

# Paediatrica Croatica

Vol. 69  
No 1  
2025



PC

ISSN 1846-405X

UDK 616 – 053.2

UDK 616 – 053.2 · ISSN 1846-405X · CODEN PCROE6

# Paediatrica Croatica

Vol. 69 No 1 2025

Izdavač:



Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Children's Hospital Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

Paediatrica Croatica – Godište 69

Broj 1 (str. 1–68)

Zagreb, siječanj–ožujak 2025.

## UREDNIŠTVO – EDITORIAL

### Glavni urednik / Editor-In-Chief

Dr. sc. Slaven Abdović, dr. med.

### Urednici / Editors

Doc. dr. sc. Izabela Kranjčec, dr. med.

Doc. dr. sc. Monika Kukuruzović, dr. med.

Mario Mašić, dr. med.

Merima Čolić, mag. med. biochem.

### Urednički odbor – Editorial board

Prof. dr. sc. Vojko Berce, dr. med., Maribor; prof. dr. sc. Iva Bilić-Čače, dr. med., Rijeka; prof. dr. sc. Daniel Dilber, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Katarina Dodig-Ćurković, dr. med., Osijek; doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Iva Hojsak, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Željka Karin, dr. med., Split; dr. med. Mirjana Kolarek-Karakaš, dr. med., Varaždin; prof. dr. sc. Ivana Kolčić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Lavinia La Grasta Sabolić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med., Rijeka; prof. dr. sc. Bernarda Lozić, dr. med., Split; prof. dr. sc. Joško Markić, dr. med., Split; prim. dr. Marko Mesić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Tena Niseteo, dr. med., Zagreb; izv. prof. dr. sc. Suzana Ožanić Bulić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Ivan Pavić, dr. med., Zagreb; dr. sc. Daniela Petković-Ramadža, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med., Split; prim. dr. med. Marija Posavec, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., Rijeka; izv. prof. dr. sc. Jasna Pucarini-Cvetković, dr. med., Zagreb; Rebeka Ribičić, dr. med., Zagreb; prim. dr. sc. Đurđica Šešo-Šimić, dr. med., Zagreb; dr. med. Marijana Šimić Jovičić, dr. med., Zagreb; Martina Slukan, mag. sestr., Zagreb; dr. sc. Ana Tripalo Batoš, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Stjepan Višnjić, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Gorka Vuletić, Osijek; dr. sc. Tamara Žigman, dr. med., Zagreb

### Tajnica / Secretary

Martina Nigović

### Izdavač / Publisher

KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB, KLAIĆEVA 16, ZAGREB

### Indeksiranost / Indexing

• Embase/ExcerptaMedica, Amsterdam; • Index Copernicus; • Abstracts Journal, All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI); • Scopus; • Scientific Commons; • EBSCO host; • Hrčak; • Electronic Journals Online Library (EJOL); • Geneva Foundation for Medical Education and Research; • Google Scholar; • CrossRef; • ResearchGate; • CiteFactor; • DRJI (Directory of Research Journals Indexing)

Časopis izlazi četiri puta na godinu.

Časopis je namijenjen općim pedijatrima, subspecijalistima različitih grana pedijatrije, neonatolozima, obiteljskim liječnicima i ostalim zdravstvenim djelatnicima koji brinu o djeci.

Časopis je [open-access](#).



# Paediatrica Croatica

Vol. 69 • Siječanj–Ožujak/January–March 2025. • Broj/No 1

## SADRŽAJ / CONTENT

### IZVORNI ZNANSTVENI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

Zvonimir Užarević, Filip Petković

Knowledge on pre-hospital emergency management of tooth avulsion among primary school teachers from eastern Croatia

*Znanje o prehospitalnom hitnom zbrinjavanju avulzije zuba među učiteljima osnovnih škola iz istočne Hrvatske* . . . . .

1

### PREGLEDI / REVIEWS

Blaženka Brozović

Perinatalni razvojni nasuprot postnatalno stečenih pedijatrijskih poremećaja komunikacije, jezika i govora: sličnosti i razlike

*Perinatal developmental vs. postnatally acquired pediatric communication, language, and speech disorders: similarities and differences* . . . . .

9

Iva Topalušić

Je li astma sve što piska?

*Is every wheeze asthma?* . . . . .

20

Lana Njavro, Tena Matek, Zvonimir Vukojević, Anita Špehar Uroić

Rast i razvoj djece

*Growth and development of a child* . . . . .

27

### PRIKAZ BOLESNIKA / CASE REPORT

Melani Kain Novak, Mia Šalamon Janečić, Zrinjka Mišak

Djecu s povećanim rizikom za celijakiju potrebno je nastaviti pratiti i nakon što su jednom imali negativan rezultat probira - prikaz šest pacijenata

*Children at increased risk for celiac disease should continue to be monitored even after they have had a negative screening result once - a review of six patients* . . . . .

37

Jelena Roganović, Izabela Kranjčec, Lea Šarić

Hereditarna hemokromatoza u pedijatrijskoj praksi

*Hereditary hemochromatosis in a pediatric practice* . . . . .

43

### KRATKO PRIOPĆENJE / SHORT ANNOUNCEMENT

Maja Batinica

Specifičnosti pedijatrijskog elektrokardiograma . . . . .

48

Martin Ćuk

Urinary tract infections in children under 12 years of age . . . . .

50

Mia Šalamon Janečić

Povišene aminotransferaze - od kuda krenuti? . . . . .

52

<i>Marijana Šimić Jovičić</i> (Non)orthopaedic problems of children and adolescents .....	54
<i>Višnja Tokić Pivac, Maja Vugrinec Mamić, Marin Petković, Jakov Mamić</i> Šum nad prekordijem - jesu li svi šumovi patološki? .....	56
<i>Mario Mašić</i> Slabije napredovanje na tjelesnoj masi .....	59
<i>Nataliya Sherbatyuk, Svitlana Evtysenko</i> Atypical kawasaki disease in a 10-month-old infant .....	62
<i>Maja Vugrinec Mamić, Višnja Tokić Pivac, Marin Petković, Maša Davidović, Jakov Mamić</i> Arterijska hipertenzija u djece .....	64
<i>Slaven Abdović</i> Daytime and nighttime incontinence in children: use of a digital bladder diary .....	66

# Knowledge on pre-hospital emergency management of tooth avulsion among primary school teachers from eastern Croatia

Zvonimir Užarević<sup>1</sup>, Filip Petković<sup>1,2,\*</sup>

*Aim: Tooth avulsions in children are a significant oral health issue. Deciduous and permanent anterior teeth are not only important for aesthetic reasons but are also necessary for phonetics, mastication integrity of supporting tissues, and the psychological and mental well-being of children. A schoolteacher's initial management of tooth avulsions is crucial to the injured tooth's long-term prognosis. Previous studies have suggested that teachers lack the necessary knowledge to manage tooth avulsions appropriately. The study aimed to determine the knowledge of primary school teachers (PSTs) from eastern Croatia about the pre-hospital emergency management response to tooth avulsions.*

*Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted among 370 PSTs (mean age 39.5±10.6; 96 % women; mean service length 14.8±11.1 years). The questionnaire contained 10 closed-ended questions with two to eleven possible answers. Statistical significance was determined using a chi-square test.*

*Results: Most participants had never received any information on the management of a knocked-out tooth. Questions about the domain of tooth injuries, a knocked-out tooth, tooth replantation, and whether the knocked-out tooth should be placed back were answered confirmatively by 23.78 %, 89.19 %, 60.54 % and 69.46 % of participants, respectively. The questionnaire showed that 13.78 % of participants were aware that replantation should be performed within 30 min. The appropriate cleaning and transport medium was chosen by 39.19 % and 23.78 % of participants, respectively. A nearby dentist would be visited by 61.89 % of participants.*

*Conclusion: The current study confirmed that PSTs lack the knowledge for immediate response to tooth avulsions, leaving small chances for a successful prognosis of tooth replantation.*

**Key words:** TOOTH AVULSION; SCHOOL TEACHERS; CROATIA

---

<sup>1</sup>Faculty of Education, University of Osijek, Cara Hadrijana 10, Osijek, Croatia

<sup>2</sup>Center for the provision of services in the community Osijek "ME as well as YOU", Croatia

## INTRODUCTION

Traumatic dental injuries (TDIs) are classified into a group of health conditions called oral traumas. Out of all body injuries, around 5 % account for oral traumas, and for younger children, the percentage gets even higher (1). Among oral injuries, 95 % are diagnosed as TDIs (2). Medical staff working in emergency departments or other medical institutions, as well as the general population, do not perceive TDIs as urgent as they should because, in most cases, TDIs do not represent a life-threatening emergency (3). Nevertheless, it has been proven that the proration of providing needed medical care can significantly worsen the result of the treatment or even provoke new complications (4–8). While this can be harmful to the tooth itself, the alveolar bone can also become negatively affected in terms of growing and developing. That can consequently change the choice of treatment and the outcome, or it could lead to some problems of a functional and aesthetic nature (9–12).

Since avulsion of permanent teeth is seen in 0.5 % – 16 % of all dental injuries, the International Association of Dental Traumatology (IADT) published guidelines for the management of permanent teeth avulsions (2, 13, 14). According to their guidelines, an avulsed tooth needs to be instantly found; it should be washed out briefly in case of any dirty areas and either be immediately replanted at the place or put in a glass of milk or some other appropriate medium for tooth transfer before paying a visit to the dentist. Non-professionals among various groups of the general population frequently do not have the right amount of awareness of the proper response to tooth avulsion (15–21). Successful tooth replantation is much more likely to happen if people who witness the incident with tooth avulsions respond and have the correct reaction immediately.

As mentioned before, the young population is at high risk of different injuries to primary and permanent teeth. It is found that among children younger than 5 years and children between 6 and 10 years, dental injuries are reported at 24.9 %, and when it comes to patients of all ages, the percentage is estimated at 23.6 % (22). Some studies showed that the avulsion of primary teeth hap-

pens more often than the avulsion of permanent teeth (23, 24).

Every individual, including children's parents and other non-professionals, but especially employees who work as childcare professionals, including the primary school teachers (PSTs) who look after children with primary teeth and work with them daily, needs to be well educated and informed to differentiate between primary and permanent teeth in case of a tooth avulsion and to know how to react correctly in both cases. The study aimed to determine the knowledge of PSTs from eastern Croatia about the pre-hospital emergency management response to tooth avulsions, while the hypothesis of this research claims that there is no satisfactory amount of knowledge on pre-hospital emergency management of tooth avulsion among PSTs from eastern Croatia.

## PARTICIPANTS AND METHODS

### Participants

A cross-sectional descriptive study was conducted on 370 PSTs from 5 counties of eastern Croatia (mean age  $39.5 \pm 10.6$  years; 96 % women; mean length of service  $14.8 \pm 11.1$  years). PSTs were both eligible to participate and informed about self-administered questionnaires. Participants were asked to fill out a self-administered questionnaire. The objectives of the study were explained, and the information on the study's purpose was provided at the beginning of the questionnaire. Every participant could withdraw from the study at any time.

### Questionnaire procedures

The aim of the study and all the crucial information were presented to PSTs before starting the questionnaire. The voluntary nature of the study was emphasised, and confidentiality was assured. All involved PSTs could end participation in the study at any point. The questionnaire was adopted and, with minor changes, translated into Croatian (24–26). Participants had 2–11 possible answers on 10 closed-ended questions. The first part of the questionnaire was about PST's general knowledge of tooth avulsions (yes/no questions).

**Table 1.** Primary school teacher's response to the applied questionnaire

Number of question	Questions	N (%)
Q1	Do you know what tooth injuries are?	
a	Yes	88 (23.78)
b	No	282 (76.22)
Q2	Do you know what a knocked-out tooth is?	
a	Yes	330 (89.19)
b	No	40 (10.81)
Q3	Do you know what tooth replantation is?	
a	Yes	224 (60.54)
b	No	146 (39.46)
Q4	If the tooth is knocked out and falls on the ground, do you know what should be done?	
a	Yes	167 (45.14)
b	No	203 (54.86)
Q5	Should the knocked-out tooth be placed back into the socket?	
a	Yes	257 (69.46)
b	No	113 (30.54)
Q6	How immediately the tooth replantation should be performed after the tooth comes out of the socket?	
a	5 minutes *	14 (3.78)
b	30 minutes *	37 (10.00)
c	1 hour	57 (15.41)
d	6 hours	17 (4.59)
e	24 hours	18 (4.86)
f	72 hours	1 (0.27)
g	I do not know	226 (61.09)
Q7	If the tooth falls on the ground and gets dirty, what should you do?	
a	Brush crown and root	3 (0.81)
b	Wash with tap water *	30 (8.11)
c	Wash with milk *	23 (6.22)
d	Wash with saline *	92 (24.86)
e	Do not wash	28 (7.57)
f	I do not know	194 (52.43)
Q8	First place to seek for replantation treatment?	
a	First aid ambulance	103 (27.84)
b	General hospital *	9 (2.43)
c	Dentist nearby *	229 (61.89)
d	Medical doctor	6 (1.62)
e	Medical College	1 (0.27)
f	Dental College	1 (0.27)
g	I do not know	21 (5.68)
Q9	Transport media?	
a	Tissue paper	101 (27.30)
b	Toilet paper	3 (0.81)
c	Cotton rolls	7 (1.89)
d	Pocket	0 (0)
e	Poly bags	62 (16.76)
f	Tap water	6 (1.62)
g	Saline water *	58 (15.68)
h	Milk *	22 (5.94)
i	Saliva *	8 (2.16)
j	Others	9 (2.43)
k	I do not know	94 (25.41)
Q10	Have you ever received any kind of information on management of knocked-out tooth?	
a	Yes	23 (6.22)
b	No	347 (93.78)

\* correct answer

The second part consisted of four knowledge-based questions with multiple correct answers.

### Data collection and statistical analysis

Each PST could choose only one correct answer. Summing up, answers were conducted, and a percentage of answers were calculated. A statistically significant difference between the expected and observed frequencies of incorrect and correct answers in the second part was determined by the chi-square test. Statistical analysis was done using Statistica software version 14.0.0.15 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). The level of significance was set to  $p < 0.05$ .

## RESULTS

More than one-half of PSTs knew what a knocked-out tooth is, what tooth replantation is, and that the knocked-out tooth should be placed back into the socket. Less than half of the PSTs knew what tooth injuries were and what needed to be done if knocked-out teeth fell on the ground. Only 6.22 % of PSTs answered that they were not informed about the management of a knocked-out tooth. Regarding the questions about the optimal time for knocked-out tooth replantation, the procedure of cleaning the dirty knocked-out tooth, and the way of transport of the avulsed tooth before professional treatment, PSTs answered them correctly by 13.78 %, 39.19 %, and 23.78 %, respectively. On the question about where to treat the knocked-out tooth, 64.32 % of PSTs chose the correct answer (Table 1).

In the current study, the observed frequency of incorrect and correct answers was tested. It was determined that there is a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between the observed and expected frequency (Table 2).

**Table 2.** Distribution of incorrect and correct response frequency on knowledge-based questions

Question	Incorrect response	Correct response	p-value
Q6	319	51	<0.01 *
Q7	225	145	<0.01 *
Q8	132	238	<0.01 *
Q9	282	88	<0.01 *

\* significant difference (Chi-square,  $p < 0.05$ )

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the second study in Croatia that investigates the knowledge of PSTs from eastern Croatia regarding the emergency management response to tooth avulsions, following studies conducted among students and kindergarten teachers. We found it highly necessary and important to investigate the knowledge of PSTs from eastern Croatia about the emergency management response to tooth avulsions because PSTs spend the majority of their working time with children, who were confirmed to be the most usual population group to develop tooth avulsions. The findings of this paper were discussed in light of published literature on emergency management in the TDI domain from approximately 50 years ago to the present.

PSTs in Croatia provide primary school education to pupils until the beginning of middle school when they reach fourteen or fifteen years. As mentioned before, PSTs spend their working time with children confirmed to be the most common population group in developing TDIs, so it is of great importance that teachers know how to react properly if an accident, including TDIs, occurs. Speaking about Croatia, several studies on this theme were conducted. *Uzarevic et al.* conducted similar research using the same questionnaire on a population of students of the Faculty of Education in Osijek and kindergarten teachers (25, 26). The overall results showed that neither group of participants showed satisfying levels of knowledge on this theme. It was suggested to implement various improvement measures aimed at increasing the level of knowledge on this subject. Except for students and kindergarten teachers, there was also a study that was earlier conducted on PSTs by *Salaric et al.*, and according to their findings, 95.29 % of participants were estimated to have a lack of competence to effectively treat avulsed teeth in case of tooth avulsions (27). Another regional study on the theme of tooth avulsion was conducted by *Markovic et al.* (24).

In our study, only 6.22 % of PSTs were informed on the management of a knocked-out tooth, which may indicate that they could not tell the difference between the primary and permanent teeth and how they were supposed to react if TDIs, including tooth avulsions, occurred. A study conducted in

Singapore showed that almost all participants, including preschool children and PSTs, showed enthusiasm about the idea of public education measures in which they saw a chance of improvement in their knowledge of tooth avulsions (28).

Looking at the results of the questionnaire, only 23.78 % of participants correctly answered the first question, meaning that 76.22 % of them did not know what tooth avulsions stand for, but most PSTs understood the meaning of knocked-out teeth (89.19 %) and tooth replantation (60.54 %). Although 54.86 % of participants did not know how they should react if a tooth avulses and falls to the ground, 69.46 % of them knew that they should place the avulsed tooth back into the socket. This result is similar to the findings of research by *Naploszek and Lewtak*, which was conducted among PSTs in Poland (29).

Most participants (61.89 %) would visit the closest dentist to ask for the replantation. However, 35.68 % of participants gave the wrong answer, which is similar to the study on schoolteachers conducted by *Prasanna et al.* (16). This result points out the need for increasing awareness about tooth avulsions, and leads us to the conclusion that tooth avulsions should be treated by the nearest dental surgery or by a general hospital if a dentist is working in it (24). Only 10 % of participants knew that the replantation process should be performed within 30 minutes since the avulsion of the tooth was caused by TDI. Even less, 3.78 % of PSTs thought that the replantation should be done within 5 minutes, which tells us that replantation, which would be done by them or some other non-professional at the place where the incident occurred, was not an option for them. Due to the guidelines of IADT, the avulsed permanent tooth should be replanted as quickly as possible at the place of incident (14). So that PSTs can cope with tooth avulsion, they must use the container with the transport medium of the avulsed tooth and transport it to the nearest professional instead of doing the replantation by themselves (30).

Some scientists found that non-professional participants feared legal consequences for not performing the tooth replanting process correctly (19). Speaking of professionals other than dentists, they need clarification regarding issues of responsibility and acceptable levels of competence

to perform replanting processes, meaning that dentists remain the professionals from whom people expect to receive the best emergency care in case of TDIs such as tooth avulsion (20).

Regarding the cleaning medium, 39.19 % of participants answered milk, saline, or tap water, which were the correct answers. That result is slightly worse than the ones measured in similar studies on non-professionals other than PSTs (15–17). If the tooth falls on dirty ground, the individual should pick the tooth up by the crown and wash it briefly for a maximum of 10 seconds with the mentioned cleaning mediums (14). The positive result is that only 0.81 % of the PSTs answered that in case of dirty avulsed teeth, it is necessary to brush the crown and the root of the tooth to avoid mechanical damage to the root cells. IADT suggests that it is best if the cleaning medium could be the same one as the transport medium (31). Only 15.68 % of PSTs chose saline water for the transport medium, and 24.86 % chose it for cleaning the avulsed tooth, which leads to the provision of needed sanitary conditions necessary for appropriate replantation of the knocked-out tooth. The best physiological storage media accessible near the place of the incident are milk and patient saliva (32). In our study, 5.94 % of PSTs chose milk as a transport medium and 6.22 % chose it for cleaning, while only 2.16 % would use saliva as a storage medium.

8.11 % of participants chose tap water for cleaning and 1.62 % for transport medium. For transport of the knocked-out tooth, it is not recommended to use a container with tap water because prolonged storage in water has been associated with lower vitality of the periodontal ligament cells and an increased resorption of the external root (32). The IADT guidelines suggest a short wash under cold running water before replantation of the tooth back in place, and it is also recommended to bite on a cotton tissue or napkin to enable holding the tooth in place (14). Different types of dry transport were chosen by 46.76 % of PSTs, which is again similar to the research conducted on school teachers from rural areas (15). According to our results, most of the PSTs wanted to use tissue paper (27.30 %) while fewer people chose to use either poly bags (16.76 %) or cotton rolls (1.89 %). All types of dry transport are acceptable if the dry period is correlated with the

success of tooth replantation. It is crucial that the drying of the knocked-out tooth does not surpass the critical period of 15 minutes (33). 5 or fewer minutes of tooth drying in storage has a smaller potential for an early onset of tooth resorption; the best effect has been seen after the earlier mentioned 15-minute time period (34).

The correct emergency response to tooth avulsion is of great importance because even non-professionals can increase their chances for a successful tooth replantation if educated and if they follow the guidelines (35, 36). As many as 39.19 % of PSTs answered correctly when asked what they would do if the tooth was avulsed and fell on the ground. That is a similar result to those found by similar studies conducted on non-professionals (15, 17). However, our study showed a not-so-good knowledge of PSTs of pre-hospital responses to an emergency event in case of tooth avulsions, since only a small number of PSTs would choose its management, which would combine the usage of the correct medium for cleaning and transport and seeking help from the closest dentist within first 30 minutes of the incident. Due to that, the majority of participants were not conscious that they would not react properly and provide needed support in case of tooth avulsions.

Most of our findings agree with the results from relevant studies regarding the knowledge of the emergency management response to tooth avulsion.

## CONCLUSIONS

According to the results of our study, the research hypothesis was confirmed because it was proved that PSTs from eastern Croatia do not have a satisfactory amount of knowledge for quick response to tooth avulsion, which decreases the chances for a successful prognosis of tooth replantation. It is recommended that the IADT guidelines for the pre-hospital emergency management of tooth avulsion become an obligatory educational component for PSTs. Educational programs on this theme should be held periodically; moreover, educational materials such as leaflets should be delivered to PSTs, and their knowledge should be evaluated. It is necessary to improve communication between dental professionals and PSTs at both local and regional levels.

## REFERENCES

- Petersson EE, Andersson L, Sorensen S. Traumatic oral vs. non-oral injuries. *Swed Dent J.* 1997;21:55–68.
- Glendor U, Halling A, Andersson L, Eilert-Peterson E. Incidence of traumatic tooth injuries in children and adolescents in the county of Vastmanland, Sweden. *Swed Dent J.* 1996;20:15–28.
- Glendor U. Has the education of professional caregivers and lay people in dental trauma care failed? *Dent Traumatol.* 2009;25:12–18. doi:10.1111/j.1600-9657.2008.00707.x
- Andreasen JO, Andreasen FM, Skeie A, Hjorting-Hansen E, Schwartz O. Effect of treatment delay upon pulp and periodontal healing of traumatic dental injuries - A review article. *Dent Traumatol.* 2002;18:116–128. doi: 10.1034/j.1600-9657.2002.00079.x
- Andersson L, Bodin I, Sorensen S. Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extra-oral storage. *Endod Dent Traumatol.* 1989; 5:38–47. doi: 10.1111/j.1600-9657.1989.tb00335.x
- Andersson L, Bodin I. Avulsed human teeth replanted within 15 minutes—a long-term clinical follow-up study. *Endod Dent Traumatol.* 1990;6:37–42. doi: 10.1111/j.1600-9657.1990.tb00385.x
- Al Jundi SH. Dental emergencies presenting to a dental teaching hospital due to complications from traumatic dental injuries. *Dent Traumatol.* 2002;18:181–185. doi: 10.1034/j.1600-9657.2002.02081.x
- Al Jundi SH. Type of treatment, prognosis, and estimation of time spent to manage dental trauma in late presentation cases at a dental teaching hospital: A longitudinal and retrospective study. *Dent Traumatol.* 2004;20:1–5. doi: 10.1111/j.1600-4469.2004.00218.x
- Andersson L, Malmgren B. The problem of dentoalveolar ankylosis and subsequent replacement resorption in the growing patient. *Aust Endod J.* 1999;25:57–61. doi: 10.1111/j.1747-4477.1999.tb00088.x
- Kargul B, Welbury R. An audit of the time to initial treatment in avulsion injuries. *Dent Traumatol.* 2009;25:123–125. doi: 10.1111/j.1600-9657.2008.00732.x
- Cohenca N, Stabholz A. Decoronation - A conservative method to treat ankylosed teeth for preservation of alveolar ridge prior to permanent prosthetic reconstruction: Literature review and case presentation. *Dent Traumatol.* 2007;23:87–94. doi: 10.1111/j.1600-9657.2006.00454.x
- Glendor U, Jonsson D, Halling A, Lindqvist K. Direct and indirect costs of dental trauma in Sweden: A 2-year prospective study of children and adolescents. *Commun Dent Oral Epidemiol.* 2001;29:150–160. doi: 10.1034/j.1600-0528.2001.290210.x
- Andreasen JO, Andreasen FM, Avulsions TG. Andreasen. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors: *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth.* Oxford: Wiley Blackwell, 2019; p. 486–520.

14. Andersson L, Andreasen JO, Day P, Heithersay G, Trope M, Diangelis AJ, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol.* 2012;28:88–96. doi: 10.1111/j.1600-9657.2012.01125.x
15. Kaur M, Gupta K, Goyal R, Chaudhary N. Knowledge and Attitude of School Teachers towards Tooth Avulsion in Rural and Urban Areas. *Int J Sci Study.* 2014;1:17–20.
16. Prasanna S, Giriraju A, Narayan NL. Knowledge and Attitude of Primary School Teachers toward Tooth Avulsion and Dental First Aid in Davangere City: A Cross-sectional Survey. *Int. J. Clin. Pediatric Dent.* 2011;4:203–206. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1110
17. Panzarini SR, Pedrini D, Brandini DA, Poi WR, Santos MF, Correa JPT, et al. Physical education undergraduates and dental trauma knowledge. *Dent. Traumatol.* 2005;21:324–328. doi: 10.1111/j.1600-9657.2005.00327.x
18. Blakytyn C, Surbutis C, Thomas A, Hunter ML. Avulsed permanent incisors: Knowledge and attitudes of primary school teachers with regard to emergency management. *Int. J. Pediatr. Dent.* 2001;11:327–332. doi: 10.1046/j.0960-7439.2001.00288.x
19. Hamilton FA, Hill FJ, Mackie IC. Investigation of lay knowledge of the management of avulsed permanent incisors. *Endod. Dent. Traumatol.* 1997;13:19–23. doi: 10.1111/j.1600-9657.1997.tb00004.x
20. Addo ME, Parekh S, Moles DR, Roberts GJ. Knowledge of dental trauma first aid (DTFA): The example of avulsed incisors in casualty departments and schools in London. *Br. Dent. J.* 2007;202:E27. doi: 10.1038/bdj.2007.328
21. Ivancic Jokic N, Bakarcic D, Grzic R, Majstorovic M, Sostarek M. What general medicine students of University of Rijeka know about dental avulsion? *Eur. J. Dent. Educ.* 2017;21:e131–e134. doi: 10.1111/eje.12235
22. Andreasen JO. Etiology and pathogenesis of traumatic dental injuries A clinical study of 1,298 cases. *Scand J Dent Res.* 1970;78:329. doi: 10.1111/j.1600-0722.1970.tb02080.x
23. Choi SC, Park JH, Pae A, Kim JR. Retrospective study on traumatic dental injuries in preschool children at Kyung Hee Dental Hospital, Seoul, South Korea. *Dent Traumatol.* 2010;26:70. doi: 10.1111/j.1600-9657.2009.00840.x
24. Markovic D, Vukovic A, Vukovic R, Soldatovic I. Factors associated with positive outcome of avulsion injuries in children. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71:845. doi:10.2298/VSP130420042M
25. Uzarevic Z, Ivanisevic Z, Karl M, Tukara M, Karl D, Matijevic M. Knowledge on Pre-Hospital Emergency Management of Tooth Avulsion among Croatian Students of the Faculty of Education. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7159. doi: 10.3390/ijerph17197159
26. Uzarevic Z, Ivanisevic Z, Velki T, Mlinarevic V, Nikolasevic V, Matijevic N, et al. Knowledge on Pre-Hospital Emergency Management of Tooth Avulsion among Croatian Kindergarten Teachers. *Coll. Antropol.* 2020;44(3):133–138. doi:10.5671/ca.44.3.4
27. Salaric I, Medojevic DT, Bazdaric K, Kern J, Milicevic A, Djanic P, et al. Primary School Teachers' Knowledge on Tooth Avulsion. *Acta stomatol Croat.* 2021; 55(1):28–36. doi: 10.15644/asc55/1/4
28. Sae-Lim V & Lim LP. Dental trauma management awareness of Singapore pre-school teachers. *Dent Traumatol.* 2001;7(2):71–76. doi: 10.1034/j.1600-9657.2001.017002071.x
29. Naploszek K & Lewtak K. Oral health-related quality of life among young adults in Poland. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2023;25(2):172–183. doi: 10.5114/fmpcr.2023.127676
30. Tzimpoulas N, Markaou M, Zioutis V, Tzanetakakis GN. A questionnaire-based survey for the evaluation of the knowledge level of primary school teachers on first-aid management of traumatic dental injuries in Athens, Greece. *Dent Traumatol.* 2019;36(1):41–50. doi: 10.1111/edt.12503
31. Fernandes S, Shah H, Bafna Y, Patel D, Mistry H, Shah K. Knowledge and Attitude about Emergency Management of Avulsed Tooth Amongst Paramedical Students of Visnagar, Gujarat, India: A Questionnaire-based Cross-sectional Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2022;16(12):16–20. doi: 10.7860/JCDR/2022/56695.17279
32. Lekic P, Kenny D, Moe HK, Barretti E, McCulloch CA. Relationship of clonogenic capacity to plating efficiency and vital dye staining of human periodontal ligament cells: implications for tooth replantation. *J Periodontal Res.* 1996; 31(4):294–300. doi: 10.1111/j.1600-0765.1996.tb00496.x
33. Trope M. Clinical management of the avulsed tooth: present strategies and future directions. *Dental Traumatol.* 2002;18(1):1–11. doi: 10.1046/j.1600-4469.2001.00001.x
34. Donaldson M & Kinirons MJ. Factors affecting the time of onset of resorption in avulsed and replanted incisor teeth in children. *Dent Traumatol.* 2001;17(5):205–209. doi: 10.1034/j.1600-9657.2001.170503.x
35. Al-Sehaibany FS, Almubarak DZ, Alajlan RA, Aldosari MA, Alqahtani ND, Almaflehi NS, et al Elementary school staff knowledge about management of traumatic dental injuries. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018;10:189–194. doi: 10.2147/CCIDE.S172105
36. Kharpate S, Rathi N, Gomase PV, et al. Appraisal of awareness and attitude of school teachers towards emergency management of dental trauma and tooth avulsion replantation. *J Evolution Med Dent Sci.* 2020;9(40):2951–2954. doi:10.14260/jemds/2020/647

**Correspondence to:**

**Filip Petković**

Faculty of Education, University of Osijek  
 Cara Hadrijana 10, Osijek, Croatia  
 e-mail: [filip.petkovic4444@gmail.com](mailto:filip.petkovic4444@gmail.com)

SAŽETAK

## Znanje o prehospitalnom hitnom zbrinjavanju avulzije zuba među učiteljima osnovnih škola iz istočne Hrvatske

Zvonimir Užarević, Filip Petković

*Cilj:* Avulzija zuba u djece značajan je problem oralnog zdravlja. Mliječni i trajni prednji zubi nisu važni samo iz estetskih razloga, već su neophodni i za fonetiku, žvačnu cjelovitost potpornih tkiva te psihološku i mentalnu dobrobit djece. Inicijalno liječenje i zbrinjavanje avulzije zuba od strane učitelja ključno je za dugoročnu prognozu ozlijeđenog zuba. Prethodna istraživanja pokazala su da učiteljima nedostaje potrebno znanje za prikladno zbrinjavanje avulzije zuba. Cilj istraživanja bio je utvrditi znanje učitelja osnovnih škola iz istočne Hrvatske o prehospitalnom hitnom zbrinjavanju avulzije zuba.

*Metode:* Presječno opisno istraživanje provedeno je na 370 učitelja osnovnih škola (prosječna dob  $39,5 \pm 10,6$ ; 96 % žene; prosječna duljina radnog staža  $14,8 \pm 11,1$  godina). Upitnik je sadržavao 10 pitanja zatvorenog tipa s dva do jedanaest mogućih odgovora. Statistička značajnost određena je hi-kvadrat testom.

*Rezultati:* Većina sudionika nikada nije dobila nikakve informacije o liječenju izbijenog zuba. Na pitanja iz domene ozljeda zuba, izbijenog zuba, replantacije zuba te treba li izbijeni zub vratiti na mjesto, redom je točno odgovorilo 23,78 %, 89,19 %, 60,54 % i 69,46 % ispitanika. Upitnik je pokazao da je 13,78 % sudionika svjesno da replantaciju treba izvršiti unutar 30 minuta. Odgovarajuće sredstvo za čišćenje i transport odabralo je 39,19 %, odnosno 23,78 % sudionika. Obližnjeg stomatologa posjetilo bi 61,89 % sudionika.

*Zaključak:* Trenutačno istraživanje potvrdilo je da učiteljima osnovnih škola nedostaje znanje za trenutačni odgovor na avulzije zuba, što ostavlja male šanse za uspješnu prognozu replantacije zuba.

**Ključne riječi:** AVULZIJA ZUBA; UČITELJI; HRVATSKA

# Perinatalni razvojni nasuprot postnatalno stečenih pedijatrijskih poremećaja komunikacije, jezika i govora: sličnosti i razlike

Blaženka Brozović\*

*Razvojni i stečeni pedijatrijski poremećaji komunikacije, jezika i govora mogu značajno utjecati na djetetov razvoj. Perinatalni i postnatalno stečeni poremećaji razlikuju se prema vremenu nastanka oštećenja, etiologiji, lokalizaciji oštećenja, stupnju strukturne i funkcionalne izgrađenosti mozga te razini komunikacijskih i jezično-govornih sposobnosti. Kod perinatalnih poremećaja ovladavanje jezikom odvija se na promijenjenoj neuralnoj arhitekturi, dok se kod stečenih poremećaja narušavaju već oblikovane neuralne strukture i funkcionalne mreže. U ranome djetinjstvu obje polutke mozga sudjeluju u obradi jezika, a funkcionalne jezične mreže organizirane su drugačije nego kod starije djece i odraslih. Što je u trenutku oštećenja viši stupanj strukturnog i funkcionalnog neuralnog ustroja, to će ispadi funkcije više nalikovati onima u odraslih i biti selektivniji. Navedene razlike dovode do razlika u kliničkoj slici, a njihovo razumijevanje ima ključne implikacije za dijagnostiku, terapiju i prognozu.*

**Ključne riječi:** RAZVOJNI JEZIČNI POREMEĆAJI; STEČENI JEZIČNI POREMEĆAJI; POREMEĆAJI KOMUNIKACIJE; JEZIČNI RAZVOJ; DIJETE

## UVOD

Funkcionalnu uporabu komunikacije, jezika i govora (KJG), tijekom života mogu narušiti različiti čimbenici. Tijekom razvoja dolazi do intenzivnog strukturnog i funkcionalnog oblikovanja neuralnih putova i mreža zaduženih za KJG, a zbog složenosti tih procesa, međuodnos oštećenja i ispada funkcije u djece je slabije objašnjen nego u odraslih. Neuralne strukture uključene u procese usvajanja KJG nisu identične onima koje kasnije sudjeluju u aktivnome služenju KJG (1). Ovisno o vremenu djelovanja štetnoga čimbenika, stup-

nju strukturnog razvoja mozgovnih struktura i o razini usvojenosti komunikacijskih, jezičnih i govornih vještina, obilježja razvojnih, perinatalnih oštećenja mogu se razlikovati od obilježja oštećenja stečenih tijekom djetinjstva ili odrasle dobi (Tablica 1.). Razlike se mogu očitovati u simptomatologiji, težini, trajanju poteškoća, ali i u konačnome ishodu. Za očekivati je i određene sličnosti jer se i kod perinatalnih i kod postnatalno stečenih poremećaja radi o oštećenju specifičnih, složenih kognitivnih funkcija kao što su KJG za koje strukturna, biološka priprema, započinje prenatalno.

\* Odsjek za logopediju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Borongajska cesta 83 f, 10000 Zagreb

**Tablica 1.** Obilježja razvojnih i stečenih poremećaja komunikacije, jezika i govora (KJG) prema vremenu nastanka, uzrocima oštećenja, razvojnome stadiju neuralnoga ustroja KJG i ovladanosti KJG

	Razvojni	Stečeni
Vrijeme nastanka	Nepoznato ili pretpostavljeno, rijetko je poznato	Najčešće poznato
Uzrok (prema poznatosti)	Idiopatski, pretpostavljen, ponekad poznat	Najčešće poznat
Uzroci (prema lokalizaciji)	Kod podskupine perinatalnih - najčešće je zahvaćena bijela tvar mozga	Najčešće korteks i subkortikalne strukture, potom zahvaćenost i bijele tvari mozga
Uzroci (prema vrsti)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatski</li> <li>• Genetski</li> <li>• Neurorazvojni</li> <li>Perinatalno oštećenje mozga: (PVH-IVH, PVHI, PVL, SCL, pCVI, HIE)</li> <li>Prematuritet,</li> <li>Mikrostrukturne promjene u bijeloj tvari mozga</li> <li>Malformacije mozga</li> <li>Infekcije</li> <li>• Toksične supstance</li> </ul>	Traumatsko oštećenje mozga Moždani udar Cerebralne infekcije (meningitisi, encefalitisi) Epilepsija Neoplazme
Neuralni ustroj u trenutku oštećenja (neuralni ustroj KJG)	Sustav u oblikovanju <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinamički procesi strukturnog oblikovanja mozga (progresivni i reorganizacijski)</li> <li>• Budući funkcionalni ustroj KJG bit će definiran ograničenjima</li> </ul>	Djelomično ili potpuno oblikovan sustav <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mozak je u većoj ili manjoj mjeri strukturno i funkcionalno ustrojen na predeterminiran način</li> </ul>
Razvojni stadij KJG (stupanj ovladanosti komunikacijom, jezikom i govorom i utjecaj na postojeće znanje i sposobnosti)	Nastanak prije usvajanja funkcionalnih sposobnosti <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usvajanje funkcionalnih sposobnosti i znanja od početka će biti ometeno</li> </ul>	Nastanak nakon perioda urednoga razvoja i određenog stupnja usvojenosti pojedine funkcionalne sposobnosti <ul style="list-style-type: none"> <li>• Već usvojeno znanje bit će narušeno</li> </ul>

KJG- Komunikacija, jezik i govor; PVH-IVH-periventrikularno - intraventrikularno krvarenje; PVL-periventrikularna leukomalacija, SCL-subkortikalna leukomalacija, HIE-hipoksično-ishemijska encefalopatija, PVHI-periventrikularni hermoragijski infarkt, pCVI- perinatalni, arterijski cerebrovaskularni inzult

## RAZVOJNI NASUPROT STEČENIH POREMEĆAJA KOMUNIKACIJE, JEZIKA I GOVORA

Poremećaji KJG tradicionalno se, s obzirom na vrijeme nastanka, dijele u razvojne i stečene (1, 2). Dok su kod razvojnih poremećaja poteškoće ovladavanja komunikacijom, jezikom i/ili govorom prisutne od samoga početka ovladavanja, kod stečenih pedijatrijskih poremećaja KJG uvijek postoji određen period urednoga razvoja, a nakon oštećenja slijedi stanoviti gubitak ili narušenost već usvojenih sposobnosti (Tablica 1.).

Uzrok stečenog pedijatrijskog poremećaja KJG, u velikoj se većini slučajeva može identificirati. On nastupa abruptno i dovodi do nagloga pogoršanja u komunikacijskom i/ili jezično-govornom funkcioniranju. Najčešće se radi o moždanome udaru, traumatskome oštećenju mozga, neuroinfekcijama, tumorima, ili pak o poremećajima KJG epileptogene etiologije.

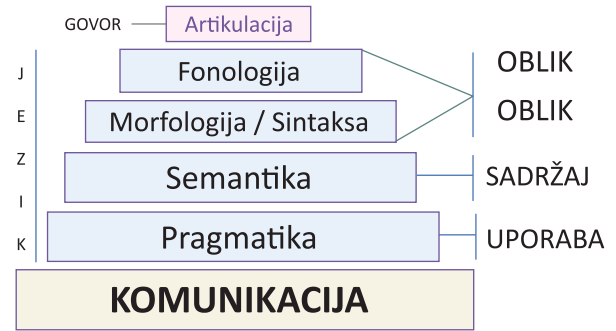
Nasuprot stečenima, vrijeme nastanka i uzroci razvojnih poremećaja KJG često su nepoznati, idiopatski (3, 4), ili teško dokazivi. Kada dijete kasno progovori, otežano ovladava materinskim jezikom ili pak u školskoj dobi razvije disleksiju, uzrok najčešće nije moguće sa sigurnošću definirati, i to primarno stoga što ne postoji jasna vremenska poveznica između uzroka poremećaja i trenutka u kojem dolazi do ekspresije simptoma. Razvojna se odstupanja KJG gotovo redovito uočavaju naknadno, dugo nakon što je stvoren preduvjet za nastanak odstupanja pa ona postaju vidljiva u nekom trenutku tijekom višegodišnjega procesa usvajanja komunikacijskih sposobnosti i vještina. Taj vremenski odmak znatno otežava razumijevanje etiologije. No, uzroci razvojnih odstupanja mogu biti i poznati. To su najčešće genetski te neurorazvojni u vidu kongenitalnih malformacija, različitih oštećenja nastalih uslijed djelovanja toksičnih čimbenika, infekcija, ali i mikro i makrostrukturnih oštećenja mozga. Perinatalni čimbenici rizika za nastanak odstupanja u komunikacijskom i jezično-govornom razvoju su brojni. Među

njima se po učestalosti i značaju ističu prematuritet i perinatalno oštećenje mozga. Poznato je da oni od najranije dobi mogu nepovoljno djelovati na stvaranje preduvjeta za komunikacijski, jezični i govorni razvoj (5, 6). Kod razvojnih, perinatalnih oštećenja prilično je jasno da se usvajanje KJG od samoga početka temelji na drugačijoj neuralnoj arhitekturi, što može rezultirati neoptimalnim razvojem ovih vještina. Nasuprot tome, kod stečenih poremećaja dolazi do oštećenja već razvijenih neuralnih struktura koje su prethodno bile formirane na standardan i optimalan način. Razlikovanje mehanizama u pozadini razvojnih i stečenih poremećaja, osim razumijevanja međudnosa neurorazvoja i uzroka, zahtijeva i dublje razumijevanje sustava komunikacije, jezika i govora.

## O KOMUNIKACIJI, JEZIKU I GOVORU

Zbog presudnoga utjecaja na kognitivni, socijalni, emocionalni i ponašajni razvoj, KJG u procesu dječjega razvoja ima ključnu ulogu. Usvajanje ovoga složenoga seta viših kognitivnih funkcija intenzivno se odvija od najranije dobi, a u nekim se aspektima oralnoga i pisanoga jezika razvoj proteže i duboko u adolescentsku dob (7, 8). Da bi komunikacijska kompetencija bila primjerena, dijete treba ovladati i komunikacijom i jezikom i govorom. Tijekom razvoja dolazi do postupnoga usvajanja i sazrijevanja funkcija. Od osnovnih, predlingvističkih oblika komunikacije u dojenštvu, do sofisticiranih komunikacijskih, jezičnih i govornih sposobnosti odrasle osobe. Komunikacija je temelj za usvajanje jezika i govora pa će i poremećaji komunikacije biti sveobuhvatniji i teži od poremećaja jezika, dok će govorni poremećaji, kada se javljaju u izolaciji biti blaža tegoba od jezičnih i komunikacijskih (Slika 1.) (9). Komunikacija je temeljna sposobnost i ona podrazumijeva kako neverbalne, tako i verbalne vidove komunikacije. Jezik je složen simbolički sustav, i kao takav on je moćno sredstvo komunikacije kojim se misli i ideje pretvaraju u verbalni, pisani ili znakovni kod (kod znakovnog jezika). Govor, pismo i znakovanje su akustičko-motoričke realizacije jezika, tj. svojevrsna materijalizacija jezične poruke.

Poremećaje jezika i govora uvijek je potrebno analizirati s obzirom na poteškoće proizvodnje (ekspresije) i poteškoće razumijevanja (repcije). No



Prilagođeno prema Brozović, 1998. (9)

**Slika 1.** Piramida komunikacije, jezika i govora s podjelom na jezične sastavnice i komponente

osim ove dihotomije, jezični se poremećaji analiziraju s obzirom na jezične sastavnice (pragmatiku, semantiku, morfologiju, sintaksu i fonologiju) koje su prema Bloomu i Lahey (10) organizirane u 3 temeljne jezične komponente: komponentu oblika (fonologija, morfologija i sintaksa), sadržaja (semantika) i uporabe (pragmatika), (Slika 1.) (9). Komponenta uporabe jezika, pragmatika, blisko je povezana s komunikacijskom kompetencijom i odnosi se na sposobnost uporabe jezika u socijalne svrhe. Odstupanja u pragmatiki hijerarhijski će označavati izraženiju teškoću od odstupanja u ostalim sastavnicama jezika (semantici, morfologiji, sintaksi i fonologiji) jer je pragmatika poveznica između jezične, lingvističke kompetencije (poznavanja pravila jezika) i komunikacijske kompetencije (učinkovitoga neverbalnoga i verbalnoga komuniciranja u stvarnim životnim situacijama). Sastavnica sadržaja, tj. semantika, odnosi se na značenja riječi i rečenica, a ovladavanje semantikom omogućava povezivanje značenja sa simbolima i u konačnici razumijevanje jezika, dok sastavnicu oblika (forme), čine morfologija, sintaksa i fonologija. U skladu s podjelom, odstupanja u jezičnoj formi znače odstupanja u gramatici i u fonološkom aspektu izgovora. Na vrhu piramide i razvojno najmanje utjecajni, nalaze se čisti izgovorni, artikulacijski poremećaji koje uvijek treba razlikovati od poremećaja jezika i poremećaja komunikacije te drugi govorni poremećaji koji narušavaju tečnost i razumljivost govora kao što su poremećaji tečnosti govora (mucanje i brzopletoš), dizartrije i apraksije dječje dobi. Poremećaje izgovora glasova (govor) vrlo lako uočavamo pa nam se za razvoj čine važnima, no kada se javljaju izolirano, bez drugih jezičnih i komunikacijskih poremećaja, njihov je mogući utjecaj na opći razvoj zanemariv (Slika 1.) (9).

## POSEBNOSTI NEURALNOGA USTROJA U PROCESU USVAJANJA KOMUNIKACIJE, JEZIKA I GOVORA

U odraslih je jezik gotovo uvijek ljevostrano lateraliziran. Obrada jezika dominantno se odvija u lijevoj polutci mozga koja već pri rođenju ima strukturnu prednost za jezičnu obradu. No, neuralni se ustroj jezičnih sposobnosti u djece, razlikuje od onoga u odraslih. Kod djece je neuralna aktivnost u početnim fazama usvajanja leksikona široko distribuirana u obje polutke mozga, i tek kod viših stupnjeva jezične usvojenosti postaje fokalno, ljevostrano reprezentirana, u tzv. tradicionalnim jezičnim zonama (11, 1). Strukturna podloga za obradu jezika postoji i prenatalno pa se jezično procesiranje od početka odvija u istim jezičnim zonama kao i kod odraslih, no za razliku od odraslih, funkcionalna aktivacija jezičnih mreža u djece je bilateralna i jača u desnoj polutci mozga (1, 12). Identičan obrazac aktivacije nađen je i u djece dobi od 4–6 godina, što ukazuje da se radi o višegodišnjem procesu funkcionalnoga ustrojavanja jezičnih mreža (1). Nađeno je i da su strukturne i funkcionalne jezične veze u novorođenčadi nezrele, uz snažnu interhemisfernu povezanost, što je suprotno obrascu kod odraslih koji imaju snažnije intrahemisferne veze (12). Navedeno ukazuje da iako je mozak od rođenja biološki, strukturno spreman za usvajanje jezika, daljnja funkcionalna maturacija i jezično iskustvo potrebni su za izgradnju visoko specijaliziranih neuralnih jezičnih mreža. Ova su saznanja iznimno važna za razumijevanje jezičnih ispada koji u djece nastaju neovisno o lateralizaciji lezije, ali i za razumijevanje kapaciteta razvojne plastičnosti.

## PERINATALNI POREMEĆAJI KOMUNIKACIJE, JEZIKA I GOVORA: KLINIČKA SLIKA I ISHOD

Prijevremeno rođenje i perinatalno oštećenje mozga najčešći su perinatalni čimbenici rizika za nastanak razvojnih odstupanja u KJG. Prijevremeno rođenje i niska porodna masa nose poznati rizik za nastanak različitih neurokognitivnih disfunkcija, poput odstupanja u izvršnim funkcijama, verbalnoj fluentnosti, radnome pamćenju, kogni-

tivnoj fleksibilnosti (13–15), vizuospacijalnom i verbalnom pamćenju (16, 17). Povećan je rizik za nastanak poteškoća čitanja, pisanja i računanja uz posljedično sniženo akademsko postignuće, ali i za nastanak različitih bihevioralnih poteškoća (13). Osim toga, prijevremeno rođenje i niska porodna masa nose i povećani rizik za razvoj poremećaja iz spektra autizma (18). Što je nezrelost novorođenčeta izraženija, to je lošiji opći razvojni ishod, a kada postoje, razvojne poteškoće ne nestaju, već se protežu i na period mladenaštva (13). Sustavni pregled literature i meta analiza postojećih istraživanja (19) pokazuje da su prijevremeno rođena djeca znatno lošija na mjerama jednostavnih jezičnih zadataka, poput receptivnoga rječnika, ali i na složenim jezičnim mjerama koje zahtijevaju jezično procesuiranje kroz sve jezične sastavnice. S odrastanjem te razlike postaju još izraženije (19), što nam govori da s porastom složenosti jezičnih zahtjeva raste i vidljivost teškoća.

Ista vrsta rizika i odstupanja nalazi se i u djece s perinatalnim ishemijskim i/ili hemoragijskim oštećenjima mozga, što ne čudi jer je perinatalno oštećenje mozga učestala komplikacija prijevremenoga rođenja (20). Perinatalno oštećenje bijele tvari mozga u vidu periventrikularne leukomalacije (PVL), periventrikularne-intraventrikularne hemoragije (PV-IVH) i perinatalnoga arterijskoga moždanoga udara (pCVI), sa sobom nosi široku lepezu mogućih ishoda u rasponu od potpuno urednoga razvoja KJG pa sve do sveobuhvatnih razvojnih odstupanja koja viđamo u sklopu cerebralne paralize koju prate kombinirana odstupanja u senzomotoričkoj, općoj kognitivnoj, komunikacijskoj, jezičnoj i govornoj domeni (21, 22). Nakon perinatalnoga oštećenja mozga, već se u dojenačkoj dobi mogu manifestirati slabije izvršne funkcije, sporiji socio-kognitivni razvoj, usporen rani komunikacijski razvoj (23–26). Ove su funkcije blisko povezane jer se tijekom razvoja rani socijalno-emocionalni razvoj isprepliće s izvršnim funkcijama te direktno utječe na razvoj komunikacije, koji pak utječe na usvajanje jezika i govora. Kasnije se utjecaj nastavlja na razvoj svih onih nadograđujućih jezičnih sposobnosti i vještina poput, čitanja, pisanja, računanja, ali i najsloženijih jezičnih djelatnosti poput narativnih, te opće kognitivne primjene jezika. Drugim riječima, odstupanja u temeljnoj socijalno-komunikacijskoj infrastrukturi

potencijalno vode k dugoročnim nadograđujućim smetnjama KJG.

Poznato je da novorođenčad s umjerenim i teškim stupnjem PV-IVH, posthemoragijskim hidrocefalusom, hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, ali i s drugim opsežnijim oštećenjima bijele tvari mozga, ima veliku vjerojatnost za nastanak dugoročnih neurorazvojnih teškoća različite vrste (27, 28). No, manje je poznato da i blaga, nekomplikirana PV-IVH mogu rezultirati neurorazvojnim odstupanjima, odstupanjima u infrastrukturi za razvoj jezika ili pak u komunikacijskome i jezično-govornome funkcioniranju (21, 24, 29–32). No, zbog neupadljivoga neuromotoričkoga statusa, nekomplikirana oštećenja mozga (PV-IVH I. i II. stupnja) lako izmaknu prepoznavanju. Ukoliko dijete nije neurorazvojno praćeno, poremećaje KJG koji se uoče u 3. godini života ili još kasnije, s vremenskim se odmakom teško povezuje s perinatalnim oštećenjem mozga. Tim više što se nerijetko smatra da blaža, nekomplikirana periventrikularna krvarenja nemaju značajan neurorazvojni učinak. Istraživanja i praksa pokazuju da veza između stupnja oštećenja mozga i ishoda nije jednoznačna i da blago oštećenje ne nosi uvijek povoljan ishod. Čak i mikrostrukturna oštećenja bijele tvari koja nije moguće vidjeti ultrazvučnom pretragom mozga, već isključivo traktografijom, mogu rezultirati odstupanjima u socio-emocionalnom, jezičnom, kognitivnom i motoričkom razvoju (33–35).

Klinička manifestacija perinatalnih poremećaja KJG ne može se jasno razlikovati od idiopatskih poremećaja za koje se uglavnom drži da nisu neurogene etiologije. Dakle, samo po obilježjima jezično-govornih ispada ne može se razlikovati je li uzrok neki nepoznati razvojni ili perinatalni razvojni. U Tablici 2 dan je prikaz klasifikacije poremećaja koji se mogu javiti kod razvojnih, stečenih u dječjoj i stečenih u odrasloj dobi. Djeca s perinatalnim oštećenjem mozga nemaju afaziju. Kašnjenje u razvoju ekspresije, tj. kasno progovaranje i disocijacija između razumijevanja i izražavanja, na štetu izražavanja, najčešći je rani simptom odstupanja u jezično-govornome razvoju (24, 36, 37). Kasno progovaranje uvijek treba ozbiljno shvatiti. Ono može biti posljedicom sveobuhvatnog kašnjenja u KJG, znak motoričkog govornog poremećaja u vidu dječje govorne apraksije (DGA), ili pak

znak narušene oralno-motoričke voljne kontrole. Istraživanja pokazuju da oralno-motoričke negovorne i motoričke govorne teškoće mogu biti posljedicom ljevostranog oštećenja kortikobulbarnoga trakta, točnije vlakana povezanih s pokretima usana, jezika i grkljana (38, 39), ali i facijalnih motoričkih projekcija u periventrikularnome području (40, 41). Čini se da su periventrikularna oštećenja motoričkih artikulacijskih projekcija dovoljna da dovedu do desnostrane reorganizacije ekspresivnih jezičnih sposobnosti (40–42), a reorganizacija zahtijeva vrijeme tijekom kojega dijete ne progovara. Dizartrija nije tipična za perinatalno oštećenje, osim u slučajevima kada se radi i o cerebralnoj paralizi.

Po perinatalnome oštećenju jezični razvoj može biti usporen, ili se mogu javiti teškoće koje simptomatologijom odgovaraju klasičnom razvojnom jezičnom poremećaju. Karakteriziraju ga odstupanja u gramatičkome razvoju (disgramatizmi), semantičke poteškoće (oskudniji rječnik, slabije jezično razumijevanje) te poremećaji izgovora (fonološki i artikulacijski). Dakle, odstupanja su dominantno izražena u jezičnoj formi i sadržaju, dok pragmatičke teškoće nisu učestale u djece s perinatalnim oštećenjem mozga. Odstupanja u KJG javljaju se i nakon jednostranih, i nakon obostranih oštećenja bijele tvari mozga i do odstupanja u razvoju KJG može doći neovisno o lateralizaciji perinatalne lezije (29). Obostrana, ishemijska, opsežnija oštećenja, poput onih nakon PVL, imaju lošiji ishod od nekomplikiranih oštećenja (21, 24).

Perinatalni, arterijski cerebrovaskularni inzult (pCVI) ne rezultira afazijom. Kao i kod periventrikularnih oštećenja, dio bolesnika nema teškoće (43, 44). Opće kognitivne sposobnosti najčešće su unutar granica prosjeka, no bliže donjoj granici prosjeka (43–46), a lošiji kognitivni ishod nalazi se kod bolesnika s epilepsijom i težom hemiplegijom (43, 44). Jezični se ispadi mogu javiti neovisno o lateralizaciji pCVI-a (45). Rani jezični razvoj može biti usporen, a u kasnijim fazama i s jasnim znaci-ma odstupanja, no dugoročni je ishod znatno bolji nego u odraslih (39). Dok je prema nekim istraživanjima oporavak potpun (47), druga ukazuju na prisustvo trajnih jezičnih deficita (48).

Djeca s cerebralnom paralizom također nemaju afaziju, ali učestalo imaju tzv. motoričke govorne poremećaje, dizartriju i apraksiju. Rizična su i za

**Tablica 2.** Klasifikacija poremećaja prema vrsti, nazivu poremećaja, vremenu i načinu nastanka (razvojni, stečen u djetinjstvu i stečen u odrasloj dobi) i mogućnosti pojave u pojedinoj kategoriji

Vrsta poremećaja	Naziv poremećaja	Razvojni	Stečen u djetinjstvu	Stečen u odrasloj dobi
Jezični	Razvojni jezični poremećaj	✓	X	X
Jezični	Afazije	X	✓ X ?	✓
Govorni (izgovorni)	Artikulacijski	✓	X	X
Govorni (izgovorni) • jezično utemeljen	Fonološki (izgovorni)	✓	✓	✓
Govorni motorički	Dizartrije	✓ (rijetko)	✓	✓
Govorni motorički	Dispraksije	✓ ?	✓	✓
Govorni motorički	Dječja govorna apraksija (razvojna)	✓	X	X
Govorni	Mucanje	✓	✓ ? (rijetko)	✓ ? (rijetko)
Čitanje/pisanje (specifični poremećaj učenja) • jezično utemeljen	Razvojna disleksija Disgrafija	✓	X	X
Čitanje/pisanje • jezično utemeljen	Stečena aleksija Agrafija	X	✓ X ?	✓
Računanje (specifični poremećaj učenja)	Razvojna diskalkulija	✓	X	X
Računanje	Stečena akalkulija	X	✓ X ?	✓
Komunikacijski, jezični ili govorni	Usporen komunikacijski, jezični i/ili govorni razvoj	✓	X	X
Komunikacijski • kognitivno utemeljen	Kognitivno-komunikacijski poremećaj	✓	✓	✓
Komunikacijski, jezični	Socijalno-(pragmatički) komunikacijski poremećaj	✓	X	X
Komunikacijski • socijalna komunikacija • ponašanje	Poremećaj iz spektra autizma	✓	X	X

znak ✓ - (poremećaj se javlja u toj kategoriji); znak X - (poremećaj se ne javlja u toj kategoriji);

znak ✓ ? - (poremećaj se može javiti u toj kategoriji uz stanovite kontroverze, nepoznanice i/ili razlike u odnosu na klasičnu kliničku sliku stečenog/razvojnog poremećaja);

znak ✓ X ? - (poremećaj se može javiti u toj kategoriji, u dijela populacije, uz stanovite kontroverze, nepoznanice i/ili razlike u odnosu na klasičnu kliničku sliku stečenog/razvojnog poremećaja)

nastanak jezičnoga poremećaja, te kasnije poteškoća s ovladavanjem akademskim vještinama (čitanje, pisanje, računanje) (49, 50), a posebno su podložna nastanku diskalkulije (51–53). Osim u domeni jezika i govora, perinatalno oštećenje mozga koje za posljedicu ima cerebralnu paralizu nosi i povećan rizik za komorbidni razvoj poremećaja iz spektra autizma (54, 55).

Vidljivo je da je raznolikost mogućih ishoda velika i da se proteže u rasponu od potpuno urednoga razvoja, do pojave raznovrsnih teškoća, različite težine i pojavnosti te brojnih mogućih komorbidnih varijacija. Uzroci raznovrsnosti ishoda leže u nezrelosti mozga i u činjenici da oštećenja nastaju

u različitim stadijima strukturnoga i funkcionalnoga oblikovanja mozga tijekom kojih dolazi do oštećenja različitih neuralnih struktura, ovisno o neurorazvojnim zbivanjima koja se događaju u trenutku djelovanja štetnoga čimbenika. Nasuprot tome, kod odraslih osoba kod kojih je proces strukturnog i funkcionalnog oblikovanja mozga u najvećoj mjeri dovršen, oštećenja u istim dijelovima mozga kod različitih će osoba imati slične posljedice. Zasad najbolje objašnjenje raznovrsnosti perinatalnoga ishoda dao je *Judaš sa sur.* (56) dokazavši posebnu vulnerabilnost periventrikularnih sjecišta projekcijskih, asocijativnih i komisuralnih puteva čija različita zahvaćenost lezijom

vodi ka potencijalno raznolikoj kombinaciji motoričkih, osjetilnih i kognitivnih deficita.

## POREMEĆAJI KOMUNIKACIJE, JEZIKA I GOVORA STEČENI U DJETINJSTVU

Poremećaje KJG stečene nakon nekog perioda urednoga usvajanja jezika i govora, prati puno više nepoznanica pa i kontroverzi nego perinatalne, koji nastaju tijekom razvoja. To je ujedno i tema koja je znanstveno vrlo oskudno istražena. Kod stečenoga oštećenja mozga u odraslih, poznamo jasno definirane, manje ili više selektivne kognitivne deficite, pa tako i deficite jezika i govora. To su različiti sindromi afazija, dizartrija, apraksija, koji se često javljaju u kombinaciji s drugim kognitivnim disfunkcijama. Kod djece sa stečenom afazijom, klinička se slika u potpunosti ne uklapa u klasičnu podjelu afazija u odraslih, i što je niža kronološka dob te će razlike biti veće. Afazija u klasičnome smislu podrazumijeva anomiju, parafazije, žargon, perseveracije i neologizme, tzv. pozitivne znakove afazije. Tradicionalno poimanje dječjih stečenih afazija opisuje ih kao dominantno nefluentne, bez prisutnih pozitivnih znakova, s inicijalnim mutizmom koji se razmjerno brzo prevlada i nakon kojega je verbalna ekspresija oskudna, „telegrafska“ i agramatična, uz nominalne smetnje (57, 58). Rijetka novija istraživanja te zaključke dovode u pitanje i opisuju mahom individualne slučajeve kod kojih se nalazi fluentni (Wernickeov) tip afazije (59). No, valja naglasiti da se klinička slika stečenih afazija mijenja s dobi i premorbidnom razinom jezične kompetencije pa je klinička slika dječje afazije sličnija onoj kod odraslih što je viša kronološka dob djeteta. Dizartrija i apraksija javljaju se nakon postnatalno stečenoga oštećenja mozga bilo koje etiologije. Deficiti u domeni komunikacije i pragmatike javljaju se u vidu kognitivno-komunikacijskih poremećaja i odstupanja u pragmatičkim jezičnim sposobnostima i najčešće su udruženi s drugim specifičnim kognitivnim deficitima. Kognitivno-komunikacijski poremećaji češći su nakon oštećenja mozga difuznoga tipa, neovisno o etiologiji, posebice kod traumatskog oštećenja mozga (60), infektivnog encefalitisa i tumora mozga (61). Iako se nakon stečenoga oštećenja mozga mogu javiti i odstupanja u socijalnoj uključenosti, klasični poremećaj

iz spektra autizma ne nalazimo kod djece sa stečenim oštećenjem mozga što je zanimljiv podatak jer indirektno pokazuje kako je poremećaj iz spektra autizma neurorazvojni poremećaj koji se ne može zadobiti, steći postnatalno (Tablica 2.).

## ZAKLJUČAK

Perinatalni i stečeni pedijatrijski poremećaji KJG razlikuju se prema vremenu nastanka, etiologiji, lokalizaciji oštećenja te stupnju razvijenosti neuralnih struktura i funkcionalne organizacije mozga. Kod perinatalnih se razvoj KJG odvija na već promijenjenoj neuralnoj arhitekturi, dok kod stečenih poremećaja dolazi do oštećenja donekle formiranih KJG neuralnih sustava, pri čemu je učinak ovisan o dobi i posredno o stupnju neuralnoga razvoja te razini ovladanosti vještinama u trenutku oštećenja. Perinatalni poremećaji KJG javljaju se i nakon ljevostranih i nakon desnostranih oštećenja, a posebno nakon obostranih oštećenja bijele tvari mozga, koja su česta. Kod poremećaja stečenih u djetinjstvu, što je viši stadij ovladanosti sposobnostima i što je razvijeniji neuralni ustroj u podlozi sposobnosti KJG, to će ispadi funkcije više nalikovati onima u odraslih. Pa tako klinička slika perinatalnih poremećaja KJG u većini slučajeva nalikuje idiopatskim, razvojnim poremećajima, i ne uklapa u dijagnostičku klasifikaciju poremećaja stečenih u djetinjstvu. Pedijatrijski poremećaji KJG, i perinatalni i stečeni, imaju bolji ishod nego poremećaji stečeni u odrasloj dobi, i po tome su međusobno slični, no ishod nije uvijek optimalan, što govori da razvojna plastičnost ima i stanovita ograničenja.

Poznavanje obilježja, sličnosti i razlika, ima ključne implikacije za dijagnostiku, terapiju i prognozu. Njihovo razumijevanje može biti presudno za kreiranje cilju usmjerenih terapijskih postupaka, utemeljenih na znanstvenim i kliničkim dokazima (tzv. *evidence-based*). Na taj se način može maksimirati potencijal za oporavak, povećati kvaliteta života i omogućiti uspješno uključivanje djeteta u socijalnu i obrazovnu sredinu.

### Skraćenice:

- KJG - Komunikacija, jezik i govor
- PV-IVH - periventrikularna-intraventrikularna hemoragija
- PVL - periventrikularna leukomalacija

PVHI - periventrikularni hemoragijski infarkt  
 SCL - subkortikalna leukomalacija  
 HIE - hipoksično-ishemijska encefalopatija  
 pCVI - perinatalni, arterijski moždani udar

## LITERATURA

1. Olulade OA, Seydell-Greenwald A, Chambers CE, et al. The neural basis of language development: Changes in lateralization over age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(38):23477–83. doi: 10.1073/pnas.1905590117
2. Ludlow CL. Children's language disorders: Recent research advances. *Ann Neurol*. 1980;7(6):497–507. doi: 10.1002/ana.410070602
3. Norbury CF, Gooch D, Wray C, et al. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(11):1247–1257. doi: 10.1111/jcpp.12573.
4. Bishop DV, Nation K, Patterson K. When words fail us: insights into language processing from developmental and acquired disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;369(1634):20120403. doi:10.1098/rstb.2012.0403.
5. Reidy N, Morgan A, Thompson DK, Inder TE, Doyle LW, Anderson PJ. Impaired language abilities and white matter abnormalities in children born very preterm and/or very low birth weight. *J Pediatr*. 2013;162(4):719–24. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.017
6. Müller JB, Hanf M, Flamant C, et al. Relative contributions of prenatal complications, perinatal characteristics, neonatal morbidities and socio-economic conditions of preterm infants on the occurrence of developmental disorders up to 7 years of age. *Int J Epidemiol*. 2019;48(1):71–82. doi: 10.1093/ije/dyy240
7. Menyuk P, Brisk, ME. Language development in adolescence – The high school years (Ages 13–18). In: Menyuk P, Brisk ME. *Language Development and Education: Children with varying language experiences*. London: Palgrave Macmillan; 2005:157–78. doi: 0.1057/9780230504325\_9
8. Berman, RA. Developing linguistic knowledge and language use across adolescence. In: Hoff E, Shatz M, editors. *Blackwell handbook of language development*. John Wiley & Sons; 2009:347–367. ch17. doi:10.1002/9780470757833
9. Brozovic B. Komunikacija, jezik i govor u djece s Fragilnim X sindromom. Neobjavljeni materijal. Fragilni X sindrom. Edukacija održana u Klinici za dječje bolesti Zagreb, studeni 1998.
10. Bloom L, Lahey M. Language development and language disorders. New York: John Wiley & Sons; 1978.
11. Mills DL, Coffey-Corina SA, Neville HJ. Language acquisition and cerebral specialization in 20-month-old infants. *J Cogn Neurosci*. 1993;5(3):317–34. doi: 10.1162/jocn.1993.5.3.317
12. Perani D, Saccuman MC, Scifo P, et al. Neural language networks at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(38):16056–61. doi: 10.1073/pnas.1102991108.
13. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717–28. doi: 10.1542/peds.2008–2816
14. Burnett AC, Scratch SE, Lee KJ, et al. Executive function in adolescents born <1000 g or <28 weeks: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2015;135(4):e826–34. doi: 10.1542/peds.2014–3188.
15. Costa DS, Miranda DM, Burnett AC, et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Executive function and academic outcomes in children who were extremely preterm. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170257. doi: 10.1542/peds.2017–0257.
16. Szrentic MK, Raguz M, Ozretic D. Specific cognitive deficits in preschool age correlated with qualitative and quantitative MRI parameters in prematurely born children. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):160–7. doi: 10.1016/j.ped-neo.2019.09.003
17. Mürner-Lavanchy I, Ritter BC, Spencer-Smith MM, et al. Visuospatial working memory in very preterm and term born children – Impact of age and performance. *Dev Cogn Neurosci*. 2014;9:106–16. doi: 10.1016/j.dcn.2014.02.004
18. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(4):326–33. doi: 10.1001/archpedi.161.4.326
19. van Noort-van der Spek IL, Franken MC, Weisglas-Kuperus N. Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129(4):745–54. doi: 10.1542/peds.2011–1728
20. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2008.
21. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):1132–1143. doi: 10.1542/peds.2015–0944
22. Rees P, Gale C, Battersby C, Williams C, Carter B, Sutcliffe A. Intraventricular Hemorrhage and Survival, Multimorbidity, and Neurodevelopment. *JAMA Netw Open*. 2024;8(1):e2452883. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.52883
23. Ljubecic M, Cepanec M, Ivsac Pavlisa J, Simlesa S. Predjezična i rana jezična komunikacija: obilježja prijelaznog stadija u djece s perinatalnim oštećenjem mozga. *Hrvat Rev Rehabil Istraz*. 2009;45(1):15–29. Available from: <https://hrcak.srce.hr/45632>
24. Brozovic, B. Rani komunikacijski i jezični razvoj djece s perinatalnim i perinatalnim moždanim lezijama: Rani komunikacijski i jezični razvoj djece s prenatalnim i perinatalnim

- moždanim lezijama [dissertation on the Internet]. Zagreb: B. Brozovic, 2012. Available from: <http://skupni.nsk.hr/Record/nsk.NSKO1000831850>
25. Brozovic B, Ivsac J, Blazi D, Ljubescic M. Komunikacija, jezik i spoznaja u djece s perinatalnim mozgovnim lezijama. *Neurol Croat.* 2003;52(4):77-77.
  26. Simlesa, S, Ivsac Pavlisa, J, Capanec, M., Mejaski-Bosnjak, M., Ljubescic, M. Što znamo o ranim sociokognitivnim obilježjima djece s pre/perinatalnim oštećenjem mozga. *Paediatr Croat.* 2010;54:65-73.
  27. Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with intraventricular hemorrhage across a lifespan. *Semin Perinatol* 2022;46(5):151594. doi: 10.1016/j.semperi.2022.151594
  28. Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, et al. White matter and cortical injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: antecedent factors and 2-year outcome. *J Pediatr.* 2012;161(5):799-807. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.054
  29. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider K, Tucker R, Ment LR. Adolescents born prematurely with isolated grade 2 hemorrhage in the early 1990s face increased risks of learning challenges. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):1066-71. doi: 10.1111/apa.12728
  30. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr.* 2006;149(2):169-73. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.002
  31. Périsset A, Natalucci G, Adams M, Karen T, Bassler D, Haggmann C. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on neurodevelopmental outcome in very preterm infants at two years of age. *Early Hum Dev.* 2023; 177:105721. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105721
  32. Whitelaw A. Core concepts: intraventricular hemorrhage. *Neo Reviews.* 2011;12(2):e94-101. doi:10.1542/neo.12-2-e94
  33. Thompson DK, Lee KJ, Egan GF, Warfield SK, Doyle LW, Anderson PJ, Inder TE. Regional white matter microstructure in very preterm infants: predictors and 7 year outcomes. *Cortex.* 2014;52:60-74. doi: 10.1016/j.cortex.2013.11.010
  34. Rogers CE, Smyser T, Smyser CD, Shimony J, Inder TE, Neil JJ. Regional white matter development in very preterm infants: perinatal predictors and early developmental outcomes. *Pediatr Res.* 2016;79(1):87-95. doi: 10.1038/pr.2015.172
  35. Dubner SE, Rose J, Bruckert L, Feldman HM, Travis KE. Neonatal white matter tract microstructure and 2-year language outcomes after preterm birth. *Neuroimage Clin.* 2020;28:102446. doi:10.1016/j.nicl.2020.102446
  36. Capanec M, Ljubescic M. Early lexical and morphosyntactic development in children with perinatal brain injury acquiring Croatian. *J Multiling Commun Disord.* 2006;4(2):128-48. doi: 10.1080/14769670601092630
  37. Vicari S, Albertoni A, Chilosi AM, Cipriani P, Cioni G, Bates E. Plasticity and reorganization during language development in children with early brain injury. *Cortex.* 2000; 36(1):31-46. doi:10.1016/S0010-9452(08)70834-7
  38. Northam GB, Morgan AT, Fitzsimmons S, Baldeweg T, Liégeois FJ. Corticobulbar Tract Injury, Oromotor Impairment and Language Plasticity in Adolescents Born Preterm. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:45. doi: 10.3389/fnhum.2019.00045
  39. Liegeois F, Tournier JD, Pigdon L, Connelly A, Morgan AT. Corticobulbar tract changes as predictors of dysarthria in childhood brain injury. *Neurology.* 2013;80(10):926-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182840c6d
  40. Staudt M, Grodd W, Niemann G, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology.* 2001;57(1):122-5. doi: 10.1212/wnl.57.1.122
  41. Staudt M, Ticini LF, Grodd W, Krägeloh-Mann I, Karnath HO. Functional topography of early periventricular brain lesions in relation to cytoarchitectonic probabilistic maps. *Brain Lang.* 2008;106(3):177-83. doi:10.1016/j.bandl.2008.01.007
  42. Staudt M, Lidzba K, Grodd W, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage.* 2002;16(4):954-67. doi: 10.1006/nimg.2002.1108
  43. Ricci D, Mercuri E, Barnett A, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke.* 2008;39(2):403-10. doi:10.1161/STROKEAHA.107.489831
  44. Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr.* 2000;137(3):351-5. doi: 10.1067/mpd.2000.107845
  45. Chilosi AM, Cipriani PP, Bertuccelli B, Pfanner PL, Cioni PG. Early cognitive and communication development in children with focal brain lesions. *J Child Neurol.* 2001;16(5):309-16. doi: 10.1177/088307380101600502
  46. Stiles J, Reilly J, Paul B, Moses P. Cognitive development following early brain injury: evidence for neural adaptation. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(3):136-43. doi: 10.1016/j.tics.2005.01.002
  47. Newport EL, Seydell-Greenwald A, Landau B, et al. Language and developmental plasticity after perinatal stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(42):e2207293119. doi: 10.1073/pnas.2207293119
  48. Heimgärtner M, Gschaidmeier A, Schnauffer L, Staudt M, Wilke M, Lidzba K. The long-term negative impact of childhood stroke on language. *Front Pediatr.* 2024;12: 1338855. doi:10.3389/fped.2024.1338855

49. Micheletti S, Galli J, Vezzoli M, et al. Academic skills in children with cerebral palsy and specific learning disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2024;66(6):778–92. doi: 10.1111/dmcn.15808
50. Gillies MB, Bowen JR, Patterson JA, Roberts CL, Torvaldsen S. Educational outcomes for children with cerebral palsy: a linked data cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2018; 60(4):397–401. doi: 10.1111/dmcn.13651
51. de Freitas Feldberg SC, da Silva Gusmão Cardoso T, Santos FH, Muszkat M, Bueno OFA, Berlim de Mello C. Numerical cognition in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2021;119:104086. doi: 10.1016/j.ridd.2021.104086
52. Critten V, Campbell E, Farran E, Messer D. Visual perception, visual-spatial cognition and mathematics: Associations and predictions in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2018;80:180–191. doi: 10.1016/j.ridd.2018.06.007
53. Van Rooijen M, Verhoeven L, Steenbergen B. Early numeracy in cerebral palsy: review and future research. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(3):202–9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03834
54. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(1):59–65. doi:10.1111/dmcn.12268
55. Pan PY, Bölte S, Kaur P, Jamil S, Jonsson U. Neurological disorders in autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism.* 2021;25(3):812–830. doi: 10.1177/1362361320951370
56. Judas M, Rados M, Jovanov-Milosevic N, Hrabac P, Stern-Padovan R, Kostovic I. Structural, immunocytochemical, and mr imaging properties of periventricular crossroads of growing cortical pathways in preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2671–84. MID: 16286422; PMID: PMC7976217
57. Hécaen H. Acquired aphasia in children: Revisited. *Neuropsychologia.* 1983;21(6):581–7. doi:10.1016/0028-3932(83)90055-6
58. Satz P, Bullard-Bates C. Acquired aphasia in children. In: Sarno MT, editor. *Acquired Aphasia.* 2nd ed. New York: Academic Press; 1981. p. 399–426.
59. VanDongen HR, Loonen MC, VanDongen KJ. Anatomical basis for acquired fluent aphasia in children. *Ann Neurol.* 1985;17(3):306–9. doi: 10.1002/ana.410170316
60. Turkstra LS, Politis AM, Forsyth R. Cognitive–communication disorders in children with traumatic brain injury. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(3):217–22. doi: 10.1111/dmcn.12600
61. Docking KM, Knijnenik SR. Prospective longitudinal decline in cognitive-communication skills following treatment for childhood brain tumor. *Brain Inj.* 2021;35(11):1472–9. doi:10.1080/02699052.2021.1970806

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. **Blaženka Brozović**  
Odsjek za logopediju  
Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet  
Sveučilište u Zagrebu  
Borongajska cesta 83f  
10000 Zagreb  
e-mail: [Blazenka.Brozovic@erf.unizg.hr](mailto:Blazenka.Brozovic@erf.unizg.hr)

S U M M A R Y

## Perinatal developmental vs. postnatally acquired pediatric communication, language, and speech disorders: similarities and differences

Blaženka Brozović

*Developmental and acquired pediatric communication, language, and speech disorders can significantly impact a child's development. Perinatal and postnatally acquired disorders differ in terms of the timing of injury, etiology, localization of damage, the degree of structural and functional brain development, and the level of communication and speech and language skills. In perinatal disorders, language acquisition occurs within altered neural architecture, while acquired disorders involve damage to already established neural structures and functional networks. In early childhood, both hemispheres are involved in language processing, and functional language networks are organized differently than in older children and adults. The more mature the structural and functional neural organization at the time of injury, the more the resulting deficits will resemble those seen in adults and will be more selective. These distinctions lead to differences in clinical manifestation, and understanding them has critical implications for diagnosis, therapy, and prognosis.*

**Keywords:** LANGUAGE DEVELOPMENT DISORDERS; ACQUIRED LANGUAGE DISORDERS; COMMUNICATION DISORDERS; LANGUAGE DEVELOPMENT; CHILD

# Je li astma sve što piska?

Iva Topalušić\*

*Piskanje u prsima u dječjoj je dobi česti uzrok ambulantnih pregleda i bolničkih prijema u djece mlađe od 5 godina. Novi pristup ponavljajućem piskanju u prsima naglašava važnost biomarkera. Tako su predškolska djeca s ponavljajućim piskanjem u prsima i perifernom eozinofilijom i/ili alergijskom senzibilizacijom na inhalacijske alergene dobri kandidati za terapiju inhalacijskim kortikosteroidima (IKS). Djeca s predominantnom neutrofilijom često zahtijevaju antibiotsku terapiju i refrakтерна su na terapiju IKS. Dijagnoza astme je u ovoj dobnoj skupini klinička, i postavlja se na temelju simptoma između epizoda pogoršanja, biljega atopije, osobne i obiteljske anamneze alergijskih bolesti te odgovora na terapiju IKS.*

**Ključne riječi:** ZVUKOVI DISANJA; PREDŠKOLSKA DOB; FENOTIP; ASTMA; BIOMARKERI

## UVOD

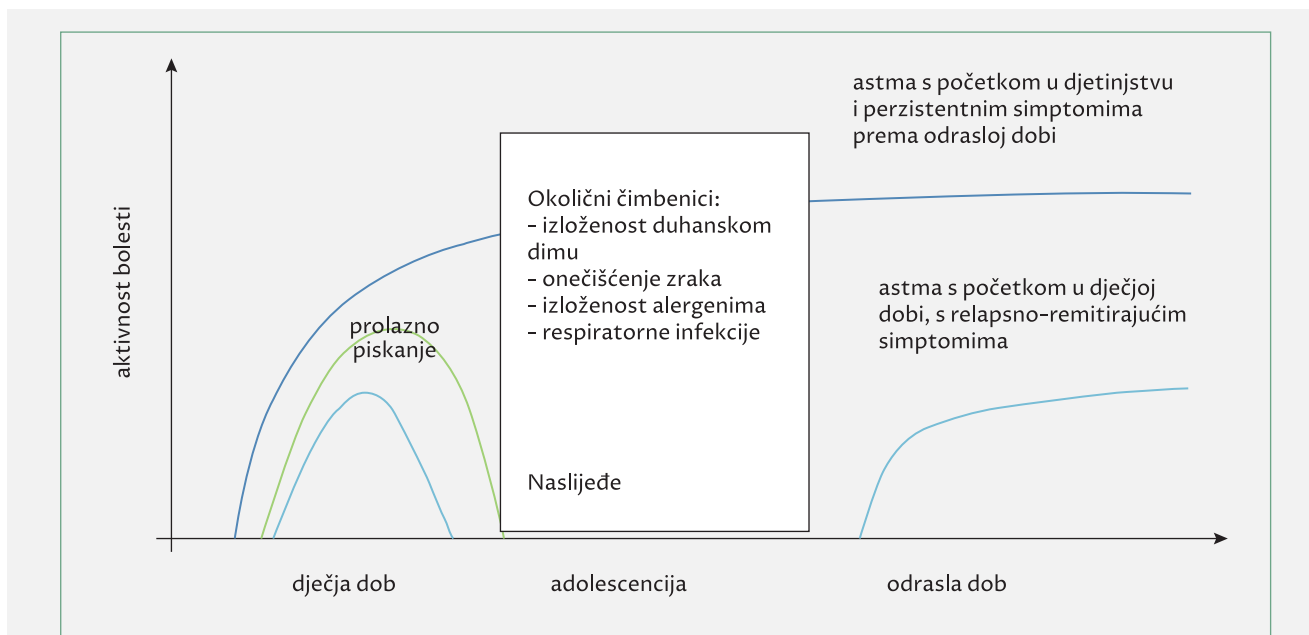
Piskanje u prsima u dječjoj je dobi česti klinički problem te česti uzrok ambulantnih pregleda i bolničkih prijema u djece mlađe od 5 godina (1). U našoj populaciji, piskanje u prsima se tijekom života javlja u više od 20 % djece, dok prevalencija dijagnosticirane astme iznosi oko 6 % (2). Epidemiološki podaci jasno ocrtavaju glavnu karakteristiku ovog kliničkog entiteta, a to je sklonost remisiji do polaska u školu u većine djece koja imaju prolazno, virusima inducirano piskanje u prsima, iako dio bolesnika ove simptome može imati sve do desete godine života. Manji dio djece (njih oko 25 %), razvija trajni astmatski fenotip, s time da i oni tijekom adolescencije mogu ući u remisiju bolesti ili imati perzistentne simptome sve do odrasle dobi (Slika 1) (3). Recidivirajuće piskanje u prsima naziva se “čestim problemom s malo rješenja” (4), a prethodna, tzv. fenotipska klasifikacija, ne govori nam mnogo o podležim patogenetskim mehanizmima, kao niti o odgovoru na najčešće propisivane lijekove za ovu indikaciju - inhalacijske kortikosteroide (IKS) (5, 6). U ovom radu ćemo

prikazati kako pristupiti bolesnicima s recidivirajućim piskanjem u prsima u predškolskoj dobi.

## PRISTUP PREDŠKOLSKOM DJETETU S RECIDIVIRAJUĆIM PISKANJEM U PRSIMA

U predškolske djece učestali respiratorni simptomi uzrokovani čestim prehladama, nepouzdana podataka dobiveni od roditelja, nemogućnost objektivne procjene plućne funkcije, kao i široka diferencijalna dijagnoza otežavaju objektivnu procjenu problema u djeteta (8). Nekoliko je osnovnih diferencijalno-dijagnostičkih kategorija koje moramo uzeti u obzir pri pristupu predškolskom djetetu s ponavljajućim epizodama piskanja u prsima (Tablica 1) (4, 9), a u svakog djeteta treba tragati za alarmantnim simptomima i znakovima koji bi upućivali na druga ozbiljna stanja u podlozi djetetovih tegoba, te po potrebi tako usmjeriti obradu (Tablica 2) (4, 9). Većina predškolske djece može se svrstati u zdravu djecu koja zbog pohađanja kolektiva imaju ponavljajuće respiratorne infekcije i do desetak puta godišnje, a za vrijeme tih epizo-

\* Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb



**Slika 1.** Prirodni tijek piskanja u prsima od dječje prema odrasloj dobi. Uređeno prema Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017;5:224–34 (7).

**Tablica 1.** Diferencijalna dijagnoza piskanja u prsima u predškolskog djeteta. Uređeno prema Bush A. Basic clinical management of preschool wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34: e13988 (4).

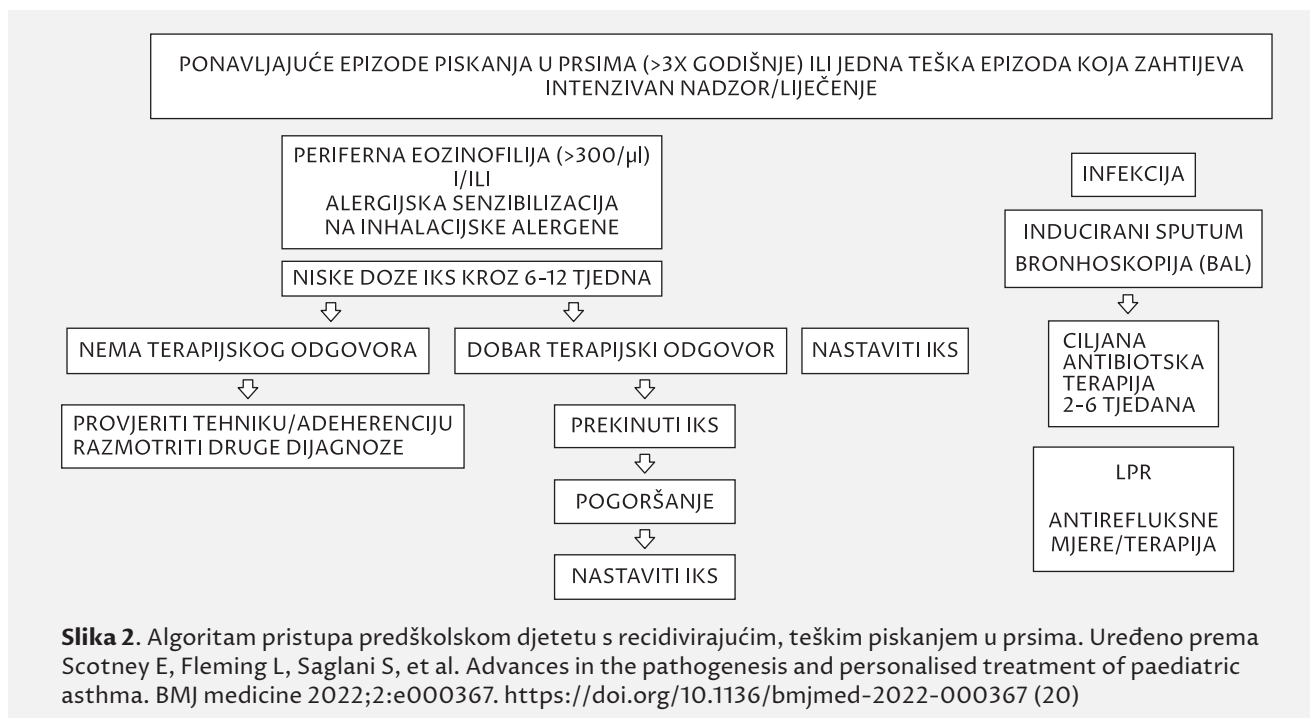
Zdravo dijete	Ponavljajuće prehlade, hripavac, "sindrom vrtića" (i do 10 prehlada godišnje)
"Astmatski sindrom"	Epizodno virusom inducirano piskanje u prsima Astma predškolske djece
Infekcija	Kronični bakterijski bronhitis
Imitirajuće bolesti/pojačivači simptoma	Alergijski ili infektivni rinitis Gastroezofagealni refluks Kongenitalna bolest srca
Druge kronične bolesti dišnog sustava	Cistična fibroza, bronhiektazije, inercijska bolest pluća, tuberkuloza
Anomalije dišnog sustava	Traheozofagealna fistula
Okolišni utjecaji	Ekspozicija nikotinu

da mogu intermitentno kašljati i 2-3 tjedna (4). U dojenčadi nije rijedak niti postbronholitički sindrom (4). Zabrinjavajući su simptomi kašalj koji se pojačava u svom intenzitetu, kao i kronični vlažni kašalj bez razdoblja remisije, a navedeno može upućivati na kronični bakterijski bronhitis (10). Pozornost valja usmjeriti i na prisustvo prominentnih simptoma iz gornjeg dijela dišnog sustava, koji mogu imitirati simptome piskanja u prsima ili ih pojačavati, a ovdje se ubrajaju hipertrofija

**Tablica 2.** Alarmantni simptomi i znakovi u predškolskog djeteta s recidivirajućim piskanjem u prsima. Uređeno prema Bush A. Basic clinical management of preschool wheeze. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34: e13988 (4).

Simptomi od prvog dana života	Primarna cilijarna diskinezija, bronhopulmonalna displazija
Nagli početak simptoma	Aspiracija stranog tijela
Fiksni monofoni wheezing, stridor	Opstrukcija/kompresija dišnog puta
Kronični vlažni kašalj >8 tjedana	Kronični bakterijski bronhitis
Pogoršanja nakon jela, povraćanje	LPR/GER
Gubitak tjelesne mase, slabije napredovanje	Cistična fibroza, imunodeficijencija
Prominentni simptomi iz gornjeg dišnog puta	Hipertrofija tonzila, rinitis, polipi
Asimetrični patološki nalaz	Pneumonija, bronhiektazije
Kontinuirani simptomi bez razdoblja remisije	
Znaci srčane ili druge sistemske bolesti	

tonzila, alergijski i infektivni rinitis (4). Imitirati ili pojačavati simptome piskanja u prsima može i gastroezofagealni refluks, aspiracijom želučanog sadržaja u dišne puteve, a na njega upućuju pogoršanje respiratornih simptoma nakon jela ili povraćanje (11, 12). Djeca s neprepoznatom kongenitalnim srčanim greškama mogu imati česte infekcije donjeg dijela dišnog sustava i ponavljaju-



će epizode piskanja u prsima koje ne odgovaraju adekvatno na standardnu terapiju. U bolesnika u kojih se osim respiratornih javljaju i simptomi poput slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi ili proljeva treba posumnjati na poremećaj imunosti ili cističnu fibrozu. Alarmantni su simptomi i oni koji se javljaju od rođenja i oni vezani uz prematurnitet, a u tim slučajevima može biti riječ o primarnoj cilijarnoj diskineziji ili bronhopulmonalnoj displaziji (4, 9). Naglo nastali simptomi moraju pobuditi sumnju na aspiraciju stranog tijela, a asimetrični patološki auskultacijski nalaz na bronhiektazije ili pneumoniju (4, 13, 14).

## PRISTUP TEMELJEN NA BIOMARKERIMA

Europsko respiratorno društvo (ERS) predlaže sljedeću definiciju recidivirajućeg piskanja u prsima u predškolskog djeteta (8):

1. dob djeteta (0–6 godina)
2. barem jedna epizoda liječnički dokumentiranog piskanja u prsima
3. \*više od jedne epizode piskanja u prsima

\* Definicija isključuje piskanje u prsima u djece mlađe od godinu dana, što se naziva bronhiolitisom.

ERS naglašava važnost biomarkera koji bi mogli predvidjeti odgovor djece s predškolskim piskanjem u prsima na terapiju. Periferna eozinofilija i/ili alergijska senzibilizacija na inhalacijske alergene za sada se čine najpogodnijim biomarkerima povoljnog odgovora na terapiju IKS u predškolske djece s ponavljajućim piskanjem u prsima (15). Iako referentne vrijednosti eozinofila u ovoj dobnoj skupini nisu jasno definirane, smatra se da je apsolutna vrijednost eozinofila u perifernoj krvi  $>300/\mu\text{L}$  dobar prognostički pokazatelj odgovora na terapiju IKS (15, 16). Druga je važna skupina bolesnika s teškim ponavljajućim epizodama piskanja u prsima ona s predominantnom neutrofilijom u bronhoalveolarnim lavatima (BAL) (12, 17). Ti su bolesnici refrakterni na terapiju IKS, a u njih se često javljaju gastroezofagealni refluks, infekcije i recidivirajuće pneumonije (12, 17). U 50 % bolesnika s teškim epizodama recidivirajućeg piskanja u prsima i pridruženom neutrofilijom u BAL-u u kulturama su izolirani *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae* (18). *M. catarrhalis* se češće nalazi u skupinama bolesnika s atopijom (19). Liječenjem te djece ciljanim antibioticima tijekom 2–16 tjedana, postiže se značajno smanjenje intenziteta simptoma i novih epizoda u sljedećoj godini (19). Ove dvije skupine bolesnika nisu i jedini fenotipovi piskanja u prsima u predškolskoj dobi, no trenutačno su najjasnije definirani, a valja istaknuti da se oni mogu i preklapati.

**Tablica 3.** Kriteriji za dijagnozu astme u predškolskog djeteta prema GINA smjernicama (9).

Kašalj, piskanje u prsima <10 dana u tijeku akutne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	Kašalj, piskanje u prsima >10 dana u tijeku akutne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	Kašalj, piskanje u prsima >10 dana u tijeku akutne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava
2-3 epizode godišnje	>3 epizode godišnje/teže epizode/noćna pogoršanja	>3 epizode godišnje/teže epizode/noćna pogoršanja
Bez simptoma između epizoda	Između epizoda dijete može povremeno kašljati, piskati ili otežano disati	Između epizoda dijete kašlje, piska ili otežano diše, u igri, tjelesnom naporu ili pri smijanju Alergijska senzibilizacija (grinje), atopijski dermatitis, alergija na hranu, obiteljska anamneza astme
RIJETKI BOLESNICI IMAJU ASTMU	NEKI BOLESNICI IMAJU ASTMU	VEĆINA BOLESNIKA IMA ASTMU

Većina predškolske djece s piskanjem u prsima može se liječiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U djece koja imaju do tri blaže epizode virusima inducirano recidivirajućeg piskanja u prsima godišnje, mogu se primijeniti samo bronhodilatatori (4). Trajnu terapiju i daljnju obradu zahtijevaju bolesnici s četiri ili više epizoda godišnje ili oni bolesnici koji razvijaju teže kliničke slike koje zahtijevaju intenzivan nadzor i terapiju, pa i prijeme u jedinice intenzivnog liječenja (4, 9, 20). Cilj je liječenja postići kontrolu simptoma i prevenirati ili barem ublažiti nove epizode piskanja u prsima (4, 9, 20). U bolesnika s recidivirajućim epizodama piskanja u prsima, u kojih se u laboratorijskim nalazima nađe periferna eozinofilija i/ili alergijska senzibilizacija na inhalacijske alergene, u terapiju se preporučuje uvesti IKS tijekom 6-12 tjedana i procijeniti terapijski učinak (4, 9, 20). Ovi bolesnici najčešće pokazuju povoljan terapijski odgovor na IKS, a kada se terapija prekine, simptomi se često ponovno javljaju (9, 20). Ukoliko nema odgovora na liječenje, potrebno je provjeriti adherenciju liječenju, tehniku uzimanja lijeka, te razmotriti druge dijagnoze (4, 9, 20). Bolesnici kod kojih ne nalazimo eozinofiliju, najčešće su refrakterni na terapiju IKS, a u njih se uz isključenje drugih uzroka piskanja u prsima treba tragati za znakovima infekcije ili laringofaringealnog refluksa (4, 9, 20). IKS se mogu prepisati u djece s čestim i težim epizodama virusom inducirano piskanja u prsima, te procijeniti njihov učinak nakon 6-12 tjedana terapije (4, 9, 20).

## DIJAGNOZA ASTME U PREDŠKOLSKOG DJETETA

U djece mlađe od pet godina, dijagnozu astme nije lako postaviti, s obzirom na to da se ne možemo služiti objektivnim pretragama plućne funkcije. Osim što postoje poteškoće s izvođenjem pretra-

ga, u ovoj dobnoj skupini primjerice frakcija dušikovog oksida u izdahnutom zraku (FENO, od engl. fractional exhaled nitric oxide) ili bronhodilatatorski test nisu standardizirani (8). Dijagnoza astme se u ovoj dobnoj skupini prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA) postavlja na temelju simptoma između epizoda piskanja u prsima, obiteljske anamneze alergije ili astme, prisustva drugih atopijskih bolesti u osobnoj anamnezi, markera Th2 (od engl. T helper 2, pomoćnički limfociti T) upale i odgovora na terapiju IKS (9). Valja naglasiti da je u predškolskoj dobi dijagnoza astme klinička i može se postaviti s određenom vjerojatnošću, kako prikazuje tablica 3. Veću vjerojatnost da je riječ o astmi imaju djeca koja dugo kašlju nakon respiratorne infekcije (>10 dana), koja imaju više od tri epizode piskanja u prsima godišnje, te djeca koja između epizoda kašlju, piskaju ili otežano dišu u igri, tjelesnom naporu ili pri smijanju, uz dokazanu alergijsku senzibilizaciju (posebno na grinje), imaju druge atopijske bolesti (atopijski dermatitis, alergijski rinitis), pozitivnu obiteljsku anamnezu alergije i/ili astme među prvim srodnicima te dobar odgovor nakon 6-12 tjedana liječenja IKS (9). Slične preporuke daje i Britansko torakalno društvo, dok smjernice Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravlja i njege (NICE, engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) preporučaju liječiti bolesnika simptomatski, a dijagnozu postaviti nakon objektivnih testova plućne funkcije (20).

## PRIMJENA INHALACIJSKIH KORTIKOSTEROIDA U PREDŠKOLSKE DJECE

GINA smjernice preporučaju u predškolske djece sa simptomima sugestivnima za astmu ili u onih

koji imaju više od tri epizode piskanja u prsima godišnje uvesti trajnu terapiju niskim dnevnim dozama IKS (9). Smjernice u djece koja između epizoda nemaju simptoma dozvoljavaju uvesti visoke doze IKS intermitentno, no ipak se preporučuje liječenje započeti najprije redovitom terapijom IKS (9). Intermitentna primjena visokih doza IKS ovisi o procjeni roditelja, a takva primjena, osobito ako nije opravdana, može dovesti do smanjenog rasta (9, 21). O učinku intermitentne primjene niskih doza IKS u predškolske djece nema dovoljno dokaza (4). IKS u bolesnika s virusom induciranim piskanjem u prsima u kojih ne nalazimo markere poput eozinofilije ili alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene rijetko pokazuju terapijski učinak, no ukoliko su slike teže i česte, može se pokušati terapija IKS i pratiti terapijski odgovor (9).

## Montelukast

U predškolske djece s astmom, montelukast u odnosu na placebo smanjuje intenzitet simptoma i potrebu za liječenjem oralnim kortikosteroidima (OKS), no u djece s virusom induciranim piskanjem u prsima, regularna ili intermitentna primjena montelukasta ne smanjuje značajno potrebu za OKS u pogoršanjima (22–25). Sigurnosni profil montelukasta s obzirom na neuropsihijatrijske nuspojave također nije osobito povoljan (9).

## Ostali terapijski modaliteti

Neke su studije razmatrale primjenu azitromicina u bolesnika s recidivirajućim piskanjem u prsima. Azitromicin skraćuje duljinu trajanja trenutačne epizode piskanja u prsima u djece u dobi 1–3 godine, i to ako se primjeni unutar prvih šest dana od početka bolesti (26), no ne skraćuje vrijeme trajanja simptoma niti rizik sljedeće egzacerbacije piskanja u prsima u predškolske djece koja zbog toga posjećuju hitnu službu (27). Kronična primjena azitromicina povezana je s pojavom rezistentnih uzročnika, te se za sada ne može preporučiti u rutinskoj praksi (8).

U kliničkim ispitivanjima jest i primjena oralnih bakterijskih lizata- mehaničkih ili kemijskih ekstrakata različitih inaktiviranih bakterija, važnih patogena u dišnom sustavu. OM-85 (oralni bakterijski lizat dobiven od osam bakterija iz dišnog sustava - *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*

*pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguinis* i *Moraxella catarrhalis*) (28) u male djece od 2. do 6. godine smanjuje učestalost egzacerbacija piskanja u prsima uzrokovanog infekcijama, te učestalost bakterijskih i virusnih infekcija, tonzilitisa, otitisa kao i primjene antibiotike (28–31). Trenutačna su istraživanja usmjerena na pitanje može li OM-85 prevenirati pojavu prve epizode piskanja u prsima u visoko rizične djece (32).

## ZAKLJUČAK

U predškolske djece s piskanjem u prsima važno je objektivno procijeniti simptome. U slučaju ponavljajućih ili teških epizoda, bolesnik zahtijeva obradu i liječenje. Bolesnici s perifernom eozinofilijom i/ili alergijskom senzibilizacijom na inhalacijske alergene dobri su kandidati za terapiju IKS, a redovita terapija u odnosu na intermitentnu ima prednost. Infekcija i/ili laringofaringelani refluks drugi su važan uzrok refrakternog piskanja u prsima u predškolskoj dobi. Dijagnoza astme je u ovoj dobnoj skupini klinička, i postavlja se na temelju simptoma između epizoda pogoršanja, biljege atopije, osobne i obiteljske anamneze alergijskih bolesti te odgovora na terapiju IKS.

## LITERATURA

1. Bloom CI, Franklin C, Bush A, et al. Burden of preschool wheeze and progression to asthma in the UK: population-based cohort 2007 to 2017. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:1949–58. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.643
2. Topalušić I, Stipičić Marković A, Artuković M, et al. 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;9:1788. doi: 10.3390/children9121788
3. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2024;5:155–161. doi: 10.1016/j.prrv.2004.01.007
4. Bush A. Basic clinical management of preschool wheeze. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34:e13988. doi: 10.1111/pai.13988
5. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32:1096–110. doi: 10.1183/09031936.00002108
6. Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes

- since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43:1172–7. doi: 10.1183/09031936.00199913
7. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, et al. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:224–34.
  8. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke E, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. *Eur Respir J*. 2024;64: 2400624.
  9. Global Initiative for Asthma (GINA). 2024 Report. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> (Accessed: 6 Nov 2024).
  10. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*. 2006;129:1132–1141.
  11. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: what's new right now? *World J Gastrointest Endosc*. 2023;15:84–102. doi: 10.4253/wjge.v15.i3.84.
  12. Pavić I, Šarkanji-Golub R, Hojsak I. Diagnostic utility of pH-MII monitoring in preschool children with recurrent wheeze and suspected gastroesophageal reflux disease: a prospective study. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3567. doi: 10.3390/diagnostics13233567
  13. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children. *Lancet*. 2018;392:866–879.
  14. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. Task force report: European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021;58:2002990.
  15. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1608–1618. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.028.
  16. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55:1900588.
  17. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1351–1361.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.003
  18. Schwerk N, Brinkmann F, Soudah B, et al. Wheeze in pre-school age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy. *PLoS One*. 2011;6:e27913.
  19. Robinson PFM, Fontanella S, Ananth S, et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:523–535.
  20. Scotney E, Fleming L, Saglani S, et al. Advances in the pathogenesis and personalised treatment of paediatric asthma. *BMJ Med*. 2022;2:e000367. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000367.
  21. Durhane FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:339–353.
  22. Rossi G, Esposito S, Feleszko W, et al. Immunomodulation therapy – clinical relevance of bacterial lysates OM-85. *Eur Respir Pulm Dis*. 2019;15:17–23. doi: 10.17925/ERPD.2019.5.1.17.
  23. Esposito S, Marchisio P, Prada E. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014; 32:2546–52.
  24. Lu Y, Li Y, Xu L. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*. 2015;95:139–144.
  25. Razi CH, Harmanci K, Abaci A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:763–769.
  26. Sly PD, Galbraith S, Islam Z, et al. Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:870–872.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.032.

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Iva Topalušić, dr. med., spec. pedijatar  
Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju,  
imunologiju i reumatologiju  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Klaićeva 16, 10 000 Zagreb, Hrvatska  
e-mail: [iva.topalusic89@gmail.com](mailto:iva.topalusic89@gmail.com)

S U M M A R Y

## Is every wheeze asthma?

*Preschool wheezing is a common problem in primary care settings and a common cause of hospital admission. Unlike the previous symptom-based approach, current guidelines suggest a biomarker-based personal approach to preschool wheezing. Blood eosinophilia and allergic sensitization are good predictors of response to inhaled corticosteroids (ICS), while children with predominant neutrophilia require antibiotic therapy. Asthma diagnosis in preschool children is based on the symptom pattern between the episodes, family and personal history of allergic diseases, biomarkers of Th2 response, and a therapeutic response to ICS.*

**Key words:** RESPIRATORY SOUNDS; PHENOTYPE; ASTHMA; BIOMARKERS; CHILD, PRESCHOOL

# Rast i razvoj djece

Lana Njavro<sup>1</sup>, Tena Matek<sup>2</sup>, Zvonimir Vukojević<sup>3</sup>, Anita Špehar Uroić<sup>1</sup>

*Rast i razvoj djeteta složeni su, dinamički procesi ovisni o genetskim i okolišnim čimbenicima. Praćenje rasta i razvoja čini osnovu pedijatrijske zdravstvene zaštite te zahtijeva poznavanje fizioloških raspona što je preduvjet za pravovremeno otkrivanje patoloških odstupanja za koja postoji učinkovita terapija.*

*Nadzor rasta i razvoja djeteta uključuje opetovano mjerenje tjelesne mase i visine te njihovu usporedbu sa standardima za određenu dob i spol, odnosno praćenje navedenih parametara s pomoću odgovarajućih centilnih krivulja, izračun brzine rasta, procjenu koštane zrelosti i nicanja zubi te razvoj spolnih obilježja.*

*Budući da se rast i spolni razvoj u razdoblju puberteta događaju usporedno, uzroci zakašnjelog puberteta slični su uzrocima zaostatka u rastu. Najčešće se radi o fiziološkom, konstitucijskom zaostatku koji je nerijetko bio prisutan i u roditelja ili u drugih članova obitelji. Mali je udio djece u koje postoji patološko stanje koje dovodi do poremećaja u rastu i razvoju. No, pravovremeno uočavanje odstupanja i upućivanje djeteta pedijatrijskom endokrinologu omogućuje izdvajanje upravo one djece kod koje otkrivanje uzroka i uvođenje odgovarajuće terapije omogućuje normalan rast i spolni razvoj te postizanje primjerene konačne visine.*

**Ključne riječi:** RAST I RAZVOJ; PUBERTET; DIJETE

## UVOD

Rast i razvoj djeteta su složeni, dinamički procesi ovisni o genetskim i okolišnim čimbenicima. Praćenje rasta i razvoja osnova je pedijatrijske zdravstvene zaštite u kojoj najbitniju ulogu imaju pedijatri primarne zdravstvene zaštite. Poznavanje fizioloških raspona čini preduvjet za pravovremeno otkrivanje patoloških odstupanja i otvara mogućnost za učinkovitu terapijsku intervenciju.

U većine djece rast slijedi određeni predvidivi obrazac promjena visine, težine i opsega glave, a

odraz je ne samo zdravlja, nego i nutritivnog statusa djeteta. Paralelno s rastom potrebno je pratiti i psihomotorički, a kasnije i spolni razvoj djeteta.

Parametri koji se koriste za praćenje rasta i razvoja djeteta uključuju opetovano mjerenje tjelesne težine i visine te njihovu usporedbu sa standardima za određenu dob i spol, odnosno praćenje u centilnim krivuljama, izračun brzine rasta, procjenu koštane zrelosti, nicanja zubi i razvoja spolnih obilježja. Brzina rasta je parametar koji je osjetlji-

<sup>1</sup>Zavod za medicinsku i laboratorijsku genetiku, endokrinologiju i dijabetologiju s dnevnim bolnicom, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Dom zdravlja Zagreb zapad, Prilaz baruna Filipovića 11, 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ljudevita Gaja 37, 10430 Samobor

viji od jednokratnog mjerenja tjelesne težine i visine, a za izračun su potrebna barem dva mjerenja u vremenskom razmaku od 6 mjeseci (1).

Ciljevi ovog rada su prikazati značajke normalnog rasta i razvoja djece, te istaknuti kada je kod zamijećenog odstupanja potrebno pomišljati da se radi o patološkom stanju, a kada o fiziološkoj varijanti rasta i razvoja.

## NORMALAN RAST

Normalan rast u djece je periodički i podrazumijeva razdoblja bržeg pa potom sporijeg rasta, a pokazuje i promjene vezane za godišnja doba, pri čemu je rast brži u proljetnim i ljetnim mjesecima (2, 3). Brzina rasta je najveća po rođenju te se progresivno smanjuje do razdoblja pubertetskog zamaha rasta nakon čega, zatvaranjem epifiznih pukotina, rast prestaje (1). Tako u prvoj godini života zdravo dojenče naraste otprilike 25 centimetara (cm), od druge do četvrte godine života još 25 cm, a potom do puberteta brzina rasta ne bi trebala biti manja od 5 cm u godini (1). Tijekom prve dvije godine života u zdravog djeteta mogući su prelasci iz jedne u drugu centilnu krivulju rasta, no značajan pomak nakon druge godine života, kada krivulja rasta djeteta križa dvije glavne centilne krivulje, uvijek zahtijeva liječničku pozornost (1, 4).

## SMANJEN RAST

Dijete je smanjena rasta ako je visinom ispod 3. centile, odnosno odstupa više od dvije standardne devijacije (SD) u odnosu na medijan tjelesne visine zdrave djece iste dobi i spola i/ili ako odstupa više od 1,5 SD od genetskog potencijala procijenjenog prema visini roditelja (4, 5). Najčešći uzroci nižeg rasta su fiziološke varijante koje uključuju obiteljski i konstitucijski smanjen rast. Značajke obiteljski uvjetovanog smanjena rasta su uredna brzina rasta, koštana zrelost i pubertetski razvoj u skladu s dobi te procijenjena konačna visina u skladu s genetskim potencijalom, odnosno srednjom visinom roditelja koji su također nižeg rasta. Konstitucijski smanjen rast najčešće je posljedica kašnjenja u rastu i razvoju, prati ga zakašnjeni pubertet, a time i kašnjenje pubertetskog ubrzanja rasta. Karakterizira ga zaostatak u koštanom dozrijevanju te, vrlo često, podatak o sličnom obrascu rasta u

**Tablica 1.** Patološki uzroci smanjenog rasta (modificirano prema 1 i 6)

Nutritivni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedovoljan kalorijski unos</li> <li>• Malapsorpcija</li> </ul>
Kronične bolesti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinalne (IBD, celijakija)</li> <li>• Reumatološke (JIA)</li> <li>• Bubrežne (RTA, CKD)</li> <li>• Plućne (teška astma, cistična fibroza)</li> <li>• Imunodeficijencije</li> <li>• Prirodene srčane greške</li> <li>• Hemato-onkološke bolesti</li> <li>• Metaboličke bolesti</li> </ul>
Endokrinološki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotireoza</li> <li>• Pseudohipoparatiroidizam tip 1a</li> <li>• Manjak hormona rasta</li> <li>• Preuranjeni pubertet – konačna visina</li> <li>• Hiperkortizolizam</li> <li>• Loše kontrolirani dijabetes mellitus</li> </ul>
Genetske bolesti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turnerov sindrom</li> <li>• Downov sindrom</li> <li>• Noonanov sindrom</li> <li>• Silver- Russellov sindrom</li> </ul>
Bolesti koštanog sustava	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koštane displazije</li> <li>• Osteogenesis imperfecta</li> </ul>
<i>Intrauterini zaostatak u rastu</i>	
Lijekovi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoidi</li> <li>• Onkološka terapija (kemoterapija i radioterapija)</li> </ul>

roditelja. Kada se u obzir uzme zaostatak u koštanom dozrijevanju, procijenjena konačna visina u djece s konstitucijski smanjenim rastom najčešće odgovara genetskom potencijalu (2).

Iako će najveći dio djece smanjena rasta biti u jednoj od dvije ranije navedene skupine, u malog dijela djece smanjen rast odraz je patološkog stanja kojeg je nužno na vrijeme prepoznati, evaluirati i liječiti (Tablica 1.) (1, 6).

Posebnu pozornost treba obratiti na djecu rođenu malenu za gestacijsku dob (SGA) koja u dobi 6 mjeseci do 2 godine uglavnom nadoknade zaostatak u rastu, no ako je isti prisutan i s navršene 4 godine života potrebna je endokrinološka obrada (7).

Zaostatak u rastu može biti prva manifestacija kroničnih crijevnih, bubrežnih ili kardiovaskularnih bolesti. Najčešći endokrinološki uzroci smanjena rasta su manjak hormona rasta i hipotireoza – stanja koja se, ako su na vrijeme prepoznata, jednostavno i vrlo uspješno liječe supstitucijskom terapijom. Smanjen rast prati i najčešće kromosopatije, Downov i Turnerov sindrom, te niz drugih sindromskih oboljenja, koja se, premda ne uvijek, lako klinički prepoznaju i točno dijagnosti-

ciraju. Nakon pažljivo uzete obiteljske i osobne anamneze te kompletnog kliničkog pregleda s antropometrijskim mjerenjem, dijete koje je smanjena rasta potrebno je uputiti pedijatrijskom endokrinologu. Preporuke za upućivanje navedene su u tablici 2 (8).

**Tablica 2.** Indikacije za obradu smanjenog rasta – kada dijete uputiti pedijatrijskom endokrinologu? (prema 8)

- Visina ispod 3. centile (ispod 2 SD) za dob i spol
- Značajan ( $\geq 2$  glavne centilne linije) pad u centilnim krivuljama visine za dob
- Brzina rasta ispod 25. centile tijekom 6–12 mjeseci praćenja
- Značajno manja visina u odnosu na genetski potencijal procijenjen prema visini roditelja (više od 1,5 SD)
- Usporen rast povezan sa pojavom glavobolja ili poremećaja vida
- Dijete koje je rođeno maleno za gestacijsku dob, a do navršene 4. godine života nije dostiglo genetski potencijal svojih roditelja

## OBRADA SMANJENA RASTA

Ako na osnovu anamneze, kliničke slike te koštanog dozrijevanja nisu utvrđeni familijarno snižen rast, Cushingov sindrom, prepoznate kronične bolesti i sindromska oboljenja, potrebno je učiniti inicijalnu laboratorijsku obradu koja uključuje određivanje inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-1), probir na celijakiju (imunoglobulin A (IgA) i protutijelo na tkivnu transglutaminazu (tTg-IgA)) te bolesti štitnjače (tireotropni hormon (TSH) i slobodni tiroksin (fT4)) (9). Negativan serološki probir na celijakiju te uredna funkcija štitnjače i nadbubrežnih žlijezda su ujedno i preduvjet za daljnju obradu smanjena rasta (8). IGF-1 je dobar pokazatelj izlučivanja hormona rasta (HR) jer, za razliku od njega, pokazuje minimalne fluktuacije u koncentraciji tijekom dana (10). S druge strane, prilikom interpretacije nalaza treba biti oprezan jer koncentracija IGF-1 ovisi o brojnim čimbenicima kao što su dob, stadij pubertetskog razvoja i uhranjenost (10). Ako se na temelju inicijalnog probira, brzine rasta i koštanog dozrijevanja posumnja na manjak HR, potrebna je daljnja obrada.

Lučenje HR je pulsatilno pa bazalno izmjerena vrijednost HR u kontekstu smanjena rasta nije informativna. Stoga se za procjenu lučenja HR koriste stimulacijski testovi (inzulinski, levodopa, glukagonski i argininski test) (11, 12).

U djeteta smanjena rasta sa značajnim zaostatkom u koštanom dozrijevanju, koje ima sniženu

koncentraciju IGF-1 i nedostatan odgovor HR na stimulaciju u stimulacijskom testu, uz prethodno isključene druge uzroke smanjena rasta, postavlja se dijagnoza manjka HR. To je dijete kandidat za nadomjesno liječenje HR. Prije odluke o uvođenju terapije potrebno je učiniti neuroradiološku slikovnu obradu – magnetsku rezonanciju (MR) hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom kako bi se isključile ili potvrdile razvojne anomalije mozga i eventualni tumori (12, 13).

## LIJEČENJE MANJKA HORMONA RASTA

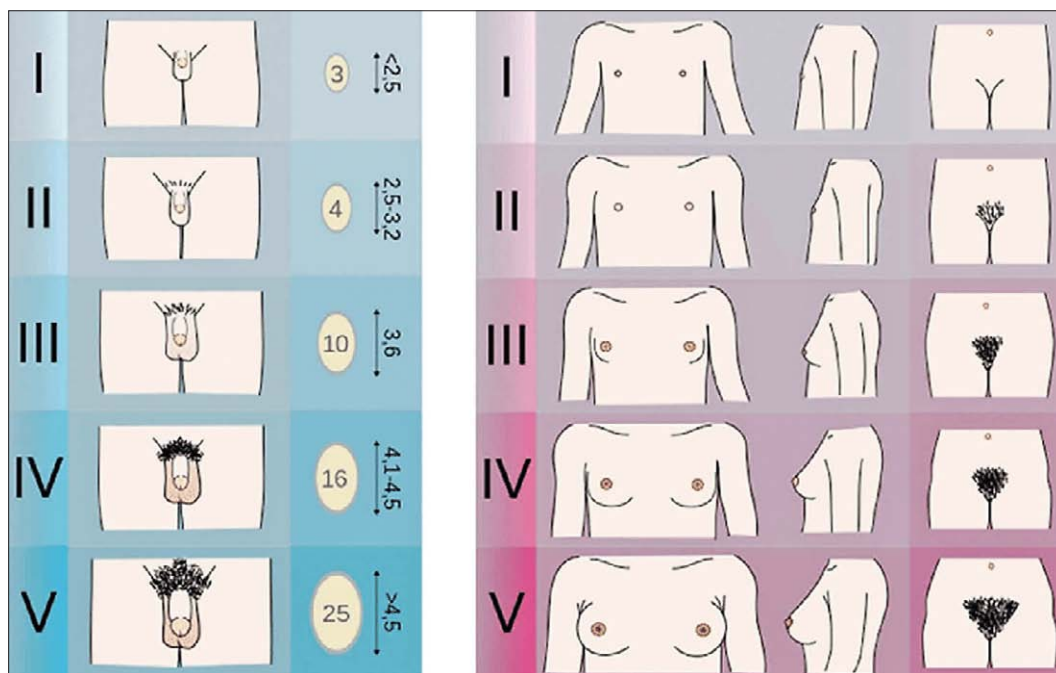
Terapija rekombinantnim humanim HR je kronična terapija koja je potrebna sve dok se rast ne završi. Osnovni ciljevi liječenja su poticanje linearnog rasta i postizanje zadovoljavajuće visine u odrasloj dobi, odnosno ostvarivanje genetskog potencijala rasta. Osim navedenog HR utječe na kompoziciju tijela (povećanje mišićne mase, smanjenja masnog tkiva), lipidni profil, hematopoezu, mineralizaciju kostiju i psihomotorički razvoj (14–16). Rekombinantni humani HR (somatropin) primjenjuje se svakodnevno, potkožnom injekcijom u večernjim satima (15). U svrhu bolje adherencije pacijenata, razvijaju se i dugodjelujući, tjedni oblici HR (somatrogon, somapacitan, lonapegsomatropin) koji su prema dostupnim istraživanjima podjednako učinkoviti i sigurni za upotrebu kao i dnevni HR (14).

## VISOK RAST

Za razliku od smanjena rasta, visok rast je rijedak uzrok upućivanja djece na endokrinološku obradu. Najčešće je konstitucijski uvjetovan, dok su pato-

**Tablica 3.** Uzroci visokog rasta (prema 17)

Fiziološka varijanta	• Obiteljski uvjetovan visoki rast
Genetske bolesti	• Sotosov sindrom • Beckwith-Wiedemannov sindrom • Klinefelterov sindrom • Marfanov sindrom
Endokrinološki	• Preuranjeni pubertet (centralni ili periferni – u tijeku pubertetskog razvoja) • Prekomjerno lučenje HR (pituitarni gigantizam) • Hipertireoza • Manjak ili neosjetljivost na spolne hormone (u kasnijoj fazi rasta, konačna visina)
Nutritivni	• Pretilost (u fazi rasta)



Slika 1. Stupnjevanje pubertetskog razvoja po Tanneru (Izvor: Michael Komorniczak)

loška stanja koja ga uzrokuju u djece iznimno rijetka (Tablica 3.) (17).

## PUBERTET

Pubertet je definiran kao proces u kojem se stječe reproduktivna sposobnost što uključuje razvoj sekundarnih spolnih karakteristika, sazrijevanje spolnih žlijezda, pojavu menstrualnog ciklusa u djevojčica i spermatogeneze u dječaka te ubrzanje linearnog rasta (18). To je ujedno i faza razvoja u kojoj dolazi do tjelesnog i psihosocijalnog sazrijevanja (19, 20).

Promjene u pubertetu događaju se slijedeći razvojni obrazac kojeg su Tanner i suradnici opisali prateći razvoj u djece koja su živjela u sirotištu 1940-ih godina. Detaljno su opisane razvojne promjene koje i danas klasificiramo po Tannerovim stadijima, pri čemu Tanner stadij I označava pretpubertetski izgled, a Tanner V potpuno razvijeno promatrano obilježje (dojke u djevojčica, razvoj spolovila u dječaka te pubičnu dlakavost u oba spola) (Slika 1.) (21-23).

Djevojčice najčešće započinju pubertet u dobi od 10 godina (između 8. i 12. godine) (19). Prvi znak puberteta u djevojčica je pojava uzdignuća bradavice i areole koje u početku može biti unilateralno. U isto vrijeme odvija se i intenzivan zamah rasta u visinu, dok se nakon menarhe rast u djevojčica

usporava. Menarhe se uglavnom pojavljuje 2-2,5 godine nakon telarhe te su ciklusi u početku često iregularni i anovulatorni (18).

Pubertet u dječaka započinje u dobi od oko 11,5 godina (između 9. i 14. godine) (19). Prvi znak puberteta je povećanje testisa (volumen  $\geq 4$  ml i dužina  $\geq 2.5$  cm), pa je za adekvatnu procjenu nužna palpacija i mjerenje s pomoću Praderovog orhidometra. U isto vrijeme zamjećuje se i rast spolnog uda. Do ubrzanog rasta u visinu u dječaka dolazi nešto kasnije nego u djevojčica, najčešće sredinom puberteta kada je spolovilo razvojem u Tanner stadiju 3 i 4, a veličina testisa bude veća od 10 ml (18).

Uočeno je, pogotovo u djevojčica, da se početak puberteta javlja ranije nego u prijašnjim generacijama te se sve više djevojčica javlja liječnicima zbog bojazni preuranjenog pubertetskog razvoja (24-26).

## PREURANJENI PUBERTET

Preuranjenim pubertetom smatra se pojava sekundarnih spolnih obilježja u djevojčica mlađih od 8 godina i dječaka mlađih od 9 godina (19). Dijeli se na dva podtipa: pravi ili centralni (ovisan o gonadotropin stimulirajućem hormonu (GnRH)) i lažni ili periferni (GnRH neovisni) preuranjeni pubertet (27).

Pravi, centralni ili GnRH ovisni preuranjeni pubertet razvija se zbog preranog sazrijevanja hipotala-

mo-hipofizno-gonadalne osovine zbog čega dolazi do aktivacije pulsatilnog lučenja GnRH, potom luteinizacijskog hormona (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH) koji dovode do aktivacije gonada te do razvoja sekundarnih spolnih obilježja (16). Spolna obilježja se razvijaju istim tijekom, ali značajno brže nego u normalnom pubertetskom razvoju (28). Preuranjeni se pubertet javlja oko 10 puta češće u djevojčica nego u dječaka (29). Pri tome se u 80 % djevojčica i 40 % dječaka ne nalazi patološki uzrok te u tom slučaju govorimo o idiopatskom preuranjenom pubertetu (28).

Kako je u dječaka pojava pravog preuranjenog puberteta znatno rjeđa, a kada se pojavi češće ima patološki uzrok, takvo stanje u dječaka izaziva dodatnu oprez. Od poznatih uzroka, u obzir dolaze tumori središnjeg živčanog sustava (CNS), od kojih su najčešći benigni hamartomi (18). Pravi preuranjeni pubertet može se javiti i u djece s hidrocefalusom, nakon traume glave, meningitisa ili nakon radioterapije (28). Tako uzrokovan preuranjeni pubertet najčešće se javlja znatno ranije nego idiopatski pa se kod djevojčica mlađih od 6 godina, kod svih dječaka sa simptomima preuranjenog puberteta i kod djece s neurološkim simptomima preporučuje neuroradiološka slikovna obrada (19). Nепреpoznata teška primarna hipotireoza može biti uzrok preuranjenog puberteta, a taj je entitet, prema osobama koje su je prve opisale nazvan Van Wyk-Grumbach sindrom (30). GnRH ovisan preuranjeni pubertet čest je i kod pacijenata koji od ranije imaju hiperandrogenizam ili su liječeni od bolesti koja ga uzrokuje, primjerice klasični oblik kongenitalne adrenalne hiperplazije, a posljedica je ubrzanog koštanog /biološkog sazrijevanja te djece pa prilikom njihovog praćenja svakako treba obratiti pažnju na pubertetski razvoj (31). Najčešći genetski uzrok pravog preuranjenog puberteta je mutacija gena MKRN3 (engl. *Makorin RING Finger Protein 3*), koji normalno ima inhibicijski učinak na početak puberteta (29).

Periferni ili GnRH neovisni preuranjeni pubertet nastaje zbog prevelike proizvodnje endogenih estrogena ili androgena ili zbog prevelike izloženosti egzogenim spolnim hormonima, a može biti izoseksualan ili heteroseksualan (18). Takav podtip preuranjenog puberteta s pjegama boje bijele kave i fibroznom displazijom kostiju nalazi se u McCune-Albrightovom sindromu, a u djevojčica najčešće počinje bezbolnim vaginalnim krvare-

njem uz povećanje dojki (32). Periferni preuranjeni pubertet može nastati i kod pacijenata s autonomnim funkcionalnim cistama jajnika te tumorima koji luče spolne hormone (29). Testotoksikoza je bolest uzrokovana mutacijom LH receptora koja dovodi do pojave perifernog preuranjenog puberteta u dječaka (33). Hiperandrogenizam kao posljedica bolesti nadbubrežnih žlijezda, primjerice kongenitalne adrenalne hiperplazije, uzrokom je izoseksualnog lažnog preuranjenog puberteta u dječaka te heteroseksualnog preuranjenog puberteta u djevojčica.

Od preuranjenog puberteta potrebno je razlikovati pojavu izoliranih pubertetskih obilježja od kojih neka mogu biti i fiziološka inačica razvoja.

Prematurna telarhe se najčešće javlja u djevojčica mlađih od 2 godine kao unilateralno ili bilateralno povećanje tkiva dojke koje najčešće regredira s vremenom. Ako se javi nakon druge godine života, rjeđe dolazi do potpune regresije, a može biti i znak preuranjenog puberteta koji ranoj životnoj dobi sigurno ima patološku podlogu (29, 34).

Adrenarhe označava sazrijevanje adrenalnog korteksa, a manifestira se pojavom pubične dlakavosti (pubarhom) i aksilarne dlakavosti, aknama, promjenom tjelesnog mirisa. Kada se kao jedini simptom javi prije 8. godine života u djevojčica ili 9. godine u dječaka naziva se prematurna adrenarhe i može biti fiziološka inačica pubertetskog razvoja. U slučaju izrazito rane pojave simptoma i njihove brze progresije potrebno je isključiti (ili dokazati) kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju i tumore koji izlučuju androgene. Važno je isključiti i egzogenu upotrebu preparata koji sadrže androgene (35).

Prematurna menarhe, odnosno krvarenje iz spolovila rijetko može biti prva manifestacija preuranjenog puberteta, a diferencijalna dijagnoza uključuje najčešće vaginalnu infekciju, rjeđe strano tijelo u vagini te rijetko vaginalni tumor. U obzir treba uzeti i McCune Albright sindrom te sindrom Van Wyk-Grumbach (28, 30).

## ZAKAŠNJELI / IZOSTALI PUBERTETSKI RAZVOJ

Zakašnjeli pubertet u djevojčica definira se kao odsustvo razvoja dojki do trinaeste godine života, izostanak menarhe do petnaeste godine života ili

izostanak menarhe više od tri godine nakon pojave prvih znakova puberteta, odnosno telarhe (18). U dječaka se zakašnjelim pubertetom smatra odsustvo gonadarhe odnosno povećanja testisa do volumena od 4 ml do navršениh četrnaest godina. Zakašnjeli pubertet je češći u dječaka nego u djevojčica.

Hipogonadizam, odnosno oslabljena ili smanjena funkcija spolnih žlijezda može biti primarni koji nastaje kao posljedica disfunkcije spolnih žlijezda i sekundarni/tercijarni kod kojeg je postoji disfunkcija / oštećenje hipotalamo-hipofizno-gonadalne osovine.

Najčešći uzrok zakašnjelog puberteta u djevojčica i dječaka, koji nije patološki, je konstitucijsko kašnjenje u rastu i pubertetskom razvoju. Djeca s konstitucijskim zaostatkom u rastu ulaze u pubertet nešto kasnije (kasnije se aktivira hipotalamo-hipofizno-gonadalna os u skladu s njihovom koštanom dobi koja zaostaje za kronološkom dobi). Najveću ulogu u konstitucijskom zaostatku u rastu i spolnom razvoju ima genetska predispozicija i to u 50 – 75 % slučajeva (18). Dijagnoza se postavlja isključenjem svih ostalih uzroka zakašnjelog puberteta (18, 36).

Hipergonadotropni hipogonadizam kao uzrok zakašnjelog puberteta označava disfunkciju gonada. Karakteriziran je niskom koncentracijom spolnih hormona te povišenom koncentracijom gonadotropina. Uzroci hipergonadotropnog hipogonadizma mogu biti kongenitalni i stečeni. Najčešći kongenitalni uzroci hipergonadotropnog hipogonadizma su kromosopatije, Turnerov sindrom u djevojčica i Klinefelterov sindrom u dječaka ili, rjeđe, druge gonadne disgeneze. Stečeni hipergonadotropni hipogonadizam u djevojčica može biti posljedica galaktozemije, patološkog broja ponavljanja trinukleotida CGG u promotorskoj regiji FRAXA/FMR1 gena, ili češće, u oba spola, može biti jatrogeno uzrokovan (nakon kirurškog i/ili onkološkog liječenja) (18, 37).

Izostao pubertetski razvoj koji se javlja uslijed hipogonadotropnog hipogonadizma posljedica je smanjenog lučenja GnRH iz hipotalamusa i/ili smanjenog lučenja pituitarnih gonadotropina. Jedan od kongenitalnih uzroka hipogonadotropnog hipogonadizma je Kallmanov sindrom. Karakteriziran je smanjenim lučenjem GnRH iz hipotalamu-

sa uz anosmiju ili hiposmiju, a podatak o izostanku mirisa, uz zrcalne pokrete ruku, može znatno pomoći pri postavljanju dijagnoze. Hipogonadotropni hipogonadizam može biti i dio panhipopituitarizma, bilo kongenitalnog, ili stečenog uslijed bolesti hipotalamo-hipofizne regije ili njihovog liječenja (najčešće tumorskih bolesti) (18, 37).

Važno je napomenuti da hipogonadotropni hipogonadizam može biti i funkcionalan, a tada je najčešće i reverzibilan. Obično je to posljedica teže kronične bolesti, odnosno anoreksije uvjetovane kroničnom bolešću (kronične bolesti srca i bubrega, cistična fibroza, celijakija), ekstremnom tjelesnom aktivnošću ili psihološkim poremećajima (anorexia nervosa, depresija, anksioznost te pretilost) (19).

Hipogonadotropni hipogonadizam izuzetno je teško razlikovati od konstitucijski zakašnjelog pubertetskog razvoja. Od pomoći može biti prepoznavanje hipogenitalizma u novnorodenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi (mikropenis, kriptorhizam) te laboratorijski dokaz hipogonadotropnog hipogonadizma u prvih 6-10 tjedana, najkasnije do šest mjeseci života (38).

Ukoliko se spomenuto stanje ne prepozna i ne dijagnosticira u toj dobi, nerijetko se kasnije nepotrebno odgađa uvođenje terapije testosteronom u očekivanju spontanog puberteta koji neće nastupiti. S druge strane, u vrijeme očekivanog pubertetskog razvoja, u prilog zakašnjelom pubertetu može govoriti podatak o sličnom obrascu razvoja u roditelja te značajan zaostatak u koštanom dozrijevanju. U dijagnostici se obično koristi GnRH test, no rezultati mogu znatno varirati pa je test ponekad teško interpretirati. Od pomoći može biti i mjerenje koncentracije inhibina B koji je osjetljiv marker pubertetskog razvoja i antimullerovog hormona (39).

## OBRADA KOD SUMNJE NA POREMEĆAJ PUBERTETSKOG RAZVOJA

Ako postoji sumnja na poremećaj puberteta, njegov prerani nastup ili kašnjenje, važno je uzeti detaljnu anamnezu, učiniti fizikalni pregled i u slučaju potrebe uputiti dijete na daljnju evaluaciju pedijatrijskom endokrinologu (Tablica 4. i Tablica 5.) (8).

**Tablica 4.** Indikacije za obradu preuranjenog puberteta (prema 8)

- Progresivno uvećanje dojki u djevojčica (na račun žljezdanog tkiva) prije 8. godine života – uz ubrzan rast, vaginalno krvarenje, glavobolju ili prisutnost mrlja boje bijele kave
- Povećanje testisa i penisa u dječaka prije 9. godine života
- Pojava pubične ili aksilarne dlakavosti, jačeg mirisa znoja, akni, uvećanja klitorisa ili penisa prije 7. godine života

**Tablica 5.** Indikacije za obradu zakašnjelog puberteta (prema 8)

- Izostanak povećanja dojki u djevojčica nakon 13. godine života ili izostanak pojave menarhe 3 godine nakon pojave povećanja dojki
- Izostanak pojave menarhe nakon 15. godine života
- Izostanak povećanja testisa u dječaka nakon 14. godine života
- Izostanak progresije pubertetskog razvoja, povećanja testisa te postizanja konačnog volumena testisa (15–25 mililitara) 3 godine od prvih znakova puberteta

Tijekom obrade djeteta sa sumnjom na poremećaj pubertetskog razvoja važno je saznati je li dijete prerano rođeno, je li imalo hipoglikemije u ranoj dojenačkoj dobi, boluje li dijete od kroničnih bolesti, ima li od ranije poznatu razvojnu anomaliju središnje linije mozga te uzima li lijekove. U obzir treba uzeti i navike djeteta u pogledu prehrane, uzimanja tekućine i tjelesne aktivnosti. Važna je i obiteljska anamneza odnosno dob pojave menarhe u majke i dob dosegnute krajnje tjelesne visine u oca. Nužno je izmjeriti djetetovu tjelesnu masu i visinu te izračunati indeks tjelesne mase i sve antropometrijske podatke procijeniti prema centilnoj krivulji (19).

Fizikalnim pregledom prvo je potrebno odrediti prisutnost i razvijenost sekundarnih spolnih oznaka. Nadalje, treba procijeniti tjelesnu visinu, stupanj uhranjenosti, proporcije tijela, uočiti eventualno postojanje pjega boje bijele kave na koži, znakova hiperandrogenizma, ili pokazatelja teške hipotireoze, te specifičnost fenotipa koja upućuje na konkretan sindrom (40). Od laboratorijske obrade za početak je dovoljno odrediti LH, FSH, estradiol/testosteron, hormone štitnjače i TSH te RTG snimku lijeve šake i zapešća za procjenu koštane dobi, a u slučaju kliničkih znakova hiperandrogenizma i testosteron, adrenalne androgene te 17-hidroksiprogesteron (19).

Slikovna obrada nadalje uključuje ultrazvučni pregled zdjelice kod djevojčica, a kod sumnje na centralni uzrok poremećaja pubertetskog razvoja po-

trebno je učiniti i MR hipotalamo-hipofizne regije s kontrastom (19, 37).

## LIJEČENJE POREMEĆAJA PUBERTETSKOG RAZVOJA

Liječenje centralnog preuranjenog puberteta u većini slučajeva provodi se GnRH agonistima, a učinci terapije vidljivi su u prvih 6 mjeseci (28). Terapija se prekida kada dijete dosegne dob u kojoj se očekuje normalan početak puberteta i kada je očekivano da će dosegnuti optimalnu tjelesnu visinu (29). U slučaju lažnog preuranjenog puberteta potrebno je liječiti uzrok poremećaja.

Ukoliko se u djeteta postavi dijagnoza hipogonadizma, u vrijeme očekivanog pubertetskog razvoja započinje se indukcija puberteta postupnim uvođenjem spolnih hormona. U djevojčica se liječenje započinje malim dozama etinilestradiola ili transdermalnim preparatima estrogena s postupnim povećavanjem doze svakih 6–12 mjeseci do postizanja pune nadoknadne doze nakon dvije do tri godine. Tada ili po nastupu vaginalnog krvarenja, u terapiju se uvode gestageni, odnosno primjenjuje se nadomjesna hormonska terapija.

U dječaka se indukcija puberteta započinje malim dozama testosterona, bilo u obliku gela, ili depopreparata koji se primjenjuju u obliku intramuskularnih injekcija. Doza se postupno povećava do ukupne supstitucijske doze. U oba se spola, ukoliko se radi o sekundarnom/tercijarnom hipogonadizmu, odnosno očuvanoj strukturi i funkciji gonada, u vrijeme planiranja roditeljstva prekida dotadašnje nadomjesno liječenje i započinje terapija gonadotropinima ne bi li se potaknulo sazrijevanje gonada i spolnih stanica (18, 19).

I u slučaju zakašnjelog puberteta moguće je potaknuti pubertetski razvoj kratkim periodom supstitucijskog liječenja (tijekom 6–12 mjeseci) (18).

## ZAKLJUČAK

Antropometrijsko i kliničko praćenje rasta i pubertetskog razvoja u djece treba biti osnova svakog pedijatrijskog pregleda. Pravovremeno uočavanje odstupanja i upućivanje na evaluaciju omogućuje prepoznavanje one djece kod koje dijagnosticanje uzroka odstupanja i uvođenje odgovarajuće terapije dovodi do normalizacije rasta

i spolnog razvoja te postizanja zadovoljavajuće konačne visine.

### Kratice:

CKD	- kronično bubrežno zatajenje (engl. chronic kidney disease)
cm	- centimetar
CNS	- središnji živčani sustav (engl. central nervous system)
FSH	- folikul stimulirajući hormon
FT4	- slobodni tiroksin (engl. free thyroxin)
GnRH	- gonadotropin stimulirajući hormon (engl. gonadotropin releasing hormone)
HR	- hormon rasta
IBD	- upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease)
IgA	- imunoglobulin A
IGF-1	- inzulinu sličan faktor rasta (engl. insulin like growth factor)
JIA	- juvenilni idiopatski artritis
LH	- luteinizacijski hormon
MKRN3	- engl. Makorin Ring Finger Protein 3
MR	- magnetska rezonancija
RTA	- renalna tubularna acidoza
RTG	- rentgenska
SD	- standardna devijacija
SGA	- djeca rođena malena za gestacijsku dob (eng. small for gestational age)
TSH	- tireotropni hormon
tTg-IgA	- protutijelo na tkivnu transglutaminazu

## LITERATURA

- Haymond MW, Kappelgaard AM, Czernichow P, Biller BM, Takano K, Kiess W, Participants in the Global Advisory Panel Meeting on the Effects of Growth Hormone. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. *Acta Paediatr.* 2013 Aug;102(8):787-96. doi: 10.1111/apa.12322.
- Thalange NK, Foster PJ, Gill MS, Price DA, Clayton PE. Model of normal prepubertal growth. *Arch Dis Child.* 1996 Nov;75(5):427-31. doi: 10.1136/adc.75.5.427.
- Gelander L, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta Paediatr.* 1994 Dec;83(12):1249-54. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb12998.x.
- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):e617-27. doi: 10.1542/peds.113.6.e617.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child.* 1970 Dec;45(244):755-62. doi: 10.1136/adc.45.244.755.
- Dumić M, et al. Smanjen rast, Priručnik za dijagnostiku i liječenje smanjena rasta u djece i adolescenata. Zagreb: Hrvatsko društvo za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetologiju HLZ-a; 2011.
- Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2016 Jan;59(1):1-7. doi: 10.3345/kjp.2016.59.1.1.
- Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology: growth, adrenal, sexual, thyroid, calcium, and fluid balance disorders.* Boca Raton: CRC Press; 2013 Dec 19.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausk SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4210-7. doi: 10.1210/jc.2008-0509.
- Fatani TH. Diagnostic value of IGF-1 in growth hormone-deficient children: is a second growth hormone stimulation test necessary? *J Endocr Soc.* 2023 Apr;7(4):bvad018. doi: 10.1210/jendso/bvad018.
- Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Growth and growth disorders. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020 Oct 31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/>
- Yuen KC, Johannsson G, Ho KK, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect.* 2023 Jul;12(7):e230206. doi: 10.1530/EC-23-0206.
- Murray PG, Clayton PE. Disorders of growth hormone in childhood. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425689/>
- Yang Y, Bai X, Yuan X, et al. Efficacy and safety of long-acting growth hormone in children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019 Jul;65(1):25-34. doi: 10.1007/s12020-019-01915-4.
- Woelfle J, Schnabel D, Binder G. The treatment of growth disorders in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2024 Feb;121(3):96. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0060.
- Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth hormone deficiency: health and longevity. *Endocr Rev.* 2019 Apr;40(2):575-601. doi: 10.1210/er.2018-00214.
- Martinelli CE, Keogh JM, Greenfield JR, et al. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with increased linear growth and final height, fasting

- hyperinsulinemia, and incompletely suppressed growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E181-E188. doi: 10.1210/jc.2010-0282.
18. Krishna KB, Witchel SF. Normal and abnormal puberty. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279144/>
  19. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017 Nov 1;96(9):590–9.
  20. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part I: the endocrine basis of puberty. *Pediatrics Rev.* 2011 Jun;32(6):223–9. doi: 10.1542/pir.32-6-223.
  21. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291–303. doi: 10.1136/ad.44.235.291.
  22. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 Feb;45(239):13–23. doi: 10.1136/ad.45.239.13.
  23. Neinstein LS, editor. *Adolescent health care: a practical guide.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
  24. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(Suppl 3):S167–71. doi: 10.1542/peds.2007-1813C.
  25. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, et al. Timing of puberty in boys and girls: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Jan;33(1):70–8. doi: 10.1111/ppe.12529.
  26. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 1;174(4):e195881. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881.
  27. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;48:62–89. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
  28. Brämswig J, Dübbers A. Disorders of pubertal development. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Apr;106(17):295–304. doi: 10.3238/arztebl.2009.0295.
  29. McLean M, Davis AJ, Reindollar RH. Abnormalities of female pubertal development. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015 Aug 19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279144/>
  30. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. An unusual presentation of a usual disorder: Van Wyk-Grumbach syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Jul;15(Suppl 2):S141–3. doi: 10.4103/2230-8210.83356.
  31. Stecchini MF, Braid Z, More CB, et al. Gonadotropin-dependent pubertal disorders are common in patients with virilizing adrenocortical tumors in childhood. *Endocr Connect.* 2019 May 1;8(5):579–89. doi: 10.1530/EC-19-0051.
  32. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of peripheral precocious puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:230–9. doi: 10.1159/000438939.
  33. Reiter EO, Norjavaara E. Testotoxicosis: current viewpoint. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005 Dec;3(2):77–86. PMID: 16634710.
  34. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164–74. doi: 10.4274/jcrpe.v1i4.164.
  35. Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Aug;32(4):574–81. doi: 10.1097/MOP.0000000000000928.
  36. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):254–64. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.
  37. Cullingford DJ, Siafarikas A, Choong CS. Genetic etiology of congenital hypopituitarism. [Publication details incomplete – please verify source].
  38. Nordenström A. Potential impact of mini-puberty on fertility. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022 Aug;83(4):250–3. doi: 10.1016/j.ando.2022.03.006.
  39. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, Stamati FA, Ferrara P, Villani A. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jun 20;23(2):57–61. doi: 10.6065/apem.2018.23.2.57.
  40. Dong Y, Dai L, Dong Y, Wang N, Zhang J, Liu C, et al. Analysis of risk factors of precocious puberty in children. *BMC Pediatr.* 2023 Sep 11;23(1):456. doi: 10.1186/s12887-023-04236-4.

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Lana Njavro, dr. med.

Zavod za medicinsku i laboratorijsku genetiku, endokrinologiju i dijabetologiju s dnevnom bolnicom

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

e-mail: [lananjavro@yahoo.com](mailto:lananjavro@yahoo.com)

S U M M A R Y

## Growth and development of a child

Lana Njavro, Tena Matek, Zvonimir Vukojević, Anita Špehar Uroić

*The growth and development of a child are complex, dynamic processes dependent on genetic and environmental factors. Monitoring these processes is a fundamental part of pediatric healthcare. Its significance lies primarily in understanding physiological ranges and timely detection of pathological deviations for which effective therapies exist.*

*The indicators that need to be monitored include repeated measurements of body mass and height, comparing them with standards for a specific age, monitoring through centile curves, calculating growth velocity, and observing dental development, bone maturity, and pubertal development of a child.*

*Since growth and pubertal development in children occur simultaneously, the causes of delayed puberty are similar to those of impaired growth. Most often, this is due to a physiological, constitutional delay in growth and pubertal development, which were also observed in the child's parents or other family members. A small proportion of children have a pathological condition leading to growth and developmental disorders. However, timely detection of deviations and referral of the child to a pediatric endocrinologist for evaluation enables identification of precisely that portion of children in whom diagnosing the cause of the deviation and introducing appropriate therapy leads to normal pubertal development and satisfactory final height in adulthood.*

**Key words:** GROWTH AND DEVELOPMENT; PUBERTY; CHILD

# Djecu s povećanim rizikom za celijakiju potrebno je nastaviti pratiti i nakon što su jednom imali negativan rezultat probira - prikaz šest pacijenata

Melani Kain Novak<sup>1</sup>, Mia Šalamon Janečić<sup>2</sup>, Zrinjka Mišak<sup>2,3</sup>

Celijakija se češće javlja kod osoba koje boluju od nekih autoimunih bolesti (šećerne bolesti tip I, autoimune bolesti štitnjače, autoimune bolesti jetre), kromosomopatija (Downov, Turnerov ili Williamsonov sindrom), ako imaju nedostatak imunoglobulina A ili pozitivnu obiteljsku anamnezu za celijakiju. Kod navedenih osoba potrebno je učiniti probir na celijakiju čak i ako osoba nema simptome. U ovome prikazu bolesnika cilj nam je bio prikazati šest bolesnika praćenih zbog povećanog rizika za razvoj celijakije i kojima je, iako su u početku imali negativan probir, kasnije postavljena dijagnoza celijakije u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Bolesnici u našem prikazu slučajeva bili su praćeni zbog sljedećih rizičnih čimbenika: pozitivne obiteljske anamneze, sindroma Down ili zbog šećerne bolesti tip I. Svi bolesnici inicijalno su imali negativan probir na celijakiju. Različita je bila dob u trenutku započinjanja probira (najranije u dobi od 16 mjeseci, a najkasnije u dobi od 3 godine) kao i vrijeme potrebno da bi inicijalno negativan probir u kasnijem tijeku života bio pozitivan (raspon 6 mjeseci – 8,5 godina) te da bi se u konačnici postavila dijagnoza celijakije (najranija dob u trenutku postavljanja dijagnoze bila je 22 mjeseca). Dijagnoza je kod svih naših bolesnika postavljena na temelju smjernica Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN). Zaključno, kod djece s povećanim rizikom za celijakiju jednom negativan nalaz probira ne isključuje celijakiju. Budući da se celijakija može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, djecu s povećanim rizikom treba redovito pratiti i ponavljati probir na celijakiju.

**Ključne riječi:** CELIJAKIJA; DJECA; PROBIR; GENETSKA PREDISPOZICIJA

## UVOD

Celijakija je imunosno-posredovana bolest koja se javlja u genetski predisponiranih osoba, a uzrokovana je glutenom i srodnim proteinima. Prehrana

koja sadrži gluten u osoba koje boluju od celijakije uzrokuje imunološki posredovanu upalu sluznice tankog crijeva te posljedično atrofiju resica i hiperplaziju kripta (1).

<sup>1</sup> Dom zdravlja Sisačko-moslavačke županije

<sup>2</sup> Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane, Klinika za dječje bolesti Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Učestalost celijakije u općoj populaciji je 1 %, međutim, prevalencija je veća u određenim skupinama. Skupine s povećanim rizikom nastanka celijakije uključuju srodnike prvog koljena osoba oboljelih od celijakije, autoimune poremećaje/ imunodeficijencije (šećerna bolest tip I, autoimuni tiroiditis, juvenilni idiopatski artritis, autoimuna bolest jetre, selektivni nedostatak imunoglobulina A (IgA)) i kromosomopatije (Downov, Turnerov i Williamsov sindrom). U ovim skupinama je zbog povećanog rizika preporučeni rutinski probir na celijakiju čak i ako osobe nemaju simptome (2).

Kod sumnje na celijakiju određuju se ukupni IgA i protutijela na tkivnu transglutaminazu IgA klase (anti-tTG-IgA). Ukoliko je serumska koncentracija IgA niska (< 0,2 g/L) određuju se neka od IgG protutijela (protutijelo na deamidirani gliadin peptid IgG klase (DGP-IgG), anti-tTG-IgG, IgG endomizijska protutijela (EMA-IgG)). Kod djece koja imaju vrijednosti anti-tTG-IgA 10x više od gornje granice normale uz urednu serumsku koncentraciju IgA, dijagnoza celijakije može se postaviti bez biopsije ako je u drugom uzorku krvi pozitivan nalaz EMA-IgA. U svim ostalim slučajevima potrebno je učiniti biopsiju sluznice tankog crijeva (1, 3).

Liječenje celijakije provodi se strogo doživotnom bezglutenskom prehranom. Provođenje takvog načina prehrane dovodi do nestanka simptoma, ukoliko su isti bili prisutni, ali i do oporavka sluznice tankog crijeva, boljeg rasta i razvoja, smanjenja komplikacija te povećanja kvalitete života (1, 4).

U ovom trenutku, postoji malo studija koje su se bavile ponavljajućim testiranjima za celijakiju kod rizičnih skupina, a sve koje postoje pokazale su da neki pacijenti koji su inicijalno bili negativni, u kasnijem tijeku života mogu postati pozitivni. No, za sada nije poznato koliko često i u kojoj dobi je najbolje ponoviti probir.

Cilj ovog prikaza bio je prikazati bolesnike praćene zbog povećanog rizika za razvoj celijakije kojima je, iako su inicijalno imali negativan probir, kasnije ipak postavljena dijagnoza celijakije.

## PRIKAZ BOLESNIKA

U razdoblju od 2014. do 2024. godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb kod ukupno 6 djece (5 dje-

vojčica i jednog dječaka) koja su pripadala nekoj od rizičnih skupina (četiri bolesnika praćeno je zbog pozitivne obiteljske anamneze, jedan bolesnik zbog Downovog sindroma te jedan bolesnik zbog šećerne bolesti tip I) postavljena je dijagnoza celijakije nakon ponavljane probira iako je prvi probir bio negativan (Tablica 1). Svima je dijagnoza postavljena na temelju smjernica Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) (1, 2).

Svi bolesnici inicijalno su imali negativan probir na celijakiju. Različita je bila dob u trenutku započinjanja probira, najranije u dobi od 16 mjeseci (raspon 16 mjeseci – 3 godine), kao i vrijeme potrebno da bi inicijalno negativan probir u kasnijem tijeku života bio pozitivan (raspon 6 mjeseci – 8,5 godina) te da bi se u konačnici postavila dijagnoza celijakije. Najranija dob u trenutku postavljanja dijagnoze celijakije bila je 22 mjeseca, a najkasnija 10 godina. Kod petero djece je nakon prvog negativnog probira probir ponavljen jednom, a kod jedne pacijentice čak 6 puta dok nije postao pozitivan. Niti jedan od bolesnika nije imao simptome celijakije u vrijeme ponavljanja probira.

1. Djevojčici čija majka i stariji brat boluju od celijakije prvi serološki probir učinjen u dobi 1,5 godine bio je negativan. Praćena je tijekom 8 godina, cijelo vrijeme na prehrani s glutenom. Ukupno je 5 puta učinjen probir i nalaz je bio ponavljano negativan. U dobi 10 godina, anti-tTG-IgA je bio 59 U/ml (pozitivno >10), a na biopsiji sluznice tankog crijeva radilo se o Marsh 3A leziji te je postavljena dijagnoza celijakije.

2. Djevojčici čiji otac boluje od celijakije u dobi od 16 mjeseci učinjen je prvi probir na celijakiju. Budući da je imala sniženi ukupni IgA (0,14 mg/l) učinjen je IgG DGP koji je bio 38 U/ml (poz >10). Učinjena je biopsija tankog crijeva koja je pokazala infiltrativnu leziju (Marsh 1) što je bilo nedovoljno za dijagnozu celijakije te je nastavljena prehrana s glutenom. Nakon 6 mjeseci ponovljena protutijela su porasla (DGP-IgG >302 U/ml i tTG-IgA >128 U/ml), a ponovljena biopsija sluznice pokazala je Marsh 3B leziju u skladu s celijakijom.

3. Zbog pozitivne obiteljske anamneze (majka boluje od celijakije), djevojčici je prvi probir učinjen u dobi 3 godine i bio je negativan. U dobi od 8 godina (cijelo vrijeme na prehrani s glutenom) ponavljen je probir: anti-tTG-IgA je bio visoko pozi-

**Tablica 1.** Prikaz pacijenata s obzirom na rizičnu skupinu, spol, HLA DQ heterodimer, dob i rezultat 1. probira, rezultat ponovljenih probira te dob postavljanja dijagnoze

	1. pacijent	2. pacijent	3. pacijent	4. pacijent	5. pacijent	6. pacijent
Rizična skupina	Obiteljski probir	Obiteljski probir	Obiteljski probir	Downov sindrom	Obiteljski probir	Šećerna bolest tip I
Spol	Ženski	Ženski	Ženski	Ženski	Muški	Ženski
HLA DQ haplotip	DQ2 cis položaj	DQ2 cis položaj	DQ2.5	DQ2.5	Nije učinjen	Nije učinjen
Dob 1. probira	18 mjeseci	16 mjeseci	3 godine	3 godine	2 godine 8 mjeseci	3 godine
Rezultat 1. probira	negativan	anti tTG neg IgG DGP 38U/ml Biopsija Marsh 1	negativan	negativan	negativan	negativan
Dob i rezultati ponovljenih probira	2 godine: anti tTG <0,1 U/ml 4,5 godine: anti tTG 0,1U/ml 6 godina: anti tTG 0,1U/ml 7 godina: anti tTG 0,1U/ml 10 godina: anti tTG 59 U/ml Biopsija Marsh 3A	2. probir: 22 mjeseca IgG DGP >302 U/ml anti-tTG >128 U/ml Biopsija: Marsh 3B	2. probir: 8 godina anti-tTG >10x od gornje granice normale + EMA-IgA pozitivna	2. probir: 5 godina: Anti-tTG >10x od gornje granice normale + EMA-IgA pozitivna	2. probir: 4 godine Anti-tTG >10x od gornje granice normale + EMA-IgA pozitivna	2. probir: 7 godina anti-tTG-IgA 53 U/ml Biopsija Marsh 3A
Dob postavljanja dijagnoze	10 godina	22 mjeseca	8 godina	5 godina	4 godine i 4 mjeseca	7 godina

tivan (1724 U/ml, pozitivno >30), >10x od gornje granice normale, u drugom uzorku nađen je pozitivan EMA te je postavljena dijagnoza celijakije.

4. Djevojčici s Downovim sindromom u dobi 3 godine probir na celijakiju je bio negativan (anti tTG 0.1 U/ml, pozitivno >10 U/ml) i nastavljeno je praćenje i prehrana s glutenom. Nakon 2 godine, anti-tTG je bio >10x od gornje granice normale (>128 U/ml, pozitivno >10 U/ml) uz pozitivan EMA u drugom uzorku i postavljena je dijagnoza celijakije.

5. Dječaku u dobi od 2 godine i 8 mjeseci u sklopu obradu recidivirajućih proljeva učinjeni laboratorijski nalazi (IgA, anti-tTG) bili su uredni te je preporučena kontrola u slučaju potrebe. U međuvremenu, saznalo se kako brat boluje od celijakije te je s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu (iako tada bez simptoma) ponovljen probir u dobi od 4 godine kada su učinjena protutijela bila pozitivna (anti-tTG-IgA >4965 U/ml, pozitivno >30 U/ml). U drugom uzorku krvi anti-tTG-IgA je ponovno bio visoko pozitivan (>128 U/ml, pozitivno >10 U/ml) uz sada i pozitivna EMA protutijela te je potvrđena dijagnoza celijakije.

6. Djevojčici kojoj je dijagnoza šećerne bolesti tip I postavljena u dobi 3 godine i 10 mjeseci prvi probir na celijakiju učinjen je u vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti i bio je negativan te je nastavljena prehrana koja je sadržavala gluten. Na kontroli u dobi od 6 godina i 9 mjeseci, ponovljena protutijela bila su povišena (anti-tTG-IgA 53 U/ml, pozitivno >10 U/ml, uz uredan ukupni IgA). Učinjena je biopsija sluznice crijeva koja je ukazala na Marsh 3A leziju te je postavljena dijagnoza celijakije.

Kod naših bolesnika u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze, praćenje je bilo svakih 3–6 mjeseci, a nakon što su se nalazi serologije normalizirali, bolesnici se prate jednom godišnje. Uz praćenje kliničkog stanja, kontroliraju se nalazi protutijela, ali se kontrolira i kompletna krvna slika, transaminaze, željezo, folna kiselina, vitamin D te se radi probir na autoimunu bolest štitnjače i šećernu bolest.

Kod 4 od 6 naših bolesnika uočena je niža vrijednost vitamina D zbog čega im je u terapiju uveden peroralni preparat vitamina D. Kod jednog bolesnika je zbog niže vrijednosti feritina uvedeno pe-

roralno željezo. Dvoje bolesnika u kontrolnim laboratorijskim nalazima je povremeno imalo povišene transaminaze, a kod bolesnika koji uz celijakiju ima i Downov sindrom, prate se povišene vrijednosti TSH zbog čega je u praćenju endokrinologa.

## RASPRAVA

Ovim prikazom slučaja pokazali smo da inicijalno negativni nalazi za celijakiju kod djece s povećanim rizikom za razvoj celijakije ne znače da je celijakija isključena, već da se ona može javiti i kasnije tijekom života zbog čega je takve bolesnike nužno pratiti.

Prevalencija celijakije u općoj populaciji iznosi oko 1 %, dok je u rizičnim skupinama ona značajno veća: prevalencija celijakije je oko 7 % za bliske srodnike oboljelih (1. koljeno), do 16 % kod bolesnika sa šećernom bolesti tip I te 5-12 % kod bolesnika s Downovim sindromom (5).

Kod djece koja imaju povećani rizik za celijakiju potrebno je odrediti HLA DQ heterodimer. Negativan nalaz za DQ2 i DQ8 čini celijakiju vrlo malo vjerojatnom i nije potrebno daljnje praćenje serološkim testovima. Međutim, ako je pacijent pozitivan na DQ8 i/ili DQ2 ili HLA testiranje nije učinjeno, potrebno je napraviti anti-TG IgA test (uz ukupni IgA). Ako su protutijela negativna, kod ove djece se preporučuje ponovno testiranje i ponavljanje protutijela specifičnih za celijakiju (2). Od prikazanih bolesnika, 4 je imalo određen HLA DQ heterodimer (svi HLA-DQ2 pozitivni), dok su ostalima ponavljani serološki nalazi iako je HLA status bio nepoznat.

Istraživanje provedeno u Švedskoj (CiPiS studija) obuhvatilo je 13860 djece rođene u razdoblju između 2001. i 2004. godine kojima je određena genska predispozicija za celijakiju i kojima je ponavljan probir u dobi 3, 9 i 15 godina. Rezultati su pokazali kako se celijakija može pojaviti kasnije u dječjoj dobi, čak i nakon što su raniji nalazi bili negativni. Naime, kod prvog probira u dobi 3 godine kod 3,4 % djece s genetskom predispozicijom postavljena je dijagnoza celijakije. U dobi 9 godina dijagnoza je postavljena kod narednih 3,1 % djece koja su u dobi 3 godine imali negativne nalaze i u dobi 15 godina kod 1 % djece koja su u dobi 3 i 9 godina imali negativne nalaze probira (6, 7). U

našem prikazu slučaja najstarije dijete u trenutku postavljanja dijagnoze imalo je 10 godina. Prikaz naših pacijenata, kao i rezultati opisanih studija, ukazuje na to da bi se probir kod djece koja pripadaju rizičnim skupinama morao ponavljati (6, 7). Navedeno se ne odnosi samo na djecu jer su Paa-vola i sur. pokazali su da i odrasli bliski rođaci osoba s celijakijom mogu postati pozitivni za celijakiju iako su ranije bili negativni. Osim toga, nije pronađena povezanost između prisutnosti simptoma ili komorbiditeta i kasnijeg razvoja celijakije, što potvrđuje potrebu ponavljanja probira ne samo kod simptomatskih nego i u slučaju asimptomatskih rođaka (8).

Za sada još nisu usuglašeni stavovi oko učestalosti ponavljanja probira i u kojoj dobi to treba učiniti. Prema ESPGHAN-ovim smjernicama, budući da negativan nalaz HLA DQ2 i DQ8 ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, preporuka je da se probir ograniči isključivo na one s pozitivnim HLA-rizikom (2). To je potvrđeno i u CiPiS studiji gdje su osim djece s genetskom predispozicijom pratili i djecu koja nisu imala genetsku predispoziciju i pokazali su da niti jedno dijete koje nije bilo nositelj rizičnog HLA haplotipa (HLA-DQB1\*02 i/ili DQB1\*03:02) nije razvilo celijakiju (7).

S druge strane, raniji početak bolesti mogao bi biti povezan s HLA-DQ2, pri čemu su homozigoti u najvećem riziku za razvoj celijakije u ranijoj dobi (6). Također, i studija autora Meijer i sur. u kojoj je od rođenja praćeno ukupno 944 djece s genetskom predispozicijom za celijakiju, potvrdila je da je rizik za razvoj celijakije najveći kod djece (posebno djevojčica) koja su HLA-DQ2 homozigoti. Autori su također predložili i model za personalizirani savjet o daljnjem praćenju djece s genetskom predispozicijom koji se temelji na nalazu HLA DQ haplotipa, dobi i spolu djeteta (9).

Ponavljanjem probira u rizičnim skupinama i pronalaženjem oboljelih možemo prevenirati određene komplikacije celijakije koje se javljaju u bolesnika, ako se ne pridržavaju bezglutenske prehrane kao jedinog načina liječenja. Bezglutensku prehranu ne smije se započinjati prije postavljanja dijagnoze jer ista može dati lažno negativan rezultat probira (1, 2). Također, u našem prikazu pokazali smo kako je važno raditi probir ne samo kod djece s pozitivnom obiteljskom dijagnozom, nego i kod djece koja pripadaju nekoj od rizičnih skupina

kao što su druge autoimune bolesti i kromosomopatije.

Zaključno, negativan nalaz za celijakiju kod djece s povećanim rizikom za razvoj celijakije ne znači da je celijakija isključena. Budući da se celijakija može javiti i kasnije tijekom života, nužno je takve bolesnike pratiti i dalje te ponavljati probir na celijakiju.

## ZAHVALA

Ovim putem htjeli bismo se zahvaliti bolesnicima koji su dopustili da se objave njihovi klinički podaci. Također, posebno hvala cijelom timu uključenom u liječenje i praćenje pacijenata prikazanih u ovome radu.

## LITERATURA

1. Mišak Z, Hojsak I, Despot R, et al. Celijakija – nove smjernice, što je zaista novo? – dijagnostički postupnik Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora. *Liječ Vjesn.* 2022;144(suppl 1):43–49.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156.
4. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
5. Stahl M, Liu E. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. In: UpToDate, Li BU, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://www.uptodate.com>
6. Björck S, Lynch K, Brundin C, Agardh D. Repeated Screening Can Be Restricted to At-Genetic-Risk Birth Cohorts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(2):271–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000946. PMID: 26301618.
7. Boström M, Brundin C, Björck S, Agardh D. Longitudinal screening of HLA-risk and HLA-nonrisk children for celiac disease to age 15 years: CiPiS study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(5):1143–1148. doi: 10.1002/jpn3.12181. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38477348.
8. Paavola S, Kurppa K, Huhtala H, Saavalainen P, Lindfors K, Kaukinen K. Coeliac disease re-screening among once seronegative at-risk relatives: A long-term follow-up study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(6):585–93. doi: 10.1002/ueg2.12255. Epub 2022 May 25. PMID: 35611878; PMCID: PMC9278577.
9. Meijer CR, Auricchio R, Putter H, et al. Prediction Models for Celiac Disease Development in Children From High-Risk Families: Data From the PreventCD Cohort. *Gastroenterology.* 2022;163(2):426–436. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.030. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487291.

### Adresa za dopisivanje:

Melani Kain Novak, dr. med.

Dom zdravlja Sisačko-moslavačke županije

Kralja Tomislava 1, 44000 Sisak

e-mail: [meelica.55@gmail.com](mailto:meelica.55@gmail.com)

SUMMARY

## Children at increased risk for celiac disease should continue to be monitored even after they have had a negative screening result once - a review of six patients

Melani Kain Novak, Mia Šalamon Janečić, Zrinjka Mišak

*Celiac disease is more common in people with certain autoimmune diseases (type I diabetes, autoimmune thyroid disease, autoimmune liver disease), chromosomal abnormalities (Down syndrome, Turner syndrome, or Williamson syndrome), immunoglobulin A deficiency, or a positive family history of celiac disease. These people should be screened for celiac disease even if they have no symptoms. In this case report, we would like to present six patients who were found to have an increased risk of celiac disease and were later diagnosed with celiac disease at the Children's Hospital Zagreb despite an initially negative screening test. The patients in our case report were screened for the following risk factors: a positive family history, Down syndrome, or type I diabetes. All patients initially had a negative screening test for celiac disease. The age at the start of screening varied (earliest at 16 months and latest at 3 years), as did the time it took for an initially negative screening test to become positive later in life (between 6 months and 8.5 years) and for the final diagnosis of celiac disease to be made (the earliest age at diagnosis was 22 months). All our patients were diagnosed based on the guidelines of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). In summary, a single negative screening result in children with an increased risk of celiac disease does not rule out celiac disease. As celiac disease can occur at any age, children at increased risk should be regularly monitored and screened for celiac disease.*

**Key words:** CELIAC DISEASE; CHILD; RISK FACTORS; CHROMOSOME ABERRATIONS

# Hereditarna hemokromatoza u pedijatrijskoj praksi

Jelena Roganović<sup>1</sup>, Izabela Kranjčec<sup>1</sup>, Lea Šarić<sup>2</sup>

*Hereditarna hemokromatoza je kliničko-patološki sindrom koji karakterizira prekomjerno nakupljanje željeza u parenhimnim organima s posljedičnim oštećenjem zahvaćenih organa. Cilj rada je ukazati na znakove koji u rutinskoj pedijatrijskoj praksi trebaju pobuditi sumnju na hemokromatozu. Prikazano je troje djece koje je zbog povišenih vrijednosti serumskog željeza i zasićenosti transferina upućeno na hematološku obradu. Genetskim testiranjem je u svih ispitanika dokazana homozigotna C282Y varijanta HFE gena kao potvrda dijagnoze. U praćenje i liječenje je uključen multidisciplinarni tim.*

*Zaključak: Pravovremeno postavljanje dijagnoze hereditarne hemokromatoze u asimptomatskih bolesnika ključno je za rano započinjanje terapije i prevenciju ireverzibilnih oštećenja organa.*

**Ključne riječi:** HEMOKROMATOZA; ŽELJEZO; FERITIN; DIJETE

## UVOD

Hereditarna hemokromatoza (HH) je autosomno recesivna bolest obilježena prekomjernim nakupljanjem željeza u parenhimnim organima s posljedičnim oštećenjem i funkcionalnom insuficijencijom zahvaćenih organa (1). Jedna je od češćih genetičkih metaboličkih bolesti u europskoj populaciji (2). Najzastupljeniji oblik HH je tip 1 uzrokovan alteracijama HFE gena, kojih je poznato više od stotinu. Najčešća je homozigotna C282Y varijanta, koja putem smanjene sinteze hepcidina uzrokuje prekomjernu intestinalnu apsorpciju željeza (1, 2). Liječenje je usmjereno na odstranjenje suviška željeza iz organizma flebotomijama, eritrocitoferezom ili farmakoterapijom inhibitorima protonske pumpe, uz pažljivo i redovito multidisciplinarno praćenje u koje su uključeni hematolog, gastroenterolog, kardiolog, endokrinolog, klinički genetičar i po potrebi druge specijalnosti (3, 4).

Cilj ovog rada je naglasiti važnost ranog prepoznavanja hereditarne hemokromatoze u pedijatrijskoj praksi te pravovremene intervencije.

## PRIKAZI BOLESNIKA

Prikaz bolesnika 1: Muško dijete u dobi od 7 godina upućeno je na hematološku obradu zbog blago povišenog serumskog željeza uočenog tijekom rutinskog vađenja krvi. Dječak je bio bez simptoma. Inicijalni laboratorijski nalazi prikazani su u Tablici 1. Jetra se palpivala 1 cm pod desnim rebrenim lukom, a ultrazvuk (UZV) abdomena prikazao je granično povećanu jetru uredne morfologije. Genetskim testiranjem utvrđena je C282Y homozigotnost. Oba roditelja su C282Y heterozigoti. U daljnjem tijeku dječak je redovito praćen klinički, laboratorijski i ultrazvučno. Vrijednosti serumskog željeza su bile u rasponu od 25 do 38  $\mu\text{mol/L}$ , a feritina 54 do 146  $\mu\text{g/L}$ . Nakon dvije godine

<sup>1</sup>Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematologiju, Ilica 197, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Coimbri, Coimbra, Portugal

**Tablica 1.** Vrijednosti laboratorijskih parametara

Laboratorijski parametar	Bolesnik 1	Bolesnik 2	Bolesnik 3	Referentni interval
E (10 <sup>12</sup> /L)	4.45	5.01	5.12	4.07 – 5.42
Hb (g/L)	131	162	155	118 – 149
Htc (L/L)	0.378	0.464	0.446	0.354 – 0.450
MCV (fL)	84.9	92.7	87.1	76.5 – 92.1
L (10 <sup>09</sup> /L)	6.95	6.70	8.97	4.4 – 11.6
Fe (μmol/L)	23	47	44	8,9 – 21,5
UIBC (μmol/L)	19	12	13	31 – 72
TIBC (μmol/L)	42	59	57	53 – 84
Zasićenost transferina (%)	54,8	79,7	77,2	< 45
Feritin - ili: inicijalna / najviša vrijednost (ng/mL)	39 / 146	62 / 99	66 / 96	10,3 – 55,8
AST (U/L 37°C)	30	21	21	14 – 39
ALT (U/L 37°C)	14	11	16	1 – 37
ALP (U/L 37°C)	320	174	302	179 – 472
GGT (U/L 37°C)	12	9	10	10 – 24

uočen je sistolički šum intenziteta 2/6 uz lijevi rub sternuma, a ultrazvuk srca je bio uredan. Zbog hipovitaminoze D (45.3 nmol/L; referentne vrijednosti 75-125 nmol/L) provedena je supstitucijska terapija tijekom 8 mjeseci. U daljnjem tijeku se redovito multidisciplinarno prati jedanput godišnje. Pet godina od postavljene dijagnoze je bez simptoma, urednog tjelesnog rasta i razvoja, te stabilnih laboratorijskih parametara.

Prikaz bolesnika 2: Žensko dijete u dobi od 12 godina upućeno je na obradu zbog policitemije utvrđene tijekom obrade glavobolje. Inicijalni nalazi pokazali su povišene vrijednosti hemoglobina, serumskog željeza, zasićenosti transferina i feritina (Tablica 1). Kliničkim pregledom bio je čujan sistolički šum intenziteta 2/6 uz lijevi rub sternuma, bez propagacije. UZV srca, elektrokardiogram (EKG), test opterećenja na traci i 24-satni EKG monitoring su bili uredni. Upućena je na pregled gastroenterologu, endokrinologu i neurologu. UZV abdomena je bio uredan. Hormonalni testovi, elektroencefalografija i magnetna rezonanca (MR) mozga su bili u granicama normale. Genetskom analizom je dokazana C282Y homozigotnost. Oba roditelja su heterozigoti za C282Y. U nastavku je redovito multidisciplinarno praćena 1 do 2 puta godišnje. Tri godine od postavljene dijagnoze je bez tegoba, urednog tjelesnog i spolnog razvoja, bez tegoba, stacionarnih laboratorijskih nalaza.

Prikaz bolesnika 3: Žensko dijete u dobi od 12 godina upućeno je na hematološku obradu zbog povišenih vrijednosti hemoglobina, serumskog željeza i feritina (Tablica 1). Od dojenačke dobi je pod nadzorom nefrologa zbog podvostručenja kanal-

nog sustava oba bubrega i vezikoureteralnog refluksa. Somatski status je, osim atopijskog dermatitisa, bio uredan. Ultrazvuk jetre, slezene i gušterače je bio uredan, uz poznatu blažu deformaciju lijevog bubrega i diskretno šire kalikse lijevog kanalnog sustava. EKG, holter EKG monitoring i UZV srca su bili uredni. Genetskim testiranjem utvrđena je C282Y homozigotnost. Preporučena je HFE genotipizacija roditelja. Tri godine od postavljene dijagnoze, bolesnica je u redovitom godišnjem multidisciplinarnom praćenju. Urednog je rasta i spolnog razvoja te stacionarnih laboratorijskih nalaza, bez simptoma i znakova bolesti.

## RASPRAVA

HH je autosomno recesivni poremećaj metabolizma željeza obilježen prekomjernom intestinalnom apsorpcijom željeza s posljedičnim odlaganjem željeza u parenhimne stanice vitalnih organa (1). HH može biti uzrokovana alteracijama bilo kojeg gena koji ometa fiziološke procese apsorpcije i eliminacije željeza. Tip 1 uzrokovan je alteracijama u HFE genu, tip 2 alteracijama u genima HJV ili HAMP, alteracije TFR2 gena uzrokuju tip 3, a alteracije u SLC40A1 genu uzrokuju tip 4 HH (5). Najčešći je tip 1 uzrokovan C282Y varijantom (zamjena gvanina alaninom na položaju 845, koja rezultira zamjenom cisteina u tirozin) (2). HFE gen kodira HFE protein koji je važan za regulaciju lučenja hepcidina kao glavnog regulatora ravnoteže željeza u organizmu. Hepcidin se sintetizira u jetri iz koje cirkulacijom dopijeva do ciljnih stanica, primarno enterocita, hepatocita i makrofaga. Inhibira ulazak apsorbiranog željeza iz duodenuma,

otpuštanje recikliranog željeza iz makrofaga i otpuštanje skladištenog željeza iz hepatocita u plazmu. U fiziološkim uvjetima, varijacije u potražnji za željezom moduliraju ekspresiju hepcidina (1).

Različite genetske alteracije mogu imati različite kliničke fenotipove: klinički definirana hemokromatoza sa znakovima preopterećenja željezom i oštećenjima ciljnih organa, bolest utvrđena biokemijskim testovima s povišenim vrijednostima feritina i zasićenosti transferina bez kliničkih simptoma, te rjeđi oblici s potvrđenom genetskom alteracijom i urednim laboratorijskim parametrima. Patološki proces započinje zbog nemogućnosti eliminacije željeza unesenog hranom (2). Prosječno se dnevno iz hrane apsorbira 1 do 2 mg željeza iz crijevnog lumena u enterocite, odakle se dalje transportira krvlju vezano za transferin do stanica, bilo za njihove metaboličke potrebe ili pohranu. Ne postoji poseban mehanizam izlučivanja željeza, osim ljuštenja epitelnih stanica kože, epitelnih stanica crijeva i menstruacije. U patološkim uvjetima, višak željeza se akumulira u parenhimnim stanicama jetre, srca, gušterače i drugih organa te zbog toksičnih učinaka uzrokuje disfunkcije zahvaćenih organa (6, 7).

Najčešći simptomi HH u ranoj fazi su umor i bolovi u zglobovima, iako do 18 % muškaraca i 5 % žena može biti bez simptoma (4). Hiperpigmentacija kože s karakterističnom brončanom bojom je posljedica povećane proizvodnje pigmenta melanina uslijed odlaganja željeza u koži. Nakupljanje željeza u srcu može uzrokovati kardiomiopatiju restriktivnog i dilatativnog tipa, aritmije i srčano zatajenje. Preopterećenje željezom povezano je i s oštećenom funkcijom vaskularnog endotela i povećanom debljinom intime-medije karotidne arterije i razvojem plakova. Artropatija se najčešće manifestira u drugim i trećim metakarpofalangealnim zglobovima uslijed taloženja željeza u sinovijalni prostor. Dijabetes melitus je posljedica oštećenja beta-stanica gušterače uslijed nakupljanja željeza (4). Ostale endokrine manifestacije uključuju hipogonadotropni hipogonadizam s posljedičnim poremećajem spolnih funkcija i neplodnosti u muškaraca (9). Oslabljena imunološki sustav i sklonost infekcijama uslijed preopterećenja željezom povezan je s poremećajem funkcije CD8+ T limfocita (4). U pedijatrijskoj populaciji je HH najčešće asimptomatska. Rani simptomi su često nespecifični i blagi što otežava dijagnozu. Na HH kod djeteta treba posumnjati ako postoji pozitiv-

na obiteljska anamneza ili povišene vrijednosti zasićenog transferina i serumskog feritina uz isključene druge uzroke sekundarnog preopterećenja (10). Bolje dijagnostičke mogućnosti, prvenstveno genetsko testiranje, kao i bolje poznavanje patofiziologije HH, omogućuju ranije postavljanje precizne dijagnoze. Najčešći simptomi u djece prije postavljanja dijagnoze uključuju umor, malaksalost, bolove u zglobovima i hepatomegaliju (1). Vrlo rijetki oblici juvenilne hemokromatoze s ranim početkom u djetinjstvu i najtežim formama su, uz tipične značajke hemokromatoze, udruženi s kardiomiopatijom, hipogonadizmom i drugim endokrinim disfunkcijama, a uzrokovani su alteracijama HJV (hemojuvelin) i HAMP (hepcidinski antimikrobni peptid) gena, koji su uključeni u sintezu hepcidina. Stoga je u slučaju sumnje na hemokromatozu i negativnih rezultata HFE genotipizacije, u ove djece indicirano proširiti genetsko testiranje na ne-HFE gene (11, 12).

U naših troje bolesnika su abnormalni laboratorijski nalazi - povišene vrijednosti serumskog željeza i zasićenosti transferina - pobudile sumnju na hemokromatozu prije razvoja kliničkih simptoma, zbog čega je učinjena HFE genotipizacija. Genotipizacija je indicirana u svih osoba u kojih je zasićenost transferina veća od 45 % i/ili razine serumskog feritina > 200 µg/L kod žena koje imaju menstruaciju ili 300 µg/L kod muškaraca i žena koje nemaju menstruaciju. Na genetsko testiranje treba uputiti i braću/sestre i roditelje te djecu bolesnika s potvrđenom dijagnozom HH (13). U svih roditelja naših bolesnika kod kojih je učinjena genotipizacija (4 od 6) dokazana je C282Y heterozigotnost. Heterozigoti obično nemaju klinički značajnu bolest, ali imaju laboratorijske promjene (povišene razine feritina ili zasićenosti transferina) bez prisutnosti simptoma ili oštećenja organa (14). Kompleksni heterozigoti za HFE gen (C282Y/H63D) mogu imati blago do umjereno povišene serumske koncentracije željeza, posebice u prisutnosti drugih čimbenika rizika, ali imaju mali rizik za preopterećenje željezom i udružene komplikacije. Kod ovih pojedinaca se preporučuje redovito laboratorijsko praćenje s ciljem ranog otkrivanja eventualnog nakupljanja željeza (15). Kod heterozigota s povišenim vrijednostima serumskih transaminaza i feritina > 1000 µg/L, indicirana je biopsija jetre (16). Biopsija jetre je invazivna pretraga, ali je u navedenih bolesnika važna za procjenu fibroze i odabir daljnjeg liječenja (17). U

slučajevima kada su rezultati HFE genotipizacije negativni, ali postoji klinička sumnja na hemokromatozu, biopsija jetre može pomoći u postavljanju dijagnoze. Prilikom procjene za biopsiju treba razmotriti i druge moguće bolesti jetre i rezultate neinvazivnih testova (18). Pri kvantificiranju taložnja željeza u jetri prednost imaju neinvazivne tehnike, poput magnetske rezonancije jetre.

Osnovno liječenje hemokromatoze predstavljaju ponavljane flebotomije, s ciljem postizanja serumske koncentracije feritina 50–100 µg/L (19). Prosječna dob bolesnika kod započinjanja flebotomija varira u rasponu od 40 do 60 godina, što je sukladno prosječnoj dobi postavljanja dijagnoze (u muškaraca se HH obično dijagnosticira ranije, jer menstrualni gubitak krvi prirodno smanjuje razine željeza kod oboljelih žena) (20). Uz praćenje razine serumskog feritina, važno je održavati vrijednosti hemoglobina iznad 11 g/dL. Nijedan od naših bolesnika nije imao potrebu za flebotomijom kao terapijskom intervencijom, što odgovara rano postavljenoj dijagnozi. Alternativa flebotomiji je eritrocitofereza kojom se selektivno odstranjuju eritrociti, a korisna je kod bolesnika s hipoproteinemijom i/ili trombocitopenijom. Inhibitori protonske pumpe, između ostalih učinaka, inhibiraju apsorpciju željeza i smanjuju učestalost flebotomija (4). Novija farmakološka istraživanja molekule eritroferona, koja djeluje kao regulator aktivnosti hepcidina, daju nadu u farmakološku regulaciju metabolizma željeza (21).

Od iznimne je važnosti redovito multidisciplinarno praćenje koje uključuje hematologa, gastroenterologa, endokrinologa i kardiologa. Najmanje svakih 12 mjeseci kontroliraju se biokemijski parametri (željezo, saturacija transferina, feritin, testovi jetrenih funkcija, alfa-fetoprotein, glukoza natašte i postprandijalno, glikozilirani hemoglobin, spolni hormoni, vitamin D, paratireoidni hormon, kalcij, fosfor u krvi i urinu) i UZV abdomena, a ostale pretrage kao UZV i MR srca ovisno o simptomima te pokazateljima disfunkcije organa (3). U liječenju je potreban individualizirani pristup. Preporučuje se izbjegavanje namirnica bogatih željezom i vitaminom C koji povećava apsorpciju željeza. Također se savjetuje izbjegavati konzumaciju riba i školjki zbog mogućnosti zaraze bakterijom *V. vulnificus* i rizika od sepse (16). Postupnik za dijagnozu HH prikazan je na slici 1.

Zaključno, u radu je prikazano troje djece u dobi 7 do 12 godina, u kojih je postavljena sumnja na hemokromatozu isključivo na temelju abnormalnih laboratorijskih nalaza. Dijagnoza je potvrđena genetskim testiranjem. U rutinskoj pedijatrijskoj praksi, u sve djece s povišenim razinama serumskog željeza, feritina i zasićenosti transferina treba u diferencijalnoj dijagnozi razmotriti i isključiti hemokromatozu. Rana dijagnoza, uvođenje dijetetskih mjera, redovito kliničko praćenje u koje je uključen multidisciplinarni tim te redoviti laboratorijski i ultrazvučni monitoring, ključni su za dobru prognozu HH.

### Skraćenice:

ALP	- alkalna fosfataza
ALT	- alanil-aminotransferaza
AST	- aspartat-aminotransferaza
E	- eritrociti
EKG	- elektrokardiogram
Fe	- željezo
GGT	- gama-glutamilttransferaza
Hb	- hemoglobin
HH	- hereditarna hemokromatoza
Htc	- hematokrit
MCV	- prosječni volumen eritrocita (engl. <i>mean corpuscular volume</i> )
MR	- magnetna rezonanca
TIBC	- ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>total iron binding capacity</i> )
UIBC	- nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>unsaturated iron binding capacity</i> )
UZV	- ultrazvuk

### LITERATURA

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139(2):393-408, 408.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.013.
- Katsarou MS, Pappasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm*. 2019;110:201-22. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.010.
- Adams P, Altes A, Brissot P, et al. Contributors and Hemochromatosis International Taskforce. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatol Int*. 2018;12(2):83-6. doi: 10.1007/s12072-018-9855-0.
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1202-18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315.
- Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. In: StatPearls [Internet]. 2024 Oct 6 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>

6. Moyer TP, Highsmith WE, Smyrk TC, Gross JB Jr. Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation. *Clin Chim Acta*. 2011;412(17-18):1485-92. doi: 10.1016/j.cca.2011.04.007.
7. Srivastava NK, Mukherjee S, Mishra VN. One advantageous reflection of iron metabolism in context of normal physiology and pathological phases. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;58:277-94. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.10.006.
8. Haddy TB, Castro OL, Rana SR. Hereditary hemochromatosis in children, adolescents, and young adults. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1988;10(1):23-34. doi: 10.1097/00043426-198821000-00006.
9. Štimac D, Milić S. Nasljedna hemokromatoza - mogućnosti u dijagnostici i terapiji. *Acta Med Croat*. 2003;57:237-40.
10. Corti P, Ferrari GM, Faraguna MC, et al. Haemochromatosis in children: A national retrospective cohort promoted by the A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica) study group. *Br J Haematol*. 2024;204(1):306-14. doi: 10.1111/bjh.19208.
11. Piperno A, Bertola F, Bentivegna A. Juvenile Hemochromatosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. 2005 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1170/>
12. Villa Nogueyra S, Trujillo Rodríguez MF, Garcia Oliva ML, et al. The Genetic Diagnostics of Hemochromatosis: Disparities in Low- Versus High-Income Countries. *Cureus*. 2024;16(7):e64074. doi: 10.7759/cureus.64074.
13. Tavill AS, Adams PC. A diagnostic approach to hemochromatosis. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(8):535-40. doi: 10.1155/2006/934098.
14. Turbiville D, Du X, Yo J, Jana BR, Dong J. Iron Overload in an HFE Heterozygous Carrier: A Case Report and Literature Review. *Lab Med*. 2019;50(2):212-7. doi: 10.1093/labmed/lmy065.
15. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HealthIron Study Investigators. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009;50(1):94-101. doi: 10.1002/hep.22972.
16. Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(9):890-3. doi: 10.1097/MCG.0b013e31819069c1.
17. Whittington CA, Kowdley KV. Review article: haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(12):1963-75. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01371.x.
18. Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology*. 2011;43(5):433-9. doi: 10.1097/PAT.0b013e3283490e04.
19. Barton JC, Parker CJ. HFE-Related Hemochromatosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 2000 Apr 3 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301613/>
20. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet*. 2007;370(9602):1855-60. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61782-6.
21. Babar S, Saboor M. Erythroferrone in focus: emerging perspectives in iron metabolism and hematopathologies. *Blood Sci*. 2024;6(4):e00198. doi: 10.1097/BS9.000000000000198.

#### Autor za dopisivanje:

Prof. dr. sc. **Jelena Roganović**, dr. med  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 01 6445775  
E-mail: [jelena.roganovic@kdb.hr](mailto:jelena.roganovic@kdb.hr)

## SUMMARY

# Hereditary hemochromatosis in a pediatric practice

*Jelena Roganović, Izabela Kranjčec, Lea Šarić*

*Hereditary hemochromatosis is a clinical-pathological syndrome characterized by excessive accumulation of iron in parenchymal organs, leading to subsequent damage of the affected organs. The aim of this paper is to highlight the signs that should raise suspicion of hemochromatosis in routine pediatric practice. We present three children referred for hematological evaluation due to elevated serum iron levels and transferrin saturation. Genetic testing confirmed a homozygous C282Y variant in the HFE gene in all cases, thereby confirming the diagnosis of hereditary hemochromatosis. The patients were further regularly followed up by a multidisciplinary team.*

*Conclusion: Timely diagnosis of hereditary hemochromatosis in asymptomatic pediatric patients is crucial for the early intervention and prevention of irreversible organ damage.*

**Key words:** HEMOCHROMATOSIS; IRON; FERRITIN; CHILD

# Specifičnosti pedijatrijskog elektrokardiograma

Maja Batinica\*

**Ključne riječi:** ELEKTROKARDIOGRAFIJA; DOJENČE; DIJETE; ADOLESCENT; RAST I RAZVOJ

Elektrokardiografija (EKG) je jednostavna metoda za provjeru električne aktivnosti srca, indirektno i motoričke funkcije srca. Osnovni principi interpretacije EKG-a u djece su identični onima u odraslih, no kako se dijete mijenja od fetusa, novorođenčeta, dojenčeta, predškolskoga djeteta, školskoga djeteta do adolescenta, tako se mijenja i fiziologija srca i položaj srca u odnosu na prednju prsnu stijenku, rezultirajući specifičnostima za dob djeteta. Promjene pojedinih varijabli najbrže se odvijaju tijekom dojenačke dobi.

Osobitosti EKG-a u djece su prvenstveno uvjetovane hemodinamskim prilikama. Odnosi mišićne mase lijeve i desne klijetke su kod poroda 1:1,3 u korist desne klijetke. Snižanjem plućne vaskularne rezistencije definitivni se odnosi otpora i tlakova u plućnom i sustavnom krvotoku uspostavljaju za 2-6 tjedana postnatalnog života. Tako na kraju novorođenačke dobi lijeva klijetka preuzima električnu dominaciju, u dobi 6 mjeseci odnosi mišićnih masa klijetki su 2:1 u korist lijeve klijetke, a u preadolescenciji se doseže konačan odnos od 2,5:1. U zdrave dojenčadi i djece glavne promjene EKG-a obilježava o dobi ovisna tranzicija morfologije QRS-kompleksa, trajanje QRS-a, te obrazac ST-segmenta i T-vala. Tijekom razvoja postepeno se smanjuje srčana frekvencija, a povećavaju se trajanje P-vala, PR-intervala i QRS-kompleksa. Prvih mjeseci života QRS-voltaže su niže u usporedbi s onima u kasnijoj dobi. Srednja QRS-električna os u frontalnoj ravnini se pomiče s desna u

lijevo. Normalna dominacija desne klijetke u novorođenačkom razdoblju postepeno biva zamijenjena dominacijom lijeve klijetke u kasnijem djetinjstvu i u odrasloj dobi; odraz navedenog u EKG-u je progresija R-valova u prekordijalnim odvodima. Pri rođenju i prvih nekoliko tjedana života viđaju se visoki R-valovi i mali S-valovi u odvodima V3R, V4R i V1, a duboki S-valovi i mali R-valovi lijevo prekordijalno - V6 i V7. S uspostavljanjem dominacije lijeve klijetke, u dobi 2 mjeseca, prekordijalni odvodi poprimaju više adultni obrazac s dubljim S-valovima desno prekordijalno i višim R lijevo prekordijalno. U toj je dobi još prominentan R-val u V1. U dobi jedne godine prekordijalna progresija R-valova slična je onoj u odrasloj dobi, s malim R i dubokim S desno prekordijalno. I T-valovi se karakteristično mijenjaju. U prvim minutama poslije poroda T-val je pozitivan u V1 i V6; u sljedećih nekoliko sati može doći do zaravnjenja ili inverzije T-valova lijevo prekordijalno. Tijekom sljedećih nekoliko dana dolazi do inverzije T-valova u V1 i njihove pozitivnosti u V6. Konačno, T-valovi ponovno postaju pozitivni u V1 nakon 7-8 godine života, no mogu i ostati inverzni tijekom adolescencije (tzv. juvenilni obrazac).

U svakoj dobnoj skupini su velike varijacije unutar normalnog raspona, no općenito, što je mlađa dobna skupina, to su širi rasponi normale.

Pri analizi elektrokardiograma je važan sistematski pristup koji smanjuje mogućnost previda. Mjerenja intervala se obavljaju u II odvodu. Pri inter-

\*Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

pretaciji srčane frekvencije treba imati na umu dob i fiziološko stanje djeteta.

U djece se često (7–10 %) nalazi nepotpuni (parcijalni) blok desne grane, te se postavlja pitanje racionalnog pristupa. S elektrofiziološkog stajališta se ne shvaća blokom, već posljedicom drukčijeg aktiviranja desne klijetke. Može biti normalna varijanta u zdravog djeteta, a od srčanih grešaka najčešće se javlja uz volumno opterećenje desne klijetke uslijed atrijskog septalnog defekta. Uz preduvjet tehnički ispravno postavljenih elektroda pri snimanju, nalaz treba interpretirati u kliničkom kontekstu. Ukoliko su voltaže  $r$  i  $r'$  zubaca uredne, a QRS-kompleks normalnog trajanja, može se smatrati urednim nalazom. Ako je  $R' > 10$  mm, indicirana je dodatna obrada – ehokardiografija.

Zaključno, elektrokardiografski nalaz treba interpretirati u okviru kliničke slike. Granica između normalnog i patološkog elektrokardiograma nije uvijek oštra. Analiza elektrokardiograma cum grano salis je dragocjena jer je davno rečeno da “više ljudi boluje od svog elektrokardiograma, nego od srca”. Osobito treba imati na umu specifičnosti EKG-zapisa u djece jer i ovdje vrijedi poznata teza da dijete nije mali odrasli.

## LITERATURA

1. Škrablin-Kučić S. Fetalna cirkulacija i kardiovaskularna dinamika. In: Malčić I, Škrablin-Kučić S, et al. Fetalna i neonatalna kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 39.
2. Park MK, Guntheroth WG. How to read pediatric ECGs. 3rd ed. St. Louis: Mosby - Year Book, Inc.; 1992.
3. Surawicz B, Knilans TK. Chou's electrocardiography in clinical practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 647-57.
4. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. Heart. 2005;91(12):1626-30. doi: 10.1136/hrt.2005.067470
5. Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. Eur Heart J. 2002;23(17):1329-44. doi: 10.1053/euhj.2001.3071
6. Duraković Z, Babić Z, Manola Š, et al. Elektrokardiogram u kliničkoj praksi. 3. izd. Zagreb: Medixova medicinska biblioteka; 2024.

### Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. **Maja Batinica**, dr. med., spec. pedijatrije, subspecijalist pedijatrijske kardiologije  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Klaićeva 16, Zagreb  
e-mail: [mbatini2@gmail.com](mailto:mbatini2@gmail.com)

# Urinary tract infections in children under 12 years of age

Martin Ćuk\*

**Key words:** URINARY TRACT INFECTIONS; VESICO-URETERAL REFLUX; ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS

As there are no modern national guidelines for the treatment of urinary tract infections (UTIs) in children under 12 years of age (in Croatia there are ISKRA guidelines for the diagnosis and treatment of UTIs in persons over 12 years of age), this article aims to summarize several current international guidelines and research findings on the incidence, diagnosis, consequences and prophylaxis of UTIs (1).

Based on the widely accepted view that UTIs in the youngest age group represent a systemic infection with secondary urinary tract involvement, modern guidelines distinguish between infants under two months of age and older infants and children (2). UTIs account for 5–14 % of pediatric emergency admissions and are the cause of fever in 7 % of cases. In the first six months of life, urinary tract infections are more common in uncircumcised male infants than in female infants, but the incidence shifts in favor of female infants later in life.

The clinical presentation of urinary tract infections varies according to age. Younger children may present with crying, irritability, or feeding difficulties along with fever, while older children may present with dysuria, increased urinary frequency, and occasionally incontinence with urinary urgency. Laboratory findings should confirm leukocyturia (a urine dipstick test for leukocyte esterase is sufficient) and the presence of nitrites. Nitrites only become positive if the urine remains in the bladder for at least four hours. Urine should be delivered to the laboratory for microbiological analysis as soon as possible, ideally within four

hours of collection. If access to the laboratory is delayed, the urine can be stored in the refrigerator for up to 24 hours. According to the American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines (3), the only valid methods for urine specimen collection are one-time catheterization or suprapubic aspiration. In contrast, the Swedish Reflux Trial and NICE guidelines indicate that catheterization is unnecessary. In Croatia, urine samples are often collected using urine collection bags, where prior genital hygiene is required and the bag should not remain in the body for more than one hour. However, in the upcoming national guidelines, catheterization is likely to be recommended as the standard for collecting urine samples for microbiological analysis.

Acute pyelonephritis should be treated for 10–14 days, starting after a urine culture has been taken. If the child is in good general health and tolerates oral medication, oral therapy can be initiated; otherwise, parenteral therapy is required. There are no clear recommendations for initial therapy in children under 12 years of age, but third-generation cephalosporins are often preferred in clinical practice.

According to the NICE guidelines, urinary tract infections are classified as typical or atypical (1). Atypical UTIs include non-*E. coli* pathogens, persistent fever despite 48 hours of treatment, abdominal mass or tenderness, weak urine stream, elevated creatinine levels, and a severe clinical

---

\*Department of pediatrics Zagreb, Klaićeva 16

course. The NICE pathway “Fever in children under 5 years of age” can be used to assess the severity of a urinary tract infection (4).

All children diagnosed with pyelonephritis should have a renal ultrasound either during treatment or ideally two weeks after completion of treatment. If the child has recurrent UTIs, atypical UTIs, or abnormal ultrasound findings, contrast-enhanced urosonography of the urinary bladder (VUS), which is available in many hospitals, is recommended.

Vesicoureteral reflux (VUR) is present in one third of children who have had acute pyelonephritis. According to the RIVUR study, antibiotic prophylaxis does not prevent renal scarring if treatment of the urinary tract infection is initiated within 48 hours of the onset of symptoms, but reduces the number of infections in children with grade III or higher VUR. The results of the Swedish Reflux Trial differ from those of the RIVUR study (5, 6). Prophylaxis is generally recommended for VUR grade III or higher, and recurrent UTIs in lower grade VUR.

## REFERENCES

1. Škerk V, et al. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/02/Smjernice-ISKRA-antimikrobnoliječenje1.pdf>
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-66143835667141>.
3. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595–610. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143/resources>
5. Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*. 2011;7(6):594–600. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.08.008.
6. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2367–76. doi: 10.1056/NEJMoa1401811.

### Correspondence to:

Primarius **Martin Ćuk**, MD, PhD.  
Children’s Hospital Zagreb  
Klaićeva 16, Zagreb  
e-mail: [martin.cuk@kdb.hr](mailto:martin.cuk@kdb.hr)

# Povišene aminotransferaze - od kuda krenuti?

Mia Šalamon Janečić\*

**Ključne riječi:** TRANSAMINAZA; BOLESTI JETRE; DIJETE

Pedijatri u kliničkoj praksi relativno često utvrde povišene vrijednosti „jetrenih” enzima - alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) kao pokazatelje hepatocelularnog oštećenja, te gama glutamil transferaze (GGT) i alkalne fosfataze (ALP) koji ukazuju na zahvaćenost i bilijarnog trakta. U obradi moguće jetrene bolesti bitni su nalazi sintetske jetrene funkcije - albumini, protrombinsko vrijeme (PV) i INR (međunarodni normalizirani omjer, engl. International Normalized Ratio), kao i ekskrecijske funkcije - ukupni i konjugirani bilirubin. Za naglasiti je da PV INR vrijednost  $>2$  koja se ne korigira davanjem vitamina K ukazuje na jetreno zatajenje. U procjeni težine jetrene bolesti vrijednost povišenih koncentracija jetrenih enzima nije uvijek mjerodavan pokazatelj ozbiljnosti bolesti niti mogućeg ishoda bolesti, kao što niti uredne vrijednosti ne isključuju prisutnost jetrene bolesti (1). Ipak, radi lakše procjene daljnjeg postupanja, koncentracije jetrenih enzima dijelimo u blago povišene (2-5 x iznad gornje referentne vrijednosti (normale, N) za dob i spol), umjereno povišene (5-10 x N) i značajno povišene ( $>10$  x N) (2).

Djeca s povišenim koncentracijama jetrenih enzima mogu biti bez simptoma bolesti ili imati različit spektar simptoma, a diferencijalna dijagnoza je vrlo široka, od akutnih i kroničnih bolesti jetre do različitih sistemskih bolesti i ekstrahepatalnih uzroka (Tablica 1). Jedan od najčešćih uzroka povišenih koncentracija jetrenih enzima u djece bilo

koje dobi su infekcije, i to virusne infekcije (2). Drugi mogući uzroci povišenih jetrenih enzima u mlađe i starije djece su manjak alfa 1 antitripsina, lijekovima uzrokovano jetreno oštećenje, kao i cista koledokusa (1). U mlađe djece su uz navedene, mogući uzroci i različite kolestatske bolesti (bilijarna atrezija, Alagilleov sindrom, progresivna familijarna intrahepatalna kolestaza itd.) kao i brojne metaboličke bolesti koje su pojedinačno iznimno rijetke, ali zajedno uzrokuju značajan udio jetrenih bolesti dojenčadi i male djece, a moguća je i tumorska bolest (hepatoblastom) (3). U starije djece u razvijenim zemljama najčešći uzrok povišenih koncentracija jetrenih enzima je jetrena bolest kao posljedica metaboličkog sindroma (4). S obzirom na visoku prevalenciju ovog poremećaja prema najnovijim smjernicama preporučuje se u djece koja su pretela i u djece s prekomjernom tjelesnom masom (TM) koja imaju još neki rizični čimbenik provesti probir na jetrenu bolest (4). Ipak, i u djece s prekomjernom TM i metaboličkim sindromom uvijek je potrebno isključiti druge moguće jetrene bolesti. U starijoj dječjoj dobi uz ranije navedene uzroke to su autoimuni hepatitis, sklerozirajući kolangitis i Wilsonova bolest (1).

U procjeni svakog pacijenta osnovno je uzeti detaljnu anamnezu i status. U statusu je bitno obratiti pažnju na upozoravajuće znakove kao što su slabije somatsko napredovanje, žutica, znaci češanja, „spider nevusi”, ksantomi, šum nad prekor-dijem, ascites, hepato- ili splenomegalija, batića-

\*Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

sti prsti, mišićna slabost ili drugo odstupanje u neurološkom statusu. U anamnezi ciljano ispituje-mo o simptomima infekcije, gubitku na tjelesnoj masi, stolici, uzimanju lijekova, obiteljskoj ana-mnezi jetrenih ili drugih sistemskih bolesti, mogu-ćem srodstvu unutar obitelji. U slučaju povišenih jetrenih enzima i bilo kojih upozoravajućih znako-va dijete je potrebno odmah uputiti na obradu pe-dijatrijskom gastroenterologu (2). Ako dijete ima blago povišene jetrene enzime i nema upozorava-juće znakove preporučuje se ponoviti laboratorij-sku obradu za 1-2 tjedna uz dodatne nalaze (SE, CRP, KKS, AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, urati, urea, kreatinin, GUK, CK, LDH, albumini, PV, INR) (2). Ako u ponovljenim nalazima postoje znaci je-trene disfunkcije potrebno je uputiti dijete ga-stroenterologu. Kod umjereno do značajno povi-šenih jetrenih enzima uz jasne simptome infekcije preporučuje se ponoviti proširene nalaze za 24-72 h s ili bez mikrobiološke obrade. Ako postoji sum-nja na oštećenje uzrokovano lijekom, ukida se lijek i ponavljaju se prošireni nalazi za 2 dana. Kod po-goršanja ili perzistiranja povišenih vrijednosti u kontrolnim nalazima, znakova poremećene sin-tetske funkcije ili nejasnog uzroka, preporučuje se odmah poslati na daljnju obradu (2). Potrebna je daljnja obrada i perzistirajuće blago povišenih na-laza (5). Ako nije bilo potrebe za daljnjom obra-dom gastroenterologa, potrebno je pratiti vrijed-nosti koncentracija jetrenih enzima do potpune normalizacije, a poželjno je i ponoviti nalaze za 1-2

mjesec kako bi isključili fluktuirajuće povišene na-laze (5).

## LITERATURA

1. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotrans-ferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018;103(5):228-30. doi: 10.1136/archdischild-2016-311935.
2. Costa JM, Pinto SM, Santos-Silva E, Moreira-Silva H. Inci-dental hypertransaminasemia in children – a stepwise ap-proach in primary care. *Eur J Pediatr.* 2023;182(4):1601-9. doi: 10.1007/s00431-023-04825-4.
3. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hyper-transaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol.* 2013;19(18):2740-51. doi: 10.3748/wjg.v19.i18.2740.
4. ESPGHAN, EASL, NASPGHAN, et al. Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(5):1190-6. doi: 10.1002/jpn3.12156.
5. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(3):259-62. doi: 10.1016/j.clin-re.2014.02.010.

### Autor za dopisivanje:

Mia Šalamon Janečić, dr. med.  
Klaićeva 16, 10 000 Zagreb  
mob. 0914600466  
e-mail: [miasalamon@hotmail.com](mailto:miasalamon@hotmail.com)

# (Non)orthopaedic problems of children and adolescents

Marijana Šimić Jovičić\*

**Key words:** INFANT; FOOT; FLATFOOT; GAIT; LEG; MUSCULOSKELETAL ABNORMALITIES

The purpose of this article is to briefly describe some of the most common conditions related to the health of the locomotor system of children and adolescents that pediatricians and family doctors encounter.

## 1. Foot issues

The baby foot examination includes an evaluation of the correctability of the suspected deformity. The axis of the foot in relation to the lower leg should also be evaluated simultaneously. *Pes calcaneus* is frequently present at birth, the foot is extended dorsally to its maximum but can be easily positioned into plantar flexion. If there are no lower leg deformities, this condition will improve spontaneously.

*Metatarsus adductus* is characterized by adduction of the forefoot in relation to the rearfoot, so the lateral edge of the foot is curved. While observing the foot from below, the examiner holds the heel with one hand while with the other hand applying pressure to the medial side of the forefoot in the lateral direction. If the normal position and the straight lateral edge of the foot can be achieved with gentle pressure, the foot is correctable. Stimulation can be helpful in babies who appear to have feet twisted inwards. By tickling the lateral edge of the foot, the baby will spontaneously correct the position of their foot by activating peroneal muscles. Any deformity that cannot be corrected by gentle manipulation requires consultation with a paediatric orthopaedist.

Formation of the longitudinal (medial) foot arch is related to walking. In babies and small children, it

is filled with fatty tissue which gradually declines so the medial arch starts to appear, only to be fully formed by the age of about 6. On clinical examination, the medial arch becomes clearly visible when the child stands on tiptoes, or when the child is sitting and the great toe is pushed up by the examiner. It should be observed whether the medial arch is normally elevated, touches the ground, or is too high. When observing the feet from below, the reddish skin of the metatarsal, lateral foot edge, and calcaneal weight-bearing skin in the loaded plantar zone can be normally noticed as well as the whitened skin of the non-loaded medial part of the sole. This provides information about functional weight-bearing. Observing the feet from the back, when climbing on the toes, the heels from the valgus position normally transit inwards. Severe forms of flatfeet, in which weight-bearing is greater on the medial than on the lateral side (the medial arch of the foot is in contact with the floor), callus formation, painful feet, absence of the normal heel transition, and any observed asymmetries between the feet requires a paediatric orthopaedist consultation.

## 2. Leg issues

During normal development, infants and toddlers often have bowlegs (*genu varum*). *Genu varum* in steadily walking children needs to be investigated since it is expected that they become slightly knock-kneed (*genu valgum*), which is especially

---

\*Department of orthopedics, Zagreb, Klaićeva 16

noticeable at the age of about 3–4. With further growth, the legs become straight, although up until the age of 10 most cases of genu valgum are physiological but give cause for concern if the child is obese. In adolescents, a slight genu varum or valgum can be tolerated. Any asymmetry of the lower extremities axis and leg length discrepancies require referral to orthopaedic specialists.

Children have naturally increased anteversion of the femoral neck in relation to the femoral condyles, which is often a reason for the *in-toeing gait* and sitting in the shape of the letter W. Neck anteversion naturally decreases, and most children by the age of 10 outgrow this condition.

### 3. Spine and chest issues

While examining the spine, the observer should ask the child to bend down while keeping the horizontal position of the pelvis, knees perfectly straight, and hands down aligned. This can be more precise if the patient is seated. Sitting position also excludes the influence of the leg length discrepancies if present. It is important to spot the rib or lumbar prominence indicating *structural scoliosis*. The scoliometer is helpful here. Patients with a rib or lumbar prominence of 5 ° or more require an examination by a pediatric orthopaedist and a special spine radiogram. If the rib asymmetry is below this value, they can be referred to a physiatrist with experience in paediatric and adolescent physiatry. However, caution is needed in obese patients whose scoliometer rib asymmetry may be falsely less severe.

*The fixed hyperkyphosis of the thoracic spine or kyphosis of the lumbar spine* requires an orthopaedic examination so that thoracic hyperkyphosis doesn't even out as the patient straightens up from a forward-bending posture. Also, children and adolescents should be able to touch the floor

with their fingertips while keeping their knees straight. If unable to do so, this indicates contraction of the hamstrings which often goes together with thoracic hyperkyphosis, contracted pectoral muscles, and pelvic tilt. To examine the pectorals, the shoulders of the upright patient are pushed backward. If the pectoral muscles are contracted, the shoulder remains in front of the thoracic plane. Even if there is no fixed hyperkyphosis, a permanent kyphotic posture can trigger juvenile kyphosis (Scheuermann's disease) during puberty which should be corrected on time, so a referral to the physiatrist is recommended.

Because of the sternum retraction in the *funnel chest (pectus infundibuliforme)*, cardiac and pulmonary function are the most important to assess in severe cases, as well as psychological distress. Scoliosis and thoracic spine hyperkyphosis may also be noticed. Surgical correction by a thoracic surgeon is reserved only for very severe forms.

*Keeled chest (pectus carinatum)* is not associated with cardiopulmonary dysfunction but is frequently associated with Scheuermann's disease. The treatment is conservative with a brace and should be implemented primarily in schoolchildren, as it will not have much effect by the time of adolescence.

## REFERENCES

1. Hefti F. Pediatric Orthopedics in Practice. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015.

### Correspondence to:

**Marijana Šimić Jovičić**, MD, PhD.

Children's Hospital Zagreb

Klaićeva 16, Zagreb

e-mail: [marijana.simic.jovicic@gmail.com](mailto:marijana.simic.jovicic@gmail.com)

# Šum nad prekordijem - jesu li svi šumovi patološki?

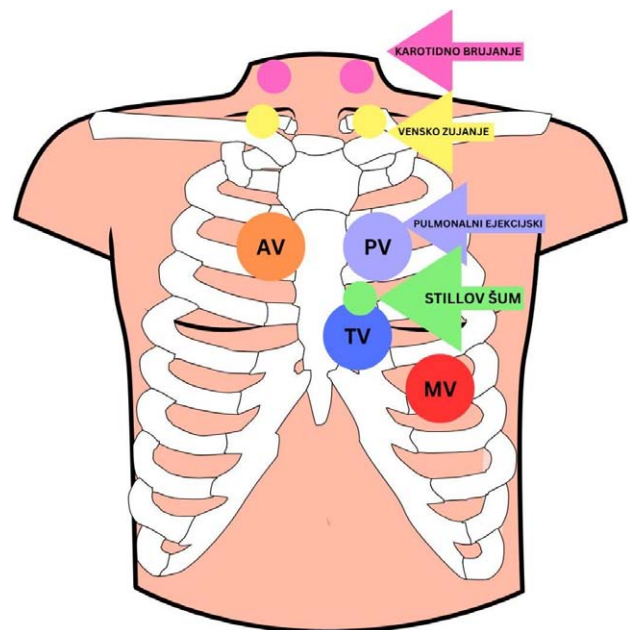
Višnja Tokić Pivac<sup>1</sup>, Maja Vugrinec Mamić<sup>1</sup>, Marin Petković<sup>2</sup>, Jakov Mamić<sup>3</sup>

**Ključne riječi:** AUSKULTACIJA; SRCE; ŠUMOVI SRCA; ULTRAZVUK

Svrha ovog priopćenja je pomoći liječnicima da lakše razluče nedužne od patoloških prekordijalnih šumova, koji zahtijevaju daljnju kardiološku obradu.

Auskultacija je tek dio fizikalnog pregleda, a slijedi detaljnu anamnezu. Važno je dobiti podatke o pre-natalnom i perinatalnom razdoblju, dosadašnjem somatskom i psihomotornom napredovanju, postojanju prirodnih mana, epizodama cijanoze, respiratornim infekcijama, tegobama u naporu, gubicima svijesti i neurološkim simptomima te medikamentoznoj terapiji. Važan je i podatak o prethodno notiranim auskultacijskim fenomenima. U obiteljskoj anamnezi treba obratiti pozornost na postojanje srčanih grešaka, hereditarnih sindroma, kardiomiopatija te iznenadnih smrti.

Kod fizikalnog pregleda najvažnije je procijeniti opće stanje djeteta, a uz to nutritivni, respiratorni status te rast i razvoj. Centralna cijanoza može biti znak postojanja desno-lijevog pretoka, a oznojena i blijeda koža srčane dekompenzacije. Fenotipske karakteristike i postojanje pridruženih prirodnih anomalija mogu nas upućivati na specifične genetske sindrome. Deformitet prsnog koša može ukazivati na postojanje bolesti vezivnog tkiva, a izbočenje prsišta i na kardiomegaliju. Batičasti prsti znak su kronične hipoksije. Svakako treba zabilježiti i postojanje perifernih edema te ascitesa te palpirati jetru. Oslabljene periferne pulzacije uz ubranu frekvenciju pulsa upućuju na



AV - aortna valvula; MV - mitralna valvula; PV - pulmonalna valvula; TV - trikuspidna valvula;

Slika je izrađena uz pomoć računalnog programa Canva ([www.canva.com](http://www.canva.com))

**Slika 1.** Nedužni šumovi nad prekordijem

stanje šoka. Ukoliko se ne uspijevaju palpirati pulzacije na donjim ekstremitetima, moguće je da se radi o koarktaciji aorte. Standardni dio fizikalnog pregleda je i mjerenje saturacije krvi kisikom i arterijskog tlaka djetetu starijem od tri godine, a po potrebi i mlađem (1-3).

Auskultaciji većeg i suradljivog djeteta treba prethoditi palpacija prekordija, juguluma i vrata, čime

<sup>1</sup>Odsjek za kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3b, 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

**Tablica 1.** Gradacija prekordijalnog šuma prema intenzitetu

Gradacija	Intenzitet šuma
1	jedva čujan
2	tih, ali lako čujan
3	umjereno glasan, no nije popraćen strujanjem
4	glasniji, popraćen strujanjem
5	čujan stetoskopom jedva prislonjenim uz prsa
6	čujan stetoskopom odmaknutim od prsa

ćemo uočiti hiperaktivni prekordij zbog volumnog opterećenja ili strujanje uslijed turbulencije protoka.

Srce se auskultira iznad četiri temeljne točke, koje su prikazane na slici 1.

Prilikom auskultacije treba obratiti pozornost na srčane tonove, koji su kod zdravog srca jasni i glasni. Drugi ton, koji nastaje zatvaranjem polumjesečastih zalistaka, fiziološki je pocijepan u ovisnosti o respiracijama. Međutim, ako se čuje široko pocijepan drugi ton, moguće je da se radi o pulmonalnoj stenozu ili bloku desne grane, dok fiksno pocijepan može ukazivati na postojanje atrijskog septalnog defekta. Treći srčani ton najbolje se čuje na srčanom vršku i normalno može biti prisutan kod djece i mladih odraslih. Čujan je kod brzog ventrikularnog punjenja odmah nakon otvaranja atrio-ventrikularnih zalistaka, a može biti i znak dilatacije te smanjene popustljivosti ventrikla. Četvrti srčani ton uvijek je patološki, a posljedica je jake atrijske kontrakcije protiv očvrstnule klijetke. Galopni ritam predstavlja kombinaciju glasnog trećeg ili četvrtog srčanog tona i tahikardije te je uvijek patološki znak.

Uz srčane tonove, povremeno se čuje i dodatni zvuk - klik. Ejekcijski klik nalikuje pocijepanosti prvog tona i najbolje se čuje na bazi srca. Znak je stenozu polumjesečastih zalistaka ili uvećane velike arterije. Midsistolčki klik najbolje se čuje na apeksu i znak je prolapsa mitralne valvule. Otvorni zvuk (engl. opening snap) kod mitralne stenozu čuje se nakon drugog srčanog tona, najbolje na srčanom vršku (1–3).

Kod prekordijalnog šuma važno je opisati njegov intenzitet, tip, lokaciju, prenošenje i kvalitetu. Gradacija sistoličkog šuma prema intenzitetu prikazana je u tablici 1.

**Tablica 2.** Karakteristike prekordijalnih šumova kod nekih patoloških stanja

Patološko stanje	Oblik šuma	Maksimalni zvuk i širenje	Kvaliteta
aortna stenoza	Sistolčki šum poput dijamanta	2. ICP parasternalno desno uz širenje prema vratu	oštar, visokofrekventan
pulmonalna stenoza	poput dijamanta	2. ICP parasternalno lijevo uz širenje prema lijevom ramenu	oštar, visokofrekventan
ASD	poput dijamanta	2. ICP parasternalno lijevo uz širenje prema lijevom ramenu	mekan, srednje frekvencije
koarktacija aorte	poput dijamanta	lijevo infraklavikularno te ispod lijeve skapule	oštar, visokofrekventan
mitralna regurgitacija	holosistolčki	5. ICP u srednjoj klavikularnoj liniji lijevo uz širenje prema lijevoj aksiji	mekan, srednje do niske frekvencije
trikuspidalna regurgitacija	holosistolčki	4. ICP parasternalno lijevo uz širenje prema desnom ramenu	mekan, srednje do niske frekvencije
VSD	holosistolčki	lijevo parasternalno te na apeksu	puhajući
prolaps mitralne valvule	mezosistolčki	5. ICP u srednjoj klavikularnoj liniji lijevo	mekan, visokofrekventan, "krik galeba"
aortna regurgitacija	Dijastolički	3.-4. ICP parasternalno lijevo uz širenje prema apeksu	mekan, visokofrekventan
pulmonalna regurgitacija	protodijastolički stišavajući	2. ICP parasternalno lijevo	mekan, visokofrekventan
mitralna stenoza	middijastolički i teledijastolički	5. ICP u srednjoj klavikularnoj liniji lijevo	mekan, niskofrekventan
arterijski vod (ductus Botalli)	Kontinuirani	kontinuirani šum, poput stroja	mekan, srednje frekvencije
		supra i infraklavikularno lijevo	

ASD - atrijski septalni defekt; ICP - međurebreni prostor (engl. intercostal); S1 - prvi srčani ton; VSD - ventrikularni septalni defekt

U tablici 2 prikazana su patološka stanja uz opis pridruženih specifičnih šumova.

Bezazleni (nedužni, inoentni) šum u nekom razdoblju tijekom djetinjstva ima više od 80 % djece te ga je važno razlučiti od patološkog kako se djeca i roditelji te zdravstveni sustav ne bi nepotrebno opterećivali. Takvi su šumovi odraz hemodinamskih promjena tijekom normalnog rasta i razvoja, a pojačavaju se u stanjima s povišenim metaboličkim potrebama kao što je npr. vrućica te anemije. Nedužni šumovi prikazani su na slici 1. Osim venskog zujanja, koje je kontinuirano te mijenja intenzitet u ovisnosti o okretanju glave, nedužni šumovi su sistolički, ne izazivaju strujanja, mekani su i muzikalni te su bolje čujni u ležećem položaju (1–3).

Strukturna srčana bolest vjerojatnija je ako je šum holosistolički, dijastolički, intenziteta 3 ili glasniji, udružen s klikom, pojačava se u stojećem položaju ili je grub (1–3).

Novorođenče s perzistentnim šumom svakako je potrebno uputiti na ultrazvuk srca, (4) dok je kod veće djece s prekordijalnim šumom koji ima karakteristike nedužnog, uz uredan EKG, vjerojatnost

strukturne srčane greške mala. Međutim, ukoliko postoji dvojba radi li se o patološkom šumu, treba je razriješiti ultrazvučnim pregledom srca (1–3).

## LITERATURA

1. McConnell ME, Adkins SB 3rd, Hannon DW. Heart murmurs in pediatric patients: when do you refer? *Am Fam Physician.* 1999;60(2):558–65.
2. Ford B, Lara S, Park J. Heart murmurs in children: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2022;105(3):250–61.
3. Frank JE, Jacobe KM. Evaluation and management of heart murmurs in children. *Am Fam Physician.* 2011;84(7):793–800.
4. van Vliet JT, Majani NG, Chillo P, Slieker MG. Diagnostic accuracy of physical examination and pulse oximetry for critical congenital cardiac disease screening in newborns. *Children.* 2023;11(1). doi: 10.3390/children11010047.

### Autor za dopisivanje:

**Višnja Tokić Pivac**

Klinika za pedijatriju

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

e-mail: [visnjatokic@yahoo.com](mailto:visnjatokic@yahoo.com)

# Slabije napredovanje na tjelesnoj masi

Mario Mašić\*

**Ključne riječi:** DIJETE; RAST I RAZVOJ; RAZVOJ MIŠIĆA

Slabije napredovanje na tjelesnoj masi jedan je od čestih entiteta s kojim se pedijatri susreću u kliničkoj praksi, bilo radeći u primarnoj, sekundarnoj ili tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti. Slabije napredovanje nije bolest, već simptom, odnosno posljedica koja može biti rezultat različitih nutritivnih, zdravstvenih ili psihosocijalnih poremećaja, a karakterizira ga nemogućnost djeteta da održi ili postigne adekvatan prirast na tjelesnoj masi u skladu s očekivanim standardima. Ovaj problem nije nužno povezan s jednom bolešću, već može biti ukupan rezultat različitih stanja i tegoba. Pravovremena dijagnostika i adekvatan terapijski pristup ključni su za osiguranje pravilnog rasta i razvoja djeteta te smanjenje dugoročnih komplikacija povezanih s pothranjenošću. Kako bi se izbjegla nepotrebna dijagnostička obrada, pedijatar mora poznavati različita fiziološka odstupanja tijekom normalnog rasta i razvoja (1, 2).

## Definicija i kriteriji za procjenu slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi

Slabije napredovanje na tjelesnoj masi najčešće je definirano odstupanjem od očekivanih vrijednosti prirasta na tjelesnoj masi koje su prikazane na standardiziranim krivuljama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, ENGL. *World Health Organization*). Značajni pokazatelji slabijeg rasta uključuju „pad“ preko dvije značajne centilne krivulje; tjelesnu masu ispod 2. centilne krivulje ili Z-score manji od 2 standardne devijacije za dob i spol; tjelesnu masu manju od 80 % za prosječan omjer tjelesne mase i tjelesne visine (TM/TV) (3). Niti jedan

od gore spomenutih kriterija za dijagnosticiranje djece sa slabijim napredovanjem na tjelesnoj masi ne može s potpunom sigurnošću predvidjeti kliničku pothranjenost ili zaostajanje u rastu. Danska studija koja je obuhvatila više od šest tisuća dojenčadi pokazala je da je čak 27 % djece zadovoljilo jedan od kriterija pothranjenosti, ali je samo 3 % djece bilo klinički značajno pothranjeno. Ovi podaci ukazuju na potrebu za pažljivim kliničkim procjenama kako bi se izbjegle nepotrebne dijagnostičke pretrage i istovremeno osiguralo pravovremeno otkrivanje stvarno ugrožene djece (4).

Prilikom procjene slabijeg napredovanja neobično je važno uzeti u obzir prirodne varijacije u rastu djece. Normalan rast nije linearni proces već uključuje razdoblja ubrzanog i usporenog rasta. Tako se, primjerice, između šestog i osamnaestog mjeseca života u neke dojenčadi bilježi prirodni pad na nižu centilnu krivulju, nakon čega slijedi stabilizacija rasta. Ovakav fenomen poznat je kao „*catch-down growth*“. Osim toga, određen dio djece konstitucijski ima usporen rast zbog genetskih faktora, prematuriteta ili prisutnosti određenih sindroma poput sindroma Down te za njih vrijede specifični obrasci rasta koji se mogu pratiti na posebnim standardiziranim krivuljama rasta (1, 2). Prevalencija slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi iznosi 5-10 % u razvijenim zemljama, dok u manje razvijenim regijama taj postotak dostiže i 30 %. U većini slučajeva primarni uzrok je neadekvatan kalorijski unos, dok organski uzroci čine između 15 - 40 % uzroka slabijeg napredovanja. Kada govorimo o organskim uzrocima slabijeg napredovanja, najčešći uzrok su gastroenterološke

\* Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

bolesti koje su odgovorne za otprilike 10 % slučajeva, te kardiološke tegobe koje su prisutne kod 6 % djece sa slabijim napredovanjem na tjelesnoj masi (4, 5, 6).

## Uzroci slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi

Slabiji prirast na tjelesnoj masi može biti posljedica nekoliko patofizioloških mehanizama, dominantno uključujući nedostatan, tj. neadekvatan kalorijski unos, maldigestiju i malapsorpciju te povećane metaboličke potrebe u djeteta. Najčešći uzrok slabijeg napredovanja je nedostatan kalorijski unos. Kod neorganskih uzroka neadekvatnog kalorijskog unosa vrlo često se radi o poteškoćama hranjenja, uključujući poteškoće prilikom dojenja ili hranjenja bočicom, postpartalnoj depresiji u majke, nedovoljnoj edukaciji roditelja o prehranbenim potrebama djeteta ili, u težim slučajevima, zanemarivanju i zlostavljanju djeteta. Organski uzroci neadekvatnog kalorijskog unosa uključuju različite zdravstvene poteškoće, poput kraniofacijalnih anomalija (rascjep nepca) ili neuroloških bolesti koje otežavaju gutanje i hranjenje. U djece s maldigestijom i malapsorpcijom postoji nemogućnost probave i apsorpcije hranjivih tvari. Navedeno se može javiti kod bolesti poput celijakije, cistične fibroze, alergijskih enteropatija te različitih bolesti jetre i metaboličkih poremećaja. Povećane kalorijske potrebe javljaju se u djece s kroničnim bolestima srca, bubrega, pluća, jetre, endokrinološkim poremećajima, malignim bolestima i stanjima koja uzrokuju kroničnu upalu i povećani katabolizam u dječjem organizmu (7).

## Dijagnostički pristup u djeteta sa slabijim napredovanjem na tjelesnoj masi

Procjena djeteta koje slabije napreduje na tjelesnoj masi započinje detaljnom anamnezom koja uključuje analizu prehranbenih navika, obrasce hranjenja, perinatalnu anamnezu te obiteljsku anamnezu s naglaskom na metaboličke i genetske bolesti. Također je važno prikupiti informacije o gastrointestinalnim simptomima, učestalosti evakuacija stolica i mokrenja te mogućim znakovima infekcije. Fizikalni pregled uključuje obavezna antropometrijska mjerenja tjelesne mase, visine i opsega glave, i detaljan fizikalni pregled usne šupljine, vrata, pluća, srca, abdomena, spolovila i pe-

rianalne regije. Laboratorijska obrada je diktirana kliničkom prezentacijom slabijeg napredovanja i uključuje osnovne testove koji se mogu učiniti u okvirima primarne zdravstvene zaštite poput kompletne krvne slike, serumskih elektrolita, koncentracije albumina i upalnih biljega, ali i specifične pretrage poput alergoloških testova, hormonske funkcije štitnjače, specifičnih protutijela vezanih za celijakiju i vrijednost elastaze u stolici kod sumnje na insuficijenciju gušterače. Od slikovnih pretraga koristimo ultrazvučni pregled abdomena, rendgensku sliku prsišta, pasažu probavnog sustava kontrastom i druge pretrage koje su većinom rezervirane za sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu zaštitu (7, 8, 9).

## Liječenje i nutritivna potpora

Liječenje slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi ovisi o uzroku, a glavni cilj je osigurati adekvatan kalorijski unos. Kako bi se omogućila adekvatna skrb i podrška, veliku ulogu uz pedijatra imaju i klinički nutricionisti koji uz posebne alate (trodnevni dnevnik prehrane, 24-satno prisjećanje unosa) mogu procijeniti kalorijski unos u djeteta. Dio bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup te dio ustanova u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti ima mogućnost pružiti potporu djetetu i roditeljima putem multidisciplinarnog pristupa, tj. kroz rad kliničkog nutricionista, radnog terapeuta, kliničkog psihologa i pedijatrijskog gastroenterologa. U slučaju nedostatnog unosa kalorija u dojenačkoj dobi, potrebno je postupno povećati energetske unos, najčešće solidnim namirnicama i hiperkalorijskim dojenačkim pripravcima, dok će se u starijoj dobi preporučiti unos hiperkalorijskih pripravaka prikladnih dobi djeteta. U zahtjevnijim slučajevima, kada oralni unos nije dovoljan ili nije moguć, pribjegava se enteralnoj prehrani putem nazogastrične sonde ili perkutane endoskopske gastrostome (PEG), a u slučaju nemogućnosti korištenja crijeva koristi se parenteralna prehrana putem centralnog venskog katetera. U slučajevima psihosocijalnih problema, važno je osigurati podršku roditeljima i uključiti gore spomenuti multidisciplinarni tim stručnjaka, a prema potrebi dječjeg psihijatra i socijalnog radnika (7, 8, 9).

## ZAKLJUČAK

Slabije napredovanje na tjelesnoj masi u djece složen je klinički problem koji zahtijeva detaljan

anamnestički i klinički pristup. Pravovremena dijagnostika, odgovarajuća terapija i nutritivna potpora mogu značajno poboljšati ishod i smanjiti rizik od dugoročnih posljedica pothranjenosti u djece.

## LITERATURA

1. Bennett WE Jr, Hendrix KS, Thompson RT, Carroll AE, Downs SM. The natural history of weight percentile changes in the first year of life. *JAMA Pediatr.* 2014;168(7):681–682. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.345
2. Lezo A, Baldini L, Asteggiano M. Failure to Thrive in the Outpatient Clinic: A New Insight. *Nutrients.* 2020;12(8):2202. Published 2020 Jul 24. doi:10.3390/nu12082202
3. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl):S15–S26. doi: 10.1177/15648265040251S103
4. Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):109–114. doi:10.1136/adc.2005.080333
5. Gonzalez-Viana E, Dworzynski K, Murphy MS, Peek R; Guideline Committee. Faltering growth in children: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;358:j4219. Published 2017 Sep 28. doi:10.1136/bmj.j4219
6. Franceschi R, Rizzardi C, Maines E, Liguori A, Soffiati M, Tornese G. Failure to thrive in infant and toddlers: a practical flowchart-based approach in a hospital setting. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):62. Published 2021 Mar 10. doi: 10.1186/s13052-021-01017-4
7. Homan GJ. Failure to Thrive: A Practical Guide. *Am Fam Physician.* 2016;94(4):295–299.
8. Gallagher H. Pediatric growth faltering: Evaluation and management in primary care. *JAAPA.* 2023;36(11):1–6. doi:10.1097/01.JAA.0000979524.39905.7f
9. Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. *Am Fam Physician.* 2003;68(5):879–884.

### Autor za dopisivanje:

**Mario Mašić**, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

E-mail: [mario.masic@kdb.hr](mailto:mario.masic@kdb.hr)

# Atypical kawasaki disease in a 10-month-old infant

Nataliya Sherbatyuk<sup>1</sup>, Svitlana Evtysenko<sup>2</sup>

**Key words:** MUCOCUTANEOUS LYMPH NODE SYNDROME; CHILD; FEVER; ECHOCARDIOGRAPHY

Typical clinical signs of Kawasaki disease are a fever lasting more than 5 days, conjunctiva, lymphadenopathy, skin rash, changes in extremities, and mucosal changes (1). In some cases, patients do not meet the classic criteria for Kawasaki disease and are then considered to have an incomplete (atypical) course. According to a recent Australian study, this occurs in 9.6 % of cases (2). The atypical course of the disease occurs more often in infants younger than 6 months and older children. It is suspected based on a fever lasting at least 5 days and only two or three main clinical criteria. Therefore, it is important to suspect Kawasaki disease and prescribe an echocardiogram in all children younger than 6 months of age with a fever of unknown etiology lasting at least 7 days with laboratory signs of systemic inflammation.

We present a clinical case of a 10-month-old boy who was admitted to the infection department of Ternopil Regional Children's Hospital with fever up to 39°C, diarrhea, excitation, conjunctivitis, and a macular papular rash on the trunk, arms, and legs. Manifestations of catarrh were minor. The first symptoms were noted seven days before admission and included a fever up to 39°C, which was accompanied by sweating, rash, and diarrhea. The decrease in temperature after intake of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) was not observed. At the time of hospitalization, the general condition of the child was of medium severity. A periodic (every 6 - 6.5

hours) increase in temperature was maintained. The skin was pale, and elements of papular rashes on the legs remained. Diffuse erythema of the oral mucosa or oropharynx was weakly expressed. The mucous membrane of the conjunctiva was hyperemic, the tongue was bright, the diffuse injection of the sclera was preserved, catarrhal manifestations were insignificant, cervical lymph nodes were sized around 1 cm in diameter during palpation, and painless. Breathing rate was 38-42/minute, and heart rate was 132-138/minute. The stomach was soft, the liver was +1,5 cm, and elastic. Defecation occurred twice a day, the stool was a yellow-green color with a liquid consistency. Leukocytosis was noted (24.5x10<sup>9</sup>/L), neutrophilia (30%), increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) up to 20 mm/h, thrombocytosis (420x10<sup>9</sup>/L), anemia (hemoglobin 110 g/L, hematocrit 31%). Biochemical blood testing revealed hypoproteinaemia (46.0 g/L), albumin level was not determined, C-reactive protein (CRP) was - 162,9 mg/L, level of alanine aminotransferase (ALT) was 17,6 IU/L. In the urine analysis traces of protein were present, leukocytes 3-5 in the field of vision. Echocardiography: apical defect of the interventricular septum - 1 mm, patent foramen ovale (PFO) - 4,5 mm, coronary vessels were unchanged. X-ray of chest organs showed signs of peribronchial infiltration. Taking into account a fever of more than 5 days, conjunctiva, and macular papular rash on the trunk, arms, and legs - a

<sup>1</sup>Department of Children's Diseases and Paediatric Surgery, I Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

<sup>2</sup>Infectious department, Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

diagnosis was made - atypical Kawasaki disease. The patient received (IVIG) intravenous immunoglobulin 2 g/kg for 12 hours, aspirin 30 mg/kg/d for 3 days, then 5 mg/kg/d for 2 months. The peculiarity of this case was the presence of an atypical course of Kawasaki disease in a 10-month-old boy then when according to literature data the atypical course of the disease occurs more often in infants less than 6 months and older children (2). It was examined whether there is a significant difference in detecting anomalies of coronary arteries in the cases of Kawasaki disease and atypical Kawasaki disease. The frequency of coronary artery dilatation is greater in atypical Kawasaki disease compared to classic Kawasaki disease (3). Based on other studies, atypical Kawasaki disease accounts for a large proportion of the total number of cases (4, 5, 6). Although this may lead to a delay in diagnosis, it has not been definitively established whether incomplete imaging is a risk factor for coronary artery anomalies (CAAs). It was noted that coronary artery dilatation was more common in patients who did not meet AHA criteria (3). Is it because coronary artery dilatation may be developing slightly earlier in incomplete cases as compared to classical KD where we have the opportunity to start treatment early? Or is it because the incomplete KD is a virulent subgroup of Kawasaki disease with more predilections for coronary arteries?

It was impossible to find published reviews corroborating this and the number of our cases is too small to demonstrate statistical significance. Studies have shown that the incidence of Incomplete Kawasaki disease is high, and the incidence of coronary artery dilatation is higher in these children (3). Therefore, clinicians should continue to maintain high levels of suspicion, even in the absence of a complete clinical picture of Kawasaki disease.

## REFERENCES

1. Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: a comprehensive review. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018;3:41-45. doi: 10.5114/amsad.2018.74522.
2. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics.* 2014;133(4):1009–1014. doi: 10.1542/peds.2013-2936
3. Vijayan AP, Dinesh KB, Divia Nath KR. Coronary artery dilatation in Incomplete Kawasaki disease. *Indian Pediatr.* 2009;46(7):607-9.
4. Kee-Soo H, Gi Young J, JungHwa L, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2013;172(3):343-9. doi: 10.1007/s00431-012-1891-5
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484
6. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Clinical Cardiology. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150(23):e481-e500. doi: 10.1161/CIR.0000000000001295

### Correspondence to:

**Nataliya Sherbatyuk, MD**

Department of Children's Diseases and Paediatric Surgery

I Horbachevsky Ternopil National Medical University Ternopil, Ukraine

e-mail: [sherbatyuk\\_nu@tdmu.edu.ua](mailto:sherbatyuk_nu@tdmu.edu.ua)

# Arterijska hipertenzija u djece

Maja Vugrinec Mamić<sup>1</sup>, Višnja Tokić Pivac<sup>1</sup>, Marin Petković<sup>2</sup>,  
Maša Davidović<sup>3</sup>, Jakov Mamić<sup>4</sup>

**Ključne riječi:** FAKTORI RIZIKA BOLESTI SRCA; DIJETE; ADOLESCENT; ATEROSKLEROZA

Svrha ovog kratkog priopćenja je naglasiti važnost mjerenja arterijskog tlaka, metode dostupne na svim razinama zdravstvene zaštite, a u svrhu ranog otkrivanja i smanjenja kardiovaskularnih rizika od najranije životne dobi. Primarna hipertenzija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u adolescentnoj dobi (1). Arterijska hipertenzija u pedijatrijskoj populaciji može biti i manifestacija kroničnih bolesti kao što su bubrežne i endokrinološke bolesti te prirodene srčane greške poput stenoze i koarktacije aorte (2). Arterijsku hipertenziju definiramo kao vrijednosti sistoličkog i/ili dijastoličkog arterijskog tlaka  $\geq$  od 95. c. za dob, spol i tjelesnu visinu u tri odvojena posjeta. Važno je naglasiti da bismo svakom zdravom djetetu starijem od 3 godine jednom godišnje trebali izmjeriti arterijski tlak. Glavni preduvjet za ispravno provođenje mjerenja su adekvatna veličina orukvice te uvjeti u kojima se tlak mjeri. Važnost navedenog očituje se u činjenici da će preširoka orukvica dati lažno niske, a preuska lažno visoke vrijednosti arterijskog tlaka. Djeci s visokim rizikom za razvoj hipertenzije (bubrežne bolesti, nedonoščad, prirodene srčane greške) arterijski tlak treba zabilježiti i prije navršene 3 godine, prilikom svakog posjeta ordinaciji (3). Godine 2019. kao dodatak časopisa Medix izdane su Praktične smjernice za dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije u djece i adolescenata (4). Djeci koja uzimaju antihipertenzivnu terapiju, imaju visok rizik za razvoj hipertenzije ili sumnjamo na hipertenziju bijelog ogrtača savjetujemo mjerenje arterijskog tlaka u kućnom okruženju. Za potvrdu dijagnoze i procjena težine stupnja hipertenzije, učinkovitosti liječenja, evaluaciju rezistentne hipertenzije i procjenu obrasca arterijske hipertenzije u oboljelih od

kroničnih bolesti; arterijski tlak mjerimo kontinuirano tijekom 24 sata takozvanim KMAT-om (4). Primarna hipertenzija je multifaktorski uzrokovana, a neki od rizičnih čimbenika za razvoj su prekomjerna tjelesna masa, neprimjeren unos soli, stres i drugi. Obično je riječ o hipertenziji I. stupnja u djece iznad 8. godine života s pozitivnom obiteljskom anamnezom (1). U djece mlađe životne dobi, s visokim vrijednostima arterijskog tlaka, koje se teško reguliraju unatoč poduzetim mjerama liječenja, ili su prisutne komplikacije u trenutku postavljanja dijagnoze treba posumnjati na sekundarnu hipertenziju. Uzroci sekundarne hipertenzije mogu biti renalne parenhimske bolesti, endokrine, kardiovaskularne, pulmonalne ili neurološke bolesti, ili pak se radi o renovaskularnoj hipertenziji (2). Dijagnostički postupak, kao i u drugim kroničnim bolestima, započinje detaljno uzetom anamnezom, fizikalnim pregledom i provođenjem laboratorijskih dijagnostičkih postupaka čiji se obujam razlikuje ovisno o tome sumnjamo li da se radi o primarnoj hipertenziji ili da je ona sekundarno uzrokovana. Osim standardnih laboratorijskih i slikovnih pretraga koji uključuju mjerenje koncentracija enzima i proteina specifičnih za pojedini organski sustav, potrebno je učiniti i procjenu oštećenja ciljnih organa, odnosno proteinurije, opterećenja lijeve klijetke, debljine intime-medije karotidnih arterija, dok se pregledom očne pozadine potvrđuje ili isključuje hipertenzivna

<sup>1</sup> Klinika za dječje bolesti Zagreb, Ulica Vjekoslava Klaića 16, Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3b, Zagreb

<sup>3</sup> Klinički bolnički Centar Zagreb, Ulica Mije Kišpatića 12, Zagreb

<sup>4</sup> Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb

retinopatija. Specifične laboratorijske pretrage za isključenje sekundarnih uzroka hipertenzije obuhvaćaju mjerenje renina i aldosterona, kortizola, kateholamina u serumu i urinu te hormona štitnjače (4). Liječenje ovisi o procjeni težine stupnja hipertenzije, pridruženim komorbiditetima i kroničnim bolestima, duljini trajanja i prisutnosti oštećenja ciljnih organa, postojanju rizičnih čimbenika i vrsti hipertenzije. Promjena životnih navika koja uključuje modifikaciju prehrane, povećanu tjelesnu aktivnost te eliminaciju rizičnih čimbenika poput pušenja temelji su nefarmakološkog liječenja. Medikamentozno liječenje započinjemo kod simptomatske hipertenzije, hipertenzije II. stupnja, kod postojanja oštećenja ciljnih organa, sekundarne hipertenzije, u oboljelih od šećerne bolesti i u djece kod koje se tijekom godinu dana provođenja nefarmakoloških mjera nije uspjela postići regulacija arterijskog tlaka (Slika 1). Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije u djece odobreni u Hrvatskoj su amlodipin, enalapril, ramipril, lisinopril, valsartan, losartan, kandesartan, propranolol i metoprolol (4).

Zaključno, s obzirom na to da aterosklerotski proces započinje već u ranome djetinjstvu, važna je prevencija i eliminacija rizičnih čimbenika dok su promjene na krvnim žilama još uvijek reverzibilne.

## Skraćenice:

KMAT - kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

## LITERATURA

1. Falkner B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension*. 2015;65(5):926–931. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04845
2. Chrysaidou K, Chainoglou A, Karava V, et al. Secondary hypertension in children and adolescents: novel insight. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):37–44. doi: 10.2174/1573402115666190416152820
3. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000001039
4. Herceg-Čavrak V, Šarić D, Kniewald H, et al. Praktične smjernice za dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije u djece i adolescenata. *Medix*. 2019;138(supplement).

## Adresa za dopisivanje:

**Maja Vugrinec Mamić**, dr. med.  
Klinika za dječje bolesti Zagreb,  
Ulica Vjekoslava Klaića 16, Zagreb  
e-mail: [mvugrinec@gmail.com](mailto:mvugrinec@gmail.com)

# Daytime and nighttime incontinence in children: use of a digital bladder diary

Slaven Abdović\*

**Key words:** URINARY INCONTINENCE, URGE; URINARY BLADDER, OVERACTIVE; NOCTURNAL ENURESIS; URINARY BLADDER; CHILD; CONSTIPATION

Urinary incontinence remains a common condition with a significant impact on children's health-related quality of life. Epidemiological studies report an overall prevalence of up to 22 % in children aged 8 to 17 years, with urge incontinence affecting 6 % of the population studied (1). Enuresis, as incontinence while asleep, reaches a maximum 10 % prevalence in 7-year-olds and accounts for an average of 5 % of the population studied (2). Incontinence is often associated with psychosocial problems, stigmatization, and reduced self-esteem. In addition, untreated overactive bladder (OAB), the leading cause of urge incontinence, can contribute to secondary vesicoureteral reflux, recurrent pyelonephritis, and potential kidney damage. Given the low spontaneous recovery rate (15.4 % per year), early diagnosis and structured management are crucial (3).

An accurate medical history is essential to assess the extent of symptoms (4). Classification and differentiation between storage and voiding symptoms as defined by the International Children's Continence Society (ICCS) is necessary for targeted intervention (Table 1). The most accurate and practical approach to assess the severity of symptoms is to use validated and published questionnaires, such as OABSS (5) or parental reports on enuresis (6). In terms of diagnostics, the ICCS highlights the bladder diary as a first-line non-invasive tool of choice in the assessment of the etiology of urinary incontinence and rational

pharmacotherapy. Traditional paper-based diaries present challenges in terms of compliance, accuracy, and interpretation. The introduction of digital bladder diaries significantly improves the user experience by enabling real-time data entry, automated calculations, and standardized output formats, ensuring greater compliance and accuracy. However, moving these tools from research to clinical use requires regulatory approval and compliance with medical device regulations. Certification by the relevant health authorities will ensure safety, reliability, and integration into standard clinical practice, facilitating widespread use in pediatric incontinence management. The BeDry Bladder Diary is an innovative mobile and web-based application designed to improve the accuracy and feasibility of using a digital bladder diary in clinical practice (7). This platform enables comprehensive data collection, including voiding patterns, fluid intake, incontinence episodes, and stool tracking, providing an objective assessment of lower urinary tract function. Using the bladder diary, clinicians can objectively determine bladder capacity (with maximum voiding volume), number of urinations per day, nighttime diuresis, and drinking habits. The Overactivity Index (OI) is a novel, non-invasive marker derived from bladder diary data that calculates the median voided volume normalized to the expected bladder capacity for age (EBC). This index provides a quantifiable measure of bladder overactivity, independent of

---

\*Department of pediatric nephrology, Children's Hospital Zagreb, Zagreb, Croatia

**Table 1.** Classification of storage and voiding signs and symptoms based on ICCS terminology

Symptom type	Description	Related conditions and treatment
<b>Storage dysfunction</b>		
Increased voiding frequency	Urinating 8 times per day and more	<i>Small bladder capacity and overactive bladder (urgency, increased frequency, with or without incontinence)</i>
Urgency	Sudden and unexpected need to urinate.	<i>Extraordinary daytime frequency (increased frequency without incontinence and nighttime symptoms)</i>
Urinary incontinence	Intermittent daytime incontinence is involuntary urine loss while awake.	<i>Nighttime polyuria (enuresis, nocturia)</i>
Intermittent	Enuresis is intermittent incontinence while asleep. It is subdivided into monosymptomatic and nonmonosymptomatic (when daytime symptoms coexist), primary and secondary (incontinence recurs after a sustained dry period of six months or more).	<i>Urinary tract infections (increased frequency, urgency, nocturia, incontinence)</i>
Daytime		<i>Vaginal reflux (postvoid dribble in females)</i>
Urge		<i>Syringocoele in males and significant postvoid residual (postvoid dribble in males)</i>
Postvoid dribble		
Stress		
Giggle		
Enuresis		
Continuous		
Nocturia	Waking up at night to urinate.	
<b>Voiding dysfunction</b>		
Hesitancy	Difficulty in initiating urination when the child is ready to urinate.	<i>Dysfunctional voiding when a child contracts pelvic floor muscles instead of relaxing them during the voiding.</i>
Straining	Intense effort with increased abdominal pressure is needed to start or maintain urination.	<i>Anatomical bladder neck or urethral obstruction.</i>
Week and intermittent flow	Either observed at home or during investigations such as uroflow.	<i>Underactive bladder or spastic urethral sphincter</i>
Decreased voiding frequency	Urinating 3 or less times a day.	

outliers in voiding volume (e.g. first morning or bedtime voiding). A prospective study of 92 pediatric patients with urgency showed that an OI  $\geq 23$  was a significant predictor of OAB symptoms (OR 7.97, 95 % CI 1.97–32.22,  $p = 0.004$ ), which correlated strongly with urgency episodes and maximum cystometric capacity (MCC)/EBC ratio. Importantly, the OI may distinguish patients who require pharmacotherapy (OI  $\geq 23$ ) from those who may benefit from urotherapy alone (8). The integration of the digital bladder diary into the OI calculation offers several clinical advantages: 1) objective assessment by eliminating recall bias and increasing reliability, 2) non-invasive nature reducing the need for urodynamic testing while maintaining diagnostic accuracy, 3) predictive value aids treatment decisions by identifying children who are likely to respond to urotherapy as opposed to children who require pharmacologic treatment, 4) Improved patient engagement with digital interfaces that promotes treatment adherence and enable real-time feedback.

First-line therapy for incontinence starts with standard urotherapy, a non-pharmacological and non-surgical approach to managing lower urinary tract symptoms. This includes patient education

on the causes of incontinence, along with behavioral modifications such as timed urination, proper voiding posture, adequate fluid intake, and avoiding bladder-irritating drinks. For successful treatment, addressing constipation is essential when present. Studies suggest that up to 10 % of children with lower urinary tract symptoms have underlying, untreated constipation (8). This can be assessed using the Rome IV criteria, identifying stool types 1 and 2 on the Bristol Stool Chart, or measuring a transverse rectal diameter  $>3$  cm on ultrasound.

The use of a digital bladder diary in combination with the OI represents a fundamental change in pediatric incontinence management. By providing a standardized, objective, and user-friendly assessment tool, this approach may improve diagnostic accuracy, promote patient compliance, and facilitate personalized treatment decisions. Further multicenter validation studies are needed to confirm the broad applicability of this model in routine pediatric nephrology and urology practice.

## REFERENCES

1. Linde JM, Nijman RJM, Trzpis M, Broens PMA. Prevalence of urinary incontinence and other lower urinary tract

- symptoms in children in the Netherlands. *J Pediatr Urol*. 2019 Apr;15(2):164.e1–164.e7.
2. Merhi BA, Hammoud A, Ziade F, Kamel R, Rajab M. Mono-symptomatic nocturnal enuresis in lebanese children: prevalence, relation with obesity, and psychological effect. *Clin Med Insights Pediatr*. 2014 Mar 5;8:5–9.
  3. Schäfer SK, Niemczyk J, von Gontard A, Pospeschill M, Becker N, Equit M. Standard urotherapy as first-line intervention for daytime incontinence: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Sep 25; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-017-1051-6>
  4. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016 Apr;35(4):471–81.
  5. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. *Urology*. 2006 Aug;68(2):318–23.
  6. Abdovic S, Cuk M, Hizar I, Milosevic M, Jerkovic A, Saraga M. Pretreatment morning urine osmolality and oral desmopressin lyophilisate treatment outcome in patients with primary monosymptomatic enuresis. *Int Urol Nephrol*. 2021 Aug;53(8):1529–34.
  7. Abdovic S. BeDry a digital bladder diary. [cited 2025 Feb 20]. BeDry Bladder Diary. Available from: <https://home.bedry.app>
  8. Abdovic S, Colic M, Stemberger Maric L, Cuk M, Hizar I, Milosevic M. Overactivity index: A noninvasive and objective outcome measure in overactive bladder in children. *J Pediatr Urol*. 2022 Jun 1;18(3):352.e1–352.e7.

**Correspondence to:**

**Slaven Abdovic**, MD, PhD  
Children's Hospital Zagreb,  
Department of pediatric nephrology  
Ul. Vjekoslava Klaića 16  
10000 Zagreb, Croatia  
e-mail: [sabdovic@gmail.com](mailto:sabdovic@gmail.com)