. Dilatacija likvorskih prostora uzrokuje distenziju premoštavajućih vena, što ih čini podložnim rupturama i stvaranju subduralnih hematoma.¹⁵

Tipična neuroradiološka prezentacija glutarne acidurije tipa 1 prikazana je na slici 4.

Mukopolisaharidoza tipa 2

Kod mukopolisaharidoza osnovno je obilježje urođeni nedostatak lizosomalnih enzima koji sudjeluju u razgradnji mukopolisaharida, također poznatih kao glikozaminoglikani (GAG). Produkti razgradnje GAG-a nakupljaju se unutar lizosoma i u ekstracelularnim prostorima, i time remete razgradnju drugih molekula. Ovi procesi dovode do kronične degeneracije stanica, zahvaćajući multiple organe. Postoji sedam različitih skupina MPS-a, podijeljenih prema deficienciji specifičnih enzima i kliničkoj slici. MPS tipa 2 nasljeđuje se X-vezano, a ostale su autosomno recesivne. MPS 2 naziva se i Hunterov sindrom, enzim koji je deficijentan jest iduronat-2-sulfataza, produkt koji se nakuplja jest dermatan sulfat i heparan sulfat, gen se zove IDS, nalazi se na lokusu Xq28, a nasljeđuje se X-vezano recesivno. Dokazuje se mjerenjem koncentracije GAG-a u urinu, iako negativan nalaz može biti lažno negativan zbog razrjeđenja koncentracije u urinu. Terapija je korištenje supstitucijskih enzima, no najslabiji učinak ima na CNS, zbog krvno-moždane barijere.¹⁶ Tipična neuroradiološka prezentacija mukopolisaharidoze tipa 2 prikazana je na slici 5.

MELAS – mitohondrijska encefalomijelopatija s laktičnom acidozom i epizodama sličnima moždanom udaru

MELAS je tipičan primjer poremećaja laktične acidoze, a prezentira se epizodama sličnima moždanom udaru (akutna hemipareza, hemianopija, kortikalna sljepoća), epilepsijom, ponavljajućim glavoboljama i mišićnom slabošću. S trajanjem bolesti obično se razvija multifokalna cerebralna atrofija i demencija. Neuroradiološka obrada je korisna u postavljanju dijagnoze zbog postojanja tipičnih kortikalnih lezija koje su različite starosti i distribucijom ne odgovaraju određenom arterijskom opskrbnom području. Akutne kortikalne lezije često su bilateralne i zahvaćaju primarni vidni, somatosenzorički, motorički ili auditorni korteks (zbog više gustoće neurona i metaboličke zahtjevnosti u ovim područjima). Lezije često pokazuju pojačanu restrikciju difuzije i kortikalnu pseudolaminarnu nekrozu, a s vremenom se razvija atrofija zahvaćenog parenhima.^{17,18} Tipična neuroradiološka perzentacija mukopolisaharidoze tipa 2 prikazana je na slici 6.


LITERATURA

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 127–92.
2. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, ur. Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach. 2. izd. Berlin: Springer; 2017.
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase. Dostupno na: <http://www.iembase.org/> [Pristupljeno 9. siječnja 2024.].
4. Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J, ur. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001. (<https://ommbid.mhmedical.com/>)
6. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. 5. izd. Stuttgart: Nutricia & Thieme; 2020.
7. Lai LM, Gropman AL, Whitehead MT. MR Neuroimaging in Pediatric Inborn Errors of Metabolism. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):861. doi: 10.3390/diagnostics12040861.
8. Enokizono M, Aida N, Yagishita A, Nakata Y, Ideguchi R, Kurokawa R i sur. Neuroimaging findings of inborn errors of metabolism: urea cycle disorders, aminoacidopathies, and organic acidopathies. Jpn J Radiol. 2023;41(7):683–702. doi: 10.1007/s11604-023-01396-0. Epub 2023 Feb 2.
9. Biswas A, Malhotra M, Mankad K, Carney O, D'Arco F, Muthusamy K i sur. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders—a practical introductory guide. Transl Pediatr. 2021;10(4):1201–30. doi: 10.21037/tp-20-335.
10. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of “inborn metabolic diseases”. J Inherit Metab Dis. 2015;38(6):1003–6. doi: 10.1007/s10545-015-9893-x. Epub 2015 Sep 29.
11. Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Soares BP. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. Radiographics. 2018;38(3):912–31. doi: 10.1148/rg.2018170042.
12. Stence NV, Fenton LZ, Levek C, Tong S, Coughlin CR 2nd, Hennermann JB i sur. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: Quantitative analysis and relation to phenotype. J Inherit Metab Dis. 2019;42(3):438–50. doi: 10.1002/jimd.12072. Epub 2019 Mar 20.
13. Ozturk K, McKinney AM, Nascene D. Urea Cycle Disorders: A Neuroimaging Pattern Approach Using Diffusion and FLAIR MRI. J Neuroimaging. 2021;31(1):144–50. doi: 10.1111/jon.12787. Epub 2020 Sep 13.
14. Yu D, Lu G, Mowshica R, Cheng Y, Zhao F. Clinical and cranial MRI features of female patients with ornithine transcarbamylase deficiency: Two case reports. Medicine (Baltimore). 2019;98(33):e16827. doi: 10.1097/MD.00000000000016827.
15. Vijan A, Khoshpouri P, Murphy AN, Gala F. Glutaric Aciduria Type 1. Radiographics. 2023;43(11):e230114. doi: 10.1148/rg.230114.
16. Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CF, Pérez JA, Duarte JÁ i sur. Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. Radiographics. 2016;36(5):1448–62. doi: 10.1148/rg.2016150168.
17. Cheng W, Zhang Y, He L. MRI Features of Stroke-Like Episodes in Mitochondrial Encephalomyopathy With Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes. Front Neurol. 2022;13:843386. doi: 10.3389/fneur.2022.843386.
18. Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, Klostranec J, Krings T. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41(1):167–73. doi: 10.3174/ajnr.A6325. Epub 2019 Dec 5.



Poremećaj iz spektra autizma – koje su veze s nasljednim metaboličkim bolestima?

Autism spectrum disorder – what are the relations with inherited metabolic diseases?

Silvija Pušeljić^{1,2} , Nora Pušeljić^{1,2}, Ema Poznić^{1,2}, Višnja Tomac^{1,2}, Luka Perić³

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

² Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Zavod za onkologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

Ključne riječi

AUTIZAM; NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI;
GENETIKA; EPIGENETIKA

Keywords

AUTISM; INHERITED METABOLIC DISEASES;
GENETICS; EPIGENETICS

SAŽETAK. Poremećaj iz spektra autizma (PSA) kompleksan je neurobiološki poremećaj koji započinje u ranom djetinjstvu i obilježen je poteškoćama u socijalnoj interakciji, komunikaciji uz ograničene, ponavljajuće obrasce ponašanja. Ima širok spektar različitih simptoma. Epidemiološka istraživanja pokazuju trend snažnog rasta godišnje prevalencije PSA-a. Genetska podloga bolesti definirana je kod oko 10 – 20% pacijenata. Etiološka osnova PSA-a predmet je brojnih istraživanja, a tijekom posljednjih dvadesetak godina fokus mnogih studija usmjeren je na mehanizme epigenetske disregulacije. PSA je prema današnjim spoznajama multifaktorska bolest, a nastaje kao rezultat interakcije različitih genetskih i okolišnih čimbenika. Ovi čimbenici utječu na specifične neuronske krugove, oksidativni stres, neuroinflamaciju i disfunkciju mitohondrija. Time se remeti razvoj živčanog sustava, stvaranje sinapsi, povezanost između regija mozga i veličina mozga. Nesindromska forma PSA-a odnosi se na pojedince koji osim kliničkih elemenata PSA-a nemaju druga pridružena obilježja. Prevalencija nasljednih metaboličkih bolesti povezanih s nesindromskim PSA-om je niska (<0,5%) i stoga ukazuje na slabu isplativost sustavne metaboličke obrade istih. Glavni biokemijski mehanizmi predloženi u PSA-u uključuju disfunkciju mitohondrija, oksidativni stres, oslabljen kapacitet metilacije i promijenjeni metabolizam aminokiselina. Metabolomikom dijagnostikom mogu se pratiti brze dnevne varijacije u metaboličkim procesima, čime se može procijeniti složen odnos između etiologije bolesti i fiziologije organizma pružajući sveobuhvatan funkcionalni fenotip, no primjena metabolomikih analiza u kliničkoj praksi još je daleko od primjene u kliničkoj dijagnostičkoj rutini.

SUMMARY. Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurobiological disorder that begins in early childhood and is characterized by difficulties in social interaction, communication with limited, repetitive patterns of behavior. It has a wide spectrum of different symptoms. Epidemiological studies suggested a trend of strong growth in the annual prevalence of ASD. The genetic basis of the disease is defined in about 10–20% of patients. The etiological basis of ASD is the subject of numerous studies, and during the last twenty years the focus of many studies has been on the mechanisms of epigenetic dysregulation. According to today's knowledge, ASD is a multifactorial disease, which arises as a result of the interaction of various genetic and environmental factors. These factors affect specific neuronal circuits, oxidative stress, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction. This disrupts the development of the nervous system, the formation of synapses, the connection between brain regions and the size of the brain. The non-syndromic form of ASD refers to individuals who, apart from the clinical elements of ASD, have no other associated features. The prevalence of hereditary metabolic diseases associated with non-syndromic ASD is low (<0.5%) and therefore indicates a low cost-effectiveness of systemic metabolic treatment. The main biochemical mechanisms proposed in ASD include mitochondrial dysfunction, oxidative stress, impaired methylation capacity, and altered amino acid metabolism. Metabolomic diagnostics can monitor rapid daily variations in metabolic processes, which can assess the complex relationship between the etiology of the disease and the physiology of the organism, providing a comprehensive functional phenotype, but the application of metabolomic analyzes in clinical practice is still far from being used in clinical diagnostic routine.

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) kompleksan je neurobiološki poremećaj koji započinje u ranom djetinjstvu i obilježen je poteškoćama u socijalnoj interakciji, komunikaciji uz ograničene, ponavljajuće obrasce ponašanja. Ima širok spektar simptoma te se može razlikovati od osobe do osobe. Nije stanje koje se može „izliječiti“, no uz intervencije i podrške može se značajno poboljšati kvaliteta života osoba s autizmom i njihovih obitelji. Revidiranom verzijom Dijagnostič-

kog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje – 5 (DSM-5-TR) poremećaj je heterogen i obilježen trajnim nedostatkom u recipročnoj društvenoj komu-

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9500-2185>
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek;
Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku,
Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek; e-pošta: puseljic.silvija@kbo.hr

nikaciji i socijalnoj interakciji (Kriterij A) i ograničeni i/ili ponavljajući obrasci ponašanja, interesa ili aktivnosti (Kriterij B), prisutni od ranog djetinjstva (Kriterij C) koji uzrokuju klinički značajna oštećenja u društvenim, profesionalnim ili drugim važnim područjima trenutnog funkcioniranja (Kriterij D). Uz riječ „autizam“ dodatno je ubačena i riječ „spektar“ jer postoji velika varijabilnost u težini i uzorku simptoma, napredovanju bolesti i prognozi.¹

Prevalencija PSA-a

Epidemiološka istraživanja pokazuju trend snažnog rasta godišnje prevalencije PSA-a. Procjene prevalencije također se jako razlikuju među studijama iz različitih zemalja, u rasponu od manje od 0,2% u Kini i Italiji do 2,7% u Južnoj Koreji.² Prema američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Center for Disease Control and Prevention*, CDC) prevalencija PSA-a značajno je porasla te sada jedno od 36 djece u SAD-u ima poremećaj iz spektra autizma. CDC je od 2004 godine uveo mrežu za praćenje autizma i razvojnih poteškoća (engl. *Autism and Developmental Disabilities Monitoring*, ADDM). Prvo izvješće iz 2004. imalo je prevalenciju od 1 na 166 djece, a taj se broj do kraja 2023. povećao za 417% otkada je CDC počeo praćenje. Oko četiri puta je češći kod muškaraca nego kod žena.³ Ovakav trend porasta svakako nije zato što bolje dijagnosticiramo, jer da dijete razvojno odstupava vidi i roditelj ili član obitelji koji nema medicinsku naobrazbu. Isto tako, kroz dvadesetak godina nije došlo do tako dramatične promjene DNA osnove da bi se genetičkim uzrocima objasnila etiologija.

Genetičke promjene kod PSA-a

Studije sekvenciranja cijelog egzoma (engl. *whole exome sequencing*, WES) dobro su opisale više od 100 gena rizika za PSA, čime je genetska podloga bolesti definirana kod oko 10 – 20% osoba s PSA-om.⁴ Varijante na razini nuklearne sekvence identificirane su kod 52%, strukturne nuklearne varijante kod 46%, a 2% bile su mitohondrijske varijante.⁵ Sekvenciranje egzoma (WES) je stoga klinički dijagnostički test za osobe s neurorazvojnim poremećajima, uključujući PSA, s molekularnim dijagnostičkom prinosom od 16% za PSA.⁶ Dodatno, kromosomski mikronizovi (engl. *chromosomal microarray analysis*, CMA) otkrili su definitivno patogene varijante broja kopija (engl. *copy number variation*, CNV) u 5,4% do 14% osoba s PSA-om.⁷ *De novo* varijante u nekodirajućim regijama genoma, posebno gena promotora, donose također nove spoznaje etiopatogeneze PSA-a, te su u tijeku i nove studije sekvenciranja cijelog genoma (engl. *Whole Genom Sequencing*, WGS) za osobe s PSA-om.⁸

Uloga epigenetičkih promjena kod PSA-a

Upravo radi otvorenih pitanja etiološke osnove PSA je predmet brojnih istraživanja, a tijekom posljednjih dvadesetak godina fokus mnogih studija usmjeren je na mehanizme epigenetske disregulacije, promjena aktivnosti gena bez utjecaja na sekvencu DNA. Na granici između genetskih i okolišnih utjecaja, istraživanje epigenetskih modifikacija kao što je metilacija DNA otkriva nove uvide koji nisu vidljivi u sekvenci DNA. Epigenetika je integrirana s genetikom, jer genetička varijacija često utječe na epigenetsku varijaciju.⁹ Okolišni čimbenici djeluju mijenjanjem odgovarajućih obrazaca ekspresije gena, te mogu ostaviti karakteristične „potpise“ na razini epigenetskih modifikacija koje ostavljaju dugotrajne učinke na ekspresiju gena, osobito kada se izloženost dogodi za vrijeme intrauterinog razvoja ili u ranom postnatalnom životu.¹⁰ DNA metilacija je najčešće proučavana epigenetska modifikacija u genomskim studijama PSA-a jer je DNA metilacija relativno stabilna oznaka u tkivima, u odnosu na RNA ili histonske modifikacije. Biološki gledano, metilacija DNA u ljudskom genomu vrlo je obilna, u korelaciji je s drugim epigenetskim procesima uključujući modifikacije kromatina i histona.¹¹ PSA je prema današnjim spoznajama multifaktorska bolest, a nastaje kao rezultat interakcije različitih genetskih i okolišnih čimbenika. Ovi čimbenici utječu na specifične neuronske krugove, oksidativni stres, neuroinflamaciju i disfunkciju mitohondrija. Time se remeti razvoj živčanog sustava, stvaranje sinapsi, povezanost između regija mozga i veličina mozga.

Poodmakla dob roditelja jedan je od najdosljednije identificiranih perinatalnih čimbenika rizika za poremećaj iz autističnog spektra.¹² Većina studija opisuje povećanje rizika za dob majke iznad 35 godina, a oca iznad 40 godina. Povećanje PSA-a nije bilo ograničeno samo na poodmaklu dob oca ili majke, već i na razlike u dobi roditelja, uključujući mlađe ili starije roditelje iste dobi, kao i roditelje različite dobi.^{12,13} Ostali čimbenici rizika koji su danas dobro poznati, a utječu na promjenu epigenetskih obrazaca jesu prenatalna uporaba lijekova, posebno antidepresiva i antiepileptika, autoimune bolesti u trudnoći kao što su dijabetes i hipotireoza te infekcije u trudnoći.¹⁴ Okolinski čimbenici imaju važnu, no nerijetko i krivo interpretiranu ulogu. Posebno roditelji tijekom procesa suočavanja s činjenicom da njihovo dijete ima PSA sami istražuju uzroke i nerijetko prihvaćaju i zagovaraju teorije koje nisu nužno potkrijepljene rezultatima znanstvenih istraživanja. Kada se spomene termin „okolinski uzroci“ to se može odnositi na bilo koji čimbenik koji može utjecati na nastanak PSA-a. Rano izlaganje kemijskim stresorima uključujući olovo, bisfenol A, etanol, fluok-

setin hidroklorid može potaknuti ili pogoršati PSA. Izloženost zagađivačima zraka iz okoliša pri rođenju ili izloženost djeteta duhanskom dimu također doprinosi promjenama epigenetskih odgovora.¹⁵

Nasljedne metaboličke bolesti i PSA

Autizam i nasljedne metaboličke bolesti dva su različita stanja, ali mogu biti povezana na određene načine. Iako je svaki nasljedni metabolički poremećaj (engl. *inherited metabolic disorders*, IMD) rijedak zasebno, zajedno kao skupina bolesti imaju kombiniranu incidenciju od 1:800 do 1:2.500.¹⁶ Temeljno je potrebno razlikovati dva tipa PSA-a: sindromsku varijantu, kada pojedinac s PSA-om ima i druge komorbiditete kao što su epilepsija, motorički deficiti, dismorfična obilježja, i druge manifestacije ili bolesti koje mogu doprinijeti autističnom fenotipu. Nesindromska forma PSA-a odnosi se na pojedince koji osim kliničkih elemenata PSA-a nemaju druga pridružena obilježja. Prevalencija IMD-a među osobama s PSA-om procijenjena je u različitim studijama, u rasponu od 0,7% do 2,7%.¹⁷ Poznate su IMD čija klinička prezentacija uključuje i PSA, no većina njih daje i druga klinička odstupanja te se prepoznaju temeljem kliničke slike koja je više ili manje dio simptoma pojedinog IMD-a. Poremećaji metabolizma i transporta aminokiselina kao što su fenilketonurija, homocistinurija, nedostatak S-adenozilhomocistein hidrolaze, nedostatak razgranatog lanca α -ketokiselinske dehidrogenaze kinaze; poremećaji ciklusa ureje; neke organske acidurije kao što su propionska acidurija, L-2 hidroksiglutarina acidurija; defekti biosinteze kolesterola (Smith-Lemli-Opitzov sindrom); mitohondrijski poremećaji (mitohondrijska encefalomiopatija, laktacidoza i moždani udar epizode – MELAS sindrom); poremećaji neurotransmitera (nedostatak jantarne semialdehid dehidrogenaze); poremećaji metabolizma purina (nedostatak adenilosukcinat liaze [ADSL], Lesch-Nyhanov sindrom); sindromi cerebralne deficijencije kreatina (CCDS); poremećaji transporta i metabolizma folata (cerebralni nedostatak folata, nedostatak metilentetrahidrofolat reduktaze); poremećaji lizosomalnog skladištenja (Sanfilippov sindrom, neuronske ceroidne lipofuscinoze [NCL]); Niemann-Pickova bolest tipa C; cerebrotendinozna ksantomatoza (CTX); poremećaji metabolizma bakra (Wilsonova bolest); poremećaji biosinteze hema (akutna intermitentna porfirija [AIP] i bolesti nakupljanja željeza u mozgu).¹⁸ Većina navedenih IEM-a ima i drugu složenu simptomatologiju, a kognitivni poremećaj ili slika PSA-a u ovim okolnostima dio su šireg fenotipa te je očekivano da će tijekom obrade zbog drugih vodećih simptoma pojedinog poremećaja primarna laboratorijska i metabolička obrada ukazati na specifična odstupanja.

Nesindromski PSA i nasljedne metaboličke bolesti

Nasljedne metaboličke bolesti odnose se na poremećaje metabolizma koji su uzrokovani genetskim mutacijama koje za posljedicu imaju poremećaj normalnih metaboličkih procesa. Kada razmatramo metaboličku obradu koju uobičajeno provodimo kod sumnje na neku IMD, čini se da je dijagnostički učinak metaboličkih ispitivanja u bolesnika s izoliranim PSA-om i bez kliničkih simptoma nizak.^{17,19} U vrlo rijetkim situacijama PSA se može pojaviti kao izolirani poremećaj na početku nekoliko IMD-a, kao što je neliječena fenilketonurija koja je dio redovnog novorođenačkog probira u republici Hrvatskoj te eventualno klasična homocistinurija ili Sanfilippova bolest. Kod nas se još primjećuje da se i dalje rutinski provodi metabolički probir kod većeg broja bolesnika s PSA-om bez obzira na izostanak pridruženog kliničkog fenotipa; ovo se prvenstveno odnosi na nesindromski oblik PSA-a. Retrospektivna studija Schiffa i suradnika istražila je dobrobiti takvoga sustavnog probira kod 274 bolesnika s nesindromskim PSA-om. Kod svih pacijenata učinjen je probir na mukopolisaharidoze, urođene pogreške metabolizma purina i pirimidina, sindrome nedostatka kreatina, organske acidurije i aminoacidopatije (mukopolisaharidi u urinu, purini i pirimidini u urinu, kreatin i gvanidinoacetat u urinu, organske kiseline u mokraći i aminokiseline u plazmi i urinu). Ova najveća sveobuhvatna analiza pokazala je da je učinjenom metaboličkom obradom provedenom na uzorku od 274 pacijenta s dijagnozom nesindromskog PSA-a kod svega jednog pacijenta verificirano trajno izlučivanje 3-metilglutakonične kiseline mokraćom. Dakle, negativni rezultati bili su kod 99,5% pacijenata, što se zapravo ne razlikuje od procijenjene prevalencije IMD-a u općoj populaciji. Ovi rezultati sugeriraju da je prevalencija IMD-a povezanog s nesindromskim PSA-om niska (<0,5%) i stoga ukazuju na slabu isplativost njihove sustavne metaboličke obrade.^{19,20} Slična opažanja imam i u osobnoj kliničkoj praksi, gdje sam na početku svoga rada gotovo svoj nesindromskoj djeci sa PSA-om radila metaboličku obradu ipak manjeg opsega nego u studiji Schiffa i suradnika (organske kiseline, aminokiseline, krniti, profil acilkrnitina) te nisam imala pozitivne rezultate, zbog čega već dulji niz godina ne provodim više ovakav sustavni pristup jer nema klinička opravdanja. Ključna je pažljiva klinička procjena, uz opreznu ponovnu procjenu kliničkih znakova. Takva medicinska praksa čini se razumnijom od skupe sustavne obrade.

Disfunkcija mitohondrija i metabolomika kod PSA-a

Glavni biokemijski mehanizmi predloženi u PSA-u uključuju disfunkciju mitohondrija²¹, oksidativni stres²²,

oslabljen kapacitet metilacije²³ i promijenjen metabolizam aminokiselina.²⁴ Istraživanja ukazuju da su pacijenti s PSA-om imali te metaboličke abnormalnosti u regijama mozga uključenim u govornu i slušnu obradu, socijalno ponašanje, senzornu i motoričku koordinaciju i pamćenje, što su ključni simptomi PSA-a.²⁵ Nekoliko mitohondrijskih funkcionalnih biomarkera, kao što su laktat, piruvat, karnitin i ubikinon, značajno su promijenjeni kod PSA-a, dok neki čak koreliraju s težinom poremećaja.^{21,25} Poznato je da mitohondriji proizvode većinu stanične energije putem oksidativne fosforilacije te su važan izvor reaktivnih vrsta kisika (engl. *reactive oxygen species*, ROS). Osim proizvodnje energije, mitohondriji igraju vitalnu ulogu u homeostazi kalcija, imunološkim i upalnim odgovorima, ravnoteži oksidacijsko-redukcijskih procesa i apoptozi. Mitohondriji imaju vlastiti genom (mtDNA), koji kodira 37 bitnih gena za pravilne mitohondrijske i stanične funkcije. Prema nekim novijim istraživanjima gotovo 80% bolesnika s PSA-om ima neki oblik mitohondrijske disfunkcije, no ne i klasičnu mitohondrijsku bolest, pa je ona aktualno referirana kao ključna u patogenezi PSA-a.²⁶ Mitohondrijska disfunkcija može biti uzrokovana primarnom disfunkcijom koja je uzrokovana mutacijom u genu koji izravno sudjeluje u proizvodnji ATP-a i sekundarnom disfunkcijom uzrokovanom drugim genetskim, metaboličkim i biokemijskim abnormalnostima koje utječu na sposobnost mitohondrija da generiraju ATP.²⁷ Biokemijske studije ukazuju na nedostatke mitohondrijske oksidativne fosforilacije u ispitanika s PSA-om, dok se uloga varijacija mitohondrijske DNA tek istražuje. Ono što trenutno znamo: mitohondrijske funkcionalne varijacije mogu igrati važnu ulogu u izazivanju ili povećanju osjetljivosti na PSA i u tom pravcu razmatraju se i istražuju i potencijalne terapijske strategije.²⁸ Budućnost dijagnostike PSA-a svakako predstavlja metabolomika, a radi se o tehnici kojom se može identificirati prisutnost cijelih skupova molekula niske molekularne težine (<1000 Da) u biološkim uzorcima (urin, feces, plazma, cerebrospinalna tekućina). Metabolomičkom dijagnostikom može se pratiti brze dnevne varijacije u metaboličkim procesima, čime se može procijeniti složen odnos između etiologije bolesti i fiziologije organizma pružajući sveobuhvatan funkcionalni fenotip. S obzirom na to da se metabolomičke tehnike temelje na prikupljanju bioloških uzoraka, njihova neinvazivnost predstavlja još jednu jaku stranu ovog pristupa, posebno u kontekstu osoba s PSA-om. Metabolomik može odražavati kliničku heterogenost autizma; nekoliko metabolita može biti izraz disreguliranih metaboličkih putova. Međutim, primjena metabolomičkih analiza u kliničkoj praksi još je daleko od uvođenja, što znači da postoji potreba za daljnjim studijama za potpuni prijelaz metabolomike iz kliničkih istraživanja u kliničku dijagnostičku rutinu.

Zaključak

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) kompleksan je neurobiološki poremećaj koji pokazuje trend snažnog rasta godišnje prevalencije. Genetska podloga bolesti može se definirati kod oko 10 – 20% pacijenata. Etiološki je posrijedi multifaktorska bolest koja nastaje kao rezultat interakcije različitih genetskih i okolišnih čimbenika koji utječu na specifične neuronske krugove, oksidativni stres, neuroinflamaciju i disfunkciju mitohondrija. Prevalencija nasljednih metaboličkih bolesti povezanih s nesindromskim oblikom PSA-a je niska (<0,5%) i stoga ukazuje na slabu isplativost sustavne metaboličke obrade istih. Metabolomičkom dijagnostikom može se pratiti brze dnevne varijacije u metaboličkim procesima, čime se može procijeniti složen odnos između etiologije bolesti i fiziologije organizma pružajući sveobuhvatan funkcionalni fenotip, no primjena metabolomičkih analiza u kliničkoj praksi još je daleko od primjene u kliničkoj dijagnostičkoj rutini.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC, USA: American psychiatric Association; 2022. Text Revision.
2. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N i sur. The global prevalence of autism spectrum disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022;48. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>.
3. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder; 2023 Community Report on Autism. <https://www.cdc.gov/>
4. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY i sur. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020;180:568–84.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036.
5. Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan AJS, Engchuan W, Higginbotham EJ, Howe JL i sur. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*. 2022;185:4409–27.e18. doi: 10.1016/j.cell.2022.10.009.
6. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK i sur. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: Exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019;21:2413–21. doi: 10.1038/s41436-019-0554-6.
7. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Kuo DZ, Apkon S, Davidson LF i sur. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145: e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447.
8. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warriar V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2021;51:2260–73. doi: 10.1017/S0033291721000192.
9. Heyn H. A symbiotic liaison between the genetic and epigenetic code. *Front Genet*. 2014;5:113.
10. Vlahos A, Mansell T, Saffery R, Novakovic B. Human placental methylome in the interplay of adverse placental health, envi-

- ronmental exposure, and pregnancy outcome. *PLoS Genet.* 2019;15:e1008236.
11. Liang G, Weisenberger DJ. DNA methylation aberrancies as a guide for surveillance and treatment of human cancers. *Epi-genetics.* 2017;12:416–32.
 12. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):29–41. doi: 10.1111/acps.12666.
 13. Sandin S, Hultman CM, Kolvezon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(5):477–86.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2012.02.018. Epub 2012 Apr 5. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(6):660.
 14. Han L, Guan L, Zhang Z, Li W, Li J, Bao C i sur. Risk factors and clinical characteristics of autism spectrum disorder with regression in China. *Autism Research.* 2023;16(9):1836–46. <https://doi.org/10.1002/aur.3008>.
 5. Arora A, Becker M, Marques C, Oksanen M, Li D, Mastro-pasqua F i sur. Screening autism-associated environmental factors in differentiating human neural progenitors with fractional factorial design-based transcriptomics. *Sci Rep.* 2023; 13(1):10519. doi: 10.1038/s41598-023-37488-0.
 16. Pampols T. Inherited metabolic rare disease. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:397–431. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_23.
 17. Campistol J, Diez-Juan M, Callejon L, Fernandez-De Miguel A, Casado M, Garcia Cazorla A i sur. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:842–7. doi: 10.1111/dmcn.13114.
 18. Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, Barić I. Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention. *Front Neurosci.* 2021; 15:673600. doi: 10.3389/fnins.2021.673600.
 19. Schiff M, Benoist JF, Aïssaoui S, Boespflug-Tanguy O, Mouren MC, de Baulny HO i sur. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? *PLoS ONE.* 2011;6:e21932. doi: 10.1371/annotation/456e2365-a067-4063-b11b-6a2abeba3f20.
 20. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child.* 2006;91(11):896–9. doi: 10.1136/adc.2005.091637. Epub 2006 May 11.
 21. Frye RE. Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: Unique Abnormalities and Targeted Treatments. *Semin Pediatr Neurol.* 2020;35:100829. doi: 10.1016/j.spn.2020.100829.
 22. Chen L, Shi XJ, Liu H, Mao X, Gui LN, Wang H i sur. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109). *Transl Psychiatry.* 2021;11:15. doi: 10.1038/s41398-020-01135-3.
 23. Guo BQ, Ding SB, Li HB. Blood biomarker levels of methylation capacity in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141:492–509. doi: 10.1111/acps.13170.
 24. Indika NR, Deutz NEP, Engelen M, Peiris H, Wijetunge S, Perera R. Sulfur amino acid metabolism and related metabolites of autism spectrum disorder: A review of biochemical evidence for a hypothesis. *Biochimie.* 2021;184:143–57. doi: 10.1016/j.biochi.2021.02.018.
 25. Rossignol DA, Frye RE. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol.* 2014;5:150. doi: 10.3389/fphys.2014.00150.
 26. Sidenkova A. Mitochondrial disorders and ASD. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in ASD. *European Psychiatry.* 2023;66(S1):S100–S101. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.285.
 27. Balachandar V, Rajagopalan K, Jayaramayya K, Jeevanandam M, Iyer M. Mitochondrial dysfunction: A hidden trigger of autism? *Genes Dis.* 2020 Jul 16;8(5):629–639. doi: 10.1016/j.gendis.2020.07.002.
 28. Citrigno L, Muglia M, Quattieri A, Spadafora P, Cavalcanti F, Pioggia G i sur. The Mitochondrial Dysfunction Hypothesis in Autism Spectrum Disorders: Current Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5785. doi: 10.3390/ijms21165785.
 29. Siracusano M, Arturi L, Riccioni A, Noto A, Mussap M, Mazzone L. Metabolomics: Perspectives on Clinical Employment in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13404. doi: 10.3390/ijms241713404.



Suvremeni pogled na lizosomske bolesti nakupljanja

Lysosomal storage disorders: a modern perspective

Danijela Petković Ramadža^{1,2} , Tamara Žigman^{1,2}, Ivo Barić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA; KLINIČKA SLIKA;
LIZOSOM; ENZIMSKA NADOMJESNA TERAPIJA;
GENSKA TERAPIJA

Keywords

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES; CLINICAL SIGNS;
LYSOSOME; ENZYME REPLACEMENT THERAPY;
GENE THERAPY

SAŽETAK. Lizosomske bolesti nakupljanja su skupina od oko sedamdeset nasljednih bolesti koje nastaju zbog disfunkcije lizosoma i posljedičnog nakupljanja supstrata te pokretanja sekundarnih patoloških procesa. Klinička slika je vrlo heterogena, a ovisi o vrsti poremećaja i ostatnoj funkciji enzima/proteina. Većinom su to progresivne i multisistemske bolesti, često neurodegenerativnog tijeka. Iako su pojedinačno vrlo rijetke, ukupna incidencija je relativno visoka i iznosi 1:5.000 živorođenih. Uz transplantaciju matičnih hematopoetskih stanica koja je bila prva etiološka terapija za liječenje nekih lizosomskih bolesti, zadnjih trideset godina postupno su za brojne bolesti iz ove skupine postale dostupne enzimska nadomjesna terapija i druge vrste farmakološke terapije. Međutim, usprkos značajnom razvoju terapijskih mogućnosti, za većinu ovih bolesti do danas nema specifičnog liječenja. Uz to, pojavila se potreba za dodatnim poboljšanjima postojećih i razvojem novih terapijskih opcija, a sve s ciljem učinkovitijeg liječenja i poboljšanja ishoda bolesti. Novije znanstvene spoznaje o ulogama lizosoma u kontroli različitih staničnih metaboličkih procesa i složenoj patogenezi lizosomskih bolesti nakupljanja ključne su za razvoj novih i učinkovitijih terapijskih pristupa. Zadnjih godina u velikom je zamahu razvoj genske terapije i danas smo svjedoci započinjanja njezine primjene u pojedinim lizosomskim bolestima. Zbog značajnog kašnjenja u postavljanju dijagnoze i posljedično lošijih terapijskih ishoda, u više zemalja neke liječive bolesti iz ove skupine uvedene su u programe novorođenačkog probira. Uz kratki podsjetnik na kliničku sliku lizosomskih bolesti nakupljanja, naputke kada posumnjati na ove bolesti i koje dijagnostičke alate koristiti, kratko ćemo se osvrnuti i na trenutne terapijske mogućnosti.

SUMMARY. Lysosomal storage disorders comprise a group of about 70 hereditary diseases that arise due to lysosome dysfunction and the consequent accumulation of substrates that initiates secondary pathological processes. Clinical presentation is very heterogeneous and depends on the type of disorder and residual enzyme activity. Most of disorders are progressive and multisystem diseases, often with a neurodegenerative course. Although individual diseases are very rare, the overall incidence of lysosomal disorders is about 1:5000 live births. Along with hematopoietic stem cell transplantation, which was the first etiological therapy, during the last 30 years, enzyme replacement therapy and other types of pharmacological treatment have gradually become available for numerous lysosomal storage diseases. However, despite the significant development of therapeutic options, there is still no specific treatment for many lysosomal disorders. In addition, there is the need for additional improvements of existing and development of new therapies for treatable diseases, with the goal to improve the patient outcomes. Novel scientific knowledge about the roles of lysosomes in the control of various cellular metabolic processes and the complex pathogenesis of lysosomal storage diseases is crucial for the development of new and more efficient therapeutic approaches. In the recent years, we are witnessing development of gene therapy and the beginning of its application in certain lysosomal diseases. Due to the significant delay between the symptom onset and established diagnosis, which leads to poorer therapeutic efficiency, some treatable diseases from this group have been introduced into the newborn screening programs in several countries. Along with a brief reminder of the clinical signs of lysosomal storage diseases, clues when to suspect and how to diagnose them, we will briefly review the current therapeutic options.

Lizosomske bolesti nakupljanja su skupina nasljednih multisistemskih bolesti koje nastaju uslijed nakupljanja različitih supstrata u lizosomima i posljedičnog pokretanja sekundarnih patoloških procesa unutar stanice. Do danas je poznato sedamdesetak različitih poremećaja.¹ Prva je bila opisana Gaucherova bolest 1882. godine, potom Fabryjeva bolest, a zatim su početkom dvadesetog stoljeća opisane još neke lizosomske bolesti. No, tek nakon što su DeDuve i surad-

nici u drugoj polovini 20. stoljeća otkrili lizosome i objasnili njihovu ulogu u razgradnji i recirkulaciji staničnih makromolekula, Hers je 1965. godine, otkrivši da je manjak alfa-glukozidaze uzrok Pompeove bole-

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-8562-153X>,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: dpetkovi@kbc-zagreb.hr

TABLICA 1. LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA PODIJELJENE PREMA SUPSTRATU KOJI SE NAKUPLJA. U ZAGRADAMA JE NAPISAN GEN ČIJE MUTACIJE UZROKUJU BOLEST. MPS = MUKOPOLISAHARIDOZA, NCL = NEURONSKA CEROID LIPOFUSCINOZA.

TABLE 1. LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS CLASSIFIED ACCORDING TO THE STORED SUPSTRATE. IN PARENTHESES IS THE CAUSATIVE GENE. MPS = MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, CLN = NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS.

Sfingolipidoze / Sphingolipidoses	Neuronske ceroidne lipofuscinoze / Neuronal ceroid lipofuscinoses
Fabryjeva bolest (<i>GLA</i>) / <i>Fabry disease (GLA)</i> Gaucherova bolest (<i>GBA</i>) / <i>Gaucher disease (GBA)</i> GM1 gangliozidoza (<i>GLB1</i>) / <i>GM1 gangliosidosis (GLB1)</i> GM2 gangliozidoza; Tay-Sachs (<i>HEXA</i>) / <i>GM2 gangliosidosis; Tay-Sachs (HEXA)</i> GM2 gangliozidoza; Sandhoff (<i>HEXB</i>) / <i>GM2 gangliosidosis; Sandhoff (HEXB)</i> Manjak GM2 aktivatora (<i>GM2A</i>) / <i>GM2 activator deficiency (GM2A)</i> Globoidna leukodistrofija; Krabbe (<i>GLC</i>) / <i>Globoid cell leukodystrophy; Krabbe (GLC)</i> Metakromatska leukodistrofija (<i>ARSA</i>) / <i>Metachromatic leukodystrophy (ARSA)</i> Multipli manjak sulfataza (<i>SUMF1</i>) / <i>Multiple sulfatase deficiency (SUMF1)</i> Manjak kisele sfingomijelinaze (<i>SMPD1</i>) / <i>Acid sphingomyelinase deficiency (SMPD1)</i> Niemann-Pickova bolest tipa C (<i>NPC1</i> i <i>NPC2</i>) / <i>Niemann-Pick disease type C (NPC1 and NPC2)</i> Farberova lipogranulomatoza (<i>ASAHI</i>) / <i>Farber lipogranulomatosis (ASAHI)</i> Manjak prosapozina (<i>PSAP</i>) / <i>Prosaposin deficiency (PSAP)</i>	NCL1 (<i>PPT1</i>) / <i>CLN1 (PPT1)</i> NCL2 (<i>TPP1</i>) / <i>CLN2 (TPP1)</i> NCL3 (<i>CLN3</i>) / <i>CLN3 (CLN3)</i> NCL4 (<i>DNAJC5</i>) / <i>CLN4 (DNAJC5)</i> NCL5 (<i>CLN5</i>) / <i>CLN5 (CLN5)</i> NCL6 (<i>CLN6</i>) / <i>CLN6 (CLN6)</i> NCL7 (<i>MFSD8</i>) / <i>CLN7 (MFSD8)</i> NCL8 (<i>CLN8</i>) / <i>CLN8 (CLN8)</i> NCL9 (nepoznat gen) / <i>CLN9 (unknown gene)</i> NCL10 (<i>CTSD</i>) / <i>CLN10 (CTSD)</i> NCL11 (<i>GRN</i>) / <i>CLN11 (GRN)</i> NCL12 (<i>ATP13A2</i>) / <i>CLN12 (ATP13A2)</i> NCL13 (<i>CTSF</i>) / <i>CLN13 (CTSF)</i> NCL14 (<i>KCTD7</i>) / <i>CLN14 (KCTD7)</i>
Mukopolisaharidoze / Mucopolysaccharidoses	Mukolipidoze i oligosaharidoze / Mucolipidoses and oligosaccharidoses
MPS I; Hurler, Hurler/Scheie, Scheie (<i>IDUA</i>) / <i>MPS I; Hurler, Hurler/Scheie, Scheie (IDUA)</i> MPS II; Hunter (<i>IDS</i>) / <i>MPS II; Hunter (IDS)</i> MPS IIIA; Sanfilippo (<i>SGSH</i>) / <i>MPS IIIA; Sanfilippo (SGSH)</i> MPS IIIB; Sanfilippo (<i>NAGLU</i>) / <i>MPS IIIB; Sanfilippo (NAGLU)</i> MPS IIIC; Sanfilippo (<i>HGSNAT</i>) / <i>MPS IIIC; Sanfilippo (HGSNAT)</i> MPS IIID; Sanfilippo (<i>GNS</i>) / <i>MPS IIID; Sanfilippo (GNS)</i> MPS IVA; Morquio A (<i>GALNS</i>) / <i>MPS IVA; Morquio A (GALNS)</i> MPS IVB; Morquio B (<i>GLB1</i>) / <i>MPS IVB; Morquio B (GLB1)</i> MPS VI; Maroteaux-Lamy (<i>ARSB</i>) / <i>MPS VI; Maroteaux-Lamy (ARSB)</i> MPS VII; Sly (<i>GUSB</i>) / <i>MPS VII; Sly (GUSB)</i> MPS IX (<i>HYAL1</i>) / <i>MPS IX (HYAL1)</i>	Sijalidoza tipa I (<i>NEU1</i>) / <i>Sialidosis type I (NEU1)</i> Mukolipidoza I; sijalidoza tipa II (<i>NEU1</i>) / <i>Mucopolipidosis I; sialidosis type II (NEU1)</i> Mukolipidoza II; bolest I-stanica (<i>GNPTAB</i>) / <i>Mucopolipidosis II; I-cell disease (GNPTAB)</i> Mukolipidoza III; pseudo-Hurler polidistrofija (<i>GNPTG</i>) / <i>Mucopolipidosis III; pseudo-Hurler polydystrophy (GNPTG)</i> Mukolipidoza IV (<i>MCOLN1</i>) / <i>Mucopolipidosis IV (MCOLN1)</i> Alfa-manozidoza (<i>MAN2B1</i>) / <i>Alpha-mannosidosis (MAN2B1)</i> Beta-manozidoza (<i>MANBA</i>) / <i>Beta-mannosidosis (MANBA)</i> Fukozidoza (<i>FUCA1</i>) / <i>Fucosidosis (FUCA1)</i> Galaktosijalidoza (<i>CTSA</i>) / <i>Galactosialidosis (CTSA)</i> Bolesti nakupljanja slobodne sijalične kiseline (<i>SLC17A5</i>) / <i>Free sialic acid storage diseases (SLC17A5)</i> Aspartilglukozaminurija (<i>AGA</i>) / <i>Aspartylglucosaminuria (AGA)</i> Bolest Schindler (<i>NAGA</i>) / <i>Schindler disease (NAGA)</i>
Ostale lizosomske bolesti nakupljanja Other lysosomal storage diseases	
Pompeova bolest (<i>GAA</i>) / <i>Pompeova disease (GAA)</i> Danonova bolest (<i>LAMP2</i>) / <i>Danon disease (LAMP2)</i> Manjak lizosomske kisele lipaze (<i>LIPA</i>) / <i>Lysosomal acid lipase deficiency (LIPA)</i> Cistinoza (<i>CTNS</i>) / <i>Cystinosis (CTNS)</i> Piknodisostoza (<i>CTSK</i>) / <i>Pyknodysostosis (CTSK)</i>	

sti, razjasnio osnovni patofiziološki mehanizam nastanka lizosomskih bolesti nakupljanja.² S vremenom je bolje razumijevanje staničnih procesa dovelo do novih spoznaja o patofiziologiji, a otkrivanje novih bolesti i pokušaj iznalaska načina njihovog liječenja pridonijeli su novim saznanjima o ulogama lizosoma u održavanju homeostaze bioloških procesa u stanici.

Do nakupljanja makromolekula u lizosomima može doći zbog nedostatne aktivnosti lizosomskih enzima, manjka proteina aktivatora enzima, poremećaja post-translacijske modifikacije i transporta lizosomskih enzima te manjka transmembranskih transportera i regulatornih proteina.³ Prema patogenezi poremećaja, lizosomske bolesti mogu se podijeliti u pet velikih sku-

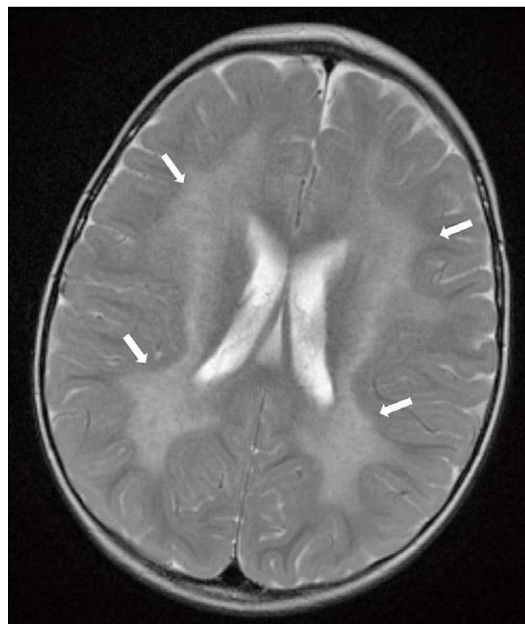
pina: 1. poremećaji razgradnje glikana; 2. poremećaji razgradnje lipida; 3. poremećaji razgradnje proteina; 4. nedostatak lizosomskih transportnih proteina i 4. poremećaj prijenosa proteina u lizosome.⁴ Kako postoji preklapanje i neke bolesti se mogu svrstati u dvije skupine, jednostavnija je podjela prema vrsti supstrata koji se nakuplja (tablica 1). Nagomilavanjem nerazgrađenog supstrata lizosomi postaju uvećani i brojni, dolazi do strukturnih i biokemijskih promjena unutar stanice, što uzrokuje oštećenja stanica i okolnih tkiva te u konačnici rezultira disfunkcijom organa. Osim spaciokompresivnog učinka na stanične komponente, mehanizam kojim nakupljeni supstrati ometaju staničnu funkciju uključuje poremećenu homeostazu

unutarstaničnog kalcija, poremećaj autofagije i unutarstaničnog transporta, aktivaciju signalnih puteva i pokretanje upalnih procesa.⁵ Nova istraživanja su pokazala da uz ove dugo poznate patološke mehanizme izražaju bolesti pridonose i sekundarna mitohondrijska disfunkcija praćena oksidativnim stresom i sekundarno nakupljanje drugih makromolekula neovisno o primarnom enzimskom defektu.⁶ Pretpostavlja se da sekundarno nakupljanje gangliozida i lipida, koje je dokazano u više lizosomskih bolesti nakupljanja, pridonosi nastanku neurodegenerativnog procesa.⁷

Lizosomske bolesti nakupljanja nasljeđuju se autosomno recesivno, s izuzetkom Fabrijeve, Hunterove i Danonove bolesti koje se nasljeđuju X-vezano. Zbog toga je incidencija viša u zatvorenim i konsangvinim populacijama. Prema epidemiološkim studijama ukupna incidencija lizosomskih bolesti nakupljanja je oko 1:5.000 živorođenih. Pojavnost pojedinih bolesti veća je u nekim populacijama (npr. Gaucherova bolest u Židova Aškenaza, Pompeova bolest u Tajvanu i Nizozemskoj).⁸ Iako su lizosomske bolesti brojne, većina pacijenata, njih 75%, boluje od 15 najčešćih bolesti.⁹ Upravo su te bolesti najviše proučavane i stoga za njih danas imamo dostupno liječenje.

Klinička slika lizosomskih bolesti nakupljanja

Klinička slika lizosomskih bolesti izrazito je heterogena. Ovisi o supstratu koji se nakuplja i njegovoj distribuciji u tkivima, a težina kliničke slike može varirati od sasvim blagih do vrlo teških oblika s intrauterinom prezentacijom. Većina ovih poremećaja tradicionalno se prema težini kliničke slike koja ovisi o ostatnoj enzimskoj aktivnosti dijeli u infantilni, juvenilni i adultni oblik. U infantilnim oblicima bolest se očituje vrlo rano i progresivnog je tijeka, dok je u adultnim oblicima klinička slika blaža. Prijelazni oblik se naziva juvenilnim. Međutim, jasnu granicu nije lako postaviti pa se danas u nekim bolestima češće govori o kliničkom kontinuumu.¹⁰ Na teškom je kraju fenotipskog spektra razvijena klinička slika u fetusa, često u obliku neimunoga fetalnog hidropsa i hepatosplenomegalije. Pretpostavlja se da je u 10% slučajeva neimunoga fetalnog hidropsa uzrok lizosomska bolest nakupljanja, a u diferencijalnu dijagnozu ulaze mukopolisaharidoze (MPS) tipa I, IVA i VII, mukolipidoza tipa I, GM1 gangliozidoza, Gaucherova bolest, Niemann-Pickova bolest tipa C, sijalidoza, galaktosijalidoza, bolest nakupljanja slobodne sijalične kiseline i multipli manjak sulfataza.¹¹ Ipak, najčešće se pacijenti rode bez simptoma i znakova bolesti, a klinička slika se postupno razvija. Većina pacijenata prve simptome razvija u dječjoj dobi, uključujući pacijente s adultnim oblicima, ali su u njih simptomi slabije izraženi i stoga zanemareni. Pacijenti s manifestacijom bolesti u odrasloj



SLIKA 1. MAGNETSKA REZONANCIJA MOZGA (T2 MJERENA SNIMKA, TRANSVERZALNI PRESJEK) TROGODIŠNJEG DIJETETA S METAKROMATSKOM LEUKODISTROFIJOM PRIKAZUJE KONFLUENTNE, CENTRIPETALNE PROMJENE BIJELE TVARI OBLIKA LEPTIRA (OZNAČENO STRELICAMA)

FIGURE 1. BRAIN MRI IMAGE (T2 WEIGHTED, TRANSVERSE PLANE) OF THREE-YEAR-OLD SUFFERING FROM METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY SHOWS CONFLUENT, CENTRIPETAL, AND BUTTERFLY-SHAPED WHITE MATTER CHANGES (ARROWS)

dobi imaju blažu kliničku sliku ili atipične simptome koji se mogu preklapati sa simptomima češćih bolesti pa je postavljanje dijagnoze vrlo često odgođeno.¹²

Većina lizosomskih bolesti nakupljanja jesu multisistemske bolesti. Obilježja koja su često povezana s lizosomskim bolestima jesu dismorfija, grube crte lica, uvećan jezik, hepatosplenomegalija, kardiomiopatija, promjene na koži ili kosi, zamućenje rožnica ili leća, oštećenje vida i sluha, slabost vezivnog tkiva, mišićna slabost, niski rast i zahvaćenost koštano-zglobnog sustava, npr. gibus, kontrakture, *dysostosis multiplex*. U čak dvije trećine lizosomskih bolesti zahvaćen je središnji živčani sustav (SŽS). Pacijenti mogu imati različite neurološke simptome kao što su usporen psihomotorički razvoj, zakašnjeni razvoj govora, hipotonija, ataksija, distonija, epilepsija, psihijatrijske simptome te progresivno kognitivno i motoričko propadanje.¹³ U nekim poremećajima dominantno je zahvaćen SŽS, npr. u Krabbeovoj bolesti i neuronskim ceroidnim lipofuscinozama (NCL). U pacijenata sa zahvaćenim SŽS-om nađu se na magnetskoj rezonanciji (MR) promjene mozga u vidu atrofije mozga ili leukodistrofije, a u nekim su slučajevima promjene specifične i jasno upućuju na dijagnozu, npr. centripetalne promjene bijele tvari u obliku leptira u metakromatskoj leukodistrofiji (slika 1).¹⁴ Dodatno obilježje koje može uputiti na neuropatski oblik nekih lizosomskih bolesti

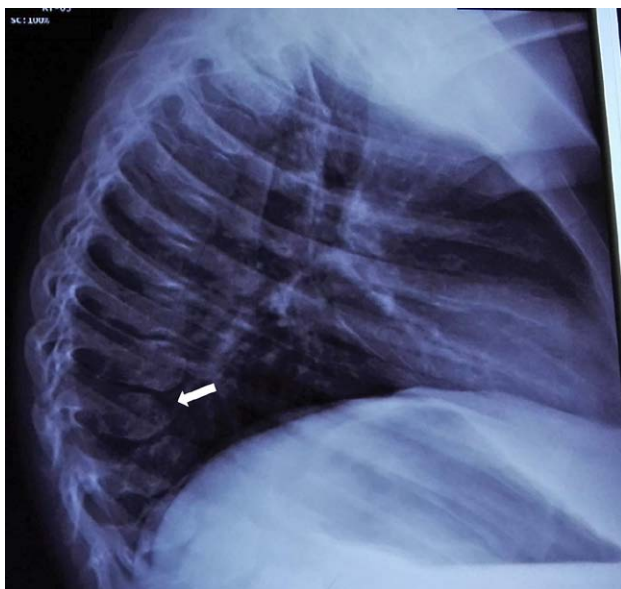
TABLICA 2. KLINIČKA OBLIJEŽJA KOJA TREBAJU POBUDITI SUMNJU NA LIZOSOMSKE BOLESTI NAKUPLJANJA.
TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS INDICATING LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS.

Osobitosti anamneze / Traits from medical history	Klinički simptomi i znakovi / Clinical signs and symptoms
<p>Slični simptomi u obitelji / <i>Similar symptoms in family members</i> Srodstvo roditelja / <i>Consanguineous parents</i> Pripadnost zatvorenoj populaciji ili populaciji u kojoj su češće lizosomske bolesti nakupljanja / <i>Origin from closed population or population with higher incidence of lysosomal diseases</i> Progresivno pogoršanje bolesti / <i>Progressive course of disease</i> Neurodegenerativni tijek / <i>Neurodegenerative course</i> Simptomi zahvaćenosti više organskih sustava / <i>Multiple organ involvement</i></p>	<p>Dismorfija / <i>Dysmorphia</i> Gruba i suha kosa / <i>Coarse and dry hair</i> Makroglosija / <i>Macroglossia</i> Promukli glas / <i>Hoarse voice</i> Hepatosplenomegalija / <i>Hepatosplenomegaly</i> Koštana displazija / <i>Bone dysplasia</i> Kontrakture zglobova / <i>Joint contractures</i> Ihtioza / <i>Ichthyosis</i> Gluhoća ili naglušost / <i>Deafness or hearing impairment</i> Oštećenje vida / <i>Vision impairment</i> Zamućenje rožnice ili leće / <i>Corneal or lens clouding</i> Fotofobija / <i>Photophobia</i> Mišićna slabost / <i>Muscle weakness</i> Kardiomiopatija / <i>Cardiomyopathy</i> Fanconijev sindrom / <i>Fanconi syndrome</i> Fetalni hidrops / <i>Fetal hydrops</i> Neonatalna kolestaza / <i>Neonatal cholestasis</i> Česte respiratorne infekcije / <i>Recurrent respiratory infections</i> Ingvinalne i umbilikalna hernija / <i>Inguinal and umbilical hernia</i> Angiokeratomi / <i>Angiokeratoma</i> Potkožni čvorici iznad zglobova / <i>Subcutaneous nodules near joints</i> Sindrom karpalnog ili tarzalnog tunela / <i>Carpal or tarsal tunnel syndrome</i> Periferna neuropatija / <i>Peripheral neuropathy</i> Bolovi u trbuhu, proljev / <i>Abdominal pain, diarrhea</i> Distonija / <i>Dystonia</i> Ataksija / <i>Ataxia</i> Mioklona epilepsija / <i>Myoclonic epilepsy</i> Psihijatrijski simptomi / <i>Psychiatric symptoms</i> Katapleksija / <i>Cataplexy</i> Pareza pogleda (vertikalna/horizontalna) / <i>Vertical or horizontal gaze palsy</i> Okulomotorna apraksija / <i>Oculomotor apraxia</i> Bulbarni simptomi / <i>Bulbar symptoms</i> Usporen psihomotorički razvoj / <i>Delayed psychomotor development</i> Sklonost krvarenju / <i>Bleeding diathesis</i> Rani moždani udar / <i>Early-onset stroke</i> Kronična bubrežna bolest / <i>Chronic kidney disease</i> Dispneja, opstruktivna plućna bolest / <i>Dyspnea, obstructive lung disease</i></p>
Osobitosti laboratorijskih nalaza i rezultata drugih pretraga / Results of biochemical and other diagnostic testing	
<p>Povišena aktivnost kreatin kinaze / <i>Increased activity of creatin kinase</i> Povišene aktivnosti aminotransferaza / <i>Increased activities of aminotransferases</i> Dislipidemija / <i>Dyslipidemia</i> Hipofosfatemija / <i>Hypophosphatemia</i> Trombocitopenija / <i>Thrombocytopenia</i> Anemija / <i>Anemia</i> Hiperferitinemija / <i>Hyperferritinemia</i> Proteinurija / <i>Proteinuria</i> Pjenušave stanice u razmazu periferne krvi / <i>Foamy cells in peripheral blood smear</i> Pjenušave stanice u punknatu koštane srži ili limfnog čvora / <i>Foamy cells in bone marrow or lymph node aspiration sample</i> Pjenušave Kupfferove stanice u histološkom preparatu jetre / <i>Foamy Kupffer cells in liver histology sample</i> Promjene na kostima <i>dysostosis multiplex</i> / <i>Dysostosis multiplex bone changes</i> Demineralizacija kostiju, osteopenija / <i>Bone demineralization, osteopenia</i> Pjega boje višnje na očnom dnu / <i>Cherry red spot on fundus examination</i> Organomegalija / <i>Organomegaly</i> Promjene na srčanim zaliscima / <i>Valvular heart disease</i> Hipertrofija miokarda / <i>Myocardial hypertrophy</i> Intersticijske promjene na plućima / <i>Interstitial lung changes</i> Atrofija mozga / <i>Brain atrophy</i> Promjene bijele tvari mozga (leukodistrofija) / <i>White matter changes (leukodystrophy)</i> Prošireni perivaskularni prostori na MR mozga / <i>Enlarged perivascular spaces on brain MRI</i></p>	

(sfingomijelinoze, oligosaharidoze) jest pjega boje višnje na očnom dnu koja nastaje zbog nakupljanja lipida u ganglijskim stanicama, zbog čega je područje oko makule svjetlije. Vrlo lako se otkrije jednostavnim pregledom očnog dna i to je jedan od razloga zbog kojega u svih pacijenata s nejasnim neurološkim simptomima treba napraviti oftalmološki pregled.¹⁵ Druga klinička obilježja navedena su u tablici 2, a slijedi kratak opis češćih i lječivih lizosomskih bolesti.

Skupini mukopolisaharidoza pripadaju poremećaji razgradnje glikozaminoglikana. Ukupno je sedam tipova od kojih se neki dijele na podtipove. Mukopolisaharidoze su multisistemske i progresivne i praktički su zahvaćeni svi organi i tkiva. Klinička slika se postupno razvija od nespecifičnih simptoma u dojenačkoj dobi,

kao što su česte respiratorne infekcije, ingvinalne i umbilikalne hernije, a kasnije se zamjećuju grube crte lica, zadebljan jezik i gingive, gruba kosa, hepatosplenomegalija i kontrakture zglobova. Često je zahvaćeno i srce, a tipična je valvularna bolest. Na oku se vidi zamućenje rožnice i degeneracija mrežnice, a česte su i provodna i zamjedbena naglušost. Zbog koštane displazije pacijenti imaju deformitete kostiju i niskog su rasta. Na rendgenogramima kostiju vide se tipične promjene koje se nazivaju *dysostosis multiplex*, a uključuju zadebljane kosti lubanje, široka rebra, promijenjen oblik kralježaka, kraće i zadebljane kosti šaka i stopala (slika 2). Zbog bujanja veziva, česti su sindromi karpalnog i tarzalnog tunela i pritisak na leđnu moždinu. Dio pacijenata ima neurodegenerativni tijek



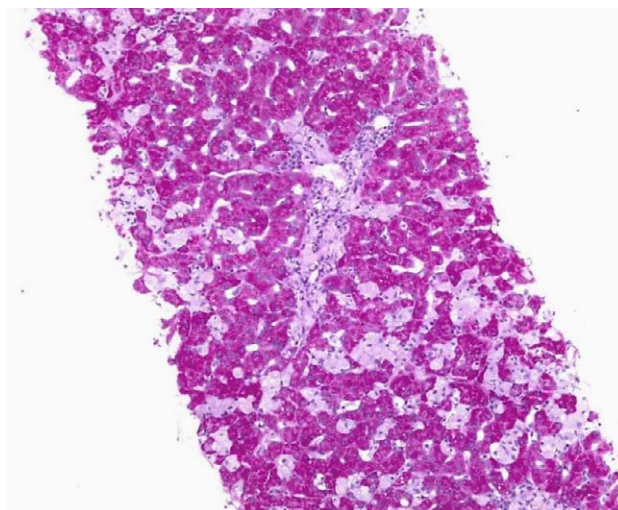
SLIKA 2. NA RENTGENOGRAMU PRSNOG KOŠA (PROFILNA SNIMKA) PACIJENTA S MUKOPOLISAHARIDOZOM TIPA IVB VIDE SE KIFOSKOLOZIJA, ŠIROKA REBRA I PROMIJENJEN OBLIK KRALJEŽAKA S „KLJUNASTIM“ PREDNJIM DIJELOM (STRELICA)

FIGURE 2. LATERAL CHEST X-RAY OF A PATIENT SUFFERING FROM MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IVB SHOWS KYPHOSCOLIOSIS, WIDENED RIBS, AND ABNORMALLY SHAPED VERTEBRAL BODIES WITH THE INFERIOR BEAKING OF THE ANTERIOR MARGIN (ARROW)

bolesti. Tipične promjene na MR-u mozga, ali ne i patognomonične, jesu prošireni perivaskularni prostori. Klinička slika se u pojedinim tipovima dosta preklapa, uz neke manje razlike. Izuzetak su podtipovi MPS IV u kojima je dominantno zahvaćen koštano-zglobni sustav i MPS III u kojima dominira neurodegenerativni tijek uz blaže sistemske simptome i znakove.^{16,17}

Alfa-manozidoza nastaje zbog manjka istoimenog enzima i jedina je oligosaharidoza za koju trenutno imamo dostupnu specifičnu terapiju. Klinička slika je donekle slična onoj u mukopolisaharidozama i uključuje grube crte lica, oštećenje sluha, zakašnjeli govor, promjene na kostima i mentalnu retardaciju. Dodatno obilježje su učestale respiratorne infekcije zbog imunodeficijencije.¹⁸

Pompeova bolest nastaje zbog manjka enzima alfa-glukozidaze koji hidrolizira glikogen u lizosomima. Stoga se svrstava i u skupinu glikogenoza. Dva su tipa bolesti. Infantilni oblik je karakteriziran hipotonijom, mišićnom slabošću i progresivnom kardiomiopatijom. Ako se ne liječi dovodi do smrtnog ishoda, najčešće u prvoj godini života. Kasni oblik obilježen je progresivnim propadanjem mišića, mišićnom slabošću, dominantnije proksimalnih i paravertebralnih mišića, zahvaćenošću dišne muskulature i zatajenjem disanja. Važan biokemijski biljeg je trajno povišena aktivnost kreatin kinaze (i u presimptomatskih pacijenata). Premda su dominantno zahvaćeni mišići, pacijenti



SLIKA 3. UZORAK JETRE DOJENČETA S AKUTNIM NEUROPATSKIM OBLIKOM GAUCHEROVE BOLESTI, BOJENJE PERIODIC ACID-SCHIFF (PAS), POVEĆANJE 100 X. PRIKAZANE SVIJETLE STANICE U SINUSOIDAMA I PORTALNIM POLJIMA SU PJENUŠAVI MAKROFAGI, A TAMNE STANICE SU HEPATOCITI S PAS-POZITIVNIM GLIKOGENOM U CITOPLAZMAMA.

FIGURE 3. LIVER SAMPLE OF AN INFANT SUFFERING FROM ACUTE NEURONOPATHIC GAUCHER DISEASE, PERIODIC ACID-SCHIFF (PAS) STAINING, MAGNIFICATION 100X. LIGHTER CELLS IN THE SINUSOIDAL AND PORTAL SPACES ARE FOAMY MACROPHAGES, AND DARKER CELLS ARE HEPATOCYTES WITH PAS-POSITIVE GLYCOGEN IN THE CYTOPLASM.

imaju znakove zahvaćenosti centralnoga i perifernoga živčanog sustava, vaskulopatiju, gastrointestinalne i genitourinarne probleme te sklonost aritmijama.^{16,19}

Fabryjeva bolest nastaje zbog manjka alfa-galaktozidaze, što dovodi do nakupljanja globotriaolizoceramida u vaskularnim endotelnim, glatkim mišićnim i živčanim stanicama. Prvi simptomi su nespecifični i počinju u djece u vidu akroparestezija dlanova i tabana, bolova u trbuhu, hipohidroze i angiokeratoma kože (male vaskularne tvorbe s blagom hiperkeratozom na površini, najčešće u predjelu trupa i anogenitalne regije). Rano obilježje je i *cornea verticillata*, nježno vrtložasto zamućenje rožnice koje ne stvara probleme s vidom pa se otkrije slučajno ili ciljanim oftalmološkim pregledom. Kao prvi znak zahvaćanja bubrega razvija se proteinurija. Nепреpoznata i neliječena bolest u odrasloj dobi dovodi do kroničnoga bubrežnog zatajenja, hipertrofične kardiomiopatije s aritmijama i zatajenjem srca te ranog moždanog udara. Iako je X-vezana, ovisno o stupnju inaktivacije X-kromosoma žene mogu imati u cijelosti razvijenu kliničku sliku.^{16,20}

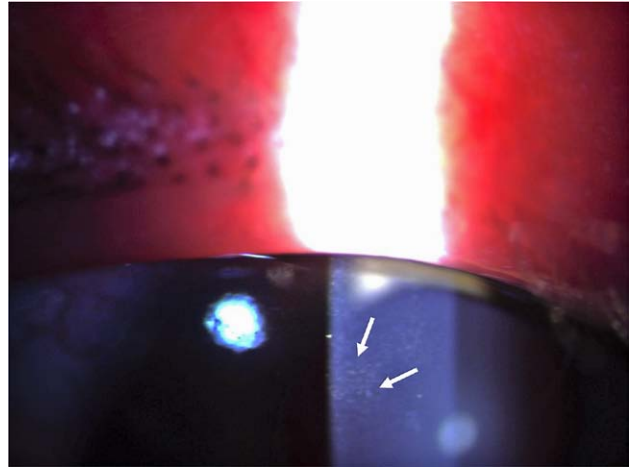
Gaucherova bolest nastaje uslijed manjka enzima glukocerebrosidaze i posljedičnog nakupljanja glukozilceramida u stanicama monocitno-makrofagnog reda u koštanoj srži, jetri, slezeni, limfnim čvorovima i SŽS-u. Stanice s nakupljenim glukozilceramidom su uvećane i poprimaju izgled pjenušavih stanica (slika 3). Tri su glavna tipa bolesti. Ne-neuropatski ili adultni

oblik (tip 1) može se očitovati od djetinjstva do odrasle dobi, a karakteriziran je trombocitopenijom i anemijom, hepatosplenomegalijom, limfadenopatijom i promjenama na kostima u vidu osteopenije, avaskularne nekroze, patoloških fraktura, bolnih koštanih infarkta, kroničnom plućnom bolešću, sklonošću krvarenju i malignomima. Akutni neuropatski oblik (tip 2) očituje se u dojenačkoj dobi, a karakteriziran je brzo progresivnim neurološkim propadanjem (stridor, poteškoće gutanja, strabizam, apneje, spasticitet), organomegalijom, anemijom i trombocitopenijom. Perinatalni oblik je podtip ovog oblika, a očituje se po rođenju ihtiozom, hidropsom, kolestazom i organomegalijom. Kronični neuropatski oblik (tip 3) može se manifestirati prethodno spomenutim znakovima uz koje se mogu javiti i distonija, ataksija, okulomotorna apraksija, vertikalna pareza pogleda i epilepsija, a visceralni simptomi su slični tipu 1 bolesti, uz izraženiju intersticijsku bolest pluća.^{16,21}

Manjak kisele sfingomijelinaze uzrokuje nakupljanje sfingomijelina u visceralnim organima i mozgu. Bolest se naziva i Niemann-Pickova bolest tipa A i B. Tip A je infantilni neurovisceralni oblik obilježen masivnom hepatosplenomegalijom, limfadenopatijom, slabim somatskim napredovanjem, hipotonijom i progresivnim neurološkim propadanjem te ranom smrću. Tip B je visceralni oblik u kojem se simptomi mogu javiti od rane dječje do odrasle dobi, a karakteriziran je hepatosplenomegalijom, intersticijskom bolesti pluća, zaostajanjem u rastu i zakašnjelim pubertetom. Tip A/B je intermedijarni, kronični neurovisceralni oblik u kojemu pacijenti uz visceralne imaju i neurološke simptome kao što su kognitivne poteškoće, epilepsija, poremećaji pokreta i psihijatrijski poremećaji.^{16,22}

Niemann-Pickova bolest tipa C nastaje zbog poremećenoga unutarstaničnog prijenosa kolesterola uslijed nedostatka lizosomskih membranskih proteina NPC1 ili rjeđe NPC2. U stanicama se uz kolesterol nakupljaju i sfingolipidi, a bolest je dobila ime jer se krivo mislilo da se radi o podtipu manjka sfingomijelinaze. U dojenčadi se može razviti kolestatska žutica i hepatosplenomegalija, a potom se javljaju neurološki simptomi kao hipotonija, kašnjenje u razvoju, zakašnjeli govor, ataksija, katapleksija, epileptički napadaji. Ako se simptomi pojave kasnije, uz neurološke simptome može biti prisutna samo splenomegalija. U odrasloj dobi češći su distonija, ataksija i psihijatrijski problemi, a visceralnih znakova ne mora biti.²³ Prvi klinički znak zahvaćenosti SŽS-a jest supranuklearna pareza pogleda koja se može otkriti jednostavnim kliničkim pregledom.²⁴

Manjak lizosomske kisele lipaze dovodi do poremećaja razgradnje kolesterola u lizosomima i nakupljanja kolesterolskih estera i triglicerida u jetri, slezeni, limfnim čvorovima i crijevima te dislipidemije koja uzrokuje preuranjenu aterosklerozu. Rani oblik, Wolmanova bolest, karakteriziran je masivnom hepato-



SLIKA 4. KRISTALIĆI CISTINA U ROŽNICI DOJENČETA S CISTINOZOM PRIKAZANI BIOMIKROSKOPSKIM PREGLEDOM OKA
FIGURE 4. CRYSTALS OF CYSTINE IN THE CORNEA OF AN INFANT WITH CYSTINOSIS SHOWN BY BIOMICROSCOPIC EYE EXAMINATION

splenomegalijom, proljevima i malapsorpcijom u malog dojenčeta. Tipično su obilježje kalcifikacije nadbubrežnih žlijezda vidljive na radiogramu. Tijek je brzo progresivan i, ako se ne liječi, završava smrću. Kasni oblik, bolest nakupljanja kolesterolskih estera, karakteriziran je hepatosplenomegalijom s povišenim aminotferazama i dislipidemijom (hiperkolesterolemija, povišen LDL-kolesterol i snižen HDL-kolesterol). Bolest jetre može napredovati u cirozu.²⁵

Kasno infantilni oblik neuronske ceroidne lipofuscinoze (NCL2) nastaje zbog manjka enzima tripeptidil peptidaze 1 i obično se očituje zakašnjelim razvojem govora, usporenjem psihomotoričkog razvoja, motoričkom nespretnošću i početkom epilepsije u dobi od dvije do četiri godine. U elektroencefalografskom zapisu karakterističan je paroksizmalni odgovor tijekom intermitentne fotostimulacije niskim amplitudama. Neuroslukovnom obradom nađe se atrofija malog mozga i promjene u bijeloj tvari te rjeđe smanjen volumen velikog mozga. U neliječenih pacijenata ubrzo nakon početka epilepsije slijede progresivno neurološko propadanje, kortikalna sljepoća i gubitak kognitivnih funkcija sa smrtnim ishodom oko desete godine života.²⁶

Metakromatska leukodistrofija nastaje zbog manjka arilsulfataze A i posljedičnog nakupljanja sulfatida, što uzrokuje demijelinizaciju SŽS-a i perifernih živaca. Neurološki simptomi se javljaju nakon inicijalno normalnog razvoja u vidu motoričke regresije, ataksije, dizartrije, spasticiteta, hiporefleksije i atrofije vidnog živca. U juvenilnom obliku, uz navedeno, mogu se razviti epilepsija i intelektualno propadanje, dok su u adultnom obliku češći psihijatrijski problemi i demencija.^{16,27}

Cistinoza nastaje zbog manjka cistinozina, membranskog prijenosnika cistina, zbog čega se cistin na-

kuplja u obliku kristala koji oštećuju tkiva. Najjače su zahvaćeni rožnica i bubrežni tubuli. U češćem infantilnom obliku (nefropatska cistinoza) prvi se simptomi javljaju u dojenčadi, a posljedica su Fanconijevog sindroma (najčešće su to dehidracija, slabo napredovanje na masi, hipofosfatemijski rahitis) i ulaganja cističnih kristala u rožnice, zbog čega se razvija fotofobija (slika 4). Oštećenje bubrega vodi u terminalno bubrežno zatajenje. U ranoj odrasloj dobi pacijenti razvijaju znakove zahvaćenosti endokrinih organa, mišića i SŽS-a. U adultnom obliku cistinoze prisutne su samo promjene na očima.²⁸

Dijagnostika lizosomskih bolesti nakupljanja

Dijagnostika lizosomskih bolesti nakupljanja počinje osnovnim laboratorijskim i dijagnostičkim pretragama koje će pokazati zahvaćenost pojedinih organa. Korisno je učiniti i druge dostupne pretrage koje mogu usmjeriti na dijagnozu, kao što su citološki razmaz periferne krvi kojim se može otkriti nakupljanje supstrata u leukocitima (npr. vakuole u limfocitima u Pompeovoj bolesti), ciljani oftalmološki pregled, kardiološki pregled, rendgensko snimanje, ultrazvučne i neuroslikovne pretrage. Daljnja dijagnostika nastavlja se u specijaliziranoj laboratoriju za metaboličke bolesti, gdje se izvode testovi probiranja ili enzimski analiza. U našoj državi jedini je takav laboratorij u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Specifični testovi uključuju analizu **biokemijskih biljega** koji su, osim za dijagnostiku, korisni u praćenju učinka liječenja. Glikozaminoglikane u 24-satnom urinu (kvantitativnu i kvalitativnu analizu) i oligosaharide u uzorku urina indicirano je analizirati pri sumnji na mukopolisaharidoze i oligosaharidoze. Cistinoza se može dokazati nalazom povišenog cistina u leukocitima, ali ta pretraga nije široko dostupna i kod nas se ne radi. Aktivnost hitotriozidaze koristan je biljeg u dijagnostici bolesti s nakupljanjem supstrata u stanicama monocitno-makrofagnog reda, prvenstveno Gaucherove bolesti i manjka kisele sfingomijelinaze. Pri interpretaciji rezultata treba znati da oko 5% populacije ima manjak ovog enzima zbog genske varijante, što može dati lažno negativan nalaz. U dijagnostici i praćenju pacijenata s Fabryjevom bolešću koristan je biomarker globotriaosilfingnozina, u Pompeovoj bolesti tetrasaharidi glukoze u urinu, a od drugih biomarkera čija je analiza trenutno dostupna samo u inozemnim laboratorijima valja izdvojiti oksisterole u plazmi i lizosfingomijelin-509 (manjak kisele sfingomijelinaze i Niemann-Pickova bolest tipa C), glukozilfingnozina (Gaucherova bolest), lizosfingomijelin (manjak kisele sfingomijelinaze) i galaktozilfingnozina (Krabbeova bolest).²⁹ Razvojem dijagnostičkih metoda, proteomike i metabolomike otkriveni su brojni drugi biomarkeri u plaz-

mi, suhoj kapi krvi, urinu i cerebrospinalnom likvoru, čija se pouzdanost u kliničkoj upotrebi za predviđanje težine bolesti i odgovora na specifično liječenje tek treba procijeniti. Analizom metaboloma prema dobivenom uzorku metabolita (*metabolic fingerprint*) jasno se mogu razlikovati i lizosomske bolesti za koje trenutno nemamo specifičan biomarker pa bi ova dijagnostika u budućnosti mogla koristiti u rutinskoj dijagnostici lizosomskih, ali i drugih nasljednih metaboličkih bolesti.³⁰

Mjerenjem **enzimske aktivnosti** pouzdano se mogu dijagnosticirati brojne lizosomske bolesti jer ih je većina uzrokovana manjkom lizosomskih hidrolaza. Analiza enzimski aktivnosti može se učiniti u leukocitima ili fibroblastima, a rjeđe drugim tkivima. Kod nas je dostupna enzimski analiza na najčešće bolesti. Već godinama se provodi enzimski testiranje u suhoj kapi krvi koje je pogodno za probir rizičnih populacija i članova obitelji pacijenta (selektivni probir), kao i za novorođenački probir.³¹ Patološki nalaz u suhoj kapi krvi treba provjeriti mjerenjem aktivnosti u drugim tkivima, najčešće leukocitima, ili genskom analizom. Pri tumačenju nalaza enzimski aktivnosti treba imati na umu da zbog pseudodeficijenije ona može biti niska u laboratorijskim uvjetima, a da pacijent nema bolest. S druge strane, pacijent s jasnom kliničkom slikom može imati urednu aktivnost enzima ako je bolest uzrokovana manjkom proteina aktivatora (npr. Gaucherova bolest uzrokovana manjkom sapozina C zbog mutacija gena *PSAP*).³² U oba navedena slučaja genska analiza će najčešće razjasniti situaciju.

Nakon postavljene dijagnoze enzimskim testiranjem, obično se dijagnoza potvrdi **genskom analizom**. Sve češće se koriste genski paneli za lizosomske bolesti nakupljanja.³³ Genska analiza je danas nezaobilazna u dijagnostici nasljednih bolesti, a osim za potvrdu dijagnoze, potrebna je i za prenatalnu dijagnozu. U nekim se slučajevima na temelju genotipa može predvidjeti tijek bolesti i dodatno klasificirati o kojem se podtipu radi, no često ne postoji jasna korelacija genotipa i fenotipa.³⁴ Ta činjenica je osobito izazovna u savjetovanju presimptomatskih pacijenata.

Dostupnošću etiološke terapije za lizosomske bolesti povećala se potreba za njihovim ranim otkrivanjem jer kasni početak liječenja rezultira lošijim učincima terapije. Zbog toga se već dugo razmatra testiranje novorođenčadi na lječive lizosomske bolesti, a posljednjih nekoliko godina to se sve više i ostvaruje. Razvojem tandemske spektrometrije masa, zadnjih dvadesetak godina dogodila se ekspanzija u razvoju **novorođenačkog probira**, a posljednjih godina navedena metoda se koristi i za mjerenje aktivnosti lizosomskih enzima u okviru novorođenačkog probira.³⁵ Lizosomske bolesti na koje se u pojedinim državama provodi probir jesu Pompeova bolest, MPS tipa I i II, Krabbeo-

va, Gaucherova i Fabryjeva bolest i manjak kisele sfingomijelinaze.³⁶ U Sjedinjenim Američkim Državama među preporučene bolesti za uključanje u programe novorođenačkih probira (engl. *Recommended Uniform Screening Panel*, RUSP) uvrštene su Pompeova bolest, MPS I i II, a aktualno je prihvaćena i Krabbeova bolest.³⁷ Ovaj pozitivan napredak, koji će brojnim bolesnicima omogućiti rano prepoznavanje i liječenje te značajno bolji ishod, nosi i etičke dileme zbog otkrivanja bolesnika s blažim oblicima bolesti, onih s kasnom prezentacijom i onih za koje nije sigurno hoće li razviti ikakve simptome.³⁸

Liječenje lizosomskih bolesti nakupljanja

Prevladavajući terapijski pristupi kojima se može nadomjestiti manjkavi enzim te tako smanjiti nakupljanje supstrata i zaustaviti ili usporiti razvoj bolesti jesu: enzimska nadomjesna terapija (ENT), transplantacija matičnih hematopoetskih stanica, inhibicija sinteze supstrata, farmakološki šaperoni i genska terapija.³⁹

Enzimska nadomjesna terapija zasniva se na primjeni enzima koji je dobiven tehnikom rekombinirane DNA i glikoziliran kako bi nakon intravenske primjene putem endocitoze posredovane receptorima ušao u stanice, a potom u lizosome gdje će nadomjestiti funkciju manjkavog enzima. ENT se daje svaki ili svaki drugi tjedan. S obzirom na dugogodišnje iskustvo, sigurnost i učinkovitost terapije i danas je zlatni standard za liječenje lizosomskih bolesti nakupljanja. Glavni je nedostatak to što intravenski primijenjen lijek nema učinka na SŽS, a minimalnog je djelovanja na očne promjene, hrskavično tkivo i koštano-zglobni sustav.⁴⁰ Danas je ENT dostupan za mukopolisaharidoze tipa I, II, IIIA, IVA, VI i VII, Gaucherovu, Fabryjevu i Pompeovu bolest, manjak kisele sfingomijelinaze i lizosomske kisele lipaze te alfa-manozidozu. Za neke bolesti imamo na izbor više vrsta enzima slične učinkovitosti (npr. za Gaucherovu i Fabryjevu bolest), a odnedavno su za Pompeovu bolest dostupna dva lijeka druge generacije ENT-a koji su bolje biodistribucije zbog poboljšanog glikoprofila, odnosno kombinirane primjene s farmakološkim šaperonom.⁴¹

Glavna prepreka za učinkovito liječenje neuropatskih bolesti jest krvno-moždana barijera (KMB). Naime, KMB omogućava propusnost samo malih molekula koje prolaze difuzijom, hranjive tvari se prenose posebnim transportnim proteinima, veće molekule transcitozom posredovanom receptorima ili stanicama, lipofilne molekule transcelularnim putem, dok velike hidrofilne molekule ne mogu prijeći KMB, što otežava prolaz lijekova. Dva su moguća pristupa primjene terapije u SŽS-u: 1. intratekalna ili intraventrikularna primjena, 2. periferna primjena modificiranog

lijeka koji će kroz KMB proći transcitozom posredovanom receptorima i stanicama ili unutar lipidnih nanočestica.⁴² Trenutno je u primjeni intratekalna ENT za kasno infantilni tip NCL-a, u Japanu je dostupna intratekalna ENT za MPS II, a u tijeku su studije za MPS IIIb.⁴¹ Za redovitu i jednostavniju intraventrikularnu primjenu nužno je postaviti rezervoar Ommaya putem kojega je moguća isporuka lijeka u cerebrospinalnu tekućinu.

Transplantacija matičnih hematopoetskih stanica bila je prva specifična terapija za lizosomske bolesti nakupljanja i provodila se prije dostupnosti ENT-a. I danas je terapija izbora za Hurlerin tip MPS I i Krabbeovu bolest. Djeluje tako da dio donorskih stanica prolazi KMB gdje se diferencira u mikrogliju koja potom stvara enzim. Enzim izlučen u međustanični prostor ulazi u neurone te se tako zaustavlja proces neurodegeneracije. Pritom je važno transplantaciju napraviti u presimptomatskoj fazi ili što ranije, jer to utječe na neurološki ishod, a pogotovo u brzo progresivnim neurodegenerativnim bolestima. Nedostatak je značajan peritransplantacijski rizik.⁴³

Terapija malim molekulama uključuje farmakološke šaperone i inhibitore sinteze supstrata. Prednosti su što ove molekule zbog male veličine imaju dobru biodistribuciju i što se primjenjuju peroralno. Molekule pratitelji ili **farmakološki šaperoni** selektivno se i reverzibilno vežu za mutirani protein i omogućavaju njegovu pravilnu konformaciju te ga tako stabiliziraju, što sprječava njegovu razgradnju i omogućava prijenos do lizosoma. Ova terapija je učinkovita u mutacijama pogrešnog smisla koje ne utječu na sintezu proteina i ne zahvaćaju aktivno mjesto enzima.⁴⁴ **Inhibitori sinteze supstrata**, kao što im ime kaže, smanjuju stvaranje supstrata i tako sprječavaju njegovo nakupljanje. Inhibitori sinteze supstrata su dostupni su za Niemann-Pickovu bolest tipa C (miglustat) i Gaucherovu bolest (miglustat i eliglustat), dok je za Fabryjevu bolest dostupan farmakološki šaperon (migalastat), ali samo za pacijente s određenim mutacijama.^{45,46} Iako nije registriran za tu indikaciju i koristi se u *off-label* primjeni, ambroksol se pokazao učinkovitim šaperonom u liječenju sistemskih simptoma i sprječavanju neurološke progresije Gaucherove bolesti.^{47,48}

Genska terapija je obećavajući modalitet liječenja lizosomskih bolesti nakupljanja jer je dostatno relativno malo podići enzimsku aktivnost, na manje od 10% od normalne, da se izbjegne prekomjerno nakupljanje supstrata i klinički izražaj bolesti. Velika prednost je parakrino djelovanje lizosomskih enzima pa transfekcija dijela stanica omogućava da se iz njih enzimom opskrbe i okolne stanice.⁴⁹ Primjena može biti *ex vivo*, što se odnosi na transfekciju vlastitih matičnih stanica virusnim vektorom koji nosi gen ili uređivanjem (editiranjem) gena pomoću endonukleaza, nakon čega se

stanice vraćaju u organizam. Prednost u odnosu na alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica jest izostanak imunološkog odgovora i regenerativni potencijal vlastitih pluripotentnih stanica. *In vivo* genska terapija bazirana je na direktnom injektiranju virusnog vektora koji nosi gen u krvotok ili organ. Transgen se ne ugrađuje u DNA domaćina, nego je u obliku episoma (mala kružna DNA) smješten u jezgri gdje koristi stanične mehanizme replikacije. Princip djelovanja je sličan kao u ENT-u, ali se enzim stvara endogeno. Prednosti su učinkovitost u liječenju neuropatske bolesti (bilo intravenskom primjenom ili direktno u SZS) i to što je najčešće dostatna jednokratna primjena.⁴¹ Genska terapija je u fazama kliničkih istraživanja za više bolesti (Gaucherova, Fabryjeva, Pompeova i Krabbeova bolest, GM1 i GM2 gangliozidoza, MPS I, II, IIIA, IIIB i IV, NCL2 i neke druge neuronske ceroidne lipofuscinoze), dok je za brojne druge bolesti u pretkliničkim fazama istraživanja.⁵⁰ Unazad godinu dana dostupna je *ex vivo* genska terapija za metakromatsku leukodistrofiju koja je u kliničkim studijama pokazala sigurnost i učinkovitost.⁵¹

Različitim mehanizmom od prethodno spomenutih djeluje cisteamin koji se koristi u liječenju cistinoze. Ovaj lijek stvara disulfidni spoj s cistinom i omogućuje njegov prijenos iz lizosoma te tako smanjuje nakupljanje cistina i usporava progresiju bolesti.⁵³

Uz specifično liječenje vrlo je važno pacijentima osigurati simptomatsku i potpunu terapiju, redovitu fizikalnu i respiratornu terapiju, nutritivnu potporu, zaštitu od infekcija i drugo, ovisno o simptomima i zahvaćenim organskim sustavima. Najčešće je za to potreban multidisciplinarni pristup i dodatna znanja specijalista o lizosomskim bolestima. Zbog toga je dobro da se pacijenti prate u specijaliziranim centrima, dok se primjena ENT-a može provoditi u najbližim zdravstvenim ustanovama.

Zaključak

Lizosomske bolesti nakupljanja su velika skupina bolesti raznolike kliničke slike, a većinom su multisistemske bolesti progresivnog tijeka. Zahvaljujući napretku u biotehnologiji, za najčešće bolesti imamo dostupnu specifičnu terapiju, učinkovitost koje ovisi o zahvaćenosti pojedinih tkiva i njezinoj uznapredovalosti. Zbog nespecifičnih simptoma i heterogene kliničke slike velik je izazov na vrijeme prepoznati ove bolesti. Zato se posljednjih godina provodi selektivni probir u obliku testiranja enzimske aktivnosti iz suhe kapi krvi u pacijenata s određenim kliničkim znakovima, a sve više država ove bolesti uključuje u programe novorođenačkog probira. Svjesnost o lizosomskim bolestima i nama dostupne mogućnosti dijagnostike osigurat će ranije postavljanje dijagnoze i bolji ishod liječenja.

Zahvala

Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman i Ivo Barić članovi su Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (*European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543*).

Hvala dr. sc. Mariji Barišić Kutija na ustupljenoj fotografiji cistinskih kristala u rožnici i prof. dr. sc. Marijani Čorić na fotografiji histološkog preparata.

LITERATURA

1. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27.
2. Mehta A, Beck M, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Widmer U. History of lysosomal storage diseases: an overview. U: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, ur. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
3. Futterman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5:554–65.
4. Greiner-Tollersrud OK, Berg T. Lysosomal Storage Disorders. U: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000–2013. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6177/>
5. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793:684–96.
6. Parenti G, Medina DL, Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Mol Med*. 2021;13(2):e12836.
7. Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of secondary ganglioside and lipid accumulation in lysosomal disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2566.
8. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145–57.
9. Fletcher JM. Screening for lysosomal storage disorders – a clinical perspective. *J Inher Metab Dis* 2006;405–8.
10. Roshan Lal T, Sidransky E. The spectrum of neurological manifestations associated with Gaucher disease. *Diseases*. 2017;5(1):10.
11. Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Lysosomal storage disorders: diagnostic dilemmas and prospects for therapy. *Genet Med*. 2002;4(6):412–9.
12. Xiao C, Koziura M, Cope H, Spillman R, Tan K, Hisama FM i sur. Adults with lysosomal storage diseases in the undiagnosed diseases network. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(9):e2013.
13. Pará C, Bose P, Pshezhetsky AV. Neuropathophysiology of lysosomal storage diseases: synaptic dysfunction as a starting point for disease progression. *J Clin Med*. 2020;9(3):616.
14. Maegawa GHB. Lysosomal leukodystrophies lysosomal storage diseases associated with white matter abnormalities. *J Child Neurol*. 2019;34(6):339–58.
15. Chen H, Chan AY, Stone DU, Mandal NA. Beyond the cherry-red spot: ocular manifestations of sphingolipid-mediated neurodegenerative and inflammatory disorders. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(1):64–76.
16. Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, Vianey-Saban C, van Karnebeek K, ur. *Physician's guide to the diagnosis, treatment,*

- and follow-up of inherited metabolic diseases. 2 izd. Springer Nature Switzerland; 2022. Poglavlje 7: Storage disorders.
17. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(1):1–9.
 18. Wiesinger T, Schwarz M, Mechtler TP, Liebmann-Reindl S, Streubel B, Kasper DC. α -Mannosidosis – an underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an ‘MPS-like’ phenotype. *Mol Genet Metab.* 2020;130(2):149–52.
 19. Petković Ramadža D. Pompeova bolest – progresivna multi-organska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi. *Paediatr Croat.* 2020; 64(2):253–9.
 20. Bašić Kes V, Kes P. Dijagnostika i praćenje bolesnika s Anderson Fabryjevom bolešću. *Acta Med Croatica.* 2019;73:355–66.
 21. Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Longo N, Burrow TA, Bernat JA i sur. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab.* 2022;136(1):4–21.
 22. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):41.
 23. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. *Adv Biol Regul.* 2018;70:82–8.
 24. Salsano E, Umeh C, Rufa A, Pareyson D, Zee DS. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1225–32.
 25. Ramadža DP, Čuk M, Zibar K, Barić M, Sarnavka V, Bilić K i sur. Manjak lizosomske kisele lipaze u djece: vlastita iskustva i nova mogućnost enzimskoga nadomjesnog liječenja. *Lijec Vjesn.* 2015;137(3-4):81–7.
 26. Prpić I. Rana dijagnoza neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2 – mit ili stvarnost? *Paediatr Croat.* 2020;64:223–8.
 27. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C i sur. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:576221.
 28. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47.
 29. Fumić K. Uloga laboratorijske dijagnostike u dijagnostičkoj obradi djece pri sumnji na rijetke neurometaboličke bolesti. *Paediatr Croat.* 2020;64:269–75.
 30. Elmonem MA, Abdelazim AM. Novel biomarkers for lysosomal storage disorders: Metabolomic and proteomic approaches. *Clin Chim Acta.* 2020;509:195–209.
 31. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL i sur. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders-current status and perspectives. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):144–8.
 32. Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):257–63.
 33. Zanetti A, D’Avanzo F, Bertoldi L, Zampieri G, Feltrin E, De Pascale F i sur. Setup and validation of a targeted next-generation sequencing approach for the diagnosis of lysosomal storage disorders. *J Mol Diagn.* 2020;22(4):488–502.
 34. Maire I. Is genotype determination useful in predicting the clinical phenotype in lysosomal storage diseases? *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:57–61.
 35. Gelb MH, Basheeruddin K, Burlina A, Chen HJ, Chien YH, Dizikes G i sur. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry in newborn screening laboratories. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(4):62.
 36. Wasserstein MP, Orsini JJ, Goldenberg A, Caggana M, Levy PA, Breilyn M i sur. The future of newborn screening for lysosomal disorders. *Neurosci Lett.* 2021;760:136080.
 37. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp>
 38. Gragnaniello V, Cazzorla C, Guerardi D, Puma A, Loro C, Porcù E i sur. Light and shadows in newborn screening for lysosomal storage disorders: eight years of experience in Northeast Italy. *Internat J Neonatal Screen.* 2024;10(1):3.
 39. Fernández-Pereira C, San Millán-Tejado B, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, Alves-Villar M, Melcón-Crespo C i sur. Therapeutic approaches in lysosomal storage diseases. *Biomolecules.* 2021;11(12):1775.
 40. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr.* 2018;44(2):120.
 41. Ellison S, Parker H, Bigger B. Advances in therapies for neurological lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2023; 46(5):874–905.
 42. Scarpa M, Bellettato CM, Lampe C, Begley DJ. Neuronopathic lysosomal storage disorders: Approaches to treat the central nervous system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29(2):159–71.
 43. Biffi A. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications. *Mol Ther.* 2017;25(5): 1155–62.
 44. Liguori L, Monticelli M, Allocca M, Hay Mele B, Lukas J, Cubellis MV i sur. Pharmacological chaperones: A therapeutic approach for diseases caused by destabilizing missense mutations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):489.
 45. Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH, Foster MC, Lewis G, Gaemers SJM. Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):128.
 46. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(5):908–21.
 47. Ramadža DP, Zekušić M, Žigman T, Škaričić A, Bogdanić A, Mustać G i sur. Early initiation of ambroxol treatment diminishes neurological manifestations of type 3 Gaucher disease: A long-term outcome of two siblings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;32:66–72.
 48. Weinreb NJ, Goker-Alpan O. Ambroxol as therapy for Gaucher disease – ambitious but ambivalent. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2319336.
 49. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66: 471–86.
 50. Kido J, Sugawara K, Nakamura K. Gene therapy for lysosomal storage diseases: Current clinical trial prospects. *Front Genet.* 2023;14:1064924.
 51. Calbi V, Fumagalli F, De Mattia F, Zambon A, Gallo V, Recupero S i sur. Atidarsagene autotemcel (autologous hematopoietic stem cell gene therapy) preserves cognitive and motor development in early-onset metachromatic leukodystrophy with up to 12 years follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2023; 46(S1):A33.
 52. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int.* 2012;81(2):127–9.



Epilepsije i epileptičke encefalopatije zbog prirođenih poremećaja metabolizma

Epilepsies and epileptic encephalopathies due to inborn errors of metabolism

Tamara Žigman^{1,2} , Danijela Petković Ramadža^{1,2}, Ivo Barić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

PRIROĐENI POREMEĆAJI METABOLIZMA;
METABOLIČKA EPILEPSIJA; LJEČIVI POREMEĆAJI;
OBRAZAC SUPRESIJE AKTIVNOSTI (*BURST SUPPRESSION*)

Keywords

INBORN ERRORS OF METABOLISM;
METABOLIC EPILEPSY; TREATABLE DISORDERS;
BURST SUPPRESSION

SAŽETAK. Epileptički napadaji mogu biti simptom velikog broja nasljednih metaboličkih bolesti, a metaboličke epilepsije pripadaju različitim skupinama nasljednih metaboličkih bolesti. Epilepsija je čest simptom kod poremećaja energetskog metabolizma, poremećaja kofaktora, nekih aminoacidopatija, nasljednih poremećaja glikozilacije, peroksisomskih bolesti, poremećaja neurotransmitera i poremećaja sinaptičke vezikule. Većinom se radi o multisistemskim bolestima; epilepsija je rijetko izolirani simptom. Na mogućnost metaboličke bolesti upućuju rana pojava epilepsije, refraktorna epilepsija, miokloni napadaji i neki tipični obrasci elektroencefalograma (EEG), poput supresije aktivnosti (*burst suppression*) ili hipsaritnije. Metaboličku obradu treba započeti što prije i rano u dijagnostičkom algoritmu posegnuti za genskim analizama. Uvijek prvo na umu treba imati lječive poremećaje. Empirijsko liječenje piridoksinom, piridoksal-fosfatom i biotinom treba započeti rano, dovoljno dugo i u dobroj dozi prije nego što se proglasi neučinkovitim. Uvijek je cilj razjasniti etiologiju bolesti jer ona može omogućiti ciljano liječenje, skraćuje neizvjesnost roditelja i medicinskog osoblja, omogućuje prognozu i genetičko savjetovanje te eventualno prenatalnu dijagnostiku u budućim trudnoćama.

SUMMARY. Seizures can be a symptom of a large number of inherited metabolic disorders and metabolic epilepsies belong to different groups of inherited metabolic disorders. Epilepsy is a common symptom in energy metabolism disorders, cofactor disorders, some aminoacidopathies, glycosylation disorders, peroxisomal disorders, neurotransmitter disorders, and synaptic vesicle disorders. Most of them are multisystem diseases; epilepsy is rarely an isolated symptom. Early onset of epilepsy, refractory epilepsy, myoclonic seizures and some typical EEG patterns, such as burst suppression or hypsarrhythmia, indicate the possibility of metabolic disease. Metabolic workup should be started as soon as possible and genetic analyses should be done very early in the diagnostic algorithm. Treatable disorders should always be kept in mind first. Empiric treatment with pyridoxine, pyridoxal phosphate, and biotin should be started early, long enough, and at a proper dose before declared ineffective. The goal is to clarify the etiology of the disease because it sometimes enables targeted treatment, shortens the uncertainties of parents and medical staff, and enables prognosis and genetic counselling and possibly prenatal diagnostics in the case of future pregnancies.

Metaboličku epilepsiju možemo definirati kao izravnu posljedicu nasljednog metaboličkog poremećaja kod kojega su epileptički napadaji vodeći simptom. Prema preporukama Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsies*, ILAE) za etiologijom epilepsije treba tragati od prve prezentacije bolesti. Do sada je više od 1.000 gena čovjeka povezano s monogenskim epilepsijama, a njih oko 40% geni su vezani uz nasljedne metaboličke bolesti. Epileptički napadaji mogu biti simptom velikog broja nasljednih metaboličkih bolesti, a metaboličke epilepsije pripadaju različitim skupinama nasljednih metaboličkih bolesti. Epilepsija je čest simptom u poremećajima energetskog metabolizma, nekim aminoacidopatijama (fenilketonurija, poremećaji metabolizma glicina i serina), nasljednim poremećajima glikozilacije (npr. ALG6), poremećajima neurotransmitera (npr. manjak dehidrogenaze sukcininog semialdehi-

da, u daljnjem tekstu SSADH) i poremećajima sinaptičke vezikule (npr. sindrom Doors). Kod malog broja nasljednih metaboličkih bolesti epilepsija je izolirani simptom; većinom su to kompleksne bolesti i imaju multisistemska obilježja. Prateći neurološki simptomi često su razvojno zaostajanje (nekada uz neurodegenerativan tijek), centralna hipotonija, mikrocefalija, ataksija, okulogirne krize, distonija i psihijatrijski poremećaji. Sumnju na metaboličku bolest pobuđuju nepostojanje drugoga jasnog uzroka bolesti, slični slučajevi u obitelji, srodstvo roditelja, pojava epileptičkih napadaja u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi, napadaji vezani uz gladovanje ili uzimanje određene

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Tamara Žigman, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1184-8798>,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: tzigman1@kbc-zagreb.hr

hrane, epilepsija refraktorna na liječenje, epileptički status i progresivne mioklone epilepsije. Iako semilogija napadaja može biti vrlo varijabilna, sumnja na metaboličku epilepsiju pobuđuju infantilni spazmi, epilepsija *partialis continua*, refraktorni miokloni ili tonički napadaji. Pojava supresije aktivnosti „burst suppression“ u elektroencefalogramu (EEG) u novorođenačkom periodu također postavlja temeljitu sumnju na nasljednu metaboličku bolest (npr. neketotičnu hiperglicinemiju). Za peroksisomske bolesti tipična je pojava razvojne anomalije kore mozga (perisilvična polimikrogirija) koja rezultira refraktornim epileptičkim napadajima. Epileptička encefalopatija definirana je kao tvrdokorna epilepsija koja rezultira teškim kognitivnim i razvojnim zaostajanjem, a obilježje je neketotične hiperglicinemije, nekih poremećaja energetskeg metabolizma (npr. poremećaji vezani uz *POLG1*), nekih poremećaja neurotransmitera (npr. epilepsija zbog mutacija *GABRA1*), peroksisomskih poremećaja (npr. Zellwegerov sindrom) i nekih bolesti nakupljanja (npr. Sandhoffova bolest). Katkada se epilepsija javlja kao odraz akutne metaboličke dekompenzacije (npr. kod poremećaja ciklusa ureje ili organskih acidurija). Više od 100 metaboličkih epilepsija smatra se lječivim bolestima i u daljnjem tekstu bit će više riječi o odabranima iz te skupine. Također ćemo se u daljnjem tekstu detaljnije osvrnuti i na češće metaboličke epileptičke encefalopatije.¹⁻⁷

Manjak glukoznog prijenosnika tipa 1 (GLUT1)

Radi se o lječivoj metaboličkoj epilepsiji zbog urođene manjkavosti prijenosnika GLUT1 koji prenosi glukozu preko krvno-moždane barijere. Kako je glukozu najvažniji izvor energije za mozak, posljedica je manjak energije koji se između ostalog očituje epilepsijom. Bolest se u većini slučajeva nasljeđuje autosomno dominantno; u više od 90% slučajeva radi se o *de novo* heterozigotnoj mutaciji. Klinička slika i dob pojave prvih simptoma vrlo su varijabilni, a najčešće se javljaju refraktorni epileptički napadaji, razvojno zaostajanje, poremećaj pokreta (paroksizmalna diskinezija, nevoljni pokreti očima) i mikrocefalija. Na ovom je mjestu važno naglasiti kako svako dijete s nejasnim neurološkim simptomima treba lumbalno punktirati, među ostalim, kako bi se izmjerila koncentracija glukoze u likvoru i usporedila s koncentracijom u plazmi izmjenom netom prije lumbalne punkcije. Taj omjer je u bolesti najčešće manji od 0,4. Dijagnoza se potvrđuje dokazom patogene ili vjerojatno patogene mutacije gena *SLC2A1*. Bolest se uspješno liječi ketogenom dijetom jer ketoni služe kao alternativni izvor energije za mozak. Ciljane koncentracije beta-hidroksibutirata u krvi su između 3 i 5 mmol/L. Ako se liječenje započne rano prognoza je dobra.^{7,8}

Epilepsija ovisna o piridoksinu

Epilepsija ovisna o piridoksinu jest poremećaj u metabolizmu lizina i nastaje zbog manjka antikvitina koji ima funkciju dehidrogenaze alfa-aminoadipinskog semialdehida (AASA) i dehidrogenaze piperidein-6-karboksilata (P6C). Manjak antikvitina uzrokuje nagomilavanje AASA i P6C koji se vežu za aktivni oblik vitamina B₆, piridoksal-fosfat i inaktiviraju ga. Piridoksal-fosfat je važan kofaktor za brojne enzime u mozgu. Epilepsija ovisna o piridoksinu je autosomno recesivna bolest. Najčešće se očituje već u novorođenačkoj dobi refraktornim epileptičkim napadajima, ali ima izvještaja i o značajno kasnijem početku. Neuroslikovna obrada može pokazati subarahnoidalno krvarenje koje liječnika može navesti da pomisli kako je riječ o simptomatskoj epilepsiji. Može se vidjeti i hipoplazija korpusa kalozuma i ventrikulomegalija. EEG u novorođenačkoj dobi može pokazati obrazac supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*). Dijagnostičko je snimanje EEG-a uz davanje 100 mg piridoksina intravenski gdje bi se unutar nekoliko minuta od primjene trebalo vidjeti nestajanje patoloških promjena u EEG-u. Međutim, takav odgovor ponekad izostaje i zato se kao pravilo treba uzeti da svakom novorođenčetu, dojenčetu ili malom djetetu s nejasnom epilepsijom treba kroz sedam dana dati 100 mg vitamina B₆ dnevno kako bi se procijenio klinički učinak. Dijagnoza se postavlja dokazom bialelnih mutacija gena *ALDH7A1*. Liječenje je doživotno, a uz davanje vitamina B₆ provodi se i prehrana sa smanjenim unosom lizina i davanje L-arginina koji kompetitivno smanjuje resorpciju lizina u crijevima, bubrezima i na razini krvno-moždane barijere. Liječenje je uspješno, iako u mnogo djece trajno ostaje blago razvojno zaostajanje. Što ranije započne liječenje, to je prognoza bolja.

Ako epileptički napadaji ne prestanu nakon davanja piridoksina, treba pokušati s piridoksal-fosfatom u dozi od 30 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze. Epilepsija ovisna o piridoksal-fosfatu nastaje zbog manjkavosti enzima piridoksamin-5-fosfat oksidaze (PNPO). Ovaj je enzim bitan u pretvorbi vitamera piridoksamin-fosfata i piridoksin-fosfata u aktivni oblik piridoksal-fosfat. Radi se o autosomno recesivnoj bolesti karakteriziranoj pojavom refraktorne epilepsije u novorođenačkoj dobi. Uz to je prisutna i hipotonija, a preuranjeni porođaj nastupi u više od polovice slučajeva. U likvoru se mogu vidjeti povišene koncentracije glicina i treonina, 3-metoksitirozina i snižene koncentracije 5-hidroksiindolactone i homovanilinske kiseline. Ove biokemijske promjene odraz su manjkave aktivnosti enzima koji koriste piridoksal-fosfat kao kofaktor. Iz praktičnih razloga dijagnoza se postavlja analizom gena *PNPO* i dokazom bialelnih mutacija toga gena. Liječenje piridoksal-fosfatom uspješno zaustavlja epileptičke napadaje.

Bialelne mutacije u genu *PLPBP* koji kodira protein koji veže piridoksal-fosfat također mogu biti uzrok rane epilepsije ovisne o piridoksinu. Osim epilepsije, mogu se vidjeti i intrauterini zastoj rasta, prematuritet, mikrocefalija, strukturne anomalije mozga, poremećaji giracije, periventrikularne ciste, povišena koncentracija laktata u likvoru te povišena koncentracija glicina u plazmi i likvoru. Liječenje se uspješno provodi davanjem piridoksina ili piridoksal-fosfata ili kombinacijom.

Epilepsija koja povoljno odgovara na primjenu piridoksina javlja se i kod kongenitalne hipofosfatazije, kongenitalne hiperfosfatazije (sindrom Mabry) i hiperprolinemije tipa II.^{7,9}

Sindrom cerebralnog manjka folata

Uzrokovan je manjkavim prijenosom folata preko krvno-moždane barijere. Radi se o bialelnim mutacijama gena za folatni receptor alfa (gen *FOLR1*) koji služi kao glavni prijenosnik folata u središnji živčani sustav. Posljedica je niska koncentracija 5-metilen-tetrahidrofolata u likvoru, a klinički se očituje razvojnim zaostajanjem, poremećajem pokreta, poremećajima ponašanja, hipomijelinizacijom i epileptičkim napadajima. Liječenje se provodi davanjem folinata. Sekundarni cerebralni manjak folata može se vidjeti i kod nekih poremećaja mitohondrijskog stvaranja energije, antitijela na folatni receptor te rijetkih poremećaja u metabolizmu folata.¹⁰

Manjak metilentetrahidrofolat-reduktaze

Metilentetrahidrofolat-reduktaza katalizira pretvorbu 5,10-metilentetrahidrofolata u 5-metiltetrahidrofolat (MTHF) koji služi kao donor metilnih skupina u pretvorbi homocisteina u metionin. Posljedica je povišena koncentracija homocisteina i najčešće snižena koncentracija metionina. Tipično se simptomi javljaju u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi i karakteriziraju ih refraktorni epileptički napadaji, hipotonija, letargija, problemi s hranjenjem. Dijagnoza se postavlja pronalaskom snižene koncentracije MTHF-a u likvoru i dokazom bialelnih mutacija gena *MTHFR*.⁷ Liječenje se zasniva na davanju betaina (koji je supstrat enzima betain-metiltransferaze koji pretvara homocistein u metionin) i ako se započne rano može biti uspješno. Pokušava se još s folnom kiselinom, metioninom, piridoksinom, kobalaminom, karnitinom i mefolinatom, ali njihova djelotvornost nije nedvojbeno klinički dokazana.⁷

Manjak biotinidaze i holokarboksilaza sintetaze (multipli manjak karboksilaza)

Biotin je kofaktor brojnih karboksilaza. Dva poremećaja u metabolizmu biotina uzrokuju sličnu kliničku sliku: to su multipli manjak karboksilaza (ili manjak holokarboksilaza-sintetaze) i manjak biotinida-

ze. Holokarboksilaza-sintetaza katalizira kovalentno vezanje biotina na inaktivne apo-karboksilaze, a biotinidaza omogućava endogeno recikliranje biotina. Klinička slika odraz je manjkave aktivnosti piruvatkarboksilaze, acetil-CoA-karboksilaze, 3-metil-krotonil-CoA-karboksilaze i propionil-CoA-karboksilaze. Klinička slika odgovara metaboličkoj acidozi združenoj s neurološkim simptomima i često s kožnim promjenama (gubitak kose, osip). Manjak sintetaza holokarboksilaza može se očitovati od rođenja do osme godine života, a manjak biotinidaze obično nakon sedmog tjedna života. Potonji je klinički varijabilniji i češće parcijalan. Neurološki simptomi uključuju letargiju, hipotoniju, epileptičke napadaje tipa *grand mal*, mioklonizme, ataksiju. Dijagnostički je važan nalaz kromatograma organskih kiselina iz urina, gdje se mogu vidjeti metaboliti tipični za manjak pojedinih karboksilaza. Kod manjka biotinidaze oni mogu biti slabo izraženi pa pri sumnji na tu bolest treba izmjeriti aktivnost enzima. Obje bolesti uspješno se liječe farmakološkim dozama biotina i to u tolikoj mjeri da je povoljan učinak biotina odličan dijagnostički alat.^{4,7}

Manjak molibdenskog kofaktora i manjak sulfid-oksidaze

Molibden je kofaktor enzima sulfid-oksidaze i ksantin-oksidaze. I manjak molibdenskog kofaktora i manjak sulfid-oksidaze imaju jednaku kliničku sliku. Nju karakteriziraju hipotonija, pojačani odgovor na podražaje (engl. *startle*) i epileptički napadaji koji se javljaju najčešće u novorođenačkom periodu. Naknadno se javljaju spastičnost, razvojno zaostajanje i dislokacija očne leće. EEG može pokazivati obrazac supresije aktivnosti (*burst supression*). MR mozga pokazuje cistične promjene bijele tvari i generaliziranu atrofiju. U obje bolesti može se naći povišena koncentracija S-sulfocisteina u plazmi i urinu te snižena koncentracija ukupnog homocisteina i cistina u plazmi. Kod manjka molibdenskog kofaktora snižena je koncentracija urata (zbog nedostatne aktivnosti ksantin-oksidaze). Praktično je za dijagnozu da se testnom trakicom može u još toplom urinu dokazati sulfite. Obje su bolesti autosomno recesivne, a dijagnoza se postavlja dokazom bialelnih mutacija u genima *MOCS1*, *MOCS2* ili *GPHN* kod manjka molibdenskog kofaktora odnosno gena *SUOX* kod manjka sulfid-oksidaze. Liječenje je dostupno samo za bolest uzrokovanu mutacijama u genu *MOCS1*, a radi se o davanju cikličnog piranopterin-monofosfata kao prekursora molibdenskog kofaktora. Uspješno je samo ako se započne u presimptomatskoj fazi bolesti.^{4,7}

Poremećaji ciklusa ureje

Hiperamonijemija i edem mozga koji se javljaju uz akutne metaboličke dekompenzacije kod poremećaja

ciklusa ureje u novorođenačkoj dobi rezultiraju epileptičkim napadajima u više od polovice slučajeva. Izvan metaboličke krize, epilepsija se češće javlja kod argininosukcinične acidurije. Detaljnije o dijagnostici i liječenju poremećaja ciklusa ureje bit će rečeno u tekstu Maje Đorđević u ovom broju časopisa.⁴

Organske acidurije

Organske acidurije su autosomno recesivne bolesti obilježene pojačanim izlučivanjem karakterističnih organskih kiselina u urinu. Epileptički napadaji nisu osnovno obilježje klasičnih organskih acidurija koje karakterizira sistemska acidoza, ali se mogu javiti u tijeku akutne dekompenzacije. Izvan faze metaboličke dekompenzacije, epilepsija se nešto češće javlja kod propionske acidemije.⁴ Epileptički napadaji su česti u nekih tzv. cerebralnih organskih acidurija, primjerice 4-OH-butirične acidurije i Canavanove bolesti. Treba izdvojiti karakterističnu kliničku sliku neonatalne forme leucinoze, kada se u uznapredovaloj fazi neurološke intoksikacije uz opistotonus javljaju i pokreti nalik na boksanje i pedaliranje koji se mogu zamijeniti s epileptičkim napadajima. Mogu se javljati i miokloni epileptički napadaji. EEG može pokazivati obrazac supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*).

Poremećaji glikozilacije proteina i lipida

Nasljedni poremećaji glikozilacije su heterogena skupina bolesti koju karakterizira poremećena glikozilacija različitih proteina i lipida. Bolesti su multisistemske, a epilepsija je čest simptom. U obradi nejasne epilepsije zato uvijek treba uključiti i analizu sijalotransferina. Neke od njih karakterizirane su povišenom aktivnosti alkalne fosfataze u serumu (npr. sindrom Mabry). Epileptički napadaji u nekim slučajevima odgovaraju na davanje vitamina B₆.

U skupinu poremećaja glikozilacije ulazi i nedavno opisan autosomno recesivni poremećaj zbog bialelnih mutacija gena *CAD* koji kodira multifunkcionalni enzim čija je podjedinica citoplazmatska karbamoil-fosfat sintetaza tipa 2 koja je važna u *de novo* sintezi pirimidina. Poremećaj je karakteriziran epileptičkom encefalopatijom, razvojnim zaostajanjem te anemijom s poikilocitozom. Davanje uridina ublažava simptome bolesti.^{6,7}

Poremećaji sinteze kreatina (manjak gvanidinoacetat-metiltransferaze (GAMT), manjak arginin:glicin amidinotransferaze (AGAT) i manjak prijenosnika kreatina preko krvno-moždane barijere)

Gvanidinoacetat-metiltransferaza pretvara gvanidinoacetat u kreatin. Bolest je karakterizirana razvojnim zaostajanjem, usporenim razvojem govora i autizmom, a javljaju se i epileptički napadaji. Na MR-spek-

trokopiji može se vidjeti smanjen ili odsutan šiljak kreatina. U krvi se može u nekih bolesnika naći snižena koncentracija kreatinina. Bolest se liječi davanjem kreatin-monohidrata, uskraćivanjem arginina (iz kojeg nastaje gvanidinoacetat) i davanjem ornitina. Natrij-benzoat snižava gvanidinoacetat na način da ga konjugira s glicinom pa se također preporučuje. Rani početak liječenja poboljšava neurorazvojni ishod. Epilepsija se, uz autizam i poremećaj razvoja govora kao dominantan simptom, može javiti i kod manjka arginin:glicin amidinotransferaze i manjka prijenosnika kreatina preko krvno-moždane barijere. Potonji se liječi kombinacijom kreatina, arginina i glicina.^{4,7,11}

Poremećaji purina i pirimidina

Epileptički napadaji javljaju se u sindromu Lesch-Nyhan, manjku adenilosukcinat-liaze, manjku dihidropirimidin-dehidrogenaze i manjku dihidropirimidinaze. Manjak adenilosukcinat-liaze može se manifestirati ranom epileptičkom encefalopatijom, a na blažem kraju spektra psihomotoričkim zaostajanjem, autizmom, epilepsijom i mikrocefalijom. Dijagnoza se postavlja dokazom sukcinilpurina u urinu, a potvrđuje genskom analizom. Na manjak dihidropirimidin-dehidrogenaze i manjak dihidropirimidinaze se može posumnjati na osnovi pojačanog izlučivanja uracila urinom. Za sva tri poremećaja nije dostupno etiološko liječenje. Kod sindroma Lesch-Nyhan, koji uz epilepsiju karakterizira i težak neurobihevirolni fenotip, distonija i nevoljni pokreti, alopurinolom se uspješno snižavaju povišene koncentracije urata, ali to ne utječe na neurološki ishod bolesti.^{6,7}

Poremećaji neurotransmitera

U ovoj skupini bolesti spomenut ćemo manjak dehidrogenaze sukcininog semialdehida, manjak tirozin-hidroksilaze te manjak dekarboksilaze aromatskih aminokiselina (AADC).

Manjak dehidrogenaze sukcininog semialdehida naziva se još i 4-hidroksibutirična acidurija. Radi se o neurometaboličkom poremećaju u metabolizmu GABA-e, a karakteriziran je razvojnim zaostajanjem, hipotonijom, ataksijom, opsesivno-kompulzivnim radnjama i epilepsijom. 4-hidroksimaslačna kiselina nakuplja se u urinu, serumu i cerebrospinalnom likvoru. U nekih je pacijenata uspješno liječenje vigabatrinom (koji je ireverzibilni inhibitor GABA-transaminaze).

Manjak tirozin-hidroksilaze poznat je i pod nazivom bolest Segawa. Tirozin-hidroksilaza pretvara tirozin u L-dopu koja je direktan prekursor sinteze kateholamina. Kofaktor enzima je tetrahidrobiopterin. Teži oblik karakteriziran je kompleksnom encefalopatijom koja uključuje poremećaje pokreta koji se mogu zamijeniti s epileptičkim napadajima. Javljaju se i okulogirne krize, autonomna disfunkcija i razvojno zao-

stajanje. Liječenje je u većine bolesnika uspješno, davanjem L-dope i karbidope. U polovice bolesnika može se naći hiperprolaktinemija kao odraz poremećene sinteze dopamina.

Manjak dekarboksilaze aromatskih aminokiselina treba izdvojiti jer je posljednjih nekoliko godina dostupna genska terapija. AADC je enzim važan u sintezi katekolamina i serotonina. Karakteriziraju ga slabo sisanje, problemi s hranjenjem, letargija, pojačana reakcija na podražaje (tzv. *startle* odgovor) i hipotermija. Kasnije se javlja i rigidnost udova udružena s hipotonijom trupa, okulogirne krize, diskinezija koja se može zamijeniti s epileptičkim napadajima i razvojno zaostajanje. Prije ere genske terapije bolest se djelomično uspješno liječila piridoksal-fosfatom, visokim dozama L-dope i MAO B-inhibitorima (npr. selegilinom).

Neketotička hiperglicinemija (glicinska encefalopatija)

Uzrokovana je nedostatnom aktivnosti kompleksa koji cijepa glicin. Glicin je agonist glutamatnih receptora NMDA i inhibitorni neurotransmiter u moždanom deblu i leđnoj moždini. Posljedica prekomjerne stimulacije glicinom jest refraktorna epilepsija, a posljedice prekomjerne inhibitorne aktivnosti glicina u moždanom deblu i leđnoj moždini jesu apneja i hipotonija. Klinički se može očitovati kao teški i atenuirani oblik bolesti. Teški oblik bolesti karakteriziran je refraktornim epileptičkim napadajima i potpunim izostankom psihomotoričkog razvoja. Kod atenuiranog oblika moguća je kontrola epileptičkih napadaja, a donekle i napredak u psihomotoričkom razvoju. Simptomi se javljaju u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi. Tešku neonatalnu kliničku sliku karakteriziraju progresivna letargija i koma, hipotonija, apneja, štućanje i mioklonizmi. Najčešće pokazuje obrazac supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*) koji naknadno može progredirati u hipsaritmiju ili multifokalna izbijanja. U klasičnom obliku neketotične hiperglicinemije, MR mozga s restrikcijom difuzije pokazuje tipičnu sliku – restrikciju difuzije u kortikospinalnom i centralnom tegmentalnom traktu moždanog debla i posteriornom kraku kapsule interne. Dijagnoza se postavlja na temelju povišene koncentracije glicina u likvoru i (ne uvijek) u plazmi te uz povišen omjer glicina u likvoru i glicina u plazmi (>0,08). Potvrda dijagnoze je dokaz bialelnih mutacija u genima *GLDC*, *AMT* ili *GCSH* koji kodiraju podjedinice kompleksa koji cijepa glicin. Liječenje se pokušava natrijevim benzoatom, antagonistima NMDA receptora, npr. destrometorfanom i folinatom. U nekim slučajevima korisnom se pokazala i ketogena dijeta.^{4,5,7,12}

Poremećaji sinteze serina

Enzimi uključeni u sintezu serina jesu 3-fosfoglicerat-dehidrogenaza, fosfoserin-aminotransferaza i fos-

foserin fosfataza. Najčešći je manjak 3-fosfoglicerat-dehidrogenaze. Serin je važan u funkciji neurona i prekursor je za sintezu fosfatidilserina i sfingomijelina.

Teški oblik uključuje letalni sindrom s multiplim malformacijama (Neu-Laxova). Blaže fome uključuju intrauterini zastoje rasta, mikrocefaliju, teško razvojno zaostajanje, hipertonus, kongenitalnu kataraktu, poteškoće hranjenja i hipogonadizam. Epileptički napadaji počinju u prvim mjesecima života; uključuju infantilne spazme, mioklonizme, toničke ili toničko-kloničke napadaje. MR mozga pokazuje hipomijelinizaciju, atrofiju mozga, hipoplaziju malog mozga i korpusa kalozuma. U likvoru se vide snižene koncentracije serina i glicina. Potvrda bolesti je dokaz bialelnih mutacija u genima *PHGDH*, *PSAT1* ili *PSPH*. Liječenje davanjem serina i glicina može biti djelomično uspješno u lakšim oblicima bolesti i ako se započne rano.⁷

Poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije i manjak kompleksa piruvat-dehidrogenaze

Mitohondriji proizvode energiju oksidativnom fosforilacijom putem respiratornog lanca. Krajnji produkt tog procesa je ATP. Brojni proteini i enzimi važni za funkciju mitohondrija kodirani su nuklearnom DNA, a manjina mitohondrijskom DNA. Stoga se mitohondrijske bolesti mogu nasljeđivati autosomno recesivno, autosomno dominantno ili maternalno. Mitohondrijske bolesti mogu zahvatiti bilo koji organ ili tkiva, a najčešće su to oni koji za svoj rad zahtijevaju veliku količinu energije. Stoga su česti simptomi epilepsija ili epileptička encefalopatija, miopatija, kardiomiopatija, retinopatija, tubulopatija, migrena, epizode nalik na moždani udar i drugi. Ponekad su simptomi udruženi u klinički prepoznatljive sindrome (npr. *MERRE*, od engl. *myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*). Često je prisutna laktacidoza, a u analizi organskih kiselina u urinu mogu se naći metaboliti trikarboksilnih kiselina, alanin, piruvat, 3-metilgultakonična kiselina i etilmalonska kiselina. Dijagnoza se u pravilu postavlja analizom nuklearne i mitohondrijske DNA odnosno analizom cjelokupnog egzoma. Specifično liječenje ne postoji, ali se u nekim oblicima, uglavnom s djelomičnim ili nikakvim uspjehom, pokušava davanjem tzv. mitohondrijskog koktela (obično uključuje koenzim Q10, riboflavin, tiamin, lipoičnu kiselinu). U nekih oblika korisna je ketogena dijeta.

Manjak kompleksa piruvat-dehidrogenaze najčešće je uzrokovan nedostatnom aktivnosti alfa podjedinice, koja se nasljeđuje X-vezano. Najčešće se manifestira razvojnim zaostajanjem, hipotonijom, epilepsijom i ataksijom. U hemizigota moguće su tri prezentacije: neonatalna laktacidoza, Leighova encefalopatija i intermitentna ataksija. Česte su i razvojne anomalije mozga, poput ageneze korpusa kalozuma. Laktat, piruvat i alanin u plazmi mogu biti normalne koncentracije.

cije, ali rastu nakon ugljikohidratnog obroka, uz normalan omjer laktata i piruvata. Prognoza je u težim slučajevima loša, a liječenje se osniva na ketogenoj dijeti gdje ketonska tijela predstavljaju alternativan izvor energije za mozak. U nekih pacijenata za snižavanje koncentracije laktata korisno je davanje tiamina koji je kofaktor piruvat-dehidrogenaze.⁴

Peroksisomski poremećaji

Poremećaji biogeneze peroksisoma uključuju Zellwegerov sindrom i sindrome slične Zellwegerovom, a kliničke značajke se preklapaju. Novorođenčad su hipotonična, javlja se refraktorna epilepsija, encefalopatija i teško razvojno zaostajanje. Uvijek se vide i karakteristična dismorfija (visoko čelo, široko otvorena velika fontanela, uzak biparijetalni promjer, uzdignut vršak nosa), problemi s hranjenjem, nekada i hepatosplenomegalija te hondrodisplazija punktata. Pacijenti obično ne dožive prvi rođendan. Dijagnoza se postavlja mjerenjem povišene koncentracije masnih kiselina vrlo dugih lanaca u serumu i sniženom koncentracijom plazmalogena ili analizom gena. Epilepsija se, kao simptom, javlja i u X-vezanoj adrenoleukodistrofiji i manjku bifunkcionalnog proteina (fenotip ove bolesti vrlo je sličan Zellwegerovom sindromu).⁷

Menkesova bolest

Radi se o X-vezanom poremećaju u metabolizmu bakra, a tipično obolijevaju muška djeca već u ranoj dojenačkoj dobi. Javljaju se epileptički napadaji, problemi s hranjenjem, hipotonija, gubitak miljokaza razvoja. Patognomonična je lomljiva kosa (tzv. *pili torti*) i hiperelastična koža. Uočava se i slabost veziva koja se manifestira aneurizmama, divertikulima mokraćnog mjehura, umbilikalnim i ingvinalnim hernijama. Postoji i atenuirani oblik bolesti koji se naziva sindrom okcipitalnog roga, gdje se vide simptomi slabosti veziva s minimalnim neurološkim simptomima. U krvi su snižene koncentracije bakra i ceruloplazmina, a dijagnoza se potvrđuje analizom gena *ATP7A*. Liječenje bakrenim histidinatom, ako se započne prije pojave epileptičkih napadaja, često je uspješno u njihovu suzbijanju, ali u klasičnim oblicima ne utječe na psihomotorički razvoj i ostale simptome bolesti.

Lizosomske bolesti nakupljanja

Epilepsija se može javiti u okviru neuropatskih oblika Gaucherove bolesti (tip 2 i 3), Niemann-Pickove bolesti tipa A ili A/B i C, metakromatske leukodistrofije, Krabbeove bolesti, Tay-Sachsove i Sandhoffove bolesti, GM1 gangliozidoze i drugih. Kada su prisutni neurološki simptomi, većinom su progresivne sa skromnim mogućnostima liječenja, s izuzetkom metakromatske leukodistrofije i Krabbeove bolesti gdje

pravovremena transplantacija krvotvornih matičnih stanica zaustavlja ili usporava progresiju bolesti. Za metakromatsku leukodistrofiju odnedavno je dostupna i genska terapija. Treba napomenuti kako enzimska nadomjesna terapija ne utječe na neurološke manifestacije kod neuropatskih oblika Gaucherove bolesti i Niemann-Pickove bolesti tipa A ili A/B. Davanje miglustata odgađa napredovanje neuroloških simptoma kod Niemann-Pickove bolesti tipa C.

Neuronalnu ceroidnu lipofuscinozu (Battenova bolest) izdvojiti ćemo jer je odnedavno dostupno enzimsko nadomjesno liječenje za tip 2 koje usporava progresiju bolesti. Lijek se primjenjuje intratekalno.⁴

Više o lizosomskim bolestima nakupljanja pročitajte u tekstu Danijele Petković Ramadže u ovom broju časopisa.

Pristup bolesniku kod kojega se sumnja na metaboličku epilepsiju

Obrada djeteta sa sumnjom na metaboličku epilepsiju uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni status, laboratorijsku obradu, višekratno snimanje EEG-a i neuroslikovnu obradu (MR mozga sa spektroskopijom). Treba ispitati prednji segment oka i očno dno te provjeriti sluh. Ako epilepsija nije jedini simptom, treba jasno definirati sve prateće simptome poput razvojnog zaostajanja, poremećaja pokreta, pojave encefalopatije ili recidivnog povraćanja. Treba pitati za konsangvinitet roditelja ili neobjašnjene slučajeve iznenadne smrti u obitelji. Neke osobitosti fizikalnog statusa mogu biti značajne poput sljedećih: mikrocefalija se vidi kod poremećaja sinteze serina, makrocefalija može uputiti na Sandhoffovu ili Tay-Sachsovu bolest, hipotonija i dismorfija na peroksisomske poremećaje, miris na javorov sirup na leucinozu, dislokacija očne leće na manjak sulfit-oksidadze ili manjak molibdenskog kofaktora, mrlja boje višnje na GM1 i GM2-gangliozidozu, hepatosplenomegalija na Gaucherovu bolest tipa 2 ili 3, GM-gangliozidozu, manjak sfingomijelinaze, dermatitis na manjak biotinidaze, lomljiva kosa na Menkesovu bolest, poremećaji pokreta na manjak prijenosnika GLUT1 ili manjak GAMT-a.

Mjerenje amonijaka i laktata trebalo bi biti dio rutinske laboratorijske evaluacije u djeteta s etiološki nejasnom epilepsijom (uz KKS, GUK, elektrolite, CK, acidobazni status). Ako je laktat uzorkovan na ledenoj perklornoj kiselini povišen, treba izmjeriti i piruvat. Uvid u dodatne rezultate novorođenačkog probira može biti vrlo koristan. Treba izmjeriti aminokiseline u plazmi, analizirati profil acilkarnitina u plazmi i organske kiseline iz urina. Slijede bakar, ceruloplazmin, urat, alkalna fosfataza (povišena aktivnost kod nekih poremećaja glikofosfatidil-inozitolnog sidra), analiza izoformi transferina, mjerenje aktivnosti biotinidaze,

ukupni homocistein i analiza oligosaharida u porciji mokraće (kod sijalidoze tipa 1, mioklona epilepsija može biti jedini simptom). Iako je manjak vitamina B₁₂ najčešće stečeni poremećaj, uputno ga je izmjeriti kod svakog djeteta s neurološkim simptomima. Lumbalnu punkciju ne treba odgađati, a u likvoru informativna može biti koncentracija glukoze, laktata, proteina i aminokiselina (visok alanin i treonin upućuju na mitohondrijske poremećaje, visok glicin na neketotičnu hiperglicinemiju, a nizak serin na poremećaje sinteze serina). Treba pohraniti uzorak likvora na -80°C za eventualnu analizu neurotransmitera, mjerenje koncentracije pipekolične kiseline, AASA i MTHF-a.

Ako ova obrada ne dovede do dijagnoze, treba analizirati panel gena za epilepsije ili cjelokupni egzom.

Čekanje na rezultate obrade ne treba utjecati na empirijsku primjenu piridoksina i piridoksal-fosfata. Ako se sumnja na manjak biotinidaze, treba empirijski kroz nekoliko dana dati biotin 20 mg dnevno.¹⁻⁷

Zaključak

Nasljedne metaboličke bolesti treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi epilepsije, osobito ako se epilepsija javlja u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, ako se radi o refraktornoj epilepsiji, mioklonim napadajima ili tipičnim EEG obrascima poput supresije aktivnosti (engl. *burst suppression*). Metaboličku obradu treba započeti što prije, a u diferencijalnoj dijag-

nozi prvo razmotriti potencijalno lječive poremećaje (tablica 1). Uvijek u slučaju refraktornih napadaja treba empirijski pokušati davanje piridoksina ili piridoksal-fosfata, a ukoliko klinička slika upućuje na mogućnost poremećaja u metabolizmu biotina, i biotin. Brzo i točno postavljanje dijagnoze važno je kako bi se, u slučaju lječivih poremećaja, započelo etiološko liječenje, kako bi se doznala prognoza bolesti, skratila dijagnostička odiseja, utemeljeno genetičko savjetovanje i, prema potrebi, prenatalna dijagnostika. U tom smislu u eri sekvenciranja nove generacije preporučuje se vrlo rano u dijagnostičkom algoritmu posegnuti za analizom specifičnoga genskog panela ili analizom cjelokupnog egzoma.

ZAHVALA

Danijela Petković Ramadža, Ivo Barić i Tamara Žigman članovi su Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543).

LITERATURA

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 127–92.
2. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, ur. Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach. 2. izd. Berlin: Springer; 2017.
3. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase Dostupno na: <http://www.iembase.org/> [Pristupljeno 20. siječnja 2024.].
4. Saudubray JM, Baumgartner M, García-Cazorla A, Walter J, ur. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
5. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. 5. izd. Stuttgart: Nutricia&Thieme; 2020.
6. Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies. Genes. 2022;13:508.
7. Almannaï M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. Front Neurol. 2021;12:640371.
8. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. 2002 Jul 30 [Updated 2018 Mar 1]. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur, ur. GeneReviews®
9. Coughlin CR, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA i sur. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2021;44(1):178–92.
10. Ramaekers VT, Quadros EV. Cerebral folate deficiency syndrome: early diagnosis, intervention and treatment strategies. Nutrients. 2022;15:14.
11. Mulik C, Mercimek-Andrews S. Creatine deficiency disorders: phenotypes, genotypes, diagnosis, and treatment outcomes. Turk Arch Pediatr. 2023;58(2):129–35.
12. Shelkowitz E, Saneto RP, Al-Hertani W, Lubout CMA, Stence NV, Brown MS i sur. Ketogenic diet as a glycine lowering therapy in nonketotic hyperglycinemia and impact on brain glycine levels. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):423.

TABLICA 1. LJEČIVE NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI KOJE TREBA RAZMOTRITI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI EPILEPSIJE

TABLE 1. TREATABLE INBORN ERRORS OF METABOLISM IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPILEPSY

Epilepsija ovisna o piridoksinu / Pyridoxine dependent epilepsy
Epilepsija ovisna o piridoksal-fosfatu / Pyridoxal-phosphate dependent epilepsy
Manjak prijenosnika GLUT1 / GLUT1 transporter deficiency
Manjak folatnog receptora / Folate receptor deficiency
Manjak biotinidaze i multipli manjak karboksilaza / Biotinidase deficiency and multiple carboxylase deficiency
Organske acidurije / Organic acidurias
Poremećaji ciklusa ureje / Urea cycle defects
Poremećaji sinteze kreatina / Creatine synthesis defects
Manjak molibdenskog kofaktora / MoCo deficiency
Manjak AADC-a / AADC deficiency
Manjak CAD-a / CAD deficiency
Neketotična hiperglicinemija – atenuirani oblik (djelomično lječiva) / Nonketotic hyperglycinemia – attenuated form (partially treatable)
Poremećaji biosinteze serina (djelomično lječivi) / Serine biosynthesis defects (partially treatable)
Menkesova bolest (djelomično lječiva) / Menkes disease (partially treatable)



Kada pomisliti da je uzrok problema u manjku vitamina B12?

When do you think that the cause of the problem is vitamin B12 deficiency?

Nora Pušeljić^{1,2}, Silvija Pušeljić^{1,2}, Ema Poznić^{1,2}, Luka Perić³, Nika Pušeljić⁴, Višnja Tomac^{1,2}

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar, Osijek

² Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Zavod za onkologiju, Klinički bolnički centar, Osijek

⁴ Objedinjeni hitni bolnički prijem, Klinički bolnički centar, Osijek

Ključne riječi

VITAMIN B12; DEFICIT; DOJENČAD

SAŽETAK. Vitamin B12 nalazi se prvenstveno u životinjskim proizvodima uključujući mliječne proizvode, jaja, meso i ribu. Vegani i neki vegetarijanci imaju ograničen unos vitamina B12. Prenatalno snižen vitamin B12 ili nizak unos tijekom trudnoće dovodi do niskih fetalnih zaliha B12 i niskih razina u majčinom mlijeku. Vitamin B12 ključan je za rast i razvoj djeteta, a posebno za neurorazvoj. Klinički znakovi nedostatka vitamina B12 kod dojenčadi obično se javljaju u prvih nekoliko mjeseci života u vidu razvojne regresije, razdražljivosti, poteškoća s hranjenjem, hipotonije i nenapredovanja na težini. Iako simptomi kod dojenčadi mogu početi rano, dijagnoza nedostatka vitamina B12 često se postavlja sa zakašnjenjem. Rana dijagnoza i intervencija kod nedostatka vitamina B12 ključni su u sprječavanju mogućih ireverzibilnih neuroloških oštećenja, megaloblastične anemije i zastoja u razvoju. Za mjerenje razine B12 uobičajeno se koristi ukupna koncentracija B12 u plazmi ili serumu jer se lako i jeftino mjeri u većini laboratorija. Nije utvrđena jedinstvena općeprihvaćena granična vrijednost za nedostatak B12. Donje granične vrijednosti prema raznim studijama kreću se od 138 do 260 pmol/l za prve dvije godine života. Nedostatak se povremeno može vidjeti i kod osoba s koncentracijama B12 unutar normalnog raspona, a takvi se slučajevi mogu objasniti fiziološki neaktivnim i promjenjivim udjelom B12 vezanog na proteinski nosač haptokorin. U perspektivi bi bilo potrebno da se definiraju nove granične vrijednosti B12 ovisne o dobi ako se B12 u plazmi koristi kao primarni test probira za poboljšanje dijagnoze nedostatka B12.

Keywords

VITAMIN B12; DEFICIENCY; INFANTS

SUMMARY. Vitamin B12 is found primarily in animal products including dairy products, eggs, meat and fish. Vegans and some vegetarians have a limited intake of B12. Prenatally low vitamin B12 or low intake during pregnancy leads to low fetal B12 stores and low levels in breast milk. Vitamin B12 is crucial for the growth and development of the child, and especially for neurodevelopment. Clinical signs of vitamin B12 deficiency in infants usually appear in the first few months of life in the form of developmental regression, irritability, feeding difficulties, hypotonia and failure to gain weight. Although symptoms in infants may begin early, the diagnosis of vitamin B12 deficiency is often delayed. Early diagnosis and intervention in vitamin B12 deficiency are crucial in preventing possible irreversible neurological damage, megaloblastic anemia and developmental delay. Total B12 concentration in plasma or serum is commonly used to measure B12 levels because it is easily and inexpensively measured in most laboratories. There is no single universally accepted threshold value for B12 deficiency. According to various studies, the lower limit values range from 138 to 260 pmol/l for the first two years of life. Deficiency can occasionally be seen in people with B12 concentrations within the normal range, and such cases can be explained by the physiologically inactive and variable proportion of B12 bound to the protein carrier haptocorin. In perspective, it would be necessary to define new age-dependent B12 cutoff values if plasma B12 is used as a primary screening test to improve the diagnosis of B12 deficiency.

Kobalamin poznat kao vitamin B12 dio je skupine vitamina topljivih u vodi. Primarni izvor ovog nutrijenta jesu životinjski proizvodi (meso, mliječni proizvodi, jaja), a najveća koncentracija nalazi se u školjkama i jetri životinja. Biljke za svoje enzimske reakcije ne trebaju kobalamin tako da je hrana bazirana na biljnim proizvodima vrlo siromašna ovim vitaminom¹, osim ponekih jestivih algi².

Metabolizam kobalamina i uloga u organizmu

Metabolizam vitamina B12 kompleksan je složeni proces i ovisi o više čimbenika. U hrani je vezan za bje-lančevine te je nužan kiseli medij želuca da bi se odvojio.

Nakon oslobađanja, veže se za haptokorine (proteine iz sline) koji ga dovode do duodenuma, gdje se uz pomoć proteaza odvaja od haptokorina i veže na unutarnji faktor (UF) koji izlučuju parijetalne stanice želuca. Tako vezan na UF apsorbira se u terminalnom ileumu. U cirkulaciji je vezan na transkobalamin te ga u tom obliku preuzimaju druge stanice. Jetra je glavno skladišno mjesto vitamina B12 te se deficit, u slučaju prestanka unosa, razvija tek nakon jedne do dvije godine.³ Kobalamin se

Adresa za dopisivanje:

Nora Pušeljić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6687-7804>
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek,
Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku,
Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek, e-pošta: nora.puseljic@gmail.com

transplacentarno prenosi u fetus tijekom trudnoće, a majčinim mlijekom nakon rođenja. U organizmu sudjeluje u brojnim enzimskim reakcijama nužnim za sintezu DNA, RNA te metilaciju gena i proteina koji imaju važnu ulogu u mijelinizaciji neurona. Glavna mu je uloga u reakcijama stvaranja tetrahidrofolata (THF) te pretvorbe homocisteina u metionin. THF igra važnu ulogu u sintezi purina i pirimidina, a u slučaju nedostatka dolazi do oštećenja lanca DNA. Zbog poremećene sinteze DNA dolazi do usporavanja diobe jezgre u odnosu na sazrijevanje citoplazme (nuklearno-citoplazmatska dissinkronija) što u konačnici dovodi do megaloblastičnih promjena u koštanoj srži. Isto tako smanjena pretvorba homocisteina u metionin uzrokuje nakupljanje homocisteina koji ima neurotoksični učinak⁴ i S-adenozilhomocisteina (SAH) koji je ključan u metilaciji DNA i epigenetskim modifikacijama⁵. Deficit kobalamina u mozgu uzrokuje i nakupljanje laktata, što odražava povećanje anaerobne glikolize.⁶ Kumulativnim učinkom poremećaja brojnih enzimskih reakcija deficit kobalamina uzrokuje nepravilno funkcioniranje neurona i razvoj mozga.

Uzroci deficijencije

Zbog kompleksnog metabolizma kobalamina postoje brojni uzroci koji mogu ometati apsorpciju i time posljedično dovesti do deficita vitamina B12 u organizmu. Smanjeni unos najčešće je posljedica ekskluzivnih načina prehrane (veganska prehrana), a u pedijatrijskoj populaciji najčešće je posljedica isključivog dojenja majke s nedostatkom vitamina B12. Utjecaj na apsorpciju imaju svi mutilirajući zahvati na želucu i terminalnom ileumu te isto tako bolesti koje upalom oštećuju sluznicu navedenih organa (Crohnova bolest, celijakija...). Kronična insuficijencija gušterače i smanjenje lučenja proteaza onemogućava oslobađanje kobalamina od čvrstih veza s haptokorinima te posljedično i njegovo vezanje s UF-om i apsorpciju. Lijekovima induciran deficit opažen je kod upotrebe lijekova koji smanjuju sekreciju želučane kiseline (antagonisti histaminskih receptora, inhibitori protonske pumpe). Poremećaj pH želuca utječe na oslobađanje kobalamina od veze s proteinima iz hrane, što onemogućava njegov daljnji metabolizam. Opažen je poremećaj apsorpcije i kod primjene drugih lijekova (npr. metformina). Autoimuni uzrok deficita kobalamina kod djece su pojava protutijela na UF, ali je opisano uz druge autoimune bolesti (poliglandularni autoimuni sindrom tipa 2 [PAS-2], kronični atrofični gastritis uzrokovan antitijelima na parijetalne stanice). Nasljedni nedostatak vitamina B12 može biti posljedica naslijeđenog nedostatka intrinzičnog faktora ili receptora u crijevima (Imerslund-Grasbeckov sindrom), ili drugih transporterata vitamina B12 (nedostatak transkobalamina).

Američki Nacionalni institut za zdravlje (*National Institutes of Health*) preporučio je dnevni unos vitamini

na B12 od 0,4 mcg dnevno kod male dojenčadi do 2,4 mcg dnevno kod odraslih, uz malo veće potrebe tijekom trudnoće i dojenja.⁷

0 do 6 mjeseci: 0,4 µg/dan

7 do 17 mjeseci: 0,5 µg/dan

1 do 3 godine: 0,9 µg/dan

4 do 8 godina: 1,2 µg/dan

9 do 13 godina: 1,8 µg/dan

>14 godina: 2,4 µg/dan; + 2,6 µg/dan tijekom trudnoće i 2,8 µg/dan tijekom laktacije

Deficijencija u dojenačkoj dobi

Novorođenčad majki s deficitom vitamina B12 rađa se s niskom jetrenom zalihom kobalamina.⁷ Ako ih majka nastavi isključivo dojiti deficit se produbljuje s obzirom na to da dojenče ne prima potrebne količine vitamina od majke koja je u deficitu, a paralelno s time dnevno troši oko 0,1 – 0,4 mg kobalamina za sintezu tkiva.⁸ Isključivo dojena djeca majki s urednim statusom vitamina B12 dnevno primaju oko 0,25 µg kobalamina.⁹ Istraživanja pokazuju da majke s deficitom izlučuju značajno manje kobalamina mlijekom od majki s urednom vrijednošću vitamina B12.¹⁰ Vitamin B12 važan je za mijelinizaciju neurona, koja je najaktivnija u prvih šest mjeseci života.¹¹ Njegov nedostatak uzrokuje poremećenu mijelinizaciju ili demijelinizaciju leđne moždine i mozga.¹² Klinički se dojenčad s deficitom prezentira čitavim spektrom neuroloških poremećaja, a najčešće neurorazvojnim zaostajanjem s hematološkim poremećajima ili bez njih. Tipično se prve manifestacije deficita kod dojenčadi pojave između četvrtog i šestog mjeseca, a rijetko već u drugom mjesecu života.^{13,14} Najčešći simptom je anemija koja ne mora nužno biti megaloblastična.¹³ Klinički se djeca najčešće prvo prezentiraju neurološkim odstupanjima u vidu hipotonije, poteškoća uzimanja obroka, letargije, drhtanja, hiperiritabilnosti, konvulzijama mioklonog tipa, pa čak i komom. Može doći i do atrofije mozga, odgođene mijelinizacije, ali i globalnog zaostajanja u rastu i razvoju.¹¹ Razina razvojne regresije može biti tolika da dijete u dobi od osam mjeseci ima obrazac četveromjesečnog dojenčeta.¹⁵ Često se ova djeca obrađuju zbog tremora i nevoljnih kretnji u ranoj dojenačkoj dobi, a kako se deficit produbljuje neurološke smetnje postaju sve izraženije te ako su neprepoznate djeca mogu biti nepotrebno liječena antiepileptičkom terapijom.¹⁶ Nakon uvođenja terapije vrlo brzo nastupi poboljšanje u vidu nestanka apatije, hipotonije mišića, anoreksije i nevoljnih pokreta.^{15,17} Iako mehanizam još nije do kraja razjašnjen, pretpostavlja se da brzi oporavak neuroloških funkcija, nakon uvođenja suplementa, može biti rezultat poboljšanja aerobnoga cerebralnog metabolizma energije.⁶ Ove promjene uglavnom su reverzibilne, ali što je razdoblje deficita dulje, to je veća vjerojatnost da će doći do trajnih posljedica.^{18,19} Osim neuroloških simptoma, deficit kobalamina kod dojenčadi može se prezentirati i ga-

strointestinalnim tegobama poput povraćanja, proljeva i otežanog uzimanja obroka.²⁰

Deficijencija nakon dojenačke dobi

Hematološki poremećaji

Hematopoetske prekursorske stanice spadaju u stanice koje se najbrže dijele te su samim time vrlo osjetljive na abnormalnu sintezu DNA. Kako je već navedeno, zbog nedostatka vitamina B12 stvara se nuklearno-citoplazmatska dissinkronija koja uzrokuje stvaranje stanica s velikom citoplazmom. Produkt toga su makrocitni eritrociti.³ Osim izolirane anemije mogu se pojaviti druge citopenije (leukociti, trombociti), ali su obično blaže. Makrocitna anemija i hipersegmentirani neutrofili klasični su nalaz u razmazu periferne krvi kod deficita kobalamina tako da hipersegmentirani neutrofili često prethode makrocitozi, a makrocitoza anemiji.^{21,22} Ovakve morfološke stanične promjene pojavljuju se u deficitu kobalamina, ali i folata. Kod neadekvatne hematopoeze događa se i apoptoza stanica također nazvana intramedularna hemoliza. Laboratorijski se prezentira kao hemoliza uključujući povišene razine željeza u serumu, neizravnog bilirubina i laktat dehidrogenaze (LDH) te niskog haptoglobina i broja retikulocita. Može postojati hipercelularnost koštane srži.^{23,24} Anemija kod nedostatka kobalamina nastaje postupno te su simptomi zbog kojih se pacijenti javljaju najčešće kompenzacijski mehanizmi povezani s hipoksijom tkiva, kao što su palpitacije, slabost i osjećaj nedostatka zraka.²⁵

Gastrointestinalni i mukokutani poremećaji

Nedostatak kobalamina povezan je i s hiperpigmentacijama dlanova i tabana te glositisom, angularnim heilitisom i abnormalnostima kose. Ovakve kožne promjene povlače se u roku od dva tjedna do nekoliko mjeseci od uvođenja suplemenacijske terapije. Poremećaj u sintezi DNA uslijed deficijencije kobalamina najviše se očituje na stanicama koje se brzo dijele. Pretpostavlja se da se hiperpigmentacijske promjene pojavljuju zbog povećane sinteze melanina i njegove ugradnje u megaloblastične keratinocite.²⁶

Kronične gastrointestinalne bolesti poput upalnih bolesti crijeva i celijakije mogu dovesti do manjka kobalamina, a njegov deficit može pogoršavati osnovnu kliničku sliku bolesti.

Neurološki poremećaji

Kod starije djece simptomi živčanog sustava mogu mjesecima prethoditi anemiji. Mogu se prezentirati sinkopom, vrtoglavicama, ataksijama hoda, gubitkom ili zamućenjem vida, neuropatijom ili tremorom. Polineuropatija zbog nedostatka kobalamina često je aksonska, a najčešće se prezentira osjećajem trnaca i parestezijama u gornjim ekstremitetima.¹⁶

Dijagnostika

Deficit vitamina B12 procjenjuje se mjerenjem ukupnog vitamina B12 (holotranskobalamina) i funkcionalnih biomarkera, tj. metilmalonske kiseline (MMA) i homocisteina (HCA). Holo-transkobalamin čini oko 30% vitamina B12 u cirkulaciji te je ujedno oblik koji se transportira intracelularno. MMA i HCA prekursori su metaboličkih puteva u kojima sudjeluje vitamin B12 te njihovo nakupljanje može označavati deficit kobalamina.²⁷ Deficit se definira kao razina kobalamina manja od 148 pmol/L, a nedostatak manje od 221 pmol/L.²⁸ Specifične granične vrijednosti kobalamina u dječjoj dobi nisu postavljene kao ni razine HCA, ali vrijednost HCA > 6,5 μmol/L korištena je u istraživanjima kao pokazatelj deficita kobalamina kod dojenčadi. Nije utvrđena jedinstvena općeprihvaćena granična vrijednost za nedostatak B12. Donje granične vrijednosti prema raznim studijama kreću se od 138 do 260 pmol/l za prve dvije godine života. Nedostatak se povremeno može vidjeti i kod osoba s koncentracijama B12 unutar normalnog raspona, a takvi se slučajevi mogu objasniti fiziološki neaktivnim i promjenjivim udjelom B12 vezanog na proteinski nosač haptokorin.^{29,30} Na metabolizam homocisteina također utječu razine folne kiseline i vitamina B6, dok je povišenje MMA specifično za nedostatak kobalamina. Stoga je mjerenje MMA u kombinaciji s homocisteinom korisno u razlikovanju nedostatka folata od nedostatka vitamina B12²⁷, ali njegova razina vrlo je varijabilna tijekom dojenačkog perioda te zbog toga nije pogodan za procjenu statusa B12 tijekom ovog razdoblja³¹. U perspektivi bi bilo potrebno da se definiraju nove granične vrijednosti B12 ovisne o dobi ako se B12 u plazmi koristi kao primarni test probira za poboljšanje dijagnoze nedostatka B12.

U rijetkim slučajevima kod pacijenata s urođenim metaboličkim greškama metabolizma kobalamina, razina vitamina B12 je uredna, ali njegova utilizacija u stanicama nije moguća zbog greške u transportu ili iskorištavanju.²⁷ Standardnom laboratorijskom obradom osim megaloblastične anemije, trombocitopenije i leukopenije može se pojaviti i povišenje aminotransferaza koje često dijagnostičku obradu može usmjeriti u pravcu bolesti jetre.¹³

Liječenje

U liječenju deficita vitamina B12 najčešće se koriste oralne formulacije cijanokobalamina i metilkobalamina, dok se kod pacijenata s malabsorptivnim poremećajima, teškim kliničkim slikama, kod dojenčadi mlađe od šest mjeseci i djece koja koriste lijekove koji mogu utjecati na apsorpciju kobalamina koriste intramuskularni pripravci. Istraživanje Sezera i suradnika iz 2018. pokazalo je jednaku efikasnost parenteralne i peroralne sheme primjene kobalamina u dječjoj dobi od jednoga mjeseca do osamnaest godina. Za parenteral-

no liječenje primjenjivana je slijedeća shema: 100 mcg svaki dan tijekom prvog tjedna, zatim 1.000 mcg svaki drugi dan tijekom drugog tjedna, potom 1.000 mcg dva puta tjedno tijekom trećeg tjedna i na kraju jednom tjedno do korekcije vrijednosti. Peroralno liječenje provodeno je kombinacijom multivitaminskog kompleksa (50 mg tiamina, 250 mg piridoksina i 1000 mcg cijanokobalamina) koji su primali prema istom protokolu kao i parenteralno. Nakon jednogodišnjeg praćenja razina vitamina B12 bila je uredna. Peroralni pripravci primijenjeni su najmanje jedan sat prije obroka.³² Druga studija (Orkin i suradnici) pokazala je da su za dojenčad parenteralne doze od 50 do 100 mcg dovoljne za ispravljanje deficita, a da se nakon oporavka doze održavanja mogu primjenjivati jednom mjesečno (cijanokobalamin) ili jednom svakoga drugog mjeseca (hidroksokobalamin).³³ Studija Chandelija i suradnika provodila je protokol peroralne suplementacije upotrebom 125 mcg za djecu mlađu od jedne godine, 250 mcg za djecu od jedne do dvije godine i 500 mcg za djecu stariju od dvije godine tijekom ukupno osam tjedana.³⁴ Obje studije pokazale su normalizaciju razine vitamina B12 unutar mjesec dana. Za sada ne postoji dopuštena gornja granica za vitamin B12, niti je utvrđena razina toksičnosti.²⁸ Koncentracija vitamina B12 u cirkulaciji postiže najvišu razinu otprilike sedam sati nakon uzimanja dodatka, poluvrijeme eliminacije procjenjuje se na približno šest dana, a skladištenje u jetri na dvanaest mjeseci.³⁵

Klinički aspekti deficita kobalamina

Pacijent 1.

Muško dojenče u dobi od sedam mjeseci bez perinatalnih čimbenika rizika, RM 2710 gr, prima se na Kliniku zbog hipotonije, nenapredovanja na tjelesnoj masi i anemije. Majka je veganka, a dijete je prvih šest mjeseci isključivo dojeno. Kašice koje su uvedene u dobi od šest mjeseci nisu sadržavale meso. Dijete je mjesec dana prije prijma intermitentno bolesno u vidu prehlada, proljeva, povraćanja te je od četvrtog do sedmog mjeseca života na tjelesnoj masi dobilo svega 300 grama. Klinički kod prijema generalizirana hipotonija, uz motoričku regresiju – obrazac dojenčeta od 4 – 5 mjeseci, hipotrofija TM 5830 gr, blijed. Laboratorijski parametri pokazuju megaloblastičnu anemiju, teška hiperhomocisteinemija od 150 uz duboki deficit kobalamina ispod serumske razine donje granice koja je 60, značajno povišeno izlučivanje metilmalonske kiseline urinom. Uz navedeno imao je i dodatno hipogamaglobulinemiju, niske ukupne proteine te nisku vrijednost serumskog IgA, niske razine hormona štitnjače, vitamina D i cinka. Započeta je parenteralna supstitucija kobalaminom, peroralno cinkom i vitaminom D uz korekciju prehrane te unutar deset dana dolazi do korekcije razine homocisteina. Majci je izmjerena nemjerljivo niska razina kobalamina i homocistein od

117, uz sekundarnu latentnu hipotireozu te je suplementirana. Unutar tri mjeseca od početka korekcije normaliziraju se svi nalazi, prirast je na težini dva kilograma, uz uredan neurološki obrazac za dob.

Pacijent 2.

Dječak u dobi od nepunih 14 mjeseci, bez perinatalnih čimbenika rizika, RM 380 gr, primljen na Kliniku zbog globalnoga razvojnog i somatskog zaostajanja uz anemiju. Prehrana na prsima od rođenja, nije usvojio obroke žlicom kao niti dohranu bočicom, ambulantno primao željezo. Kod prijema globalna teža hipotonija, hipotrofija TM 7700 gr sa 14 mjeseci, izrazito blijed. Laboratorijski parametri pokazuju megaloblastičnu anemiju koja zahtijeva transfuziju krvi (hematokrit 22), povišene vrijednosti AF do 1200 uz uredne sreumske vrijednosti Ca i P te porast aminotransferaza. Dopunskom obradom nađena je hiperhomocisteinemija od 56 uz teški deficit kobalamina ispod serumske razine od donje granice koja je 60, te pojačano izlučivanje metilmalonske kiseline urinom. Započeta supstitucija kobalaminom uz dodatak piridoksina. Nakon početka korekcije prehrane razvio hipofosfatemiju (*reefeeding!*). Dijete je imalo izrazito niske vrijednosti hormona štitnjače na početku obrade i liječenja, no to je odraz globalne hipofunkcije organizma uslijed dugotrajne neadekvatne prehrane. EEG je bio centropfrontotemporalno iregularno sporiji sukladno dubokom deficitu kobalamina i njegovoj ulozi u mijelinizaciji. Unutar tri mjeseca od početka korekcije i promjene prehrane (semielementaran pripravak) normaliziraju se hormoni štitnjače i homocistein, prirast na težini je 2 kg, dijete je prohodalo uz daljnji uredan nalaz i razvoj.

Pacijent 3.

Muško novorođenče u dobi od 16 dana, RM 330 gr, primljen na Kliniku radi obrade suspektanoga cerebralnog napadaja u spavanju u vidu ritmičkih mioklonih trzajeva gornjih ekstremiteta i mljackanja. Brat u dobi od godinu dana liječen s istom kliničkom slikom deficita kobalamina. Dijete je isključivo dojeno. Kod prijma dijete je klinički bez značajnih odstupanja u neurološkom i somatskom statusu. Laboratorijski parametri pokazuju teški deficit kobalamina koji je ispod granice mjerenja (81) uz sekundarnu hiperhomocisteinemiju od 21 i urednu razinu folata te pojačano izlučivanje metilmalonske kiseline urinom. Odmah je započeta parenteralna supstitucija kobalaminom, unutar mjesec dana postiže se korekcija, nestaju mioklonizmi. Majci je pronađena snižena razina kobalamina (121) uz hiperhomocisteinemiju²⁸ te joj je uvedena supstitucija.

Zaključak

Nedostatak vitamina B12 važan je javnozdravstveni problem, možda nedovoljno prepoznat. Prenatalno snižen vitamin B12 ili nizak unos tijekom trudnoće

dovodi do niskih fetalnih zaliha B12 i niskih razina u majčinom mlijeku. Vitamin B12 ključan je za rast i razvoj djeteta, a posebno za neurorazvoj. Novi dokazi upućuju na to da je nedostatak vitamina B12 čimbenik rizika za nepovoljne zdravstvene ishode kod djece. Nije utvrđena jedinstvena općeprihvaćena granična vrijednost za nedostatak B12. U perspektivi bi bilo potrebno da se definiraju nove granične vrijednosti B12 ovisne o dobi ako se B12 u plazmi koristi kao primarni test probira za poboljšanje dijagnoze nedostatka B12.

LITERATURA

- Smith AG, Croft MT, Moulin M, Webb ME. Plants need their vitamins too. *Curr Opin Plant Biol.* 2007;10(3):266–75.
- Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B(1)(2)-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients.* 2014; 6(5):1861–73.
- Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW i sur. Vitamin B(12) deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040.
- Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV i sur. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(11):5923–8.
- Fallon U. Homocysteine in Health and Disease: Ralph Carmel, Donald W Jacobsen. Cambridge: Cambridge University Press, 2001, pp. 510, £100.00 (HB). ISBN: 0-521-65319-3. *International Journal of Epidemiology.* 2002;31(6):1285–6.
- Horstmann M, Neumaier-Probst E, Lukacs Z, Steinfeld R, Ullrich K, Kohlschutter A. Infantile cobalamin deficiency with cerebral lactate accumulation and sustained choline depletion. *Neuropediatrics.* 2003;34(5):261–4.
- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B(6), Folate, Vitamin B(12), Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC); 1998.
- McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. Vitamin B12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child.* 1988;63(8): 921–3.
- Adkins YC. The Role of Haptocorrin in Vitamin B12 Nutrition in Infancy. University of California, Davis; 1999.
- Miller DR, Specker BL, Ho ML, Norman EJ. Vitamin B-12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr.* 1991;53 (2):524–9.
- Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol.* 1997; 27(2):155–8.
- Sun W, Li G, Lai Z, Lu Z, Lin Y, Peng J i sur. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord and Hydrocephalus Associated with Vitamin B12 Deficiency. *World Neurosurg.* 2019;128:277–83.
- Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hrubá E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency – what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14 (6):488–95.
- Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008;66(5):250–5.
- Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord.* 1997;12(1):39–46.
- Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat.* 2019;58(2):295–302.
- Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev.* 2005;27(8):592–4.
- Weiss R, Fogelman Y, Bennett M. Severe vitamin B12 deficiency in an infant associated with a maternal deficiency and a strict vegetarian diet. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(4): 270–1.
- Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 1992;121(5 Pt 1):710–4.
- Wong S, Ahmad N, Rossetti AL. Vomiting as a Presenting Symptom of Infantile Vitamin B12 Deficiency. *Cureus.* 2022; 14(5):e25134.
- Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J.* 1993;7(14):1344–53.
- Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24:105–31.
- Koury MJ, Horne DW. Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(9):4067–71.
- Wickramasinghe SN. Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8(3):441–59.
- Green R. Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603–11.
- Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B(12) deficiency in infants. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):796–9.
- Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001;138(1): 10–7.
- Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr.* 2018;148(suppl_4): 1995S–2027S.
- Torsvik IK, Ueland PM, Markestad T, Midttun Ø, Bjørke-Monsen AL. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:218.
- Torsvik I, Ueland P, Markestad T, Bjørke-Monsen A-L. Cobalamin supplementation improves motor development and re-gurgitations in infants: Results from a randomized intervention study. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98.
- Taneja S, Bhandari N, Strand TA, Sommerfelt H, Refsum H, Ueland PM i sur. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1302–9.
- Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, Özdemir GN. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology.* 2018;23(9): 653–7.
- Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders Philadelphia, PA; 2015.
- Chandelia S, Chandra J, Narayan S, Aneja S, Chawla HM, Sharma S, Mrig S. Addition of cobalamin to iron and folic acid improves hemoglobin rise in nutritional anemia. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1592–6.
- Güitrón Leal CE, Palma Molina XE, Venkatramanan S, Williams JL, Kuriyan R, Crider KS i sur. Vitamin B12 supplementation for growth, development, and cognition in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022(11).



Metaboličke miopatije

Metabolic myopathies

Danijela Petković Ramadža^{1,2} , Tamara Žigman^{1,2}, Ivo Barić^{1,2}

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

MIOPATIJA; MIOGLOBINURIJA;
KREATIN KINAZA; RABDOMIOLIZA;
PRIROĐENI POREMEĆAJI METABOLIZMA

Keywords

MYOPATHY; MYOGLOBINURIA;
CREATINE KINASE; RHABDOMYOLYSIS;
INBORN ERRORS OF METABOLISM

SAŽETAK. Metaboličke miopatije su skupina prirođenih poremećaja metabolizma koje uzrokuju disfunkciju ili oštećenje mišićnih stanica. U većini ovih poremećaja narušen je energetski metabolizam, zbog čega je smanjena opskrba mišićnih vlakana energijom potrebnom za kontrakcije i održavanje integriteta stanične membrane. To je osobito izraženo u mišićnom radu visokog intenziteta, produljenom naporu ili u drugim energetski zahtjevnim situacijama kao što su gladovanje, izloženost hladnoći, infekcije i febrilitet. Klinički simptomi su varijabilni i ovisne o predležćem poremećaju, mišićnoj aktivnosti i vanjskim čimbenicima, a glavni simptomi su mialgije, intolerancija napora, mišićna slabost i ponavljajuće rabdomiolize. Važno biokemijsko obilježje metaboličkih miopatija jest povišena aktivnost kreatin kinaze, što nije uvijek prisutno. Neki pacijenti imaju trajne tegobe, dok su u drugih one epizodične. Poznavanjem mišićnog metabolizma, već se na temelju pouzdanih anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i informacije o kretanju aktivnosti kreatin kinaze može zaključiti koja je skupina poremećaja u diferencijalnoj dijagnozi i prema tome isplanirati dijagnostička obrada. Ponekad put do dijagnoze nije jednostavan jer postoje preklapanja s drugim nasljednim i stečenim bolestima mišića pa za postavljanje točne dijagnoze treba razmotriti sve kliničke podatke, rezultate biokemijskih i ostalih pretraga te genske analize. Zbog velikog broja bolesti, od kojih se neke mogu potvrditi samo analizom gena, danas se često u dijagnostici koristi sekvenciranje nove generacije. Dok za neke metaboličke miopatije postoji specifično liječenje, za većinu njih nije dostupna etiološka terapija. Međutim, prilagodbom prehrane i tjelesne aktivnosti te izbjegavanjem provocirajućih čimbenika može se ublažiti ili smanjiti pojava simptoma i spriječiti teške komplikacije. Osobito je važno na vrijeme prepoznati i primjereno liječiti bolesnike sa sklonošću rabdomiolizi koja je po život opasno stanje.

SUMMARY. Metabolic myopathies encompass a group of inborn errors of metabolism that cause muscle dysfunction and damage. The main pathological mechanism for most disorders is impaired energy production, resulting in reduced energy delivery needed for muscle fiber contractions and membrane integrity maintenance. This is especially important during periods of high energy demands, such as high-intensity muscle work, prolonged muscle activity, exposure to cold, fasting, infections, and fever. Symptoms are variable, depending on the underlying disorder, type of muscle activity, and environmental factors, but most patients present with myalgia, exercise intolerance, muscle weakness, or recurrent rhabdomyolysis. An important biochemical feature of metabolic myopathies is high creatine kinase, although not always present. Some patients have chronic weakness and others only have episodic symptoms. Understanding muscle metabolism helps distinguish differential diagnosis based on patient history, clinical features, and creatine kinase activity. Diagnostic workflow can be quite complex as there are overlapping features with other inherited and acquired muscle diseases. Therefore, to establish a precise diagnosis one needs to consider all clinical, biochemical, and genetic findings. As there are numerous disorders, some of which can be diagnosed only by gene analysis, next-generation sequencing has a crucial role in diagnostics. Specific therapy is available for some diseases, but most disorders lack etiological treatment. Still, by dietary modifications, adjustments of muscle activity, and avoiding predisposing factors, it is possible to alleviate symptoms and avoid severe complications. Early recognition and proper treatment of patients prone to rhabdomyolysis, which is a life-threatening condition, is essential for patient outcome.

Metaboličke miopatije su, u užem smislu, skupina nasljednih metaboličkih poremećaja u kojima je narušeno stvaranje energije nužne za kontrakciju i relaksaciju poprečno-prugastih mišićnih stanica. Pacijenti često imaju bolove u mišićima, grčeve, intoleranciju napora i mišićnu slabost. Simptomi se mogu javiti samo u naporu ili epizodno, a između tih epizoda pacijent može biti bez ikakvih tegoba i kliničkih znakova bolesti. Ovisno o podležćem poremećaju, mišićni

simptomi mogu biti izolirani ili su dio multisistemske kliničke slike. Ponekad se ove bolesti manifestiraju akutnom rabdomiolizom koja može imati teške komplikacije, od kojih je najvažnija akutna bubrežna ozlje-

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-8562-153X>,
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: dpetkovi@kbc-zagreb.hr

da.¹ O metaboličkim miopatijama treba razmišljati u svih pacijenata s bilo kojim mišićnim simptomima ili znakovima te trajno ili intermitentno povišenom aktivnosti kreatin kinaze (CK). Prepoznavanje ovih bolesti i primjereno zbrinjavanje i liječenje bolesnika uvelike može promijeniti ishod bolesti i spriječiti neželjene komplikacije.

Ukratko o metabolizmu mišićne stanice

Poprečno-prugasti mišići imaju velike potrebe za energijom kako bi se ostvario mišićni rad i održala homeostaza mišićne stanice. Tri glavna izvora energije u mišićnim stanicama jesu glukoza, glikogen i slobodne masne kiseline. Tijekom mirovanja glavni su izvor energije slobodne masne kiseline. Na početku mišićne kontrakcije nužan je brz i lako dostupan izvor energije i tu ključnu ulogu ima fosfokreatin koji doniranjem fosfatne skupine obnavlja adenzin trifosfat (ATP) iz adenzin difosfata (ADP) pri čemu nastaje kreatin. Za ovu reverzibilnu reakciju nužan je enzim CK. Zalihe fosfokreatina vrlo brzo se potroše pa su potrebni drugi izvori energije. Za brze i intenzivne kontrakcije potrebna je brza opskrba energijom koja se dobije anaerobnom glikolizom, pri čemu se stvara mliječna kiselina (laktat). Supstrat je glikogen koji čini oko 1 – 2% mase poprečno-prugastog mišića i služi kao skladište energije za mišićne kontrakcije visokog intenziteta. Za submaksimalnu i dulju mišićnu aktivnost potreban je učinkovitiji način proizvodnje energije, a to je aerobni metabolizam procesom oksidativne fosforilacije kojemu su glavni supstrati glukoza dopremljena krvotokom i slobodne masne kiseline. Potonji izvori energije ključni su i za vrijeme odmora i regeneracije energetskih zaliha u mišićima.²

S obzirom na gore navedeno, jasno je da će u poremećajima razgradnje mišićnog glikogena, poremećajima razgradnje masnih kiselina i mitohondrijskim poremećajima biti narušeno stvaranje energije u mišićima i upravo su to glavne skupine bolesti koje se tradicionalno nazivaju metaboličkim miopatijama. U ovom radu bit će osvrst upravo na njih. Ipak, praktičnije je, a i točnije, u skupinu metaboličkih miopatija svrstati sve prirodene poremećaje metabolizma u kojima je narušena funkcija mišićne stanice. Tako u ovu skupinu bolesti možemo, među ostalim, uvrstiti poremećaje glikozilacije alfa-distroglikana koji se očituju mišićnom distrofijom sa zahvaćanjem mozga i oka ili bez njega, manjak S-adenozilhomocistein hidrolaze kojemu je uz zahvaćenost mozga i jetre dominantno kliničko obilježje miopatija s trajnom povišenom aktivnosti CK i poremećaj unutarstaničnog transporta zbog manjka proteina TANGO2 (engl. *Transport and Golgi organization 2 homolog*) koji je karakteriziran metaboličkim krizama s rabdomiolizom, encefalopatijom, epilepsi-

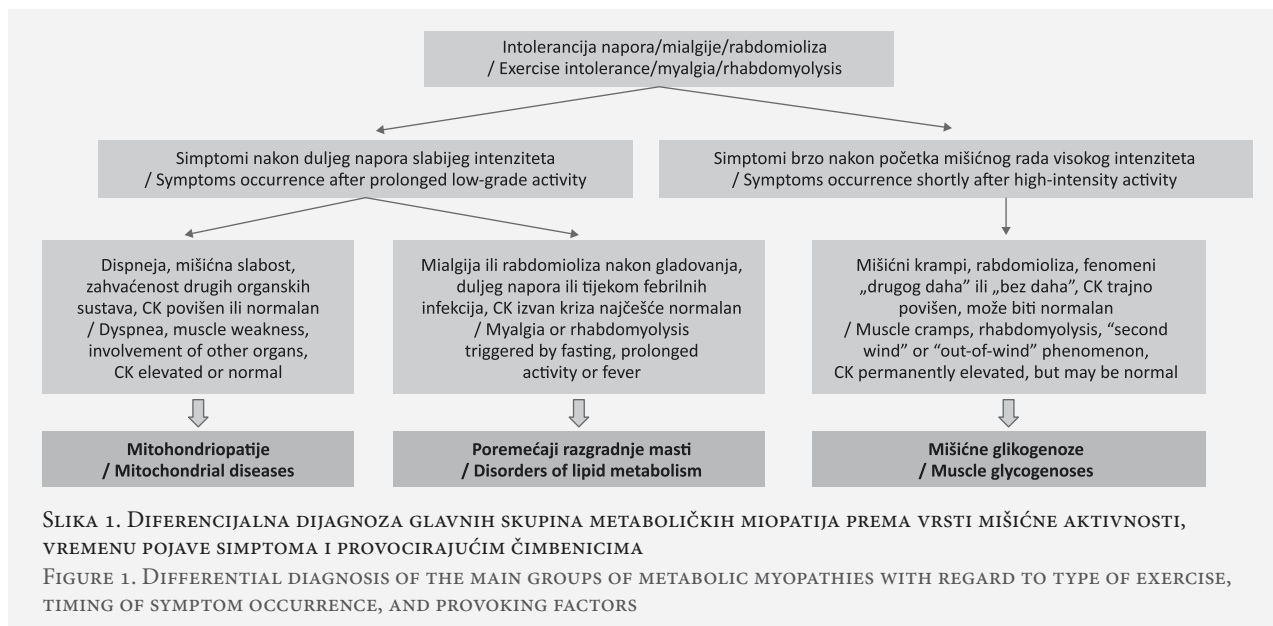
jom i aritmijama. Međutim, namjera ovog teksta nije da se opišu sve metaboličke bolesti u kojima stradavaju mišići pa se čitatelji s interesom za metaboličke miopatije koje ovdje nisu opisane upućuju na druge literaturne izvore.^{3,4}

Klinička obilježja metaboličkih miopatija

Dva su glavna fenotipa metaboličkih miopatija: 1. intolerancija napora, bolovi u mišićima i krampi i 2. mišićna slabost s hipotonijom ili bez nje. CK je glavni biokemijski biljeg oštećenja mišićne stanice pa je česta povišena aktivnost CK koja može biti periodična ili trajna. U presimptomatskoj povišena aktivnost CK može biti jedini znak bolesti. Osobe s povremenim simptomima uzrokovanim naporom mogu izvan tih epizoda biti bez ikakvih tegoba, neupadljivog statusa i urednih laboratorijskih nalaza. Ponekad ni pacijenti ni roditelji ne prijavljuju tegobe, ali se na ciljano pitanje sazna da dijete „nikada nije bilo zainteresirano za sportske aktivnosti“, da je u usporedbi s vršnjacima lošije izdržljivosti i snage, odnosno da su febrilne infekcije bile praćene bolovima u mišićima ili se zamijetio tamni urin (pigmenturija, mioglobinurija). Obiteljska anamneza je vrlo važna jer slični simptomi u članova obitelji i konsangvinitet upućuju na nasljedni poremećaj. Ovisno o bolesti, pri pregledu pacijenta može se zamijetiti pseudohipertrofija mišića, fiksna mišićna slabost ili znakovi zahvaćenosti drugih organskih sustava.⁵ Na pouzdanim anamnestičkim podacima vrijedi inzistirati jer se temeljem dobro uzete anamneze o vrsti simptoma, okolnostima u kojima se tegobe javljaju (provocirajući čimbenici, intenzitet mišićne aktivnosti i vrijeme pojave mišićnih simptoma) i kretanjima aktivnosti CK može razlučiti koja je skupina poremećaja diferencijalno-dijagnostički najizglednija (slika 1) i prema tome isplanirati dijagnostičku obradu.

Rabdomioliza u metaboličkim miopatijama

Ponavljajuće rabdomiolize su često obilježje metaboličkih miopatija. Akutna rabdomioliza može biti prvi ili izolirani znak bolesti. Klinički se rabdomioliza očituje trijasom: mialgija, mišićna slabost i mioglobinurija, dok je glavno biokemijsko obilježje visoka aktivnost CK (>1000 U/L ili >5x od gornje granice normale). U odraslih su češći uzroci trauma, pretjerano vježbanje, lijekovi i virusni miozitis, dok su u djece najčešći uzroci virusni miozitis i genetske bolesti, među kojima i metaboličke miopatije. Manjak ATP-a je ključan u patomehanizmu rabdomiolize pa je razumljiva sklonost rabdomiolizi osoba s narušenim energetskim metabolizmom u mišićima. Naime, manjak ATP-a uzrokuje disfunkciju ionskih pumpi i porast sarkoplazmatskog kalcija, što dovodi do ponav-



ljajućih kontrakcija i dodatne deplecije ATP-a. Suvišak kalcija aktivira proteaze koje razgrađuju stanične elemente uključujući membranu, uzrokuje disfunkciju mitohondrija i potiče apoptozu.⁶ Sve navedeno dovodi do oštećenja, edema i nekroze mišićnih vlakana te otpuštanja staničnih sadržaja u izvanstanični prostor i krvotok (slika 2). To uzrokuje elektrolitski disbalans, acidozu i druge teške komplikacije, uključujući mioglobinuriju i akutnu tubularnu nekrozu.⁷

Obradu na metaboličke miopatije treba učiniti u svih pacijenata s rabdomiolizom koji od ranije imaju mišićne simptome ili ponavljajuće rabdomiolize, pozitivnu obiteljsku anamnezu, kliničku sliku pretešku za predmnijevani uzročni agens ili date okolnosti te u onih u kojih se CK ne normalizira u očekivanom razdoblju. Obraditi treba i pacijente s ponavljajućim virusnim miozitisima, neovisno o dokazu infektivnog uzročnika, jer je virusna infekcija čest okidač za rabdomiolizu u pacijenata s podležućom metaboličkom miopatijom.

Poremećaji glikogenolize i glikolize u mišićima

Kako je glikogen važan izvor energije u mišiću tijekom anaerobnog metabolizma, simptomi se u pacijenata s mišićnim glikogenozama javljaju tijekom izometričnih kontrakcija i mišićnog rada visokog intenziteta (npr. dizanje teškog tereta ili utega, sprint). U skupinu mišićnih glikogenoza ubrajamo poremećaje koji dominantno zahvaćaju poprečno-prugaste mišiće, a to su:

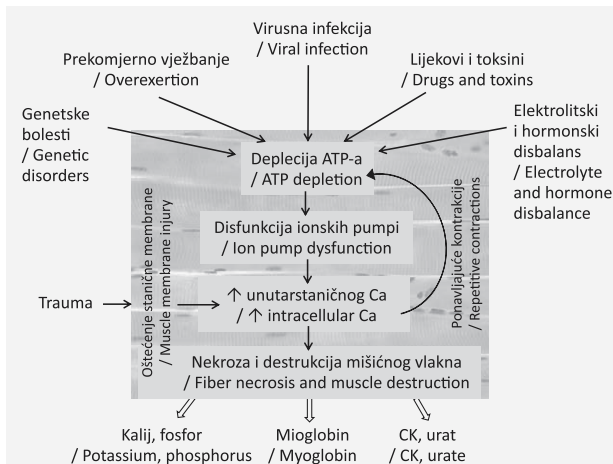
- 1) poremećaji glikogenolize: manjak miofosforilaze i manjak fosforilaza b-kinaze
- 2) poremećaji glikolize: manjak fosfofruktokinaze, manjak fosfoglicerat kinaze 1, manjak fosfogluc

komutaze 1, manjak fosfoglicerat mutaze, manjak laktat dehidrogenaze, manjak aldolaze A i manjak beta-enolaze.

Većina bolesti su autosomno recesivno nasljedne, izuzev manjka fosforilaza b-kinaze i fosfoglicerat kinaze 1, koje su X-vezane. Osim intolerancije napora, mišićnih krampa, kontraktura u naporu, povišene aktivnosti CK i epizoda rabdomiolize, pacijenti s mišićnim glikogenozama mogu imati hiperuricemiju kao posljedicu metaboliziranja adenozin monofosfata (AMP) adenozin monofosfat deaminazom.⁸

Iako pacijenti s jetreno-mišićnim glikogenozama također imaju mišićne simptome i povišenu aktivnost CK, u njih dominiraju znakovi jetrene bolesti pa ih nećemo zasebno opisivati. Ipak, treba spomenuti da u tim bolestima miopatija može biti izražena i ometati normalnu pokretljivost (npr. u glikogenozama tipa III), a u nekim podtipovima glikogenoze tipa IV mišićni simptomi su vodeći. Tako se perinatalni neuromišićni oblik glikogenoze tipa IV očituje fetalnom akinezijom, kontrakturama i deformitetima ploda, kongenitalni oblik je karakteriziran teškom hipotonijom s respiratornim distresom i kardiomiopatijom, a opisan je i juvenilni neuromišićni oblik u kojem dominiraju znakovi mišićne slabosti i kardiomiopatija. Adultni oblik glikogenoze tipa IV naziva se bolešću poliglukozanskih tjelešaca odrasle dobi, a u kliničkoj slici dominiraju leukodistrofija i periferna neuropatija.⁹ Postoji i miopatija poliglukozanskih tjelešaca, ali je ona uzrokovana manjkom mišićne glikogen sintetaze (glikogenoza tipa 0) i uz mišićne simptome u vidu intolerancije napora, mialgija i slabosti često bude zahvaćeno i srce.¹⁰

Prethodno spomenuta bolest spada u skupinu srčano-mišićnih glikogenoza. Iz te skupine bolesti vrijedi se



SLIKA 2. POJEDNOSTAVLJENI SHEMATSKI PRIKAZ MEHANIZMA NASTANKA RABDOMIOLIZE. KLJUČNU ULOGU IMAJU DEPLECIJA ATP-A I OŠTEĆENJE INTEGRITETA STANIČNE MEMBRANE KOJI DOVODE DO PORASTA UNUTARSTANIČNOG KALCIJA, ŠTO POKREĆE PATOLOŠKE PROCESSE I REZULTIRA OŠTEĆENJEM MIŠIĆNE STANICE I OTPUŠTANJEM UNUTARSTANIČNOG SADRŽAJA U IZVANSTANIČNI PROSTOR I CIRKULACIJU.

FIGURE 2. SIMPLIFIED SHEMATIC REPRESENTATION OF RHABDOMYOLYSIS PATHOPHYSIOLOGY. MAIN PATHOLOGICAL MECHANISMS ARE ATP DEPLETION AND MUSCLE MEMBRANE DAMAGE. BOTH MECHANISMS SHARE COMMON PATHWAY OF INCREASE OF INTRACELLULAR Ca THAT AT THE END CAUSES MUSCLE DESTRUCTION AND RELEASE OF INTRACELLULAR CONTENT IN EXTRACELLULAR SPACE AND CIRCULATION.

kratko osvrnuti na Pompeovu bolest koja je jedna od glavnih diferencijalnih dijagnoza metaboličkih miopatija. Pompeova bolest, glikogenoza tipa II ili sistemska glikogenoza nastaje zbog manjka enzima alfa-glukozidaze koji hidrolizira glikogen u lizosomima pa spada i u skupinu lizosomskih bolesti nakupljanja. Karakterizirana je progresivnim propadanjem mišića, trajno povišenom aktivnošću CK, fiksnom mišićnom slabošću i zatajenjem disanja, a u infantilnom obliku i progresivnom kardiomiopatijom koja, ako se ne liječi, dovodi do smrti, najčešće u dojenačkom razdoblju.¹¹

McArdleova bolest

Prototip mišićne glikogenoze je manjak miofosforilaze (McArdleova bolest, glikogenoza tipa 5) koja je, uz izuzetak Pompeove bolesti, najčešća mišićna glikogenoza, a ujedno i prva opisana metabolička miopatija.¹² Prvi simptomi se obično javljaju u prvom ili drugom desetljeću, najčešće u obliku krampa i bolova na početku mišićnog rada visokog intenziteta. Bolovi koje pacijenti imaju u razdoblju puberteta katkada se zamijene za bolove rasta, a s vremenom se i sami pacijenti naviknu prilagoditi napor da smanje tegobe ili izbjegavaju jaču fizičku aktivnost pa bolest ostane neprepoznata do drugog desetljeća ili kasnije. Ponekad je prva prezentacija bolesti akutna rhabdomyoliza s tubularnom nekrozom. Za McArdleovu bolest karakteristi-

čan je fenomen „drugog daha“ (u engl. literaturi „*second wind*“). Naime, ako na početku mišićnog rada pri pojavi simptoma osoba prestane s aktivnošću i odmori se, nakon desetak minuta moći će nastaviti fizičku aktivnost bez tegoba. Navedeni fenomen odražava nemogućnost glikogenolize na početku mišićnog rada, ali se može iskoristiti glukoza dopremljena krvotokom jer je proces glikolize intaktan, a također se pokreće aerobni metabolizam razgradnje masti. Zato uzimanje ugljikohidrata prije napora može ublažiti mišićne tegobe. Između epizoda rhabdomyolize pacijenti najčešće nemaju mišićne slabosti i mogu biti potpuno urednog statusa, ali je karakteristična trajno povišena aktivnost CK.¹³ S vremenom se može razviti trajna mišićna slabost. U dijagnostici je vrlo koristan test mišićnog rada podlaktice. Mjerenjem laktata i amonijaka nakon brzih i snažnih kontrakcija mišića podlaktice može se ispitati metabolizam glikogena. U pacijenata s mišićnim glikogenozama nema porasta laktata uz očekivani porast amonijaka. Test se može raditi u ishemijskim uvjetima (postavljanjem poveske na nadlakticu tijekom kontrakcija podlaktice), ali je pritom veća opasnost od rhabdomyolize i razvoja kompartment sindroma pa se test preporučuje provoditi u neishemijskim uvjetima.¹⁴ U dijagnostici su korisni i dvanaestminutni test hoda ili ergometrija, koji će pokazati ranu intoleranciju napora i fenomen drugog daha. Rezultat elektrofizioloških ispitivanja najčešće bude normalan. Biopsijom mišića mogu se vidjeti nakupine glikogena u sarkoplazmi, a enzimskim testiranjem dokaže se značajno smanjena ili nemjerljiva aktivnost miofosforilaze.¹⁵ Ipak, danas se dijagnoza postavlja najčešće analizom gena. Najčešća mutacija gena *PYGM* koja se nađe u većine pacijenata je c.148C > T;p.Arg50*.¹⁶ Specifičnog liječenja nema, ali se prilagodbom fizičke aktivnosti, redovitim aerobnim vježbama umjerenog intenziteta i prilagodbom prehrane (prehrana bogata proteinima, glukozni napitak prije mišićnog rada, dodatak kreatina) mogu ublažiti simptomi i spriječiti epizode rhabdomyolize.^{15,17}

Taruijeva bolest

Taruijeva bolest (glikogenoza tipa VII) nastaje zbog manjka enzima fosfofruktokinaze i najčešći je poremećaj glikolize. Klinički simptomi su slični kao u McArdleovoj bolesti, a uz njih pacijenti mogu imati hemolizu. U Taruijevoj bolesti i u ostalim poremećajima glikolize u mišićima pacijenti bolje toleriraju napor nakon gladovanja. Ugljikohidrati prije napora mogu pogoršati simptome jer blokiraju razgradnju masti, a sami se ne mogu iskoristiti kao izvor energije, pa govorimo o fenomenu „bez daha“ (u engl. literaturi „*out-of-wind*“). Ovaj termin označava loše podnošenje napora nakon obroka i izostanak fenomena drugog daha. Kao i kod McArdleove bolesti, koristan je test mišićnog rada podlaktice pri čemu izostaje porast laktata, a dijagnoza se najčešće po-

tvrdi genskom analizom. Specifičnog liječenja nema, ali se preporučuje zdrava prehrana kojom će se osigurati normalna tjelesna težina, redovite aerobne vježbe i izbjegavanje anaerobnog mišićnog rada.¹⁸

Manjak mioadenilat deaminaze

Mioadenilat deaminaza katalizira deaminaciju AMP-a u inozin monofosfat koji se dalje metabolizira do ksantina i urične kiseline. Ovaj poremećaj metabolizma purina ranije se svrstavao u metaboličke miopatije iako nije direktno narušen metabolizam supstrata za stvaranje energije. Patogena varijanta gena *AMPD1* c.34C>T;p.Gln12Ter prisutna je u homozigotnom obliku u 2% zdrave populacije bez mišićnih simptoma.¹⁷ Sekundarni manjak često se nađe uz mišićne glikogenoze. To su razlozi zbog kojih postoje dvojbe može li manjak mioadenilat deaminaze uzrokovati mišićne simptome ili je samo predisponirajući čimbenik za njih.²⁰

Poremećaji metabolizma masti

Masne kiseline su važan izvor energije tijekom dugog mišićnog rada, odmora nakon napora i u mirovanju. Poremećaje razgradnje masti u mišićima možemo podijeliti u dvije skupine:

1. poremećaje karnitinskog ciklusa i beta-oksidacije masnih kiselina (koji spadaju u metaboličke miopatije u užem smislu)
2. poremećaje biosinteze i remodeliranja složenih lipida.

Pacijenti s poremećajem razgradnje masnih kiselina imaju intoleranciju napora, mialgije i epizode rabdomiolize potaknute febrilitetom, infekcijama, iscrpljivanjem, gladovanjem i drugim stresnim stanjima. Nerijetko se bolovi u mišićima i mioglobinurija javе više sati nakon mišićnog napora. U skupini poremećaja karnitinskog ciklusa i beta-oksidacije, mialgije i rabdomiolize su karakteristične samo za neke, od kojih se izdvajaju manjak karnitin palmitoil transferaze tipa II (engl. *carnitine palmitoyltransferase II*, CPT II), manjak acil-CoA dehidrogenaze vrlo dugih lanaca (engl. *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*, VLCAD), manjak hidroksi acil-CoA dehidrogenaze dugih lanaca (engl. *long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase*, LCHAD) izolirano ili u sklopu manjka mitohondrijskog trifunkcionalnog proteina (engl. *mitochondrial trifunctional protein*, MTP) te multipli manjak acil-CoA dehidrogenaza (engl. *multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency*, MADD). Pacijenti s ovim bolestima uz mišićne imaju i druge simptome, a najvažniji su sklonost hipoketotičkoj/nekotičkoj hipoglikemiji u gladovanju i stresnim stanjima, kardiomiopatija, aritmije, hepatopatija (porast aktivnosti aminotransferaza, nakupljanje masti u jetri) te razvoj višestrukog zatajenja organa u metaboličkim krizama, što može

uzrokovati smrt. U bolesti zbog manjka karnitinskog nosača (engl. *carnitine uptake deficiency*, CUD) nema bolova u mišićima ni rabdomiolize, ali su česti mišićna slabost i hipotonija. Od listopada 2017. u Republici Hrvatskoj provodi se novorođenački probir na VLCAD, LCHAD/MTP i CUD te manjak acil-CoA dehidrogenaze srednjih lanaca (engl. *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*, MCAD). U potonjem poremećaju, koji je najčešći, uglavnom nema mišićnih simptoma. Specifičan i osjetljiv biokemijski test za otkrivanje poremećaja beta-oksidacije masnih kiselina jest analiza profila acilkarnitina u plazmi. Manje je osjetljivo testiranje u suhoj kapi krvi (izuzev za poremećaj CPT I). Zato pri sumnji na ove poremećaje treba učiniti analizu u uzorku plazme. Preporučuje se uzorkovati krv nakon noćnoga gladovanja ili, kad god postoji mogućnost, za vrijeme metaboličke krize. Rezultati pretraga mogu biti uredni ako je pacijent u anabolizmu i izvan krize, no uredan profil acilkarnitina u plazmi uzorkovanoj tijekom epizode rabdomiolize s velikom vjerojatnošću isključuje ove bolesti. Dodatno je korisna analiza organskih kiselina u urinu kojom se nađu zasićene i nezasićene dikarboksilne kiseline i drugi metaboliti ovisno o vrsti poremećaja, ali nalaz može biti uredan. Dijagnoza se najčešće potvrdi genskom analizom. Rjeđe se za potvrdu dijagnoze učini enzimsko mjerenje ili *in vitro* studije oksidacije masnih kiselina u fibroblastima, najčešće u slučajevima kada rezultati genske analize nisu jednoznačni.²¹

U skupini poremećaja biosinteze i remodeliranja složenih lipida najznačajniji je manjak lipina-1, koji je nakon poremećaja beta-oksidacije drugi najčešći uzrok recidivirajućih rabdomioliza. U ovu skupinu poremećaja pripadaju i bolesti nakupljanja neutralnih lipida koje nastaju zbog poremećene hidrolize triglicerida. Podtip I naziva se sindrom Chanarin-Dorfman i očituje se u novorođenačkoj dobi ihtiozom, hepatomegalijom i mišićnom slabošću.²² Podtip II se očituje u odrasloj dobi miopatijom, hiperCKemijom i/ili kardiomiopatijom, a pacijenti mogu imati *diabetes mellitus* i pankreatitis.²³ Svi spomenuti poremećaji razgradnje masti nasljeđuju se autosomno recesivno.

Manjak karnitin palmitoil transferaze II

Manjak CPT II prototip je poremećaja metabolizma masti koji uzrokuje mialgije, mioglobinuriju i recidivirajuće rabdomiolize. Iako je bolest autosomno recesivna, češće se manifestira u muškaraca. Opisani su i simptomatski heterozigoti. Manjak CPT II je najčešći uzrok recidivirajućih rabdomioliza potaknutih fizičkim naporom, osobito nakon gladovanja, stresom ili hladnoćom. Između epizoda mialgija i rabdomiolize pacijenti su bez simptoma i normalnih aktivnosti CK. Simptomi se obično pojavljuju u dječjoj dobi, ali se bolest po prvi put može manifestirati i u odraslih.²⁴ Pacijenti s miopatskim oblikom manjka CPT II često imaju mutaciju c.338C>T;

p.Ser113Leu gena *CPT2*.²⁵ Osim spomenutoga miopatskog oblika postoje i teži oblici, a to su infantilni oblik koji je karakteriziran hipoketotičkom hipoglikemijom, kardiomiopatijom, zatajenjem jetre i miopatijom te letalni neonatalni oblik koji je uz spomenuto karakteriziran i prirođenim anomalijama (ciste bubrega i razvojne anomalije mozga).²⁶ Osnova liječenja je izbjegavanje gladovanja i provocirajućih čimbenika, obroci bogati ugljikohidratima i s ograničenim udjelom masti uz dodatak srednjelančanih triglicerida te nadomještanje karnitina. U interkurentnim infekcijama i prijetećim metaboličkim krizama treba osigurati dovoljno kalorija intravenskom infuzijom glukoze.²⁷

Manjak acil-CoA dehidrogenaze vrlo dugih lanaca i manjak hidroksi-acil CoA dehidrogenaze dugih lanaca / manjak trifunkcionalnog proteina

U ranom obliku ovih bolesti uz sklonost rabdomiolizi, koja se često javlja uz interkurentne infekcije, pacijenti mogu razviti hipoketotičnu hipoglikemiju, hiperamonijemiju, kardiomiopatiju i hepatopatiju. Između metaboličkih kriza mogu biti neupadljivoga somatskog statusa i urednih laboratorijskih nalaza. Miopatski oblik je karakteriziran epizodičnim mijalgijama, povišenom aktivnošću CK i rabdomiolizom provociranim gladovanjem, stresom i fizičkim naporom. Pacijenti s manjkom LCHAD/MTP-a često razvijaju perifernu neuropatiju i retinopatiju. Liječenje ovisi o tipu odnosno težini bolesti. Osnova je izbjegavanje gladovanja i dijeta bogata ugljikohidratima, s ograničenim unosom dugolančanih masti i dodatkom srednjelančanih triglicerida. Nadomještanje L-karnitina se izbjegava zbog predmnijevanoga proaritmogenog učinka dugolančanih acilkarnitina.²⁸

Multipli manjak acil-CoA dehidrogenaza

Usljed manjka flavoproteina koji prenosi elektrone ili njegove dehidrogenaze dolazi do poremećaja oksidacije masnih kiselina i nekih aminokiselina pa ova bolest ima biokemijska obilježja poremećaja beta-oksidacije i glutarne acidurije te se naziva i glutarna acidurija tipa II. Pacijenti s perinatalnim oblikom mogu imati slična klinička obilježja kao oni s ranim oblikom CPT II, uključujući disgenezu mozga i bubrega, dismorfiju i metaboličku krizu s hiperamonijemijom i hipoketotičkom hipoglikemijom. Oni koji prežive često razvijaju hipertrofičnu kardiomiopatiju ili hepatopatiju. Blaži oblik bolesti, koji je najčešći, može se očitovati od dječje do odrasle dobi, a dominantni su mišićni simptomi u vidu slabog podnošenja napora, mišićne slabosti, bolova u mišićima, a rjeđe i epizoda rabdomiolize. Zahvaćenost respiratornih mišića može dovesti do zatajenja disanja. Metabolička dekompenzacija, praćena hipoglikemijom i acidozom, često je provocirana interkurentnim infekcijama. Liječenje je

slično ostalim poremećajima razgradnje masti uz umjereno ograničenje unosa proteina. U pacijenata s miopatskim oblikom liječenje kofaktorom riboflavinom brzo dovodi do poboljšanja mišićnih simptoma.²⁹

Manjak lipina-1

Protein lipin-1, kodiran genom *LPIN1*, jest fosfatidinska kiselina fosfataza i koregulator transkripcije gena koji kodiraju enzime povezane s metabolizmom lipida. Stoga je ovaj protein važan promotor sinteze lipida, a najjače je eksprimiran u mišićima i adipocitima. Bolest se obično manifestira rano u djetinjstvu, a glavno su obilježje recidivirajuće rabdomiolize koje se javljaju uz febrilne infekcije, anesteziju, gladovanje ili produljeni mišićni napor. U teškim krizama mogu se razviti srčane aritmije. Između rabdomioliza pacijenti mogu imati mialgije i povišenu aktivnost CK. Etiološkog liječenja nema, ali je vrlo važno na vrijeme započeti hidraciju i infuziju glukoze te korigirati elektrolitski disbalans kako bi se spriječile teške posljedice rabdomiolize.³⁰

Mitohondrijske miopatije

U mitohondrijima završava aerobni metabolizam masti, ugljikohidrata i proteina iz kojih se stvara energija u obliku ATP-a. Jasno je da će uslijed mitohondrijske disfunkcije, bilo zbog primarnog ili sekundarnog poremećaja, biti smanjena proizvodnja stanične energije. U mitohondrijske bolesti svrstavamo primarne mitohondrijske poremećaje koji su monogenske bolesti uzrokovane patogenim mutacijama 425 gena mitohondrijskog i nuklearnog genoma.³¹ Za ovu skupinu bolesti vrlo varijabilnoga kliničkog izražaja vrijedi da se mogu manifestirati bilo kojim simptomom ili znakom, u bilo kojoj dobi, i da svaki organ može biti zahvaćen. Ipak, češće su zahvaćeni organi koji za svoj rad trebaju dosta energije pa su zbog toga često prisutni znakovi zahvaćenosti mozga, srca i mišića, zbog čega su se ranije mitohondrijske bolesti nazivale encefalokardiomiopatijama. Od mišićnih simptoma česti su slabo toleriranje napora, umaranje i mišićna slabost, dok su mišićni krampi i rabdomioliza rjeđi. Simptomi su često provocirani stanjima s pojačanom potrebom za energijom kao što su interkurentne infekcije, gladovanje i dugotrajan napor. Relativno je karakteristična za mitohondrijske miopatije zahvaćenost očnih mišića pa vanjska oftalmoplegija ili ptoza uvijek trebaju uputiti na mitohondrijski poremećaj u diferencijalnoj dijagnozi. Iako miopatija može biti izolirana, često su uz mišićne simptome prisutni i znakovi zahvaćenosti drugih organskih sustava (npr. oštećenje vida i sluha, niski rast, znakovi bolesti jetre, kardiomiopatija, različiti neurološki simptomi i drugo). Pacijenti često imaju povišen laktat, bilo trajno ili nakon mišićnog rada, ali normalan laktat ne isključuje ove bolesti. CK može i ne mora biti povišen. Od dijagnostičkih pretraga korisna je analiza aminokiselina (nađe se povi-

šen alanin) i organskih kiselina u urinu (uz dikarboksilnu aciduriju i pojačano izlučivanje laktata mogu se naći metaboliti Krebsovog ciklusa, piruvat, etilmalonska i 3-metilglutakonična acidurija). Za postavljanje i potvrdu dijagnoze najčešće se koriste genski paneli ili sekvenciranje egzoma ili genoma, a rjeđe su pojedinačni sindromi klinički prepoznatljivi pa se u tim slučajevima učini ciljano gensko testiranje (npr. u sindromima MELAS ili Kearns-Sayre). Biopsija mišića danas se rjeđe izvodi, ali je ponekad neophodna, kao na primjer za dokaz mutacije mitohondrijske DNA u mišićnom tkivu (zbog fenomena heteroplazmije negativan nalaz genskog testiranja iz uzorka krvi ne isključuje mitohondrijsku bolest) ili ako etiologija bolesti ostane nerazjašnjena nakon genske analize. Na mitohondrijske bolesti uputit će histokemijske i ultrastrukturne promjene (npr. umnoženi mitohondriji s parakristalnim inkluzijama) ili smanjene aktivnosti kompleksa respiratornog lanca (potonje se radi u svježem ili svježem smrznutom tkivu mišića samo u specijaliziranim laboratorijima). Za većinu mitohondrijskih bolesti nema specifičnog liječenja, ali možemo preporučiti određenu modifikaciju prehrane (hrana bogatija mastima i s manje ugljikohidrata) i dodatak kofaktora i antioksidansa, takozvani mitohondrijski koktel.³²

Obrada pacijenta sa sumnjom na metaboličku miopatiju

U prethodnom tekstu opisana su klinička obilježja metaboličkih miopatija. Razvidno je da ima preklapanja s drugim stanjima kao što su infektivni miozitis, toksični učinak nekih lijekova i otrova, hipotireoza, upalne miopatije, kongenitalne miopatije i mišićne distrofije. Uz navedena stanja, u diferencijalnoj dijagnozi trebaju biti i maligne hipertermije. Riječ je o poremećajima u kojima dolazi do disregulacije koncentracije kalcija u sarkoplazmatskom retikulumu, najčešće zbog heterozigotnih mutacija gena *RYR1* i *CACNA1S*, uslijed čega tijekom anestezije ili febrilnog stanja može doći do kontinuiranih mišićnih kontrakcija s posljedičnom rabdomiolizom i hipertermijom. Pri planiranju dijagnostičke obrade treba gledati da budu pokriveni stečeni i genetski uzroci koji su u diferencijalnoj dijagnozi, a pogotovo lječive bolesti ili one čije se komplikacije određenim mjerama mogu spriječiti.

U pacijenata sa sumnjom na metaboličku miopatiju, nakon temeljite anamneze i pregleda, uz osnovne laboratorijske pretrage koje uključuju kompletnu krvnu sliku, acidobazni status, glukozu u krvi, elektrolite, ureju, kreatinin, aktivnost aminotransferaza i CK, treba učiniti i urat, mioglobin u serumu i urinu, hormone štitnjače, laktat (i piruvat) na ledenu perklornu kiselinu, aminokiseline u plazmi kvantitativno, profil acilkarnitina u plazmi (i suhoj kapi krvi), aktivnost alfa-glukozidaze i organske kiseline u urinu. Zbog moguće zahvaćenosti srca obično treba planirati EKG i

ultrazvuk srca. Korisni mogu biti oftalmološki pregled (npr. nalaz retinopatije može uputiti na mitohondrijske bolesti) i citološki razmaz periferne krvi (npr. nalaz vakuola u bolestima nakupljanja, pokazatelji hemolize u poremećajima glikolize). Po prispjehu nalaza, ovisno o rezultatima i diferencijalnoj dijagnozi, u obzir dolazi učiniti neishemijski test podlaktice, druge funkcijske testove ili testove izdržljivosti i dodatne biokemijske analize (npr. ukupni homocistein, S-adenozilmetionin i S-adenozilhomocistein). Korisne informacije mogu dati i elektromioneurografija, ultrazvuk mišića i/ili magnetska rezonancija mišića sa spektroskopijom. Ostane li nakon učinjene obrade dijagnoza nejasna, daljnji korak su genske analize. Najčešće se učini masivnije pretraživanje gena u okviru genskih panela ili sekvenciranja egzoma ili genoma koje će pokriti sva ili većinu genetskih stanja koja su u diferencijalnoj dijagnozi. Biopsija mišića, koja je ranije bila ključna dijagnostička pretraga, danas se sve rjeđe izvodi zbog invazivnosti pretrage i široke dostupnosti genskih analiza.³³ No, u situacijama kada je rezultat analize gena negativan ili nejasan, treba se vratiti korak unatrag i napraviti biopsiju mišića te histološke, histokemijske i imunohistološke analize, a razmotriti i specifične biokemijske pretrage (mjerenje aktivnosti kompleksa respiratornog lanca) i analizu mitohondrijske DNA. Dobro je da se usmjerena obrada planira u dogovoru sa specijalistima za bolesti metabolizma i da se pacijenti pri sumnji na metaboličku miopatiju upute u referentne centre ili druge kliničke ustanove u kojima postoje specifična znanja.

Zaključak

U pacijenata s mišićnim tegobama povezanim s naporem, mišićnom slabosti, nejasno povišenom CK i ponavljajućim rabdomiolizama treba razmišljati o metaboličkim miopatijama i učiniti ciljanu obradu. Vrijeme pojave tegoba i klinička obilježja mogu uputiti na pojedinu skupinu bolesti pa je temeljita anamneza, uz klinički status, od iznimne važnosti. Mišićne glikogenoze se očituju bolovima u mišićima i krampovima uz mišićni rad visokog intenziteta, a tegobe se javljaju relativno brzo nakon ili za vrijeme napora. Poremećaji metabolizma masti očituju se bolovima i rabdomiolizom tijekom interkurentne infekcije i drugih stanja s pojačanim energetske zahtjevima, gladovanja ili produljenog napora. Između simptomatskih epizoda klinički status i laboratorijski nalazi mogu biti potpuno uredni. Pacijenti s mitohondrijskim miopatijama imaju intoleranciju napora, zaduhu, a često i znakove zahvaćenosti drugih organskih sustava. Pacijente s ponavljajućim virusnim miozitisima, usprkos dokazanom infektivnom uzročniku, također treba obraditi. S obzirom na relativno velik broj metaboličkih miopatija i drugih genetskih stanja s preklapajućom klinič-

kom slikom, obradu pacijenata valja planirati u dogovoru s liječnicima koji imaju specifična znanja o ovim bolestima. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika, odnosno prilagodba životnih navika, može spriječiti pojavu teških komplikacija i pozitivno utjecati na ishod bolesti.

Zahvala

Autori su članovi Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders – MetabERN – Project ID #739543).

LITERATURA

1. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. Continuum (Minneapolis Minn). 2022;28(6):1752–77.
2. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab*. 2020;2(9):817–28.
3. Saudubray JM, Baumgartner M, Garcia-Cazorla A, Walter J, ur. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 7. izd. Berlin: Springer; 2022.
4. Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, Vianey-Saban C, van Karnebeek K, ur. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2 izd. Switzerland: Springer Nature; 2022.
5. van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10(3):97–121.
6. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*. 2016;20(1):135.
7. Zhang MH. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. *World J Emerg Med*. 2012;3(1):11–5.
8. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):474.
9. Koch RL, Soler-Alfonso C, Kiely BT, Asai A, Smith AL, Bali DS i sur. Diagnosis and management of glycogen storage disease type IV, including adult polyglucosan body disease: A clinical practice resource. *Mol Genet Metab*. 2023;138(3):107525.
10. Akman HO, Aykit Y, Amuk OC, Malfatti E, Romero NB, Maioli MA i sur. Late-onset polyglucosan body myopathy in five patients with a homozygous mutation in GYG1. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(1):16–20.
11. Petković Ramadža D. Pompeova bolest – progresivna multiorganska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi. *Paediatr Croat*. 2020;64(2):253–9.
12. cArdleB. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci*. 1951;10(1):13–35.
13. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M i sur. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1182–8.
14. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A non ischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002;52(2):153–9.
15. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, Quinlivan R, Reason S; International Association for Muscle Glycogen Storage Disease study group. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(12):1296–310.
16. Pizzamiglio C, Mahroo OA, Khan KN, Patasin M, Quinlivan R. Phenotype and genotype of 197 British patients with McArdle disease: An observational single-centre study. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(6):1409–18.
17. Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):551–63.
18. Toscano A, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myol*. 2007;26(2):105–7.
19. Tarnopolsky MA, Parise G, Gibala MJ, Graham TE, Rush JW. Myoadenylate deaminase deficiency does not affect muscle anaplerosis during exhaustive exercise in humans. *J Physiol*. 2001;533(3):881–9.
20. Cheng J, Morisaki H, Sugimoto N, Dohi A, Shintani T, Kimura E i sur. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:51–9.
21. Vianey-Saban C, Fouilhoux A, Vockley J, Acquaviva-Bourdain C, Guffon N. Improving diagnosis of mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(3):265–72.
22. Cakmak E, Bagci G. Chanarin-Dorfman Syndrome: A comprehensive review. *Liver Int*. 2021;41(5):905–14.
23. Zhang W, Wen B, Lu J, Zhao Y, Hong D, Zhao Z i sur. Neutral lipid storage disease with myopathy in China: a large multicentric cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):234.
24. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: Clinical and Molecular Genetic Features and Diagnostic Aspects. *Arch Neurol*. 2005;62(1):37–41.
25. Fanin M, Anichini A, Cassandrini D, Fiorillo C, Scapolan S, Minetti C i sur. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency. *Clin Genet*. 2012;82(3):232–9.
26. North KN, Hoppel CL, De Girolami U, Kozakewich HP, Korson MS. Lethal neonatal deficiency of carnitine palmitoyltransferase II associated with dysgenesis of the brain and kidneys. *J Pediatr*. 1995;127(3):414–20.
27. Merritt JL 2nd, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):473.
28. Vockley J. Long-chain fatty acid oxidation disorders and current management strategies. *Am J Manag Care*. 2020;26(7):S147–54.
29. Lupica A, Oteri R, Volta S, Ghezzi D, Drago SFA, Rodolico C i sur. Diagnostic challenges in late onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical, morphological, and genetic aspects. *Front Neurol*. 2022;13:815523.
30. Indika NLR, Vidanapathirana DM, Jasinge E, Waduge R, Shyamali NLA, Perera PPR. Lipin-1 deficiency-associated recurrent rhabdomyolysis and exercise-induced myalgia persisting into adulthood: a case report and review of literature. *Case Rep Med*. 2020;2020:7904190.
31. Schlieben LD, Prokisch H. Chapter 10 – Genetics of mitochondrial diseases: Current approaches for the molecular diagnosis. U: Horvath R, Hirano M, Chinnery PF, ur. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2023, str. 141–65.
32. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R i sur. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16080.
33. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, Zanutelli E, Becker J, Holton JL i sur. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:51.



Dismorfija i razvojne anomalije zbog nasljednih metaboličkih bolesti

Dysmorphia and developmental anomalies in the inborn errors of metabolism

Sanda Huljev Frković^{1,2}

¹Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

DISMORFIJA, NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI, PRIROĐENE ANOMALIJE, GENETIKA

Keywords

DYSMORPHIA, INBORN METABOLISM ERRORS, CONGENITAL ABNORMALITIES, GENETICS

SAŽETAK. Dismorfologija je dio kliničke genetike koji proučava odstupanje od uobičajene morfologije u populaciji koristeći specifična obilježja u dijagnostici i otkrivanju sindromskih poremećaja. Dismorfične crte lica i prirodne razvojne anomalije drugih organa mogu biti vidljive pri rođenju ili se uočavaju u kasnijem životnom periodu. Iako pri razmatranju dismorfije kod nekog bolesnika obično prvo ne razmišljamo o nasljednim metaboličkim bolestima, prepoznavanje specifičnog fenotipa vezanog uz ovu skupinu bolesti može biti važan dijagnostički trag, osobito kada su prisutni i drugi simptomi kao što su različita neurološka odstupanja, abnormalnosti skeleta, bolesti jetre, zastoj u razvoju, kardiomiopatije ili abnormalnosti oka. Spoznaja o prisutnosti fizičkih odstupanja kod nasljednih metaboličkih bolesti i primjeri bolesti prikazani u tekstu važni su jer premošćuju tradicionalne podjele te povezuju dismorfologiju i metabolizam.

SUMMARY. Dysmorphology is a part of genetics that studies the deviation from normal morphology in a population using dysmorphic features in the diagnostic workup and delineation of syndromic disorders. Dysmorphic features of the face and congenital anomalies of other organs can be recognized at birth or later in life. Although considering dysmorphia in a patient, we usually do not first think of inherited metabolic diseases, identification of specific phenotypic features can be an important diagnostic clue for many inherited metabolic diseases, especially when they are associated with other symptoms, including neurological problems, skeletal abnormalities, liver disease, developmental delay, cardiomyopathy, or ocular abnormalities. Knowledge about the physical deviations in inherited metabolic diseases and the examples presented in the text are important because they bridge traditional divisions and connect dysmorphology and metabolism.

Premda su nasljedne metaboličke bolesti (NMB) pojedinačno rijetke, zajedno predstavljaju skupinu bolesti koje se javljaju u 1 od 2.500 živorođenih.¹ Ove bolesti obično ne povezujemo s višestrukim prirođenim anomalijama i dismorfijom, ali treba znati da neke od njih karakterizira specifičan obrazac fenotipskih obilježja i prirodnih razvojnih anomalija. Stoga pri evaluaciji djeteta koje je upućeno na obradu radi dismorfije ili neke prirodne anomalije treba razmišljati i o NMB-u.² Također treba imati na umu da se ove bolesti mogu prezentirati u bilo kojoj životnoj dobi. Najčešće se nasljeđuju po obrascu autosomno recesivnog nasljeđivanja, rjeđe su u pitanju X-vezane ili autosomno dominantne bolesti.¹ Tekstom su obuhvaćene različite grupe poremećaja iz ove velike skupine nasljednih bolesti kod kojih postoje specifične fizičke osobine temeljem kojih je moguće postaviti dijagnozu NMB-a.

Lizosomske bolesti uzrokuje poremećaj razgradnje makromolekula u lizosomima, bilo zbog disfunkcije enzima ili mehanizma prijenosa iz lizosoma u citosol, uz posljedično taloženje nerazgrađenih makromolekula u lizosomima različitih organa, zbog čega se ove bolesti nazivaju bolesti nakupljanja ili bolest taloženja (*teaurizmoze*).³ Iz ove skupine NMB-a specifične fenotipske karakteristike imaju mukopolisaharidoze i oligosaharidoze.

Mukopolisaharidoze (MPS) su skupina bolesti nakupljanja s multiorganskom simptomatologijom koje nastaju zbog manjka ili smanjene funkcije nekog od lizosomskih enzima uključenih u razgradnju glikozaminoglikana u različitim tkivima.³ Incidencija svih tipova je oko 1 na 20.000 živorođenih, a klinički se razlikuju ovisno o specifičnom nedostatku enzima i glikozaminoglikanu koji se taloži, temeljem čega se dijele na tipove I II, III, IV (A ili B), VI, VII i IX.^{3,4} Važno je naglasiti da je riječ je o progresivnim poremećajima, kod kojih pacijenti izgledaju zdravo pri rođenju. Klinička slika se počinje očitovati obično krajem prve godine života, a prepoznatljiva postaje u drugoj ili trećoj godini. Glavni simptomi MPS-a su makrokranija, grube crte lica, čvrsta i gusta kosa, zadebljana, neelastična koža, povećanje jetre i slezene, bolest srca, pojava hernija, kifoskolioza, zamućenje rožnice, hirzutizam, intelektualno zaostajanje i poremećaj rasta i razvoja kostiju poznat kao *dysostosis multiplex*.^{4,5} Ovaj izraz koristi se za skup radioloških karakteristika kod

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Sanda Huljev Frković, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1513-2965>
Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb,
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: sanda.huljev@gmail.com

MPS-a koje čine hipoplazija kralježaka, povećana lubanja, hipoplastične epifize, distalno široke metakarpalne kosti, zadebljanje rebra uz specifičnu torakolumbalnu kifoza i gibus kralježnice.⁶ Klinički se najranije prezentira MPS I (Hurlerov sindrom) s ingvinalnim hernijama, učestalim respiratornim infekcijama, otitisom i organomegalijom koji se javljaju u prvih šest mjeseci života. Od šestog do dvanaestog mjeseca života kod ove se dojenčadi vrlo često javlja gibus (torakolumbalna kifoza), šum na srcu, umbikalna kila, blaga hipotonija i zastoj u rastu te grubi izgled lica. Bolesnici s MPS IV imaju rani skeletni fenotip s pojavom displazije kukova u prvim mjesecima života i anomalijom prsnog koša (*pectus carinatum*) u prvih 12 – 18 mjeseci.⁴ Tipične grube crte lica predstavljaju simptom MPS-a koji se obično javlja kasnije, a čine ga naglašene čeonke kosti i supraorbitalni lukovi, širok korijen nosa, široke nosnice, puna usta i obrazi, velik jezik uz otvorena usta i hipertrofija gingive. Različiti tipovi MPS-a imaju sličnu kliničku sliku, ali neki tipovi imaju specifične značajke kao što su teška neurološka slika uz blaži somatski fenotip u MPS-u III, spomenuti izraženo koštani fenotip i očuvan intelekt u MPS-u IV ili neimuni fetalni hidrops u MPS-u VII koji se opisuje u oko 40% pacijenata s ovim tipom bolesti.⁴ Svi tipovi MPS-a nasljeđuju se autosomno recesivno, osim tipa II koji se nasljeđuje X-vezano.³

Oligosaharidoze su nasljedni metabolički poremećaji koji nastaju zbog odsutnosti ili gubitka funkcije jednog od enzima uključenih u razgradnju oligosaharidnih komponenti glikoproteina. Rezultat je abnormalno nakupljanje intermedijarnih oligosaharida u tkivima i tjelesnim tekućinama te njihovo izlučivanje urinom. Klinički nalikuju MPS-u, s grubim crtama lica, hepatomegalijom, deformitetima skeleta i razvojnim zaostajanjem. Rana prezentacija u vidu fetalnog hidropsa ili neonatalne kardiomiopatije češća je kod oligosaharidoza nego kod MPS-a. Glavni poremećaji iz ove skupine su fukozidoza, α -manozidoza, β -manozidoza, aspartilglukozaminurija (ranije mukolipidoza tipa 1), mukolipidoza tipa 2, mukolipidoza tipa 3 i druge. Sve se oligosaharidoze nasljeđuju autosomno recesivno.^{3,7}

Peroksisomski poremećaji su heterogena skupina NMB-a uzrokovanih oštećenjem biogeneze peroksisoma ili jedne od njihovih metaboličkih funkcija. Stoga se ove bolesti s obzirom na mehanizam nastanka klasificiraju u dvije glavne grupe: defekti u biogenezi peroksisoma i bolesti zbog nedostatka jednog od peroksisomskih enzima.^{3,8}

Grupu poremećaja biogeneze peroksisoma, čiji se simptomi javljaju u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi, najbolje predstavlja Zellwegerov sindrom (ZS) prvi put opisan 1964. godine. Klasična klinička slika ZS-a, koji predstavlja teški klinički oblik bolesti, čini dio tzv. Zellwegerovog spektra poremećaja (ZSD), koji uključuje neonatalnu adrenoleukodistrofiju (NALD),

infantilnu Refsumovu bolest (IRD) i točkastu rizomeličnu hondrodisplaziju.⁸ Svi poremećaji iz spektra nastaju zbog mutacije u jednom od gena ZSD – PEX, a nasljeđuju se autosomno recesivno.^{8,9} Kod teških oblika bolesti, simptomi se javljaju u novorođenačkoj dobi. Oboljela novorođenčad sa ZS-om su hipotonična, teško se hrane i imaju prepoznatljive fenotipske karakteristike: makrocefaliju, široko otvorenu veliku fontanelu, visoko čelo, ravno lice, širi korijen nosa, epikanthus, antevertirane nosnice, displastične uške, višak kože na vratu. U dijela bolesnika prisutne su radiološki vidljive točkaste kalcifikacije oko velikih zglobova i epifiza (*chondrodysplasia punctata*). Na oku se obično otkrije katarakta, na bubrežima mogu biti prisutne ciste. Na mozgu se slikovim pretragama uočavaju poremećaji migracije neurona povezani s cerebralnim napadajima. Često je prisutna i jetrena bolest. Djeca s teškim oblicima ZSD-a obično umiru tijekom prve godine života.^{3,8,9} Rizomeličnu točkastu hondrodisplaziju tipa 1 u težoj formi bolesti karakterizira proksimalno skraćanje nadlaktica i natkoljenica, prenatalni i postnatalni zastoj rasta, *chondrodysplasia punctata* uz rascjeppe tijela kralješaka, katarakta i znatno razvojno odstupanje. Većina pogođene djece umire rano u djetinjstvu. U blagoj formi bolesti prisutna je kongenitalna katarakta ili se katarakta razvija tijekom djetinjstva, hondrodisplazija koja se očituje samo u vidu blagih promjena epifiza, varijabilno prisutna rizomelija i blaže zaostajanje u rastu i razvoju.¹⁰

Drugu skupinu peroksisomskih poremećaja čine bolesti zbog nedostatka jednog od peroksisomskih enzima. Među njima neki mogu imati fenotip sličan ZS-u, kao što je manjak bifunkcionalnog proteina, a drugi različite kliničke slike s početkom u kasnijoj životnoj dobi i pretežno neurološkom simptomatologijom, kao što su Refsumova bolest i X-vezana adrenoleukodistrofija, koja predstavlja najčešću peroksisomsku bolest i jedina se nasljeđuje X-vezano.^{3,5}

Malformacijski sindromi uzrokovani poremećajem biosinteze kolesterola. Kolesterol ima ulogu važnu ulogu u rastu i razvoju. Osim što je glavni membranski lipid, važan u izgradnji mijelina, sintezi žučnih kiselina i steroidnih hormona, kolesterol je neophodan i za normalnu organogenezu kralježnjaka s obzirom na njegovu vezu sa signalnim putem u embriogenezi iznimno važnih *hedgehog* proteina.^{3,11} Tkiva ljudskog fetusa ovisna su o endogenoj sintezi kolesterola, čemu pridonosi i krvno-moždana barijera. Prirodne greške u sintezi dovode do manjka kolesterola i povećanih razina potencijalno bioaktivnih ili toksičnih prekursora. Ovisnost fetalnog razvoja o endogenoj sintezi kolesterola objašnjava povezanost poremećaja biosinteze kolesterola s kliničkom slikom višestrukih anomalija različitih organskih sustava.^{11,12}

Smith-Lemli-Opitzov sindrom (SLOS) najčešći je poremećaj iz ove skupine, a uzrokuje ga nedostatak

enzima 7-dehidrokolesterol reduktaze koji katalizira zadnji korak u sintezi kolesterola. Otkriće uzroka ovog sindroma učinilo ga je prvim metaboličkim sindromom s višestrukim kongenitalnim malformacijama.¹³ Javlja se s učestalošću od oko 1 : 50.000 živorođenih, a nasljeđuje se autosomno recesivno.^{11,14} Karakterizira ga prenatalni i postnatalni zastoj u rastu, mikrocefalija, umjerena do teška intelektualna onesposobljenost te višestruke, veće i manje prirodene anomalije. Klinički spektar je širok. Opisani su pojedinci s normalnim razvojem ili samo blagim smetnjama u učenju i ponašanju te manjim anomalijama. U najtežim slučajevima moguća je intrauterina smrt ili smrt djeteta po rođenju uzrokovana značajnim razvojnim anomalijama.¹¹ Tipična kraniofacijalna obilježja uz mikrocefaliju čine usko čelo, obostrani epikantus, ptoza kapaka, mala mandibula, kratak nos s antevertiranim nosnicama. Facijalni fenotip mijenja se s dobi i manje je izražen kod odraslih.^{5,14} Uz navedena obilježja, fenotip može uključivati rascjep nepca ili uvulu bifidu, prirodene srčane greške, slabije razvijeno spolovilo u muških pacijenata (od hipospadije do dvosmislenog spolovila), postaksijalnu polidaktiliju, sindaktiliju drugog i trećeg prsta na stopalima te razvojne anomalije mozga (holoprocencefalija, ageneza korpusa kalozuma).^{5,11} Sindaktilija drugog i trećeg nožnog prsta prisutna je u gotovo svih pacijenata, te iako se smatra čestom minor anomalijom u populaciji, s obzirom na širok fenotipski spektar bolesti i u kombinaciji s drugim malformacijama, poremećajima ponašanja ili kognitivnim problemima trebala bi usmjeriti kliničara i na promišljanje o ovom sindromu.¹¹ Uz navedene fenotipske karakteristike i razvojno odstupanje kod SLOS-a su česti i fotosjetljivost, razdražljivost (posebno u ranoj dobi), problemi spavanja i poteškoće iz spektra autizma.^{11,14}

Desmosteroloza i latosteroloza su dva vrlo rijetka autosomno recesivna sindroma čija se klinička slika preklapa sa SLOS-om, te se stoga nazivaju i sindromima sličnim SLOS-u.¹¹

Conradi-Hünemannov sindrom (CDPX2), točkasta hondrodisplazija tipa 2 rijedak je, X-vezani poremećaj, povezan s kožnim, skeletnim i oftalmološkim anomalijama. Oko 95% živorođenih osoba s CDPX2 ženskog su spola, dok je bolest često smrtonosna za muške fetuse. Opisani oboljeli muškarci imaju kariotip 47,XXY ili mozaičnu formu bolesti.¹⁵ Bolest karakterizira zaostatak u rastu, naglašeno čelo, uleknut korijen nosa, rijetke i asimetrične obrve i trepavice, *chondrodysplasia punctata*, asimetrično rizomelično skraćivanje udova, skolioza, linearna ili mrljasta ihtioza u novorođenčadi, kasnija pojava linearnih ili vijugavih atrofičnih mrlja koje zahvaćaju folikule dlake (folikularna atrofodermija), gruba dlaka s ožiljnom alopecijom i katarakta. Bolest uzrokuju mutacije u genu EBP koji kodira sterol-delta(8)-delta(7) izomerazu (protein koji veže emopamil).^{11,16,17}

Kongenitalna hemidisplazija s ihtioziformnom eritrodermijom i defektima udova ili sindrom CHILD rijedak je X-vezano dominantni poremećaj koji se javlja u 1 na 100.000 živorođenih. Većina preživjelih pacijenata ženskog su spola, budući da ovaj sindrom često uzrokuje intrauterinu smrt muških fetusa. Obilježje sindroma CHILD prisutnost je jednostranih ihtioziformnih kožnih lezija i ipsilateralnih defekata udova. Kožne lezije obično zahvaćaju jednu stranu tijela, s oštrom demarkacijskom linijom na središnjoj liniji. Sindrom CHILD uzrokovan je mutacijom u genu NSDHL koji kodira 3- β -hidrosteroid dehidrogenazu.¹⁸

Greenbergova displazija ili HEM koštana displazija (engl. *Hydrops-ectopic calcification-moth-eaten*) iznimno je rijetka, autosomno recesivna, prenatalno letalna koštana displazija koja pripada skupini poremećaja biosinteze kolesterola, a uzrokovana je bialelnim patogenim varijantama u genu za lamin B receptor (LBR). Obilježava je neimuni fetalni hidrops, kratki udovi i poremećaj hondro-osalne kalcifikacije.¹⁹

Prirođeni poremećaji glikozilacije ili CDG-sindromi (engl. *congenital disorders of glycosylation*) skupina su nasljednih poremećaja u sintezi i vezanju glikana na glikoproteine i glikolipide. Ovisno o zahvaćenom sintetskom putu, brojni entiteti iz ove skupine dijele se na poremećaje N-glikozilacije proteina, poremećaje O-glikozilacije proteina, poremećaje glikolipida i glikozilfosfatidilinozitola te na miješane poremećaje glikozilacije.^{3,20} Kliničke manifestacije ovih poremećaja vrlo su varijabilne, od letalnih oblika s početkom u novorođenačkoj dobi do gotovo asimptomatskih slučajeva u odraslih. Najčešće manifestacije su kašnjenje u razvoju, hipotonija i druga neurološka odstupanja, hepatopatija, imunološki poremećaji, poremećaj koagulacije, dismorfija. Do danas je oko 160 gena povezano s više od 190 fenotipova ovih poremećaja koji se nasljeđuju uglavnom autosomno recesivno, u 7% slučajeva autosomno dominantno, a u 6% X-vezano.²¹ Ranije klasificirani prema obrascima analize izoformi transferina, od 2009. godine, zahvaljujući molekularnoj dijagnostici, u nomenklaturi ovih poremećaja koristi se naziv zahvaćenog gena nakon čega slijedi povlaka (-) i kratica CDG (primjerice PMM2-CDG).²⁰

Poremećaji N-glikozilacije čine najzastupljeniju CDG podskupinu. To su multisistemske bolesti s predominantno neurološkom simptomatologijom i dobro poznatim fenotipom. Najčešći poremećaj N-glikozilacije i najčešći CDG poremećaj jest CDG sindrom tipa 1A ili PMM2-CDG, uzrokovan manjkom fosfomanomutaze. Fenotipski su prisutne antimongoloidno položene oči, strabizam (u oko 70% zahvaćenih), velike displastične uške, uvučene prsne bradavice, naglašeni masni jastučići na stražnjici i bokovima (vidljivo u 25 – 50% bolesnika), prominentna brada.¹⁹ Uz navedenu dismorfiju, ovi bolesnici u novorođenačkoj i dojenačkoj

koj dobi imaju hipotoniju, zaostajanje u rastu i razvoju, hepatopatiju, kardiomiopatiju, cerebelarnu hipoplaziju, proteinuriju, hipoalbuminemiju, poremećaje koagulacije, izljeve i generalizirane edeme. U djetinjstvu mogu razviti epizode i napadaje slične moždanom udaru, kasnije se javlja pigmentni retinitis, periferne neuropatija, a kod djevojaka izostanak puberteta.^{3,5} Kod CDG-a tipa 1C ili ALG6-CDG, uzrokovanog nedostatkom glukoziltransferaze 1, opisuje se fenotip koji je sličan, ali blaži od PMM2-CDG-a. Pacijenti s ALG6-CDG-om imaju zaostajanje u razvoju, cerebralne napadaje, strabizam, ataksiju, koagulopatiju i dismorfiju lica s nisko položenim ušima, hipertelorizmom i makroglosijom te skeletna odstupanja poput brahidaktilije, anomalija prstiju i skolioze.

Poremećaji O-glikozilacije povezani su i s defektima neuronske migracije, uključujući lisencefaliju, polimikrogiriju, shizencefaliju i neuronsku heterotopiju. Najčešći je poremećaj stvaranja O-manozilglikana koji se očituje kao kongenitalna mišićna distrofija s anomalijama oka i mozga iz skupine distroglikanopatija.³ Dio poremećaja O-glikozilacije ima fenotip skeletnih displazija ili bolesti vezivnog tkiva zbog poremećaja stvaranja glikozaminoglikana. Oboljeli pacijenti uz neurološke simptome imaju različite abnormalnosti mišićno-koštanog sustava, kože i zglobova, npr. labavost zglobova, višestruke egzostoze, hondro/osteosarkome ili oblik Ehlers-Danlosovog sindroma. Prenatalno, CDG sindromi se mogu manifestirati po tipu neimunoga fetalnog hidropsa s lošom prognozom, polihidramnijem ili prenatalno vidljivom cerebelarnom hipoplazijom ili deformitetima kostiju.^{22,23}

Mutacije gena u putu biosinteze glikozilfosfatidilinozitolita (GPI) skupina su poremećaja glikozilacije koji utječu na biosintezu glikolipida i uzrokuju višestruke kongenitalne anomalije, razvojno zaostajanje i epilepsiju. Najbolje opisani defekt biosinteze GPI-ja je X-vezani nedostatak fosfatidilinozitol glikana klase A (PIGA), koji karakterizira epilepsija, hipotonija, razvojne anomalije mozga i dismorfija lica (grube crte lica, hipertelorizam, antevertirane nosnice mikrognatija). Bolesnici također mogu imati različite bolesti kože, jetre, srca i bubrega, a fenotip i klinička slika do sada opisanih pacijenata varira te predstavlja fenotipski spektar.²⁴

Poremećaj membranskog transporta – Menkesova bolest, zajedno sa sindromom okcipitalnog roga (OHS) i distalnom motornom neuropatijom (DMN), predstavlja X-vezano recesivno nasljedne bolesti uzrokovane patogenim varijantama u genu ATP7A. Ovaj gen kodira ATPazu za prijenos bakra, a njegove mutacije rezultiraju poremećajem distribucije bakra u pojedinim organima uz specifične simptome.^{3,25} Klasičnu Menkesovu bolest karakteriziraju simptomi u muškog djeteta u dobi između šestog i dvanaestog tjedna života u smislu zastoja u razvoju, hipotonije i pojave cerebralnih napadaja. Fenotipski, vidljive su tipične promjene

na kosi: dlake na tjemenu i obrvama su kratke, rijetke, grube, uvrnute i često slabo pigmentirane. Kosa je kraća, lomljiva i specifične strukture – podsjeća na pribor za čišćenje od čelične vune. Svjetlosna mikroskopska analiza dlake otkriva dlake uvijene za 180° (tzv. *pili torti*) te poprečno i uzdužno prelomljene vlasi. Lice je opuštenih obraza, pojačana je rastezljivost kože na trupu, u aksilama i na vratu. Čest je deformitet prsnog koša tipa *pectus excavatum*. Kod OHS-a postoje klinički kalcifikati na mjestu hvatišta trapeznog mišića i sternokleidomastoidnog mišića na zatiljnu kost. Ove kalcifikacije mogu biti klinički opipljive ili vidljive na rendgenskim snimkama lubanje. Mogu se, kao i kod Menkesove bolesti, zamijetiti laksitet kože i zglobova te ingvinalne hernije. Muškarci s Menkesovom bolešću i OHS-om imaju značajno snižene koncentracije bakra i ceruloplazmina u krvi. Učestalost Menkesove bolesti je od 1 : 50.000 do 1 : 250.000 živorođene muške djece, a u trećini slučajeva u pitanju je novonastala mutacija.

Uz metaboličke bolesti navedene po skupinama vrijedno je istaknuti i još neke poremećaje koji mogu imati specifična fenotipska obilježja. Klasičnu homocistinuriju, bolest uzrokovanu nedostatkom cistationin β -sintaze (CBS), karakterizira zahvaćenost oka (ektopija leće i/ili teška kratkovidnost), koštanog sustava, tromboembolije i odstupanje u razvoju. Klinički je bolest vrlo varijabilna, ne moraju biti prisutni svi navedeni elementi bolesti, može se otkriti tek u odrasloj dobi nakon tromboembolijskog incidenta. Fenotipski ovi pacijenti mogu imati imaju marfanoidan habitus, vrlo su visoki, imaju dugačke udove, skoliozu i anomaliju prsnog koša tipa *pectus excavatum*. Nije pristna hiperobilnost zglobova.^{3,26}

Fizičke abnormalnosti mogu biti prisutne i kod nekih mitohondrijskih poremećaja. Primjerice, pacijenti s primarnim nedostatkom kompleksa piruvat dehidrogenaze uz tipična neurološka i metabolička odstupanja mogu imati dismorfiju u vidu dugačkog filtruma, tanke gornje usne i nisko postavljene uši.^{5,27}

Dismorfija lica i prirodne anomalije u djeteta moguće su posljedice i nekontrolirane fenilketonurije majke. Sindrom majčine fenilketonurije primjer je toksične embriopatije koja rezultira intrauterinim i postnatalnim zastojem u rastu, mikrocefalijom, intelektualnim odstupanjem, dismorfijom i mogućim prirođenim srčanim greškama tipa Fallotove tetralogije, VSD-a ili pregrađene desne klijetke (DCRV, *double-chambered right ventricle*). Fenotipske značajke čine sitne oči, ptoza kapaka, epikantalni nabori, širok i ravan korijen nosa, nerazvijen filtrum, visoko nepce, antevertirane nosnice, mikrognatija, displastične uške.^{3,28}

Zaključak

Nasljedne bolesti metabolizma mogu biti uzrok dismorfije i višestrukih prirođenih anomalija. Metabolički poremećaji koje obično povezujemo s dismorfijom

jesu mukopolisaharidoze, ali pri procjeni djeteta sa specifičnim fenotipskim obilježjima ne trebamo smetnuti s uma niti ostale bolesti iz ove velike skupine. Pri tom je uvijek potrebno uzeti detaljne anamnestičke podatke, pregledati pacijenta u cijelosti, provesti antropometrijska mjerenja, procijeniti je li neko zamijećeno obilježje minor anomalija prisutno u obitelji ili je važno u smislu daljnje dijagnostike i evaluacije, osobito ako je udruženo s drugim simptomima uključujući neurološke probleme, skeletne abnormalnosti, bolesti jetre, zastoj u razvoju, kardiomiopatije ili oftalmološke manifestacije.

LITERATURA

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors of Metabolism. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459183/>.
- Coman D, McGill J, Savarirayan R. Dysmorphism and the inborn errors of metabolism: The importance of the paediatrician. *Perinatology*. 2008;10:1–22.
- Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 127–93.
- Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5.
- Moog U, Zschocke J, Grünwald S. Physical abnormalities in metabolic diseases. U: Hoffmann GE, Zschocke J, Nyhan WL, ur. *Inherited Metabolic Diseases*. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag; 2000, str. 219–32.
- White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v26-33. doi: 10.1093/rheumatology/ker393.
- Bonesso L, Piraud M, Caruba C, Van Obberghen E, Mengual R, Hinault C. Fast urinary screening of oligosaccharidoses by MALDI-TOF/TOF mass spectrometry. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:19. doi: 10.1186/1750-1172-9-19.
- Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE i sur. Zellweger Spectrum Disorder. 2003 Dec 12 [Updated 2020 Oct 29]. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur, ur. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
- Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM i sur. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016;117:313–21. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.009.
- Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P i sur. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat*. 2002;20:284–97. doi: 10.1002/humu.10124.
- Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011;52:6–34. doi: 10.1194/jlr.R009548.
- Tint GS, Yu H, Shang Q, Xu G, Patel SB. The use of the Dhcr7 knockout mouse to accurately determine the origin of fetal sterols. *J Lipid Res*. 2006;47:1535–41. doi: 10.1194/jlr.M601041-JLR200.
- Online Mendelian Inheritance in Man*. MIM #270400 Smith-Lemli-Opitz Syndrome; SLOS. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. <https://omim.org/> [Pristupljeno 18. siječnja 2024.].
- Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D i sur. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet*. 1998;35:558–65.
- Aughton DJ, Kelley RI, Metznerberg A, Pureza V, Pauli RM. X-linked dominant chondrodysplasia punctata (CDPX2) caused by single gene mosaicism in a male. *Am J Med Genet A*. 2003;116A:255–60.
- Herman GE. X-Linked dominant disorders of cholesterol biosynthesis in man and mouse. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529:357–73.
- Kumble S, Savarirayan R. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. 2011 May 31 [Updated 2020 Jan 9]. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur., ur. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55062/>.
- Ramphul K, Kota V, Sathe NC i sur. CHILD Syndrome. [Updated 2024 Feb 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507813/>.
- Waterham HR, Koster J, Mooyer P, Noort GV, Kelley RI, Wilcox WR i sur. Autosomal recessive HEM/Greenberg skeletal dysplasia is caused by 3 beta-hydroxysterol delta 14-reductase deficiency due to mutations in the lamin B receptor gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1013–7. doi: 10.1086/373938.
- Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med*. 2018;6:477. doi: 10.21037/atm.2018.10.45.
- Francisco R, Brasil S, Poejo J, Jaeken J, Pascoal C, Videira PA i sur. Congenital disorders of glycosylation (CDG): state of the art in 2022. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:329. doi: 10.1186/s13023-023-02879-z.
- Lipiński P, Tylki-Szymańska A. Congenital Disorders of Glycosylation: What Clinicians Need to Know? *Front Pediatr*. 2021;9:715151. doi: 10.3389/fped.2021.715151.
- Monticelli M, D'Onofrio T, Jaeken J, Morava E, Andreotti G, Cubellis MV. Congenital disorders of glycosylation: narration of a story through its patents. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:247. doi: 10.1186/s13023-023-02852-w.
- Cash SJ, McGue BP, Reynolds TS, Crist ER. PIGA related disorder as a range of phenotypes rather than two distinct subtypes. *Brain Dev*. 2020;42:205–10. doi: 10.1016/j.braindev.2019.10.002.
- Ramani PK, Parayil Sankaran B. Menkes Disease. [Updated 2023 Nov 14]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560917/>.
- Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB i sur. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017;40:49–74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.
- Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab*. 2012;106:385–94. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.03.017.
- Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:374–82. doi: 10.3945/ajcn.110.009456.

SEKCIJA 4 / SECTION 4

Dječja dermatologija
Paediatric dermatology



Novosti u liječenju dječje i adolescentne psorijaze

New insights into pediatric and adolescent psoriasis treatment

Suzana Ožanić Bulić^{1,2} , Nives Pustišek^{1,2}, Luka Bulić³, Eva Brenner³

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

PSORIJAZA DJEČJE DOBI;
KOMORBIDITETI;
BIOLOŠKA TERAPIJA

Keywords

PAEDIATRIC PSORIASIS;
COMORBIDITIES;
BIOLOGIC TREATMENT

SAŽETAK. Psorijaza dječje dobi jest kronična, sistemska, upalna bolest kože s tendencijom kontinuiranog rasta prevalencije od rođenja do adolescencije. Čimbenici rizika za psorijazu, osobito u genetski predisponirane djece, jesu streptokokni faringitis, Kawasakijeva bolest, ozljede kože (Koebnerov fenomen) i emocionalni stres. Na razvoj psorijaze dječje dobi izravno utječu povišen indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), pasivno pušenje, ali i nagli prekid sistemske kortikosteroidne terapije te paradoksalno, primjena antagonista tumorskog faktora nekroze alfa u drugim indikacijama poput psorijatičnog artritisa i upalne bolesti crijeva. Algoritam liječenja psorijaze obuhvaća rano postavljanje dijagnoze, procjenu komorbiditeta i čimbenika rizika, određivanje težine kliničke slike na temelju verificiranih alata za procjenu težine bolesti od strane liječnika i samog bolesnika. Većina djece oboljele od psorijaze uspješno se liječi lokalnim kortikosteroidima u monoterapiji ili kombinaciji s analogom vitamina D kalcipotriolom. Lice i genitalna regija, zbog povećanog rizika od nuspojava lokalnih kortikosteroida, najčešće se liječe lokalnom primjenom inhibitora kalcineurina, takrolimusom i pimekrolimusom. Umjerena do teška psorijaza zahtijeva sistemsku terapiju. Metotreksat, ciklosporin i acitretin su najčešće korišteni sistemski konvencionalni lijekovi, premda se primjenjuju izvan odobrene indikacije za dob. Europska medicinska agencija odobrila je pet bioloških lijekova za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece koja su kandidati za sistemsku terapiju, adalimumab u dobi od četiri ili više godina te etanercept, ustekinumab, iksekizumab i sekukinumab u djece dobi od šest ili više godina. Zbog izrazite učinkovitosti i povoljnoga sigurnosnog profila, biološka terapija je danas u mnogim zemljama lijek prvog izbora u liječenju psorijaze dječje dobi. Odabir terapije samo je korak do uspješnog liječenja psorijaze, budući da se radi o aktivnom procesu koji zahtijeva kontinuirane modifikacije na temelju postavljenih ciljeva i praćenja ishoda liječenja.

SUMMARY. Psoriasis is a chronic, systemic, inflammatory dermatosis characterized by increasing prevalence from childhood to adolescence. Risk factors for psoriasis, especially in genetically predisposed children, are Strep-tococcal pharyngitis, Kawasaki disease, skin trauma (Koebner phenomenon), and emotional stress. Paediatric psoriasis is directly linked to increased body mass index, passive smoking, sudden cessation of systemic cortico-steroid treatment, and paradoxically, with use of TNF alpha antagonists in the treatment of psoriatic arthritis and inflammatory bowel disease. Psoriasis treatment algorithm includes timely disease diagnosis, screening for comorbidities and risk factors, and assessment of disease severity by clinicians and patients using validated tools. In the majority of paediatric patients, psoriasis is well controlled by topical corticosteroid treatment in mono-therapy or in combination with vitamin D analogue calcipotriol. Calcineurin inhibitors, topical tacrolimus and pimecrolimus are the treatment of choice for face and genital psoriasis due to favourable safety profile. The treat-ment of choice for moderate-to-severe psoriasis are systemic drugs. Methotrexate, cyclosporine and acitretin are most common conventional systemics used in the treatment of paediatric psoriasis, although all are used off-label. The European Medicines Agency has approved five biologics for treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in children, candidates for systemic treatment – adalimumab from the age of four and etaner-cept, ustekinumab, ixekizumab, and secukinumab for children from the age six. Excellent efficacy and favourable safety profile made biologics the first-line treatment of paediatric psoriasis in various countries. Choosing the right treatment is not the last step in psoriasis management. Due to its active nature, various modifications might be necessary to reach goals and monitor treatment outcomes.

Psorijaza dječje dobi je kronična, sistemska, upalna bolest kože s tendencijom kontinuiranog rasta preva-lencije od rane dječje dobi do adolescencije.¹ Od pso-rijaze oboli približno 1% djece i adolescenata. Čimbe-nici rizika za psorijazu, osobito u genetski predisponi-rane djece, jesu streptokokni faringitis, ali i često ne-prepoznata perianalna streptodermija, Kawasakijeva

bolest, ozljede kože (Koebnerov fenomen) i emocio-nalni stres.^{2,3} Na razvoj psorijaze dječje dobi izravno utječu povišen indeks tjelesne mase (engl. *body mass*

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Suzana Ožanić Bulić, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0002-1871-826X>
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16; e-pošta: suzanaozanic@hotmail.com

index, BMI)⁴, pasivno pušenje, ali i nagli prekid sistemske kortikosteroidne terapije te paradoksalno, primjena antagonista tumorskog faktora nekroze alfa (TNF-alfa) u drugim indikacijama poput psorijatičnog artritisa i upalne bolesti crijeva.⁵ Ključno je prepoznati i izbjegavati navedene čimbenike rizika. Upravo zato je važno prepoznati bolest što ranije, kako bismo pravovremeno započeli terapiju i prevenirali razvoj komorbiditeta poput psorijatičnog artritisa, metaboličkog sindroma i depresije. Kronično recidivirajući tijekom psorijaze izrazito negativno utječe na kvalitetu života oboljele djece i njihovih obitelji, stoga je važno individualno pristupiti bolesniku i odabrati optimalnu terapiju na temelju procjene težine bolesti od strane liječnika, ali i adolescenata, odnosno roditelja u manje djece. Algoritam liječenja psorijaze stoga obuhvaća rano postavljanje dijagnoze, procjenu komorbiditeta i čimbenika rizika, određivanje težine kliničke slike na temelju verificiranih alata za procjenu težine bolesti poput indeksa procjene težine psorijaze (engl. *psoriasis area severity index*, PASI), odnosno utjecaja bolesti na kvalitetu života bolesnika poput dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *dermatology life quality index*, DLQI). Odabirom terapije nije završeno liječenje, budući da se radi o aktivnom procesu koji zahtijeva kontinuirane modifikacije na temelju postavljenih ciljeva i praćenja ishoda liječenja. Cilj liječenja u eri biološke terapije jest 90 – 100% poboljšanje psorijaze u odnosu na početak liječenja (Δ PASI 90 ili 100). U oboljelih od izrazito teškog oblika psorijaze cilj je ostvarenje apsolutnog PASI <3. Kao alat procjene težine bolesti od strane oboljelih, u djece i adolescenata do 16. godine najčešće se koristi DLQI modificiran za dječju dob (CDLQI). Pitanja u upitniku prilagođena su djeci kako bismo dobili što bolju sliku o utjecaju psorijaze na svakodnevni život, osobito na odnose s okolinom, dnevne aktivnosti i učinkovitost liječenja.¹ Odabir terapije ovisi o komorbiditetima, težini kliničke slike, ali i željama bolesnika. Većina djece oboljele od blagog oblika psorijaze uspješno se liječi lokalnom terapijom, poput lokalnih kortikosteroida, najčešće u kombinaciji s analogom vitamina D kalcipotriolom. Lokalni imunomodulatori, takrolimus i pimekrolimus prikladni su za liječenje psorijatičnih promjena na licu i u genitalnoj regiji. Umjerena do teška psorijaza zahtijeva primjenu fototerapije ako je dostupna te sistemske konvencionalne ili biološke terapije. Rano i uspješno liječenje psorijaze predstavlja prediktor povoljnoga terapijskog ishoda, premda je još prerano govoriti o modifikaciji tijeka bolesti.

Rasprava

Učestalost i vrsta komorbiditeta u djece oboljele od psorijaze prate učestalost komorbiditeta u odraslih. Od velike je važnosti redovito vršiti probir na komor-

biditete i konkomitantne bolesti, budući da su jedan od temelja na kojima se donosi odluka o vrsti liječenja. Dob pojave psorijatičnog artritisa (PsA) u djece varira, no većina djece obolijeva u dobi od druge do treće i desete do dvanaeste godine života. PsA se u 80% djece javlja prije pojave kožnih promjena. Rana terapijska intervencija reumatologa sistemskom terapijom izravno utječe na blažu kliničku sliku psorijaze dječje dobi. PsA se u dječjoj populaciji manifestira karakterističnim simptomima u vidu bolnosti, otoka i ukočenosti zglobova tijekom dužeg mirovanja ili ujutro nakon buđenja.⁶ Oligoartikularna bolest i daktilitis javljaju se većom učestalošću u manje djece, osobito djevojčica. Entezitis i zahvaćenost aksijalnih zglobova češći su u starije djece i dječaka.^{6,7} Sljedeći važan komorbiditet jest metabolički sindrom koji obuhvaća najmanje tri kardiovaskularna čimbenika rizika, uključujući pretilost, hipertenziju, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju i inzulin-rezistentni dijabetes. Masno tkivo je metabolički izrazito aktivno i u pretilih osoba luči veliku količinu proinflamatornih citokina poput interleukina 1 (IL-1), IL-6 i TNF-alfa, uz smanjenu ekspresiju antiinflamatornog adiponektina.⁸ Djeca oboljela od psorijaze češće su pretila od vršnjaka i boluju od težeg oblika bolesti. Udruženost pretilosti i psorijaze, stanja povezanih sa sistemskom upalom i pojačanom diferencijacijom pomagačkih Th1 i Th17 stanica, doprinosi kroničnoj prirodi upalnih promjena u koži.⁹ Važna je rana regulacija tjelesne težine kod pretile djece oboljele od psorijaze, stoga ne smijemo zaboraviti u liječenje uključiti nutricionista i endokrinologa. Pretilost isto tako predstavlja i nezavisni čimbenik za razvoj nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), stoga se preporučuje svake dvije do tri godine od devete godine života u probir komorbiditeta uključiti testove jetrene funkcije.¹⁰ Povezanost psorijaze i kardiovaskularnih bolesti temelji se na kroničnom upalnom stanju organizma uzrokovanom psorijazom. Upala dovodi do inzulinske rezistencije, oštećenja endotelne stanice i stvaranja aterosklerotskih plakova. Zamislimo li da je ovaj mehanizam prisutan od dječje dobi, lako možemo objasniti povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti u odraslih bolesnika sa psorijazom. Koncept je poznat i kao *psorijatični marš*.¹¹ Preporučuje se redovita godišnja kontrola krvnog tlaka u djece starije od tri godine oboljele od psorijaze. Dijabetes tipa 1 i tipa 2 javljaju se s većom učestalošću u pretilih pedijatrijskih bolesnika sa psorijazom u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne mase.¹² Ne manje važan, no često zapostavljen komorbiditet psorijaze predstavlja depresija.¹³ Vidljive kožne promjene izrazito su stresne u bilo kojem periodu odrastanja, na što jasno ukazuju rezultati upitnika DLQI. Djeca sa psorijazom često su predmet izrugivanja druge djece, nazivaju ih pogrdnim imenima i na razne načine stigmatiziraju. Poslje-

dica je emocionalna i socijalna izolacija s trajnim utjecajem na mentalno zdravlje. Osim ponašanja okoline prema oboljelima, glavnu ulogu u nastanku mentalnih poremećaja ima neuroinflamacija, važna manifestacija sistemske upale u oboljelih od psorijaze. Psorijaza dječje dobi može biti udružena i s upalnom bolesti crijeva (IBD) poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti te je stoga neophodno svu djecu sa psorijazom i sumnjom na IBD uputiti gastroenterologu. Ukupna stopa navedenih komorbiditeta u oboljelih od psorijaze mladih od dvadeset godina dvostruko je veća u odnosu na vršnjake (14,4% vs. 7,2%).¹⁴ Imajući u vidu kompleksnost bolesti, od velike je važnosti odabrati pravu terapiju i što ranije započeti liječenje. Većina djece oboljele od psorijaze uspješno se liječi lokalnom terapijom. Umjerena do teška psorijaza zahtijeva sistemsku terapiju. Značajan broj sistemskih lijekova koji se koriste u liječenju odraslih bolesnika sa psorijazom koristi se i u dječjoj dobi, ali zbog ograničenog broja kliničkih ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti navedenih lijekova u liječenju juvenilne psorijaze takva primjena je često izvan službeno registrirane indikacije, odnosno radi se o „off-label“ primjeni lijekova. Njihovu primjenu, osobito u dječjoj dobi, olakšava postojanje nacionalnih smjernica za liječenje psorijaze. Odluku o vrsti terapije donosimo na temelju proširenosti bolesti (PASI \geq 10, zahvaćena površina tijela (BSA) \geq 10 i CDLQI \geq 10), težine kliničke slike, ali i zahvaćenosti posebnih regija poput lica, vlasišta, šaka, noktiju i genitalne regije. Psorijaza koja zahvaća vidljive dijelove tijela, bez obzira na BSA i PASI, klasificira se kao umjerena do teška psorijaza zbog velikog utjecaja na mentalno zdravlje. U liječenju blage psorijaze (BSA $<$ 10, PASI $<$ 10, DLQI $<$ 10) terapija izbora su lokalni kortikosteroidi kao monoterapija ili u kombinaciji s analogom vitamina D. Lokalni analozi vitamina D, osim u prethodno navedenoj kombinaciji s lokalnim kortikosteroidima, mogu se koristiti i u monoterapiji (kalcipotriol i kalcitriol) jedanput dnevno do postizanja zadovoljavajuće kontrole psorijaze, a zatim dva puta tjedno kao terapija održavanja ili se mogu primjenjivati na dane kada se ne koriste lokalni kortikosteroidi tijekom pogoršanja psorijaze. Tako se na područja većeg rizika za razvoj atrofije kože poput lica, vrata i genitalne regije preporučuje lokalna primjena inhibitora kalcineurina, tacrolimusa i pimecrolimusa. Tacrolimus 0,1% i 0,03% mast i pimecrolimus 1% krema mogu se koristiti i kao proaktivna terapija, nakon potpune regresije promjena dva puta tjedno na područja zahvaćena psorijazom, temeljem spoznaja dobivenih u liječenju atopijskog dermatitisa. Primjena dva puta tjedno tijekom dvanaest mjeseci 0,03% tacrolimus masti pokazala se učinkovitom u prevenciji, kasnijem početku i smanjenju recidiva atopijskog dermatitisa.¹⁵ Emolijentni pripravci za njegu i uljne kupke sastavni su dio liječenja psorijaze te su neophodni za

oporavak oštećene kožne barijere. Svrbež, jedan od glavnih simptoma psorijaze, smatra se odgovornim za pogoršanje bolesti zbog oštećenja kože grebanjem i provociranja novih lezija zbog Koebnerovog fenomena. Umjerenu do tešku psorijazu u male djece i adolescenata teško je adekvatno liječiti lokalnom terapijom, budući da se radi o više od 10% površine kože zahvaćene psorijazom, pri čemu je često nedostatna količina propisanih lokalnih pripravaka, ali i povećan rizik od nuspojava. Fototerapija je dobar odabir za djecu čiji se roditelji ne mogu odlučiti za sustavnu terapiju. Negativan aspekt fototerapije svakako predstavlja vrijeme utrošeno na dolaske, izostanke iz škole, ali i slabija učinkovitost u dijela bolesnika. Najčešće korišteni oblik fototerapije u djece jest uskospektralna UVB fototerapija (NB UVB), a prikladna je u djece starije od šest godina i adolescenata. Metotreksat, ciklosporin i acitretin su najčešće korišteni sistemski konvencionalni lijekovi, premda se primjenjuju izvan odobrene indikacije za dob. Sistemski kortikosteroidi su odavno napuštena terapija plak psorijaze zbog rizika od egzacerbacije bolesti po prekidu liječenja. Metotreksat je idealan za liječenje relativno stabilne bolesti u djece koja će tolerirati odgođeni i spori početak djelovanja, kao i učestalo vađenje krvi, budući da nisu dostupni biomarkeri na temelju kojih bismo izdvojili skupinu bolesnika s povećanim rizikom od nuspojava poput hepatotoksičnosti. U adolescentica je obvezna kontracepcija zbog teratogenog učinka lijeka. Metotreksat se primjenjuje jedanput tjedno. Maksimalan terapijski učinak ostvaruje se nakon 12 do 16 tjedana. Tijekom liječenja metotreksatom, kao i drugom imunosupresivnom i biološkom terapijom, ne smiju se primjenjivati žive vakcine. Lijek se ne smije koristiti u djece s aktivnim infekcijama i imunosupresivnim bolestima. Kao i prije primjene drugih imunosupresiva, preporučuje se učiniti serologiju na virus *Varicella zoster* (VZV) u djece koja nisu preboljela varičele. Ciklosporin je lijek izbora u akutnom pogoršanju teške plak, pustulozne i eritodermijske psorijaze dječje dobi. Brz početak djelovanja i dobra podnošljivosti u djece daju mu prednost pred drugom konvencionalnom sistemskom terapijom. Potencijalni nefrotoksični učinak ograničava njegovu primjenu na 6 do 12 mjeseci. Tijekom liječenja potrebno je praćenje laboratorijskih nalaza i krvnog tlaka, a u slučaju nuspojava potrebno je pridržavati se smjernica. Acitretin, sistemski retinoid, danas se rijetko koristi u liječenju psorijaze dječje dobi. Monoterapija acitretinom sve se više napušta zbog slabe učinkovitosti i loše podnošljivosti, a u starijih adolescenata može se kombinirati s fototerapijom (re-NB UVB i re-PUVA), osobito u slučajevima kada je druga sistemska terapija kontraindicirana. Ne preporučuje se primjena u djevojaka generativne dobi zbog teratogenog učinka. Adekvatna kontracepcija je potrebna tijekom liječenja i tri godine po prestanku

TABLICA 1. SISTEMSKA KONVENCIONALNA TERAPIJA PSORIJAZE DJEČJE DOBI
TABLE 1. SYSTEMIC CONVENTIONAL THERAPY FOR PEDIATRIC PSORIASIS

Lijek / Drug	Doziranje / Dosing	Mehanizam djelovanja / Mechanism of action	Kontraindikacije / Contraindications	Nuspojave / Side-effects
Metotreksat* / Methotrexate*	0,1 – 0,4 mg/kg jedanput tjedno (maksimalno 25 mg/tjedan u adolescenata) Početna doza 5 mg/tjedno, u slučaju urednih nalaza (procjena toksičnog učinka na koštanu srž), postupno podizati dozu do postizanja terapijskog učinka / 0,1–0,4 mg/kg once a week (maximum 25 mg/week in adolescents) Initial dose 5 mg/week, in the case of normal test results (assessment of toxic effect on bone marrow), gradually increase dose until therapeutic effect is achieved	Inhibicija dihidrofolat reduktaze / Inhibition of dihydrofolate reductase	Bolesti jetre, sindromi imunodeficiencije, značajno oštećenje bubrega ili jetre, planiranje trudnoće ili trudnoća, ozbiljne aktivne infekcije, hematološki poremećaji / Liver disease, immunodeficiency syndromes, substantial kidney or liver damage, planning pregnancy, severe active infections, hematologic diseases	Mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, hepatotoksičnost, intersticijski pneumonitis, supresija koštane srži, infekcije, fotosjetljivost / Nausea, vomiting, diarrhea, headache, hepatotoxicity, interstitial pneumonitis, bone marrow suppression, infections, photosensitivity
Acitretin* / Acitretin*	≤ 0,5 – 1 mg/kg/dan Početi s nižom dozom / ≤ 0,5–1 mg/kg/day Begin with lower dose	Regulacija rasta stanica epidermisa i apoptoza / Regulation of epidermal cellular growth and apoptosis	Teško oštećenje jetre ili bubrega, nekontrolirana hiperlipidemija, istovremena primjena tetraciklina ili derivata vitamina A, trudnoća / Severe kidney or liver damage, unregulated hyperlipidemia, simultaneous application of tetracyclines or vitamin A compounds, pregnancy	Sušuća koža i sluznica (xerosis, cheilitis, xerophthalmia), paronihija (granulacije periungvalno), dislipidemija, porast jetrenih enzima, rijetko hiperostoze koštanog sustava, kalcifikacije ligamenata / Dry skin and mucosa (xerosis, cheilitis, xerophthalmia), paronychia (periungual granulation), dyslipidemia, elevated liver enzymes, rarely osseous hyperostosis, ligament calcifications
Ciklosporin* / Cyclosporine*	2,5 – 5 mg/kg/dan (max 5 mg/kg/dan) Ograničiti primjenu na 6–12 mjeseci. Početi terapiju s dozom od 2,5 mg/kg/dan / 2.5–5 mg/kg/day (max 5mg/kg/day) Limit application to 6–12 months. Begin therapy with 2.5 mg/kg/day	Inhibicija limfocita T i produkcije interleukina 2 (IL-2) i interferona γ (IFN- γ) / Inhibition of T lymphocytes and interleukin 2 (IL-2) and interferon γ (IFN- γ) production	Aktivne, ozbiljne infekcije, poremećaj funkcije bubrega, nekontrolirana hipertenzija, karcinomi (osim nemelanomskih tumora kože), fototerapija / Active, serious infections, kidney dysfunction, unregulated hypertension, carcinoma (apart from non-melanoma skin neoplasms), phototherapy	Smanjena bubrežna funkcija, hipertenzija, hiperkalemija, hipermagnezemija, hiperplazija gingive, hipertrichoza, mučnina, povraćanje, dijareja, artralgijske, glavobolja, parestezije / Reduced kidney function, hypertension, hyperkalemia, hypermanganesemia, gingival hyperplasia, hypertrichosis, nausea, vomiting, diarrhea, arthralgia, headache

* odobreni u liječenju psorijaze odraslih, ali ne i psorijaze dječje dobi / approved for treatment of adult but not pediatric psoriasis patients

terapije acitretinom. Doziranje, mehanizam djelovanja, kontraindikacije i nuspojave metotreksata, ciklosporina i acitretina navedene su u tablici 1. Posebno mjesto u liječenju psorijaze posvećeno je biološkoj terapiji. Upravo razumijevanje patogeneze dovelo je do novih standarda u liječenju psorijaze uz postizanje potpune ili gotovo potpune regresije bolesti. Biološki lijekovi djeluju protuupalno ciljanim djelovanjem na signalne putove u stanici regulacijom diferencijacije, regrutacije i apoptoze imunoloških stanica. Najnoviji podatci upućuju na veću sigurnost biološke terapije u liječenju psorijaze dječje dobi u usporedbi s primje-

nom konvencionalne sistemske terapije.^{16,17} Osim sigurnosnog profila, biološki lijekovi pokazuju značajno veću djelotvornost, stoga se danas sve češće razmatraju kao prva linija liječenja psorijaze. Europska medicinska agencija (EMA) odobrila je pet bioloških lijekova za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece koja su kandidati za sistemska terapiju – u dobi od četiri ili više godina adalimumab (≥ 15 kg) te u dječje dobi od šest ili više godina etanercept, ustekinumab (≥ 15 kg), iksekizumab (≥ 25 kg) i sekukinumab. Adalimumab je pokazao značajno veću i održanu učinkovitost u ostvarenju PASI 75 u usporedbi s metotreksatom

TABLICA 2. ADALIMUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 2. ADALIMUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza / Recommended dose
15 kg do < 30 kg / 15 kg to < 30 kg	Početna doza od 20 mg, zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši od tjedan dana nakon početne doze / Initial dose of 20 mg, followed by 20 mg every other week, starting one week after the initial dose
≥30 kg / ≥30 kg	Početna doza od 40 mg, zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od tjedan dana nakon početne doze / Starting dose of 40 mg, followed by 40 mg every other week, starting one week after the initial dose

* samo za djecu stariju od 4 godine / only for children >4 years old

TABLICA 3. USTEKINUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 3. USTEKINUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza / Recommended dose	Interval doziranja / Dosing interval
≤ 60 kg / ≤ 60 kg	0,75 mg/kg / 0,75 mg/kg	0., 4., potom svakih 12 tjedana / Week 0, 4, then every 12 weeks
> 60 kg ≤ 100 kg / > 60 kg ≤ 100 kg	45 mg / 45 mg	0., 4., potom svakih 12 tjedana / Week 0, 4, then every 12 weeks
>100 kg / >100 kg	90 mg / 90 mg	0., 4., potom svakih 12 tjedana / Week 0, 4, then every 12 weeks

*samo za stariju djecu od 6 godina

*only for children >6 years old

TABLICA 4. SEKUKINUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 4. SECUKINUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza / Recommended dose
<25 kg / <25 kg	75 mg / 75 mg
25 do <50 kg / 25 to <50 kg	75 mg / 75 mg
≥50 kg / ≥50 kg	150 mg (može se povećati do 300 mg) / 150 mg (can be increased to 300 mg)

* samo za stariju djecu od 6 godina / only for children >6 years old

TABLICA 5. IKSEKIZUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 5. IXEKIZUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza 0. tjedan / Recommended dose week 0	Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon 0. tjedna / Recommended dose every 4 weeks following week 0
25 – 50 kg / 25–50 kg	80 mg / 80 mg	40 mg / 40 mg
>50 kg / >50 kg	160 mg (2 injekcije od 80 mg) / 160 mg (2 injections of 80 mg)	80 mg / 80 mg

* samo za djecu stariju od 6 godina / only for children >6 years old

(58% naspram 32%).^{18,19} Ustekinumab je učinkovit u liječenju umjerene do teške plak psorijaze dječje dobi uz postizanje PASI 75 odgovora u 84% djece i PASI 90 u 64% oboljelih.²⁰ Iksekizumab je učinkovit u liječenju umjerene do teške plak psorijaze dječje dobi, uz ostvarenje PASI 75 u 89% oboljele djece i sPGA (0,1) u 81% oboljelih.²¹ Sekukinumab u nižoj i višoj dozi pokazao je veću učinkovitost u usporedbi s placebom u postizanju PASI 75 (80% i 77,5% naspram 14,6%) i PASI 90 (72,5% i 67,5% naspram 2,4%) i veću učinkovitost u usporedbi s etanerceptom (PASI 75/90/100: niža doza sekukinumaba 87,5%/75%/40% i viša doza 87,5%/80%/47,5% naspram etanercepta 68,3%/51,2%/22%)²². Doziranje adalimumaba, ustekinumaba, sekukinumaba i iksekizumaba navedeno je u **tablicama 2, 3, 4 i 5**. Najčešće nuspojave biološke terapije jesu reakcije na mjestu injekcije te infekcije gornjega respiratornog sustava. U djece oboljele od psorijaze liječene biološkim lijekovima nije zabilježena povećana učestalost malignih bolesti. Posebno je važno pratiti i rano liječiti infekcije, a u slučaju pojave težih infekcija koje zahtijevaju antibiotsko liječenje preporučuje se na kratko prekinuti biološku terapiju do izlječenja infekcije, odnosno nestanka simptoma. Nuspojave specifične za pojedini razred bioloških lijekova utječu na odabir terapije u djece s komorbiditetima. U djece s aktivnom IBD i psorijazom preporučuje se primjena bioloških lijekova učinkovitih u obje indikacije, npr. inhibitori TNF-alfa i IL12/23. Cijepljenje živim vakcinama treba planirati prije uvođenja imunosupresivne terapije, tako i bioloških lijekova. Prije početka liječenja važno je učiniti detaljnu laboratorijsku obradu uključujući probir za tuberkulozu (npr. QuantiFERON-TB), hepatitis B, C i HIV te klinički pregled bolesnika. Važno je pratiti djecu i adolescente na biološkoj terapiji primjenom detaljne anamneze i kliničkog pregleda svaka tri mjeseca, pri čemu nije neophodno na svakom kontrolnom pregledu ponavljati laboratorijske nalaze poput krvne slike, transaminaza i slično, osim u djece s poznatim konkomitantnim bolestima ili komorbiditetima.²³

Zaključak

U zaključku možemo reći da se biološki lijekovi sve češće koriste kao prva linija liječenja djece s umjerenom do teškom plak psorijazom u kojih je indicirana

sistemska terapija temeljem velikog broja dostupnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti. Nedostatak je visoka cijena u odnosu na konvencionalnu sistemsku terapiju, no s obzirom na to da je broj djece oboljele od psorijaze koja zahtijevaju sistemsku terapiju značajno manji (10 – 20%) u usporedbi s odraslim bolesnicima, kao i da se sva ostala sistemska konvencionalna i lokalna terapija koristi izvan odobrene indikacije za dob, mjesto biološke terapije trebalo bi biti u prvoj liniji liječenja umjerene do teške plak psorijaze dječje dobi. Psorijazu dječje dobi karakterizira kroničan, no ujedno i nepredvidiv tijek praćen remisijama i egzacerbacijama bolesti. Upravo zato ranim učinkovitim i sigurnim liječenjem djece s umjerenom do teškom plak psorijazom imamo priliku spriječiti kumulativan učinak psorijaze na fizičko i mentalno zdravlje djece i adolescenata, ali i značajno smanjiti troškove liječenja uznapredovale psorijaze i njezinih komorbiditeta.

LITERATURA

1. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA i sur. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. *Br J Dermatol.* 2013;169:734–59.
2. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:433–8.
3. Ozden MG, Tekin NS, Gurer MA, Akdemir D, Dođramaci C, Utas S i sur. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:306–12.
4. Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):573–4.
5. Eickstaedt JB, Killpack L, Tung J, Davis D, Hand JL, Tollefson MM. Psoriasis and psoriasiform eruptions in pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:253–60.
6. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM, Daniels SR, Eichenfield A i sur. Pediatric psoriasis comorbidity screening guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017;153:698–704.
7. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):437–43.
8. Zhu KJ, He SM, Zhang C, Yang S, Zhang XJ. Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol.* 2012;39(2):181–3.
9. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G i sur. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:166–76.
10. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM i sur. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.
11. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20:303–7.
12. Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150:573–4.
13. de Jager ME, De Jong EM, Evers AW, Van De Kerkhof PC, Seyger MM. The burden of childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:736–7.
14. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633–6.
15. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Baccaletti V, Cainelli T i sur. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1348–56.
16. Garber C, Creighton-Smith M, Sorensen ET, Dumonte N, Gottlieb AB. Systemic Treatment of Recalcitrant Pediatric Psoriasis: A Case Series and Literature Review. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:881–6.
17. Bronckers IMGI, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL i sur. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated with Methotrexate vs. Biologic Agents. *JAMA Dermatol.* 2020;156:384–92.
18. Papp K, Thaci D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD i sur. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:40–9.
19. Thaci D, Papp K, Marcoux D, Weibel L, Pinter A, Ghislain PD i sur. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized double-blind, phase III study. *Br J Dermatol.* 2019;181:1177–89.
20. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, Barber K, Landells I, Eichenfield i sur. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to <12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol.* 2020;183:664–72.
21. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magarifios G, Bagel J, Pinter A, Cather J i sur. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020;183:231–41.
22. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianaks A, Morita A, Rivas E i sur. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):938–47.
23. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW i sur. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:161–201.



Psihodermatologija u dječjoj i adolescentnoj dobi

Psychodermatology in children and adolescents

Nives Pustišek^{1,2} , Suzana Ožanić Bulić^{1,2}, Iva Crnarić¹

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Hrvatsko katoličko sveučilište

Ključne riječi

DJEČJA PSIHODERMATOLOGIJA;
ADOLESCENTNA PSIHODERMATOLOGIJA;
PSIHOSOMATSKI POREMEĆAJI;
BIHEVIORALNO-KOGNITIVNA TERAPIJA

Keywords

PEDIATRIC PSYCHODERMATOLOGY;
ADOLESCENTS PSYCHODERMATOLOGY;
PSYCHOSOMATIC DISORDERS;
BEHAVIORAL COGNITIVE THERAPY

SAŽETAK. Cilj rada je prikazati značaj psihodermatologije u liječenju kroničnih bolesti kože dječje i adolescentne dobi. Razdoblje odrastanja i sazrijevanja važno je za razvoj percepcije vlastitog tijela, samopoštovanja i osjećaja zadovoljstva. Odrastati opterećen i pod pritiskom kožne bolesti može imati dugoročne posljedice ne samo za razdoblje djetinjstva i adolescencije, već i za odraslu dob. Upravo se zato uz klasičnu dermatološku terapiju, edukaciju o bolesti i načinima liječenja, sve više kao dio dermatološke terapije kroničnih bolesti kože dječje i adolescentne dobi koristi i psihoterapija koja pomaže lakše se suočiti s bolesti i smanjiti utjecaj bolesti na kvalitetu života.

SUMMARY. The aim of the paper is to show the importance of psychodermatology in the treatment of chronic skin diseases in children and adolescents. The period of growing up and maturing is important for the development of the perception of one's own body, self-esteem and sense of satisfaction. Growing up burdened and under the pressure of a skin disease can have long-term consequences, not only for the period of childhood and adolescence, but also for adulthood. This is precisely why, in addition to classic dermatological therapy, education about the disease and methods of treatment, psychotherapy is increasingly used as part of chronic skin diseases treatment in children and adolescents, helping them to face the disease more easily and reducing the impact of the disease on the quality of life.

Psihodermatologija je grana medicine koja objedinjuje dermatovenerologiju, psihijatriju i kliničku psihologiju, a proučava utjecaj psiholoških čimbenika na početak, tijek i liječenje bolesti kože.^{1–4} Iako je veza uma i kože poznata još od davnina te se spominje u Hipokratovim zapisima⁵, psihodermatologija je relativno nova grana medicine i prvi put ju spominje *Herman Mustaph* 1976. godine.⁶ Koža je organ najpristupačniji pogledima okoline. Bolesti kože se ne mogu sakriti, javne su, utječu na odnos bolesnika s drugim ljudima te često imaju za posljedicu povlačenje u sebe, smanjenje samopouzdanja i društvenu izoliranost. Dječja i adolescentna psihodermatologija ima svoje posebnosti jer je upravo razdoblje odrastanja i sazrijevanja važno za razvoj percepcije vlastitog tijela, samopoštovanja i osjećaja zadovoljstva. Odrastati opterećen i pod pritiskom kožne bolesti može imati dugoročne posljedice ne samo za razdoblje djetinjstva i adolescencije, već i za odraslu dob.⁷

Klasifikacija psihodermatoloških bolesti

Više je različitih podjela psihodermatoloških bolesti.⁸ Najčešće korištena podjela u dječjoj dobi, prema Chiriac i suradnicima, uključuje tri skupine bolesti.⁷ Prva skupina bolesti su *primarno psihijatrijski poremećaji s manifestacijom na koži*.⁷ U ovoj skupini nema primarne bolesti kože, već sve promjene na koži uzro-

kuje sam bolesnik. Najčešće bolesti u ovoj skupini u djece i adolescenata su ponavljajući poremećaji usmjereni na tijelo (engl. *body focused repetitive disorder*) u koje se ubrajaju trihotilomanija, ekskoriijacijski poremećaj (engl. *skin picking*), grickanje noktiju, grickanje ili čupkanje kože oko noktiju, grickanje usana ili bukalne sluznice, sisanje palca ili prstiju, kopkanje nosa i slično.⁹ Dizmorfnu tjelesni poremećaj (engl. *body dysmorphic disorder*) najčešće počinje u adolescenciji, a zbog utjecaja društvenih mreža u mlađih osoba sve je učestaliji.¹⁰ Deluzija parazita je rjeđa u dječjoj i adolescentnoj nego u odrasloj dobi, ali ono što znamo vidjeti u djece jest deluzija *by proxy*, gdje je roditelj ili staratelj uvjeren da dijete ima parazite ili druge uzročnike na koži.¹¹

Druga skupna psihodermatoloških bolesti jesu *psihosomatske ili psihofiziološke bolesti*.⁷ Najčešće su izazvane ili pogoršane djelovanjem stresa. Radi se o kroničnim upalnim bolestima kože poput psorijaze, akne, atopijskog dermatitisa, seborejičnog dermatitisa, različitih alopecija i slično. Etiologija bolesti je multifaktorijska i bolesti su uzrokovane kombinacijom nasljedne predispozicije, promijenjenoga imunološkog odgovora, promjena u mikrobiomu kože, okolišnih čimbe-

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Nives Pustišek, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2401-9238>
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, e-pošta: pustisek.nives@gmail.com

TABLICA 1. KLASIFIKACIJA PSIHODERMATOLOŠKIH BOLESTI U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ PSIHODERMATOLOGIJI
 TABLE 1. CLASSIFICATION OF PSYCHODERMATOLOGICAL DISEASES IN CHILD AND ADOLESCENT PSYCHODERMATOLOGY

Skupina psihodermatoloških bolesti / Group of psychodermatological diseases	Primjeri bolesti / Examples of disease
Primarno psihijatrijski poremećaji s manifestacijom na koži / Primary psychiatric disorders with skin manifestation <ul style="list-style-type: none"> Promjene na koži nastaju kao posljedica psihopatoloških stanja. / Skin changes occur as a result of psychopathological conditions. 	<ul style="list-style-type: none"> Artefaktni dermatitis / Dermatitis artefacta Paraartefaktni dermatitis / Dermatitis para artefacta Deluzija parazita / Delusions of parasitosis Somatoformni poremećaji / Somatoform disorders Dismorfni tjelesni poremećaj / Body dysmorphic disorder
Psihosomatske bolesti / Psychosomatic diseases <ul style="list-style-type: none"> Stres je jedan od razloga izbijanja ili pogoršanja bolesti. / Stress is one of the reasons for the outbreak or worsening of the disease. 	<ul style="list-style-type: none"> Psorijaza / Psoriasis Atopijski dermatitis / Atopic dermatitis Ekscorirane akne / Acnae excoriate Kronična urtikarija / Urticaria chronica Seborejični dermatitis / Seborrheic dermatitis Hiperhidroza / Hyperhidrosis
Sekundarni psihijatrijski poremećaji primarno dermatoloških bolesti / Secondary psychiatric disorders of primary dermatological diseases <ul style="list-style-type: none"> Poremećaji ili stanja koja nastaju kao psihološka reakcija na bolest kože / Disorders or conditions that arise as a psychological reaction to the skin disease 	<ul style="list-style-type: none"> Anksiozni poremećaji / Anxiety disorders Depresivni poremećaji / Depressive disorders Sniženo samopoštovanje / Lowered self-esteem Socijalna izolacija / Social isolation

Modificirano prema Chiriac A i sur.⁷ / Modified according to Chiriac A et al.⁷

nika i slično. No, jedna od komponenti nastanka ili pogoršanja bolesti jest i reakcija osobe na stresna događanja. Poznato je, primjerice, da se atopijski dermatitis u neke djece pogoršava vezano uz školski stres, rastavu roditelja, promjenu mjesta stanovanja i slično. Situacija se komplicira jer se bolest pogoršava u stresu, a s druge strane, bolest sama po sebi pojačava stres te se oboljeli često nalaze u „zatvorenom krugu“.

Treća skupina psihodermatoloških bolesti jesu *primarno dermatološke bolesti sa sekundarnom psihijatrijskom simptomatologijom*.⁷ Ova skupina bolesti najčešća je u svakodnevnoj dermatološkoj praksi. U teoriji to mogu biti sve bolesti unutar dermatovenerologije. Najčešće su to ipak kronične i/ili recidivirajuće bolesti kože, posebice one koje se nalaze na dijelovima tijela koji su izloženi pogledima drugih ljudi, poput psorijaze, atopijskog dermatitisa, akne i slično. Budući da je atopijski dermatitis najčešća dječja kronična upalna bolest kože, kod nje se upravo i primjećuje razvoj mentalnih komorbiditeta kroz odrastanje, što je poznato pod nazivom psihijatrijski marš.¹² Već u ranom djetinjstvu primjećuju se poremećaji privrženosti (engl. *attachment*) između djece i roditelja, osobito oboljelog djeteta i majke.¹³ Roditelji, u strahu da će se dermatitis pogoršati, ne dopuštaju brigu o djetetu baki, djedu ili drugoj osobi.¹³ Ovaj tip odnosa roditelj – dijete u ranom djetinjstvu stvara lošu bazu za socijalne odnose kasnije u životu, odnosno može dovesti do razvoja niskog samopoštovanja.^{12,14} Ulaskom u kasno djetinjstvo i adolescenciju, često se uz bolesti kože razvijaju različiti oblici anksioznosti, osobito socijalna anksioznost. Koža je organ dostupan pogledima okoline i komentari okoline iscrpljuju. Djeca školske dobi često navode ismijavanja, neprihvatanja vršnjaka, čak

i *bullying*.¹⁵ Adolescenti zbog komentara okoline izbjegavaju druženja. Pogoršanja dermatitisa također silno iscrpljuju. Ne može se predvidjeti kada će doći do pogoršanja, a osjećaj krivnje „da sam učinio nešto pogrešno“ ogroman je. Djeca i adolescenti razvijaju nisko samopoštovanje, odnosno veliku udaljenost od onoga „kakav jesam“ i „kakav bih želio biti“. Upravo zato često se osjećaju manje vrijednima i nezadovoljnima sobom. Osobe s niskim samopoštovanjem nesigurnije su i neodlučnije, ovisnije o mišljenju i ocjeni drugih, anksioznije, depresivnije te manje uspješne u ostvarenju vlastitih potencijala. Studije su pokazale veću učestalost depresije i suicidalnosti u adolescenata oboljelih od atopijskog dermatitisa u usporedbi sa zdravim adolescentima.¹² Viša učestalost mentalnih komorbiditeta u oboljelih od kroničnih upalnih bolesti kože ima dva moguća objašnjenja.¹⁶ Prvo objašnjenje jest da se promjene raspoloženja, anksioznost i depresivna raspoloženja javljaju kao posljedica kroničnog umora vezanog primjerice uz noćni svrbež i nesanicu kod atopijskog dermatitisa. Drugo je objašnjenje da psihijatrijski simptomi nastaju kao posljedica istih patogenetskih mehanizama koji dovode do upale u koži. Proupalni citokini prolaze krvno-moždanu barijeru i aktiviraju neuropatogenetske mehanizme koji utječu na emocionalnu kontrolu, što pridonosi razvoju mentalnih zdravstvenih problema.¹⁶

U tablici 1 prikazana je klasifikacija psihodermatoloških bolesti dječje i adolescentne dobi.⁷

Pristup psihodermatološkom pacijentu

Dobar terapijski odnos pacijenta i liječnika, odnosno roditelja i/ili staratelja i liječnika, od najveće je

važnosti u liječenju psihodermatoloških bolesti.^{17,18} Liječnik mora imati dobre komunikacijske vještine, verbalne i neverbalne, biti empatičan, razumjeti oboljelog i obitelj, njihovu patnju i zabrinutost.^{17,18} Aktivno slušati pacijenta i roditelja, postavljati pitanja usmjerena na ponašanja, vjerovanja, misli i emocije, a ne stvarati osjećaj krivnje, osnova je dobrog terapijskog saveza. Tijekom razgovora treba dobiti uvid kako bolest utječe na svakodnevni život, raspoloženje, san, školske aktivnosti, odnose s drugim ljudima i slično, te kako se osoba i obitelj nosi s bolesti odnosno koliki je utjecaj bolesti na svakodnevni život. Kada god je moguće, trebalo bi za psihodermatološkog pacijenta planirati vremenski dulje termine konzultacije jer je često pritisak vremena ono što uzrokuje najveći stres i liječniku i pacijentu.¹⁷ Osigurati što mirniji prostor za pregled i konzultaciju bez dodatnih distrakcija poput primjerice ulaska kolega u ordinaciju, konzultacija studenata, telefonskih razgovora i slično.¹⁷

Uloga dermatologa u liječenju psihodermatološkog bolesnika jest prije svega postaviti ispravnu dijagnozu bolesti i preporučiti odgovarajuću dermatološku terapiju.¹ Pri odabiru terapije važno je terapiju prilagoditi svakom bolesniku individualno, njegovom načinu življenja, školskim obavezama, potrebama i hobijima. Važno je pacijente odnosno roditelje uključiti u izbor terapije i donošenje odluka o liječenju. U pristupu psihodermatološkom bolesniku moguće su dvije intervencije.¹ Prva intervencija koju prakticira većina dermatologa uključuje edukaciju i savjetovanje. Razumljivim jezikom oboljelom je potrebno objasniti prirodu bolesti (same dermatološke bolesti, ali i udruženih psihijatrijskih simptoma), razloge nastanka bolesti ako su poznati, potrebnu obradu, terapiju i utjecaj bolesti na kvalitetu života same osobe i njezine obitelji. Savjetovanje uključuje razgovor s oboljelim i članovima obitelji, uz usmene i pisane upute. Treba poticati oboljele da postavljaju pitanja i na njih odgovoriti jasno i razumljivo. Neodgovorena pitanja dovode do straha od liječenja, a često i napuštanja liječenja koje bolesnik ne razumije.¹⁹ Za neke od kroničnih dermatoloških bolesti, poput atopijskog dermatitisa, osmišljeni su strukturirani edukacijski programi za oboljele i članove obitelji vođeni timom sastavljenim od dermatologa, posebno educirane dermatološke medicinske sestre, psihologa i nutricionista pod nazivom „Škola atopije“.²⁰ Osim što oboljeli i članovi obitelji na ovaj način dobivaju potrebna znanja i vještine da se bolje nose s bolesti, pokazujemo im da u svome problemu nisu sami i da ih razumijemo. Druga skupina intervencija uključuje psihoterapiju i primjenu psihofarmaka.^{1,21} Psihoterapiju provode psihijatri, psiholozi, ali i dermatolozi s dodatnom edukacijom iz različitih psihoterapijskih usmjerenja.¹ Vrlo često korišten oblik psihoterapije u psihodermatologiji jest bihevioralno-kognitivna terapija (BKT).²²

Bihevioralno-kognitivna terapija

BKT kombinira dva pristupa – *bihevioralni*, koji objašnjava ponašanje, i *kognitivni*, koji se bavi načinom na koji ljudi razmišljaju.^{23,24} Polazište BKT-a jest da naše misli u određenoj situaciji (vlastita percepcija situacije) utječu na naše osjećaje i ponašanja.²⁵ Promijenimo li svoje ponašanje, promijenit će se naše misli i osjećaji, iako se situacija nije bitnije promijenila. Na primjer, osobe s kroničnim bolestima kože često izbjegavaju socijalne kontakte zbog negativnih misli „odvratan sam“ ili „nitko ne želi biti sa mnom“ i slično, što kratkoročno pomogne, no dugoročno dovodi do socijalne izoliranosti, usamljenosti i tuge. Kroz terapiju radi se na promjeni ponašanja. Ispravan pristup bio bi izložiti se i biti u kontaktu s ljudima, izabrati druženja i aktivnosti koje osobi odgovaraju, vježbati prepoznati znatiželju drugih ljudi te uvježbati odgovoriti na pitanja koja ljudi postavljaju, primjerice, „što ti je to na koži?“, „je li zarazno?“, „zašto opet nisi bio u školi?“ i slično. Ljudi su prirodno znatiželjni i potrebno ih je zadovoljiti, dati im kratko i jasno objašnjenje. U većini slučajeva to će biti dovoljno. Na opisani način radi se s djecom i adolescentima koji primjerice imaju vidljive kozmetičke nedostatke poput gigantskih kongenitalnih nevusa ili vaskularnih malformacija, ali i sa onima koji imaju kronične bolesti kože i socijalnu anksioznost potaknutu izgledom (engl. *social appearance anxiety*).²⁶ BKT se primjenjuje u liječenju depresije, anksioznih poremećaja, u terapiji ovisnosti, poremećaja ličnosti, poremećaja prehrane, liječenju kronične boli, problematike niskog samopoštovanja, problema u partnerskim odnosima i brojnim drugim poremećajima, a sve značajnije mjesto zauzima i u psihodermatologiji.²²

Osnovna karakteristika BKT-a jest strukturirana terapija, usmjerena na problem koji je precizno definiran.²⁵ Cilj terapije je željena promjena ponašanja, a ciljevi su konkretni i jasni, mjerljivi, ostvarivi i oblikovani u pozitivnim terminima. Ciljevi terapije nisu ciljevi terapeuta, već ciljevi u skladu sa stajalištima i vrijednostima pacijenta te ih je potrebno definirati na samom početku liječenja u dogovoru s pacijentom.²⁵ Terapija je zasnovana na edukacijskom modelu jer je većina emocionalnih i ponašajnih reakcija naučena. Kroz liječenje se pomaže pacijentu naučiti nove načine ponašanja i uvježbavati ih.

Od bihevioralnih tehnika u dječjoj i adolescentnoj psihodermatologiji najčešće se koriste tehnike relaksacije, tehnike distrakcije i tehnike prekidanja navika. Tehnike relaksacije uključuju usmjeravanje pažnje na nešto smirujuće što dovodi do opuštanja tijela i uma, poput abdominalnog disanja, progresivne mišićne relaksacije i tehnike vizualizacije. Brojne su metode prikladne za korištenje i kod najmanje djece te se uče kroz igru. Tehnika prekidanja navike (engl. *habitual rever-*

sal training, HRT) uvježbava nepoželjna ponašanja, primjerice, čupkanje kose, grickanje noktiju, češanje i slično, zamijeniti poželjnim ponašanjima.²⁷ HRT se uvježbava kroz nekoliko faza.²⁷ U prvoj fazi osoba mora osvijestiti situacije kada se ponašanje javlja kroz vođenje dnevnika aktivnosti. U drugoj fazi potrebno je razviti drugo ponašanje, odnosno „ruke zaposliti na drugi način“. Primjerice, umjesto da se češem, stiskam gumenu lopticu, gladim kožu ili slično. Treća faza se obično odrađuje zajedno s prvim dvjema, a to je razvijanje dodatne kontrole, na primjer, nositi duge rukave ili nositi svilene rukavice da se smanji grebanje kože. Četvrta faza uključuje uvježbavanje tehnika relaksacije, dok peta faza uključuje podršku okoline. Treća, četvrta i peta faza uvježbavaju se istovremeno od samog početka uvježbavanja terapijske tehnike.

Kognitivne tehnike su usmjerene na osvješćivanje i promjenu disfunkcionalnih obrazaca mišljenja.^{22,23} Osobe s kroničnim bolestima kože često imaju „teške“ misli, primjerice, „ovo nikada neće proći“, „izgledam grozno“, „on me izbjegava“, „sve je to zbog moje kože“. Često izbjegavaju socijalne kontakte zbog negativnih misli: „odvratan sam“ ili „nitko ne želi biti sa mnom“ i slično, što dodatno pojačava emocije usamljenosti i tuge. Kroz cijeli niz tehnika uvježbava se prepoznati negativne automatske misli i odgovoriti na njih prihvatljivijim, adaptivnijim odgovorom.^{22,23} Kroz terapiju radi se na jačanju samopoštovanja, što je posebno značajno za dječju i adolescentnu dob.^{22,23}

Zadnjih desetljeća razvija se novi pravac unutar BKT-a koji je, umjesto na sadržaj misli, usmjeren na procese mišljenja. Tijekom terapije osobe postaju svjesne svojih misli i prihvaćaju ih bez osuđivanja. U terapiji se teži promjeni načina mišljenja, a ne promjeni sadržaja misli. Treći val BKT-a uključuje sljedeće tehnike: kognitivnu terapiju temeljenu na *mindfulnessu* (engl. *mindfulness based cognitive therapy*, MBCT)²⁸, terapiju prihvaćanjem i posvećenošću (engl. *acceptance and commitment therapy*, ACT)²⁹, terapiju usmjerenu na suosjećanje (engl. *compassion focused therapy*, CFT).³⁰ Nove tehnike se sve više koriste u dermatologiji.^{31–33} Kroz uvježbavanje *mindfulnessa* (usredotočene svjesnosti, pomnosti) u terapiji svrbeža poriv za češanjem promatramo kao tjelesnu senzaciju koja nastaje, pojačava se i smanjuje te sam akt češanja nastojimo odgoditi i bolje kontrolirati.³¹ Razvijati i usvojiti suosjećanje prema sebi kroz tehnike CFT-a važno je tijekom procesa odrastanja.³⁰ Osjećaj krivnje zbog bolesti često je prisutan kod oboljelih. Oni trebaju prihvatiti da nisu krivi za to što su bolesni, ali su odgovorni što će dalje s time.³⁰

Zaključak

Značaj psihodermatologije u liječenju kroničnih bolesti kože dječje i adolescentne dobi izniman je. Kro-

nične bolesti kože imaju velik utjecaj na kvalitetu života oboljele osobe te često u oboljelih izazivaju osjećaj srama, niskog samopoštovanja i izostanka kontrole nad svojim životom te razvoja anksioznosti i depresije. Klasičan dermatološki pristup – postavljanje dijagnoze i propisivanje odgovarajuće dermatološke terapije često nije dovoljno. Osnova psihodermatološkog pristupa jest izgraditi dobar terapijski odnos s oboljelom osobom i roditeljima te prenijeti na njih otvoren, suosjećajan i pozitivan stav prema sebi te pružiti podršku i vjeru u liječenje. Osim edukacije i savjetovanja o bolesti, sve više se kao dio dermatološke terapije koristi i psihoterapija koja pomaže bolesnicima da se lakše suoče s bolesti i da smanje utjecaj bolesti na kvalitetu života.

LITERATURA

1. Poot F, Sampogna E, Onnis L. Basic knowledge in psychodermatology. *J Eur Dermatol Venereol*. 2007;21:227–34.
2. Marshall C, Taylor R, Bewley A. Psychodermatology in clinical practice: main principles. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(217):30–4.
3. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basic Concepts. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(217):35–7.
4. Azambuja RD. The need of dermatologists, psychiatrists and psychologists joint care in psychodermatology. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):63–71.
5. Franca K, Chacon A, Ledon J, Savas J, Nouri K. Psychodermatology: a trip through history. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):842–3.
6. Musaph H: *Psychodermatology*. U: Hill OW, ur. *Modern Trends in Psychosomatic Medicine*. London, Butterworths; 1976, str. 457–72.
7. Chiriac A, Brezenski P, Pinteala T, Chiriac AE, Foia L. Common psychocutaneous disorders in children. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:333–7.
8. Kuhn H, Mennella C, Magid M, Stamu-O'Brien C, Kroumpouzos G. Psychocutaneous disease. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:779–91.
9. Sampalo DG, Grant JE. Body focused repetitive behaviors and the dermatology patient. *Clin Dermatol*. 2018;36(6):723–7.
10. Al-Sarraf A, Khatib Y, Corazza O. The interaction between skin and mind: the case of body dysmorphic disorder. *Res Adv Psychiatr*. 2018;5(2):38–42.
11. Fisher JD. Emergency department presentation of 'delusional parasitosis by proxy'. Delusional parent, injured child. *Am J Emerg Med*. 2019;37(9):1806.e1–1806.e2.
12. Silverberg J. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:144–51.
13. Capozza K, Gadd H, Keley K, Russell S, Shi V, Schwartz A. Insights From Caregivers on the Impact of Pediatric Atopic Dermatitis on Families: "I'm Tired, Overwhelmed, and Feel Like I'm Failing as a Mother". *Dermatitis*. 2020;31(3):223–7.
14. Vivar KL, Kruse L. The impact of pediatric skin disease on self-esteem. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(1):27–31.
15. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: results of a qualitative study. *Scand J Caring Sci*. 2008(3):430–6.

16. *Oliveira C, Torres T.* More than skin deep: the systemic nature atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2019;29:250–8.
17. *Reichenberg JS, Kroumpouzos G, Magid M.* Approach to a psychodermatology patient. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(4):494–6.
18. *Poot F.* Doctor-patient relations in dermatology: obligations and rights for a mutual satisfaction. *J Eur Dermatol Venereol.* 2009;23:1233–9.
19. *Goleman D.* Emocionalna inteligencija. 10. Izdanje. Zagreb: Mozaik knjiga; 2020.
20. *Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubojević Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T.* The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):806–12.
21. *Kuhn H, Mennella C, Magid M, Stamu-O'Brien C, Kroumpouzos G.* Psychocutaneous disease: pharmacotherapy and psychotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:795–808.
22. *Revankar RR, Revankar NR, Balogh EA, Patel HA, Kaplan SG, Feldman SR.* Cognitive behavior therapy as dermatological treatment: a narrative review. *Int J Womens Dermatol.* 2022;8(4):e068.
23. *Wright JH.* Cognitive behavior therapy: Basic principles and recent advances. *FOCUS.* 2006;4(2):173–8.
24. *Fenn K, Byrne M.* The key principles of cognitive behavioural therapy. *InnovAiT.* 2013;6(9), 579–85.
25. *Beck JS.* Kognitivna terapija. Zagreb: Naklada Slap; 2011.
26. *Clarke A, Thompson AR, Jenkinson E, Rumsey N, Newell R.* CBT for appearance anxiety. *Psychosocial Intervention for anxiety due to visible difference.* 1. izd. West Sussex, UK: Wiley Blackwell; 2014.
27. *Dunbar AB, Magid M, Reichenber JS.* Habit reversal training for body focused repetitive behaviors. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(4):557–66.
28. *Kabat-Zinn J.* Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin Psychol: Sci Pract.* 2003;10:144–56.
29. *Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG.* Acceptance and commitment therapy. *The process and practice of mindfull change.* 2. izdanje. New York: The Guilford press; 2012.
30. *Gilbert P.* The origins and nature of compassion focused therapy. *Br J Clin Psychol.* 2014;53(1):6–41.
31. *Montgomery K, Norman P, Messenger AG, Thompson AR.* The importance of mindfulness in psychosocial distress and quality of life in dermatology patients. *Br J Dermatol.* 2016;175:930–6.
32. *Kennedy C.* Mindfulness and dermatology. *Int J Dermatol.* 2016;55(12):1417–8.
33. *Montgomery K, Thompson AR.* The potential role of mindfulness in psychosocial support for dermatology patients. *Clin Dermatol.* 2018;36(6):743–7.



Kontaktni alergijski dermatitis u pedijatrijskoj populaciji

Contact allergic dermatitis in the pediatric population

Dubravka Vuković^{1,2} , Marin Ogorevc³, Snježana Mardešić³

¹ Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Split

² Katedra za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta u Splitu

³ Zavod za anatomiju, histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi

KONTAKTNI DERMATITIS;
KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS;
ALERGENI; EPIKUTANI TEST

Keywords

CONTACT DERMATITIS;
ALLERGIC CONTACT DERMATITIS;
ALLERGENS; PATCH TEST

✉ Adresa za dopisivanje:

Dubravka Vuković, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-6485-6081>
Klinika za kožne i spolne bolesti,
Klinički bolnički centar Split,
Spincičeva 1, 21000 Split,
e-pošta: dglucina1@gmail.com

SAŽETAK. Kontaktni dermatitis je česta upalna bolest kože koja etiološki može biti alergijskog i iritativnog tipa. Iako djeca često imaju iritativni kontaktni dermatitis, dugo se smatralo da je kontaktni alergijski dermatitis (KAD) u ovoj populaciji rijedak, zbog nezrelosti dječjeg imunološkog sustava. Procijenjena prevalencija pedijatrijskog KAD-a je 16,5%, no uz problem nedovoljno često prijavljenih slučajeva bolesti te sa samo 1 – 10% provedenih epikutanih testova na ovoj populaciji. KAD je reakcija preosjetljivosti odgođenog tipa (tip IV reakcije), izazvana izlaganjem kože alergenu, a koja uključuje dvofazni stanični imunološki odgovor. Razlikujemo kliničku sliku akutnog i kroničnog KAD-a. U akutnom KAD-u dominiraju eritem, edem, papule, vezikule i intenzivan svrbež, a najčešće se javlja 24 – 72 sata nakon izlaganja alergenu. Kronični KAD je karakteriziran hiperkeratozom, deskvamacijom, lichenifikacijom i pucanjem kože. Kožne promjene, iako prevladavaju na mjestu kontakta s alergenom, nisu oštro ograničene i mogu se proširiti na druge regije. Najčešći kontaktni alergeni u pedijatrijskoj populaciji su: nikal, mješavina mirisa I, peruvijanski balzam, propilen glikol, kokamidopropil betain, bacitracin, neomicin, kobalt, formaldehid (i tvari koje ga oslobađaju), metilizotiazolinon i lanolin. Novi alergeni koji se posljednjih godina sve češće spominju u kontekstu pedijatrijskog KAD-a jesu: tvari u uređajima za dijabetes i elektroničkim napravama, u sportskim štitičima, u *slimeu*, linalol i limonen. Zlatni standard u dijagnostici jest epikutani test. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti kontaktni iritativni dermatitis, bakterijske i gljivične infekcije, svrab, psorijazu, dishidroziformni dermatitis, seboreični dermatitis, juvenilnu plantarnu dermatozu i dermatomiozitis. Osnova učinkovitog liječenja pedijatrijskih formi KAD-a su: točnost dijagnoze postavljene putem epikutanog testiranja, izbjegavanje potencijalnih alergena i provođenje preventivnih mjera. U liječenju se najčešće koriste protuupalni lijekovi, kao što su lokalni kortikosteroidi i lokalni imunomodulatori te oblozi. KAD predstavlja važan problem u pedijatrijskoj dermatologiji koji zahtijeva veću pozornost i istraživanja. Ključno je razmišljati o njemu u slučajevima terapijski rezistentnoga atopijskog dermatitisa ili dermatitisa s atipičnom distribucijom u djece.

SUMMARY. Contact dermatitis is a common inflammatory skin disease, which can be of an allergic or irritant type. Although children often have irritant contact dermatitis, contact allergic dermatitis (CAD) has long been thought to be rare in this population, due to the immaturity of children's immune systems. The estimated prevalence of pediatric CAD is 16.5%, but cases are infrequently reported and only 1% to 10% of epicutaneous tests are performed on this population. CAD is a delayed-type hypersensitivity reaction (type IV reaction) induced by exposure of the skin to an allergen, which involves a biphasic cellular immune response. Acute CAD is dominated by erythema, edema, papules, vesicles and intense itching, and most often occurs 24–72 hours after exposure to the allergen. Chronic CAD is characterized by hyperkeratosis, desquamation, lichenification and cracking of the skin. Although skin changes predominate at the point of contact with the allergen, they are not sharply limited and can spread to other regions. The most common contact allergens in the pediatric population are: nickel, fragrance mixture I, Peruvian balsam, propylene glycol, cocamidopropyl betaine, bacitracin, neomycin, cobalt, formaldehyde (and substances that release it), methylisothiazolinone and lanolin. New allergens that have been mentioned more and more frequently in the context of pediatric CAD in recent years are: substances in diabetes devices and electronic devices, in sports protectors, in "slime", linalool and limonene. The gold standard in diagnostics is the epicutaneous test. Contact irritant dermatitis, bacterial and fungal infections, itching, psoriasis, dyshidrosiform dermatitis, seborrheic dermatitis, juvenile plantar dermatosis and dermatomyositis should be excluded in the differential diagnosis. The basis of effective treatment of pediatric forms of CAD are: the accuracy of the diagnosis established through epicutaneous testing, the avoidance of potential allergens, and the implementation of preventive measures. In the treatment, anti-inflammatory drugs, such as local corticosteroids and local immunomodulators and compresses are most often used. CAD represents an important problem in pediatric dermatology that requires greater attention and research. It is crucial to consider it in cases of therapeutically resistant atopic dermatitis or dermatitis with atypical distribution in children.

Kontaktni dermatitis je česta upalna bolest kože koja etiološki može biti alergijskog i iritativnog tipa. Iako djeca često imaju iritativni kontaktni dermatitis, dugo se smatralo da je kontaktni alergijski dermatitis (KAD) u ovoj populaciji rijedak. Cilj ovog članka jest osvijestiti liječnike o učestalosti KAD-a u pedijatrijskoj populaciji. Bolesnici s kontaktnim alergijskim dermatitisom često imaju pridružene dijagnoze kao što je atopijski dermatitis, koji dodatno komplicira postavljanje dijagnoze KAD-a.¹ Pedijatri i dermatolozi trebali bi biti u mogućnosti prepoznati prevalenciju, kliničku sliku i potencijalne alergene/iritanse specifične za pedijatrijsku populaciju, što može značajno utjecati na liječenje i terapijski ishod. Ova saznanja posebno su važna prilikom liječenja djece koja boluju od atipičnog, terapijski rezistentnog i/ili kroničnog dermatitisa.

Epidemiologija

Dugo je smatrano da mala djeca rijetko razvijaju KAD zbog nezrelosti imunološkog sustava i ograničene izloženosti alergenima, no recentni podaci osporavaju ovu pretpostavku. U proteklih nekoliko desetljeća studije su otkrile prevalenciju pedijatrijskog KAD-a, usporedivu s onom kod odraslih, te su čak opisani slučajevi KAD-a kod novorođenčadi u dobi od jednog tjedna.² Iznenađujuće podatak da je više od 20% asimptomatske zdrave djece preosjetljivo na uobičajene kontaktne alergene poput nikla.³ Procijenjena prevalencija pedijatrijskog KAD-a je 16,5%⁴, no uz problem nedovoljno često prijavljenih slučajeva bolesti te sa samo 1 – 10% provedenih epikutanih testova na ovoj populaciji.² Djevojčice imaju veći rizik za razvoj KAD-a, ponajviše zbog razlika u ponašanju i izloženosti kontaktnim alergenima, osobito kada je u pitanju nikal.⁵ Studija Sjevernoameričke grupe za kontaktni dermatitis iz 2008. godine nije pronašla značajnu razliku u ukupnom broju pozitivnih reakcija na epikutanom testu između djece i odraslih.⁶ Međutim, postojala je razlika u alergenima na koje su ove dvije skupine bile pozitivne tako da su djeca u testu najčešće reagirala na nikal, kobalt, timerosal i lanolin. Godine 2016. Pedijatrijski registar za kontaktni dermatitis objavio je multicentrično prikupljene podatke na populaciji od 1.142 djece, otkrivši da je 48% ispitanika imalo jedan ili više relevantnih pozitivnih rezultata na epikutanom testu, uključujući metale, mirise, antibiotike, propilen glikol i kamidopropil betain.⁷ Europski sustav nadzora kontaktnih alergija analizirao je podatke o rezultatima epikutanih testova iz 11 europskih zemalja te je ukupan broj pozitivnih testova bio 36,9%. Mlađa djeca su češće imala polisenzibilizaciju u usporedbi sa starijom djecom.⁸ Kontaktna senzibilizacija kod djece češća je nego što se mislilo, a KAD se sve više dijagnosticira u djece i adolescenata. Prema studijama, između 13,3% i 30,7% asimptomatske djece ima pozitivnu reakciju na

epikutanom testu.⁹ Prevalencija kontaktne senzibilizacije u djece s kliničkom sumnjom na KAD varira između 14,5% i 95,6%¹⁰, i to između 46,7% i 69,3% u europskim zemljama¹¹ te između 61% i 95,6% u Sjedinjenim Američkim Državama¹⁰. Čini se da je KAD u djece u porastu posljednjih godina, vjerojatno zbog bolje osviještenosti pedijatara o ovoj bolesti, povećane pažnje te više preporuka za testiranje, kao i regionalne i društvene razlike u izloženosti alergenu.

Patofiziologija

KAD je reakcija preosjetljivosti odgođenog tipa (tip IV reakcije po Coombsu i Gellu), izazvana izlaganjem kože alergenu, a koja uključuje dvofazni stanični imunološki odgovor.¹² Tijekom faze senzibilizacije, alergeni prodiru u rožnati sloj kože, gdje ih detektiraju antigen-prezentirajuće stanice koje zatim migriraju u drenažne limfne čvorove. Ovaj proces aktivira naivne T-limfocite, koji se diferenciraju u memorijske T-stanice specifične za alergen.¹³ Iako u ovoj fazi mogu izostati kliničke manifestacije bolesti, unutarnje imunološke reakcije traju 10 do 15 dana.¹⁴ Potentnost alergena je varijabilna, tako da je jakim alergenima dostatno jedno izlaganje za senzibilizaciju. Stanja koja oštećuju kožnu barijeru, poput AD-a ili kožne ozljede, olakšavaju proces senzibilizacije.¹² Druga faza ili elicitacija manifestira se kliničkom slikom KAD-a. Nakon ponovnog izlaganja alergenu na koji je pojedinac senzibiliziran, primarni efektor i memorijski T-limfociti aktiviraju se i mobiliziraju, što rezultira lokaliziranim, eritematoznim, pruritičnim i ekcematoidnim erupcijama karakterističnim za KAD.¹³ Iako točna patogenezna nije do kraja razjašnjena, poznata je činjenica da citotoksični T-limfociti, T-pomoćnički limfociti (Th1) te Th2, Th17 i Th22 stanice imaju ulogu u patogenezi KAD-a.¹⁵

Klinička slika

Klinička manifestacija kontaktne preosjetljivosti jest kontaktni alergijski dermatitis, koji se obično javlja na mjestima izravnog kontakta alergena s kožom.¹⁶ U akutnom KAD-u dominiraju eritem, edem, papule, vezikule i intenzivan svrbež.¹⁷ Težina kliničke slike varira od blagog eritema na mjestu kontakta s alergenom do razvoja buloznih promjena s jasnom demarkacijskom linijom prema zdravoj koži.¹⁶ Akutni KAD najčešće se javlja 24 – 72 sata nakon izlaganja alergenu. Iznimka je KAD uzrokovan lokalnim kortikosteroidima ili aminoglikozidnim antibioticima, kada razvoj potpune kliničke slike može potrajati i do sedam dana.¹⁷ Kronični KAD je karakteriziran hiperkeratozom, deskvamacijom, lihenifikacijom i pucanjem kože. Kožne promjene, iako prevladavaju na mjestu kontakta s alergenom, nisu oštro ograničene i mogu se proširiti na druge regije.^{16,18} Lokalizacija kožnih promjena

ključna je za identifikaciju odgovornog alergena i pravilno dobivanje podataka iz povijesti bolesti. Kod djece su pojedini alergeni zastupljeniji nego kod odraslih, a dominantno zahvaćene regije su noge, stopala, ruke i lice.¹⁶ Dvije specifične vrste KAD-a su „airborne“ i fotoalergijski KAD. Potonji uključuje stanično posredovan odgovor preosjetljivosti (tip IV) na fotoalergen kod osoba koje su prethodno bile senzibilizirane te zahtijeva ultraljubičasto (UV) zračenje za razvoj antigena. Klinička prezentacija uobičajena je na fotoekspoziranim regijama, dok su ostala područja pošteđena ili zahvaćena samo u teškim slučajevima. „Airborne“ KAD pretežno zahvaća područja tijela izložena zraku, neovisno o izlaganju suncu, a uzrokovan je alergenima iz zraka.¹⁸ Postoje i neuobičajene kliničke slike KAD-a. Kontaktni dermatitis sličan eritemu multiforme često je potaknut različitim tvarima poput drveta, biljaka, topikalnih lijekova i plave boje (engl. *disperse blue*). Karakteriziran je ekcematoidnim promjenama na mjestu kontakta, koje se postupno razvijaju u promjene poput mete, eritemato-vezikularne ili urtikarijalne lezije nakon 15 dana. Drugi tip je purpurični dermatitis, koji često promakne nedijagnosticiran, a prezentira se klasičnim ekcematoidnim žarištima koja se izmjenjuju s purpuričnim papulama i papulo-vezikularnim lezijama, regredirajući uz postupalne hiperpigmentacije.^{19,20} Lihenoidni dermatitis, nalik dermatozu *Lichen planus*, može zahvatiti i kožu i sluznice, a prezentira se zagasito eritematoznim i lividnim ekcematoidnim i papularnim lezijama. Najčešće je uzrokovan para-fenilendiaminom (na koži) i metalima u zubnim implantatima kao što su bakar, cink, živa i zlato (na sluznicama).^{19,20} Među atipičnim oblicima KAD-a jest i dishidroziiformni kontaktni dermatitis karakteriziran pruritičnom vezikularnom erupcijom na prstima, dlanovima i tabanima, često povezan s profesionalnom izloženošću metalima (nikal, krom, kobalt) i tvarima poput para-fenilendiamina, merkaptobenzotiazola i para-tertbutilfenola te formaldehidne smole.¹⁹

Najčešći kontaktni alergeni u pedijatrijskoj populaciji

U svakodnevnoj praksi važno je prepoznati najčešće alergene i izvore tih alergena u pedijatrijskoj populaciji. U Sjedinjenim Američkim Državama najvažniji alergeni su nikal, mješavina mirisa (FM) I, peruvijanski balzam (BoP), propilen glikol, kokamidopropil betain (CAPB), bacitracin, neomicin, kobalt, formaldehid (i tvari koje ga oslobađaju), metilizotiazolinon (MI) i lanolin.²¹ Postoje i razlike u odnosu na geografsku varijaciju pa je tako nikal najčešći alergen u SAD-u, timerosal u Španjolskoj²², a zlato u Aziji.²³ Primjer razlika u zakonskoj regulativi koje utječu na stopu senzibilizacije je kvaternij-15 koji je zabranjen u Europi, ali ne i u SAD-u.^{6,8}

Metali

Nikal je najčešći alergen u djece na globalnoj razini, koji je pozitivan u 6 – 40% epikutanih testova.^{2,5,22,24} Senzibilizacija je češća kod djece nego kod odraslih, u Sjevernoj Americi u usporedbi s Europom, te kod djevojčica u odnosu na dječake.⁵ Izvori nikla su bušenja ušiju ili drugih dijelova tijela, kostimi, nakit, igračke, konzole za videoigre, kopče za remen, odjeća i određena hrana.^{25–27} Zbog visoke prevalencije kontaktne alergije na nikal, Europska unija je 1994. godine uvela direktivu za reguliranje otpuštanja nikla u potrošačkim proizvodima na manje od 0,5 µg/cm²/tjedan.²⁴ Ova je direktiva dovela do smanjenja učestalosti kontaktne alergije na nikal kod odraslih i djece u Europi. Kobalt, često u kombinaciji s niklom, nalazi se u metalnim predmetima poput nakita, kopči za remen i u patentnim zatvaračima. Djeca su obično kosenzibilizirana i na nikal i kobalt, a senzibilizacija na kobalt može se pojaviti i samostalno u 21 – 40% slučajeva.¹⁰ Osim proizvoda obloženih metalom, kobalt služi kao plavi/zeleni pigment u bojicama, bojama i keramici.²⁸ Dodatni izvori uključuju boju za kosu, vitamine, određenu hranu, dezodoranse i kožnu galanteriju.^{29,30}

Topički antibiotici

Neomicin, antibiotik iz skupine aminoglikozida, često se navodi kao jedan od najčešćih alergena u djece u SAD-u i pojedinim europskim zemljama.³¹ Visoka prevalencija se pripisuje njegovoj širokoj dostupnosti, pridonoseći sa 3 – 13% pozitivnih reakcija na epikutanu test u djece.^{2,31} Neomicin se obično koristi kao lokalni antibiotik za liječenje ili prevenciju površinskih infekcija kože, a dostupan je i kao bezreceptni pripravak u kombinaciji s raznim pripravcima kortikosteroida.³² Tijekom epikutanog testa neomicin često pokazuje unakrsnu reaktivnost s bacitracinom, još jednim topikalnim antibiotikom, zbog njihove istodobne primjene u trostrukim antibiotskim formulacijama.³³

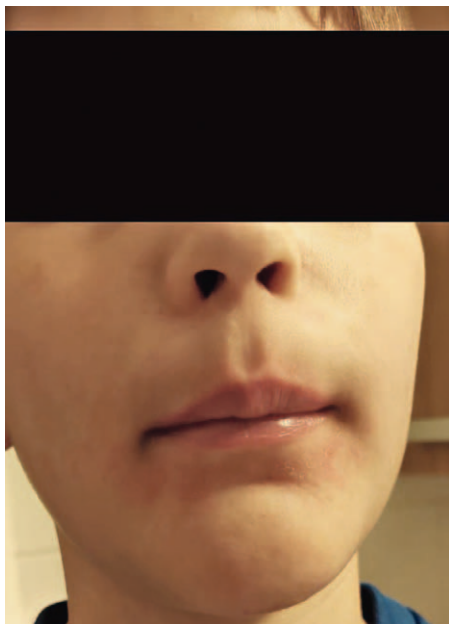
Mirisi

Mirisi, sveprisutni alergeni iz okoliša, obuhvaćaju široku lepezu potencijalno alergenijskih mirisnih kemikalija. Međutim, u epikutanom testu, kao markeri mirisa koriste se peruvijanski balzam te smjesa mirisa I i II.³⁴ Smjesa mirisa I sastoji se od osam zajedničkih mirisnih alergena, dok smjesa mirisa II uključuje šest mirisnih alergena. Peruvijanski balzam, izvađen iz aromatičnog soka drveća *Myroxylon balsamum* u El Salvadoru sadrži raznoliku mješavinu različitih alergena mirisa.^{35,36} Izvori mirisa obuhvaćaju parfeme³⁷, kozmetiku, proizvode za osobnu njegu, eterična ulja i artikle s mirisom za bebe poput deterdženta, šampona i vlažnih maramica^{38,39}. Obično su dio proizvoda za kućanstvo kao što su svijeće i sredstva za čišćenje.⁴⁰ Peruvijanski balzam također može biti prisutan u nekim

citrusima i rajčicama te hrani na baziranoj na prethodno navedenom.⁴¹ Djeca se mogu senzibilizirati putem izlaganja proizvodima koje koriste njihovi skrbnici.⁴²

Konzervansi

Konzervansi su dio proizvoda za osobnu njegu kao što su šamponi i sapuni, a svrha im je inhibirati rast mikroba. Uobičajeni uzročnici pedijatrijskih formi KAD-a uključuju formaldehid (i njegove deleratore), metilizotiazolinon (MI) i metilklorozotiazolinon (MCI). Formaldehid je prisutan u kozmetičkim proizvodima i proizvodima za osobnu njegu, uključujući i one namijenjene bebama, kao i u sredstvima za čišćenje, ljepilima, sportskoj opremi i bojama. Studije navode da 25% osoba s pozitivitetom na formaldehid u epikutanom testu također budu pozitivne i na njegove deleratore kao što su kvaternij-15, dimetiloldimetilhidantoin, bronopol, diazolidinil urea i imidazolidinil urea.⁴³ Proizvodi poput vlažnih maramica mogu sadržavati deleratore formaldehida, čak i ako nisu izričito navedeni u sastojcima.⁴⁴ Prevalencija kontaktne alergije na formaldehid (i deleratore) vjerojatno je veća u Sjedinjenim Američkim Državama nego u Europi, odražavajući strože propise o koncentraciji i označavanju proizvoda u Europi.¹³ MCI/MI tradicionalno se koristio u fiksnoj smjesi 3:1 u predmetima za osobnu njegu. Međutim, zbog percipirane alergenosti, došlo je do pomaka prema korištenju samog MI. Posljedično, KAD uzrokovan MI (slika 1) postao je rašiji



SLIKA 1. DJEČAK S ALERGIJSKOM DIJATEZOM I PRIDRUŽENIM KONTAKTNIM ALERGIJSKIM DERMATITISOM ISPOD DONJE USNE UZROKOVANIM METILIZOTIAZOLINONOM IZ VLAŽNIH MARAMICA
FIGURE 1. A BOY WITH ALLERGIC DIATHESIS AND ASSOCIATED CONTACT ALLERGIC DERMATITIS UNDER THE LOWER LIP CAUSED BY METHYLISOTHIAZOLINONE FROM WET WIPES

reniji nego KAD uzrokovan MCI/IM.²¹ Izvori ovih konzervansa uključuju proizvode kao što su šamponi, regeneratori, sapuni, lakovi za nokte, deterdženti za pranje rublja i proizvodi za čišćenje kućanstva.^{45,46}

Emoliensi i surfaktanti

Propilen glikol (PG) služi kao emulgator u hidratantnim kremama i proizvodima za osobnu njegu, a često je prisutan i u topikalnim lijekovima, uključujući lokalne kortikosteroide i inhibitore kalcineurina.⁴⁷ Osim toga, PG se koristi kao sredstvo za zgušnjavanje u hrani i može biti prisutan u oralnim lijekovima poput antihistaminika, rijetko izazivajući i sistemske oblike KAD-a.^{48,49} Lanolin, podrijetlom iz ovčje vune, koristi se kao omekšivač u kremama, mastima i balzama za usne. Posebno je relevantna alergija na lanolin u djece s AD-om koja imaju četiri puta veće izgleda na relevantno pozitivan epikutani test na lanolin u usporedbi s onima bez AD-a, vjerojatno zbog povećane upotrebe proizvoda s lanolinom u djece s AD-om.¹⁰ Kokamidopropil (CAPB) je površinski aktivna tvar dobivena iz kokosa koja se može naći u proizvodima označenim kao prirodni ili organski, uključujući šampon, regeneratori, sredstvo za pranje tijela, pastu za zube i sredstvo za skidanje šminke. Studije navode podatak da je CAPB prisutan u 65 od 212 analiziranih proizvoda za bebe, što ga čini najzastupljenijim senzibilizatorom u hipoalergenim ili proizvodima s oznakom sigurnosti za bebe.⁵⁰ Glukozidi su surfaktanti biljnog podrijetla poznati po tome da su rijetko iritansi te se obično koriste u hipoalergenim i/ili prirodnim proizvodima. Zbog svojih svojstava emulgiranja, čišćenja i pjenjenja, zastupljeni su u raznim proizvodima koji se ispiru i koji se ne ispiru za djecu.⁵¹ Sjevernoamerička Grupa za kontaktni dermatitis otkrila je da su u djece relevantno pozitivni epikutani testovi na glukozide (2,3%) češći nego na CAPB (1,1%).²

Novi pedijatrijski alergeni

Dermatitis izazvan uređajima za dijabetičare

Liječenje dijabetesa melitusa tipa 1 (DM tip 1) u djece značajno je napredovalo uvođenjem kontinuirane infuzije supkutanog inzulina, kontinuiranih monitora glukoze, flash monitora glukoze i slično. Ovi su uređaji pokazali učinkovitost u poboljšanju ukupne kontrole glikemije.⁵² Međutim, usvajanje ovih tehnologija dovelo je do novog izazova – KAD-a. Ljepila i produljeni kontakt s kožom povezan s tim sustavima, koji traje do 14 dana, pridonijeli su dermatološkim komplikacijama. Literaturni podatci navode da 33 – 90% djece koja koriste ove uređaje ima neki oblik dermatitisa.^{53,54} Unatoč prevalenciji KAD-a u djece s DM tipa 1 koji koristi ove napredne uređaje, ne postoji uspostavljena korelacija između razvoja KAD-a i trajanja dijabetesa ili stupnja razine glukoze u krvi.⁵⁵

Alergeni identificirani u uređajima za dijabetes obuhvaćaju izobornil akrilat (IBOA), etil cijanoakrilat, N,N-dimetilakrilamid i kolofonij.^{53–55} IBOA, često korišteni akrilat u medicinskim uređajima kao ljepilo, otkriven je u kućištu *FreeStyle Libre* mjerača glukoze. IBOA je označena kao kontaktni alergen 2020. godine. Proizvođači nisu dosljedno otkrivali komponente njihovih senzora i monitora, iako su neki to priznali prisutnost alergena. Novija generacija, *FreeStyle Libre 2*, predstavljena je 2019. godine bez IBOA, nudeći potencijalno olakšanje za pacijente osjetljive na IBOA.⁵⁶ Nedavna izvješća pokazuju uspjeh u prevenciji KAD-a uzrokovanog IBOA-om korištenjem hidrokoloidnog flastera ispod uređaja za dijabetes.^{57,58} Ovaj pristup je omogućio pacijentima da nastave koristiti svoje željene uređaje za dijabetes unatoč razvoju KAD-a. Trenutačno ne postoji konsenzus o optimalnom liječenju tih pacijenata. Opcije uključuju prebacivanje na uređaj bez alergena na koji je pojedinac senzibiliziran ili pribjegavanje tradicionalnijim metodama za liječenje dijabetesa.

Dermitis na elektroničke uređaje

Nikal i drugi metali često su prisutni u konzolama i elektroničkim uređajima.⁵⁹ Prijavljeni su slučajevi KAD-a povezani s korištenjem mobitela, a uslijed značajnog oslobađanja nikla iz uređaja. Dodatno, noviji slučajevi uključuju KAD izazvan isobornil akrilatom (IBOA-om) koji se oslobađa iz zaštitnika zaslona mobitela.⁶⁰ Kod odraslih su opisani slučajevi KAD-a povezani s računalnim miševima, podlogama za miševе i tipkovicama (u sastavu budu gumeni spojevima poput dialkil tioureje ili neoprena, zajedno s raznim plastikama). U 2018. godini opisan je slučaj dvanaestogodišnjaka koji je razvio ekcem na mjestu gdje mu je podlaktica počivala na metalnoj šarki stola za igranje računala, a naknadno je utvrđeno da sadrži nikal.⁶¹ Ove različite kliničke prezentacije zahtijevaju sveobuhvatne i pedantne povijesti bolesnika pri procjeni sumnje na KAD.

Dermitis izazvan štitnicima

Kontaktni alergen godine za 2021. godinu, također specifičan za pedijatrijsku populaciju, jest acetofenon azin, nedavno identificirani alergen koji nastaje tijekom izrade proizvoda izrađenih od kopolimerne pjene na bazi etilen vinil acetata. Primjeri ovakvog dermatitisa na potkoljenicama jesu oni na nogometne štitnike koji često znaju biti pogrešno proglašeni kontaktnim iritativnim dermatitisom. Štoviše, ovaj je alergen identificiran u japankama i drugim vrstama obuće.⁶²

Slime dermatitis

Godine 2017. pojavio se novi trend u pedijatrijskom KAD-u: kontaktni dermatitis na „slime“ (slika 2). Sa-



SLIKA 2. RUKA DJETETA S ALERGIJSKIM KONTAKTNIM DERMATITISOM UZROKOVANIM SLIMEOM
FIGURE 2. HAND OF A CHILD WITH ALLERGIC CONTACT DERMATITIS CAUSED BY SLIME

stav se razlikuje od recepta do recepta, obuhvaćajući potencijalne iritanse i kontaktne alergene. Osnovni sastojci uključuju deterđžent, kao što je šampon, sapun ili deterđžent za pranje rublja, zajedno s bornom kiselinom, koji su dobro poznati uzročnici kontaktnoga iritativnog dermatitisa. Ljepilo, česta komponenta u receptima za *slime*, može sadržavati nekoliko kontaktnih alergena, uključujući izotiazolinone.^{63–65} U prikazu slučaja iz 2019. godine navode se brojni potencijalni alergeni, kao što su propilen glikol, mješavina parabena, benzil alkohol, kokamidopropil betain, trietanolamin, mješavina kompozita, partenolid, seskviterpen lakton, diazolidinil urea, hidantoin, natrijev hidroksimetilglicinat, stearil alkohol, cetearil alkohol, cetil alkohol i tokoferil acetat.⁶³ Većina ovih alergena nije uključena u standardnu seriju alergena u epikutanom testu, ali su uključeni u pedijatrijski epikutani set pod nazivom *Pediatric Baseline Patch Test Series*.⁶³

Linalol i limonen

Limonen i linalol, prirodni terpeni prisutni u uljima, voću, drveću, travama i duhanu⁶⁶, podvrgavaju se oksidaciji da bi proizveli alergene hidroperokside koji se sve više povezuju s pedijatrijskim KAD-om⁶⁷. Nedavno su pronađeni u proizvodima za osobnu njegu i deterđžentima koji se koriste za djecu. Linalol je prisutan u 90% uobičajenih eteričnih ulja koja se često primjenjuju izravno ili raspršeno na kožu, a mogu dovesti do *airborne* KAD-a. Samo testiranje na limonen/linalol pokazalo se nepouzdanim za otkrivanje KAD-a; ključno je uključiti njihove hidroperokside u test. Navedeni alergeni testirani su u manje od polovice pedi-

jatrijskih slučajeva.⁶⁸ Među pacijentima pozitivnim na limonen/linalol, više od 50% bilo je negativno na smjesu mirisa I/II ili peruvijanski balzam, s naglaskom na preporuku ispitivanja hidroperoksida u njima kod sumnje na alergiju na mirise. Limonen/linalol može izazvati lažno pozitivne iritativne reakcije na epikutanom testu, što sugerira odgođeno očitavanje sedmoga dana kako bi se razlikovao stvarni pozitivitet od iritativne reakcije.^{66–68}

Dijagnoza

Prilikom procjenjivanja djece na mogući KAD ključno je prikupiti opsežnu anamnezu i provesti temeljit fizički pregled. Važno je iz anamneze dobiti podatak o postojanju atopijskog dermatitisa, izloženosti topikalnim i sistemskim lijekovima, proizvodima za osobnu njegu, hobijima i izvanškolskim aktivnostima.⁶⁹ Dodatno, važno se raspitati o sudjelovanju u aktivnostima kao što su umjetnost, glazba, sport i drugi hobiji, jer oni također mogu pridonijeti izloženosti.^{70,71} Djeca komuniciraju s različitim skrbnicima kao što su roditelji, bake i djedovi te učitelji tijekom dana, što može pridonijeti potencijalnom „*connubial*“ KAD-u.⁴²

Diferencijalna dijagnoza

Kontaktni iritativni dermatitis (KID) je neimunološka reakcija uzrokovana izravnim oštećenjem keratinocita, često nalik na KAD.⁷² Područja KAD-a mogu se preklapati s onima osjetljivim na KID, kao što su lice, ruke ili potkoljenice.⁷³ Primjeri KID-a obuhvaćaju perioralni dermatitis (posljedica salivacije), pelenski dermatitis (nastaje zbog urina, fecesa, ostataka proizvoda za čišćenje i trenja) i dermatitis ruku (potaknut sredstvima za dezinfekciju, jakim sapunima i pretjeranim pranjem).⁷⁴ U djece s AD-om poremećena funkcija barijere može pogoršavati KID.⁷⁵ Ostale diferencijalne dijagnoze uključuju bakterijske i gljivične infekcije, svrab, psorijazu, dishidroziiformni dermatitis, seboreični dermatitis, juvenilnu plantarnu dermatozu i dermatomiozitis.

Epikutani test

Epikutani test je zlatni standard za dijagnosticiranje KAD-a, no njegova je primjena kod djece rijetka unatoč sve većoj prevalenciji pedijatrijskog KAD-a.⁷⁶ Razlog tomu je nedostatak konsenzusa o alergenima za djecu, pogrešne dijagnoze, logistički problemi i manjak znanja o pedijatrijskom epikutanom testu. Godine 2017. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je epikutani test za djecu u dobi od 6 do 18 godina.^{76,77} Ovaj komercijalno dostupan test sadrži 35 alergena, ali otkriva samo 67% najčešćih alergena i izostavlja neke koji prevladavaju kod djece.⁷⁶ Ova serija uključuje 38 alergena koji prevladavaju u djece starije od šest godina i povremeno se ažurira na temelju

podataka iz Registra za pedijatrijski KAD i Sjeverno-američkog društva za kontaktni dermatitis.^{2,7,77} Serija *Pediatric Baseline* prikladna je za leđa šestogodišnjaka, čime se povećava dijagnostička učinkovitost testiranja i identificiranje novih alergena u djece.⁷⁷ Australija i Europa također imaju regionalno specifične pedijatrijske serije alergena. Australijski pedijatrijski osnovni panel sastoji se od 30 alergena na temelju podataka o lokalnoj prevalenciji⁷⁸, dok Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju predlaže seriju epikutanih testova za djecu s 9 standardnih i 12 izbornih alergena, na temelju povijesti bolesti i izloženosti alergenima.⁶⁹ Regionalno različite osnovne serije preporučuju se zbog varijacija u izloženosti i prevalenciji alergenima u Sjedinjenim Američkim Državama, Australiji i Europi. Postupak epikutanog testiranja kod djece uključuje aplikaciju alergena na kožu leđa pacijenta, izbjegavajući regiju kralježnice zbog pokreta.^{13,79} Ako leđa nisu prikladna za testiranje ili je potreban dodatni prostor, alergeni se mogu zalijepiti na natkoljenice.¹³ Unatoč činjenici da dob djeteta ograničava broj alergena koji se mogu testirati, procjenjuje se da oko 80 alergena može udobno stati na leđa prosječnog osmogodišnjaka.¹³ Kako bi se spriječilo ispadanje, alergeni se lijepe hipoalergenom ljepljivom trakom.¹³ Kod manje djece potrebno je pažljivo odabrati broj alergena na temelju povijesti izloženosti.^{13,79,80} Zbog potencijalne osjetljivosti kože mlađe djece te veći broj iritativnih reakcija, predlaže se kraće vrijeme aplikacije od 24 sata, umjesto standardnih 48 sati, iako su potrebne daljnje kliničke studije kako bi se utvrdio njegov učinak na ishod. Za djecu u dobi od 13 godina i stariju, testiranje se provodi kao i za odrasle, s uklanjanjem alergena i početnim očitanjem nakon 48 sati, nakon čega slijedi drugo ili konačno očitavanje nakon 96 sati.^{13,79} Završno očitavanje nakon 96 sati smatra se klinički najrelevantnije.^{79,81} Završna vremena očitavanja mogu varirati od 72 do 120 sati, bez dokaza o superiornosti bilo kojega određenog vremenskog okvira. Međunarodna skupina za istraživanje kontaktnog dermatitisa uspostavila je standardizirani sustav ocjenjivanja za evaluaciju epikutanog testa, koji se sastoji od šest kategorija reakcije.^{79,81,82} Optimalna vremena očitavanja za određene alergene variraju. Metali, lijekovi te određeni konzervansi i ljepila mogu biti povezani s kasnim reakcijama, što zahtijeva odgođena očitavanja 7 do 10 dana nakon primjene testa.^{79,83} Neki alergeni mogu pokazati rane pozitivne reakcije koje nestaju u kasnijim očitavanjima. Lažno pozitivne i lažno negativne reakcije mogu se pojaviti zbog različitih čimbenika. Lažno pozitivne reakcije mogu biti rezultat visokih koncentracija iritansa ili testiranja na koži s aktivnim dermatitisom.^{79,80} „*Angry back*“ sindrom može se pojaviti kada su lažno pozitivne reakcije u blizini klinički težih pravih pozitivnih reakcija, što dovodi do propagacije upale i iritacije.^{80,84} U takvim slučajevima preporučuje

se ponoviti testiranje uz izbjegavanje jakih pozitivnih reakcija. Pozitivna reakcija ne označava uvijek relevantnu reakciju, jer može biti relevantna u prošlosti, ali ne i nužno povezana s trenutnim dermatitisom. Kliničari bi trebali uzeti u obzir povijest pacijenta i poznavanje vjerojatnih izvora alergena pri procjeni kliničke važnosti.⁸⁵ Klinička relevantnost na temelju pozitivnih testova ovisi o trenutnoj ili prošloj izloženosti, s tri kategorije: definitivna, vjerojatna i moguća relevantnost.^{79–81} Lažno negativne reakcije mogu nastati zbog neadekvatne koncentracije alergena, istodobne imunosupresivne terapije ili nedavnog izlaganja ultraljubičastom svjetlu tijekom sunčanja ili fototerapije.⁷⁹

Liječenje i prevencija

Osnova učinkovitog liječenja pedijatrijskih formi KAD-a jesu: točnost dijagnoze postavljene putem epikutnog testiranja, izbjegavanje potencijalnih alergena i provođenje preventivnih mjera.^{10,13} Pružatelji zdravstvenih usluga trebali bi ponuditi savjetovanje o strategiji izbjegavanja i prevencije za pacijenta i skrbnike. U liječenju se najčešće koriste protuupalni lijekovi, kao što su lokalni kortikosteroidi i lokalni imunomodulatori te oblozi.¹⁰ Nacionalne organizacije osiguravaju resurse za podršku i savjetovanje pacijenata. Nakon što se testiranjem otkriju alergeni koji mogu izazvati reakcije, liječnici mogu generirati personalizirani popis proizvoda bez identificiranih alergena te ustupiti pacijentu sinonime, unakrsne reaktore i sigurne alternative za svaki alergen.⁸⁶ Međutim, epikutni test nije dostupan svim pacijentima. Najčešće komplikacije testa jesu generalizirani osip, „angry back“ sindrom tijekom testiranja ili lažno negativni rezultati uzrokovani sustavnim imunosupresivima.⁷ Kako bi se riješili ovi izazovi, napravljena je preventivna strategija izbjegavanja (PEAS) za pacijente koji nemaju pristup testiranju ili imaju burne reakcije prilikom testiranja. To uključuje preventivno izbjegavanje najčešćih alergena u pedijatrijskom KAD-u, čak i kod netestiranih.^{10,87} Deset alergena identificiranih u PEAS-u uključuju smjesu mirisa, peruvijanski balzam, neomicin sulfat, bacitracin, lanolin, formaldehid, MI, bronopol, propilen glikol i MCI/MI.⁸⁸ Studije procjenjuju da primjena ove strategije u pažljivom odabiru pedijatrijskih proizvoda za osobnu njegu može potencijalno pomoći jednoj četvrtini do jednoj trećini pacijenata da izbjegnju njihove relevantne alergene.⁸⁷ Nedavna meta-analiza Brankova i suradnika uključila je najnovije podatke kako bi identificirali 25 glavnih alergena s visokom kliničkom važnošću za razmatranje pri korištenju PEAS strategije te su glukozidi jedan od novih alergena dodani ovom popisu.⁸⁸

Zaključak

KAD predstavlja važan problem u pedijatrijskoj dermatologiji koji zahtijeva veću pozornost i istraživanja.

Ključno je razmišljati o njemu u slučajevima terapijski rezistentnoga atopijskog dermatitisa ili dermatitisa s atipičnom distribucijom u djece. Unatoč sličnosti u incidenciji KAD-a među odraslima i djecom, učestalost testiranja djece je niža, što dovodi do čestog previđanja dijagnoze KAD-a u pedijatrijskoj populaciji. Dina-mična priroda KAD-a te utjecaj aktualnih trendova na potencijalna izlaganja novim alergenima zahtijevaju stalna istraživanja i usmjeravanje napora na pedijatrijski KAD. Naglašavanje važnosti provođenja *patch* testa ključno je za značajno poboljšanje kvalitete života djece i roditelja. Rezultati dobiveni ovim testovima mogu potaknuti promjene političkog karaktera, kao što je implementacija ograničavajućih direktiva za nikal i ograničenja uobičajenih alergena. Ovi podatci također mogu utjecati na kozmetičku industriju i industriju za proizvodnju preparata za osobnu njegu kako bi one usvojile alternativne sastojke, što bi potencijalno moglo dovesti do značajnog utjecaja na stope KAD-a u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji.

LITERATURA

1. Milam EC, Jacob SE, Cohen DE. Contact Dermatitis in the Patient with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):18–26.
2. Zug KA, Pham AK, Belsito DV, DeKoven JG, DeLeo VA, Fowler JF Jr. i sur. Patch testing in children from 2005 to 2012: results from the North American contact dermatitis group. *Dermatitis.* 2014;25(6):345–55.
3. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, Kloepfer S, Carreon L, Toth S i sur. Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 1986;78(6):1070–4.
4. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019; 80(2):77–85.
5. Warshaw EM, Zhang AJ, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D i sur. Epidemiology of nickel sensitivity: Retrospective cross-sectional analysis of North American Contact Dermatitis Group data 1994–2014. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):701–13.
6. Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM, Taylor JS, Rietschel RL, Maibach HI i sur. Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001–2004. *Arch Dermatol.* 2008;144(10):1329–36.
7. Goldenberg A, Mousdicas N, Silverberg N, Powell D, Pelletier JL, Silverberg JI i sur. Pediatric Contact Dermatitis Registry Inaugural Case Data. *Dermatitis.* 2016;27(5):293–302.
8. Belloni Fortina A, Cooper SM, Spiewak R, Fontana E, Schnuch A, Uter W. Patch test results in children and adolescents across Europe. Analysis of the ESSCA Network 2002–2010. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(5):446–55.
9. Machovcova A. The frequency of contact allergy in children and adolescents in the Czech Republic. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012;20(2):75–9.
10. Jacob SE, McGowan M, Silverberg NB, Pelletier JL, Fonacier L, Mousdicas N i sur. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data

- on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):765–70.
11. Belloni Fortina A, Fontana E, Peserico A. Contact Sensitization in Children: A Retrospective Study of 2,614 Children from a Single Center. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(4):399–404.
 12. Militello G, Jacob SE, Crawford GH. Allergic contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(4):385–90.
 13. Tam I, Yu J. Allergic Contact Dermatitis in Children: Recommendations for Patch Testing. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(9):41.
 14. Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D *i sur.* Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2004;14(5):284–95.
 15. Dhingra N, Shemer A, Correa da Rosa J, Rozenblit M, Fuentes-Duculan J, Gittler JK *i sur.* Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):362–72.
 16. Fontana E, Belloni Fortina A. Allergic contact dermatitis in children. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(6):693–701.
 17. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M *i sur.* European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195–221.
 18. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):141–52.
 19. Bonamonte D, Hansel K, Romita P, Fortina AB, Girolomoni G, Fabbrocini G *i sur.* Contact allergy in children with and without atopic dermatitis: An Italian multicentre study. *Contact Dermatitis.* 2022;87(3):265–72.
 20. Price A, Stone NM, Harding KG. An unusual presentation of a common condition: Allergic contact dermatitis. *Int Wound J.* 2018;15(4):645–8.
 21. Goldenberg A, Lipp M, Jacob SE. Appropriate Testing of Isothiazolinones in Children. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(2):138–43.
 22. Ortiz Salvador JM, Esteve Martinez A, Subiabre Ferrer D, Victoria Martinez AM, de la Cuadra Oyanguren J, Zaragoza Ninet V. Pediatric Allergic Contact Dermatitis: Clinical and Epidemiological Study in a Tertiary Hospital. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):571–8.
 23. Wootton CI, Sodaly MK, Billamay SX, English JSC, Mayxay M. Patch test results in paediatric patients with atopic dermatitis in Laos. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231455.
 24. Silverberg NB, Pelletier JL, Jacob SE, Schneider LC. Nickel Allergic Contact Dermatitis: Identification, Treatment, and Prevention. *Pediatrics.* 2020;145(5).
 25. Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis.* 1994;31(5):308–13.
 26. Jensen P, Hamann D, Hamann CR, Jellesen MS, Jacob SE, Thyssen JP. Nickel and cobalt release from children's toys purchased in Denmark and the United States. *Dermatitis.* 2014;25(6):356–65.
 27. Overgaard LE, Engebretsen KA, Jensen P, Johansen JD, Thyssen JP. Nickel released from children's toys is deposited on the skin. *Contact Dermatitis.* 2016;74(6):380–1.
 28. Barceloux DG. Copper. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(2):217–30.
 29. Thyssen JP, Johansen JD, Jellesen MS, Moller P, Sloth JJ, Zachariae C *i sur.* Consumer leather exposure: an unrecognized cause of cobalt sensitization. *Contact Dermatitis.* 2013;69(5):276–9.
 30. Thyssen JP, Menne T, Johansen JD, Liden C, Julander A, Moller P *i sur.* A spot test for detection of cobalt release – early experience and findings. *Contact Dermatitis.* 2010;63(2):63–9.
 31. Seidenari S, Giusti F, Pepe P, Mantovani L. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(1):1–5.
 32. Dumycz K, Osinka K, Feleszko W. Contact allergens in topical corticosteroid vehicles: analysis of product composition. *Contact Dermatitis.* 2017;76(4):254–5.
 33. Kimura M, Kawada A. Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis.* 1998;39(3):148–50.
 34. Mahler V, Geier J, Schnuch A. Current trends in patch testing – new data from the German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(7):583–92.
 35. Krautheim A, Uter W, Frosch P, Schnuch A, Geier J. Patch testing with fragrance mix II: results of the IVDK 2005–2008. *Contact Dermatitis.* 2010;63(5):262–9.
 36. Nardelli A, Carbonez A, Drieghe J, Goossens A. Results of patch testing with fragrance mix 1, fragrance mix 2, and their ingredients, and Myroxylon pereirae and colophonium, over a 21-year period. *Contact Dermatitis.* 2013;68(5):307–13.
 37. Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence, incidence rates and persistence of contact allergy and allergic contact dermatitis in The Odense Adolescence Cohort Study: a 15-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):318–25.
 38. Bonchak JG, Prouty ME, de la Feld SF. Prevalence of Contact Allergens in Personal Care Products for Babies and Children. *Dermatitis.* 2018;29(2):81–4.
 39. Yu J, Treat J, Chaney K, Brod B. Potential Allergens in Disposable Diaper Wipes, Topical Diaper Preparations, and Disposable Diapers: Under-recognized Etiology of Pediatric Perineal Dermatitis. *Dermatitis.* 2016;27(3):110–8.
 40. Wieck S, Olsson O, Kummerer K, Klaschka U. Fragrance allergens in household detergents. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;97:163–9.
 41. Herro EM, Jacob SE. Systemic contact dermatitis – kids and ketchup. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):e32–3.
 42. Nijhawan RI, Jacob SE. Connubial dermatitis revisited: mother-to-child contact dermatitis. *Dermatitis.* 2009;20(1):55–6.
 43. Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD. Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis.* 2018;79(5):263–9.
 44. Liou YL, Ericson ME, Warshaw EM. Formaldehyde Release From Baby Wipes: Analysis Using the Chromotropic Acid Method. *Dermatitis.* 2019;30(3):207–12.
 45. Kullberg SA, Gupta R, Warshaw EM. Methylisothiazolinone in children's nail polish. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(4):745–7.
 46. Marrero-Aleman G, Borrego L, Antuna AG, Macias Montes A, Perez Luzardo O. Isothiazolinones in cleaning products: Analysis with liquid chromatography tandem mass spectrometry of samples from sensitized patients and market. *Contact Dermatitis.* 2020;82(2):94–100.
 47. Tran JM, Reeder MJ. When the treatment is the culprit: Prevalence of allergens in prescription topical steroids and immunomodulators. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):228–30.
 48. Fabbro SK, Zirwas MJ. Systemic contact dermatitis to foods: nickel, BOP, and more. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(10):463.

49. *Tocci EM, Robinson A, Belazarian L, Foley E, Wiss K, Silvestri DL.* Excipients in Oral Antihistamines Can Perpetuate Allergic Contact Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):e242–4.
50. *Dumycz K, Kunkiel K, Feleszko W.* Cosmetics for neonates and infants: haptens in products' composition. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:15.
51. *Sasseville D.* Alkyl Glucosides: 2017 "Allergen of the Year". *Dermatitis.* 2017;28(4):296.
52. *Hartsough EM, Hylwa SA.* Wearable Woes: Allergens in Diabetic Devices. *Dermatitis.* 2021;32(1):19–31.
53. *Mine Y, Urakami T, Matsuura D.* Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate when using the FreeStyle® Libre. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1382–4.
54. *Pyl J, Dendooven E, Van Eekelen I, den Brinker M, Dotremont H, France A i sur.* Prevalence and Prevention of Contact Dermatitis Caused by FreeStyle Libre: A Monocentric Experience. *Diabetes Care.* 2020;43(4):918–20.
55. *Lombardo F, Salzano G, Crisafulli G, Panasiti I, Alibrandi A, Messina MF i sur.* Allergic contact dermatitis in pediatric patients with type 1 diabetes: An emerging issue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108089.
56. *Oppel E, Kamann S, Heinemann L, Klein A, Reichl FX, Hogg C.* Freestyle libre 2: The new isobornyl acrylate free generation. *Contact Dermatitis.* 2020;83(5):429–31.
57. *Kamann S, Heinemann L, Oppel E.* Usage of Hydrocolloid-Based Plasters in Patients Who Have Developed Allergic Contact Dermatitis to Isobornyl Acrylate While Using Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(3):582–5.
58. *Kamann S, Oppel E.* Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis caused by Freestyle Libre and isobornyl acrylate. *Contact Dermatitis.* 2019;81(5):380–1.
59. *Jacob SE, Goldenberg A, Pelletier JL, Fonacier LS, Usatine R, Silverberg N.* Nickel Allergy and Our Children's Health: A Review of Indexed Cases and a View of Future Prevention. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):779–85.
60. *Amat-Samaranch V, Garcia-Melendo C, Tubau C, Puig L, Serra-Baldrich E.* Occupational allergic contact dermatitis to isobornyl acrylate present in cell phone screen protectors. *Contact Dermatitis.* 2021;84(5):352–4.
61. *Abbas M, Fiorillo L, Elliott JF.* Right Forearm Eruption Associated With Playing Minecraft: A Case of Contact Dermatitis Related to Computer Gaming. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(2):234–5.
62. *Besner Morin C, Stanciu M, Miedzybrodzki B, Sasseville D.* Allergic contact dermatitis from acetophenone azine in a Canadian child. *Contact Dermatitis.* 2020;83(1):41–2.
63. *Anderson LE, Treat JR, Brod BA, Yu J.* "Slime" contact dermatitis: Case report and review of relevant allergens. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(3):335–7.
64. *Gittler JK, Garzon MC, Lauren CT.* "Slime" May Not be so Benign: A Cause of Hand Dermatitis. *J Pediatr.* 2018;200:288.
65. *Kong C, Lam JM.* Slime dermatitis. *CMAJ.* 2019;191(19):E536.
66. *de Groot A.* Linalool Hydroperoxides. *Dermatitis.* 2019;30(4):243–6.
67. *de Groot A.* Limonene Hydroperoxides. *Dermatitis.* 2019;30(6):331–5.
68. *Moustafa D, Yu J.* Contact allergy to hydroperoxides of limonene and linalool in a pediatric population. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):946–7.
69. *de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, Muraro A i sur.* EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(7):598–606.
70. *Brooks C, Kujawska A, Patel D.* Cutaneous allergic reactions induced by sporting activities. *Sports Med.* 2003;33(9):699–708.
71. *Salman A, Demir G, Aпти O.* "Slime": A trending cause of isothiazolinone contact allergy in children. *Contact Dermatitis.* 2019;80(6):409–11.
72. *Tan CH, Rasool S, Johnston GA.* Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):116–24.
73. *Weston WL, Morelli JG.* Dermatitis under soccer shin guards: allergy or contact irritant reaction? *Pediatr Dermatol.* 2006;23(1):19–20.
74. *Pelletier JL, Perez C, Jacob SE.* Contact Dermatitis in Pediatrics. *Pediatr Ann.* 2016;45(8):e287–92.
75. *Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, Hanifin JM.* Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol.* 1994;130(11):1402–7.
76. *DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D i sur.* North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015–2016. *Dermatitis.* 2018;29(6):297–309.
77. *Yu J, Atwater AR, Brod B, Chen JK, Chisolm SS, Cohen DE i sur.* Pediatric Baseline Patch Test Series: Pediatric Contact Dermatitis Workgroup. *Dermatitis.* 2018;29(4):206–12.
78. *Felmingham C, Davenport R, Bala H, Palmer A, Nixon R.* Allergic contact dermatitis in children and proposal for an Australian Paediatric Baseline Series. *Australas J Dermatol.* 2020;61(1):33–8.
79. *Schmidlin K, Sani S, Bernstein DI, Fonacier L.* A Hands-on Approach to Contact Dermatitis and Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1883–93.
80. *Fonacier L.* A Practical Guide to Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):669–75.
81. *Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL, Blessing-Moore J, Khan D i sur.* Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3 Suppl):S1–39.
82. *Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E i sur.* Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(4):287–92.
83. *Matiz C, Russell K, Jacob SE.* The importance of checking for delayed reactions in pediatric patch testing. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(1):12–4.
84. *Duarte I, Lazzarini R, Bedrikow R.* Excited skin syndrome: study of 39 patients. *Am J Contact Dermat.* 2002;13(2):59–65.
85. *Bourke J, Coulson I, English J.* Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):946–54.
86. *Scheman A, Hylwa-Deufel S, Jacob SE, Katta R, Nedorost S, Warshaw E i sur.* Alternatives for Allergens in the 2018 American Contact Dermatitis Society Core Series: Report by the American Contact Alternatives Group. *Dermatitis.* 2019;30(2):87–105.
87. *Hill H, Goldenberg A, Golkar L, Beck K, Williams J, Jacob SE.* Pre-Emptive Avoidance Strategy (P.E.A.S.) – addressing allergic contact dermatitis in pediatric populations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(5):551–61.
88. *Brankov N, Jacob SE.* Pre-emptive avoidance strategy 2016: update on pediatric contact dermatitis allergens. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(2):93–5.



Suvremeni praktični pristup liječenju akne u pedijatrijskoj dobi

Modern practical approach to the treatment of pediatric acne

Anamaria Balić¹ , Karmela Husar¹, Mihael Skerlev¹, Ivana Martinac Ciglar¹, Slobodna Murat Sušić¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

PEDIJATRIJSKA AKNE; AKNE DJEČJE DOBI;
ADOLESCENTNA AKNE; PEDIJATRIJSKA DERMATOLOGIJA;
LIJEČENJE

SAŽETAK. Akne u pedijatrijskoj dobi česta je upalna bolest kože koja pogađa djecu i adolescente. Karakterizira je prisutnost otvorenih i zatvorenih komedona, upalnih papula, papulopusta te nodusa i cističnih lezija na licu, vratu i drugim dijelovima tijela. Iako točan uzrok pedijatrijske akne nije u potpunosti razjašnjen zbog multifaktorijalne etiologije, hormonalne promjene, genetska predispozicija i određeni životni čimbenici mogu doprinijeti njezinom razvoju. Liječenje pedijatrijske akne uključuje kombinaciju pravilne njege kože i primjenu lijekova. Važno je uspostaviti dnevnu rutinu njege kože koja uključuje nježno čišćenje, hidratizaciju i korištenje nekomedogenih proizvoda. Topikalni lijekovi poput benzoil peroksida i retinoida mogu pomoći u smanjenju upale te preveniraju nastanak novih komedona. U težim slučajevima mogu se propisati oralni antibiotici, isotretinoin ili hormonalna terapija u određenim indikacijama. Roditelji i skrbnici imaju važnu ulogu u podršci djeci i adolescentima s akne. Važno je pružiti emocionalnu podršku i educirati djecu o pravilnoj njezi kože te ispravnom provođenju propisane terapije kao i nužnosti provođenja terapije održavanja po izliječenju. Poticanje zdravog načina života, uključujući uravnoteženu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost i smanjenje stresa, također može doprinijeti boljem terapijskom ishodu. Iako je akne često frustrirajuća bolest i utječe na samopouzdanje, bitno je naglasiti da je to stanje koje se može liječiti. Pravilnim pristupom većina slučajeva pedijatrijske akne može se na vrijeme prepoznati i liječiti te time omogućiti djeci čistu i zdravu kožu bez popratnih komplikacija i posljedica poput ožiljkavanja. Važno je na vrijeme konzultirati dermatologa radi postavljanja točne dijagnoze i uspostavljanja personaliziranog plana liječenja pedijatrijske akne. U slučajevima vrlo teških oblika akne koji slabo reagiraju na terapiju te prisutnih drugih znakova i simptoma popratnoga sistemskog zbivanja, hormonalnog poremećaja ili sumnje na rijetke autoinflamatorne sindrome nužno je pacijente multidisciplinarno liječiti, što uključuje suradnju s endokrinolozima, ginekolozima, imunolozima i drugima užim pedijatrijskim subspecialistima.

Keywords

PEDIATRIC ACNE; CHILDHOOD ACNE;
ADOLESCENT ACNE; PEDIATRIC DERMATOLOGY;
TREATMENT

SUMMARY. Pediatric acne is a common inflammatory skin disease that affects children and adolescents. It is characterized by the presence of blackheads, whiteheads, inflammatory papules, papulopustules, nodules and cysts on the face, neck, and other body areas. While the exact cause of pediatric acne is not fully understood because of its multifactorial etiology, hormonal changes, genetics, and certain lifestyle factors can contribute to its development. Treating pediatric acne involves a combination of skincare practices and medications. It is important to establish a daily skincare routine that includes gentle cleansing, moisturizing, and the use of non-comedogenic products. Topical medications, such as benzoyl peroxide and retinoids, can help reduce inflammation and prevent formation of comedones. In more severe cases, oral antibiotics, isotretinoin or hormonal therapy in certain indications, may be prescribed. Parents and caregivers play a crucial role in supporting children with pediatric acne. It is important to provide emotional support and educate children about proper skincare practices. Encouraging a healthy lifestyle, including a balanced diet, regular exercise, and stress management, can also contribute to better management and treatment outcome of pediatric acne. While pediatric acne can be frustrating and impact a child's self-esteem, it is important to emphasize that this is a treatable condition. With the right approach, most cases of pediatric acne can be correctly diagnosed in time and effectively managed, allowing children to have clear and healthy skin without accompanying complications and sequelae such as scarring. It is important to consult a dermatologist timely for an accurate diagnosis and personalized treatment plan. In cases of very severe forms of acne that respond poorly to therapy, and in cases where other signs and symptoms of accompanying systemic disorder or hormonal disorder are present, as well as where there is a suspicion of a rare autoinflammatory syndrome, it is necessary to treat patients multidisciplinary, which includes cooperation with endocrinologists, gynecologists, immunologists, and other pediatric subspecialists.

Akne vulgaris (AV), uz ekcem i psorijazu, jedna je od najčešćih kroničnih upalnih bolesti kože karakterizirana upalom u predjelu pilosebacealne jedinice. To je multifaktorijalna i kompleksna bolest u čijoj su etiopa-

Adresa za dopisivanje:

Anamaria Balić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2673-8113>
Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: abalic@kbc-zagreb.hr

TABLICA 1. AKNE U PEDIJATRIJSKOJ DOBI, MODIFICIRANO PREMA¹⁸
TABLE 1. PEDIATRIC ACNE, ADAPTED FROM¹⁸

Vrijeme nastanka / Age at onset	Neonatalna akne / Neonatal acne	Dojenačka akne / Infantile acne	Akne rane dječje dobi / Midchildhood acne	Preadolescentne akne / Preadolescent acne	Adolescentne akne / Adolescent acne
Klinička slika / Clinical presentation	Od rođenja do 6 tjedana / Birth to 6 weeks of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodusi i ciste na čelu, nosu, obrazima, rjeđe na vratu, prsima i leđima; Ožiljkavanje kao posljedica jače upale / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodules and cysts distributed on the forehead, nose, cheeks, less commonly on the neck, chest, back Scarring as a result of severe inflammation	6 tjedana do 1 godinu / 6 weeks to 1 year of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodusi i ciste na licu, najčešće obrazima, rjeđe na prsima i leđima / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodules and cysts distributed most commonly on the cheeks, less commonly on the chest, and back	1 – 7 godina / 1 to 7 years of age Komedoni, upalne papule, pustule, rijetko nodulocistične lezije na licu, prsima i leđima / Comedones, inflammatory papules, pustules, rarely nodulocystic lesions on the face, chest and back	7 – 12 godina / 7–12 years of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodulocistične lezije na licu i to osobito na čelu, prsima i leđima, ali i uške mogu biti zahvaćene / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodulocystic lesions on the face, especially on the forehead, chest, back, but also earlobes can be affected	12 – 18 godina / 12–18 years of age Komedoni, upalne papule, pustule, nodulocistične lezije na licu, vratu, prsima i leđima / Comedones, inflammatory papules, pustules, nodulocystic lesions on the face, neck, chest and back
Diferencijalna dijagnoza / Differential diagnosis	Neonatalna cefalična pustuloza, kožne infekcije (bakterijski folikulitis, virus herpes simplex, virus varicella zoster), prolazna neonatalna pustulozna melanoza, nevus comedonicus, erythema toxicum neonatorum, hiperplazija sebacealnih žlijezdi, milije, folikulitis; akneiformne erupcije uzrokovane lijekovima koje majka uzima / Neonatal cephalic pustulosis, skin infections (bacterial folliculitis, herpes simplex virus, varicella zoster virus), transient neonatal pustular melanosis, nevus comedonicus, erythema toxicum neonatorum, sebaceous gland hyperplasia, milia, folliculitis; acneiform eruptions caused by medications the mother is taking	Infekcije (npr. molluscum contagiosum), perioralni dermatitis, keratosis pilaris, egzogeni uzroci (npr. steroidne akne, klorakne) / Infections (eg, molluscum contagiosum), perioral dermatitis, keratosis pilaris, exogenous causes (e.g. steroid acne, chloracne)	Malassezia folikulitis, demodikoza, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorificalni dermatitis, pseudoakne pregiba nosa, idiopatski aseptički granulomi lica, zaravnjene bradavice, podliježeće hiperandrogeno stanje / Malassezia folliculitis, demodicosis, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorifical dermatitis, pseudoacne of the nasal crease, idiopathic aseptic facial granulomas, flattened warts, underlying hyperandrogenic condition	Malassezia folikulitis, demodikoza, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorificalni dermatitis, pseudoakne pregiba nosa, idiopatski aseptički granulomi lica, zaravnjene bradavice / Malassezia folliculitis, demodicosis, molluscum contagiosum, keratosis pilaris, periorifical dermatitis, pseudoacne of the nasal crease, idiopathic aseptic facial granulomas, viral flat warts	Folikulitis (Malassezia, bakterijski, gram-negativni), demodikoza, keratosis pilaris, periorificalni dermatitis, rosacea, pseudofolikulitis barbae, hiperplazija sebacealnih žlijezdi, akneiformne erupcije / Folliculitis (Malassezia, bacterial, gram-negative) demodicosis, keratosis pilaris, periorifical dermatitis, rosacea, pseudofolliculitis barbae, hyperplasia of sebaceous glands, acneiform eruptions

TABLICA 1. – TABLE 1. NASTAVAK / CONTINUED

Kliničke osobitosti / Clinical pearls	Neonatalna akne / Neonatal acne	Dojenačka akne / Infantile acne	Akne rane dječje dobi / Midchildhood acne	Preadolescentne akne / Preadolescent acne	Adolescentne akne / Adolescent acne
	<p>Najčešće spontano prolazi. Obratiti pozornost na lijekove koje majka uzima (npr. litij, kortikosteroidi, fenitoin), KAH, virilizirajuće tumore i druge endokrinopatije u podlozi. / It usually resolves spontaneously. Pay attention to medications the mother is taking (eg. lithium, corticosteroids phenytoin), CAH, virilizing tumors and other underlying endocrinopathies.</p>	<p>Rutinske kulture briseva kožnih promjena su sterilne. Muška predominacija. Može biti znak kasnije težeg oblika akne u adolescenciji. Ukoliko postoje znakovi preuranjenog puberteta učiniti daljnju obradu. / Routine skin swab cultures are sterile. Male predominance. It can be a sign of a later more severe form of acne in adolescence. If there are signs of premature puberty do further work-up.</p>	<p>Akne u ovoj dobnjoj skupini je rijetka te često reflektira hiperandrogenemiju što iziskuje endokrinološku obradu i daljnje upućivanje. / Acne in this age group is rare and often reflects hyperandrogenism, which requires endocrinological treatment and further referral.</p>	<p>Incidenција raste kako pada dob ulaska u pubertet. Razmotriti povezanost hiperandrogenizmom, sindromom policističnih jajnika i kasno prezentirajućom KAH-om. / The incidence increases as the age of onset of puberty decreases. Consider possibility of underlying hyperandrogenism – polycystic ovary syndrome and late-onset CAH.</p>	<p>Stres, prehrana, deprivacija sna bitan su faktor nastanka i pogoršanja adolescentne akne. Česte su posljedice poput postupalnih hiperpigmentacija i ožiljaka; narušena kvaliteta života, razmotriti upućivanje psihologu, psihijatru. / Stress, diet, sleep deprivation are important factors in the development and worsening of adolescent acne. Sequelae such as postinflammatory hyperpigmentations and scars are common; impaired quality of life; consider referral to a psychologist, psychiatrist.</p>

Legenda / Legend: KAH / CAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija / congenital adrenal hyperplasia

togenezi ključna četiri faktora koji uključuju folikularnu hiperkeratinizaciju, pojačanu produkciju i izmijenjen lipidni sastav sebuma, pretjerano umnažanje komenzalne bakterije *Cutibacterium acnes* te upalni odgovor.¹ Danas se zna da razni endogeni i egzogeni faktori također imaju važnu ulogu u nastanku i samom kliničkom tijeku akne kao što su genetska predispozicija, utjecaj hormona, prehrana, oksidativni stres, psihološki stres kao i određene životne navike.^{2–7} Iako je akne vrlo česta u adolescenata i mlađoj odrasloj dobi, može se prezentirati već u neonatalnoj dobi te ranom djetinjstvu, što često predstavlja izazov za liječnike koji se susreću s akne u pedijatrijskoj populaciji, osobito za pedijatre koji se za razliku od dermatologa znatno rjeđe susreću s takvom problematikom.⁸ Vrijeme pojavnosti akne u pedijatrijskoj dobi reflektira fiziološke hormonalne promjene koje se normalno događaju za vrijeme rasta i razvoja, od fetalnog razdoblja pa sve do puberteta. Za razliku od akne u odraslih pojedinaca, gdje se često susrećemo s popratnim psihološkim i psihijatrijskim poremećajima zbog iznimno narušene kvalitete života poradi tereta same bolesti (narušen vanjski izgled, bolnost, zahtjevi liječenja, socioekonomski teret)^{9,10}, akne u dječjoj dobi nosi teret ponajviše zbog širokog spektra diferencijalnih dijagnoza, izbora odgovarajuće terapije uzevši u obzir zabrinutost glede sigurnosti i učinkovitosti topičkih i sistemskih lijekova u dječjoj populaciji, ali i fizioloških osobitosti pedijatrijske populacije te pravodobnog i pravilnog liječenja kako bi se smanjio rizik od ožiljkavanja te spriječila daljnja progresija i komplikacije bolesti.^{11–15} Također, u pedijatrijskoj populaciji bitno je prepoznati one bolesnike koji zahtijevaju daljnju opsežniju laboratorijsku i dijagnostičku obradu kako bi se isključila ili potvrdila asocijacija akne s određenim sistemskim endokrinološkim ili imunološkim stanjima u podlozi.¹⁶ Kako bi pedijatri i dermatolozi olakšali terapijski pristup i liječenje akne u dječjoj dobi, u ovom radu naglasak stavljamo na patogenezu, postavljanje dijagnoze i praktični pristup liječenju akne u pedijatrijskoj populaciji, tj. akne od najranije dobi do adolescencije.

Akne pedijatrijske dobi – pedijatrijska akne

Akne pedijatrijske dobi dijelimo u pet skupina na temelju dobi nastanka, razlike u kliničkoj prezentaciji, patogenim faktorima i pridruženim patološkim stanjima.^{13,17}

Ugrubo, akne pedijatrijske dobi dijelimo na neonatalnu akne, dojenačku akne, akne rane dječje dobi, preadolescentnu akne te adolescentnu akne (tablica 1).

Neonatalna akne

Neonatalnu akne vidamo u periodu od rođenja do šestog tjedna života, a rezultat je hiperaktivnosti seba-



SLIKA 1. A) AKNE RANE DJEČJE DOBI U DJEČAKA DOBI 14 MJESECI S VIDLJIVIM UPALNIM PAPULAMA, NODUSIMA I CISTIČNIM LEZIJAMA NA OBRAZIMA; B) PACIJENT NAKON GODINU DANA TERAPIJE 1-POSTOTNIM ADAPALEN KR. U KOMBINACIJI S KOMBINIRANIM TOPIČKIM PIPRAVKOM 1% KLINDAMICIN + 5% BENZOIL PEROKSIDSISA; PROVEDENA JE I SISTEMSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA AZITROMICINOM. VIDLJIVO JE ZNAČAJNO POBOLJŠANJE UZ ZAOSTAJANJE ZNAKOVA BLAGOG OŽILJKAVANJA I POSTUPALNIH HIPERPIGMENTACIJA.

FIGURE 1. A) MIDCHILDHOOD ACNE IN A 14-MONTH-OLD BOY WHO PRESENTED WITH INFLAMMATORY PAPULES, NODULES AND CYSTIC LESIONS ON HIS CHEEKS; B) THE PATIENT ONE YEAR AFTER INITIATION OF TREATMENT WITH TOPICAL 1% ADAPALENE CR., FIXED TOPICAL COMBINATION OF 1% CLINDAMYCIN AND 5% BENZOYL PEROXIDE BUT ALSO PERORAL AZITHROMYCIN. NOTABLE IMPROVEMENT IS SEEN WITH EVIDENCE OF MILD SCARRING AND POSTINFLAMMATORY HYPERPIGMENTATION.

cealnih žlijezda kao posljedica povišene razine neonatalnih androgena u dječaka i djevojčica *in utero* pa sve do godinu dana života (visoka razina dehidroepiandrosterona [DHEA] i dehidroepiandrosteron sulfata [DHEAS] kao rezultat prominentne *zone reticularis* kore nadbubrežne žlijezde) i majčinih androgena dobivenih transplacentalno.^{19–21}

Dojenačka akne

Dojenačka akne tipično nastaje u dobi od šestog tjedna života do godinu dana. Rezultat je prolaznoga fiziološkog disbalansa u produkciji androgenih hormona budući da je u tom periodu razina hormona luteinizacije (LH) slična onoj u pubertetu, što u dječaka rezultira povišenim testosteronom, te već ranije spomenutog utjecaja adrenalnih androgena u tom periodu u oba spola.^{20,22} Neonatalna akne i dojenačka akne klinički se manifestiraju tipičnim akne lezijama kao što su upalne papule i pustule na obrazima, ali i prisutnošću manjeg broja komedona, rjeđe nodularnih i cističnih lezija, u većini slučajeva bez drugih znakova hiperandrogenizma.^{23,24} Akne najčešće spontano prolazi unutar perioda do godinu dana, no može trajati i dulje, što onda često zahtijeva ozbiljniji terapijski pristup i endokrinološku obradu. U polovici oboljelih mogu zaostati sitni atrofični ožiljci.²⁵

Akne rane dječje dobi

Akne rane dječje dobi, koja nastaje između prve i sedme godine života, rijetko se viđa s obzirom na to da se u tom periodu hormonalna aktivnost smanjuje kao posljedica progresivne involucije fetalnih nadbubrežnih žlijezda²¹, te je stoga u najvećem broju slučajeva povezana s povišenom produkcijom androgenih hormona zbog preuranjene adrenarhe, rjeđe zbog poremećaja karakteriziranih hiperandrogenizmom (kasno prezentirajuća kongenitalna adrenalna hiperplazija [KAH], gonadalni tumori ili tumori nadbubrežne žlijezde koji proizvode androgene hormone) ili pak preuranjenog puberteta, što zahtijeva daljnju sistemsku endokrinološku obradu odnosno upućivanje pedijatrijskom endokrinologu.^{13,26–28} U ovim slučajevima trebamo uzeti detaljnu anamnezu kako bi se isključili drugi uzroci akne kao što je primjena ili egzogena izloženost androgenima.²⁹ Tipično klinički uočavamo komedone i upalne promjene u vidu papula i papulopustula na licu, u predjelu čela, obraza te nosa. Rjeđe možemo naći veće upalne noduse i cistične lezije koje najčešće rezultiraju stvaranjem ožiljaka (slika 1). Prisutnost akne u ranoj dječjoj dobi predstavlja veći rizik za nastanak težeg obika akne u kasnijoj životnoj dobi.³⁰

Preadolescentna akne

Preadolescentna akne, koja nastaje između sedme i dvanaeste godine života, povezana je s ranim ponovnim porastom adrenalnih androgena (DHEA, DHEAS), odnosno adrenarče, početkom puberteta.^{13,31} Stoga se i klinički uočava umjeren do veći broj komedona u predjelu čela, nosa i brade, no možemo ih zamijetiti i u predjelu vanjskoga ušnog hodnika, a u manjem broju slučajeva možemo naći već i upalne papule, pustule te nodulocistične lezije. Preadolescentna akne u pravilu ne zahtijeva daljnju obradu, osim u slučaju postojanja simptoma hiperandrogenemije, u slučajevima težih oblika akne sa znakovima hiperandrogenizma koje ne odgovaraju na standardnu terapiju.³² U djevojčica treba učiniti obradu za sindrom polističnih jajnika.³³

Adolescentna akne

Adolescentna akne nastaje u dobi od dvanaeste i osamnaeste godine života ili nakon menarče u djevojčaka i predstavlja tipičnu kliničku sliku akne kao posljedicu puberteta.^{2,8} Akne u ovoj dobi predstavlja velik teret za pojedince s teškom kliničkom slikom (slika 2) s obzirom na to da je u najvećem broju slučajeva popraćena iznimno narušenom kvalitetom života, narušenim mentalnim zdravljem, manjkom samopouzdanja, ali i ozbiljnijim psihijatrijskim poremećajima poput tjelesnoga dismorfnog poremećaja, socijalnih fobija, anksioznosti, depresije pa čak i suicidalnosti.^{34,35}

U ovoj dobnoj skupini uz hormonalni utjecaj iznimno je naglašen i utjecaj psihološkog stresa u samoj patogenezi akne, što je dokazano u brojnim radovima kroz aktivaciju hipotalamo-pituitarno-adrenalne osovine te neuro-imuno-kutane osovine, čime dolazi do oslobađanja raznih neuropeptida i hormona poput melankortina, supstance P, kortikotropin-oslobađajućeg hormona te proupalnih citokina s ciljnim receptorima na pilosebacealnoj jedinici, što rezultira kroničnim tijekom i pogoršanjem akne.³⁶ Neizostavan je i utjecaj same prehrane i životnih navika na sam tijek akne u adolescenciji. Kako bi se izbjegle i smanjile negativne psihološke posljedice akne te nastanak komplikacija poput postupalnih hiperpigmentacija i ožiljaka nužno je bolesnike pravodobno i ispravno liječiti.³⁷

Epidemiologija

Akne dječje i preadolescentne dobi vrlo je rijetka, za razliku od akne u adolescenciji. Određeni ambulantni podatci pokazuju da 91% svih pregleda bolesnika s akne čine akne u adolescenciji, a manji dio njih otpada na preadolescentnu akne (4,8%), dojenačku akne (3%) te akne rane dječje dobi u najmanjem broju slučajeva (0,9%).^{38,39} Učestalost odnosno pojavnost navedenih skupina u pedijatrijskoj dobi u našoj Klinici korelira s



SLIKA 2. KLINIČKA SLIKA TEŽEG OBLIKA ADOLESCENTNE AKNE – OTVORENI I ZATVORENI KOMEDONI U PREDJELU T-ZONE UZ POJEDINAČNE PAPULE I PAPULOPUSTULE TE VELIK BROJ PAPULOPUSTULA I NODULOCISTIČNIH LEZIJA NA ČELU
FIGURE 2. CLINICAL PRESENTATION OF THE SEVERE FORM OF ADOLESCENT ACNE – OPEN AND CLOSED COMEDONES IN THE T-ZONE ALONG WITH SOME SOLITARY PAPULES AND PAPULOPUSTULES, GREAT NUMBER OF PAPULOPUSTULES AND NODULOCYSTIC LESIONS ON THE FOREHEAD

ranije navedenim inozemnim podacima. Retrospektivna studija koja je ispitala pojavnost akne u pedijatrijskoj dobi na temelju ambulantnih podataka u Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Zagreb potkrijepila je činjenicu da dojenačku akne nalazimo nešto češće u muškog spola, dok akne rane dječje dobi i preadolescentnu akne češće susrećemo u ženskog spola, što je razumljivo poznavajući pedijatrijsku fiziologiju odnosno fiziološke hormonske promjene u toj dobi.⁴⁰ U ovoj studiji, u dobnoj skupini od 0 do 6 tjedana života 91,7% bolesnika s akne bilo je muškog spola, kao što je u dobnoj skupini od šest tjedana života do godinu dana svih 100% bolesnika bilo muškog spola. Naspram akne dojenačke dobi, ženski spol je puno zastupljeniji u skupini akne rane dječje dobi (69,2%) kao i preadolescentnoj akne (76,1%). Ista studija ispitala je pojavnost pedijatrijske akne odnosno korelaciju pozitivne obiteljske anamneze za akne u odnosu na dob nastanka akne, tip kožnih lezija i spol, no nije nađena statistički značajna korelacija. Statistički se značajnom pokazala povezanost spola i tipa kožnih lezija akne, tj. studija je pokazala da u muškog spola vidamo raniju pojavnost akne i težu kliničku sliku (77%). Također, statistički se značajnom pokazala i povezanost pozitivne obiteljske anamneze i lokalizacije kožnih lezija odnosno zahvaćenost kože lica i trupa upalnim promje-

TABLICA 2. LABORATORIJSKE I SLIKOVNE PRETRAGE U PACIJENATA S AKNE U KOJIH POSTOJI KLINIČKA SUMNJA NA ASOCIJACIJU S DRUGIM PRIDRUŽENIM STANJIMA^{45,46,48,49}TABLE 2. LABORATORY AND MEDICAL IMAGING TESTS IN PATIENTS WITH ACNE IN WHOM THERE IS CLINICAL SUSPICION OF AN ASSOCIATION WITH OTHER UNDERLYING CONDITIONS^{45,46,48,49}

Poremećaj / Disorder	Obrada / Investigations	Napomena / Note
Preuranjeni pubertet / Premature puberty	RTG snimka lijeve šake i lijevog zapešća za procjenu koštane dobi / Bone-age-X-ray of the left hand and a wrist	
Hiperandrogenemija / Hyperandrogenaemia	Slobodni i ukupni testosteron, DHEAS, androstendion, LH, FSH, 17-OH progesteron, prolaktin / Free and total testosterone, DHEAS, FSH LH, 17-OH progesteron, prolactin	
<i>Acne fulminans</i> / <i>Acne fulminans</i>	Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, hepatogram, sedimentacija, C- reaktivni protein, lipidogram, test na trudnoću (urin ili serumski beta hCG) u djevojaka nakon menarče, radiološka obrada (ako su prisutni simptomi zahvaćenosti kosti ili zglobova) / Complete blood count with differential, liver function tests, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, Serum cholesterol and triglycerides, urine or serum pregnancy test in girls after menarche, radiographs (if symptoms suggestive of bone or joint involvement are present).	
SAPHO / SAPHO	Kompletna krvna slika, urea, kreatinin, hepatogram, brzina sedimentacije eritrocita i C-reaktivni protein, reumatoidni faktor i anticiklička citrulinirana peptidna antitijela, testiranje humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27 RTG zahvaćenih kostiju i zglobova, praćeno scintigrafijom cijelog tijela i magnetskom rezonancijom / Complete blood count, urea, creatinine, liver function tests, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies, human leukocyte antigen (HLA)-B27 testing Plain radiographs of affected bones and joints, followed by a whole-body scintigraphy, magnetic resonance imaging	Nema patognomonskih laboratorijskih nalaza za SAPHO. Sljedeći testovi se provode tijekom početne evaluacije kako bi se identificirala aktivna upala, pomoglo u isključivanju drugih poremećaja i za osnovne pretrage prije započinjanja medikamentozne terapije. There are no pathognomonic laboratory findings of SAPHO. Following tests are obtained during the initial evaluation to identify active inflammation, aid with excluding other disorders, and for baseline studies before initiating drug therapies.

Legenda / Legend: SAPHO / SAPHO – sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis / Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

nama vidamo češće u osoba u kojih postoji pozitivna obiteljska anamneza za akne.⁴⁰

Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza akne u pedijatrijskoj dobi postavlja se na temelju kliničkog pregleda, kojim se uočavaju tipične kožne lezije, i povijesti bolesti.⁴¹ Iako je u starije djece akne lako dijagnosticirati na temelju kliničke slike, u mlađe djece postavljanje dijagnoze može biti izazov s obzirom na rjeđu pojavnost akne u toj dobi te širok spektar diferencijalnih dijagnoza (tablica 1).^{18,42} U postavljanju dijagnoze na temelju kliničke slike, prisutnost komedona s drugim tipom akne lezija ili bez njih u različitim razvojnim fazama snažno ide u prilog dijagnozi akne. Često se kao akne pogrešno dijagnosticira *Malassezia* folikulitis, neonatalna cefalična pustuloza, ali i akneiformne erupcije, no tu karakteristično nalazimo monomorfne upalne promjene.

Povijest bolesti trebala bi sadržavati informacije o vremenu nastanka i trajanju akne, tijeku bolesti, obiteljskoj anamnezi za akne, životnim navikama, prehrani, uzimanju suplementa, korištenju određenih topičkih te sistemskih lijekova i preparata koji mogu uzrokovati akneiformne erupcije, kako u bolesnika, tako i

u roditelja ili skrbnika (npr. oralni, inhalacijski ili topički kortikosteroidi, ciklosporin, kemoterapija inhibitorima epidermalnog faktora rasta [EGFR] ili inhibitorima mitogen-aktivirajuće protein kinaze [MEK], vitamin B12, slučajna primjena topičkih ili oralnih egzogenih androgena), drugim fizikalnim osobitostima poput parametara rasta te o znakovima i simptomima drugih sistemskih bolesti, osobito ranim znakovima virilizacije, hiperandrogenemije.^{1,13,43}

Fizički pregled treba uključivati mjerenje visine, težine, opis tipa, stadija (monomorfne ili polimorfne promjene) i opsežnosti kožnih promjena te njihovu lokalizaciju, prisutnost postupalnih pigmentacija i ožiljaka, ali i opis postojećih sekundarnih spolnih karakteristika (stupnjevanje po Tanneru) kao znakova puberteta, preuranjenog puberteta ili patološke hiperandrogenemije (neugodan tjelesni miris, akilarna i pubična dlakavost, izgled dojki, klitoris i velikih usana u djevojčica, testisa i vanjskog spolovila u dječaka). U djece s preuranjenom adrenarče i posljedičnom pubarče (prije dobi od osam godina u djevojčica te devet godina u dječaka) nalazimo pubičnu dlakavost te neugodan tjelesni miris bez drugih sekundarnih spolnih obilježja. Prisutnost sekundarnih spolnih ka-

rakteristika kao što su uvećani testisi, razvoj grudi, atipični izgled vanjskog genitala, ubrzan rast, povećanje mišićne mase znakovi su koji nam ukazuju na moguću povezanost s preuranjenim pubertetom ili drugim uzrocima hiperandrogenizma poput kasno prezentirajućeg oblika KAH-a (deficijencija 21-hidroksilaze), sindroma policističnih jajnika, tumora koji luče androgene ili izloženosti egzogenim androgenima.³²

Nakon kliničkog pregleda i stupnjevanja po Tanneru, daljnje laboratorijske i slikovne pretrage preporučuju se u pojedinaca s prisutnim znakovima virilizacije, poremećaja rasta, patološke hiperandrogenemije, u slučaju *acne fulminans* te sumnje na rijetke autoinflamatorne sindrome (tablica 2).^{33,44–47}

Djecu sa znakovima i simptomima koji ukazuju na preuranjenu adrenarhe i/ili pubarhe te andrenalni hiperandrogenizam obvezno treba uputiti pedijatrijskom endokrinologu radi daljnje obrade i liječenja.²⁸

Terapijski pristup

Terapijski pristup liječenju akne u pedijatrijskoj dobi ne razlikuje se puno u odnosu na liječenje adultne akne i uključuje razne modalitete liječenja kako bi se djelovalo na multiple patogene mehanizme (tablica 3).^{13,50} Cilj liječenja je postići čistu ili gotovo čistu kožu bez nastanka novih akne lezija te smanjiti rizik nastanka komplikacija i posljedica, ponajprije ožiljaka. Liječenje treba prilagoditi fiziološkim osobitostima pedijatrijske populacije, ali i karakteristikama svakog pojedinog pacijenta.⁵¹ Po izlječenju akne, nakon uspješno provedene terapije, bitno je naglasiti pacijentima nužnost provođenja lokalne terapije održavanja, kao i svakodnevne pravilne njege.⁴³

Odluka o terapiji ponajprije ovisi o samoj težini bolesti. Na temelju broja, predominacije i tipa kožnih promjena (otvoreni i zatvoreni komedoni, upalne papule, papulopustule, nodusi, cistične lezije), te opsežnosti kožnih lezija (zahvaćena površina kože), akne možemo klasificirati kao blagu, umjereno tešku te tešku bolest. Blagi oblik akne karakteriziran je prisutnošću komedona, pojedinačnim ili većim brojem manjih upalnih papula i/ili pustula koje zahvaćaju manju površinu kože, bez vidljivih ožiljaka, uz odsutnost upalnih nodusa. Kod srednje teškog i teškog oblika akne vidimo veći broj komedona te upalnih papula i papulopustula uz prisutnost nodusa i/ili cističnih lezija te vidljive ožiljke, a zahvaćena je veća površina kože odnosno više lokalizacija (npr. lice, prsa, leđa) (tablica 4).⁵²

Uz procjenu težine bolesti bitno je uzeti detaljnu anamnezu koja je će nam omogućiti personalizirani terapijski pristup kojim ćemo doći do najbolje primjenjivosti (*adherence*) terapijskom režimu te u konačnici najboljeg ishoda.⁵¹ Informacije koje su nam od važnosti su: vrijeme nastanka i trajanje akne; lokaliza-

cija kožnih promjena; je li akne za vrijeme pregleda slabijeg ili jačeg intenziteta u odnosu na svakodnevnicu; fototip, tip kože (masna, osjetljiva, hiperreaktivna, suha, sklona atopiji itd.) i prisutnost drugih dermatozâ; sadašnja i prijašnja terapija, vrijeme korištenja i podnošljivost terapije kao i pojavnost nuspojava; utjecaj na kvalitetu života; u ženskog spola u adolescentnoj dobi bitan je podatak o menarhe te nepravilnostima menstrualnog ciklusa; podatak akne u obitelji te posljedica u vidu ožiljaka; komorbiditeti, lijekovi u kroničnoj terapiji i alergije na lijekove; stil života; korištenje kozmetičkih pripravaka, proizvoda za kosu i proizvoda za zaštitu od sunca; uzimanje suplemenata te proteina sirutke; prijašnja endokrinološka obrada ako je rađena; socioekonomski status; međuobiteljski odnosi.

Na temelju pregleda i svih dobivenih informacija razradujemo plan liječenja u dogovoru s pacijentom samim, ako se radi o adolescentima, ili u dogovoru s roditeljima / skrbnicima za mlađe pacijente.

U početku liječenja, u idealnoj situaciji, kontrolni pregledi trebali bi biti unutar perioda od tri mjeseca, a kasnije rjeđe ili češće, ovisno o kliničkoj slici, terapijskom odgovoru, riziku i pojavnosti nuspojava pa i komplikacija, podnošljivosti i primjenjivosti terapije.⁵¹

Pri svakom pregledu trebalo bi se osvrnuti na zadovoljstvo pacijenta / roditelja samim liječenjem, dobiti informacije o tehnici i praktičnosti primjene terapije, dostupnosti terapije te dnevnoj rutini njege kože, dobiti podatke o nuspojavama liječenja, podnošljivosti i primjenjivosti terapije, ispitati navike i je li došlo do promjene u svakodnevnoj rutini, prehrani te svakako iskomunicirati s pacijentom i/ili roditeljima izbor terapije, pravilnu tehniku primjene lokalne terapije, planirani period liječenja, očekivane nuspojave, kratkoročna i dugoročna očekivanja od strane pacijenata pa tako i liječnika. Najvažnije od svega jest uspostaviti kvalitetan interpersonalni odnos pun povjerenja te educirati pacijente i/ili roditelje o samoj prirodi bolesti te liječenju.⁵³

Blaga akne

Liječenje blagog oblika akne, *acne comedonica* ili blagog oblika *acne papulopustulosa*, primarno se baziira na lokalnoj terapiji uz redovitu svakodnevnu njegu kože. Najčešće se primjenjuju topički pripravci – salicilna kiselina, 15 – 20% azelaična kiselina, lokalni retinoidi kao što su 0,1% adapalen gel ili krema, 0,025% tretinoin krema jednom dnevno navečer ili benzoil peroksid kao monoterapija ili u fiksnoj kombinaciji s retinoidima (0,1% adapalen / 2,5% benzoil peroksid gel) jednom dnevno navečer ako je prisutna jača upala te postoji rizik od ožiljkavanja.⁴³ Dodatno, ako je prisutna jača upala, može se propisati lokalni antibiotik. Liječenje blagog oblika neonatalne akne kao i dojenač-

TABLE 3. – LIJEKOVI ZA LIJEČENJE AKNE DOSTUPNI U HRVATSKOJ / ACNE MEDICATIONS AVAILABLE IN CROATIA

Lijek / Medication	Doza / Dose	Formulacija / Formulations	Nuspojave / Adverse Effects	Napomena / Note	Reference / References
Topički retinoidi / Topical retinoids					
Adapalene / Adapalene	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	0,1% krema ili gel / 0.1% cream or gel	Iritativna kožna reakcija, suhoća, ljuštenje; fotosenzitivnost / Local skin irritation, dryness, and flaking; sun sensitivity.	Nanijeti količinu veličine zrna graška na suhu kožu, izbjegavati perioralnu i perioralnu regiju. Ako se pojavi suhoća, nanijeti hidratantnu kremu prije ili nakon retinoida. Započnite dvije večeri tjedno, zatim svake druge večeri, a zatim, ako se dobro podnosi terapija, svake večeri. / Apply a pea-sized amount on dry skin, avoid perioral and perioral region. If dryness occurs apply a moisturizer before or after. Start two nights per week, follow by every other night and then, if well tolerated, every night.	54
Trifaroten / Trifarotene	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	0,025% – 0,1% krema / 0.025% – 0.1% cream	Iritativna kožna reakcija, suhoća, ljuštenje; fotosenzitivnost / Local skin irritation, dryness, and flaking; sun sensitivity.		55
Tretinoin / Tretinoin	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	0,005% krema / 0.005% cream	Iritativna kožna reakcija, suhoća, ljuštenje; fotosenzitivnost / Local skin irritation, dryness, and flaking; sun sensitivity.		
Lokalni antibiotici / Topical antimicrobials					
Benzoil peroksid / Benzoyl peroxide (BPO)	Jednom do dva puta dnevno / Once to twice daily	2,5% – 10% gel, solucija za pranje / 2.5% – 10% gel, cleanser	Iritativna kožna reakcija, alergijski kontaktni dermatitis, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation, contact allergies in higher concentrations; may bleach hair or clothing		56
Klindamicin / Clindamycin	Dva puta dnevno / Twice daily	0,6 – 1% solucija, 1% gel / 0.6 – 1% solution, 1% gel		Najčešće se primjenjuje u kombinaciji s BPO kako bi se smanjio rizik antimikrobne rezistencije / Usually prescribed with BPO to decrease microbial resistance	57
Eritromicin / Erythromycin	Dva puta dnevno / Twice daily	2% i 4% solucija / 2% and 4% solution		Najčešće se primjenjuje u kombinaciji s BPO kako bi se smanjio rizik antimikrobne rezistencije / Usually prescribed with BPO to decrease microbial resistance.	
Topički kombinirani pripravci / Topical combination products					
Benzoil peroksid 5% / Klindamicin 1% / Benzoyl peroxide 5% / clindamycin 1%	Dva puta dnevno / Twice daily	Gel / Gel	Iritativna kožna reakcija, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation; may bleach hair or clothing		56
Benzoil peroksid 2,5% / adapalene 0,1% / Benzoyl peroxide 2.5% / adapalene 0.1%	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	Gel	Iritativna kožna reakcija, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation; may bleach hair or clothing		58
Benzoil peroksid 2,5% / adapalene 0,3% / Benzoyl peroxide 2.5% / adapalene 0.3%	Jednom dnevno navečer / Once daily in the evening	Gel	Iritativna kožna reakcija, može izbijeliti kosu i odjeću / Local skin irritation; may bleach hair or clothing		59

TABLE 3. – NASTAVAK / CONTINUED

Lijek / Medication	Doza / Dose	Formulacija / Formulations	Nuspojave / Adverse Effects	Napomena / Note	Reference / References
Azelaična kiselina / Azelaic acid	Dva puta dnevno / Twice daily	20% krema / 20% cream	Iritativna kožna reakcija, osjećaj bockanja i svrbeža / Local skin irritation, stinging sensation, itching		60
Salicilna kiselina / Salicylic acid	Jednom do dva puta dnevno / Once to twice daily	Brojni 0,5% do 2% gelovi, čistači, blazinice, pjene, sapuni / Multiple 0.5% to 2% gels, cleansers, pads, foams, soaps. 1–1,5% losion u kombinaciji s rezorcinolom (SRS losion) / 1–1,5 % solution in combination with resorcinol (SRS losion)	Lokalna iritacija; potencijalni rizik veće apsorpcije salicilata / Local skin irritation; potential for salicylate absorption		60
Oralni antibiotici / Oral antibiotics					
Doksiciklin / Doxycycline	50 do 100 mg dva puta dnevno / 50 to 100 mg twice daily	Kapsule / capsules	Gastrointestinalne smetnje, fotosenzitivnost, žučkasta obojenost zuba / Gastrointestinal distress, photosensitivity; teeth discoloring	Kontraindicirani u djece mlađe od 9 godina, trudnica i dojilja zbog žučkaste obojenosti zuba i oštećenja kosti. Tetraciklini se ne smiju kombinirati sa sustavnim izotretinoinom zbog povećanog rizika za <i>pseudotumor cerebri</i> . / Contraindicated in children under age of nine because of the teeth discoloration and bone damage, lactation and pregnancy. Should not be taken along with isotretinoin.	48 61
Azitromicin / Azithromycin	5 mg/kg TT dnevno / 5 mg/kg daily		Gastrointestinalni problemi / Gastrointestinal distress		62
Trimetoprim-sulfametoksazol / Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 mg / 800 mg jednom do dva puta dnevno / 160 mg / 800 mg once to twice daily		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza / Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis		24
Hormonalna terapija / Hormonal agents					
Kombinirani oralni kontraceptivi (estrogen/progestin) / Combination oral contraceptives (estrogen/progestin)	Jednom dnevno / Once daily		Mučnina, napetost dojki, dobitak na tjelesnoj težini, tromboembolički incidenti / Nausea, breast tenderness, weight gain, thromboembolic events		63
Oralni retinoidi / Oral retinoid					
Oralni izotretinoin / Oral isotretinoin	0,25 – 1 mg/kg/dan / 0.25 – 1 mg/kg/day		Teratogenost, mukokutani poremećaji (suhoća, fotosenzitivnost), hipertrigliceridemija / Teratogenicity, mucocutaneous effects, hypertriglyceridemia		64,65

TABLICA 4. TERAPIJSKI ALGORITAM LIJEČENJA AKNE U ADOLESCENATA, MODIFICIRANO PREMA⁵²TABLE 4. TREATMENT ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF ACNE IN ADOLESCENTS, ADAPTED FROM⁵²

Acne comedonica / Comedonal acne	<ul style="list-style-type: none"> • topički retinoidi (adapalen, trifaroten prednost pred tretinoinom) / local retinoids (adapalene, trifarotene are preferred over tretinoid)^M • azelaična kiselina / azelaic acid^L • benzoil-peroksid (BPO) / benzoyl peroxide^L • adapalen + BPO (f.k.) / adapalene + BPO (f.k.)
Blag do umjeren oblik <i>acne papulopustulosa</i> / Mild-to-moderate papulopustular acne	<ul style="list-style-type: none"> • adapalen + BPO (f.k.) / adapalene + BPO (f.k.)^H • BPO + klindamicin (f.k.) / BPO + clindamycine (f.k.) • azelaična kiselina / azelaic acid^M • BPO / BPO • sistemski antibiotik + adapalen ili trifaroten / systemic antibiotic + adapalene or trifarotene • klindamicin + tretinoin (f.k.) / clindamycine + tretinoine (f.k.) • topički retinoidi (trifaroten, adapalen) / local retinoids (trifarotene, adapalene) • cink <i>per os</i> / peroral zinc • sistemski antibiotici + azelaična kiselina ili BPO ili adapalen + BPO / systemic antibiotics + azelaic acid or BPO or adapalene + BPO • eritromicin + izotretinoin ili tretinoin / erythromycin + isotretinoin or tretinoin
Težak oblik <i>acne papulopustulosa</i> i umjeren oblik <i>acne nodularis</i> / Severe papulopustular and moderate nodular acne	<ul style="list-style-type: none"> • izotretinoin <i>per os</i> kao monoterapija / peroral isotretinoin as monotherapy^H • sistemski antibiotik^M / systemic antibiotic + adapalen ili trifaroten / adapalene or trifarotene + adapalen + BPO (f.k.) ili / adapalene + BPO (f.k.) + azelaična kiselina / azelaic acid • sistemski antibiotik + BPO / systemic antibiotic + BPO^L • Ž: hormonalni antiandrogeni + sistemski antibiotici + topički pripravci / hormonal antiandrogens + systemic antibiotics + topical therapy • Ž: hormonalni antiandrogeni + topički pripravci / hormonal antiandrogens + topical therapy
<i>Acne nodularis</i> / <i>acne conglobata</i> / Severe nodular acne/conglobate acne	<ul style="list-style-type: none"> • izotretinoin <i>per os</i> kao monoterapija / peroral isotretinoin as monotherapy^H • sistemski antibiotik^M / systemic antibiotic + adapalen + BPO (f.k.) ili / adapalene + BPO (f.k.) + azelaična kiselina / azelaic acid • sistemski antibiotik + BPO ili adapalen ili trifaroten / systemic antibiotic + BPO or adapalene or trifarotene^L • Ž: hormonalni antiandrogeni + sistemski antibiotici + topički pripravci / hormonal antiandrogens + systemic antibiotics + topical therapy • Ž: hormonalni antiandrogeni + topički pripravci / hormonal antiandrogens + topical therapy

Legenda / Legend: H – visoka snaga preporuke / high strength of recommendation ; M – srednja snaga preporuke / medium strength of recommendation ; L – niska snaga preporuke / low strength of recommendation, BPO – benzoil peroksid / benzoyl peroxide, f.k. – fiksna kombinacija / fixed combination

ke akne trebalo bi se provoditi sve do potpunog izlječenja, odnosno do dobi od jedne do dvije godine. Akne rane dječje dobi često treba nastaviti liječiti i u kasnijoj dobi, kroz period adolescencije.¹³

Srednje teška akne

U liječenju umjerenog teškog oblika akne, *acne papulopustulosa*, uz ranije spomenute topičke pripravke, retinoide i benzoil peroksid te njihove fiksne kombinacije, često posežemo dodatno za lokalnim antibioticima kao i sistemskom primjenom antibiotika, najčešće kroz razdoblje od tri mjeseca.⁵² Antibiotička monoterapija nikako nije terapija izbora s obzirom na visok postotak razvoja bakterijske rezistencije na korišteni antibiotik, najčešće klindamicin. Zbog rizika od bakterijske rezistencije, također se ne bi smjeli istodobno primjenjivati sustavni i lokalni antibiotici.⁶⁶

Izbor antibiotičke terapije ovisi o dobi djeteta. Za djecu mlađu od devet godina, makrolidi – eritromicin i azitromicin su antibiotici izbora, s obzirom na to da se doksiciklin ne smije primjenjivati u djece mlađe od devet godina zbog potencijalne diskoloracije, žute obojenosti zuba.^{41,42,67} Terapijske doze u djece ovise o tjelesnoj masi te se najčešće primjenjuje azitromicin suspenzija (200 mg/5 ml) prema shemi 5 mg/kg na dan (maksimalna dnevna doza iznosi 250 mg/dan). Isti se može u kontinuitetu primjenjivati svakodnevno kroz dvanaest tjedana ili, što je češći slučaj, tri dana zaredom prvi tjedan te u nastavku jedanput tjedno još devet tjedana.⁶² Od nuspojava najčešće vidimo mučninu i proljevaste stolice, no moramo obratiti pozornost i na druge moguće teške nuspojave poput poremećaja srčanog ritma (produženi QT interval, ventrikularna tahikardija), oštećenje jetre, ototoksičnost, medikamentozne reakcije, *Clostridium difficile* kolitis.⁶⁸

U adolescenata te djece starije od devet godina, kao i kod odraslih, terapija izbora za srednje teški i teški oblik akne jest doksiciklin u dozi od 50 do 100 mg jednom do dva puta dnevno kroz ukupno dvanaest tjedana.^{61,69} Tetraciklini se ne smiju kombinirati sa sustavnim izotretinoinom zbog povećanog rizika za *pseudotumor cerebri*; između primjene doksiciklina i uvođenja izotretinona trebalo bi proći barem šest tjedana.⁷⁰

Teška akne

Za teški oblik akne, *acne nodularis* / *acne conglobata*, te papulopustularnu akne koja ne odgovara na razne kombinacije lokalne terapije i sistemskih antibiotika, indicirana je primjena izotretinoina.⁵² Iako je njegova primjena „off-label“ u dobi mlađoj od dvanaest godina, njegova učinkovitost i sigurnost opisana je u brojnim pojedinačnim slučajevima.^{65,71} Standardna doza u djece iznosi 0,25 – 1 mg/kg/dan, isto kao i u adolescenata i odraslih. Za razliku od kumulativne

doze koja u odraslih iznosi 120 – 150 mg/kg, za akne u pedijatrijskoj dobi kumulativna doza nije utvrđena.⁷² Najčešće nuspojave terapije izotretinoinom u djece su pojačana suhoća kože i sluznica, heilitis, suhe oči, perioralni ekcem, proljevaste stolice, povišene transaminaze, povišene vrijednosti lipida, usporen rast kose, poremećaji ponašanja.⁷³ Laboratorijsko monitoriranje je nužno prije uvođenja terapije, potom za mjesec dana te u nastavku svaka tri mjeseca (kompletna krvna slika, hepatogram, alkalna fosfataza, kreatin kinaza, urea, kreatinin, lipidogram, urin).⁷⁴ Kod adolescentne akne, u spolno aktivnih djevojaka obvezno je prije početka terapije, jednom mjesečno za vrijeme terapije i pet tjedana po prekidu terapije učiniti test na trudnoću s obzirom na teratogenost lijeka. Uvijek postoji rizik od preranog zatvaranja epifizne ploče rasta u djece koja su liječena retinoidima prije puberteta, no takvi su slučajevi opisani kod primjene većih doza lijeka (iznad 1 mg/kg/dan) kroz dulji period od nekoliko godina.⁷⁵ Kako izotretinoin postoji samo u formi kapsula, što predstavlja problem za ingestiju u manje djece, savjetuje se kapsulu otvoriti u zamračenoj prostoriji, ne pri direktnom svjetlu, te odmah popiti lijek s obzirom na to da je izotretinoin fotosenzibilan i na zraku brzo oksidira. Sadržaj kapsule može se dodati u jogurt, sladoled, kao i manju količinu mliječne formule ili majčinog mlijeka u dojenčadi. Kod starije djece kapsula se može omekšati na takav način da se stavi u malu šalicu toplog mlijeka ili vode kroz 2 – 3 minute te se ista onda u cijelosti proguta ili prožvače.¹⁸ Uvijek imati na umu da se izotretinoin daje uz masniji obrok kako bi bila bolja apsorpcija lijeka.

Lokalno se bolni duboki upalni nodusi mogu tretirati intralezionalno, injekcijama kortikosteroida – triamcinolon acetonida u koncentraciji od 2,5 mg/ml.⁷⁶

Hormonalna terapija je jedna od opcija liječenja srednje teškog i teškog oblika akne u ženskog spola, no ne prije puberteta, odnosno prije no što prođe dvije godine od nastupa menarhe. Hormonalna terapija je indicirana u onih djevojaka u kojih postoji dokazana hiperandrogenemija kao rezultat sindroma policističnih jajnika, odnosno u onih u kojih postoji podatak o pogoršanju akne pred menstruaciju s dominacijom upalnih promjena u predjelu donje trećine lica.^{63,77} U pacijenata u kojih je akne posljedica hiperandrogenemije (KAH, adrenalni ili gonadalni tumori) nužno je liječiti stanje u podlozi.

Akne u asocijaciji s rijetkim autoinflamatornim sindromima kao što su PAPA (piogeni sterilni artritis, *pyoderma gangrenosum*, akne), PASH (*pyoderma gangrenosum*, akne, *hidradenitis suppurativa*), SAPHO (sinovitis, akne, pustuloza, hiperostoza, osteitis) zahtijeva drukčiji terapijski pristup koji svakako uključuje multidisciplinarni pristup.^{45,78,79}

Opće mjere koje pomažu u regulaciji bolesti

Uz propisanu terapiju lijekovima, neizostavan dio liječenja akne predstavlja i pravilna njega kože lica koja uključuje redovito čišćenje kože, umivanje kože jednom do dva puta dnevno blagim sindetima odnosno gelovima, sapunima, pjenama koji su posebno formulirani za masnu kožu sklonu akne.⁸⁰ Preporuča se umivanje mlakom vodom, ne pretoplom, kako ne bi došlo do pretjeranog isušivanja kože. Ako se koristi dekorativna kozmetika, savjetuje se izbjegavati proizvode na bazi ulja te koristiti nekomedogene preparate. Vrlo je važna hidratacija kože odnosno korištenje hidratantnih krema na bazi hijaluronske kiseline, niacinamida, deksantenola, ceramida i slično, kojima jačamo epidermalnu barijeru te samim time održavamo zdravlje kože, minimiziramo iritaciju i upalu. Svakako dodatno trebamo naglasiti važnost hidratacije u pacijenata u kojih je koža isušena i iziritirana od lokalne akne terapije, ali i sistemske terapije izotretinoinom. Također, vrlo je važno provoditi fotoprotektivne mjere, koristiti preparate za zaštitu od sunca posebno formulirane za masnu kožu, osobito ljeti, u pacijenata u kojih je povećana fotosenzitivnost kože kao rezultat lokalne (benzoi peroksid, retinoidi) ili sistemske terapije (doksiciklin, izotretinoin). S obzirom na to da i pojedini šamponi te regeneratori za kosu mogu pogoršati akne lica, prsa i leđa preporučuje se prvo isprati kosu za vrijeme tuširanja / pranja te tek potom oprati ostatak tijela, posebno lokalizacije zahvaćene s akne. Gelovi i ulja za kosu često dovode do pogoršanja akne lica te se isti savjetuju rjeđe primjenjivati ili se savjetuje češće prati kosu. Od općih mjera, osobito u djevojaka, preporučuje se maknuti kosu s lica, izbjegavati nošenje prljavih kapa, traka za kosu, češće mijenjati jastučnice. Ako su akne prisutne na koži tijela preporučuje se izbjegavati nošenje uske odjeće, pogotovo od sintetičkih materijala, a u slučaju intenzivnije tjelesne aktivnosti kojom smo se oznojili preporučuje se istuširati neposredno nakon aktivnosti. Savjetuje se mehaničko čišćenje lica, no to mora biti učinjeno od strane za to obučene osobe, nikako ne samostalno istiskivati komedone ili upalne promjene jer postoji veći rizik od nastanka infekcije, ali i dužeg cijeljenja te zaostajanja postupalnih ožiljaka kao i pigmentacija.⁸¹

Prehrana je vrlo važna u liječenju akne pa se svima savjetuje uravnotežena prehrana bogata protuupalnim sastojcima poput omega-3-masnih kiselina, uz smanjenu konzumaciju saturiranih masti, rafiniranih šećera, hrane visokoga glikemijskog indeksa te mlijeka i mliječnih proizvoda.^{82,83} U sportaša, posebice onih koji rade na tjelesnoj masi, treba naglasiti štetan učinak konzumacije proteina sirutke kao i korištenja steroidnih hormona.

Određeni suplementi poput omega-3-masnih kiselina (EPA/DHA), gamalinoleinske kiseline (ulje boražine, noćurka), cinka, selena, nikotinamida, ali i mnogih drugih biljnih pripravaka, pokazali su se kao korisna dodatna protuupalna, sebosupresivna terapija.^{84,85}

Zaključak

Iako je akne daleko najraširenija među populacijom adolescenata, može se manifestirati u bilo kojoj dobi od rođenja. Iako je akne često frustrirajuća bolest i utječe na samopouzdanje, bitno je naglasiti da je to stanje koje se može liječiti. Pravilnim pristupom većina slučajeva pedijatrijske akne može se na vrijeme prepoznati i liječiti te time omogućiti djeci čistu i zdravu kožu bez popratnih komplikacija i posljedica poput ožiljkavanja. Važno je na vrijeme konzultirati dermatologa radi postavljanja točne dijagnoze i uspostavljanja personaliziranog plana liječenja pedijatrijske akne. Liječenje akne u pedijatrijskoj dobi može biti izazov čak i za najiskusnije kliničare, ponajprije zbog izbora odgovarajuće terapije, uzevši u obzir zabrinutost glede sigurnosti i učinkovitosti topičkih i sistemskih lijekova u dječjoj populaciji, ali i fizioloških osobitosti pedijatrijske populacije. Drugo, postavljanje dijagnoze može predstavljati tek početni korak u konačnoj dijagnozi ozbiljnijega temeljnog stanja. U slučajevima vrlo teških oblika akne koji slabo reagiraju na terapiju te prisutnih drugih znakova i simptoma popratnog sistemskog zbivanja, hormonalnog poremećaja ili sumnje na rijetke autoinflamatorne sindrome nužno je pacijente multidisciplinarno liječiti, što uključuje suradnju s endokrinolozima, ginekolozima, imunolozima i drugima u žim pedijatrijskim subspecijalistima.

LITERATURA

- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L i sur. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821–32.
- Hazarika N, Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R i sur. Role of hormones in acne vulgaris. *Cutis*. 2022;20(1):13–6.
- Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Dermatol*. 2019;63(1):124–41.
- Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokoš Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25(2).
- Popa GL, Mitran CI, Mitran MI, Tampa M, Matei C, Popa MI i sur. Markers of Oxidative Stress in Patients with Acne: A Literature Review. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1433.
- Heng AHS, Say Y-H, Sio YY, Ng YT, Chew FT. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):103.
- Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol*. 2019;181(4):665–76.
- Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(7):639–51.
- Fried R, Friedman A. Psychosocial sequelae related to acne: looking beyond the physical. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5 Suppl ODAC Conf Pt 1):s50–s52.
- Chernyshov P V, Sampogna F, Zouboulis CC, Boffa MJ, Marron SE, Manolache L i sur. Which Health-Related Quality of Life Items Most Affect Acne Patients? *Dermatology*. 2023;239(2):267–72.
- Ding J, Haq AF, Joseph M, Khosa F. Disparities in pediatric clinical trials for acne vulgaris: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):464–6.
- Que SKT, Whitaker-Worth DL, Chang MW. Acne: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016;34(6):710–6.
- Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF i sur. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl:S163–86.
- Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF, Friedlander SF, Yan AC. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(3 Suppl):S2–5.
- Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, Yan AC, Eichenfield LF. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(3 Suppl):S6–11.
- Yen H, Lalor L. Non-syndromic and Syndromic Severe Acne in Adolescent Patients. *Med Clin North Am*. 2024;108(1):27–42.
- Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, Benjamin L, Cohen B, Ghali F i sur. Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(6):592–600.
- Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin*. 2016;34(2):195–202.
- Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*. 1997;14(1):17–21.
- Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, Hämäläinen E, Dunkel L, Sankilampi U. Transient postnatal secretion of androgen hormones is associated with acne and sebaceous gland hypertrophy in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):199–206.
- Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):77–93.
- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):73–80.
- Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis*. 2014;94(1):13–6.
- Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):463–6.
- Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, Khammari A, Dréno B, Stalder J-F i sur. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):434–8.
- Mann MW-Y, Ellis SS, Mallory SB. Infantile acne as the initial sign of an adrenocortical tumor. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2 Suppl):S15–8.
- Poole CN, McNair V. Infantile Acne. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*. 2021;42(6):783–814.

29. Yu YM, Punyasavatsu N, Elder D, D'Ercole AJ. Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone. *Pediatrics*. 1999;104(2):e23.
30. Chew EW, Bingham A, Burrows D. Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15(5):376–7.
31. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):221–31.
32. Admani S, Barrio VR. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. *Dermatol Ther*. 2013;26(6):462–6.
33. Witchel SF, Azziz R, Oberfield SE. History of Polycystic Ovary Syndrome, Premature Adrenarche, and Hyperandrogenism in Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):557–67.
34. Morshed ASM, Noor T, Uddin Ahmed MA, Mili FS, Ikram S, Rahman M *i sur*. Understanding the impact of acne vulgaris and associated psychological distress on self-esteem and quality of life via regression modeling with CADi, DLQI, and WHOQoL. *Sci Rep*. 2023;13(1):21084.
35. Purvis DJ. Acne in adolescence: looking for the positives. *Expert Rev Dermatol*. 2007;2(5):511–3.
36. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Mokos ZB. The impact of psychological stress on acne. *Acta Dermatovenerologica Croat*. 2017;25(2).
37. Tom WL, Barrio VR. New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):436–40.
38. Davis SA, Sandoval LF, Gustafson CJ, Feldman SR, Cordoro KM. Treatment of preadolescent acne in the United States: an analysis of nationally representative data. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6):689–94.
39. Ashton R, Weinstein M. Acne Vulgaris in the Pediatric Patient. *Pediatr Rev*. 2019;40(11):577–89.
40. Šijak D, Horvat I, Sonicki Z, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M *i sur*. Correlation between Family History and the Age of Onset of Childhood Acne in Relation to Sex and Type of Acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019;27(2):86–9.
41. Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. *Pediatr Ann*. 2000;29(1):17–24.
42. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):373–80.
43. Schachner L, Andriessen A, Benjamin L, Dones M, Kircik L, Pinera-Llano A *i sur*. The Many Faces of Pediatric Acne: How to Tailor Nonprescription Acne Treatment and Skincare Using Cleansers and Moisturizers. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(6):602–12.
44. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):811–8.
45. Kyriazi N, Papamerkouriou Y-M, Maritsi D, Dargara MAS, Michelarakis J. Pediatric Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis (SAPHO) Syndrome: Diagnostic Challenges and Treatment Approach. *Cureus*. 2020;12(4):e7595.
46. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
47. Yau M, Khattab A, Yuen T, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E *i sur*, editors. *South Dartmouth (MA)*; 2000.
48. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ *i sur*. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):109–17.
49. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:98–118.
50. Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(Suppl 2):S225–30.
51. Tan J, Alexis A, Baldwin H, Beissert S, Bettoli V, Del Rosso J *i sur*. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int*. 2021;5:101–11.
52. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY *i sur*. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 1:1–29.
53. Jones ME, Pourali SP, Kohn AH, Gutierrez Y, Rajkumar JR, Armstrong AW. Differences in acne therapy prescribing patterns between dermatologists and pediatricians: A population-based study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(5):1150–6.
54. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS *i sur*. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2022;30(1):731–3.
55. Brumfiel CM, Patel MH, Bell KA, Cardis MA. Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:755–63.
56. Yang Z, Zhang Y, Lazic Mosler E, Hu J, Li H, Zhang Y *i sur*. Topical benzoyl peroxide for acne. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;3(3):CD011154.
57. Dessinioti C, Katsambas A. Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):429–43.
58. Myhill T, Coulson W, Nixon P, Royal S, McCormack T, Kerrouche N. Use of Supplementary Patient Education Material Increases Treatment Adherence and Satisfaction Among Acne Patients Receiving Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Primary Care Clinics: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):515–24.
59. Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3 %/Benzoyl Peroxide 2.5 % Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):293–303.
60. Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H *i sur*. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;5(5):CD011368.
61. Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral Tetracyclines and Acne: A Systematic Review for Dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(11):s6–13.
62. Basta-Juzbašić A, Lipozencić J, Oremović L, Kotrulja L, Gruber F, Brajac I *i sur*. A dose-finding study of azithromycin in the treatment of acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2007;15(3):141–7.
63. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):419–28.
64. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, *i sur*. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane database Syst Rev*. 201811(11):CD009435.
65. Miller IM, Echeverría B, Torreló A, Jemec GBE. Infantile acne treated with oral isotretinoin. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):513–8.

66. Xu J, Mavranzouli I, Kuznetsov L, Murphy MS, Healy E. Management of acne vulgaris: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2021;374:n1800.
67. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):217–21.
68. Baldwin H. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(9):26–32.
69. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–67.
70. Caruana DM, Wylie G. “Washout” period for oral tetracycline antibiotics prior to systemic isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):929–30.
71. Sarazin F, Dompmartin A, Nivot S, Letessier D, Leroy D. Treatment of an infantile acne with oral isotretinoin. *Eur J Dermatol*. 2004;14(1):71–2.
72. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(1):13–20.
73. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM i sur. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):76–85.
74. Parthasarathy V, Shah N, Kirkorian AY. The utility of laboratory testing for pediatric patients undergoing isotretinoin treatment. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(5):731–3.
75. Alazawi S, Hendriksz T. Analysis of the effects of isotretinoin on the premature epiphyseal closure in pediatric populations: a literature review. *J Osteopath Med*. 2021;122(1):45–53.
76. Gallagher T, Taliercio M, Nia JK, Hashim PW, Zeichner JA. Dermatologist Use of Intralesional Triamcinolone in the Treatment of Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(12):41–3.
77. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):455–65.
78. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555–62.
79. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):240–7.
80. Stringer T, Nagler A, Orlow SJ, Oza VS. Clinical evidence for washing and cleansers in acne vulgaris: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(7):688–93.
81. Sitohang IBS, Soebaryo RW, Kanoko M. Acne Lesion Extraction versus Oral Doxycycline for Moderate Acne Vulgaris: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(6):E61–5.
82. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(2):81–6.
83. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):124–41.
84. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępką KJ, Socha K. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):668.
85. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokoš Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).



Enigma HPV-genitalne infekcije u dječjoj i adolescentnoj dobi (kratko priopćenje)

The enigma of the HPV-genital infection in the paediatric and adolescent age (brief communication)

Mihael Skerlev¹ , Suzana Ljubojević Hadžavdić¹, Slobodna Murat-Sušić¹, Karmela Husar¹, Ivana Martinac Ciglar¹, Anamaria Balić¹

¹ Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

HPV; DJECA; POSEBNOSTI; HPV-CJEPIVO

Key words

HPV; CHILDREN; SPECIFICITIES; HPV VACCINE

SAŽETAK. Genitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom (HPV) sve su više predmetom istraživanja s obzirom na njihovu najvišu učestalost unutar skupine virusnih spolno prenosivih infekcija, sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i nedvosmisleno povezanost s pojavom zloćudnih bolesti. Genitalne infekcije uzrokovane HPV-om klinički se najčešće manifestiraju kao širok spektar dermatoveneroloških bolesti, od kojih se posebno ističu *condylomata acuminata* (šiljasti kondilomi), *condylomata plana* (ravni kondilomi), gigantski kondilom *Buschke-Löwenstein*, *papulosis Bowenoides*, kao i razne druge kliničke manifestacije intraepitelne neoplazije (IN) vanjskoga genitalnog sustava (dakle, ne samo cervikalne intraepitelne neoplazije, CIN), poput npr. penilne (PIN), analne (AIN), vulvarne (VIN), skrotalne (SIN), vaginalne (VAIN) intraepitelne neoplazije. No, treba svakako napomenuti da se danas s HPV-om povezuju i razne zloćudne bolesti organa izvan genitalnog sustava kao što su npr. grkljan, usna šupljina, ždrijelo itd. Incidencija HPV-genitalnih infekcija najviša je u trećem desetljeću života i opada nakon četrdesete godine života, međutim, sve se više pojavljuju (ili prepoznajuju?) slučajevi HPV-genitalne infekcije u dječjoj dobi, kao i u meno/andropauzi. U tom smislu posebnu pozornost treba pridati HPV-infekcijama u dječjoj dobi s obzirom na složenost odnosa dijete – roditelj – zdravstveni radnik u toj situaciji, zahtjevnost liječenja, kao i mogućnost seksualnog zlostavljanja djeteta. Liječnik koji se „hvata u koštac“ s ovom problematikom treba kritički i razumno, no istodobno i umirujuće pristupiti bolesniku i roditelju i što egzaktnije potvrditi dijagnozu. S obzirom na sve navedeno, kao i na dostupnost cjepiva protiv HPV-infekcija, danas je cijepljenje oba spola deveterovalentnom (9v) HPV-vakcinom ozbiljan pomak koji značajno unapređuje pristup ovom problemu.

SUMMARY. Anogenital infections caused by *Human papillomavirus* (HPV) are the most frequently diagnosed Sexually Transmitted Infections (STIs) of viral origin. Anogenital warts (*condylomata acuminata*) are the most common lesions presented in men, however, during the last decade the other HPV-associated exaggerated lesions such as *condylomata plana*, penile, scrotal, and anal intraepithelial neoplasias (thus not only cervical), as well as the penile, urine bladder and prostate cancer have been studied a little bit more extensively. The clinical variations might range from clinically invisible, asymptomatic lesions to the bizarre forms of giant condyloma of Buschke-Löwenstein type, including Bowenoid papulosis, Mb. Bowen, different kinds of erythroplasias in both men and women and a large spectrum of HPV-induced dermatovenerological entities in genital region including the HPV-associated premalignant and malignant lesions of larynx, oropharynx, mouth cavity etc. In spite of the fact that the clinical manifestations of HPV-genital infections are most frequently observed in the third decade of life, more and more cases have been reported (or registered?) in the paediatric and meno/andropausal age. The complexity of the HPV-genital infections in the paediatric age definitely deserve our special attention providing the specific “child-parent-health provider” relationship in such delicate situation, demanding treatment modalities in paediatric age and the possibility that such clinical lesions might be consequence of the child sexual abuse. A critical, reasonable and reassuring attitude of the health provider is definitely mandatory in these particular situations. Accordingly, we definitely need the HPV vaccination programme to get rid of one of the oldest and up to now unsolved problems of humankind. Approaches to this include prophylactic vaccines such as nonavalent (9v) HPV vaccine for both men and women.

Iz skupine spolno prenosivih infekcija koje smatra-
mo važnima i „posebnima“ u pedijatrijskoj dobi, po-
glavito u relaciji „majka i dijete“ navodimo ovom pri-
godom promjene kože i sluznice uzrokovane *humanim*
papilomavirusom (HPV) koje (i u odraslih) predstav-
ljaju jedan od složenijih problema u dermatologiji i
venerologiji. Radi se, naime, o promjenama kože i

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Mihael Skerlev, <https://orcid.org/0000-0003-1623-3434>
Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb
i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: skerlevm@gmail.com

sluznice različitog izgleda, oblika, veličine i lokalizacije, koje su tradicionalno bile klasificirane na temelju empirijskih obrazaca kliničke slike. Iako patogeneza tih promjena još uvijek nije do kraja poznata, dokaz njihove virusne etiologije i onkogenog potencijala HPV-a temeljno je promijenio klasifikaciju i dijagnostiku bolesti uzrokovanih HPV-om te bitno pridonio njihovom boljem razumijevanju.

HPV-genitalne infekcije sve su više predmetom istraživanja s obzirom na njihovu relativno visoku učestalost unutar skupine spolnih bolesti (engl. *sexually transmitted diseases*, STD), sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i mogućnost povezanosti s pojavom zloćudnih bolesti.^{1,2} Osim toga, važno je napomenuti da se HPV-genitalne infekcije najčešće pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji te je stoga njihovo uspješno praćenje i liječenje obveza svakog društva koje teži napretku.^{1,3}

Etiologija

Zahvaljujući razvoju suvremenih metoda molekulske medicine, prije svega rekombinantne tehnologije DNA, utvrdilo da postoji više od 200 tipova HPV-a. Danas je prihvaćen kriterij da se neki genotip HPV-a može smatrati novim ako se slijed nukleotida njegovih gena E6, E7 i L1 (dakle, oko 1/3 njegova genoma) razlikuje više od 10% od nekog prethodno poznatog genotipa.⁴

Klinička slika

HPV-genitalne infekcije klinički se najčešće manifestiraju kao slijedeći entiteti: *condylomata acuminata* (šiljasti kondilomi), *condylomata plana* (ravni kondilomi), *gigantski kondilom Buschke-Löwenstein* i *papulosis Bowenoides*.

Od svih su navedenih entiteta najčešći šiljasti kondilomi – *condylomata acuminata*. To su papulozne ili nodozne tvorbe, papilomatoznog, odnosno verukoidnog izgleda, najčešće lokalizirane na vanjskom genitalu – tipično na distalnom dijelu korpusa penisa ili na prepuciju kod muškaraca, odnosno na vulvi kod žena ili pak na analnoj regiji kod oba spola.^{4,5} Njihova, međutim, lokalizacija može biti i u unutrašnjem dijelu vagine, na vratu maternice, inatrauretralna, ingvinalna ili perinealna; često konfluencijom premašuju veličinu papule i dosežu veličinu od dva do šest ili više centimetara, ovisno o lokalizaciji.⁶

Što se dijagnostike tiče, danas je *neposredna detekcija HPV DNA u uzorku tkiva ili obrisku* metoda izbora u dijagnostici HPV-infekcija. Radi se, u načelu, o *hibridizacijskim testovima* ili o *metodi lančane reakcije polimerazom*.

Šiljasti kondilom kao klinički entitet može predstavljati stalan izvor infekcije genotipom HPV-a visokog

rizika i stalni onkogeni rizik bez obzira na prividno „benigni“ klinički izgled. Određivanje genotipova HPV-a primjenom metode PCR smatramo, stoga, smislenim i indiciranim pri obradi muških bolesnika sa šiljastim kondilomima.⁶

Liječenje HPV-genitalnih infekcija vrlo je složeno i najčešće dugotrajno. Izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta.^{7,8} Danas se najčešće primjenjuje lokalna kemijska terapija citotoksičnim sredstvima (*Podophyllotoxin*, nešto rjeđe *5-Fluorouracil* ili podofilin), krioterapija tekućim dušikom te ablativni/kirurški tretman u vidu ekskoleacije, ekscizije, elektrokoagulacije ili termokauterizacije. Dolazi u obzir i lokalna primjena imunomodulatornih pripravaka poput imikvimoda⁹ i/ili sinekatehina, no tzv. proaktivna sekvencijska terapija (kombinacija ablativnog liječenja u liječničkoj ordinaciji i primjena imunomodulatorne terapije kod kuće) danas se smatra terapijom izbora.^{7,8}

HPV-genitalne infekcije i pedijatrijska dob

Iako se HPV-genitalne infekcije karakteristično pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji, sve je više slučajeva pojave (ili prepoznavanja?) bolesti u dječjoj dobi, kao i u meno/andropuazi. U tom smislu posebnu pozornost treba pridati HPV-infekcijama u dječjoj dobi s obzirom na složenost odnosa djeteta – roditelj – zdravstveni radnik u toj situaciji, zahtjevnost liječenja, kao i mogućnost seksualnog zlostavljanja djeteta. Treba svakako napomenuti da pojava npr. šiljastih bradavica u malodobnog djeteta definitivno ne znači nužno i posljedicu seksualnog zlostavljanja s obzirom na činjenicu da prolaz novorođenčeta kroz HPV-om zaraženi porođajni kanal majke uz naknadni period latencije može biti važan etiopatogenetski činitelj u tom smislu.¹⁰ Postoje i prijenosi HPV-a u dječjoj dobi koji nisu uzrokovani spolnim kontaktom.^{10,11} S druge strane, pojava kondiloma u ranoj adolescenciji može biti i rezultatom „autohtone“ seksualne aktivnosti^{12,13} (za prijenos HPV-a nije uvijek nužan „klasičan spolni odnos“) kojeg god oblika, a razumljivo je da autoanamneza ili heteroanamneza (uz prisutnost roditelja) može u takvim slučajevima biti neadekvatna. Liječnik koji se „hvata u koštac“ s ovom problematikom treba kritički i razumno, no istodobno i umirujuće pristupiti bolesniku i roditelju i što egzaktnije potvrditi dijagnozu. Važan je timski pristup svih zdravstvenih radnika uključenih u zbrinjavanje djeteta sa slikom HPV-genitalne infekcije, kao i suradnja sa socijalnom službom. Ipak, treba napomenuti da je cijeli taj proces ponekad frustrirajući, kako za bolesnika i roditelje, tako i za liječnika.

HPV-cjepiva

Opravdanost primjene cjepiva protiv HPV-a danas je neupitna za oba spola (i za sve one koji se bilo na koji način izjašnjavaju, odnosno ne izjašnjavaju o svojoj spolnoj pripadnosti!). Svakako treba napomenuti da je u Hrvatskoj registrirano četverovalentno (protiv HPV DNA tipa 6,11,16 i 18), kao i deveterovalentno (9v) (protiv HPV DNA tipa 6,11,16,18,31,33,45,52 i 58) cjepivo, što definitivno predstavlja značajan pomak u pristupu HPV-genitalnim infekcijama, osobito s obzirom na onkogeno svojstva HPV-a. Danas se, u pravilu, primijenjuje 9v cjepivo. Navedena je vakcina (kao i većina drugih vakcina) prije svega profilaktička, no, vrlo se brzo očekuje uvođenje i terapijske HPV-vakcine, iako postoji sve više podataka i o terapijskom učinku 9v profilaktičkog cjepiva u određenim slučajevima.^{14,15} Cjepivo je usmjereno na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), intraepitelne neoplazije drugih dijelova vanjskoga genitalnog sustava žena i muškaraca, kao npr. vulve (VIN), vagine (VAIN), penisa (PIN) ili anusa (AIN), na prevenciju ostalih karcinoma povezanih s HPV-om, kao i na prevenciju pojave anogenitalnih bradavica oba spola. Prevencijom pojave navedenih invazivnih lezija spriječila bi se progresija bolesti prema karcinomu. Stoga je cilj cijepjenja zaštititi djecu i adolescente prije prvoga mogućeg kontakta s HPV-om. U tu je svrhu važno procijepiti mladu populaciju već u dobi od devet, odnosno dvanaest godina, iako danas više ne postoji gornja dobna granica za primjenu 9v HPV-cjepiva.¹⁵ Napredak društva mjeri se i brigom za HPV-zdravlje djece i omladine!

Poruke autora umjesto zaključka

HPV-genitalne infekcije u pedijatrijskoj populaciji delikatno su i kompleksno područje rada. Liječnik koji se „hvata u koštac“ s ovom problematikom treba kritički i razumno, no istodobno i umirujuće pristupiti bolesniku i roditelju i što egzaktnije potvrditi dijagnozu. Danas je cijepljenje mlade populacije obaju spolova deveterovalentnom (9v) HPV-vakcinom ozbiljan pomak koji značajno unaprjeđuje pristup ovom problemu; to je ujedno i obveza društva koje brine o zdravlju svojih najmlađih!

LITERATURA

1. *Elgui de Oliveira D.* DNA viruses in human cancer: An integrated overview of fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2007;247:182–96.
2. *Hippelainen M, Syrjanen S.* Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study of Finnish conscripts. *Sex Transm Dis.* 1993; 20:321–8.
3. *Ferenczy A.* Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata (Review). *Am J Obstet Gyn.* 1995; 172:1331–9.
4. *Barrasso R, Gross G.* Male HPV-associated lesions: epidemiology and diagnostic criteria. U: Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner HE, ur. *Genital papillomavirus infections.* Berlin: Springer-Verlag; 1990, str. 23–35.
5. *Wieland U, Pfister H.* Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. U: Gross G, Barrasso R, ur. *Human papilloma virus infection. A Clinical Atlas.* Berlin; Wiesbaden: Ullstein Mosby; 1997, str. 1–16.
6. *Grce M, Husnjak K, Skerlev M, Lipozenčić J, Pavelić K.* Human papillomavirus (HPV) in male genital lesions. *Anticancer Res.* 2000;20:2097–102.
7. *O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de Las Heras-Alonso ME, Majewski S i sur.* Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1006–19.
8. *Skerlev M, Čulav I, Stanimirović A, Kutlić D.* Antiviral Drugs in Dermatology and Venereology. U: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, ur. *European Handbook of Dermatological Treatments.* Springer, Cham.; 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_137.
9. *Skerlev M, Čulav I, Hadžavdić SL, Sirotković-Skerlev M.* Imiquimod. U: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, ur. *European Handbook of Dermatological Treatments.* Springer, Cham.; 2023. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9>.
10. *Lee B, Lee SW, Kim DI, Kim JH.* HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7050.
11. *Liu Z, Rashid T, Nyitray AG.* Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health.* 2016;13(1):10–21.
12. *Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J i sur.* Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016;2:145–52.
13. *Bacopoulou F, Karakitsos P, Kottaridi C, Stefanaki C, Deligeorgoglou E, Theodoridou K i sur.* Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(3):228–33.
14. *Illah O, Olaitan A.* Updates on HPV Vaccination. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):243.
15. *Reuschenbach M, Doorbar J, Del Pino M, Joura EA, Walker C, Drury R i sur.* Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer. *Vaccine.* 2023;41(42): 6194–205.



Moderna dermatologija donosi liječenje i za alopeciju areatu

Modern dermatology brings treatment even for alopecia areata

Adela Ranogajec¹ , Ana Brkić¹, Mirna Šitum^{1,2}, Iva Blajić^{1,3}

¹Klinika za kožne i spolne bolesti KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

Ključne riječi

ALOPECIA AREATA; KVALITETA ŽIVOTA;
UPADACITINIB; JAK INHIBITOR

Keywords

ALOPECIA AREATA; QUALITY OF LIFE;
UPADACITINIB; JAK INHIBITORS

SAŽETAK. *Alopecia areata* (AA) je česta dermatološka bolest, imunološki posredovana te obilježena gubitkom kose. Točna patologija bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali prihvaćena je teorija po kojoj vlastiti imunološki sustav napada folikule dlaka. Tijek bolesti može biti relapsirajući, remitirajući ili perzistentan. Bolest se najčešće manifestira oštro ograničenim okruglim područjima s gubitkom dlaka bez drugih fizičkih simptoma. Najčešće je zahvaćeno vlasište, no može doći do potpunog gubitka dlaka u vlasištu, što se naziva *alopecia totalis*, ili gubitka dlaka na tijelu – *alopecia universalis*. Dječak u dobi od nepunih dvanaest godina s dugogodišnjom anamnezom alopecije universalis i atopijskim dermatitisom uspješno je liječen upadacitinibom, JAK 1 inhibitorom, uz potpuni porast kose i poboljšanje kliničke slike atopijskog dermatitisa. Najveći učinak liječenja ostvaren je na psihološki status bolesnika i njegove obitelji. Liječenje bolesnika s alopecijom areatom jest izazovno, kao i liječenje svih imunološki posredovanih bolesti, no moderna terapija u dermatologiji donosi nove terapijske mogućnosti uz poboljšanje kvalitete života bolesnika.

SUMMARY. *Alopecia areata* (AA) is a common dermatological disease, immunologically mediated and characterized by hair loss. The exact pathology of the disease is still not fully understood, but the accepted theory is that immune system attacks the hair follicles. The course of the disease can be relapsing, remitting or persistent. The disease is most often manifested by sharply limited round areas with hair loss without any other physical symptoms. The most commonly affected area is the scalp, but it can lead to complete loss of hair on the scalp, which is called *alopecia totalis*, or loss of hair on the body, *alopecia universalis*. A 12-year-old boy with a long history of *alopecia universalis* and atopic dermatitis was successfully treated with upadacitinib, a JAK 1 inhibitor, with complete hair growth and improvement in the clinical picture of atopic dermatitis. The greatest effect of the treatment was achieved on the psychological status of the patient and his family. Treatment of patients with *alopecia areata* is challenging, as is the treatment of all immune-mediated diseases, but modern therapy in dermatology brings new treatment opportunities with greatest effect on quality of life.

Alopecia areata (AA) je česta imunološki posredovana dermatološka bolest obilježena gubitkom kose. Točna patologija bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali prihvaćena je teorija u kojoj vlastiti imunološki sustav napada folikule dlaka.¹ AA se pojavljuje u 1 – 2% opće populacije, u rasponu između 0,1% i 6,9%. Iz nekih se istraživanja zaključuje da se češće javlja među ženskom populacijom, ali to može ovisiti o uzorku populacije uključene u istraživanje. AA se javlja u svim dobim skupinama, od čega 25% u dječjoj populaciji.²

Poznato je da je AA bolest u kojoj se aktivira prirodni imunološki sustav uključujući T-stanice.^{1,2,3} U zdravim folikulima brojni su citokini lokalni imunosupresori, poput vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP), interleukina-10 (IL-10), transformirajućeg faktora rasta-β1 (TGF-β1), α-melanocitnog-stimulirajućeg hormona (α-MSH), indoleamin-2,3-dioksigenaze (IDO) koji sprječavaju stvaranje perifolikularnoga

limfocitnog infiltrata T-pomagačkih stanica i T-supresorskih stanica. Nadalje, izražena je smanjena ekspresija molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) klase I u anagenim dlačnim folikulima. Postoje dokazi da podskupovi prirodnih ubojica stanica (engl. NK) igraju važnu ulogu u etiopatogenezi AA zbog lučenja IFN-γ.⁴ Također, dokazano je da imaju ulogu i Th17 stanice, plazmocitoidne dendritične stanice, mastociti i eozinofili.^{1,5,6} Unatoč istraživanju različitih epitopa keratinocita i melanocita dlačnih folikula, specifični autoantigeni u AA još nisu identificirani. Postoje dokazi o povećanom broju citotoksičnih T-stanica koje induciraju apoptozu keratinocita dlačnog folikula. Neka istraživanja ukazuju na ulogu oštećenih

✉ Adresa za dopisivanje:

Adela Ranogajec, dr. med., <https://orcid.org/0009-0006-2920-5570>
Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: ranogajecadela@gmail.com

melanocita u etiopatogenezi AA. Ukoliko ne dođe do spontanog popravka, autoantigeni povezani s melanocitima otpuštaju se i prezentiraju CD8 stanicama.^{1,7,8} Klinički se na periferiji zahvaćenih područja mogu vidjeti dlake poput uskličnika (engl. *exclamation-mark hairs*) kod kojih je korijen dlake sužen što ukazuje na neispravno usidrenje dlake unutar folikula. Unatoč citotoksičnom učinku na dlačni folikul kod AA matične stanice dlačnih folikula smještene u korijenu nisu u velikoj mjeri napadnute radi čega je prisutan potencijal porasta dlaka. Tijek bolesti može biti relapsirajući, remittirajući ili perzistentan.^{1,2}

AA je najčešće obilježena oštro ograničenim okroglim područjima s potpunim gubitkom kose. Većina pacijenata je bez simptoma, a najčešće zahvaćeno područje jest vlasište. Osim mjestimičnog gubitka kose, moguća je pojava difuznog oblika (lat. *Alopecia totalis*, AT), koji je obilježen potpunim ili gotovo potpunim gubitkom kose na vlasištu, *Alopecia universalis* (AU) koju obilježava potpuni ili gotovo potpuni gubitak dlake na svim dijelovima tijela, ošijaza, alopecija obilježena gubitkom kose u trakastom uzorku na sljepoočnom, parijetalnom i okcipitalnom dijelu vlasišta i alopecija u obliku *sisaiapho* s pogodnom središnjom regijom vlasišta, dok je periferija obično netaknuta. Sve dlake na tijelu mogu biti zahvaćene, uključujući uz vlasište, i bradu obrve, trepavice, aksilarne i stidne dlačice. Uz gubitak kose, česte su i promjene na noktima, pri čemu su najčešće prisutna udubljena i trahionihija. Poznato je da su brojne imunološki posredovane bolesti povezane s alopecijom areatom, uključujući vitiligo, atopijski dermatitis, lupus eritematosus, bolest štitnjače, psorijazu, reumatoidni artritis, kao i brojni drugi komorbiditeti poput depresije, anksioznosti, upalnih bolesti crijeva i kardiovaskularnih bolesti.^{2,3,9}

Prikaz bolesnika

Dječak u dobi od sedam godina dolazi na prvi pregled u ambulantu za dječju dermatovenerologiju Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice, u pratnji oca, zbog gubitka kose vlasišta okcipitalno koje se javilo početkom pete godine života. U trenutku pregleda u dermatološkom statusu u vlasištu su bili prisutni alopecični areali veličine 5 x 6 cm u promjeru. Također, dječak od dojenačke dobi boluje od atopijskog dermatitisa koji je u trenutku pregleda u remisiji. Promjene u sklopu bolesti bile su prisutne i na noktima šaka u vidu trahionihije. Iz medicinske dokumentacije vidljivo je da dječak ima prethodno dokazane nutritivne alergije na lješnjak i orah. Iz obiteljske anamneze saznaje se da otac boluje od vitiliga te ima cistično promijenjenu štitnu žlijezdu. U laboratorijskim nalazima bolesnika zabilježene su vrlo visoke vrijednosti ukupnog *IgE* u vrijednosti od 1881 kIU/L, dok su vrijednosti hormona štitnjače bile u referentnim vrijednostima. Dječak je liječen brojnim modalite-

tima lokalne terapije uključujući topikalni kortikosteroid, 5% minoksidil za vlasište, 1 – 3,5% dithranol te 0,005% latanoprost za trepavice i obrve. Unatoč lokalnoj terapiji i djelomičnom porastu dlaka, bolest je cijelo vrijeme bila aktivna što je dovelo do potpunog gubitka dlaka u vlasištu, obrvama, trepavicama i ostatku tijela. U dermatoskopskom nalazu u vlasištu su vidljivi prazni folikuli dlaka. Nakon razgovora i detaljnog pojašnjavanja o sistemskom liječenju započeto je sistemsko imunosupresivno liječenje: oralnim metotreksatom u dozi od 10 mg tjedno, uz prelazak na subkutani oblik lijeka kako bi se iskoristio puni potencijal liječenja metotreksatom i smanjila gastrointestinalna intolerancija lijeka. Bolesnik nije podnosio primjenu injekcija, uz razvoj osjećaja mučnine na oralnom i subkutanom metotreksatu, što je dovelo do prekida terapije. Nakon dvije godine od početka liječenja alopecije dolazi do pogoršanja atopijskog dermatitisa u vidu pojave ekcema na području vlasišta, vrata, trupa i ekstremitetima uz brojne ekskoriacije sukladno intenzivnom osjećaju svrbeža. Tada su bili zadovoljeni uvjeti prema smjernici HZZO-a za uvođenje daljnje novije terapijske opcije za atopijski dermatitis te je u terapiju uveden JAK inhibitor upadacitinib u indikaciji liječenja atopijskog dermatitisa za djecu od dvanaeste godine života. Nakon četiri tjedna terapije postignuto je značajno smanjenje svrbeža i upale na koži u vidu atopijskog dermatitisa, a nakon tri mjeseca i do potpunog porasta dlana na tijelu, vlasištu, obrvama i trepavicama, uključujući i zdravi porast noktiju šaka.

Rasprava

Liječenje AA je vrlo izazovno zbog nepredvidivosti same bolesti, visoke stope recidiva te varijabilnog odgovora na terapiju. Treba istaknuti da je zbog nepredvidivog tijeka bolesti i spontanih remisija, koje se često uočavaju unutar prve godine, teško procijeniti učinkovitost terapije. Cilj liječenja je spriječiti napredovanje bolesti i potaknuti ponovni rast dlaka. Najvažniji čimbenici u izboru liječenja jesu dob bolesnika i opseg gubitka kose. Niti jedna od dostupnih terapija ne utječe na dugoročni tijek bolesti i nakon prestanka liječenja dolazi do ponovnog gubitka dlaka. Kortikosteroidi su zbog svoga protuupalnog i imunosupresivnog učinka te zbog različitog načina primjene (topički, intralezionalno i sustavno) najčešće upotrebljavani lijekovi u liječenju AA. Topički kortikosteroidi su prvi izbor u liječenju zbog bezbolne primjene i izostanka sustavnih nuspojava.¹⁶ U nedavnoj studiji na 43 bolesnika koji su primali 0,05% klobetazol propionat u losionu u 85% pacijenata s mrljastom AA dolazi do ponovnog rasta kose u 80% zahvaćenog područja, dok u 57% bolesnika s AT i u 80% bolesnika s AU nije bilo terapijskog učinka.¹⁰ Intralezionalna primjena kortikosteroida prvi je izbor terapije u liječenju ograničene (> 50%

zahvaćenog vlasništva i brade) mrljaste AA, kao monoterapija ili u kombinaciji s topičkim glukokortikoidima.¹¹ Najčešće se primjenjuje deksametazon (triamcinolon acetonid) u koncentraciji od 2,5 do 10 mg/ml. Injicira se u intradermalno područje, a injekcije se mogu ponavljati svakih 4 – 6 tjedana.¹⁰ Glavno je ograničenje ovog načina primjene glukokortikoida bol na mjestu injiciranja i atrofija kože, što je ograničavajući čimbenik u dječjoj dobi.¹² Sustavna primjena kortikosteroida smatra se prikladnim prvim izborom liječenja kod aktivnih, brzo progresivnih umjereno do teških AA u odraslih i djece.¹¹ Dugotrajno svakodnevno liječenje sustavnim glukokortikoidima dovodi do brzog rasta kose, ali nažalost kod većine bolesnika potrebno je kontinuirano liječenje kako bi se održao rast kose.¹² Sistemski kortikosteroidi mogu se primjenjivati kao oralna pulsna terapija, intravenozno, intramuskularno ili kontinuirano.¹¹ S obzirom na poznate nuspojave dugoročne uporabe sustavnih kortikosteroida, njihova uporaba je vrlo ograničena, zbog čega se kratkotrajnom pulsnom terapijom pokušavaju izbjeći neželjene nuspojave.¹² Osim kortikosteroida u liječenju AA može se koristiti i topička imunoterapija koja nije jednostavna za primjenu te ima brojne lokalne nuspojave. Kontaktni alergeni koji se rabe u liječenju AA jesu dinitroklorobenzen (DNCB), skvarična kiselina dibutilestera (SADBE) i difenilciklopropenon (DPCP).¹³ Happle i suradnici su opisali protokol liječenja topičkom imunoterapijom.¹² Bolesnik se najprije senzibilizira 2-% otopinom DPCP-a aplikacijom na mali dio vlasništva (2 cm²). Zatim se tjedno primjenjuju polagano rastuće koncentracije DPCP-a počevši od 0,001% otopine, dok se ne postigne reakcija blagoga alergijskog dermatitisa. Nakon postignute reakcije nastavlja se s terapijom odgovarajuće koncentracije jednom tjedno. Odgovor na liječenje, s početkom ponovnog rasta dljučica, treba očekivati nakon otprilike četiri mjeseca liječenja, zatim se nastavlja lokalna primjena DPCP-a dok se ne postigne maksimalni odgovor, nakon čega slijedi terapija održavanja s duljim razmacima.¹⁴ Nuspojave topičke imunoterapije su regionalna limfadenopatija, urtikarija, generalizirani ekcem, svrbež te lokalizirani vitiligo.¹⁰ Usporedbom svih objavljenih studija učinka topičke imunoterapije zaključuje se da se u 50 – 60% bolesnika postiže dobar odgovor na terapiju, ali je raspon stope učinkovitosti izrazito širok (9 – 87%). S obzirom na to da bolesnici s AT/AU imaju lošiji postotak odgovora na terapiju, kod tog se oblika bolesti ovaj način liječenja ne preporučuje.¹⁵ Vrlo čest izbor u lokalnoj terapiji AA je minoksidil, antihipertenziv koji je dostupan u topikalnim formulacijama i odobren je za liječenje androgene alopecije od 1990-ih.¹⁷ Koristi se kao 2% i 5% otopina, a točan mehanizam djelovanja na rast kose je nepoznat. U jednoj metaanalizi nekoliko studija potvrđuje se učinkovitost korištenja 5% minoksidila u liječenju djece i odraslih s žarišnom AA,

dok se nije pokazao učinkovitim u liječenju AT i AU.¹⁸ Antralin (dithranol) je kontaktni iritans koji se godinama koristi za liječenje AA. Indicirana je učestala primjena u dovoljno visokoj koncentraciji da se postigne željena iritativna reakcija (razvoj eritema i svrbeža) kako bi se postigao njegov učinak.^{12,20} Jedna od čestih nuspojava korištenja antralina jest obojenost kože i odjeće, što ograničava njegovu uporabu.¹⁷ Sva je navedena lokalna terapija zahtjevna s upitnim terapijskim uspjehom, pogotovo kod AT i AU. Sistemska imunosupresivna terapija, osim kortikosteroida, uključuje metotreksat i ciklosporin, s različitim terapijskim uspjehom i mogućim razvojem nuspojava. Primjenom kod djece koja su zdrava ne očekuje se razvoj nuspojava kao kod primjene u odraslih bolesnika s brojnim komorbiditetima. No, ono što je potrebno istaknuti jest roditeljska zabrinutost kod sistemskog liječenja bilo kojeg oblika alopecije. Edukacija roditelja i razgovor s njima uvelike mogu pridonijeti suradnji i primjenjivosti za sistemsku terapiju. Novija moderna terapija u dermatologiji uvela je Janus kinaza (JAK) inhibitore za liječenje imunološki posredovanih bolesti. To su male molekule koje preko JAK receptora na ulazu u stanicu ometaju signaliziranje multiplih citokina, poput IFN- γ i interleukina-15, koji su uključeni u patogenezu brojnih imunološki posredovanih bolesti: atopijskog dermatitisa, alopecije, psorijaze, kolagenoze, artritisa i drugih.¹⁹ Provedeno je nekoliko kliničkih studija kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost oralnog ili lokalnog JAK inhibitora u liječenju AA. U otvorenom ispitivanju koje je uključivalo 66 bolesnika s teškom AA (zahvaćenost >50% kose vlasništva), AT i AU, ispitivalo se učinak tofacitiniba. Nakon tri mjeseca liječenja, ponovni rast kose uočen je u 64% bolesnika.¹⁰ Najveći je nedostatak terapije JAK inhibitorima kratkotrajan učinak nakon prekida terapije; s obzirom na to da imaju kratak poluživot, brzo djeluju i brzo prestaju djelovati. Nadalje, pojavnost infekcija u dječjoj populaciji najčešća je nuspojava terapije kao i pojava blage do umjerene *acne*. U tijeku su brojna istraživanja učinkovitosti i sigurnosti JAK inhibitora uključujući i upadacitinib, najselektivniji JAK 1 inhibitor, koji je u *off label* primjeni kod prikazanog dječaka s atopijskim dermatitisom i AU-om pokazao potpunu učinkovitost na porast dlaka. Posebno treba istaknuti povoljan učinak terapije na psihološki status bolesnika i njihovih obitelji.

Liječenje alopecije areate vrlo je zahtjevno jer ne postoje standardizirane smjernice u liječenju. Učinkovitost se razlikuje od osobe do osobe te svaki pristup bolesniku treba biti individualan. Danas su dostupne različite mogućnosti liječenja AA, ali još uvijek ne postoji terapija AA koja bi dovela do dugotrajnije remisije bolesti. U samom izboru terapije bitna je dob bolesnika, težina kliničke slike, opće zdravstveno stanje bolesnika i sama želja bolesnika. Također treba nagla-

siti da je multidisciplinarni pristup liječenja te zahtijeva i uključivanje psihologa, pedijatra, imunologa, endokrinologa i drugih. Nova saznanja o etiopatogenezi AA u budućnosti bi mogla dovesti do razvoja novijih učinkovitijih terapijskih mogućnosti.

LITERATURA

1. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):403–23.
2. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I i sur. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(6):e404–e11.
3. Hon KL, Leung AK. Alopecia areata. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2011;5(2):98–107.
4. Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1478–89.
5. Loh SH, Moon HN, Lew BL, Sim WY. Role of T helper 17 cells and T regulatory cells in alopecia areata: comparison of lesion and serum cytokine between controls and patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):1028–33.
6. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):119–23.
7. Wang EHC, Yu M, Breitkopf T, Akhoundsadegh N, Wang X, Shi FT i sur. Identification of Autoantigen Epitopes in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1617–26.
8. Xie B, Sun J, Song X. Hair Follicle Melanocytes Initiate Autoimmunity in Alopecia Areata: a Trigger Point. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(3):417–30.
9. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology.* 2018;10(2):51–60.
10. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):403–23.
11. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(1):59–90.
12. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):916–26.
13. Holzer AM, Kaplan LL, Levis WR. Haptens as drugs: contact allergens are powerful topical immunomodulators. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(5):410–6.
14. Blume-Peytavi U, Vogt A. Current standards in the diagnostics and therapy of hair diseases – hair consultation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(5):394–410.
15. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(5 Pt 1):751–61.
16. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(4):298–301.
17. Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(3):241–59.
18. Fransway AF, Muller SA. 3 percent topical minoxidil compared with placebo for the treatment of chronic severe alopecia areata. *Cutis.* 1988;41(6):431–5.
19. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W i sur. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043–9.



Neurofibromatoza i kada to nije slučaj

Neurofibromatosis and when it is not the case

Ivana Martinac Ciglar¹ , Mihael Skerlev¹, Karmela Husar¹, Anamaria Balić¹, Slobodna Murat-Sušić¹

¹ Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Ključne riječi

NEUROFIBROMATOZA TIPA I;
CAFÉ-AU-LAIT MAKULE;
HIPERPIGMENTACIJE

Key words

NEUROFIBROMATOSIS TYPE I;
CAFÉ-AU-LAIT MACULES;
HYPERPIGMENTATION

SAŽETAK. Neurokutane bolesti su nasljedni poremećaji razvoja ektoderma. Prema kliničkoj slici i nasljeđivanju dijelimo ih na tri tipa bolesti: neurofibromatoza tipa I, neurofibromatoza tipa II i švanomatoza. Izdvajamo najčešći oblik, neurofibromatozu tipa I (NF1), s posebnim osvrtom na klinička obilježja na koži. Radi se o mutaciji gena NF1 za neurofibromin, a nasljeđivanje je autosomno dominantno i sporadično (50%), uz varijabilnu ekspresivnost. U kliničkoj slici kao jedan od dijagnostičkih kriterija nalaze se *café-au-lait* makule (CALM), hiperpigmentirane promjene u razini kože, koje mogu biti prisutne po rođenju ili u prvih nekoliko mjeseci. Rastu veličinom i brojem do desete godine života. Za postavljanje dijagnoze NF1 potrebno je šest i više makula većih od 5 mm u promjeru do puberteta, te većih od 15 mm u odrasloj dobi uz ostale kriterije. Do 15% zdrave populacije ima 1–3 CALM-a. Osim CALM-a na koži je izražena i aksilarna, odnosno ingvinalna pjegavost, tzv. *Crowe sign* koja se pojavljuje do sedme godine života u 90% oboljele djece. Isto tako CALM se pojavljuju i kod drugih sindroma u dječjoj dobi kao što su McCune-Albright sindrom, Legius sindrom, Noonan sindrom, tuberozna skleroza i Fanconijeva anemija. Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i same melanocitne lezije i melanocitne makule poput Becker nevusa, kongenitalnog nevusa te lentiga. Ostale kliničke manifestacije uključuju pojavu neurofibroma, pleksiformnog neurofibroma, okularne, koštane te neurološke promjene i povećanu učestalost malignih bolesti. Oboljeli često imaju i psihološke probleme. Do 97% bolesnika ispunjava potrebne kriterije za dijagnozu do osme godine života. Kada govorimo o NF1, govorimo o multisistemske bolesti čiji se simptomi mogu pojavljivati tijekom cijelog života, stoga je važno praćenje prilagoditi dobi bolesnika uz multidisciplinarni pristup. CALM mogu biti prisutne i kod zdrave populacije, ali i kod drugih bolesti i sindroma na koje treba pomisliti, stoga je važna suradnja pedijatra i dermatologa od rane životne dobi kod djece sa hiperpigmentacijama.

SUMMARY. Neurocutaneous diseases are hereditary disorders of ectoderm development. According to the clinical picture and inheritance, we divide them into 3 major types of disease: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II and schwannomatosis. We highlight the most common form, neurofibromatosis type I (NF1), with special reference to clinical features on the skin. There is a mutation of the NF1 gene for neurofibromin, and the inheritance is autosomal dominant and sporadic (50%), with variable expressivity. In the clinical picture, as one of the diagnostic criteria, there are café-au-lait macules (CALM), hyperpigmented macules on the skin, which can be present at birth or in the first few months. They grow in size and number up to the age of 10. To establish the diagnosis of NF1, 6 or more macules larger than 5 mm in diameter are required until puberty, and larger than 15 mm in adulthood in addition to other criteria. Up to 15% of the healthy population has 1–3 CALM. In addition to CALM, freckling in the axillary or inguinal region also known as Crowe sign appears by the age of 7 in 90% of affected children. CALM also occurs in other childhood syndromes such as McCune-Albright syndrome, Legius syndrome, Noonan syndrome, tuberous sclerosis, and Fanconi anemia. In the differential diagnosis, melanocytic lesions and melanotic macules such as Becker nevus, congenital nevus, and lentigo should be taken into account. Other clinical manifestations include the appearance of neurofibroma, plexiform neurofibroma, ocular, bone, and neurological changes and an increased frequency of malignant diseases. Patients often also have psychological problems. Up to 97% of patients meet the diagnostic criteria by the age of 8. When we talk about NF1, we are talking about a multisystemic disease whose symptoms can appear throughout life, so it is important to adapt monitoring to the age of the patient with a multidisciplinary approach. CALM can be present in a healthy population, but also in other diseases and syndromes that should be considered, therefore the cooperation of pediatricians and dermatologists from an early age in children with hyperpigmentation is very important.

Neurokutane bolesti nasljedni su poremećaji razvoja ektoderma. Mogu biti uzrokovane i spontanom *de novo* mutacijama. Zahvaćaju živčani sustav i kožu, te su moguće i promjene na kostima i mekim tkivima. Često su udružene i s malignim neoplastičnim bolestima.

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivana Martinac Ciglar, dr. med., <https://orcid.org/0009-0004-6092-7411>
Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivana.martinac@gmail.com



SLIKA 1. CAFÉ-AU-LAIT MAKULE
FIGURE 1. CAFÉ-AU-LAIT MACULES



SLIKA 3. NEUROFIBROMI
FIGURE 3. NEUROFIBROMAS



SLIKA 2. CAFÉ-AU-LAIT MAKULE
FIGURE 2. CAFÉ-AU-LAIT MACULES

Prema kliničkoj slici i nasljeđivanju dijelimo ih na tri tipa bolesti: neurofibromatoza tipa I, neurofibromatoza tipa II i švanomatoza.

Ovdje ćemo se osvrnuti na najčešći oblik, neurofibromatozu tipa I, s posebnim osvrtom na klinička obilježja s dermatološkog aspekta.

Neurofibromatoza tipa I (NF1) ima incidenciju od 1:2.500 – 1:3.000 u populaciji.^{1,2} Poznata je i kao Von Recklinghausenova bolest od 1882. godine. Radi se o mutaciji gena NF1 za neurofibromin koji funkcionira kao tumor-supresorski gen lociran na kromosomu 17q11.2.^{3,4} Neurofibromin je proteinski produkt kodiran genom, izražen u mnogim tkivima, uključujući mozak, bubrege, slezenu i timus.⁵ Nasljeđivanje je autosomno dominantno (AD) i sporadično (50%), te je prisutna varijabilna ekspresivnost koja dovodi od blagih do teških oblika bolesti. *De novo* mutacije pojavljuju se primarno u kromosomima podrijetlom od oca, a vjerojatnost raste sa starijom očevom dobi.⁶

Segmentalna NF1 nastaje zbog mozaicizma te zahvaća jedan dio tijela unilateralno. Učestalost segmentalne NF1 procjenjuje se na 1 u 36.000 do 40.000.⁷

Mutacije u genu NF1 dovode do gubitka proizvodnje ili smanjene funkcije proteina, uzrokujući široki spektar kliničkih nalaza, uključujući tumore povezane s NF1.⁸ Penetracija ili vjerojatnost da će osoba koja nosi mutaciju manifestirati poremećaj jest potpuna. Međutim, NF1 vrlo je varijabilna u svojoj ekspresiji, tj. Težina i specifične manifestacije poremećaja variraju među oboljelim pojedincima unutar iste obitelji i od jedne obitelji do druge.⁹

Segmentalna NF1 nastaje zbog postzigotne mutacije gena NF1¹⁰, što rezultira time da neke stanice imaju dva normalna gena NF1, a druge stanice sadrže mutaciju u jednoj kopiji gena NF1. U većini slučajeva, bolesnici sa segmentalnom NF1 nemaju oboljele rođake.

Kliničke manifestacije

Tipični redoslijed pojavljivanja kliničkih manifestacija jesu *café-au-lait* makule ili mrlje (slike 1, 2), aksilarna i/ili ingvinalna pjegavost, Lischovi noduli (hamartomi šarenice) i neurofibromi (slika 3).¹¹

Koštane displazije, ako su prisutne, obično se pojavljuju tijekom prve godine života, a simptomi optičkog glioma obično se javljaju s tri godine. Ostali tumori i neurološke komplikacije obično se počinju pojavljivati nakon prve godine života. Hipertenzija se može pojaviti u djetinjstvu, dok se maligna transformacija tumora također može dogoditi u djetinjstvu, ali se češće javlja u adolescenciji i odrasloj dobi.

Café-au-lait makule i diferencijalna dijagnoza

Jedan od dijagnostičkih kriterija u kliničkoj slici jesu *café-au-lait* makule (CALM). To su promjene u razini kože (tzv. mrlje ili pjege) svijetlosmeđe boje koje mogu



SLIKE 4, 5. PLEKSIFORMNI NEUROFIBROM
 FIGURE 4, 5. PLEXIFORM NEUROFIBROMA

biti prisutne po rođenju ili se pojave u prvih nekoliko mjeseci života (slike 1, 2). Rastu veličinom i brojem do desete godine, posebno do druge godine života. Za postavljanje dijagnoze NF1 potrebno je šest i više makula većih od 5 mm u promjeru na koži do puberteta, te većih od 15 mm u odrasloj dobi uz ostale kriterije. Važno je naglasiti da do 15% zdrave populacije ima 1 – 3 CALM-a, dok je više od šest prisutnih makula vrlo sugestivno za postavljanje dijagnoze NF1.^{12,13}

Otpriblike 95% odraslih osoba s NF1 ima CALM, ali one imaju tendenciju da izbljedu kasnije u životu i teško ih se može primjetiti kod starijih osoba. Woodova lampa često je korisna za vizualizaciju ovih mrlja kada se ne mogu lako uočiti grubim pregledom¹⁴, iako dijagnostički kriteriji određuju pregled pri običnoj sobnoj rasvjeti.

Osim CALM-a na koži je izražena i aksilarna, odnosno ingvinalna pjegavost, tzv. *Crowe sign* koja se pojavljuje do sedme godine života u 90% oboljele djece, najčešće u dobi od tri do pet godina.¹²

CALM se pojavljuju i kod drugih sindroma u dječjoj dobi kao što su McCune-Albright sindrom, neurofibromatoza tipa II, Legius sindrom, Noonan sindrom, tuberozna skleroza i Fanconijeva anemija.

Kod Legius sindroma u kliničkoj slici nalazimo multiple CALM i pjegavost u pregibima te makrocefaliju, uz nedostatak neurofibroma i drugih karakteristika NF1.^{15,16}

Legius sindrom je autosomno dominantan poremećaj sličan NF1 koji je posljedica mutacije i gubitka funkcije germinativne linije u SPRED1 (engl. *sprouty-related EVH1 [enabled/vasodilator stimulated phosphoprotein homology 1] domain-containing protein 1*).^{15,17}

Neurofibromatoza tipa 2 (NF2) i NF1 uzrokovane su mutacijama u genima na različitim kromosomima koji kodiraju proteine različite funkcije. Ipak, djelomično preklapanje u kliničkim manifestacijama ovih

nasljednih poremećaja može povremeno dovesti do zabune. Kod NF2 CALM se mogu vidjeti, ali su puno rjeđe, dok se Lischovi noduli ne vide i nije povezana s kognitivnim oštećenjem koje se često viđa kod NF1. NF2 je povezana s vrlo velikom prevalencijom bilateralnih akustičnih švanoma. Švanomi povezani s NF2 ne podliježu malignoj transformaciji.

Noonanov sindrom uglavnom je karakteriziran niskim rastom, kratkim vratom s kožnim naborima poput mreže, karakterističnim crtama lica (hipertelorizam, nagnute oči prema dolje i nisko postavljene uši) i plućnom stenozom.¹⁸ Pogođene osobe mogu imati CALM, ponekad više od šest koje su veće od 5 mm, što ispunjava dijagnostički kriterij za NF1 u djece. Osim toga, crte lica Noonanovog sindroma ponekad se vide i kod osoba s NF1. Noonanov sindrom nastaje zbog mutacije u jednom od nekoliko gena u Ras signalnom putu, posebno PTPN11 (protein-tirozin fosfataza, nerekceptorski tip, 11).

McCune-Albright sindrom javlja se uglavnom u djevojčica, karakteriziran preuranjenim pubertetom, s pojedinačnim ili nekoliko CALM-a unilateralne distribucije, te nepravilnih rubova („*coast of Maine*“), uz displaziju kostiju i patološke frakture.

Fanconijeva anemija je rijetka nasljedna bolest s brojnim abnormalnostima te kožnim manifestacijama u vidu hipopigmentacija, hiperpigmentacija, CALM-a, uz mentalnu retardaciju i aplastičnu anemiju.

Tuberozna skleroza ima karakteristične promjene na koži u vidu *Ash leaf* hipopigmentirane makule, angiofibroma na licu, subungvalnih i periungvalnih fibroma (tzv. Koenenovi tumori), „*Shagreen patches*“, ali i CALM-a uz promjene na srcu, bubrezima, očima te središnjem živčanom sustavu (epilepsija, mentalna retardacija).

Isto tako diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i same melanocitne lezije i melanotične makule poput Becker nevusa, kongenitalnog nevusa te lentiga.

Neurofibromi i pleksiformni neurofibrom

Za potvrdu same dijagnoze NF1 treba uzeti u obzir i ostale kliničke kriterije i kožne manifestacije poput neurofibroma (slika 3) koji se tek kasnije pojavljuju, u adolescenciji najčešće, te pleksiformnog neurofibroma (slike 4, 5) koji može biti prisutan kongenitalno i postupno se razvijati.

Neurofibromi su dobroćudni tumori ovojnice perifernog živca koji se sastoje većinom od Schwannovih stanica te fibroblasta, perineuralnih stanica i mastocita koji se nalaze na koži i potkožno, boje kože ili plavkasti, mekane konzistencije, promjera nekoliko milimetara do veličine nekoliko centimetara (slika 3).^{18,20–23} Rastu veličinom i brojem s dobi te u trudnoći uz izražen svrbež.²⁴

Nemaju rizik maligne alteracije te su uglavnom kozmetički problem.

Pleksiformne neurofibrome (slike 4, 5) nalazimo u otprilike 50% bolesnika s NF1.²⁵ Obično su prisutni kongenitalno i imaju tendenciju najbržeg rasta tijekom djetinjstva.²⁶

Mogu biti površinski i/ili duboki, prate duljinu živca te mogu zahvaćati podležće strukture mekog tkiva i kost uz moguće izraženu bolnost, slabost i atrofiju mišića, gubitak osjeta, pa čak i deformaciju ekstremiteta. Izrazito variraju u veličini. Na površini može biti izražena hiperpigmentacija tipa *cafe-au-lait* i hipertrichoza (ddg. Becker nevus).

Pleksiformni neurofibromi predstavljaju glavni uzrok morbiditeta i unakaženosti kod osoba s NF1, a simptomatski pleksiformni neurofibromi povezani su s povećanom smrtnošću.²⁷

Transformacija pleksiformnih neurofibroma do malignih tumora perifernih živaca može se razviti u bilo kojoj dobi.²⁸

Uz kožne promjene kod NF1 nalazimo i okularne, koštane promjene te neurološke promjene i povećanu učestalost tumora i malignih bolesti.

Okularne i koštane promjene

Lischevi noduli su asimptomatski žućkasto-smeđi hamartomi na šarenici, vidljivi kod više od 90% odraslih s NF1, te u oko 10% djece s NF1 mlađe od šest godina.²⁹

Optički gliom se pojavljuje kod 15% djece mlađe od šest godina s NF1, rijetko kod starije djece i odraslih.³⁰ Često su asimptomatski, dok progresija tumora može dovesti do preuranjenog ili zakašnjelog puberteta.

Tipične promjene na kostima uključuju koštane displazije sfenoidalne ili frontalne kosti i dugih kostiju, stanjenje korteksa dugih kostiju, pseudoartrozu, skoliozu, kifoza, deformitete prsnog koša te osteoporoza. Oboljeli od NF1 učestalo su niskoga rasta.

Neurološke promjene i učestalost tumora

Kognitivne poteškoće i poteškoće kod učenja opisane su češće kod djece s NF1.^{31–35} Svako drugo do treće djeteta ima poremećaj usmjeravanja pažnje i motoričku hiperaktivnost (ADHD).^{34–36}

Izražena je makrocefalija, glavobolje te pojava konvulzija uz povećanu učestalost tumora CNS-a (meduloblastom i pilocitni astrocitomi), bubrega i srca (Wilmsov tumor, neuroblastoma, feokromocitom, mikrosomi srčanih pretkljetki).

Češće su leukemije u bolesnika s NF1 nego u ostaloj populaciji, te je učestalost razvoja malignih tumora veća za 5% u prosjeku u četrdesetim godinama. Kod djece s NF1 javlja se i hipertenzija.

Oboljeli često imaju i psihološke probleme koje ne treba zanemariti jer uključuju psihosocijalne probleme zbog fizičkog izgleda, što dovodi do manjka samopouzdanja. Narušena je kvaliteta života oboljelih i njihovih obitelji te je kod odraslih bolesnika prisutna stalna zabrinutost i strah zbog prijenosa bolesti na potomstvo i/ili osjećaj krivnje zbog prijenosa bolesti na dijete.

Postavljanje dijagnoze

Dijagnostičke kriterije za NF1 donio je Nacionalni institut za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States National Institutes of Health, NIH*) – *Consensus Conference* 1987., koji su revidirani 1997. godine, a temelje se na specifičnim kliničkim značajkama NF1.^{37,38}

Za postavljanje dijagnoze moraju biti prisutna dva ili više kriterija:

- šest ili više CALM > 5 mm u promjeru do puberteta i >15 mm u odrasloj dobi
- dva ili više neurofibroma ili jedan pleksiformni neurofibrom
- pjegavost aksilarne ili ingvinalne regije
- optički gliom
- Lischovi noduli
- specifične promjene na kostima – displazija krila sfenoidalne kosti, displazija tibije
- bolest u obitelji (prvi stupanj krvnog srodstva).

Iako kliničke manifestacije nastaju sa vremenom, do 97% bolesnika ispunjava potrebne kriterije za dijagnozu do osme godine života.¹¹

Prilikom postavljanja dijagnoze potrebno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu i pregledati najuže članove obitelji kod djeteta sa sumnjom na NF1.³⁷

Genetsko testiranje može se provesti kako bi se potvrdila dijagnoza u upitnim slučajevima i pomoglo izravnom probiru oboljelih članova obitelji. Može se koristiti i za prenatalnu ili predimplantacijsku gensku dijagnostiku.

Molekularno testiranje je klinički dostupno i navodno otkriva uzročnu mutaciju DNK u približno 95%

pacijenata koji imaju kliničku dijagnozu NF1.³⁹ Pozitivan test mutacije NF1 ne može predvidjeti težinu ili tijek same bolesti, dok negativan test ne isključuje u potpunosti dijagnozu te može predstavljati mozaicizam za mutaciju (kod npr. segmentalne NF1 ili mogućnosti drugog poremećaja).

Pristup i liječenje

Prilikom sumnje na NF1 i kod daljnjeg praćenja bolesnika potreban je multidisciplinarni tim koji čine pedijatar, dermatolog, oftalmolog, neurolog, genetičar, uz učestalu potrebu za daljnje uključivanje stručnjaka ovisno o tegobama koje se pojavljuju, što može uključivati psihijatra, psihologa te logopeda.

Liječenje je simptomatsko, ovisno o komplikacijama. Uklanjanje neurofibroma i pleksiformnih neurofibroma potrebno je ako brzo rastu ili izazivaju deformaciju ekstremiteta, iako su mogući recidivi. Liječenje novonastalih tumora provodi se kemoterapijom i zračenjem te je prognostički povoljniji ishod u odnosu na opću populaciju.

Zaključak

Neurofibromatoza tipa I je nasljedna, multisistemska bolest čiji se simptomi mogu pojavljivati tijekom cijeloga života te je praćenje potrebno prilagoditi dobi bolesnika uz multidisciplinarni pristup. Dijagnoza se postavlja najčešće na temelju kliničke slike, gdje su kožne manifestacije uglavnom i prvi simptom već u dječjoj dobi.

Genetsko testiranje nije nužno za postavljanje dijagnoze, ali može potvrditi dijagnozu kod djece koja ne ispunjavaju sve dijagnostičke kriterije.

CALM koje su tipična kožna manifestacija kod NF1 mogu biti prisutne i kod zdrave populacije, ali i kod drugih bolesti i sindroma na koje treba pomisliti, stoga je važno naglasiti suradnju pedijatra i dermatologa od rane životne dobi kod djece s hiperpigmentacijama. U sklopu multidisciplinarnog pristupa treba pružiti i psihološku podršku oboljelima i članovima njihove obitelji.

LITERATURA

- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141:71–4.
- Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM i sur. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:327–32.
- Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet.* 1989;44:20–4.
- Feldkamp MM, Gutmann DH, Guha A. Neurofibromatosis type 1: piecing the puzzle together. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25:181–91.
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33:2–17.
- Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet.* 1992; 88:279–82.
- Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology.* 2001;56:1433–43.
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33:2–17.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993;53:305–13.
- Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, Buske A, Kaufmann D, Thiel G i sur. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet.* 2000;8:455–9.
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–14.
- Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90:924–7.
- Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2009;145:883–7.
- Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997;70:138–43.
- Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N, Masliah-Planchon J, Jolly E, Goussard P i sur. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet.* 2009;46:425–30.
- Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijanchai A, Denayer E i sur. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA.* 2009;302:2111–8.
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R i sur. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007; 39:1120–6.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013;381:333–42.
- Lott IT, Richardson EP Jr. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol.* 1981;29:23–32.
- Maertens O, Brems H, Vandesompele J, De Raedt T, Heyns I, Rosenbaum T i sur. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat.* 2006; 27:1030–40.
- Jouhilahti EM, Peltonen S, Callens T, Jokinen E, Heape AM, Messiaen L i sur. The development of cutaneous neurofibromas. *Am J Pathol.* 2011;178:500–5.
- Carroll SL, Ratner N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia.* 2008; 56:1590–605.
- Tucker T, Riccardi VM, Sutcliffe M, Vielkind J, Wechsler J, Wolkenstein P i sur. Different patterns of mast cells distinguish diffuse from encapsulated neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. *J Histochem Cytochem.* 2011;59: 584–90.
- Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet.* 1996;66:7–10.

25. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, Kassarian A, Harris GJ, Esparza S i sur. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS One*. 2012;7:e35711.
26. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*. 2007;68:643–7.
27. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK i sur. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2012;160:461–7.
28. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006–21.
29. Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology*. 1981;88:348–54.
30. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984;91:929–35.
31. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2000;97:119–27.
32. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, North KN. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J Pediatr*. 2015;166:1006–12.
33. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B:72–80.
34. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65:1037–44.
35. Cutting LE, Koth CW, Denckla MB. How children with neurofibromatosis type 1 differ from „typical“ learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited. *Dev Neuropsychol*. 2000;17:29–47.
36. Galasso C, Lo-Castro A, Di Carlo L, Pitzianti MB, D'Agati E, Curatolo P i sur. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: a neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *J Child Neurol*. 2014;29:1320–6.
37. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997;278:51–7.
38. *Neurofibromatosis*. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45:575–8.
39. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N i sur. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15:541–55.



Mastocitoze u dječjoj dobi

Mastocytosis in children

Slobodna Murat-Sušić¹ , Anamaria Balić¹, Ivana Martinac Ciglar¹, Karmela Husar¹, Mihael Skerlev¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

MASTOCITOZE; DJECA

Keywords

MASTOCYTOSIS, CHILDREN

SAŽETAK. Mastocitoze predstavljaju heterogenu skupinu bolesti, a obilježene su proliferacijom i nakupljanjem mastocita u različitim tkivima. Razlikujemo kožne mastocitoze, u kojih se nakupljanje mastocita nalazi isključivo u koži, od sistemske mastocitoze kod koje je proliferacija mastocita prisutna u koštanoj srži te u drugim organima kao što su gastrointestinalni trakt, limfni čvorovi, jetra i/ili slezena. U djece se javljaju gotovo isključivo kožne mastocitoze, za razliku od odraslih, u kojih se dijagnosticira sistemska mastocitoza. Izgled i rasprostranjenost kožnih promjena, kao i simptomi, mogu značajno varirati. Simptomi su posljedica oslobađanja upalnih medijatora iz mastocita, najčešće svrbež te crvenilo i urtike. Nužne su redovite kontrole ovih bolesnika, a organomegalija, značajno povišene vrijednosti serumske triptaze, kao i prisutnost KIT mutacije u perifernoj krvi, pomaže u odluci u kojeg je bolesnika nužno učiniti biopsiju koštane srži. Liječenje je najčešće simptomatsko, usmjereno na izbjegavanje okidača i smanjivanje simptoma bolesti koji su posljedica oslobađanja upalnih medijatora iz mastocita, najčešće primjenom H1 i H2 blokatora, primjenom lokalnih kortikosteroida i pimekrolimusa.

SUMMARY. Mastocytosis are a heterogeneous group of diseases characterized by proliferation and accumulation of mastocytes in various tissues. Cutaneous mastocytosis is diagnosed if the accumulation of mastocytes is detected only in the skin. In cases of systemic mastocytosis the mastocytes accumulate in the bone marrow, gastrointestinal tract, lymph nodes, liver and/or spleen. Contrary to adults, in who systemic mastocytosis is the most common type of mastocytosis, in childhood the vast majority of patients are diagnosed with cutaneous forms of the disease. The type, distribution and extent of skin lesions, as well as symptoms, can vary from patient to patient. Symptoms are due to release of inflammatory mediators from mastocytes, most often itch, redness of the skin and wheals. Regular follow-ups are necessary, while organomegaly, significantly elevated serum tryptase levels and/or detection of KIT mutation in peripheral blood help in decision if and when to perform bone marrow biopsy. Treatment is aimed toward avoidance of triggers, and alleviation of symptoms caused by mast cell mediators, usually H1 and H2 blockers, as well as topical corticosteroids and pimecrolimus application.

Mastocitoze predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koje su obilježene proliferacijom i nakupljanjem mastocita u različitim tkivima. Razlikujemo kožne mastocitoze, u kojih se nakupljanje mastocita nalazi isključivo u koži, od sistemske mastocitoze, kod kojih je proliferacija mastocita prisutna u koštanoj srži te drugim organima kao što su gastrointestinalni trakt, limfni čvorovi, jetra i/ili slezena.¹ U dječjoj dobi viđaju se gotovo isključivo kutane mastocitoze. Kožne promjene obično postaju vidljive na koži tijekom prvih šest mjeseci života, dok su u neke djece promjene prisutne pri porodu.

Sve su ove bolesti posljedica klonalne proliferacije mastocita koja je najčešće povezana sa somatskom aktivirajućom genskom mutacijom *c-kit* gena.²

Mastociti na površini membrane sadrže CD117 receptor, odnosno receptorsku tirozin kinazu KIT. KIT predstavlja vezno mjesto za čimbenik aktivacije matičnih stanica (engl. *stem cell factor*, SCF), a vezanje receptora s navedenim čimbenikom dovodi do fosforilacije i aktivacije mastocita. Mutacija *KIT* gena dovodi

do povećane spontane aktivacije KIT receptora, te do povećane diferencijacije mastocita iz hematopoetskih matičnih stanica, njihovog produljenog preživljavanja i akumulacije mastocita u tkivima. Stoga se aktivirajuće mutacije za KIT smatraju ključnima u patogenezi mastocitoza.

Najčešća mutacija koja dovodi do aktivacije *KIT* gena jest mutacija kodona 816 (D816V9) u egzonu 17, te se detektira u više od 80% odraslih bolesnika sa sistemskom mastocitozom. I u djece sa sistemskom mastocitozom detektira se najčešće D816V9 mutacija, ali su češće nego u odraslih utvrđene i mutacije u drugim egzonima.^{3,4} Prisutnost KIT mutacije u uzorcima periferne krvi sugerira sistemsku mastocitozu, ali predstavlja samo minorni kriterij za postavljanje njezine dijagnoze.^{5,6}

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Slobodna Murat-Sušić, dr. med., <https://orcid.org/0009-0003-6974-3144>
Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb,
e-pošta: slobodnamuratsusic@gmail.com

U djece s kutanim mastocitozama, mutacije *KIT* gena određivane su i u kožnim promjenama, i najčešće je detektirana mutacija u kodonu 816, ali je isto tako značajan postotak djece s mutacijama u drugim egzonomima, najčešće 8, 9, 11 i 13. Stoga se preporučuje sekvencioniranje cijelog *KIT* gena u djece u kojih se ne utvrdi *KIT* 816V mutacija. Mutacije *KIT* gena ne mogu se detektirati u svih bolesnika, te je moguće da su za nastanak bolesti odgovorne i mutacije gena za sintezu drugih proteina.^{7,8} Dokaz *KIT* mutacije u kožnim promjenama potvrđuje dijagnozu mastocitoze, ali ne pomaže u prognoziranju evolucije bolesti, niti je indikator sistemske mastocitoze.^{5,9}

Mastocitoza nije nasljedna bolest, ali ima i rijetko opisanih slučajeva nasljedne pojave bolesti kao posljedica mutacija spolnih stanica. Mutacije za *KIT* gen u ovih obitelji nalaze se na drugim genskim regijama te je bolest češće obilježena značajnije povišenim vrijednostima serumske triptaze, zahvaćenošću drugih organa osim kože, te kroničnim tijekom.^{10,11}

Fenotipsko-genotipska korelacija u bolesnika s mastocitozama nije utvrđena, te prisutnost pojedine mutacije ne može predvidjeti oblik i težinu kliničke slike, kao ni prognozu bolesti.

Oblici mastocitoze u djece

Tipična prezentacija mastocitoze u djece jest kožna/kutana mastocitoza. Promjene se najčešće očituju pojavom žućkastih do smečkastih lezija u vidu makula ili papula, te nastanku crvenila i urtike na mjestu trljanja kožne promjene (Darierov znak). O kožnoj mastocitozi govorimo kada nema kriterija za sistemske mastocitoze, uz prisutnost tipičnih kožnih promjena te pozitivnog Darierova znaka, kao i postojanje jednog ili dva minor kriterija, a to su povećani broj mastocita u biopstatu kožne promjene i aktivacijska mutacija za *KIT* u tkivu kožnih promjena.²

Razlikujemo nekoliko oblika kutane mastocitoze.

Najčešći je *makulopapulozni oblik kutane mastocitoze* (MPCM), koji predstavlja oko 70% mastocitoza u djece. Prve promjene najčešće nastaju tijekom prvih šest mjeseci života. Razlikuju se dva podoblika MPCM, monomorfni i polimorfni. *Monomorfni oblik makulopapulozne mastocitoze* (slika 1) obilježen je pojavom malih, okruglastih makulopapuloznih promjena ravne površine, smečkaste boje, najčešće centralne i simetrične distribucije. Promjenama je obično pošteđeno lice te dlanovi i tabani. Ovaj oblik mastocitoze češće se viđa u odraslih bolesnika. *Polimorfni oblik makulopapulozne mastocitoze* (slika 2) češći je u djece, te je obilježen pojavom većih, ružičastih ili smeđih promjena različitog promjera i oblika, te više asimetrične distribucije. Promjene mogu biti različite veličine, boje, u vidu makula, papula, plakova kao i nodusa. Često se vide promjene na licu, osobito na postraničnim dijelovima čela, na vratu te ekstremitetima. U slučaju opsež-



SLIKA 1. MAKULOPAPULOZNA MASTOCITOZA, MONOMORFNI PODOBLIK

FIGURE 1. MACULOPAPULAR MASTOCYTOSIS, MONOMORPHIC VARIANT



SLIKA 2. MAKULOPAPULOZNA MASTOCITOZA, POLIMORFNI PODOBLIK, S POZITIVNIM DARIEROVIM ZNAKOM

FIGURE 2. MACULOPAPULAR MASTOCYTOSIS, POLYMORPHIC VARIANT, WITH POSITIVE DARIER SIGN

nih i brojnih promjena serumska triptaza može biti povišena, a češća je i pojava simptoma. Makulopapulozne promjene mogu se s vremenom mijenjati te nodularne promjene mogu postati papulozne ili pak mogu progredirati u plakove.

Monomorfni oblik makulopapulozne mastocitoze češće perzistira u odrasloj dobi, dok polimorfni oblik, najčešće u pubertetu, regredira. Opisani su i slučajevi monomorfnog oblika MPCM-a u kojih je u kasnijoj dobi dijagnosticirana sistemska mastocitoza. Generalno su polimorfni oblici, u usporedbi s monomorfnim, povezani s nižim vrijednostima serumske triptaze, kraćim trajanjem i boljom prognozom.¹²

Kutana mastocitoza, koja se prezentira kao *mastocitom*, viđa se u oko 15% mastocitoza u djece. Radi se o pojedinačnoj smečkasto do žućkastoj makuli ili nodu-



SLIKA 3. DIFUZNA KUTANA MASTOCITOZA S MJEHURIMA
FIGURE 3. DIFFUSE CUTANEOUS MASTOCYTOSIS WITH BLISTERS

su, rijede plaku promjera od 1 do 10 cm, čija se površina uspoređuje s narančinom korom. Prisutna je ili pri porodu ili nastaje u ranoj dobi djeteta. Pojava crvenila, urtike te mjehura na mjestu lezije često nastaje nakon mehaničke traume. Promjenu dijagnosticiramo kao mastocitom ako su prisutne jedna do tri promjene. Ako su promjene brojnije govorimo o MPCM-u.²

Difuzna kutana mastocitoza predstavlja najrjeđi oblik bolesti u djece (5 – 13% mastocitoza u djece), a posljedica je izražene, difuzne, ponekad i generalizirane infiltracije kože mastocitima. Bolest se očituje zadebljanjem kože, pahidermijom, koja izgledom podsjeća na narančinu koru, uz generalizirano crvenilo i izražen dermografizam. Česta je pojava mjehurića i mjehura (slika 3), ponekad hemoragičnih, erozija, te ponekad i pseudoksantomatoznih promjena i/ili gotovo tumorskih lezija.¹³ U kasnijoj dobi česte su hiperpigmentacije te perzistiranje područja zadebljane i/ili nabrane kože. S vremenom mjehuri sve rjeđe nastaju te ih se obično ne može izazvati nakon treće godine života. Pojava mjehura vjerojatno je posljedica oslobađanja serinskih proteaza, a krvarenja oslobađanja heparina iz mastocita.² Serumska triptaza kod ovih bolesnika često je značajno povišena. Težina kliničke slike, učestalost i težina simptoma uzrokovanih oslobođenim upalnim medijatorima iz mastocita, kao ni povišena razina serumske triptaze nisu, međutim, pouzdan indikator sistemske mastocitoze. U ovih su bolesnika česti simptomi crvenila cijelog tijela, tj. *flushing*, svrbež, pojava mjehura, a može doći i do pada krvnog tlaka te i anafilaktičnog šoka. Učestalost anafilaksije kod ovih bolesnika teško je odrediti. Učestalost sistemske mastocitoze kod bolesnika s difuznom kutanom mastocitozom također nije poznata, a KIT D816V mutacija u perifernoj krvi nije otkrivena u djece s difuznom kutanom mastocitozom u jednom istraživanju.⁵

Simptomi

Simptomi koji se javljaju kod bolesnika s mastocitozom značajno se razlikuju od bolesnika do bolesnika,

te mogu varirati od blagog svrbeža do anafilaksije. Velik je postotak bolesnika bez ikakvih simptoma, a generalno je njihov intenzitet u korelaciji s opsegom i jačinom infiltracije tkiva mastocitima, kao i s vrijednošću serumske triptaze.^{2,14,15}

Simptomi su posljedica učinka različitih upalnih medijatora koje stvaraju mastociti. Njihovo oslobađanje može biti ovisno ili neovisno o IgE protutijelima. Pohranjeni u sekretornim granulama mastocita nalaze se među ostalima histamin, triptaza, heparin, lizosomski enzimi, karboksipeptidaze te kimaze.¹⁶ Osim navedenih medijatora mastociti sintetiziraju različite citokine, kemokine te faktore rasta. Novoformirani medijatori, koji se stvaraju po aktivaciji mastocita, uključuju prostaglandin D2 (PGD2), leukotrien C4 (LTC4), faktor aktivacije trombocita (PAF) i sfingozin-1-fosfat.¹⁶

Akutna i jaka aktivacija mastocita i oslobađanje upalnih medijatora očituje se pojavom crvenila cijelog tijela, najizraženije na licu, vratu i gornjem dijelu trupa, tj. *flushingom*, svrbežom, vazodilatacijom, bolovima u trbuhu, povraćanjem, proljevom, slabošću te glavoboljom. Najčešće se ovi simptomi vide kod izražene kliničke slike makulopapulozne mastocitoze te kod difuzne kutane mastocitoze. U male djece i dojenčadi rijetko nastaje hipotenzija, ali u epizodama jake aktivacije mastocita, često uz sustavne simptome, nastaju i mjehuri na koži.

Simptomi kao što su lokalna pojava crvenila, otoka, urtika te svrbeža primarno su posljedica oslobađanja histamina iz mastocita. *Flushing*, generalizirani svrbež kože te hipotenzija najvjerojatnije se mogu pripisati djelovanju PGD2.¹⁷

Učestalost, kao i težina simptoma ovise o opsežnosti zahvaćenog tkiva s mastocitima kao i vrijednosti serumske triptaze.^{2,15} Rano prepoznavanje simptoma, kao i procjena intenziteta tegoba, važno je kako bi se odabrala pravovremena i odgovarajuća terapija, osobito u djece s opsežnim kožnim promjenama koje često prate i značajno povišene vrijednosti serumske triptaze. S vremenom se simptomi smanjuju te u većine bolesnika nestaju, i to neovisno o opsegu zahvaćenosti kože u ranoj dobi.^{2,4}

Anafilaksija

Rizik nastanka anafilaksije u djece s mastocitozom značajno je manji u usporedbi s rizikom u odraslih bolesnika (<1 – 9% u djece prema 35 – 50% u odraslih). U djece je rizik to veći što su kožne promjene opsežnije i brojnije, mada anafilaksija može nastati i u djece sa solitarnim mastocitomom, najčešće nakon trljanja same kožne promjene.^{4,18} Okidači nastanka anafilaksije kod odraslih često su hrana, ubodi opnokrilača te lijekovi, dok je kod djece s mastocitozom uzrok anafilaksije najčešće nepoznat, idiopatski.¹⁸ Lijekovi, kao npr. nesteroidni antireumatici i anestetici rijetko uzrokuju anafilaksiju u djece s mastocitozom.

Sistemske mastocitoze

Pojava sistemske mastocitoze u djece izuzetno je rijetka. Dijagnostički se kriteriji za postavljanje sistemske mastocitoze ne razlikuju od onih u odraslih bolesnika. Glavni kriterij za postavljanje dijagnoze jesu multifokalni gusti infiltrati u biopsijama koštane srži i/ili drugih organa s \geq od 15 mastocita u infiltratima. U minorne se kriterije ubrajaju prisutnost $\geq 25\%$ mastocita atipične morfologije u biopsijama KS-a ili drugih ekstrakutanih organa; otkrivanje točkastih mutacija za KIT na kodonu 816 ili na drugim relevantnim regijama, u koštanoj srži ili u drugim ekstrakutanim organima; pozitivni CD25, CD2 i/ili CD30 biljezi na mastocitima koštane srži ili drugih ekstrakutanih organa te serumska triptaza $> 20\text{ng/ml}$. Za postavljanje dijagnoze sistemske mastocitoze moraju biti prisutni jedan glavni i jedan sporedni ili tri sporedna kriterija.^{19,20}

U djece sa sistemskom mastocitozom najčešće se radi o indolentnom obliku bolesti te, ako je zahvaćena koža, obično se radi o makulopapuloznoj varijanti bolesti.^{21,22} Agresivniji oblici sistemske mastocitoze u djece su iznimno rijetki i najčešće nisu praćeni kožnim promjenama, što značajno otežava postavljanje dijagnoze.²³

Dijagnostička obrada

Dijagnoza u djece postavlja se primarno temeljem tipične kliničke slike, odnosno izgleda kožnih promjena ovisno o tipu/obliku mastocitoze, te pozitivnom Darierovom znaku. Ako kožne promjene nisu tipične potrebno je učiniti biopsiju. U biopsiji kožnih promjena povećan je broj mastocita, koji su CD 117 pozitivni. Broj mastocita u kožnim promjenama veći je tri do osam puta u usporedbi sa zdravom kožom, odnosno dva do tri puta u usporedbi s kožom s upalom.² Utvrđivanje KIT D816V u kožnim promjenama ne predstavlja dijagnostički kriterij za postavljanje dijagnoze sistemske mastocitoze, ali potvrđuje dijagnozu kutane mastocitoze.

Nužan je detaljan pregled djeteta, od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, jetrene enzime, serumsku triptazu, te po potrebi i UZV abdomena (detekcija organomegalije).

Vrijednosti serumske triptaze od 20 – 100 ng/ml treba pratiti i korelirati s intenzitetom kožnih promjena i simptomima uzrokovanim upalnim medijatorima podrijetlom iz mastocita. U djece s povišenom vrijednošću serumske triptaze uobičajeno je da vrijednosti s vremenom postupno padaju. Perzistiranje visokih vrijednosti ili porast serumske triptaze sugeriraju mogućí razvoj sistemske mastocitoze.²⁴ Povišene vrijednosti serumske triptaze, osim u bolesnika s mastocitozom, vide se i kod kronične urtikarije, infekcije helmintima, nasljedne alfa-triptazemije, otkazivanja bubrega te u nekim mijeloidnim hematološkim bolestima.²⁵ Nagli porast serumske triptaze posljedica je naglog oslobađanja iz aktiviranih mastocita, odnosno anafilaksije, te

je bazalnu koncentraciju serumske triptaze važno određivati nakon kompletnog nestanka simptoma koji ukazuju na anafilaktičnu reakciju.²⁴ Povišene vrijednosti serumske triptaze preko 100 ng/mL nisu jedina i/ili apsolutna indikacija za biopsiju koštane srži (KS), a kod djece je nužno isključiti i nasljednu alfa triptazemiju. Ako je serumska triptaza iznad 100 ng/ml ili njezina vrijednost tijekom praćenja raste, a bolesnik ima i organomegaliju ili druge znakove/simptome, npr. citopeniju, koje upućuju na moguću sistemsku mastocitozu i/ili se detektira KIT D816 mutacija u perifernoj krvi, nužna je biopsija koštane srži.⁵

Gastroskopija, kolonoskopija te po potrebi i biopsija indicirana je kod bolesnika s gastrointestinalnim simptomima bolesti. U slučaju izraženih sustavnih simptoma kod djeteta s mastocitozom, najčešće s proširenom kliničkom slikom makulopapulozne ili difuzne kutane mastocitoze, nužno je redovito praćenje, ponavljanje UZV-a abdomena, određivanje serumske triptaze, te je nužno odrediti i postojanje KIT D816 mutacije u perifernoj krvi, kako bi se utvrdio rizik za sistemsku mastocitozu te indicirala biopsija koštane srži. U djece se uz pozitivan nalaz KIT D816 u perifernoj krvi organomegalija smatra najpouzdanijim prediktorom sistemske mastocitoze.³

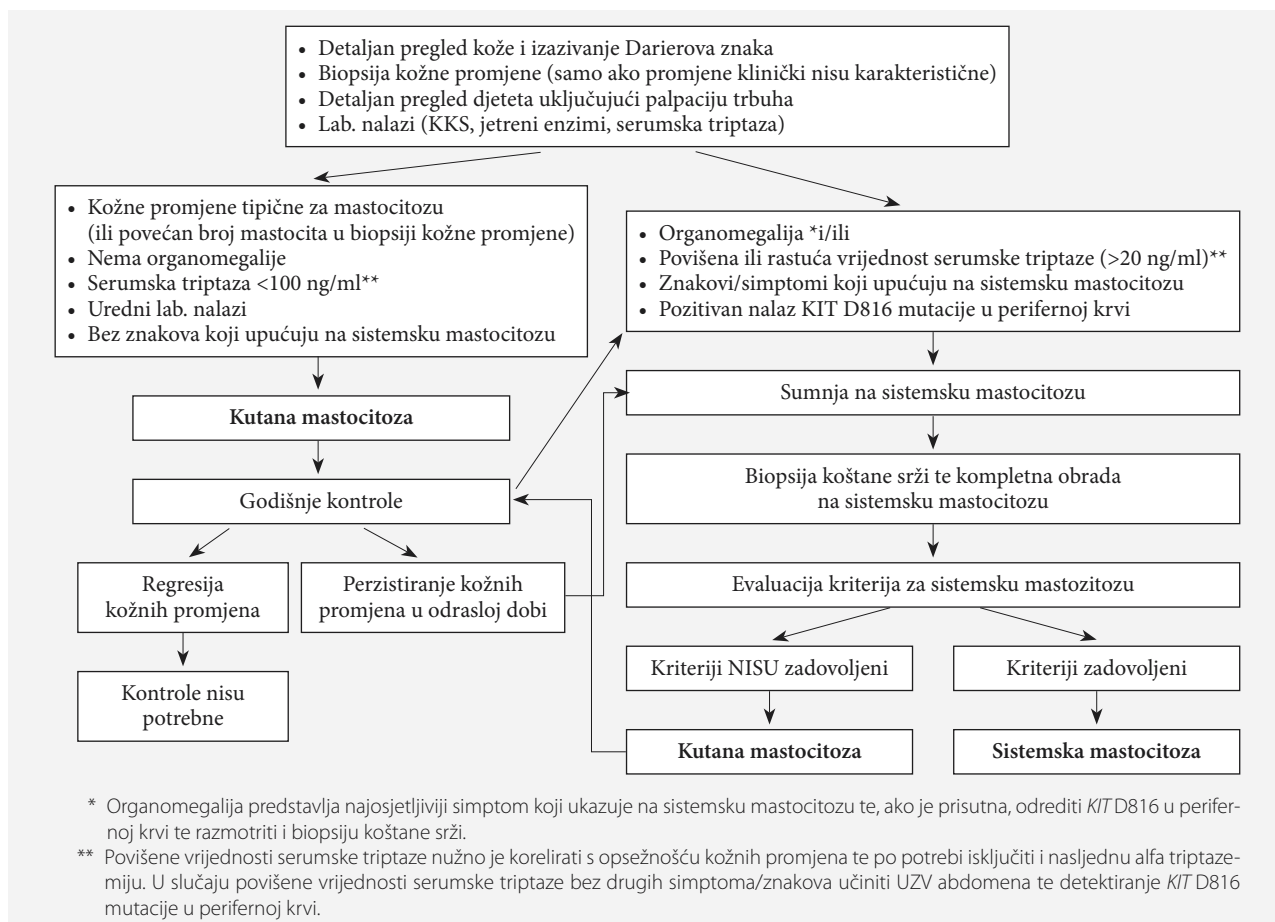
Na shemi 1 prikazan je algoritam dijagnostičke obrade u djeteta s mastocitozom.

Liječenje

U bolesnika s mastocitozom izbjegavanje trljanja promjena odnosno mehaničke traume i naglih promjena temperature smanjit će oslobađanje upalnih medijatora iz mastocita. Brojni lijekovi kao što su acetylsalicilna kiselina, nesteroidni antireumatici, opioidi, mišićni relaksansi, kontrastna sredstva, sukcinilkolin, kinoloni, antitusici, pa i cjepiva također mogu dovesti do oslobađanja upalnih medijatora. Dijetalna prehrana u bolesnika s mastocitozom u pravilu nije indicirana, mada se savjetuje oprez i izbjegavanje namirnica bogatih histaminom (suhomesnati proizvodi, fermentirani sir, dimljena riba te špinat i patlidžan), kao i hrane koja dovodi do oslobađanja histamina (citrično voće, jagode, školjke i školjkaši, rajčica, čokolada, ananas, aditivi).

Djecu s mastocitozom treba cijepiti prema kalendaru cijepjenja. Hipersenzitivne reakcije nisu češće nego u zdrave djece i obično su blage i prolazne.²⁶ U slučaju zahvaćenosti velike površine kože promjenama te u slučaju difuzne kutane mastocitoze savjetuje se cijepiti jednokomponentnim cjepivima, a nakon cijepjenja preporučuje se dijete opservirati oko jedan do dva sata.^{27,28}

Liječenje je usmjereno na ublažavanje simptoma uzrokovanih upalnim medijatorima oslobođenim iz mastocita. U izboru terapije u obzir se mora uzeti težina, vrsta i učestalost simptoma. Najčešće se propisuju



HEMA 1. ALGORITAM DIJAGNOSTIČKE OBRADU U DJECE S MASTOCITIZOM (MODIFICIRANO PREMA REF. 23 I 27)

SCHEME 1. DIJAGNOSTIC ALGORITHM IN CHILDREN WITH MASTOCYTOSIS (MODIFIED ACCORDING TO REF. 23 AND 27).

H1 antihistaminici, kontinuirano ili u periodima izraženijih tegoba. Dolazi u obzir i primjena stabilizatora mastocita (kromolin, ketotifen). U slučaju izraženijih tegoba mogu se pridodati H2 antagonisti ili inhibitori leukotriena. Može biti indicirana i kratkotrajna sustavna primjena kortikosteroida. U slučaju gastrointestinalnih simptoma kao što su grčevi i proljev mogu se propisati i inhibitori protonске pumpe.^{27,29}

U slučaju nastanka mjehura/erozija indicirana je kratkotrajna lokalna primjena kortikosteroida te antibiotika. Lokalna primjena pimekrolimusa pokazala se učinkovito, osobito u slučaju primjene na promjene koje su često bubrile/oticalne, te na vidljivim područjima kože iz estetskih razloga.³⁰

Mada je rizik anafilaksije u djece s mastocitozom nizak, primarno je važno eliminirati ili smanjiti izloženost djeteta mogućim trigerima. Točnih preporuka kada i kome treba propisati epinefrin za samoprime-nu zapravo nema. Svakako bi ga trebalo propisati kod djece s opsežnim kožnim lezijama, u onih s čestom pojavom mjehura ili onih koji su imali anafilaktičnu reakciju, te u djece sa značajno povišenom serumskom triptazom.^{18,31}

U bolesnika sa sistemskom mastocitozom te rjeđe i s kutanom mastocitozom koja zahvaća veliku površinu kože uz lošu regulaciju simptoma bolesti s antihistaminicima i stabilizatorima mastocita učinkovito se pokazala i primjena omalizumaba.³²

Inhibitori tirozin-kinaze (imatinib, midostaurin, masitinib) mogu biti indicirani u liječenju sistemske mastocitoze, ali su iskustva s liječenjem ovom skupinom lijekova u djece za sada vrlo ograničena.³³

Zaključak

Mastocitoze u djece generalno nemaju visoku učestalost. Uglavnom u djece nastaju kožni oblici mastocitoza, a klinička slika i intenzitet simptoma značajno variraju od bolesnika do bolesnika. Dijagnoza se najčešće može postaviti temeljem kliničke slike; ponekad je nužno učiniti i biopsiju kožnih promjena. Djecu s postavljenom dijagnozom mastocitoze nužno je redovito kontrolirati. Uz detaljan klinički pregled djeteta savjetuje se ponavljanje laboratorijskih nalaza (KKS, hepatogram) te serumske triptaze. S vremenom u većini djece dolazi do regresije kožnih promjena i simptoma bolesti. U onih kod kojih nema regresije i/ili dolazi

do porasta serumske triptaze, i/ili se detektira organomegalija, potrebno je odrediti i *KIT* mutaciju u perifernoj krvi te učiniti biopsiju koštane srži. Liječenje je najčešće simptomatsko i ovisi o kliničkoj slici te intenzitetu simptoma bolesti. Dugoročna je prognoza u većine djece s mastocitozom dobra.

LITERATURA

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB i sur. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. *Leuk Res.* 2001;25:603–25.
2. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I i sur. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:35–45.
3. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D i sur. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:1673–9.
4. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffelhous L, Damaj G, Hadj-Rabia S i sur. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172: 642–51.
5. Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, Scott LM, Cantave D, Bolan H i sur. Detection of *KIT* D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol.* 2018;183:775–82.
6. Czarny J, Żuk M, Zawrocki A, Plata-Nazar K, Biernat W, Niedożytko M i sur. New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of *KIT* D816V Mutation Detection in Peripheral Blood. *Acta Dermato-Venereologica.* 2020;100(10):5759.
7. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS i sur. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating *c-KIT* mutations. *J Investig Dermatol.* 2010;130:804–15.
8. Bibi S, Langenfeld J, Jeanningros S, Brenet F, Soucie E, Hermine O i sur. Molecular defects in mastocytosis: *KIT* and beyond *KIT*. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:239–62.
9. Méni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffelhous L, Jais JP, Hadj-Rabia S, Bruneau J i sur. Paediatric mastocytosis: Long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of *KIT*. A prospective study. *Br J Dermatol.* 2018;179:925–32.
10. Chan EC, Bai Y, Kirshenbaum AS, Fischer ER, Simakova O, Bandara G i sur. Mastocytosis associated with a rare germline *KIT* K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:178–87.
11. De Melo Campos P, Machado-Neto JA, Scopim-Ribeiro R, Visconte V, Tabarrok A, Duarte AS i sur. Familial systemic mastocytosis with germline *KIT* K509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412. *Leuk Res.* 2014;38:1245–51.
12. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Förster A, Valent P i sur. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1581–90.
13. Lange M, Niedożytko M, Niedożytko B, Łata J, Trzeciak M, Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: Analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1565–71.
14. Brockow K, Ring J, Alvarez-Twose I, Orfao A, Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy* 2012;67:1323–4.
15. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A i sur. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* 2012;67:813–8.
16. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O i sur. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics.* 2020;10:10743–68.
17. Butterfield JH, Weiler CR. Prevention of mast cell activation disorder-associated clinical sequelae of excessive prostaglandin D2 production. *Int Arch. Allergy Immunol.* 2008;147: 338–43.
18. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: A risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):22.
19. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129:1420–7.
20. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O i sur. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemisphere.* 2021;5:e646.
21. Torun YA, Ergul AB, Kazancı EG, Serbetci MC, Sarıguzel FM. Indolent systemic mastocytosis in a child: A rare and difficult diagnosis. *Indian J. Paediatr. Dermatol.* 2016;17:306–8.
22. Lange M, Niedożytko M, Renke J, Glen J, Niedożytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:97–102.
23. Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I i sur. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2586.
24. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K i sur. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: A proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69: 1267–74.
25. Valent P, Akin C, Gleixner KV, Sperr WR, Reiter A, Arock M i sur. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1–17.
26. Abuhay H, Clark AS, Carter MC. Occurrence of unexpected adverse reactions to vaccines in children with mastocytosis. *J Pediatr Res.* 2020;7:81–86.
27. Hussain SH. Pediatric mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32:531–8.
28. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet J-C, Gomes E, Jenmalm MC i sur. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28: 628–40.
29. Giona F. Pediatric mastocytosis: An update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;31:e2021069.
30. Mashiah J, Harel A, Bodemer C, Hadj-Rabia S, Goldberg I, Sprecher E i sur. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:559–565.
31. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy.* 2008;63:226–32.
32. Hughes JDM, Olynyc T, Chapdelaine H, Segal L, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair). *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:573–6.
33. Czarny J, Lange M, Lungowska-Umer H, Nowicki R. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Adv Dermatol Allergol.* 2018;35:541–5.



- B**
 Balić, Anamaria 209, 223, 230, 236
 Banac, Srđan 68
 Banić, Ivana 17
 Barić, Ivo 119, 152, 162, 174
 Bilandžija Kuš, Iva 125
 Blajić, Iva 226
 Blekić, Mario 36
 Bralić, Irena 3
 Brenner, Eva 189
 Brkić, Ana 226
 Bulić, Luka 189
- C**
 Crnarić, Iva 91, 195
- Č**
 Čavčić, Anamarija 56
 Čulo Čagalj, Ivana 134
- F**
 Fumić, Ksenija 125
- G**
 Gagro, Alenka 95
- H**
 Hrkać Pustahija, Ana 140
 Huljev Frković, Sanda 182
 Husar, Karmela 209, 223, 230, 236
- I**
 Ivković-Jureković, Irena 50
- J**
 Jerković, Ivana 61
- K**
 Karačić Zanetti, Jasna 7
 Kljaić Bukvić, Blaženka 36
 Križić, Ivana 125
 Kvenić, Barbara 32
- L**
 Lipovac, Korana 125
 Lušić Kalcina, Linda 71
- Lj**
 Ljubojević Hadžavdić, Suzana 223
- M**
 Mardešić, Snježana 200
 Martinac Ciglar, Ivana 209, 223, 230, 236
 Mrkić Kobal, Iva 42
 Murat-Sušić, Slobodna 209, 223, 230, 236
- N**
 Navratil, Marta 108
- O**
 Ogorevc, Marin 200
 Ožanić Bulić, Suzana 91, 189, 195
 Ozretić, David 140
- P**
 Pečnjak, Marija 36
- Perić, Luka 147, 169
 Petković Ramadža, Danijela 119, 130, 152, 162, 174
 Pivalica, Katija 3
 Poznić, Ema 147, 169
 Pušeljić, Nika 169
 Pušeljić, Nora 147, 169
 Pušeljić, Silvija 147, 169
 Pustišek, Nives 91, 189, 195
- R**
 Ranogajec, Adela 226
 Rogulj, Marijana 71
- S**
 Skerlev, Mihael 209, 223, 230, 236
- Š**
 Šitum, Mirna 226
 Škaričić, Ana 125
- T**
 Tesari Crnković, Helena 77
 Tomac, Višnja 147, 169
 Topalušić, Iva 28
 Turkalj, Mirjana 17, 42, 61, 77
- V**
 Vuković, Dubravka 200
- Z**
 Žigman, Tamara 119, 130, 152, 162, 174

SPONZORI

Platinasti

B:OMARIN®

jgl 
Osjeti život

HiPP
BIO COMBIOTIK®

 **Pfizer**

SwiXX  BioPharma
Modern Medicines for All

AstraZeneca 

EXCEED
ORPHAN

Zlatni

MEDISON 

 **Medika**

reckitt 

 **Nutrition**

ewo  **pharma** 
since 1959

 **GALENSKI
LABORATORIJ**
PHARMAGAL 

Srebrni

Baxter

SPONZORI

Brončani



ALKALOID

Health above all



SALVUS

CURAPROX



4U pharma
SWISS COMPANY

PHARMATHEKA
CONSULT

BIORELA



MILSING

Blueprint Genetics

Ostali

Dräger

Zračna luka  Split

TEHNO MEDIKA
Povjerenje za život

Pokrovitelji



GRAD SPLIT



KAŠTELA



Zahvale



SPLITSKO
DALMATINSKA
ŽUPANIJA



makarska
EMBRACED BY NATURE



GRAD
MAKARSKA



Split
Istina & Bivak of Split
TURISTIČKA ZAJEDNICA



ZDRAVSTVENA
ŠKOLA



GLAZBENA ŠKOLA
JOSIPA HATŽEA

HIPOFOSFATAZIJA (HPP)

HPP je rijedak, nasljedni metabolički poremećaj – karakterizira ga širok raspon koštanih i sistemskih komplikacija koje se mogu manifestirati u bilo kojoj dobi^{1,2}

Bolesnici se mogu suočiti s dugim čekanjima na dijagnozu i liječenje, a simptomi povezani s HPP mogu biti prilično opterećujući^{1,3-5}

HPP je karakterizirana trajno niskom aktivnošću alkalne fosfataze (ALP)*, i upravo je ovaj ključni biokemijski marker presudan za razlikovanje HPP od drugih poremećaja⁵⁻⁸

NISKA AKTIVNOST ALP

Možda je hipofosfatazija?

Napomena: znakovi i simptomi HPP ovdje istaknuti nisu sveobuhvatni, a individualna klinička slika bolesnika može varirati.

*Potrebno je provjeriti razine aktivnosti ALP prilagođene prema dobi i spolu.

1. Rush ET, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):201.
2. Tournis S et al. *J Clin Med.* 2021;10:5676.
3. Linglart A, Biosse-Duplan M. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14:95-105.
4. Högl W, et al. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):80.
5. Fenn JS, et al. *J Clin Pathol.* 2021;74(10):635-640.
6. Bloch-Zupan A. *Int J Paediatr Dent.* 2016;26:426-438.
7. Bianchi ML, et al. *Osteoporosis Int.* 2020;31(8):1445-1460.
8. McKiernan FE, et al. *J Bone and Miner Res.* 2014;29(7):1651-1660.

Znakovi i simptomi koji se mogu primijetiti kod pedijatrijskih bolesnika s HPP

RANI GUBITAK ZUBA S OČUVANIM KORIJENOM⁶

MIŠIĆNO-KOŠTANA BOLEST¹

DEFORMACIJA KOSTIJU¹

SMANJEN RAST U ANAMNEZI

NEOBJAŠNJIVA BOL²

ISKRIVLJENOST NOGU¹



AstraZeneca 

Veeva ID: HR-4920, veljača 2024., vrijedi do veljače 2025. Samo za zdravstvene radnike.

AstraZeneca, Ulica Vjekoslava Heinzela 70,
10000 Zagreb, Tel: +385 1 4628 000

Baxter

PrismaLung+

IZVANTJELESNO OTKLANJANJE CO₂



ECCO₂R

PrismaLung+ u kombinaciji sa Baxterovim HP-X setom.



ECCO₂R + CRRT

PrismaLung+ u kombinaciji sa setom za CRRT



ECCO₂R + CRRT + OTKLANJANJE CITOKINA I ENDOTOKSIN

PrismaLung+ u kombinaciji s oXiris setom.



VIŠE TERAPIJSKIH OPCIJA

ECCO₂R + CRRT + OTKLANJANJE
CITOKINA I ENDOTOKSIN
SVE NA JEDNOJ PLATFORMI

PrismaLung+
CE 0123

Primax
CE 0123

oXiris
CE 2797

Baxter, Primax, PrismaLung+ i Oxiris su zaštitni znakovi
tvrtke Baxter International Inc. ili njegove podružnice.
HR-AT 18-230001

B:OMARIN[®]

BOLESNICI SU U SREDIŠTU
SVIH NAŠIH NASTOJANJA

**“Znamo da za BioMarin
rade ljudi koji nam žele
živote učiniti boljima”**

majka djeteta kojem je
dijagnosticirana genetska bolest

Bolesnica s MPS VI



Bolesnica s fenilketonurijom



Bolesnik s ahondroplazijom



Bolesnik s hemoofilijom



Bolesnica s CLN2



Bolesnik s MPS IVa, sa svojom kćeri





Prvi i jedini odobreni lijek za liječenje rana povezanih s buloznom epidermolizom

Terapijska indikacija za primjenu lijeka FILSUEZ® u Europi liječenje je rana koje ne zahvaćaju punu debljinu kože, a povezane su s distrofičnom i spojnom buloznom epidermolizom (EB) u bolesnika starih šest mjeseci i više.¹



Ubrzano cijeljenje rana

U ispitivanju faze 3 (EASE), FILSUEZ je povećao vjerojatnost zatvaranja ciljne rane do 45 dana ispitivanja za 44%.^{2*}



Smanjena bol

FILSUEZ je značajno smanjio proceduralnu bol do 14 dana, uz zadržavanje niže numeričke vrijednosti tijekom 90-dnevne dvostruko slijepe faze ispitivanja EASE.^{3*}



Jednostavnost primjene

FILSUEZ je sterilni gel u tubi za jednokratno nanošenje¹, čime je olakšana njegova primjena pri svakom previjanju rane.



Dobra podnošljivost

Učestalost nuspojava u ispitivanju EASE usporedbom gela FILSUEZ i kontrolnog gela, je vrlo blaga do umjerena²



Filsuvez[®]
(birch bark extract) gel

Filsuvez gel. 1 g gela sadrži 100 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafinirani) kore vrste *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. kao i hibrida obje vrste (u količini koja odgovara 0,51,0 g brezove kore), uključujući 8495 mg triterpena, izračunato kao suma betulina, betulinske kiseline, eritrodiole, lupeole i oleanolske kiseline. **Terapijske indikacije:** Liječenje rana koje ne zahvaćaju punu debljinu kože povezanih s distrofičnom i spojnom buloznom epidermolizom (EB) u bolesnika starosti 6 mjeseci i više. **Doziranje i način primjene:** Gel debljine oko 1 mm treba nanijeti na površinu rane i prekriti sterilnom neprijanjajućom oblogom za rane ili nanijeti na oblogu tako da gel bude u izravnom doticaju s ranom. Filsuvez treba nanositi na očišćene rane. Ovaj lijek nije za oftalmološku primjenu i ne smije se nanositi na sluznice. Jedna tuba je samo za jednokratno korištenje. Tuba se mora baciti nakon primjene. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Pojavila se preosjetljivost u bolesnika liječenih Filsuvezom. Ako se pojave znakovi i simptomi lokalne ili sistemske preosjetljivosti, odmah treba prekinuti primjenu Filsuveza i započeti odgovarajuću terapiju. U slučaju infekcije se preporuča prekid liječenja. Liječenje se može nastaviti kad se infekcija povuče. Bolesnici koji imaju distrofičnu buloznu epidermolizu (engl. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i spojnu buloznu epidermolizu (engl. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) mogu imati veći rizik od razvoja karcinoma pločastih stanica. Iako dosad nema povećanog rizika od kožnih zloćudnih bolesti povezanog s primjenom Filsuveza, teoretski povećan rizik od kožnih zloćudnih bolesti povezan s primjenom Filsuveza ne može se isključiti. U slučaju izlaganja očiju, lijek treba ukloniti ispiranjem očiju. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** Kako je sistemska izloženost glavnoj komponenti betulinu nakon primjene na koži zanemariva, ne očekuju se interakcije s lijekovima koji djeluju sistemski. Ostali lijekovi za topikalnu primjenu ne smiju se koristiti istovremeno s Filsuvezom, već je poželjno koristiti ih prije ili poslije ili na drugi način ovisno o kliničkoj potrebi. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Filsuvez se može koristiti u trudnoći. Filsuvez se može koristiti tijekom dojenja, osim ako se liječi područje prsa. Ne očekuju se učinci na plodnost ljudi s obzirom da je sistemska izloženost zanemariva. **Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima:** Filsuvez ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Za potpuni popis nuspojava, molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka. **Nuspojave:** Najčešće primijećene nuspojave bile su komplikacije rane, reakcija na mjestu primjene, infekcije rane, svrbež, bolna koža i reakcije preosjetljivosti. Nema klinički relevantnih razlika u reakcijama prijavljenim kod bolesnika s EBom u usporedbi s bolesnicima s drugim oblikom PTW-a. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine. **Predoziranje:** Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja pri korištenju maksimalne količine od 69 g na dan tijekom više od 90 dana. **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Amryt Pharmaceuticals DAC, 45 Mespil Road, Dublin 4, Irska. **Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/22/1652/001-005. **Datum prvog odobrenja:** 21. lipnja 2022. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Difengal

Brzo rješenje za iritacije kože i
svrbež različitog podrijetla!



**jedini
lokalni
antihistaminik
u obliku
spreja**



SAMO ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

Naša najbolja zaštita za dojenčad rođenu carskim rezom



HiPP BIO COMBIOTIK®
potiče stvaranje uravnotežene
crijevne mikrobiote.



Beba: Anna, 8 mjeseci

**EVIDENCE-
BASED
APPROACH**

NOVO- meta-analiza dokazuje:
L. fermentum CECT5716 smanjuje učestalost
gastrointestinalnih infekcija za 73%.¹

Važna informacija:

Majčino mlijeko je najbolja hrana za dijete. Mliječni pripravci za dojenčad trebali bi se davati samo po preporuci zdravstvenih djelatnika.

¹ Blanco-Rojo R et al. Front. Pediatr. 2022; 10: 906924. doi: 10.3389/fped.2022.906924



Za više informacija o carskim rezovima
skenirajte QR kod ili posjetite:
hipp.com/hcp/caesarean-section



Bez mikroplastike, bez brige.

Jedva primjetne čestice mikroplastike mogu biti štetne za naše zdravlje ako dospiju u naš organizam. Zato u AQUA MARIS proizvodima mikroplastike oduvijek nema, ali ima korisnih minerala poput magnezija, kalcija, kalija, mangana zbog čega su učinkoviti i sigurni.

aqua-maris.hr



kaftrio[®] ▼
(ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor)
75 mg / 50 mg / 100 mg • 37,5 mg / 25 mg / 50 mg
filmom obložene tablete



kalydeco[®]
(ivakaftor) filmom obložene tablete
150 mg • 75 mg



INOVATIVAN NAČIN LIJEČENJA ZA ODGOVARAJUĆE BOLESNIKE S CISTIČNOM FIBROZOM¹⁻³

INDIKACIJA: Kaftrio tablete su indicirane u kombiniranom režimu s ivakaftorom za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*).¹

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Prikazani bolesnici služe samo za primjer i temelje se na podacima o bolesnicima koji su namjerno anonimni.

CF, cistična fibroza; CFTR, transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze.

Lijekovi KAFTRIO[®] i KALYDECO[®] proizvode se za Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Naziv i logotip lijekova KAFTRIO i KALYDECO te naziv društva Vertex i njegov logotip u obliku trokuta su registrirane oznake društva Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Sve su ostale registrirane oznake navedene u ovom materijalu vlasništvo njihovih odgovarajućih vlasnika.

© 2024 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

CRO-CF-2024-05 | HR-32-2400004 | Datum pripreme: veljača 2024.

Tvrtka Medison je zastupnik tvrtke Vertex Pharmaceuticals u Hrvatskoj.

Samo za zdravstvene radnike.

Skraćeni sažetci opisa svojstava lijekova Kaftrio i Kalydeco se nalaze na sljedećoj strani ovog promotivnog materijala.

1. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-1819.

2. KAFTRIO[®] Sažetak opisa svojstava lijeka. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited; studeni 2023.

3. KALYDECO[®] Sažetak opisa svojstava lijeka. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited; studeni 2023.

MEDISON

Medison Pharma d.o.o.
Savska cesta 32 | 10000 Zagreb
Tel. 01/770-7037

VERTEX

NOVO

Nestlé
NAN
OPTIpro®



OPTIPRO
tehnologija



PROBIOTIK
*L.reuteri**

IZBOR KOJI ČINI RAZLIKU ZA SNAŽAN POČETAK U ŽIVOTU



*DSM 17938 po licenci BioGaia AB

VAŽNA NAPOMENA: Vjerujemo da je dojenje idealan početak prehrane za dojenče i u potpunosti podržavamo preporuku Svjetske zdravstvene organizacije o isključivom dojenju prvih šest mjeseci života, nakon čega slijedi uvođenje adekvatne dopunske hrane uz nastavak dojenja do dvije godine starosti djeteta. Važno je usvojiti uravnoteženu prehranu kako tijekom trudnoće tako i nakon poroda. Također, razumijemo da dojenje nije uvijek opcija za majku. Preporučujemo Vam da razgovarate sa svojim zdravstvenim djelatnikom o tome kako da hranite Vaše dijete, te potražite savjet kada da uvedete dohranu. Ako odlučite da ne dojite, imajte na umu da se takva odluka teško može poništiti, te da ona može imati društvene i financijske implikacije. Uvođenje djelimičnog hranjenja na bočicu smanjit će proizvodnju majčinog mlijeka. Važno je da Vaše dijete ima koristi od raznovrsne i uravnotežene prehrane, kao prvi korak ka zdravom načinu života.

INFORMACIJE SAMO ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE



175 godina otkrića koja mijenjaju živote bolesnika.

**IZGLEDA KAO RAHITIS
ALI NE ODGOVARA NA TERAPIJU ZA RAHITIS**



Uputite bolesnika specijalistu za metaboličke koštane bolesti u odgovarajući pedijatrijski centar specijaliziran za metaboličke, endokrinološke, nefrološke ili koštane bolesti u skladu s lokalnim smjernicama

Imate li bolesnika koji ne odgovara na terapiju za nutritivni rahitis na očekivan način?

Možda ima i nizak rast,¹⁻⁵ zubne apsece,¹⁻⁵ abnormalnosti lubanje,¹⁻³ bol u kostima, zglobovima ili mišićima,¹⁻⁴ ili hipofosfatemiju.¹⁻⁵

Odmah ga uputite specijalistu radi postavljanja dijagnoze i ranog liječenja.

1. Haffner D et al. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-455. 2. Beck-Nielsen SS et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58.
3. Skrinar A et al. *J Endocr Soc* 2019;3:1321-1334. 4. Lo SH et al. *Qual Life Res* 2020;29:1883-1893.
5. Carpenter TO et al. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-1388.



Swixx Biopharma d.o.o.
Ulica Damira Tomljanovića - Gavrana 15 | 10000 Zagreb | +385 1 2078 500
PM-HR-2024-1-315; Datum odobrenja materijala: 2/2024



SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

40. HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

HPPŠ
40.

Split, 15. - 19. travnja

2024.

Alergologija i klinička imunologija
Metabolizam
Dječja dermatologija

Hotel Amphora, Split, 15. - 19. travnja 2024. godine

<https://www.hpps.com.hr/>

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. prim. dr. sc. Branka Polić

Zamjenik:

prof. prim. dr. sc. Joško Markić

Moderatori seminara za medicinske sestre:

Kristina Kužnik, mag. med. techn.

Tamara Tomić, bacc. med. techn.




TEHNIČKI ORGANIZATORI:

ProConventa
CONFERENCE AND EVENT MANAGEMENT

ProConventa d.o.o.
Putnička agencija

Trg Antuna Mihanovića 2
10040 Zagreb, Hrvatska
jasmina@proconventa.hr
T: +385 1 5813 405

 **ITEO expert AI**

ITEO expert AI d.o.o.
Ibrišimovićeveva 7
10000 Zagreb, Hrvatska
i.antunovic@iteo-expert.hr
T: +385 91 722 32 09